Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Саидов Заурбек Асланбекович
Должность: Ректор
Дата подписания: 13.04.2022 13:16:17
Уникальный программный ключ:
2e8339f3ca5e6a5b4531845a12d1bb5d1821f0ab

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
ФГБОУ ВО «ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра «Факультетская терапия»

Е.Б.Хлебцова, Х.М.Батаев

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

«Клинико фармакологическая характеристика лекарственных препаратов, влияющих на сердечно сосудистую систему»

(учебное пособие в схемах, тестах и задачах)

Грозный 2020

УДК: 615 (075.8)
ББК: 52.81
Д 79

Хлебцова Е.Б., Батаев Х.М. Клиническая фармакология / учебное пособие в схемах, тестах и задачах. – Грозный, изд-во ФГБОУ ВО «Чеченский государвственный университет, 2020. – – 112 с.

Учебное пособие составлено в соответствии с учебным планом и программой по клинической фармакологии для медицинских и фармацевтических ВУЗов по основным темам практических занятий для студентов лечебного и педиатрического факультетов. В методичке рассмотрен раздел: «Клинико фармакологическая характеристика лекарственных препаратов, влияющих на сердечно сосудистую систему»

Учебное пособие может быть использовано также при изучении соответствующих разделов ординаторами и студентами лечебного, педиатрического, медико-профилактического, фармацевтического, стоматологического факультетов и факультета клинической психологии.

Рецензенты:

Сайдулаева М.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»,

Индербиев Т.С., к.м.н., Главный врач ГБУ РКГВВ, г. Грозный

Печатается по решению редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»

© Е.Б.Хлебцова, Х.М.Батаев
© ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистая патология, занимает первое место и в общей структуре болезней и как причина летальности. Для лечения этих заболеваний применяют лекарственные средства, которые и предлагается изучить студентам.

Необходимость создания данного пособия возникла в связи с тем, что раздел фармакологии о лекарственных средствах, влияющих на сердечно-сосудистую систему, является обширным и трудным для изучения. Вместе с тем он является крайне важным, так как включает лекарственные средства, предназначенные для лечения патологии, которая занимает первое место среди общей заболеваемости и смертности. Поэтому от знания фармакологии соответствующих препаратов очень часто зависит жизнь и судьба больного.

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Теоретические вопросы

1. Патогенез сердечной недостаточности
2. Классификация кардиотонических средств
3. Сердечные гликозиды, определение, классификация
4. Механизм действия, основные эффекты сердечных гликозидов
5. Особенности фармакокинетики сердечных гликозидов, сравнительная характеристика.
6. Симптомы гликозидной интоксикации
7. Терапия гликозидной интоксикации
8. Негликозидные кардиотонические средства, общая характеристика.
9. Взаимодействия сердечных гликозидов.

Кардиотонические средства – ЛС, обладающие положительным инотропным действием и применяемые при сердечной недостаточности.

Термином «сердечная недостаточность» обозначают группу различных по механизму развития патологических состояний, при которых сердце постепенно утрачивает способность обеспечивать адекватное кровоснабжение органов и тканей.

Острая сердечная недостаточность отличается от хронической быстро нарастающими явлениями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем (сердечная астма, отек легких и др.). Сердечная астма – приступ тяжелого удушья вследствие острой левожелудочковой недостаточности сердца с «пропотеванием» в ткань легкого серозной жидкости и последующим развитием отека легких.

Схема 1. Патогенез сердечной недостаточности

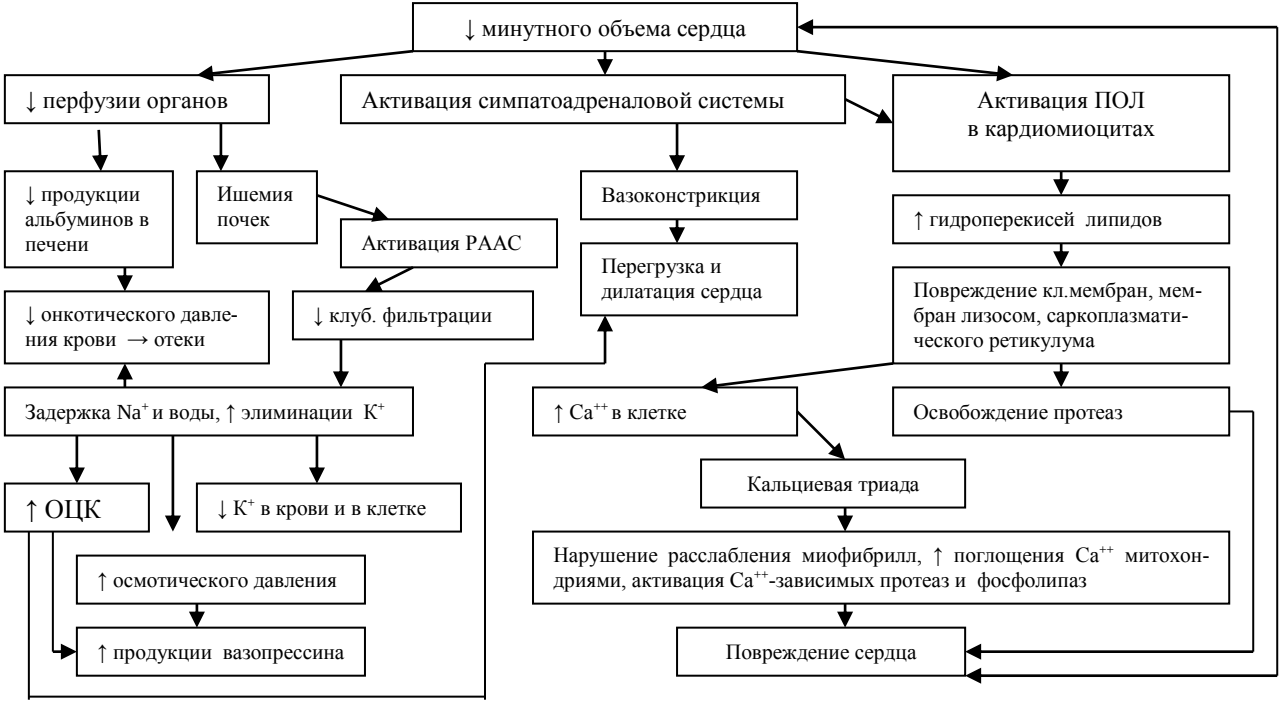
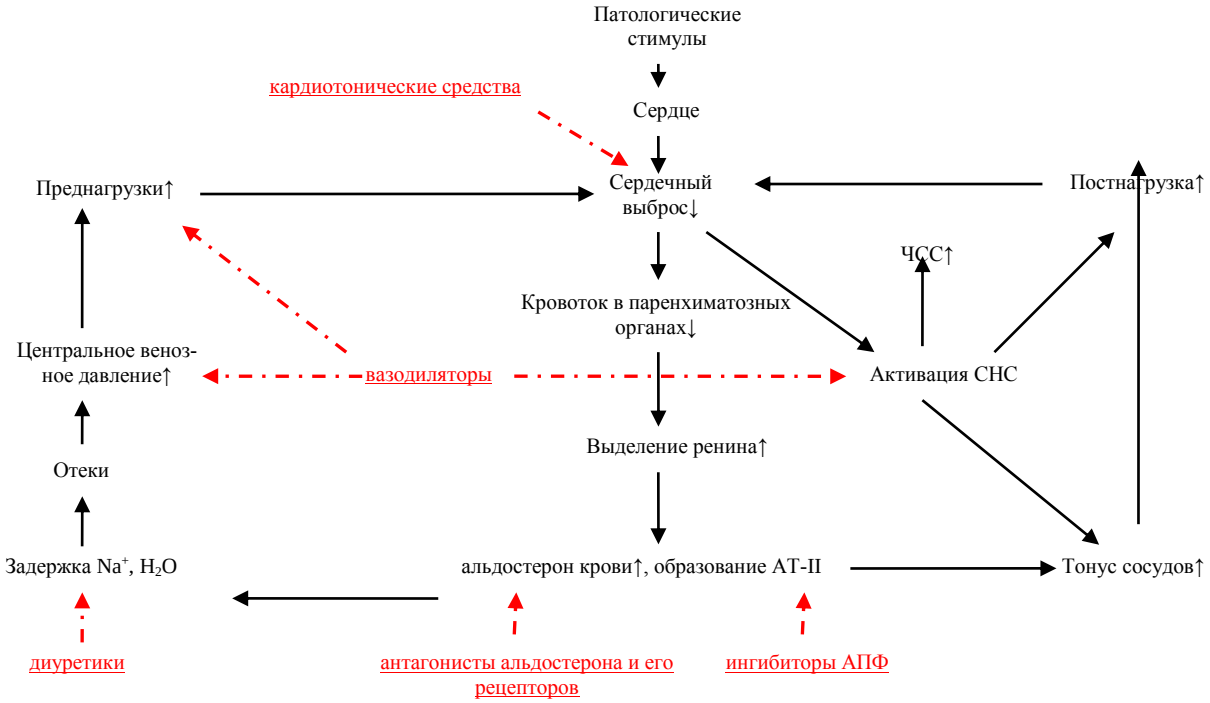
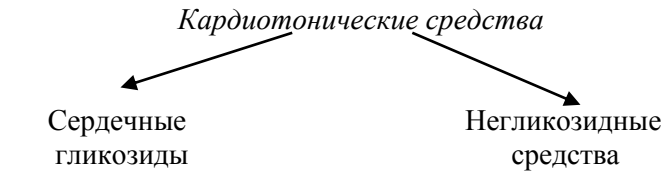


Схема 1. Патогенез сердечной недостаточности





Сердечные гликозиды (греч. Glykys - сладкий) (СГ) – безазотистые соединения растительного происхождения, обладающие кардиотоническим действием на декомпенсированный миокард

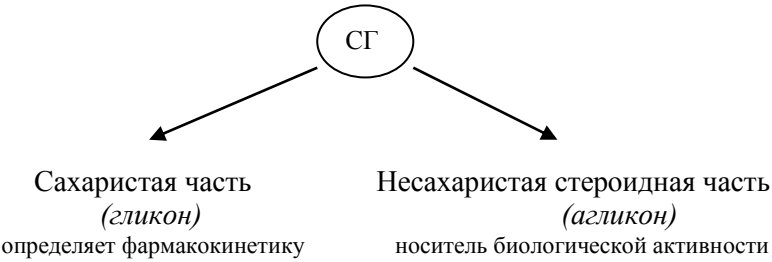


Таблица1

Классификация сердечных гликозидов

Группа	*Особенность химического строения*	*Препараты*
Неполярные липофильные СГ	1 гидроксильная группа в стероидном ядре	Дигитоксин
СГ промежуточной полярности и липофильности	2 гидроксильные группы в стероидном ядре	Дигоксин и целанид
Полярные водорастворимые СГ	4-5 гидроксильных групп в агликоне	Строфантин и коргликон

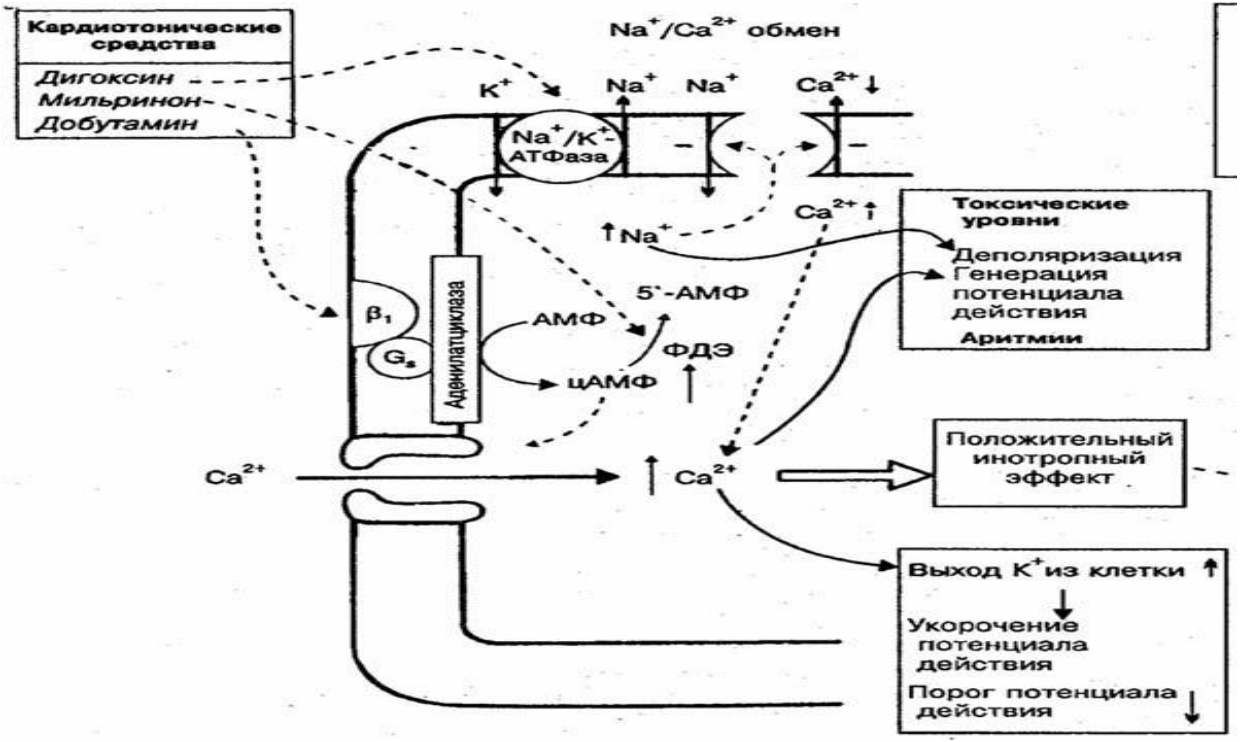


Рис. 1. Механизмы действия кардиотонических средств

Таблица 2

Источники получения сердечных гликозидов и препаратов, выделенных из них

Растения	Препараты, содержащие чистые СГ	Неогаленовые препараты	Галеновые препараты
Наперстянка пурпуровая (листья)	Дигитоксин	Кордигит – очищенный экстракт в таблетках и свечах	Порошок, настой 1:300
Наперстянка шерстистая (листья)	Дигоксин, целанид, метилдигоксин (медилазид, бемекор) - полусинтетический дигоксин	Лантозид – спиртовый раствор суммы гликозидов для приема внутрь	-
Наперстянка ржавая (листья)	-	Дигален-нео – очищенная вытяжка для приема внутрь и введения под кожу	-
Строфант комбе (семена)	Строфантин К	-	-
Ландыши (цветки, листья)	-	Коргликон – водный раствор, содержащий сумму гликозидов, для в/в введения	Настойка 1:10
Горицвет весенний (трава)	-	Адонизид – очищенная вытяжка для приема внутрь	Настой 1:50; 1:30; 1:20

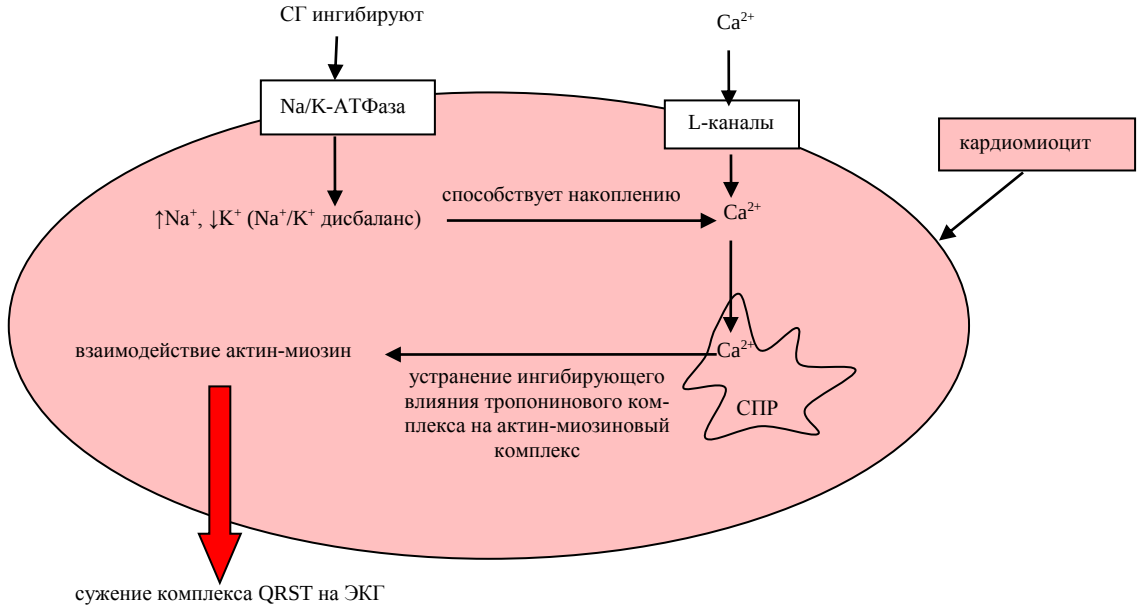
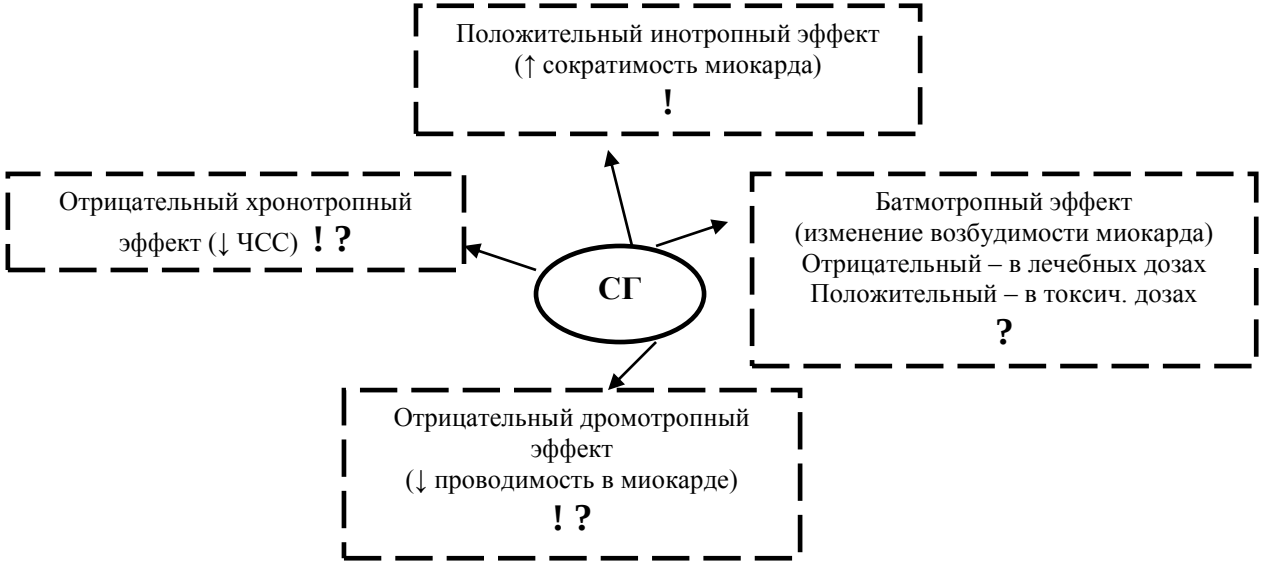


Рис. 2. Механизм действия сердечных гликозидов

Схема 2

Фармакологические эффекты сердечных гликозидов



! – положительный эффект для клинического применения

? – эффект, который может приводить к нежелательным результатам

Таблица 3

Классификация сердечных гликозидов по скорости наступления и длительности действия

Показатель	Длительного действия	Средней продолжительности действия		Относительно короткого действия	
	Дигитоксин	Дигоксин	Целанид	Строфантин К	Коргликон
Всасывание из ЖКТ (%)	95-100	50-70	≈ 40	Не всасываются, вводят только в/в	
Связь с белками плазмы крови (%)	95	20-30	20-30	О	Низкая
Начало действия: внутрь в/в	2-4ч 30 мин	1-2ч 10-20 мин	1ч 10 мин	- 5-10 мин	- 5-10 мин
Максимальный эффект: внутрь в/в	8-12 ч 48 ч	4-8 ч 2-4 ч	4-6 ч 2-4 ч	- 30 мин -2 ч	- 15-30 мин
Квота элиминации (%)	7	15-20	20-25	40-50	100
Период полуэлиминации	7 сут	1,5-2 сут	1-2 сут	24 ч	6-8 ч
Длительность действия после отмены	До 21 дня и более	До 7 дней	До 7 дней	2-3 дня	Не более суток

Таблица4

Показания к применению сердечных гликозидов

1.	Как средство скорой помощи при острой сердечной недостаточности (лучше всего назначать внутривенно быстро действующие СГ – строфантин и коргликон).
2.	При хронической сердечной недостаточности (целесообразнее назначать длительно действующие СГ – дигитоксин, дигоксин, целанид).
3.	СГ назначают при некоторых видах предсердных (суправентрикулярных) нарушений ритма (как средства второго выбора при суправентрикулярной тахикардии, мерцательной и пароксизмальной тахикардии, а также при трепетании предсердий). В данном случае используется влияние сердечных гликозидов на проводящую систему, в результате снижается скорость проведения импульса через АВ-узел.
4.	С профилактической целью СГ применяют в стадии компенсации у больных с пороком сердца перед предстоящей обширной хирургической операцией, перед родами и т.д.

Таблица 5

Побочные эффекты сердечных гликозидов

Кардиальные	Экстракардиальные
• Желудочковая экстрасистолия (би- и тригеминии) • АВ блокады • Брадикардия • Пароксизмальная предсердная тахикардия в сочетании с АВ блокадами	• тошнота, рвота (избыток дофамина на триггерной зоне рвотного центра) • понос (повышенный тонус блуждающего нерва) • снижение аппетита (избыток норадреналина в пищевом центре гипоталамуса) • проникают через ГЭБ, что вызывает психотические реакции • нарушение зрения (снижение остроты, нарушение восприятия спектра (ксантопсия – предметы кажутся окрашенными в желтый цвет), лекарственный дальтонизм, выпадение полей зрения)

Таблица 6

Противопоказания к назначению сердечных гликозидов

Абсолютные	***Относительные***
• Интоксикация сердечными гликозидами или подозрение на нее • Атриовентрикулярная блокада 2-3 степени • Аллергические реакции	• Синдром слабости синусного узла • Синусовая брадикардия (менее 50 в мин) • Мерцание предсердий с редким ритмом (мерцательная брадиаритмия) • Атривентрикулярная блокада 1 степени • Желудочковые аритмии • Тяжелая гипертоническая болезнь • Ишемическая болезнь сердца • Хроническое легочное сердце • Гипокалиемия • Гиперкальциемия • Почечная недостаточность • Дыхательная недостаточность 2-3 степени

Таблица7

Состояния, предрасполагающие к развитию дигиталисной интоксикации

1.	Молодой и пожилой возраст
2.	Ишемия миокарда
3.	Патология почек
4.	Гипоксия, ацидоз
5.	Гипокалиемия, гипокалигистия
6.	Гипотиреоз
7.	Патология печени
8.	Гиперкальциемия
9.	Миокардиты
10.	Гипомагниемия

Таблица8

Признаки передозировки и меры, направленные на снижение интоксикации сердечных гликозидов

Признаки передозировки	*Меры помощи*
Предтоксическая фаза	
1. Нарастающая брадикардия 2. ↓ ударного и минутного объемов сердца 3. ↓ AV проводимости 4. ↓ диуреза 5. ↑ венозного давления 6. ↑ тонуса артерий (ускорение высвобождения катехоламинов) 7. ↑ пред- и постнагрузки и ухудшение кровоснабжения сердца	1. Отмена СГ 2. Препараты, ↓ всасывание СГ из ЖКТ: активированный уголь, холестирамин, солевые слабительные 3. Препараты, связывающие СГ, циркулирующие в крови – унитиол (донатор SH-групп) 4. Препараты, устраняющие нарушение в калиевом балансе – поляризующая смесь (калия хлорид + глюкоза + инсулин), калия хлорид, панангин
Токсическая фаза В основе – резкий сдвиг внутриклеточного баланса ионов: уровня Ca^{++}, Na^{+}, K^{+} за счет блокады Na^{+},K^{+}АТФ-азы: гипосистолия, предсердные экстрасистолы, атриовентрикулярная блокада, ↑ВД, ↑АД, затем ↓ АД	
8. Кардиальные нарушения: на ЭКГ – удлинение интервала PQ, ↓ST, инверсия T; экстрасистолы, атриовентрикулярная блокада; боли в сердце 9. Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, диарея 10. Неврологическая симптоматика: головная боль, расстройства зрения, цветоощущения; мышечная слабость, бред, судороги.	5. Препараты, ↓ уровень Ca^{2+} в крови и миокарде – трилон В, натрия цитрат 6. Антиаритмические средства - дифенин, атропин, лидокаин, верапамил и др. 7. Оксигенотерапия 8. Седативные средства 9. Противорвотные препараты (метоклопрамид) 10. Мезатон

Таблица9

Механизмы действия негликозидных кардиотонических средств

Фармакологическая группа	*Представители*	*Механизм действия*
Агонисты β_1-адренорецепторов	Добутамин	Стимуляция β_1-адренорецепторов → G_s → активация аденилатциклазы → ↑ цАМФ → ↑Ca^{++}
	Дофамин	Стимулирует различные типы дофамино- и адренорецепторов. Стимуляция $Д_1$-адренорецепторов → G_s → активация аденилатциклазы → ↑ цАМФ → ↑Ca^{++} Стимуляция $Д_2$-адренорецепторов → G_i → блокада аденилатциклазы → ↓ цАМФ → ↓Ca^{++}
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Производные бипиридина – амринон, милринон	Блокада фосфодиэстеразы III (ответственной за гидролиз цАМФ) →↑ цАМФ → ↑Ca^{++}
	Производные имидазола – эноксимон, пироксимон	
	Производные бензимидазола – пимобендан, левосимендан	Блокада фосфодиэстеразы, сенситизация актомиозина к ионам кальция
Симпатомиметические амины	Преналтерол, ксамотерол	Стимуляция β_1-адренорецепторов и усиление высвобождения норадреналина
Препараты смешанного действия	Веснаринон, форсколин	Открытие потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов, блокада фосфодиэстеразы III

Таблица 10

Сравнительная характеристика эффектов дофамина в зависимости от дозы

Доза (мкг/кг)	Рецептор	Эффект
1-2	Возбуждение $Д_1$-рецепторов	Расширение почечных и мезентериальных сосудов без ↑ работы сердца
3-5	Возбуждение $Д_1$-рецепторов и β_1-адренорецепторов	Стимуляция работы сердца без тахикардии, ↑ почечного кровотока, АД не меняется
8-10	Возбуждение $Д_{1-2}$-рецепторов, β_1- и α-адренорецепторов	↑ работы сердца, ↑ АД, тахикардия

ЗАДАНИЯ
для программированного контроля знаний

1. *В каких растениях содержатся СГ:*
    1. ландыш
    2. красавка
    3. дурман
    4. наперстянка
    5. горицвет
2. *Какой препарат не относится к препаратам наперстянки?*
    1. дигоксин
    2. коргликон
    3. целанид
3. *Препарат наперстянки шерстистой:*
    1. дигитоксин
    2. целанид
    3. дигоксин
    4. коргликон
4. *Препарат ландыша:*

1. коргликон
2. целанид
3. адонизид
4. дигоксин

5. *Адонизид:*
    1. препарат ландыша
    2. препарат горицвета
    3. препарат строфанта
6. *Механизм действия сердечных гликозидов:*
    1. блокада кальциевых каналов
    2. активация кальциевых каналов
    3. блокада Na^+ /$К^{++}$АТФ-азы кардиомиоцитов
    4. блокада β-адренорецепторов сердца
7. *Интракардиальный эффект СГ:*
    1. положительный инотропный
    2. нормализация артериального давления
    3. положительный хронотропный
    4. увеличение диуреза
    5. положительный дромотропный.
8. *Как влияют СГ на частоту сердечных сокращений:*
    1. увеличивают
    2. уменьшают
    3. не влияют
9. *Изоланид применяют при:*
    1. гипертоническом кризе
    2. брадикардии
    3. стенокардии
    4. атеросклерозе
    5. сердечной недостаточности
10. *При хронической сердечной недостаточности применяют:*
    1. изосорбида динитрата
    2. клофелин
    3. строфантин
    4. дигитоксин
    5. анаприлин
11. *Фармакологические эффекты СГ:*

1. усиление сердечных сокращений, увеличение частоты сердечных сокращений, увеличение атриовентрикулярной проводимости, уменьшение отеков

2. усиление сердечных сокращений, уменьшение частоты сердечных сокращений, замедление атриовентрикулярной проводимости, уменьшение отеков

3. ослабление и учащение сердечных сокращений.

12. При остройсердечной недостаточности применяют:

1. коргликон
2. целанид
3. строфантин
4. дигитоксин

13. Характерные побочные эффекты СГ:

1. брадикардия
2. лейкопения
3. атриовентрикулярные блокады
4. экстрасистолы
5. отеки

14. Отметить средства, применяемые при интоксикации СГ:

1. калия хлорид
2. унитиол
3. трилон Б
4. кальция глюконат
5. кальция хлорид

15. Что характерно для строфантина К?

1. полностью всасывается из ЖКТ
2. почти не всасывается из ЖКТ
3. вводится только внутривенно
4. начало действия через 2-5 мин
5. длительность циркуляции в крови 1-3 дня
6. длительность циркуляции в крови 2-3 недели.

16. Что характерно для дигитоксина?

1. всасывается из ЖКТ почти полностью
2. всасывается из ЖКТ только 30 % препарата
3. начало действия через 3 часа
4. начало действия через 15-20 мин

5. длительность циркуляции в крови 2-3 недели
6. длительность циркуляции в крови 1-3 дня.

17. СГ, действуя на сердце, увеличивают:

1. автоматизм
2. атриовентрикулярную проводимость
3. сократимость
4. частоту сокращений сердца.

18. Основные эффекты, наблюдаемые при применении СГ:

1. увеличение систолического объема сердца.
2. уменьшение преднагрузки на сердце
3. тахикардия
4. брадикардия
5. уменьшение отеков
6. уменьшение одышки
7. уменьшение диуреза
8. увеличение диуреза

19. Препараты, применяемые для лечения острой сердечной недостаточности:

1. дигитоксин, строфантин, инсулин
2. строфантин, дигоксин, глюкагон, инсулин
3. коргликон, строфантин, добутамин, амринон

20. Негликозидный кардиотонический препарат, стимулирующий β-адренорецепторы:

1. дофамин
2. глюкагон
3. добутамин
4. амринон.

ЗАДАНИЯ
для самостоятельной работы

Задание 1. Выписать в рецептах:

1. СГ для лечения хронической сердечной недостаточности.
2. СГ из листьев наперстянки шерстистой
3. СГ из листьев майского ландыша

4. СГ из семян африканских лиан
5. Препарат горицвета в виде настоя.
6. Препарат из травы весеннего горицвета
7. Негликозидный кардиотонический препарат из группы ингибиторов фосфодиэстеразы
8. Негликозидный кардиотонический препарат из группы адреномиметиков

Задание 2. Провести фармакотерапевтический анализ препаратов с последующей коррекцией рецептов.

1. Выписать 10 таблеток, содержащих по 0,1 мг дигитоксина. Назначить по 3 таб. 4 раза в день.
   Rp: Digitoxini 0,001 № 10
   S. По 3 таб.4 раза в день.
2. Выписать 50 таблеток, содержащих по 0,25 мг дигоксина. Назначить по 1 таб. 3 раза в день.
   Rp: Tab. Digoxini 0,00025
   D.S. По 1 таб. 3 раза в день.
3. Выписать 5 ампул, содержащих по 1 мл 0,025% раствора дигоксина. Вводят в/в медленно по 1 мл.
   Rp: Digoxini 0,025% - 1 ml
   D.t.d. № 5
   S. Вводят медленно в/в по 1 мл.
4. Выписать 2 флакона, содержащих 10 мл 0,05% раствора целанида. Назначить по 10 капель 1 раз в день.
   Rp: Sol. Celanidi 0,05% - 10 ml
   D.t.d. № 2 in flaconis
   S. Назначить по 10 капель 1 раз в день.
5. Выписать 5 ампул, содержащих по 1 мл 0,05% раствора строфантина. Вводить в/в по 1 мл 3 раза в день.
   Rp: Sol. Strophanthini 0,05% - 1 ml
   D.S. Вводить в/в медленно по 1 мл 3 раза в день.

Задание 3. Из перечисленных лекарственных средств выберите кардиотонические средства из группы сердечных гликозидов. Напишите их латинское название, форму выпуска и дозу.

Вариант 1 Вариант 2 Вариант 3

1. Коразол	1. Дигитоксин	1. Коргликон
2. Кордипин	2. Корвалол	2. Ланикор
3. Лантозид	3. Строфантин	3. Кордиамин
4. Кортизон	4. Цититон	4. Адонис-бром
5. Кордиамин	5. Адонизид	5. Целанид
6. Дигитоксин	6. Апрофен	6. Корвалол
7. Строфантин	7. Пирацетам	7. Коразол

Задание 4. Разделите фармакологические свойства СГ на положительные и отрицательные.

1. Повышение сократимости миокарда
2. Гипокалиемия
3. Удлинение диастолы
4. Резкая брадикардия
5. Внезапное уменьшение диуреза
6. Замедление предсердно-желудочковой проводимости
7. Усиление диуреза
8. Повышение активности центра блуждающего нерва
9. Увеличение ударного объема сердца
10. Повышение скорости кровотока
11. Тошнота, рвота, нарушение ритма

Задание 5. Укажите направленность действия СГ

Параметры деятельности сердца и гемодинамики	*Направленность действия*
Систола (сила и продолжительность)	
Диастола (продолжительность)	
Ударный и минутный объемы	
Проведения импульса по проводящей системе	
Венозное давление	
Объем циркулирующей крови	
Кровоснабжение паренхиматозных органов	

Задание 6. Заполните таблицу, распределив СГ по группам в зависимости от силы и продолжительности действия, а также по всасываемости из ЖКТ.

СГ сильного, быстрого и короткого действия	СГ сильного, медленного и длительного действия	СГ средней силы и продолжительности	СГ с хорошей всасываемостью	СГ с плохой всасываемостью.

Задание 7. Какие изменения в деятельности сердца происходят под влиянием СГ?

Вариант ответа	Сократимость	Частота сердечных сокращений	Проводимость	Автоматизм
А	Увеличивается	Увеличивается	Увеличивается	Увеличивается
Б	Увеличивается	Уменьшается	Уменьшается	Увеличивается
В	Уменьшается	Уменьшается	Уменьшается	Уменьшается

Задание 8. Выпишете рецепты на перечисленные комбинации лекарственных средств:

1. дигитоксин + фуросемид
2. дигитоксин + кальция хлорид
3. дигитоксин + калия хлорид
4. целанид + изадрин

Сделайте заключение о последствиях взаимодействия в организме одновременно назначенных лекарственных средств. Дайте рекомендацию о целесообразности применения этой комбинации.

Задание 9. Выберите среди перечисленных лекарственных средств такие, которые применяются при токсическом действии сердечных гликозидов, укажите их групповую принадлежность и механизм их лечебного действия.

Перечень препаратов: дихлотиазид, дифенин, эфедрин, калия хлорид, панангин, кофеин, унитиол, камфора, анаприлин, атропин, танин, трилон Б, цитрат натрия.

Задание 10. Задачи

Ситуационные задачи

1. Больной с постревматическим пороком сердца принимает длительное время лекарственное средство. Неожиданно появились резкая слабость, боль в области сердца, ощущение перебоев, тошнота, рвота. Определите препарат, которым проводилось лечение основного заболевания. Объясните причину возникших явлений. Меры помощи в слоившейся ситуации.
2. Больная с пороком сердца, принимавшая амбулаторно сердечные гликозиды, поступила в гинекологическое отделение с маточным кровотечением. Было перелито 400 мл крови и 20 мл 10% раствора хлорида кальция. Внезапно появились боли в сердце, ощущение перебоев в его работе. Причина возникновения осложнений.

Задачи на определение препарата или фармакологической группы

3. Сердечный гликозид длительного действия с выраженными кумулятивными свойствами. Содержится в листьях наперстянки пурпурной. Выписать рецепт.
4. Сердечный гликозид быстрого, непродолжительного действия, со слабо выраженными кумулятивными свойствами. Хорошо растворим в воде, плохо всасывается в ЖКТ. Содержится в семенах африканских лиан. Выписать рецепт.
5. Препарат применяется у больных, предъявляющих жалобы на одышку, сердцебиение при нагрузке, отеки. Очень хорошо всасывается в ЖКТ. Кардиотоническое действие проявляется через 3 часа. Максимальный лечебный эффект наступает через 10-12 часов. После однократного приема его следы остаются в организме даже через 20 дней. Назвать средство.
6. Сердечный гликозид, содержащийся в наперстянке шерстистой. Показан при хронической сердечной недостаточности, пароксизмальных наджелудочковых аритмиях. Препарат способен проникать через плаценту. Обладает незначительными кумулятивными свойствами. Доза и продолжительность лечения строго индивидуальны.
7. Препараты растительного происходжения, оказывающие избирательное действие на сердце. Под влиянием терапевтических доз изменяются все основные функции сердца, а тименно: усиливается систола сердца, сокращение становится более энергичеым и быстрым, удлиняется диастола, наблюдается урежение сенрдечного ритма, что создает наиболее экономный режим работы сердца, - и все это происходит без увеличения потребления им кислорода.
8. Эти препараты используются в качестве антидота при передозировке сердечных гликозидов, с некоторыми мочегонными препаратами, при аритмиях сердца и гипокалиемии.
9. По химической структуре препарат является катехоламином. Оказывает специфическое дозозависимое влияние на дофаминовые рецепторы, стимулирует также адренорецепторы, что связано с его способностью высвобождать норадреналин из пресинатических депо. Широко используется при кардио-

генном шоке. Вводят в вену капельно в 5% растворе дектрозы или изотоническом растворе натрия хлорида.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сердечная недостаточность является одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. В основе данной патологии лежит нарушение сократительной функции миокарда в связи с дистрофическими, биохимическими изменениями его рабочих мышц.

Сердечная недостаточность может развиться в результате:

- уменьшения массы нормально функционирующей сердечной мышцы;
- перегрузки объемом;
- перегрузки давлением.

Уменьшение массы нормально функционирующей сердечной мышцы возникает при поражении миокарда некротического, воспа- лительного характера (миокардиты, миокардиодистрофии, ИБС, кардиомиопатии). Перегрузка объемом развивается вследствие обратного тока крови при пороках сердца (недостаточность митрального или аортального клапанов), усиления притока крови при артериовенозных шунтах. Перегрузка давлением возникает в случае препятствия току крови у больных со стенозом аорты или легочной артерии, при артериальной гипертензии. Основные патогенетические звенья хронической сердечной недостаточности (ХСН) представлены на схеме 3.1.

Таким образом, исходя из патогенеза сердечной недостаточности, основные направления терапии ХСН должны быть следующие.

• Снижение избыточной активации симпатоадреналовой и ренинангиотензин-альдостероновой систем (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона).

• Воздействие на почечное звено сердечной недостаточности (ограничение поступления Na+ и воды в организм, применение диуретиков).
• Снижение периферического сосудистого тонуса (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, вазодилататоры).
• Нормализация сердечного выброса (кардиотонические средства, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы).

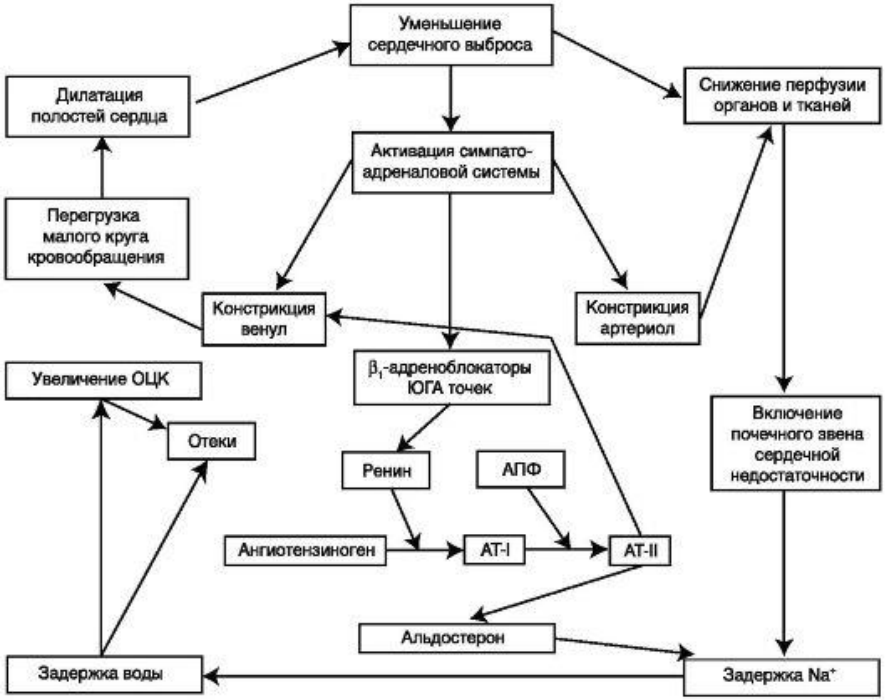


Схема 3.1. Основные патогенетические звенья хронической сердечной недостаточности:
ОЦК - объем циркулирующей крови; АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; АТ - ангиотензин; ЮГА - юкстагломерулярный аппарат

Выбор медикаментозной терапии основывается на стадии недостаточности кровообращения и функциональном классе сердечной недо- статочности в соответствии с Национальными реко-

мендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2006).

Основные цели лечения хронической сердечной недостаточности

• Устранение симптомов ХСН.

• Замедление прогрессирования ХСН и защита органов-мишеней (сердце, мозг, почки, сосуды).

• Повышение качества жизни.

• Снижение количества и продолжительности госпитализаций и, соответственно, расходов на лечение.

• Улучшение прогноза.

Классификация средств для лечения хронической сердечной недостаточности

• Основные:

1. И нгибиторы АПФ.
2. β-адреноблокаторы и смешанные адреноблокаторы.
3. Диуретики.
4. Антагонисты альдостерона.
5. Сердечные гликозиды.
6. Блокаторы рецепторов ангиотензина II.

• Дополнительные:

1. Статины.
2. Антикоагулянты.

• Вспомогательные:

1. Периферические вазодилататоры (нитраты).
2. Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые).
3. Антиаритмические средства.
4. Антиагреганты.
5. Негликозидные кардиотоники.

ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К группе основных лекарственных средств, используемых для лечения ХСН, относятся препараты, влияние которых на клини-

ческую картину, качество жизни и прогноз доказаны и не вызывают сомнений.

Классификации сердечной недостаточности по стадиям заболевания и функциональному классу (NYHA)

Классификация Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко, Г. Ф. Ланга				Классификация NYHA	
Стадия	Описание			ФК	Описание
I	Начальная, скрытая недостаточность кровообращения (НК), проявляющаяся только при физической нагрузке в виде одышки, тахикардии, чрезмерной утомляемости. Гемодинамика не нарушена			I	Больные с сердечной патологией, которая не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает чрезмерной усталости, сердцебиения, одышки
II	Выраженная длительная ПК с нарушениями гемодинамики (застой в большом и/или малом кругах кровообращения) выражены в покое	IIA	Признаки НК становятся почти постоянными или появляются при очень легкой нагрузке, нарушения гемодинамики выражены умеренно лишь в одном из отделов сердечно-сосудистой системы (в большом или малом кругах кровообращения)	II	Больные с сердечной патологией, которая приводит к некоторому ограничению физической активности. В покое самочувствие хорошее. Обычная физическая нагрузка вызывает чрезмерную усталость, сердцебиение, одышку
		IIБ	Застойные явления выражены как в малом круге кровообращения, так и в большом. Выраженные гемодинамические нарушения	III	Больные с сердечной патологией, которая существенно ограничивает их физическую активность. В покое самочувствие хорошее. Небольшая физическая нагрузка вызывает чрезмерную усталость, сердцебиение, одышку
III	Недостаточность всего сердца. Выраженные явления застоя, значительное нарушение обмена веществ и функций других органов. Наличие необратимых структурных и морфологических изменений в органах			IV	Больные с сердечной патологией, которые не переносят никакой нагрузки без ухудшения самочувствия. Субъективные проявления сердечной недостаточности могут возникать даже в состоянии покоя. Любая физическая нагрузка приводит к ухудшению состояния

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

- Каптоприл (Капотен).
- Эналаприл (Энап).
- Периндоприл (Престариум).
- Лизиноприл (Диротон).
- Фозиноприл (Моноприл).
- Спираприл (Квадроприл).
- Квинаприл (Аккупро).
- Рамиприл (Тритаце).

В настоящее время иАПФ рассматриваются как основные препараты в терапии ХСН. Вопросы, связанные с классификацией, механизмом действия иАПФ на клеточном уровне подробно рассматриваются в предыдущей лекции. Результатом снижения

содержания ангиотензина II и накопления брадикинина является артерио- и венодилатация. Расширение артериол приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и постнагрузки. Следствием расширения вен является снижение венозного возврата и преднагрузки. Увеличение в тканях сосудорасширяющих кининов (брадикинина), в частности, в почках, приводит к дилатации почечных сосудов и, следовательно, улучшению почечного кровотока. Вследствие этого увеличивается фильтрация, повышается выведение избыточного количества Na+ и воды, снижается ОЦК и, как следствие, уменьшается венозный возврат. Уменьшение содержания альдостерона также приводит к увеличению выведения Na+ и воды.

Таким образом, при лечении иАПФ у больных с сердечной недостаточностью снижается давление в венах, правом предсердии, легочной артерии, легочных капиллярах, общее периферическое сопротивление. Вторично возрастает фракция выброса, ударный объем. Частота сердечных сокращений не меняется или урежается, снижается содержание катехоламинов.

Кроме того, через 3-4 недели постоянного применения иАПФ в целевых дозах начинает происходить регрессия ремоделирования сосудов и миокарда, обусловленная уменьшением влияния ангиотензина II на специфические рецепторы в этих тканях. В результате развивается дополнительное снижение ОПСС и редуцируются явления гипертрофии миокарда.

Ингибиторы АПФ показаны всем больным с ХСН при любой этиологии и стадии процесса. Препараты эффективны от начальных признаков заболевания (включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка) до самых поздних стадий декомпенсации. Они улучшают клиническую

Таблица **3.1.** Особенности применения ингибиторов АПФ с максимальной степенью доказанности при ХСН (по данным рандомизированных клинических исследований)

Особенности применения	Препарат								
	Каптоприл	Эналаприл	Периндоприл	Лизиноприл	Фозиноприл	Спираприл	Квинаприл	Рамиприл	Трандолаприл
ХСН начальная, I ФК	+	+							
ХСН клинически выраженная, II ФК	+	+	+	+	+	+	+		
ХСН тяжелая, III–IV ФК		+							
Профилактика ХСН	+		+	+	+			+	
Профилактика ХСН у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе ИБС)			+					+	
Профилактика ХСН у больных, перенесших ИМ	+		+		+			+	
Профилактика ХСН у больных с ИБС и сохранной функцией сердца			+					+	–

картину заболевания, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных с ХСН, т. е. позволяют достичь всех пяти целей лечения ХСН. Использование иАПФ снижает летальность больных, страдающих ХСН III ст. Особенности применения различных иАПФ при ХСН представлены в табл. 3.1.

При назначении иАПФ больным с ХСН следует учитывать, что данное заболевание оказывает значимое влияние на фармакокинетику этих препаратов, что обусловлено снижением их абсорбции из ЖКТ и объема распределения, нарушением биотрансформации и выведения из организма. Влияние ХСН на фармакокинетику иАПФ представлено в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Особенности фармакокинетики некоторых ингибиторов АПФ при ХСН (Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г., 2005)

Препарат	Всасывание	Метаболизм	Почечная элиминация
Каптоприл	–	–	Снижена из-за вторичного воздействия препарата на функцию почек
Эналаприл	Снижено	Замедлено образование активного метаболита	Снижена при снижении функции почек
Лизиноприл	Замедлено	–	Снижена при снижении функции почек
Цилазаприл	–	Замедлено образование активного метаболита	Снижена при снижении функции почек
Квинаприл	Нет данных	Нет данных	Снижена при снижении функции почек
Рамиприл	Нет данных	Замедлено образование активного метаболита	Увеличена
Фозиноприл	Не изменено	Не изменен	Не изменена

Терапию ингибиторами АПФ следует начинать с назначения малых доз в связи со снижением функции почек у многих больных с ХСН. После приема первой дозы в течение нескольких часов необходимо контролировать АД. Если снижение АД будет больше 20 мм рт. ст., дозу необходимо уменьшить или увеличить интервал между приемами препарата. Титрование дозы осуществляется не чаще одного раза в 2-
3 дня (а при системной гипотензии не чаще одного раза в неделю) до достижения оптимальной (средней терапевтической) дозы. В случае гипотензии начальные дозы препаратов необходимо уменьшить в 2 раза. Рекомендуемые дозы препаратов представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3. Начальные, средние терапевтические и максимальные дозы ингибиторов АПФ, используемые для лечения ХСН (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности, второй пересмотр, 2006)

Препарат	Начальная доза, мг	Терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг	Кратность назначения
Каптоприл	6,25	25	50	2–3 раза в сутки
Эналаприл	2,5	10	20	2 раза в сутки
Квинаприл	5,0	10–20	40	1–2 раза в сутки
Лизиноприл	2,5	10	20	1 раз в сутки
Рамиприл	2,5	5	5	2 раза в сутки
Периндоприл	2	4	8	1 раз в сутки
Фозиноприл	5	10–20	20	1–2 раза в сутки
Беназеприл	2,5	5	10	2 раза в сутки
Трандолаприл	0,5–1	4	8	1 раз в сутки
Цилазаприл	0,5	1	2,5	1 раз в сутки
Спираприл	3	3	6	1 раз в сутки

Критериями положительного терапевтического действия препаратов при ХСН являются: улучшение клинического состояния боль- ных (уменьшение одышки, увеличение переносимости физической нагрузки и т. д.), стойкое снижение давления наполнения желудочков в покое и при физической нагрузке, уменьшение риска развития внезапной смерти, ИМ, острых сосудистых катастроф, увеличение продолжительности и качества жизни. При этом раз начатая терапия при адекватно подобранной дозе и отсутствии побочных эффектов должна продолжаться неопределенно долго.

Эффективность использования иАПФ может несколько снижаться при ишемической этиологии ХСН, у женщин, а также ослабляться одновременным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (в меньшей степени малыми дозами ацетилсалициловой кислоты).

Побочные эффекты и особенности взаимодействия иАПФ описаны в лекции «Клиническая фармакология средств лечения артериаль- ной гипертензии». При снижении почечной фильтрации ниже 60 мл в мин доза иАПФ должна быть уменьшена в 2 раза, а при снижении

ниже 30 мл в мин - на $^3/_4$. Это же относится и к лечению пожилых больных с ХСН, у которых почечная функция, как правило,

нарушена. Исключение могут составлять фозиноприл и спираприл, имеющие двойной путь выведения из организма.

Противопоказания к назначению иАПФ

• Непереносимость препарата (чаще в виде ангионевротического отека).
• Стеноз аорты, почечных артерий.
• Трансплантация почек.
• Коллагенозы, особенно на фоне лечения иммунодепрессантами.
• Беременность, лактация.

β-адреноблокаторы и смешанные адреноблокаторы

Селективные β_1-адреноблокаторы

• Метопролола сукцинат (Беталок ЗОК).
• Бисопролол (Конкор).
• Небиволол (Небилет).

Первая публикация о применении β-адреноблокаторов для лечения хронической сердечной недостаточности была сделана в 1975 г. Но в те годы считалось, что они противопоказаны больным с ХСН из-за отрицательного инотропного эффекта. Однако уже тогда отмечалось, что большую роль в развитии рефрактерности к лекарственной терапии ХСН играет избыточная активация симпатоадреналовой системы. Следовательно, имеются патогенетические обоснования использования β-адреноблокаторов при ХСН:

- снижение избыточной симпатической стимуляции миокарда;
- снижение активности РААС;
- повышение секреции натрийуретических пептидов;
- влияние на миокардиальную генную экспрессию;
- уменьшение гипертрофии миокарда;
- противоаритмический эффект.

Таким образом, применение β-адреноблокаторов, оказывающих умеренное отрицательное инотропное действие, не противоречит концепции лечения ХСН. Более того, в настоящее время доказано, что при применении БАБ происходит направленное изменение экспрессии генов, кодирующих белки-регуляторы процессов сократимости и патологической гипертрофии левого же-

лудочка (повышается уровень Ca^{2+}-зависимой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума и α-цепи миозина, снижается уровень β-цепи миозина). Кроме того, β-адреноблокаторы оказывают блокирующее влияние и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН (эндотелиновая, система цитокинов).

У больных с ХСН β-адреноблокаторы оказывают двухфазное влияние на центральную гемодинамику:

- в первые две недели применения препаратов у больных сердечный выброс может снижаться (как за счет уменьшения собственно сократимости, так и в результате снижения ЧСС), а клинические проявления ХСН могут даже несколько нарастать;
- в последующем в результате уменьшения тахикардии и потребности миокарда в кислороде гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс начинает увеличиваться.

Использование β-адреноблокаторов в лечении ХСН позволяет, наряду с улучшением прогноза для больных с ХСН, уменьшить степень ремоделирования сердца, что позволяет замедлить прогрессирование декомпенсации и частоту госпитализаций. По способности снижать риск заболеваемости и смертности декомпенсированных больных β- адреноблокаторы даже превосходят иАПФ. При этом препараты данной группы оказывают одинаково выраженный эффект по снижению смертности как у мужчин, так и у женщин.

В национальных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности рекомендуется использовать селективные БАБ - бисопролол (Конкор) и метопролола сукцинат (или формы метопролола тартрата с замедленным высвобождением препарата). У больных старше 70 лет возможно применение небиволола, который хотя и не снижает смертность, но уменьшает заболеваемость пациентов и частоту повторных госпитализаций.

Смешанные (α-β)**-адреноблокаторы**

Доказана эффективность смешанного α-β-адреноблокатора карведилола, обладающего дополнительным антиоксидантным и антипролиферативным эффектом. Более того, анализ вторич-

ных конечных точек испытания COMET у больных с ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка продемонстрировал бóльшую профилактическую эффективность карведилола в сравнении с метопрололом в отношении большинства основных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. Предполагается, что вазопротективная эффективность карведилола обусловлена его специфическим фармакологическим профилем в целом и бóльшими антиишемическими возможностями в частности, в сравнении с селективной β_1-адреноблокадой. Рекомендуемые дозы препаратов представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4. Начальные, средние терапевтические и максимальные дозы β-адреноблокаторов и смешанных адреноблокаторов, используемые для лечения хронической сердечной недостаточности (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности, второй пересмотр, 2006)

Препараты	Доза, мг			Кратность назначения
	начальная	средняя терапевтическая	максимальная	
Бисопролол	1,25	10	10	1 раз в сутки
Метопролола сукцинат	12,5	100	200	1 раз в сутки
Карведилол	3,125	25	25	2 раза в сутки
Небиволол*	1,25	10	10	1 раз в сутки

Примечание: * - только у больных старше 70 лет.

Лечение β-адреноблокаторами при ХСН нужно проводить осторожно, начиная с $^1/_8$ терапевтической дозы. Дальнейшее увеличение дозы осуществляется медленно (раз в 2 недели, а при сомнительной переносимости или чрезмерном снижении давления - раз в месяц) до достижения средней терапевтической дозы.

В том случае, если пациент с ХСН уже получает β-адреноблокаторы, не рекомендованные для применения при данной патологии, необходимо постепенно перевести его на применение рекомендованных препаратов (табл. 3.5).

Таблица 3.5. Схема перевода больных с хронической сердечной недостаточностью с атенолола или метопролола тартрата (быстродействующие формы) на рекомендованные β-адреноблокаторы (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности, второй пересмотр, 2006)

Уже назначенный β-адреноблокатор	Рекомендованный β-адреноблокатор/смешанный адреноблокатор (стартовая доза), мг		
	бисопролол	метопролола сукцинат	карведилол
Атенолол или метопролола тартрат < 25 мг/сут	1,25	12,5	3,125
Атенолол или метопролола тартрат 25–74 мг/сут	2,5	25,0	6,25

Окончание табл. 3.5

Уже назначенный β-адреноблокатор	Рекомендованный β-адреноблокатор/смешанный адреноблокатор (стартовая доза), мг		
	бисопролол	метопролола сукцинат	карведилол
Атенолол или метопролола тартрат ≥ 75 мг/сут	5,0	50,0	12,5

В обычных клинических ситуациях β-адреноблокаторы должны применяться в дополнение к иАПФ и у больных, у которых достигнута стабилизация состояния. В тех случаях, когда имеется преобладание выраженной тахикардии при невысоком АД и сочетание β-адреноблокатора и иАПФ затруднено, можно начать терапию с бисопролола с последующим присоединением иАПФ. Конечная цель в любом случае - максимально быстрый перевод больных с ХСН на комбинацию иАПФ + β-адреноблокатор.

Если в первые две недели лечения β-адреноблокатором наблюдается снижение сердечного выброса и обострение симптомов ХСН, воз- можно некоторое увеличение дозы диуретиков или повышение (если возможно) дозы иАПФ или применение кардиотоников (малые дозы сердечных гликозидов, сенситизаторов кальция).

Противопоказания к назначению β-адреноблокаторов при ХСН

- Бронхиальная астма и тяжелая патология бронхов.
- Симптомная брадикардия менее 50 уд./мин.
- Симптомная гипотензия менее 85 мм рт. ст.
- Атриовентрикулярные блокады II и более степени.
- Тяжелый облитерирующий эндартериит.

Диуретики

1. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики:

1.1. Тиазидные диуретики:

- Дихлотиазид (Гипотиазид).
- Метолазон (Зароксолин).
- Циклометиазид (Циклопентиазид).

1.2. Тиазидоподобные диуретики:

- Клопамид (Бринальдикс).
- Оксодолин (Хлорталидон).

2. Петлевые диуретики:

- Фуросемид (Лазикс).
- Буметанид (Буфенокс).
- Этакриновая кислота (Урегит).
- Торасемид (Диувер).

3. Калийсберегающие диуретики:

- Спиронолактон (Верошпирон).
- Триамтерен (Дайтек).
- Амилорид (Модамид).

• 4. Ингибиторы карбоангидразы: Ацетазоламид (Диакарб).

Задержка жидкости в организме (преимущественно во внеклеточном пространстве) с формированием отечного синдрома является типичным проявлением ХСН. Для выделения этой жидкости из организма необходимо осуществление следующих мероприятий.

1. Перевод избыточной жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Для этого применяют достаточно мощные диуретики, которые за счет снижения объема циркулирующей крови и гидростатического давления обеспечивают переход жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло.

Также эффективно применение на этом этапе иАПФ, БАР, возможно использование кардиотоников. Дополнительный эффект оказывает добавление к терапии средств, повышающих онкотическое давление плазмы крови (альбумин или препараты плазмы) и антагонистов альдостерона (спиронолактона).

2. Доставка избыточной жидкости к почкам и обеспечение ее фильтрации. Это может быть осуществлено с помощью кардиостимулирующих средств (в первую очередь дофамина в «почечной» дозе). При уровне АДс более 100 мм рт. ст. эффективно применение теофиллина (эуфиллина).

3. Блокада реабсорбции натрия (и воды) из первичной мочи в почечных канальцах. Именно на этом этапе диуретики играют решающую роль. Они устраняют отечный синдром и улучшают клиническую симптоматику у больных с ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций, однако не замедляют прогрессирования заболевания и не улучшают прогноза больных. При неправильном назначении (ударные дозы раз в 3- 7 дней) их влияние на качество жизни может быть даже негативным.

Диуретики (в первую очередь петлевые и тиазидные) следует назначать всем больным с симптомами ХСН, у которых имеется предрасположенность к задержке жидкости. Однако препараты данной группы следует применять не в качестве монотерапии, а, как правило, в комбинации с иАПФ и/или антагонистами альдостерона.

Для лечения сердечной недостаточности I и II ФК без застоя назначение диуретических препаратов нецелесообразно, так как на данном этапе нет видимых нарушений функции почек.

Безусловным показанием к назначению диуретических препаратов является ХСН IIA стадии (II ФК с явлениями застоя). Как правило, ле- чение ХСН II ФК с явлениями застоя начинается с использования малых доз тиазидных диуретиков (ТД), чтобы избежать больших и чрезмерно быстрых потерь воды и электролитов, чреватых развитием толерантности к препаратам. По мере необходимости доза ТД может увеличиваться.

В случае недостаточной эффективности ТД возможно их комбинированное применение с калийсберегающими диуретиками (КСД) 1-
2 раза в неделю или через день в меньших дозах. В тех случаях, когда такая комбинация оказывается неэффективной, применяются петлевые диуретики (ПетД). Следует также отметить, что тиазидные диуретики эффективны только при почечной фильтрации не менее 30- 50 мл/мин, в то время как петлевые реализуют свой эффект даже при фильтрации 5 мл/мин.
Терапия ХСН III ФК осуществляется ПетД (или ТД) совместно с КСД. ТД и КСД лучше назначать однократно утром, натощак. Суточную дозу ПетД можно назначить в 2 приема (утром и в обед) за 1 ч до приема пищи. ТД и КСД рекомендуется назначать за 2 ч до приема петлевых диуретиков. Суточная доза спиронолактона не должна превышать 250-300 мг, триамтерена - 200-250 мг. Иногда может возникнуть необходимость в одновременном назначении ПетД, ТД и КСД. Длительность диуретической терапии зависит от состояния больного и эффективности проводимого лечения.
Возможно дополнительное назначение ингибитора карбоангидразы ацетазоламида (диакарба) для сохранения чувствительности к традиционным диуретикам. С этой целью препарат назначают по 0,25 г
3 раза в сутки курсами по 3-4 дня с двухнедельным перерывом. Доза применяемых мочегонных препаратов подбирается индивидуально. Подробнее диуретики рассмотрены в лекции «Клиническая фармако- логия средств лечения артериальной гипертензии».
ХСН IV ФК предусматривает сочетанное применение ТД и ПетД (иногда требуется назначение сразу двух ПетД) с одновременным использованием антагонистов альдостерона и ацетазоламида (по вышеописанной схеме).
Диуретическая терапия ХСН включает две фазы: быстрой дегидратации и поддерживающую. В фазу быстрой дегидратации превышение диуреза над принятой жидкостью должно составлять 1-2 л/сут при ежедневном снижении массы тела на 0,5-1 кг.

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным, а масса тела - стабильной при регулярном назначении мочегонных средств. Дозы некоторых мочегонных препаратов, используемых для лечения ХСН, приведены в табл. 3.6.

Таблица **3.6.** Дозы мочегонных препаратов, используемых в лечении хронической сердечной недостаточности

Препарат	Длительность действия, ч	Начальная доза	Максимальная суточная доза, мг/сут	Показания к применению при ХСН
Петлевые диуретики				
Фуросемид	6–8	20 мг 1–2 раза в сутки	600	II–IV ФК (СКФ* > 5 мл/мин)
Этакриновая кислота	6–8	25 мг 1–2 раза в сутки	200–250	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)
Буметанид	4–6	0,5 мг 1–2 раза в сутки	10	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)
Торасемид	12–16	10 мг 1 раз в сутки	200	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики				
Гидрохлортиазид	6–12	25 мг 1–2 раза в сутки	200	II–III ФК (СКФ > 30 мл/мин)
Метолазон	24	2,5 мг 1 раза в сутки	10	II–III ФК (СКФ > 30 мл/мин)
Индапамид СР	36	1,5 мг 1 раза в сутки	4,5	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)
Хлорталидон	24–72	12,5 мг 1 раза в сутки	100	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)
Ингибиторы карбоангидразы				
Апетазоламид	12	250 мг 3 раза в сутки Курс 3–4 дня с перерывом в 10–14 дней	750	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ во сне, рефрактерность к основным диуретикам, алкалоз
Калийсберегающие диуретики				
Амилорид	24	5 мг 1 раза в сутки	40	Гипокалиемия
Триамтерен	8–10	50 мг 2 раза в сутки	200	Гипокалиемия
Спиронолактон	До 72	50 мг 2 раза в сутки	300	Декомпенсация ХСН

Окончание таблицы 3.6

Препарат	Длительность действия, ч	Начальная доза	Максимальная суточная доза, мг/сут	Показания к применению при ХСН
Комбинированные препараты				
Триампур (гидрохлортиазид 12,5 мг + триамтерен 25 мг)	12	1 таблетка 1–2 раза в сутки	До 8 таблеток	II–III ФК (СКФ > 30 мл/мин)

Примечание: * - скорость клубочковой фильтрации.

Следует учитывать, что активная мочегонная терапия может осложняться обезвоживанием, гипокалиемией (проявляющейся мы- шечной слабостью, анорексией, депрессией сегмента *ST,* снижением амплитуды зубца *Т* на ЭКГ), гипонатриемией.

В ряде случаев к диуретическому действию мочегонных препаратов может развиваться толерантность (рефрактерность), кото-

рая может быть ранней (так называемое торможение эффекта) и поздней. Ранняя рефрактерность развивается в первые часы или дни после начала активного назначения диуретиков и зависит от гиперактивации нейрогормонов. Она тем сильнее, чем активнее происходит дегидратация. Преодолевается адекватным, но не чрезмерным диурезом, при обязательном одновременном назначении иАПФ и/или спиронолактона.

Поздняя рефрактерность возникает спустя недели и месяцы постоянной диуретической терапии и обусловлена гипертрофией апикальных клеток почечных канальцев. Для борьбы с ней требуется периодическая (раз в 3-4 неделю) смена активных диуретиков и их комбинация с иАПФ.

Нередко рефрактерные отеки возникают на фоне тяжело протекающего основного заболевания, такого как злокачественный миокар- дит Абрамова-Фидлера, дилатационная кардиомиопатия, постинфарктная аневризма левого желудочка.

Основные принципы лечения и профилактики рефрактерных отеков

• Назначать диуретики можно только на фоне приема иАПФ и спиронолактона.

• Ограничение потребления соли (но не жидкости!).

• Базисными препаратами являются петлевые диуретики, которые вводятся в больших дозах, иногда два раза в день (или даже постоянно внутривенно капельно), для обеспечения достаточного диуретического эффекта.

• После введения дозы диуретика, оказавшейся неэффективной, последующая доза должна быть в два раза выше и вводиться только внутривенно.

• Для повышения натрийуретического эффекта петлевых диуретиков одновременно возможно добавление тиазидных диуретиков, а для профилактики потери калия рекомендуется назначение калийсберегающих диуретиков.

• Для улучшения почечного кровотока и увеличения фильтрации (при АДс >100 мм рт. ст.) целесообразно применение ингибитора фосфодиэстеразы эуфиллина (10 мл 2,4% раствора внут-

ривенно капельно) с последующим введением фуросемида сразу после ка-
пельницы. Возможно также использование сердечных гликозидов. При более низком АД предпочтительнее назначение дофами- на (2-5 мкг/мин). При выраженной гипотензии в крайнем случае (на период критической гипотензии) допускается дополнительное применение глюкокортикоидов.

• Одновременное использование диуретиков и препаратов альбумина или плазмы крови (как при гипопротеинемии, так и при нормальном уровне белка).

• Эффективным способом преодоления резистентного к медикаментозному лечению отечного синдрома является изолированная ультрафильтрация. Однако она противопоказана при стенозах клапанных отверстий, низком сердечном выбросе и гипотензии. По жизненным показаниям могут применяться механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардиальная пункции, парацентез).

Антагонисты альдостерона

• Спиронолактон (Верошпирон).

• Эплеренон (Инспра).

Выделение антагонистов альдостерона в отдельную группу является несколько условным, так как эти препараты обладают свойствами калийсберегающих диуретиков. Однако благодаря выраженному мо- дулирующему действию на нейрогормональную регуляцию они заняли особое место в лечении ХСН.

Так, спиронолактон в дозах 100-300 мг/сут однократно утром или в два приема (утро - обед), на период 1-3 недели успешно применяется как калийсберегающий диуретик в комплексной диуретической терапии при декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимости лечения активными диуретиками. Он может быть использован в высоких дозах даже при одновременном назначении иАПФ или БАР, если одновременно правильно назначаются мощные диуретики и достигается адекватный диурез.

Критерии эффективности спиронолактона при лечении упорного отечного синдрома

• Увеличение диуреза в пределах 20-25%.
• Уменьшение жажды, сухости во рту, исчезновение специфического «печеночного» запаха изо рта.
• Стабильная концентрация калия и магния в плазме крови, несмотря на достижение положительного диуреза.

В период достижения компенсации (особенно у пациентов с ХСН III-IV ФК) применение спиронолактона считается абсолютно необходимым. По достижении компенсации у больных с ХСН III-IV ФК дозу спиронолактона снижают и переходят на длительный прием невысоких доз препарата (25-50 мг) в качестве дополнительного (к иАПФ и БАБ) нейрогормонального модулятора, позволяющего улучшать течение и прогноз больных с ХСН.

Вопрос о применении малых доз спиронолактона в дополнение к другим нейрогормональным медиаторам у больных с ХСН I-II ФК остается открытым.

Основными побочными реакциями при назначении спиронолактона являются гиперкалиемия, повышение уровня креатинина, гинекомастия (до 10%). Поэтому при наличии повышенного уровня креатинина в сыворотке крови (более 130 мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, даже умеренной гиперкалиемии (более 5,2 мкмоль/л) сочетание антагонистов альдостерона с иАПФ требует тщательного клинического и лабораторного контроля.

Более селективным по сравнению со спиронолактоном блокатором альдостероновых рецепторов является новый препарат эплеренон. Его назначение в комплексной терапии ХСН в дозе 25 мг/сут с последующим увеличением через 4 недели до 50 мг/сут приводит к снижению частоты внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин (на 21%) и уменьшения частоты госпитализации по поводу ХСН (на 23%). Кроме того, его высокая селективность позволяет избежать таких побочных эффектов, как гинекомастия и импотенция. Однако убедительных данных о том, что назначение эплеренона предпочтительнее, чем спиронолактона, пока не получено.

Сердечные гликозиды

Средней длительности действия:
• Дигоксин (Цедоксин). Длительного действия:
• Дигитоксин (Дигофтон).

Сердечные гликозиды (СГ) остаются в числе средств лечения ХСН, хотя и утратили свои лидирующие позиции. В настоящее время доказано, что СГ, не влияя на общую продолжительность жизни и прогноз заболевания, существенно улучшают качество жизни и симптомы у больных с ХСН (III-IV ФК), снижают потребность в госпитализациях из-за декомпенсаций заболевания (не только у больных с мерцательной аритмией, но и при синусовом ритме). Высоко эффективны СГ у пациентов с ХСН II-IV ФК в сочетании с мерцательной аритмией.

Сердечные гликозиды - это вещества, избирательно действующие на сердце. Они состоят из сахаристой части (рамноза) - гликона и несахаристой части - агликона или генина. Носителем биологической активности является агликон. От гликона зависит растворимость сердечных гликозидов и их фиксация в тканях.

Основные виды действия сердечных гликозидов

• Положительное инотропное действие (увеличение силы сердечных сокращений).
• Положительное тонотропное действие (снижение размеров дилатированного сердца).
• Отрицательное хронотропное действие (снижение частоты сердечных сокращений).
• Отрицательное дромотропное действие (снижение проводимости в проводящей системе сердца).
• Положительное батмотропное действие (повышение возбудимости волокон Пуркинье и кардиомиоцитов).

Механизм положительного инотропного действия СГ связан с блокадой фермента Na^+/K^+-АТФ-азы. Сердечные гликозиды связывают SH-группировки Na^+/K^+-АТФ-азы, что приводит к повышению концентрации Na^+ в кардиомиоцитах. Увеличение концентрации внутриклеточного Na^+ приводит к снижению выхода Ca^{2+} из кардиомиоцитов. Кроме того, повышение содержа-

ния Ca^{2+} в цитоплазме является результатом активации выхода Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и входа через потенциалзависимые кальциевые каналы цитоплазматической мембраны. Увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} приводит к увеличению сопряжения актина и миозина и повышению силы сердечных сокращений. Сердечное сокращение становится более сильным и более коротким, что, однако, ограничивает использование СГ при митральном стенозе.

При этом следует отметить, что мощное положительное инотропное действие СГ развивается при использовании достаточно высоких доз (для дигоксина > 0,375 мг/сут), что потенциально опасно из-за риска развития интоксикации и является предиктором отрицательного влияния на прогноз больных с ХСН.

Механизм отрицательного хроно- и дромотропного действия СГ связан, в основном, с активацией парасимпатической нервной системы. В результате увеличения силы сердечных сокращений кровь во

время систолы с большей силой выбрасывается в аорту, что приводит к активации барорецепторов дуги аорты и рефлекторной активации центров блуждающего нерва. Следствием этого является снижение ЧСС и проводимости атипичных волокон сердца. Кроме того, не исключается и прямое ваготоническое действие СГ. Отрицательный хронотропный эффект сдерживает применение СГ при выраженной брадикардии и при недостаточности клапанов аорты (увеличение перегрузки сердца объемом).

Механизм положительного батмотропного действия также связан с блокадой Na^+/K^+-АТФ-азы. В результате в волокнах Пуркинье и кардиомиоцитах увеличивается содержание Na^+ и Ca^{2+}, что приводит к снижению трансмембранного потенциала и критического уровня деполяризации. Поэтому медленная диастолическая деполяризация быстрее достигает критического уровня и возникает внеочередное сокращение - экстрасистола. Этот эффект проявляется преимущественно в субтоксических дозах СГ или при гипокалиемии или гиперкальциемии.

СГ усиливают и укорачивают систолу, удлиняют диастолу. Результатом положительного инотропного действия будет увеличение сердечного выброса, ударного и минутного объемов, уменьшение конечного диа- столического давления. Снижается выраженность застойных явлений, за счет улучшения гемодинамики почек увеличивается диурез.

При ХСН положительное влияние СГ обусловлено не только и не столько положительным инотропным действием, а прежде всего экстракардиальными эффектами (понижение активности САС и РААС, нормализация барорефлекторных механизмов регуляции сердечной деятельности). Чаще всего препаратом выбора при ХСН является дигоксин, обладающий оптимальными фармакодинамическими свойствами и достаточно полно оцененный в клинических исследованиях.

Согласно современным представлениям, дигоксин должен применяться в малых дозах - до 0,25 мг/сут, а при массе тела более 80 кг - до 0,375 мг/сут, когда он действует преимущественно как нейрогормональный модулятор и оказывает слабое положительное инотропное действие, не провоцируя развитие нарушений сердечного ритма.

При наличии почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению клиренса кре- атинина (в этом случае возможно применение дигитоксина). У пожилых больных суточные дозы дигоксина должны быть снижены до 0,0625-0,125 мг ($^1/_4$-$^1/_2$ таблетки в сутки).

При мерцательной аритмии дигоксин является средством первой очереди благодаря его способности снижать атриовентрикулярную проводимость и ЧСС.

Для контроля эффективности и безопасности применения препарата необходимо перед каждым последующим изменением дозы про- водить ЭКГ-исследование. В случае появления признаков передозировки в качестве поддерживающей дозы выбирается предыдущая.

Основные сведения по фармакокинетике СГ представлены в табл. 3.7.

Показателями оптимально проводимой терапии СГ является субъективное улучшение состояние пациента, уменьшение размеров за- стойной печени и отеков, увеличение диуреза, повышение толерантности к физической нагрузке.

Наибольший клинический эффект сердечные гликозиды оказывают у больных с ХСН при низкой фракции выброса (менее 25%), больших размерах сердца (кардиоторакальный индекс более 55%), неишемической этиологии ХСН. Хороший результат достигается при комбинировании сердечных гликозидов с β-адреноблокаторами, при котором лучше контролируется ЧСС, снижается риск развития опасных для жизни желудочковых аритмий и уменьшается опасность обострения коронарной недостаточности.

Длительное применение сердечных гликозидов может привести к их передозировке вследствие кумуляции, особенно у женщин. Этому может способствовать ряд факторов:

1. Гипокалигистия, наблюдающаяся при миокардитах, ИБС и ХСН.
2. Гипокалиемия, развивающаяся при ХСН, применении диуретиков и глюкокортикоидов.
3. Почечная и печеночная недостаточность, приводящие к нарушению биотрансформации и элиминации СГ.
4. Одновременное применение адреномиметиков (дофамин, адреналин, эфедрин), ингибиторов фосфодиэстеразы (теофиллин), антикоагулянтов (гепарин), противоаритмических средств (хинидин, дифенин), β-адреноблокаторов.
5. Уменьшение размеров функционирующего миокарда (острый период ИМ, миокардит, кардиомегалия).

Интоксикация сердечными гликозидами проявляется целым рядом симптомов. Со стороны ЖКТ могут наблюдаться тошнота, рвота, боли в области эпигастрия. Эти проявления связаны с прямым раздражающим действием препаратов на слизистую оболочку ЖКТ и активацией дофаминовых DA2-рецепторов триггерной зоны. Со стороны сердца может быть брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстра-

Таблица 3.7. Фармакокинетика сердечных гликозидов, применяемых при хронической сердечной недостаточности

Препарат	Абсорбция из ЖКТ, %	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы крови, %	Период полувыведения, ч	Время наступления эффекта	Максимум действия, ч	Длительность действия, сут	Поддерживающая доза, мг/сут
Дигоксин	60–85	6,3	20–40	34–36 (до 40)	0,5–2	1–5* 6–8**	5–6	0,25–0,375
Дигитоксин	>90	0,6	Более 90	168	2–3	8–12	14–21	0,12

Примечание: * - при внутривенном введении; ** - при пероральном применении.

систолия. В токсической фазе возможно появление политопных желудочковых экстрасистол на фоне тахикардии, изменение вольтажа *ST*.

Лечение интоксикации сердечными гликозидами

- Отмена препарата.
- Для коррекции гипокалигистии вводится поляризующая смесь: 5% раствор глюкозы (200 мл), инсулин - 4 ЕД, калия-магния аспарагинат (панангин) - 10 мл внутривенно капельно.
- Для связывания ионов Ca^{2+} используются комплексоны: этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) вводится внутривенно капельно 2-4 г в 500 мл 5% раствора глюкозы.
- Для восстановления активности Na^{+}/K^{+}-АТФ-азы применяется донатор SH-групп - унитиол (по 5 мл 5% раствора внутривенно).
- В случае отсутствия эффекта от применения вышеперечисленных препаратов назначают дигинбид, представляющий собой Fab-фраг- менты антител для связывания СГ. Содержимое флакона (40 мг), способное нейтрализовать 0,6 мг дигоксина, растворяют в 4 мл воды для инъекций и вводят внутривенно капельно в течение 30 мин.

Противопоказания к назначению сердечных гликозидов

- Брадикардия менее 55 уд./мин.
- Атриовентрикулярная блокада.
- Нестабильная стенокардия, острый период инфаркта миокарда.
- Синдром Вольффа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдром).
- Легочно-сердечная недостаточность III ст.

• Почечная недостаточность (возможно применение дигитоксина).
• Мерцательная аритмия с редким ритмом желудочков.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

• Лосартан (Козаар).
• Валсартан (Диован).
• Кандесартан (Атаканд).

В последние годы были получены убедительные данные, что при ХСН некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина II (БАР): лосартан, валсартан и кандесартан - практически сравнимы по эффективности с иАПФ. Тем не менее блокаторы рецепторов к ангиотензину II не следует использовать при лечении ХСН у больных, которые ранее не получали иАПФ. Подробнее эти препараты рассматриваются в лекции «Клиническая фармакология антигипертензивных средств».

Блокаторы рецепторов ангиотензина II можно назначать как в качестве альтернативы иАПФ, так и в комбинации с иАПФ, хотя предпочтение всегда должно отдаваться комбинации иАПФ с β-адреноблокатором. Только при непереносимости β-адреноблокатора стоит переходить на сочетание иАПФ с БАР II. Тройная комбинация иАПФ + БАР II + β-адреноблокатор хотя и может в большей степени блокировать нейрогормоны и процессы ремоделирования миокарда и сосудов, но может приводить к чрезмерному снижению АД и вторичной реактивации нейрогормональных систем, ответственных за прогрессирование ХСН. Поэтому в качестве третьего компонента, дополняющего иАПФ и БАБ, лучше использовать антагонисты альдостерона. Рекомендуемые дозы препаратов представлены в табл. 3.8.

Таблица 3.8. Начальные, средние терапевтические и максимальные дозы БАР II, используемые для лечения хронической сердечной недостаточности (Нацио- нальные рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности, второй пересмотр, 2006)

Препарат	Доза, мг			Кратность назначения	Показания к назначению
	начальная	средняя терапевтическая	максимальная		
Лосартан	25	50	100	1 раз в день	Непереносимость иАПФ, профилактика ХСН
Валсартан	20	80	160	2 раза в день	ХСН II–IV ФК, после ИМ
Кандесартан	4	16	32	1 раз в день	ХСН I–IV ФК, диастолическая ХСН

Титрование доз препаратов осуществляется так же, как и для иАПФ. Стартовая доза может удваиваться каждые 3-5 дней (при стабильном АД и отсутствии осложнений) до достижения средних терапевтических или максимальных доз. При исходной гипотензии (АДс менее 100 мм рт. ст.) стартовую дозу имеет смысл уменьшить в 2 раза.

3.2. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К группе дополнительных лекарственных средств, используемых для лечения ХСН, относятся препараты, эффективность и безопасность которых установлены, но требуют уточнения.

Статины

Несмотря на то что имеются данные, позволяющие предполагать способность дополнительного улучшения статинами прогноза больных с ХСН ишемической этиологии, до настоящего времени не полу- чено убедительных результатов по снижению данными препаратами смертности среди пациентов с ХСН. Тем не менее статины, вероятно, могут несколько снижать риск развития ХСН ишемической этиологии и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией.

Таблица 3.9. Рекомендуемые дозы статинов в терапии ХСН (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности, второй пересмотр, 2006)

Препарат	Суточная доза, мг
Аторвастатин	10–20
Правастатин	20–40
Розувастатин	5–10
Симвастатин	10–40
Флувастатин	40–80

При этом нет необходимости стремиться к достижению максимально переносимых доз статинов. В том случае, если уровень общего холестерина менее 3,2 ммоль/л, от применения препаратов следует воздержаться. Контроль безопасности применения статинов не отличается от такового при гиперлипидемии.

Антикоагулянты

Для предупреждения тромбозов и эмболий у пациентов с декомпенсацией ХСН, находящихся на постельном режиме, могут быть использованы низкомолекулярные гепарины. В частности, одобрено применение эноксапарина (40 мг/сут в течение 2-3 недель) и дальтепарина.

Непрямые антикоагулянты (Варфарин, Синкумар) абсолютно необходимы для больных с мерцательной аритмией и повышенным рис- ком тромбоэмболий:

- в пожилом возрасте;
- при наличии тромбоэмболий в анамнезе;
- при инсультах и транзиторных нарушениях мозгового кровообращения;
- в случае обнаружения внутрисердечных тромбов;
- при резком снижении фракции выброса (менее 35%) и расширении камер сердца (конечный диастолический размер более 6,5 см).

Международное нормализованное отношение (МНО) при этом должно поддерживаться в пределах 2-3. Доказательств эффективности непрямых антикоагулянтов у больных с синусовым ритмом (даже при дилатации сердца и наличии тромбов) в настоящее время нет.

К сожалению, непрямые антикоагулянты не могут быть заменены антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел или их комбинация), так как эффективность лечения в таком

случае снижается, а при комбинированной терапии риск кровотечений сопоставим с таковым у варфарина.

Несмотря на то что в официальных рекомендациях в качестве дополнительных лекарственных средств лечения ХСН фигурируют лишь статины и антикоагулянты, существует еще целый ряд препара- тов, которые изучаются и рассматриваются в качестве перспективных в терапии хронической сердечной недостаточности.

Ингибиторы ренина

Еще один подход к блокаде РААС - ее угнетение на наиболее раннем этапе активации (образование ренина) с помощью специфических ингибиторов ренина (эналкирена, занкирена, ципрокирена, ремики- рена), проходящих испытания в пилотных исследованиях. Препараты данной группы обладают способностью селективно блокировать превращение ангиотензиногена в АТ-I, что определяет их специфичность. Первые испытания ингибиторов ренина при ХСН показали, что эти препараты повышают ударный выброс, снижают среднее АД и ОПС, улучшают почечный кровоток. Более значимый эффект достигается у пациентов, находящихся на терапии диуретиками, которые, как известно, способны активировать РААС. Пока ингибиторы ренина не нашли широкого применения при ХСН, однако используются в терапии артериальной гипертензии (например, алискирен).

Рекомбинантный натрийуретический пептид типа В

• Несиритид (Натрекор).

Натрийуретические пептиды (А- и В-типы) синтезируются в мозге и миокарде желудочков. Они влияют на высвобождение ряда регуляторных факторов: тормозят секрецию вазопрессина и АКТГ, снижают ак- тивность РААС, уменьшают высвобождение катехоламинов из надпочечников. Синтезирующийся в клетках мозга, натрийуретический пептид (В-тип) играет роль в регуляции уровня Na+ и диуреза, уровня АД.

Установлено, что повышение уровня натрийуретических пептидов ассоциируется с тяжестью сердечной недостаточности. Система-

тическое применение несиритида, рекомбинантного человеческого натрийуретического пептида типа В, вызывает улучшение гемодинамики, включая вазодилатацию, увеличение натрийуреза и снижение активности РААС. Клинические исследования продемонстрировали как гемодинамическое, так и клиническое улучшение состояния пациентов. Дополнительным достоинством препарата является наличие у него положительного инотропного эффекта при достаточно низкой аритмогенности.

Ингибиторы вазопептидаз

- Кандоксатрил.
- Омапатрилат (Ванлев).

Кандоксатрил - ингибитор нейтральной эндопептидазы, разрушающей натрийуретические пептиды, брадикинин и другие биологически активные пептиды. Препараты данной группы назначаются для уменьшения инактивации натрийуретических пептидов и тем самым для потенцирования натрийуретического и сосудорасширяющего действия этого эндогенного фактора у больных с ХСН и артериальной гипертензией. Благоприятное влияние кандоксатрила (400 мг/сут) на функциональный статус больных с ХСН (I - III ФК) сравнимо с эффектом капторила (50-100 мг/сут). Выраженность натрийуретического эффекта кандоксатрила зависит от величины сердечного выброса.

Омопатрилат является «двойным ингибитором металлопротеаз», блокирующим ангиотензинпревращающий фермент и нейтральную эндопептидазу. Этот препарат не уступает иАПФ по клинической эффективности и влиянию на прогноз больных с ХСН. У таких пациентов после 24 недель лечения омапатрилатом (40 мг 1 раз в сутки) увеличивает толерантность к нагрузкам, как и лизиноприлом (20 мг 1 раз в сутки), однако омопатрилат достоверно превосходит лизиноприл по влиянию на заболеваемость и смертность. Вопрос о применении ингибиторов вазопептидаз в широкой клинической практике будет решен окончательно после завершения крупных РКИ.

Блокаторы эндотелиновых рецепторов

- Босентан (Траклир).

• Ситаксентан.
• Тезосентан.
• Амбрисентан.

Концентрация эндотелина (ЭТ), являющегося мощным вазопрессорным агентом, в крови пациентов с ХСН обычно повышена и на- ходится в прямой зависимости от функционального класса, фракции
выброса левого желудочка и толерантности к физической нагрузке. Особенно тесные взаимосвязи существуют со степенью легочной гипертензии. Это объясняется тем, что основной синтез эндотелина при ХСН происходит именно в системе легочного кровообращения.

В настоящее время применяют неселективный блокатор ЭТ-рецепторов босентан, который при ХСН назначают по 500 мг 2 раза в сутки, и тезосентан. Созданы и проходят клиническую апробацию как селективные блокаторы ЭТ-А рецепторов (ситаксентан), так и ингибиторы образования ЭТ-1 (фосфорамидон). Перспективы данной группы препаратов связывают с их кардиопротекторными возможностями, заключающимися в блокировании процессов эндотелин-опосредованного ремоделирования сердца и сосудов. В то же время попытка использования тезосентана у больных с острой декомпенсацией ХСН оказалась неудачной, так как препарат не влиял на клиническое течение и смертность при данной патологии.

Новый препарат из этой группы - амбрисентан - пока изучается как средство лечения легочной гипертензии, способное улучшать показатели выживаемости и отсрочить наступление клинического ухудшения заболевания.

Блокаторы вазопрессиновых V_2-рецепторов

• Толваптан.
• Конивaптан.

Учитывая, что перегрузка объемом является частой причиной острой декомпенсации больных с ХСН, а диуретики и некоторые другие лекарственные средства, используемые для борьбы с задержкой жидкости, могут вызывать нарушение функции почек, активно продолжается поиск вмешательств, направленных

на уменьшение симптомов и признаков ХСН и улучшение прогноза.

Эффективность блокатора вазопрессиновых V_2-рецепторов (толваптана в дозе 30-90 мг/сут в течение 25-60 дней) была доказана у больных с застойной ХСН, резистентной к стандартной терапии, в том числе диуретиками. В этом случае дополнительное введение препарата в лечебную схему позволило уменьшить дозу диуретика, снизить массу тела (за первые сутки на 1,76 кг против 0,97 кг при приеме плацебо) и выраженность отеков (за 7 суток), нормализовать содержание натрия в сыворотке крови (увеличение уровня натрия у лиц с исходной гипонатриемией). Уменьшение массы тела не сопровождалось изменением ЧСС, АД, гипокалиемией или нарушением функции почек. Меньшая масса тела и более высокий уровень натрия сохранялись долго после выписки.

Хотя длительное лечение толваптаном больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, не оказывает значимого клинически- го эффекта ни в лучшую, ни в худшую сторону в сравнении с плацебо (препарат не продемонстрировал в РКИ EVEREST долгосрочного влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также на заболеваемость пациентов, связанную с ХСН), тем не менее, блокада рецепторов вазопрессина является эффективной и безопасной для ускорения выведения жидкости из организма и улучшения клинической картины ХСН при краткосрочном применении. Поэтому результаты проведенных испытаний поддерживают использование толваптана у пациентов, госпитализированных по поводу ХСН с признаками выраженного застоя жидкости.

3.3. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К группе вспомогательных лекарственных средств, используемых для лечения ХСН, относятся препараты, влияние которых на прогноз заболевания неизвестно (или не доказано), а их применение диктуется клинической картиной.

Вазодилататоры

1. Преимущественно венозные вазодилататоры.
• Нитраты (см. классификацию антиангинальных средств).
2. Преимущественно артериальные вазодилататоры.
2.1. Миотропные спазмолитики.
• Гидралазин (Апрессин).
2.2. Блокаторы кальциевых каналов (производные дигидропиридина).
• Амлодипин (Норваск).
• Фелодипин (Плендил).
3. Смешанные вазодилататоры.
• Натрия нитропруссид (Нанипрус).

В настоящее время не существует специфических показаний для применения вазодилататоров при ХСН, однако они могут использо- ваться в качестве дополнительных средств при лечении сопутствующей стенокардии и/или артериальной гипертензии. Следует учитывать, что эти препараты не влияют на прогноз, частоту госпитализации и прогрессирование болезни.

Для лечения ХСН могут применяться препараты первых двух групп. Из нитратов чаще всего в настоящее время используются изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат. Вазодилататоры этой группы, оказывая основное действие на вены, снижают преднагрузку, ограничивая венозный возврат крови к сердцу. Уменьшается диастолическое заполнение правых отделов сердца, затем легочной артерии, что сопровождается разгрузкой малого круга кровообращения и снижением диастолического заполнения левого желудочка. Фармакокинетические особенности нитратов, механизм действия на клеточном уровне, особенности фармакокинетики и побочные эффекты рассматриваются в лекции «Клиническая фармакология средств лечения ишемической болезни сердца».

Нитраты назначаются в первую очередь при сочетании ХСН с ИБС в том случае, если имеется стенокардия, которая проходит только от нитратов. При этом следует придерживаться следующих гемодинами- ческих показателей (Мухарлянов Н. М., Мареева В. Ю., 1994):
• Центральное венозное давление более 5 см вод. ст.

• АД более 100/60 мм рт. ст.
• АД пульсовое более 30 мм рт. ст.
• Диастолическое давление в легочной артерии (ДДЛА) более 15 мм рт. ст.
• Сердечный индекс ≥3 л/мин на м^2.

Общим свойством артериальных вазодилататоров является расширение артериол, что приводит к снижению ОПСС, постнагрузки, внутриартериального давления, способствует опорожнению левого желудочка и увеличению сердечного выброса. В настоящее время самостоятельного значения в терапии ХСН препараты данной группы не имеют.

Ограниченное применение (преимущественно у лиц негроидной расы) находит комбинация гидралазина и изосорбида динитрата при непереносимости иАПФ и БАР. При этом следует помнить, что у лиц белой расы всегда предпочтительнее использовать иАПФ.

Блокаторы кальциевых каналов

Амлодипин и фелодипин - единственные блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина), которые используются в комплексной терапии ХСН (у больных I-II ФК без застойных явлений, преимущественно диастолической) при упорной стенокардии или гипертензии, высокой легочной гипертензии и выраженной клапанной регургитации. При этом они не ухудшают прогноз больных с ХСН. Однако они должны обязательно применяться в комплексе с иАПФ, БАБ и антагонистами альдостерона.

Антиаритмические препараты

Лечение при ХСН требуют лишь опасные для жизни и симптомные желудочковые нарушения ритма. Препаратами выбора при этом являются β-адреноблокаторы, а антиаритмические лекарственные средства I и IV классов противопоказаны. В случае неэффективности β-адреноблокаторов следует использовать препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид). Амиодарон способен снижать риск внезапной смерти у больных с декомпенсированной ХСН при наличии желудочковых аритмий, в

то время как общая смертность достоверно не меняется. Доза препарата при этом должна быть достаточно низкая (около 100-200 мг/сут). У больных с ХСН III-IV ФК применение амиодарона опасно.

Альтернативой амиодарону является соталол. По влиянию на желудочковые аритмии он лишь немного уступает амиодарону. Дозу препарата титруют от 20 мг 2 раза в сутки до 160 мг 2 раза в сутки, увели- чивая ее в два раза каждые 2 недели.

При мерцательной аритмии единственным независимым предиктором лучшей выживаемости больных с ХСН является постоянный прием антикоагулянтов.

Антиагреганты

Вопрос о применении антиагрегантов при ХСН остается до настоящего времени открытым. Считается, что наиболее обоснованным является максимально редкое (только при наличии прямых показаний) назначение минимально эффективных доз препаратов этого класса. Данная позиция обусловлена возможной блокадой синтеза простациклина под влиянием некоторых антиагрегантов (АЦСК) с ослаблением клинического эффекта иАПФ, диуретиков, спиронолактона и даже смешанного адреноблокатора карведилола. Также нет клини- ческих подтверждений большей безопасности применения антиагрегантов с другим механизмом действия (например, клопидогрела) у больных с ХСН.

Негликозидные кардиотоники

Долгосрочное изучение применения негликозидных кардиотоников (блокаторов ФДЭ III типа) показало, что, несмотря на кратковременное улучшение гемодинамики и клинического состояния больных с декомпенсацией ХСН, эти препараты не уменьшают смертности или частоты сердечно-сосудистой госпитализации, не повышают толерантности к физической нагрузке и не редуцируют выраженность клинических симптомов сердечной недостаточности. Более того, некоторые из препаратов данной группы способны повышать риск смерти больных с ХСН. Поэтому в настоящее время они не могут быть рекомендованы для дли-

тельного лечения декомпенсации заболевания. Более подробно данные средства рассматриваются в подразделе, посвященном лечению острой сердечной недостаточности.

Основные рекомендации по выбору препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности

Обобщение результатов клинических наблюдений, в том числе многоцентровых, несмотря на наличие некоторых разногласий, поз- воляет дать следующие рекомендации по лекарственной терапии ХСН
(табл. 3.10).

3.4. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Острая сердечная недостаточность (ОСН) наиболее часто является следствием декомпенсации ХСН, хотя может развиться и у больных без предшествующего заболевания сердца. ОСН характеризуется быстрым возникновением симптомов, характерных для нарушенной функции сердца (сниженный сердечный выброс, недостаточная перфузия и застой в тканях, повышенное давление в капиллярах легких. В этом случае, как правило, диагностируют сердечную астму, отек легких или кардиогенный шок. Выделяют впервые возникшую ОСН у пациентов без предшествующего нарушения функции сердца в анамнезе, а также острую декомпенсацию ХСН. Клинические и гемодинамические признаки различных вариантов ОСН представлены в табл. 3.11.

При любом клиническом варианте ОСН целью неотложного лечения является быстрая стабилизация и улучшение гемодинамики (прежде всего сердечного выброса и ударного объема, давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), давления в правом предсердии), снижение выраженности симптомов ОСН (в первую очередь выраженности одышки), устранение гипоксемии, восстановление перфузии почек. Общие терапевтические подходы к лечению ОСН (при использовании инвазивного мониторирования) представлены в табл. 3.12.

Таблица 3.10. Основные рекомендации по выбору препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности

ХСН (по NYHA)	Препараты							
	иАПФ	β-адреноблокатор	диуретики			БАР II	СГ	Вазодилататоры (изосорбид динитрат)
			ТД, ПетД	антагонист альдостерона	триамтерен			
I ФК	Показан	Показан (после ИМ)	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан
II ФК	Показан	Показан	Показан при наличии застоя (ТД), возможна комбинация диуретиков	Не показан	Не показан. Возможно при стойкой гипокалиемии	При непереносимости иАПФ или β-адреноблокатора	При мерцательной аритмии	Не показан
III–IV ФК	Показан	Показан (под наблюдением специалиста)	Показан, комбинация диуретиков	Показан	При стойкой гипокалиемии	При непереносимости иАПФ или β-адреноблокатора	При мерцательной аритмии; на синусовом ритме при переходе в более легкий класс СП	При непереносимости иАПФ и БАР или как дополнение при их неэффективности

Окончание табл. 3.10

ХСН (по NYHA)	Препараты							
	иАПФ	β-адреноблокатор	диуретики			БАР II	СГ	Вазодилататоры (изосорбид динитрат)
			ТД, ПетД	антагонист альдостерона	триамтерен			
IV ФК	Показан	Показан (под наблюдением специалиста)	Показан, комбинация диуретиков	Показаны	При стойкой гипокалиемии	При непереносимости иАПФ или β-адреноблокатора	Показаны	При непереносимости иАПФ и БАР или как дополнение при их неэффективности

Таблица **3.11.** Клинические и гемодинамические признаки при различных вариантах острой сердечной недостаточности (The task force on acute heart failure of the European Society of cardiology, 2006; Российские рекомендации по диагностике и лечению ОСН, 2006)

Клиническое состояние	ЧСС	САД, мм рт. ст.	СИ, л/мин на м²	ДЗЛА, мм рт. ст.	Killip/ Forrester	Диурез	Гипоперфузия
I. Острая декомпенсированная ХСН	+/–, возможна тахикардия	Норма/ повышено	Норма/ повышено	Слегка повышено	K II/F II	+	+/–
II. ОСН с АГ (гипертонический криз)	Обычно повышена	Высокое	+/–	>18	K II–IV/F II–III	+/–	+/–

Окончание таблицы 3.11

III. ОСН с отеком легких	+, тахикардия	Нормальное	Низкий	Повышено	K III/F II	+	+/–
IVa. Низкий СВ или кардиогенный шок	+, тахикардия	Нормальное	Низкий, <2,2	>16	K III–IV/F I–III	Низкий	+
IVb. Тяжелый кардиогенный шок	>90	<90	<1,8	>18	K IV/F IV	Очень низкий	++
V. ОСН с высоким СВ	+, тахикардия	+/–	+	+/–	K II/F I–II	+	–
VI. Правожелудочковая ОСН	Обычно низкая, возможна брадикардия	Низкое	Низкий	Низкий	K–/F I	+/–	+/–, острое начало

Таблица **3.12.** Общие терапевтические подходы к лечению острой сердечной недостаточности (при использовании инвазивного мониторирования) (The task force on acute heart failure of the European Society of cardiology, 2006; Российские рекомендации по диагностике и лечению ОСН, 2006)

Гемодинамические характеристики	**Варианты лечения**				
Сердечный индекс	Снижен	Снижен	Снижен	Снижен	Сохранен
Давление заклинивания легочной артерии	Низкое	Высокое или нормальное	Высокое	Высокое	Высокое
САД, мм рт. ст.	–	>85	<85	>85	–

Окончание табл. 3.12

Гемодинамические характеристики	**Варианты лечения**				
Лечение	Нагрузка объемом	Вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид), при необходимости — нагрузка объемом	Возможно применение инотропных средств (добутамин, дофамин) и диуретиков внутривенно	Вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид), диуретики внутривенно, возможно применение инотропных средств (добутамин, левосимендан, ингибиторы ФДЭ-III)	Диуретики внутривенно. Если АДс низкое — вазоконстрикторные инотропные средства

Примечание: при ОСН снижение сердечного индекса - менее 2,2 л/мин на м^2, низкое ДЗЛА - менее 14 мм рт. ст., высокое ДЗЛА - более 18-20 мм рт. ст.

Лечение ОСН следует начинать с ликвидации гипоксемии с помощью оксигенотерапии (через маску, носовой катетер или под постоянным положительным давлением) до достижения целевого насыщения артериальной крови кислородом 95-98%. Целесо-

образность применения оксигенотерапии у пациентов без гипоксемии сомнительна, а иногда и опасна.

Фармакотерапию при ОСН следует проводить с учетом фармакодинамики и фармакокинетики каждого применяющегося препарата и при тщательной оценке возможных терапевтических и токсических взаимодействий применяемых лекарственных средств.

Опиоидные анальгетики

Начальным этапом медикаментозного лечения тяжелой ОСН является введение опиоидных анальгетиков, в частности, морфина, для подавления боли, возбуждения, одышки (вследствие избыточной активации дыхательного центра). При введении препарата уменьшается одышка, снимаются боль, тревога и беспокойство. Кроме того, возникает дилатация вен, что приводит к снижению венозного возврата. Несколько снижается ЧСС. Препарат обычно вводится внутривенно медленно (0,3-0,5 мл 1% раствора - 3-5 мг), хотя возможно внутримышечное и подкожное введение. При отсутствии выраженного угнетения дыхания введение морфина можно повторить через 15-30 мин. Следует избегать чрезмерно высоких доз препарата, способных вызвать гипотензию, выраженное угнетение дыхания, рвоту. Риск развития побочных эффектов выше у пожилых и ослабленных больных. Противопоказан морфин при бронхиальной астме, хроническом легочном сердце и отеке легких, сочетающемся с геморрагическим инсультом.

Вазодилататоры

Для уменьшения пред- и постнагрузки используются вазодилататоры (табл. 3.13), которые являются средствами выбора при отсутствии артериальной гипотензии и наличии признаков гипоперфузии, веноз- ного застоя в легких и снижения диуреза. Препараты данной группы способны быстро уменьшить пред- и постнагрузку за счет расширения вен и артериол, что приводит к снижению давления в капиллярах легких, снижению ДЗЛА, периферического сосудистого сопротивления и АД, увеличению сердечного индекса.

Таблица 3.13. Показания к назначению вазодилататоров при острой сердечной недостаточности

Препарат	Показания	Доза	Основные побочные эффекты	Комментарии
Нитроглицерин	ОСН при нормальном АД	Стартовая 20 мкг/мин до 200 мкг/мин	Гипотензия, головная боль	Толерантность через 16–24 ч
Изосорбида динитрат	ОСН при нормальном АД	Стартовая 1 мг в час до 10 мг в час	Гипотензия, головная боль	Толерантность через 16–24 ч
Нитропруссид натрия	Гипертонический криз, кардиогенный шок (в комбинации с инотропными средствами)	0,3–5 мкг/кг в мин	Гипотензия, токсическое действие изоцианата	Плохая управляемость, часто требует инвазивного мониторинга АД
Несиритид (рекомбинантный натрийуретический пептид)	Острая декомпенсация ХСН	Болюс 2 мкг/кг с дальнейшей инфузией 0,015–0,03 мкг/кг в мин	Гипотензия	Очень высокая стоимость

Перед назначением вазодилататоров необходимо обеспечить достаточное давление заполнения желудочков, устранив гиповолемию. Их нельзя использовать при артериальной гипотензии. Дозы препаратов подбираются с таким расчетом, чтобы обеспечить оптимальную вазодилатацию. Использование неадекватно низких или чрезмерно высоких доз вазодилататоров приводит к снижению их эффективности, развитию толерантности, а чрезмерное расширение сосудов сопровождается снижением АД и нестабильностью гемодинамики.

Применение нитратов можно начать с перорального назначения (особенно на догоспитальном этапе), в виде аэрозоля (нитроглицерин по 400 мкг (2 впрыска) каждые 5-10 мин) или суббукально (изосорбида динитрат по 1-3 мг) под контролем АД. Внутривенное введение нитроглицерина (10-20 мг в 100-200 мл 5% раствора глюкозы (20 мкг/мин с увеличением дозы до 200

мкг/мин или изосорбида динитрат 1-10 мг/ч) необходимо проводить, осторожно титруя дозу, под тщательным контролем АД. Оптимальным является снижение АД на 10 мм рт. ст. При этом происходит уменьшение застоя крови в легких без снижения сердечного выброса и увеличения потребности миокарда в кислороде. Особую осторожность следует проявлять при аортальном стенозе.При их использовании следует избегать артериальной гипотензии (ее вероятность повышена при гиповолемии, нижней локализации инфаркта миокарда, правожелудочковой недостаточности). Если АДс снизится до 90-100 мм рт. ст., дозу вводимого нитроглицерина следует уменьшить, а в случае дальнейшего снижения АД полностью прекратить введение препарата.Гипотензия, возникшая при использовании нитратов, обычно устраняется внутривенным введением жидкости, сочетание брадикардии и гипотензии - атропином. Нитраты могут также способствовать возникновению или усугублению тахикардии, брадикардии, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений в легких и головной боли. Они считаются противопоказанными при выраженной сократительной дисфункции правого желудочка, когда его выброс зависит от преднагрузки, при систолическом АД ниже 90 мм рт. ст., а также при ЧСС менее 50 уд./мин или выраженной тахикардии. Смешанный вазодилататор нитропруссид натрия готовят непосредственно перед применением. Сначала разводят содержимое одной ампулы (25 или 50 мг) в 5 мл 5% раствора глюкозы, а затем разводят дополнительно в 250 мл 5% раствора глюкозы. Введение необходимо начинать медленно со скоростью 5 капель в 1 мин (вводится 0,3 мкг/кг в мин), затем скорость увеличивают, но не более, чем на 10 капель каждые 15 минут (титруют до 1-5 мкг/кг в мин). Дозу препарата титруют очень осторожно, под тщательным контролем, для чего нередко требуется инвазивное мониторирование АД. Эффект препарата развивается очень быстро, начиная с 5 - 7 мин после введения; действие его стабильно на протяжении всей инфузии и прекращается через 20-25 мин после окончания введения. Во избежание развития синдрома отдачи при окончании введения нитропруссида натрия, ско-

рость инфузии уменьшают постепенно. Препарат рекомендуется использовать у больных тяжелой сердечной недостаточностью, а также при преимущественном увеличении постнагрузки (гипертензивная ОСН) или митральной регургитации. Но при развитии ОСН на фоне ОКС предпочтение следует отдавать нитратам, так как нитропруссид натрия способен вызывать феномен коронарного «обкрадывания». При гиповолемии нитропруссид натрия, так же как и нитраты, способен вызвать значительное снижение АД с рефлекторной тахикардией, поэтому давление заполнения левого желудочка должно составлять не менее 16-18 мм рт. ст. Другие побочные эффекты включают усугубление гипоксемии при заболеваниях легких (за счет устранения гипоксической констрикции легочных артериол), головную боль, тошноту, рвоту и спазмы в животе. В случае отсутствия нитропруссида натрия или нитроглицерина при высоких цифрах артериального давления (особенно при нали- чии отека легкого) осторожно может использоваться ганглиоблокатор средней длительности действия пентамин (внутривенно медленно 0,5-1 мл 5% раствора в 20-40 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы). Однако следует помнить, что он способен вызвать неуправляемую гипотензию.

Новым подходом к лечению ОСН является использование препарата рекомбинантного мозгового натрийуретического пептида - несиритида (натрекора). Предварительные результаты применения у больных с декомпенсацией ХСН показали более выраженное улучшение показателей гемодинамики и меньшее число побочных эффектов по сравнению с нитроглицерином.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов не рекомендуется применять при острой сердечной недостаточности.

Диуретики

Диуретики (в первую очередь петлевые) показаны при ОСН с признаками задержки жидкости. Внутривенное введение этих препаратов позволяет добиться вазодилатирующего эффекта, проявляющегося быстрым (через 5-30 мин) снижением давления в правом предсердии и ДЗЛА, а также уменьшением легочного

сосудистого сопротивления. При тяжелой декомпенсации СН диуретики способствуют нормализации давления заполнения камер сердца и могут достаточно быстро уменьшить нейрогормональную активностьСредствами выбора являются мощные петлевые диуретики, лечение которыми можно начинать на догоспитальном этапе. Доза препарата титруется в зависимости от клинического эффекта и уменьшения симптомов задержки жидкости (табл. 3.14). Однократная доза фуросемида при внутривенном введении варьирует в очень широких пределах (от 20 до 140 мг), диуретический эффект наступает через 5 мин, достигает максимума через 30 мин и продолжается в течение 2 ч. Улучшение состояния наблюдается еще до развития диуретического эффекта, что объясняется вазодилатирующим действием препарата. Однако при болюсном введении высоких доз препарата (более 1 мг/кг) существует риск развития рефлекторной вазоконстрикции. Последнее обстоятельство необходимо учитывать особенно у больных с ОКС, когда диуретики желательно использовать в малых дозах, отдавая предпочтение вазодилататорам. В эквивалентных фуросемиду дозах могут использоваться и другие мощные диуретики (буметанид, торасемид). Введение «ударной» дозы фуросемида или торасемида с последующей инфузией более эффективно, чем повторное болюсное введение.
Тиазидные диуретики и спиронолактон могут быть использованы к комбинации с петлевыми диуретиками для потенцирования дейс- твия последних. При этом сочетание низких доз препаратов является более эффективным и сопряжено с меньшим риском возникновения побочных эффектов по сравнению с введением высоких доз одного диуретика. Комбинация петлевых диуретиков с добутамином, дофамином или нитратами также более эффективна и безопасна, чем монотерапия диуретиком в более высоких дозах.
Сочетанное применение низкой дозы фуросемида с постепенным увеличением дозы нитроглицерина до максимально переносимой эф- фективнее устраняет симптомы отека легких, чем введение высоких доз диуретика.Наиболее тяжелыми побочными эффектами при терапии ОСН диуретиками являются нейро-

гормональная активация, гипокалиемия, гипомагниемия и гипохлоремический алкалоз, приводящие к аритмиям и нарастанию почечной недостаточности. Кроме того, избыточный диурез может чрезмерно снижать венозное давление, ДЗЛА, диастолическое наполнение желудочков сердца с последующим уменьшением сердечного выброса, особенно у больных тяжелой СН, преимущественно диастолической недостаточностью или дисфункцией правого желудочка.

β-адреноблокаторы

На сегодняшний день нет полностью сформированной стратегии по применению β-адреноблокаторов при ОСН с целью достижения быстрого клинического улучшения. Наличие ОСН считается проти- вопоказанием к назначению препаратов этой группы.Показаниями могут служить сохраняющаяся артериальная гипертензия, а также ишемия миокарда, тахикардия или аритмия у больных без артериальной гипотензии, признаков периферической гипоперфузии и стандартных противопоказаний к применению β-адреноблокаторов. Тем не менее внутривенное введение β-адреноблокаторов больным с явной ОСН и застойными хрипами в легких следует применять крайне осторожно, избегая быстрого увеличения доз. Предпочтение следует отдавать короткодействующим препаратам (эсмолол, метопролола тартрат). В отдельных случаях, когда отек легких возникает у больного с субаортальным или изолированным митральным стенозом и связан с возникновением тахисистолии, часто в сочетании с повышенным АД введение β-адреноблокатора способствует купированию симптомов заболевания.

Таблица 3.14. Особенности применения диуретиков при острой сердечной недостаточности

Показатель	Препарат	Доза	Комментарии
Умеренная задержка жидкости	Фуросемид	20–40 мг	Перорально или внутривенно. Титрование дозы в зависимости от ответа. Мониторирование содержания K^-, Na^+, креатинина, АД
	Буметанид	0,5–1 мг	
	Торасемид	10–20 мг	
Тяжелая задержка жидкости	Фуросемид	40–100 мг (5–40 мг/ч внутривенно)	Внутрь или внутривенно. Инфузия фуросемида более эффективна, чем болюсное введение
	Буметанид	1–4 мг	
	Торасемид	20–100 мг	
Рефрактерность к петлевым диуретикам (фуросемиду)	Добавить торасемид, или	10–20 мг (до 100 мг) однократно в сутки	Нарушение функции почек не отражается на фармакологических свойствах торасемида
	Добавить гидрохлортиазид, или	25–50 мг 2 раза в сутки	Комбинация с тиазидами лучше, чем только высокие дозы петлевых диуретиков
	Добавить метолазон, или	2,5–10 мг однократно в сутки	Больший эффект достигается при клиренсе креатинина <30 мл/мин
	Добавить спиронолактон	25–50 мг однократно в сутки	Оптимальный выбор при отсутствии почечной недостаточности и нормо- и гипокалиемии
Алкалоз	Ацетазоламид	0,5 мг	Внутривенно (одна или две дозы)
Рефрактерность к петлевым диуретикам и тиазидам	Добавление дофамина для почечной вазодилатации или добутамида в качестве инотропного средства	–	При наличии почечной недостаточности рассмотреть вопрос о проведении ультрафильтрации или гемодиализа

Плазмозаменители

Плазмозаменители показаны больным в состоянии кардиогенного шока при снижении ЦВД менее 100-120 мм вод. ст. Предпочтительнее использовать низкомолекулярный декстран (например, реополиглюкин) по 150-200 мл в течение 10 мин под контролем диастолического давления в легочной артерии (необходимо поддерживать на уровне 20 мм рт. ст.) и диуреза.

Препараты с положительным инотропным действием

Препараты с положительным инотропным действием показаны при периферической гипоперфузии (артериальная гипотензия, ухуд- шение функции почек), устойчивой к введению жидкости, диуретиков и вазодилататоров в оптимальных дозах, вне зависимости от наличия застоя крови в легких.

Классификация препаратов с положительным инотропным действием (Varro A., Papp J., 1995, с изменениями)

I класс - препараты, положительный инотропный эффект которых связан с увеличением кальциевого тока и повышением содержа- ния цАМФ в кардиомиоцитах:

IA - смешанные (дофамин, допексамин) и β_1-адреномиметики (добутамин);

IB - ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) (амринон, милринон, эноксимон);

IC - прямые активаторы аденилатциклазы (форсколин); ID - активаторы кальциевых каналов L-типа (BAY-K 8644).

II класс - препараты, положительный инотропный эффект которых опосредуется через повышение уровня натрия в кардиомиоцитах:

IIA - блокаторы натрий-калиевой АТФ-азы (сердечные гликозиды);

IIB - активаторы потенциалзависимых натриевых каналов (препараты этой группы клинически не используются в связи с высокой общей токсичностью).

III класс - препараты, усиливающие чувствительность миофиламентов к кальцию (сенситизаторы кальция) (левосимендан, пимобендан, сульфамазол, адибендан).

IV класс - препараты с поливалентным механизмом действия. Они удлиняют реполяризацию и ингибируют ФДЭ (алмокалант, веснаринон, дофетилид).

Препараты данных классов оказывают выраженное положительное инотропное действие и у больных с критической декомпенсацией гемодинамики являются жизнеспасающими средствами (табл. 3.15).

В то же время ряд инотропных препаратов вызывает большое количество опасных побочных эффектов (выраженная тахикардия, наджелудочковые и желудочковые аритмии, ишемия миокарда), что ограничивает их применение. Чтобы уменьшить вероятность аритмогенного эффекта, необходимо поддерживать нормальное содержание в крови K^+ (более 4 ммоль/л) и Mg^{2+} (более 1 ммоль/л).

Дофамин - смешанный адреномиметик с дозозависимым эффектом. В низких дозах (0,5-2 мкг/кг в мин) он активирует дофаминовые DA_1-рецепторы, вызывая расширение почечных, мезентериальных, коронарных и мозговых сосудов. В результате расширения почечных сосудов улучшается почечный кровоток и, следовательно, фильтрация и диурез. В дозе 2-3 мкг/кг в мин происходит дополнительная активация β_1-адренорецепторов в сердце, что приводит к увеличению силы сердечных сокращений, сердечного выброса и к уменьшению явлений сердечной недостаточности. В дозе 7-10 мкг/кг в мин активируются постсинаптические α_1- и пресинаптические β_2-адренорецепторы, что приводит к повышению АД и увеличению ЧСС.

Начинают инфузию препарата с дозы 0,5-1 мкг/кг в мин, затем добавляют по 2 мкг/кг в мин каждые 10-30 мин до достижения необходимого клинического и гемодинамического эффектов. Обычно для инотропной поддержки при ОСН, сопровождающейся гипотензией, требуются дозы более 2 мкг/кг в мин. Введение низких доз

Таблица **3**.15. Применение при острой сердечной недостаточности препаратов с положительным инотропным действием

Препарат	Болюсное введение	Инфузия
Добутамин	Нет	2–20 мкг/кг в мин
Дофамин	Нет	Менее 3 мкг/кг в мин — почечный эффект 3–5 мкг/кг в мин — инотропное действие Более 5 мкг/кг в мин — вазопрессорное действие
Допексамин	Нет	0,5–6 мкг/кг в мин. У больных с ИБС дозы более 4 мкг/кг в мин могут быть опасны
Норадреналин	Нет	0,2–1,0 мкг/кг в мин
Адреналин	1 мг внутривенно при реанимационных мероприятиях, при необходимости повторно через 3–5 мин. Эндотрахеальное введение нежелательно	0,05–0,5 мкг/кг в мин
Милринон	25–75 мкг/кг примерно за 10–20 мин	0,375–0,75 мкг/кг в мин
Эноксимон	0,25–0,75 мг/кг	1,25–7,5 мг/кг
Левосимендан	12–24 мкг/кг. При артериальной гипотензии лечение следует начинать с инфузии, минуя болюсное введение	0,1 мкг/кг в мин с возможным увеличением до 0,2 мкг/кг или уменьшением до 0,05 мкг/кг в мин

(менее 2-3 мкг/кг в мин) способно улучшить почечный кровоток и усилить диурез при острой декомпенсации ХСН с артериальной гипотензией и олигурией.

Добутамин - синтетический адреномиметик, оказывающий преимущественное действие на β_1-адренорецепторы, а также стимулирующий β_2- и α_1-адренорецепторы. При ОСН добутамин улучшает сократимость миокарда, увеличивает ударный объем и сердечный выброс, системное давление и перфузионный кровоток. Одной из особен- ностей действия препарата является преобладание положительного инотропного эффекта над положительным хронотропным эффектом.

Обычно препарат назначают по 2-3 мкг/кг в мин, увеличивая дозу на 2-3 мкг/кг в мин каждые 10-30 мин до достижения клинического эффекта или до появления нежелательных реакций. Оптимальная поддерживающая доза препарата в первые 72 часа инфузии - 7,5- 15 мкг/кг в мин (иногда до 20 мкг/кг в мин).

Гемодинамические эффекты развиваются уже через 1-2 мин после начала инфузии, хорошо коррелируют с дозой препарата и его концентрацией в плазме. Препарат быстро метаболизируется и выводится из организма через 10-12 мин после окончания инфузии. Длительная инфузия добутамина (более 24-48 ч) приводит к развитию толерантности и частичной потере гемодинамического эффекта.

В случае введения добутамина на фоне β-адреноблокатора для сохранения положительного инотропного эффекта дозу добута-

мина можно увеличить до 15-20 мкг/кг в мин. Использование препарата (в достаточно высоких дозах - 5-20 мкг/кг в мин) вместе с карведилолом дает возможность повысить сопротивление легочных сосудов. Совместное применение добутамина и ингибитора ФДЭ дает взаимное потенцирование положительного инотропного эффекта.

Снижать дозу препарата следует медленно (например, на 2 мкг/кг в мин каждые сутки) при одновременном острожном назначении вазодилататоров (гидралазин и/или иАПФ).

Допексамин - новый синтетический смешанный адреномиметик, имеющий структурное сходство как с дофамином, так и с добутами- ном. Он оказывает действие на дофаминовые DA_1-рецепторы и β-ад- ренорецепторы (главным образом на β_2). Аффинитет допексамина по отношению к β_2-адренорецепторам в 9,8 раза превосходит этот показатель по отношению к β_1-адренорецепторам.

В норме в левом желудочке β_1-адренорецепторы преобладают над β_2-адренорецепторами в соотношении примерно 4:1. Однако при ХСН это соотношение меняется и количество β_1- и β_2-адренорецепторов

становится одинаковым. В этом случае селективная стимуляция β_2- адренорецепторов может сопровождаться положительным инотропным эффектом. Помимо этого, допексамин оказывает угнетающее действие на механизмы реаптейка катехоламинов, чем также отчасти обусловлено положительное инотропное действие этого препарата.

Стимуляция β_2-адренорецепторов в периферических сосудах приводит к расширению сосудов, снижению ОПСС и постнагрузки.

Активация DA_1-рецепторов почечных сосудов приводит к увеличению почечного кровотока и соответствующему повышению фильтрации и диуреза. Сравнительная характеристика допексамина и дофамина представлена в табл. 3.16.

Таблица 3.16. Сравнительная характеристика допексамина и дофамина

Рецептор	Допексамин	Дофамин
DA_1	++	+++
DA_2	+	++
α	–	++
β_1	±	++
β_2	+++	+
Блокада реаптейка катехоламинов	+++	++

Примечание: «-» - не действует; «?» - почти не действует; «+» - слабо действует; «++» - действует умеренно; «+++» - выраженное действие.

Максимально выраженное действие допексамина проявляется при его назначении методом постоянной инфузии (от 3 до 24 ч) со скоростью 0,5-6 мкг/кг в мин. Однако повышение ЧСС и повышение потребления кислорода в миокарде (при дозах больше 4 мкг/кг в мин) ограничивают использование этого препарата при ИБС.

Побочные эффекты наблюдаются в 2-5% случаев, в основном при длительной (более 72 ч) инфузии в больших дозах: тошнота, дрожь в теле, тахикардия, боли в грудной клетке (в 2,1% случаев), аритмии (1,5-2,3% случаев). Они быстро проходят при уменьшении дозы препарата или прекращении инфузии.

Смешанные адреномиметики (адреналин, норадреналин) могут быть использованы в том случае, если, несмотря на увеличение сердечного выброса в результате инотропной поддержки и введения жидкости, не удается добиться достаточной перфузии органов. Кроме того, эти препараты могут использоваться во время реанимационных мероприятий, а также для поддержания перфузии при угрожающей жизни гипотензии.

Выбор между адреналином и норадреналином определяется клинической ситуацией. Для более выраженного влияния на гемодинамику адреналин часто комбинируют с добутамином. Сравнительная характеристика адреналина и норадреналина приведена в табл. 3.17.

Таблица 3.17. Реакции на внутривенную инфузию адреналина и норадреналина (Hoffman B. B., 2003)

Эффект	Адреналин	Норадреналин
Сердце		
ЧСС	↑	↓
Ударный объем	↑↑	↑↑
Сердечный выброс	↑↑↑	0, ↓
Аритмии	↑↑↑↑	↑↑↑↑
Коронарный кровоток	↑↑	↑↑
Артериальное давление		
Систолическое АД	↑↑↑	↑↑↑
Среднее АД	↑	↑↑
Диастолическое АД	↑,0,↓	↑↑
Среднее давление в легочной артерии	↑↑	↑↑
Периферическое кровообращение		
ОПСС	↓	↑↑
Мозговой кровоток	↑	0,↓
Мышечный кровоток	↑↑↑	0,↓
Кожный кровоток	↓↓	↓↓
Почечный кровоток	↓	↓
Кровоток в органах ЖКТ	↑↑↑	↑
Метаболизм		
Потребление кислорода	↑↑	0,↑
Уровень глюкозы в крови	↑↑↑	0,↑
Уровень молочной кислоты в крови	↑↑↑	0,↑

Данные препараты могут быть использованы во время реанимационных мероприятий, а также для поддержания перфузии при угро- жающей жизни гипотензии (АД менее 70 мм рт. ст.). Так, адреналин может вводиться при артериальной гипотензии, рефрактерной к добутамину. Норадреналин показан больным с тяжелой артериальной гипотензией (систолическое АД менее 70 мм рт. ст.), при низком периферическом сосудистом сопротивлении. Обычная начальная доза препарата составляет 0,05-0,5 мкг/кг в мин; в дальнейшем она тит-
руется до достижения эффекта и при рефрактерном шоке может составить 8-30 мкг/кг в мин. Допускается комбинированное

назначение норадреналина и добутамина с целью достижения более выраженного влияния на гемодинамику.

Применение адреналина и норадреналина необходимо проводить с осторожностью, в течение короткого времени (поскольку дополнительное увеличение ОПСС приводит к еще большему снижению сердечного выброса и нарушению перфузии тканей), желательно в условиях инвазивного мониторирования с определением сердечного выброса и ДЗЛА.

Ингибиторы фосфодиэстеразы III (ФДЭ-III) в настоящее время используются достаточно редко и только при отсутствии артериальной гипотензии. Применение амринона в связи с его способностью повышать летальность у больных с ОСН прекращено. Препараты этой группы, по-видимому, могут быть предпочтительнее добутамина у пациентов, получающих β-адреноблокаторы, и/или при неадекватном ответе на добутамин или другие прессорные амины (см. табл. 3.16).

Вследствие выраженной периферической вазодилатации на фоне применения ингибиторов ФДЭ-III может развиться артериальная гипотензия (особенно у больных с низким давлением наполнения желудочков). Ее можно избежать, отказавшись от первоначального болюсного введения препарата и устранив гиповолемию.

Большие надежды возлагаются на препарат из группы негликозидных кардиотоников - сенситизаторов кальция - левосимендан (пиридазинол динитрил). Он связывается с тропонином С и повышает реакцию миофибрилл на кальций, меняя физиологическую реакцию взаимодействия тропонин С - тропонин J, стабилизирует вызванные кальцием изменения конформации тропонина С, необходимые для активации сократительных белков. Левосимендан усиливает силу сердечных сокращений, одновременно нормализуя диастолическую функцию без изменений концентрации внутриклеточного кальция.

Дополнительно препарат может ингибировать ФДЭ, увеличивая содержание цАМФ, способствовать открытию АТФ-зависимых кали- евых каналов в гладких мышцах сосудов.

При введении левосимендана развивается не только положительный инотропный эффект, но и вазодилатация, связанная с расширением как артериол, так и венул. В отличие от традиционных инотропных препаратов, гемодинамический эффект левосимендана проявляется при одновременном назначении на фоне β-адреноблокаторов.

Левосимендан показан при ОСН с низким сердечным выбросом у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (низкой фракцией выброса) при отсутствии тяжелой артериальной гипотензии (АДс менее 85 мм рт. ст.) и при достаточном наполнении желудочков сердца (устраненной гиповолемии) (см. табл. 3.17). Введение препарата сопровождается дозозависимым увеличением сердечного выброса и ударного объема, снижением ДЗЛА, умеренным повышением ЧСС и незначительным снижением АД, уменьшением симптомов декомпенсации ХСН. Кроме того, левосимендан оказывает антиишемическое действие, а его эффект не ослабевает на фоне приема β-адреноблокаторов (в отличие от дофамина и добутамина).

Побочные эффекты проявляются снижением содержания гемоглобина, показателя гематокрита и K^+ в крови.

Сердечные гликозиды

В том случае, если при ОСН снижение артериального давления сопровождается тахисистолической формой мерцательной аритмии, могут применяться сердечные гликозиды. Они незначительно повышают сердечный выброс и снижают давление наполнения камер сердца. Строфантин в дозе 0,5-0,75 мл 0,05% раствора вводят внутривенно струйно (но не менее чем за 3 мин) или капельно (в течение 10- 15 мин). Коргликон применяется внутривенно медленно в дозе 0,75- 1,0 мл 0,06% раствора. Не рекомендуется применение сердечных гликозидов у больных с ОСН на фоне ИМ вследствие возможного ухуд- шения прогноза.

В заключение следует отметить, что, хотя выраженность симптомов ОСН под влиянием интенсивной терапии может быстро уменьшаться, в целом прогноз неблагоприятен, и впоследствии пациентам требуется продолжительное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

Арутюнов Г. П. АРА в лечении ХСН до 2003 года. Их преимущества и недостатки по сравнению с традиционными методами терапии / Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. - 2004. - Т. 5, ? 2. - С. 72-73.

Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования ле- карств / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. - М.: Литтера, 2005. - 288 с.

Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - 2-е изд., стереотип. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепахин. - М.: Универсум паблишинг, 2000. - 539 с.

Гендлин Г. Е. Лечение хронической сердечной недостаточности диуретиками / Г. Е. Гендлин // Сердечная недостаточность. - 2005. - Т. 6, ? 3. - С. 142.

Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Российские рекомендации. - М., 2006. - 26 с.

Мареев В. Ю. Аспирин при хронической сердечной недостаточности. Взаимодействие с основными средствами лечения декомпенсации / В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т. 4, ? 3. - С. 153-157.

Мареев В. Ю. Дилатренд в лечении сердечной недостаточности: только β- блокатор или новый класс нейрогормональных модуляторов? / В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. - 2004. - Т. 5, ? 2. - С. 60-62.

Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). - М., 2006. - 35 с.

Обрезан А. Г. Хроническая сердечная недостаточность / А. Г. Обрезан, И. В. Вологдина. - СПб.: Вита Нова, 2002. - 320 с.

Преображенский Д. В. Ингибиторы АПФ и AT_1-блокаторы в клинической практике / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Т. А. Батыралиев. - М.:
Альянс-ПРЕСИД, 2002. - 224 с.

Преображенский Д. В. Диагностика и лечение хронической сердечной недо- статочности / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко. - М.: Миклош, 2004. -
352 с.
Сидоренко Б. А. Лекарственные средства, применяемые при лечении хрони- ческой сердечной недостаточности (часть первая) / Б. А. Сидоренко, Д. В. Пре- ображенский // Кардиология. - 1995. - ? 1. - С. 79-92.
Сидоренко Б. А. Лекарственные средства, применяемые при лечении хрони- ческой сердечной недостаточности (часть вторая) / Б. А. Сидоренко, Д. В. Пре- ображенский // Кардиология. - 1995. - ? 2. - С. 81-93.
Сидоренко Б. А. Карведилол и другие бета-адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский И. В. Ревунова // Кардиология. - 1998. - ? 1. - С. 66-71.
Сидоренко Б. А. Блокаторы АТ^ангиотензиновых рецепторов / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский.- М.: Информатик, 2001. - 200 с.
Терапевтический справочник Вашингтонского университета / под ред. М. Вудли, А. Уэлан. - М.: Практика, 1995. - 831 с.
CIBIS-II Investigators and Committees. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomised trial // Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 9-13.
Doughty R. N. Effects ofbeta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure / R. N. Doughty, A. Rodgers, N. Sharpe, S. MacMahon // Europ. Heart J. - 1997. - Vol. 18, ? 4. - P. 560-565.
Garg R. For the collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure / R. Garg, S. Yusuf // JAMA. - 1995. - Vol. 273. - P. 1450-1456.

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА
Теоретические вопросы

1. Антиангинальные средства, определение
2. Патогенез ишемической болезни сердца. Клинические формы ИБС.
3. Классификация антиангинальных средств.
4. Нитраты, классификация, механизм действия, основные фармакологические эффекты. Сравнительная характеристика различных лекарственных форм. Побочные эффекты. Взаимодействия.
5. Блокаторы кальциевых каналов, классификация, механизм действия, основные фармакологические эффекты. Сравнительная характеристика различных химических групп. Побочные эффекты. Взаимодействия.
6. Бета-адреноблокаторы, классификация, механизм действия, основные фармакологические эффекты. Побочные эффекты, противопоказания. Взаимодействия.
7. Коронаролитические средства, механизм действия, сравнительная характеристика.
8. Кардиопротекторные средства, механизм действия. Способ назначения.
9. Меры помощи при остром инфаркте миокарда.

Антиангинальными (anti – против, angina pectoris – грудная жаба, angere – душить) называются средства, применяемые для купирования приступов и лечения ишемической болезни сердца.

Под термином ишемическая болезнь сердца объединены ряд заболеваний и синдромов, которые возникают вследствие недостаточного кровоснабжения сердечной мышцы, проявляющиеся болью в области сердца, аритмиями, сердечной недостаточностью (рис.)

Типичные клинические варианты ИБС – стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, внезапная коронарная смерть.

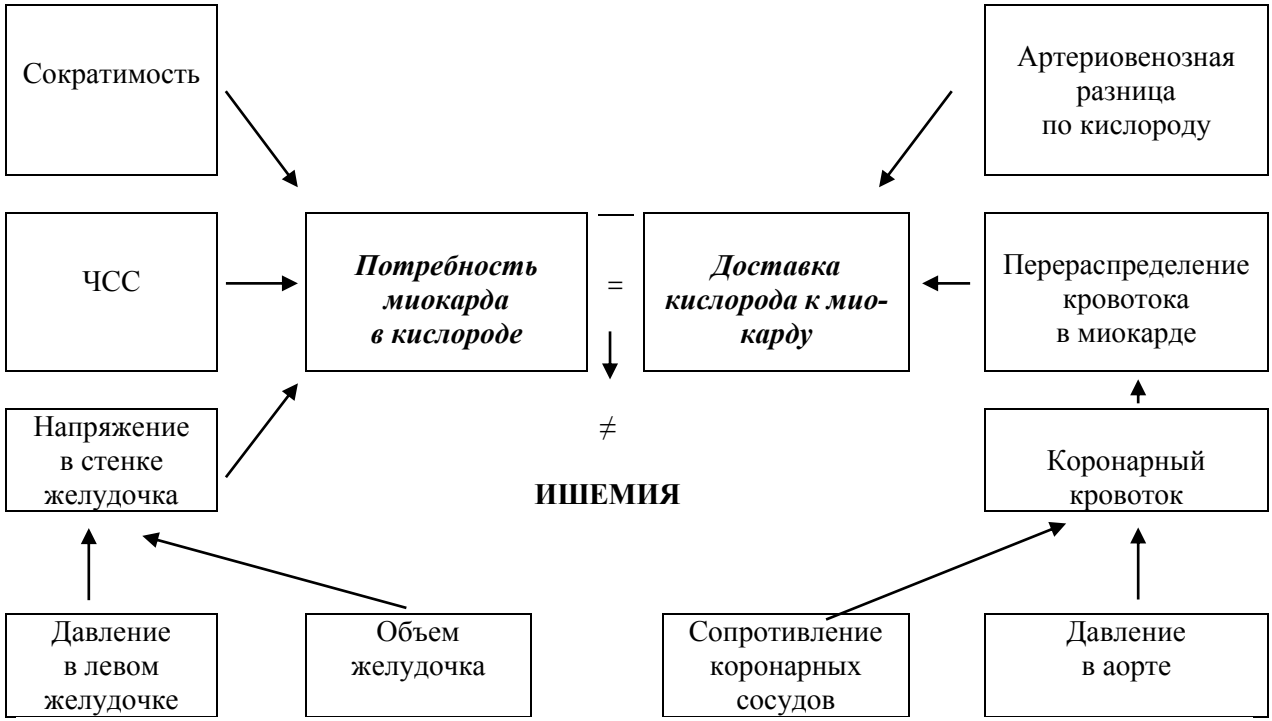


Рис. 2. ***Патогенез ишемии миокарда:*** несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его кровоснабжением.

Классификация

I. Препараты, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение



Органические нитраты и нитратоподобные средства (нитроглицерин, сустак, молсидомин и др.)

Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил, дилтиазем и др.)

II. Препараты, преимущественно понижающие потребность миокарда в кислороде



β – адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол и др.)

III. Препараты, повышающие доставку кислорода к миокарду



Коронаролитики миотропного действия (курантил, карбокромен)

Коронаролитики рефлекторного действия (валидол)

IV. Кардиопротекторные препараты

(триметазидин)

Таблица11

Классификация и основные представители нитратов и нитратоподобных средств

Фармакологическая группа	*Препараты*
Препараты нитроглицерина	
Короткого действия	Нитроглицерин перлинганит нитростат
Длительного действия	Сустак, сустонит, тринитронг, нитронг, нитродерм тринитролонг
Препараты изосорбида динитрата	
Короткого действия	Нитросорбид, изо мак, изодинит
Длительного действия	Кардикет, кардикс, изо мак ретард
Препараты изосорбида мононитрата	
Короткого действия	Моно мак, моночинкве оликард
Длительного действия	Кардикс моно, моночинкве ретард, оликард ретард, моно мак депо
Нитратоподобные препараты	
Молсидомин, натрия нитропруссид, амилнитрит	

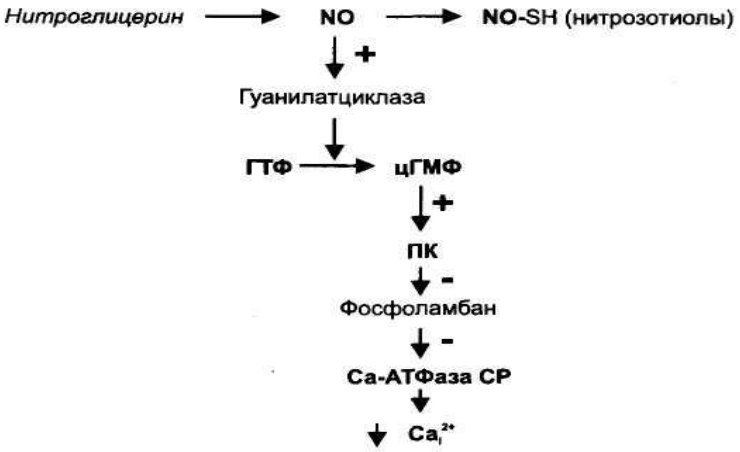


Рис.3 Механизм сосудорасширяющего действия нитроглицерина

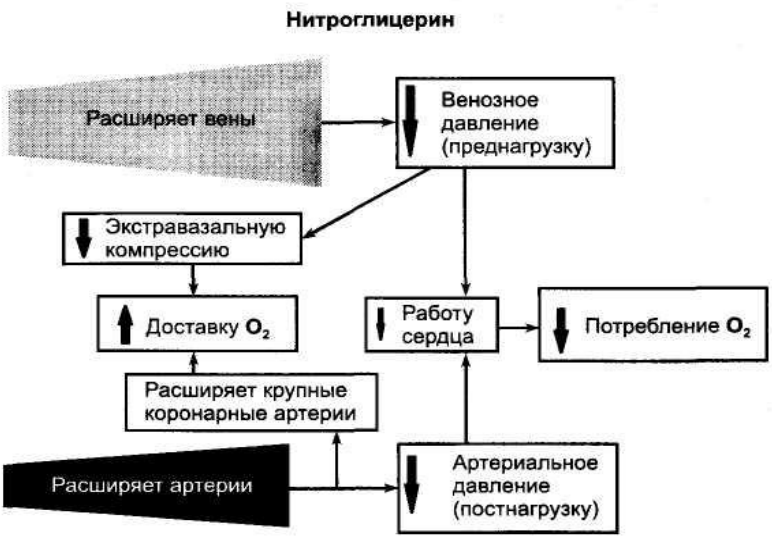


Рис.4 Механизм антиангинального действия нитроглицерина

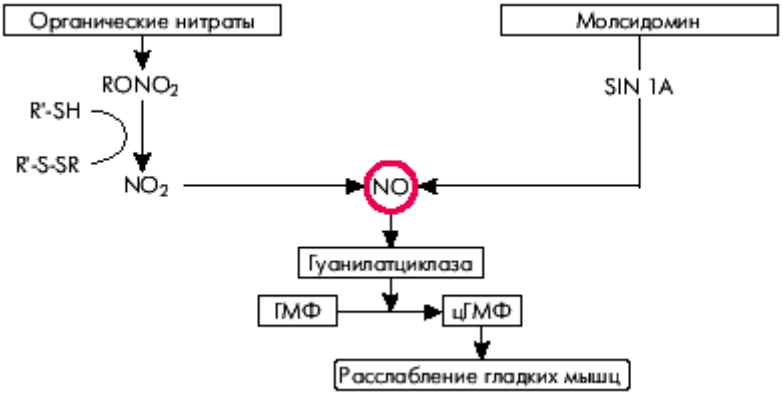


Рис.5 Механизм действия органических нитратов и молсидомина

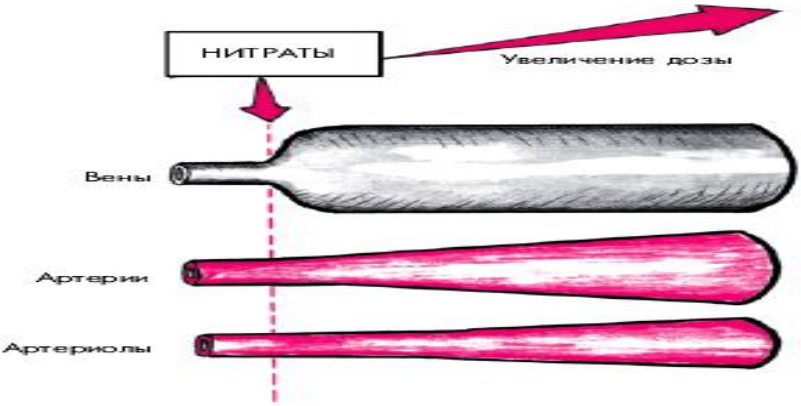


Рис.6 Дозозависимый вазодилатирующий эффект органических нитратов

Таблица12

Основные характеристики антиангинального действия нитратов и молсидомина

Путь введения	Лекарственные формы	Начало действия	Макс. эффекта	Прод-ть действия
Нитроглицерин (НГ)				
Сублингвал.	Табл., 0,5 мг	1–3 мин	5–6 мин	10–20 мин
Перорально	Аэрозоль	1–2 мин	3–5 мин	20 мин
Буккально	Полимерные пленки	2–3 мин	30–60 мин	3–5 ч
Трансдерм.	Мази	15–60 мин	1–2 ч	3–4 ч (до 6 ч)
Пластырь	ТТС	30 мин	3–4 ч	7–8 ч (до 20 ч)
Внутрь	Табл.депо-НГ, 6,4 мг	20–30 мин	1 ч	3–4 ч
Изосорбида динитрат (ИДН)				
Перорально	Аэрозоль	1–2 мин	2–5 мин	1 ч
Сублингвал.	Табл., 10 мг	2,5–10 мин	20–40 мин	1–2 ч
Внутрь	Табл., 10 мг, 20 мг	20–40 мин	1 ч	3–4 ч
Внутрь	Табл.-ретард, 20мг, 40мг	30–40 мин	2–3 ч	4–6 ч (до 7–8 ч)
Внутрь	Табл.-ретард, 60 мг, 120 мг	30–50 мин	3–5 ч	12–15 ч
Изосорбид-5-мононитрат (ИМН)				
Внутрь	Табл., 20 мг	30–50 мин	2–3 ч	4–6 ч (до 8 ч)
Внутрь	Табл.-ретард, 50–100 мг	30–50 мин	2–3 ч	8–12 ч (до 24 ч)
Молсидомин				
Внутрь	Табл. 2 мг, 4 мг, 8 мг	20 мин	30–60 мин	4–6 ч



Рис.7 Механизмы развития толерантности к нитратам

Таблица13

Способы предупреждения развития толерантности к нитратам (к схеме)

1.	Увеличение дозы нитратов, чтобы обеспечить временный эффект
2.	Чередование приема нитратов и блокаторов кальциевых каналов на протяжении суток
3.	Применение корректоров – донаторов сульфгидрильных групп (метионин, N-ацетилцистеин, на рис. обозначены 1), ингибиторов АПФ (эналаприл, перидоприл, на рис. обозначены 2), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (вальзартан, на рис. обозначены 3), апрессин (на рис. обозначены 4)

Таблица14

Побочные эффекты нитратов

1.	Ортостатическая гипотония, иногда - рефлекторная тахикардия (предупреждается бета-адреноблокаторами)
2.	↑ внутричерепного давления и головные боли (расширение сосудов мозговых оболочек). В качестве корректоров – венотонизирующие средства (ментол, кофеин, кордиамин)
3.	Синдром «раннего отрицательного последействия» - после окончания антиангинального действия разовой дозы нитратов (↑АД)
4.	↑ внутриглазного давления
5.	Парадоксальная реакция на нитраты в виде приступов стенокардии, ишемии миокарда и внезапной смерти
6.	Феномен «отдачи» вследствие внезапного прекращения приема нитратов после длительной терапии: учащение приступов стенокардии (прекращение систематической терапии нитратами должно осуществляться путем постепенного ↓ доз и частоты приемов).

Таблица15

Противопоказания к назначению нитратов

Абсолютные	С осторожностью
• артериальная гипотензия (АД ниже 100/60 мм рт. ст.); • гиповолемия (ЦВД ниже 4 мм рт. ст.); • шок;	• гипертрофическая кардиомиопатия; • выраженный стеноз устья аорты и митральный стеноз; • склонность к ортостатической

• тампонада сердца; • инфаркт миокарда правого желудочка; • левожелудочковая недостаточность; • токсический отек легких	артериальной гипотензии; • закрытоугольная глаукома; • внутричерепная гипертензия; • церебральная ишемия; • тяжелая анемия.

Таблица16

Классификация блокаторов кальциевых каналов

	Производные фенилалкиламина	Производные дигидропиридина	Производные бензотиазепина
1 поколение	*а) короткого действия:* • верапамил (изоптин) *б) длительного действия:* • верапамил ретард (изоптин SR)	*а) короткого действия:* • фенигидин (нифедипин) • риодипин (форидон) *б/ длительного действия:* • нифедипин ретард (кордафлекс) *в/ сверхдлительного действия:* • нифедипин ультраретард (кордипин-XL)	*а/ короткого действия:* • дилтиазем (кардил) *б/ длительного действия:* • дилтиазем ретард (алтиазем РР)
2 поколение	• галопамил (прокорум) • анипамил • фалипамил • тиапамил	• амлодипин (норваск) • нитрендипин (унипрес) • нисолдипин (баймикард) • никардипин (карден) • исрадипин (ломир) • лацидипин (мотене) • фелодипин (плендил)	• клентиазем

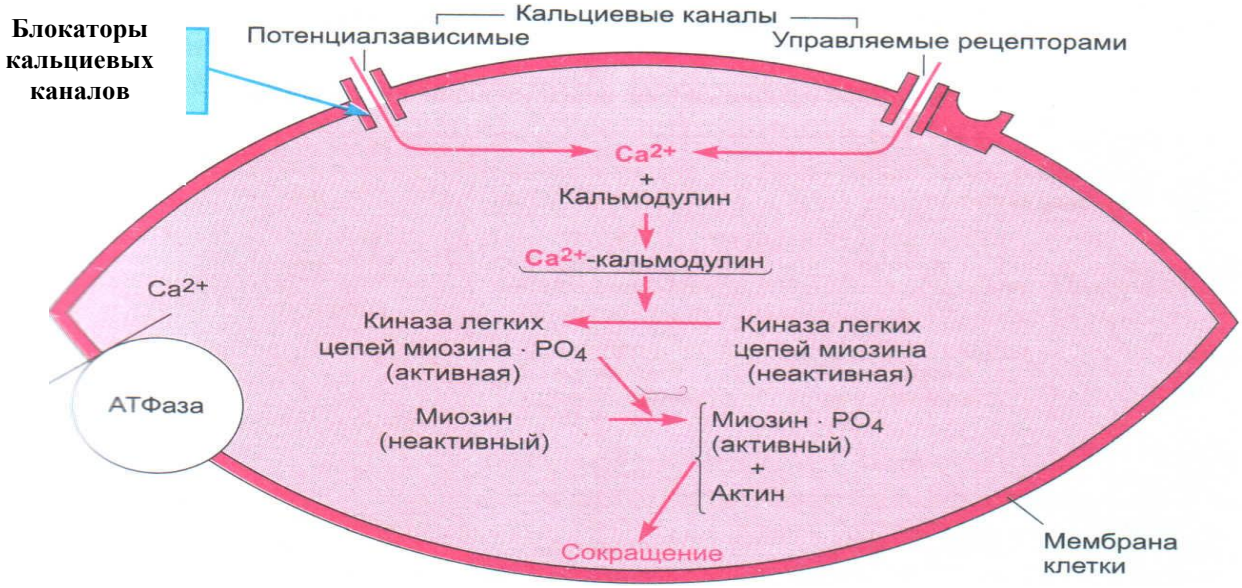


Рис.8 Локализация действия блокаторов кальциевых каналов в гладких мышцах артерий

Таблица17

Основные фармакологические свойства блокаторов кальциевых каналов

Антиангиналъный эффект: фенигидин, дилтиазем, верапамил	
Механизм действия	1. Расширение коронарных сосудов → улучшение доставки O_2 2. ↓ входа Ca^{2+} через трансмембранные Са-каналы → ↓ сократительной активности миокарда 3. ↓ АД за счет ограничения входа Ca^{2+} в гл. клетки сосудов и ↓ постнагрузки на сердце → ↓ потребности миокарда в O_2 4. Прямое ↑ устойчивости клеток миокарда к ишемии: снижение уровня Ca^{2+} в клетке; ↓ активности АТФ-потребляющих ферментов, истощающих клеточные энергетические ресурсы
Показания	Все формы хронической ИБС, инфаркт миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия
Гипотензивный эффект: фенигидин, амлодипин, реже - дилтиазем, верапамил	
Механизм действия	1. ↓ сократительной активности ГМ сосудов - преимущественно артериол 2. ↓ ударного и минутного объема сердца 3. ↓ агрегации тромбоцитов
Показания	ГБ. Симптоматическая артериальная гипертензия. Гипертензия малого круга кровообращения. Нарушения мозгового кровообращения. Мигрень. Болезнь Рейно.
Антиаритмический эффект: верапамил, реже - дилтиазем, фенигидин не эффективен	
Механизм действия	1. Подавление автоматизма Р-клеток синусового узла, снижение диастолической деполяризации 2. Угнетение проводимости и увеличение рефрактерного периода в АУ узле 3. Снижение автоматизма в эк топических очагах в предсердиях 4. ↓ проводимости миокарда в 2 раза
Показания	Суправентрикулярные аритмии: наджелудочковая (синусовая) тахикардия, тахиаритмия, трепетание и мерцание предсердий. Мерцательная аритмия
Осложнения	Гипотензия. Рефлекторная тахикардия. Брадикардия. Усиление сердечной недостаточности. AV блокады. Гипотензия Головокружение. Покраснения лица. Тошнота. Обстипация. Отеки лодыжек, локтей. Синдром коронарного обкрадывания". Синдром отмены". Толерантность

Схема . Действие блокаторов кальциевых каналов на сердечно-сосудистую систему



Таблица18

Избирательность действия блокаторов кальциевых каналов различных химических групп

Химическая группа	Избирательность действия						Основные показания
	Миокард	СА узел	АУ узел	Сосуды			
				периф.	корон.	мозга	
Фенилалкиламины	++	+++	+++	++	++	+	ИБС, ГБ, болезнь Рейно
Дигидропиридины	+(+)	+	-(+)	+++ 5+	+++	++	ИБС, ГБ, мигрень, болезнь Рейно
Бензотиазепины	+	++	++	+	+	+(+)	ИБС, ГБ, аритмии, болезнь Рейно

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь

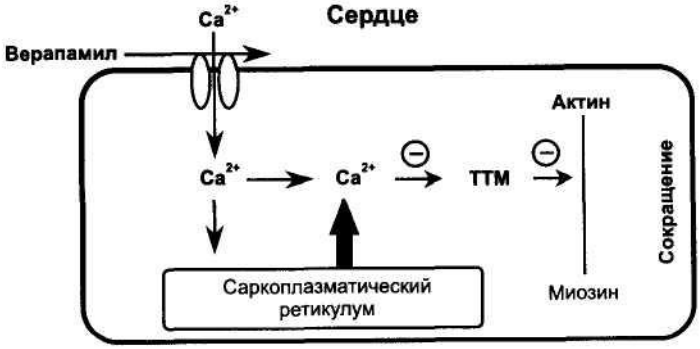


Рис.9 Механизм отрицательного инотропного действия верапамила.

Верапамил блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы и снижает содержание Ca^{++} в цитоплазме. Уменьшается связывание Ca^{++} с тропонином С и облегчается тормозное влияние тропонин-тропомиозина на взаимодействие актина и миозина.

Таблица 19

Основные свойства различных групп блокаторов медленных кальциевых каналов

Параметры	**Группа верапамила**	**Группа дилтиазема**	**Группа нифедипина**
Автоматизм СА-узла	γ	γ	Δ
АВ-проводимость	γγγ	γγ или γ	ΔΔΔ
Системная вазодилатация	ΔΔ	Δ	–
Коронарная вазодилатация	ΔΔ	ΔΔ	ΔΔΔ
Сократимость миокарда	γγ	γ	–
Частота сокращений сердца	γ	γ Δ	Δ

Примечание: γ— уменьшение свойств; Δ— увеличение свойств; "–" — отсутствие эффекта

Схема . Механизмы нефротпротекторного действия блокаторов кальциевых каналов

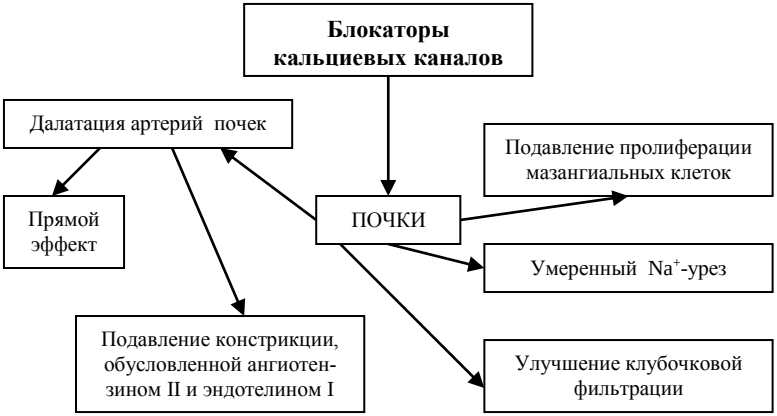


Таблица20

Побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов

1.	головные боли
2.	тошнота, рвота
3.	покраснение лица, чувство жара
4.	брадикардия (верапамил) и рефлекторная тахикардия (нифедипин)
5.	отеки нижних конечностей в области лодыжек (нифедипин)
6.	синдром «коронарного обкрадывания» (расширение артерий в интактных зонах миокарда с уменьшением тока крови, направляемой в пораженные атеросклерозом, неспособные к расширению сосуды зоны ишемии)
7.	гиперплазия слизистой оболочки десен
8.	гипогликемия (верапамил тормозит гликогенолиз в печени)
9.	запоры (верапамил)
10.	синдром «отмены» (на фоне вазоспастической тенокардии внезапная отмена препаратов сопровождается сильным спазмом коронарных сосудов)

Таблица21

Противопоказания к назначению блокаторов кальциевых каналов

Производные дигидропиридина	*Производные бензотиазепинов и фенилалкиламина*
• стеноз устья аорты; • гипертрофическая кардиомиопатия; • нестабильная стенокардия; • острый инфаркт миокарда; • тяжелая хроническая сердечная недостаточность.	• АВ-блокада II–III степени; • синусовая брадикардия; • синдром слабости синусового узла; • хроническая сердечная недостаточность; • мерцательная аритмия у больных с дополнительными путями проведения; • острый мозговой инсульт; • беременность (кроме амлодипина и верапамила).

Таблица 22

Классификация β-адреноблокаторов

Неселективные			**Кардиоселективные**		
без ISA	**с ISA**	**с ВДА**	**без ISA**	**ISA**	**с ВДА**
а/ короткого действия: • пропранолол (анаприлин) • метипранолол (тримепранол) • тимолол (тимакор) *б/ длительного действия:* • надолол (коргард) • хлоранолол (тобанум)	*а/ короткого действия:* • окспренолол (тразикор) • алпренолол (бетаптин) *б/ средней продолжительности действия:* • пиндолол (вискен) *в/ длительного действия:* • бопиндолол (сандонорм) • пенбутолол (бетапрессин)	*а) средней продолжительности действия:* • пиндолол (вискен) *б) длительного действия*: • картеолол • буфуралол	*а/ короткого действия:* • метопролола тартрат (эгилок) • талинолол (корданум) • эсмолол (бревилок) *б/ длительного действия:* • метопролол сукцинат (беталок ЗОК) • бетаксолол (локрен) • бисопролол (конкор) • атенолол (тенормин)	*а) длительного действия:* • ацебуталол (сектраль)	*а) длительного действия:* • целипролол (целипрес) • небивалол (небилет)

ISA – внутренняя симпатомиметическая активность
ВДА – вазодилатирующая активность (модуляция синтеза NO)

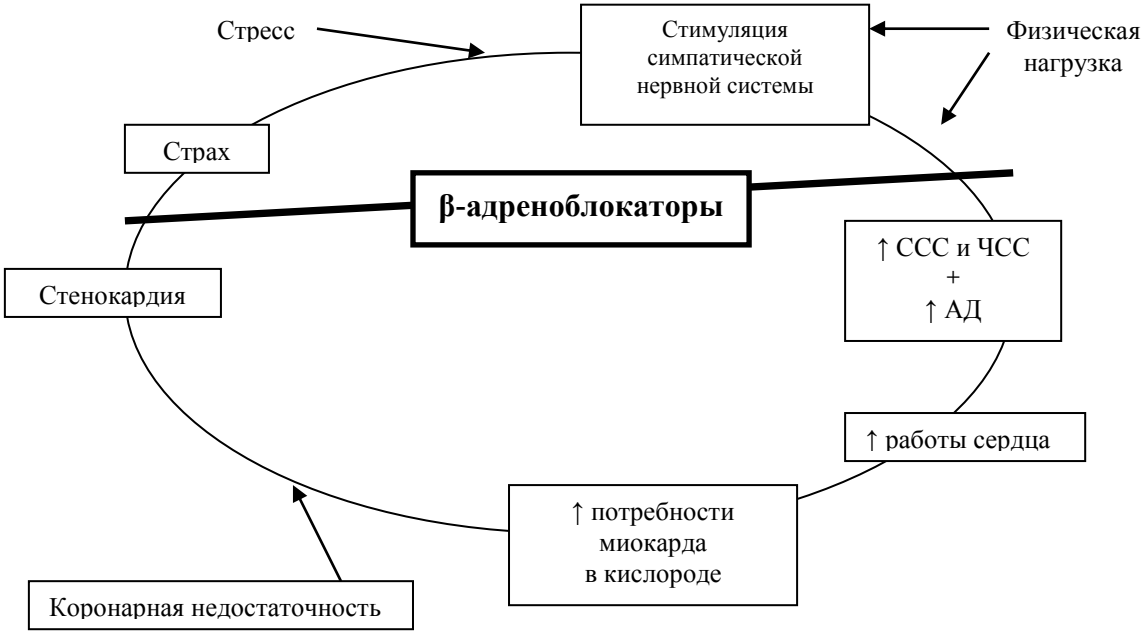


Рис. 10 Принцип антиангинального действия β-адреноблокаторов

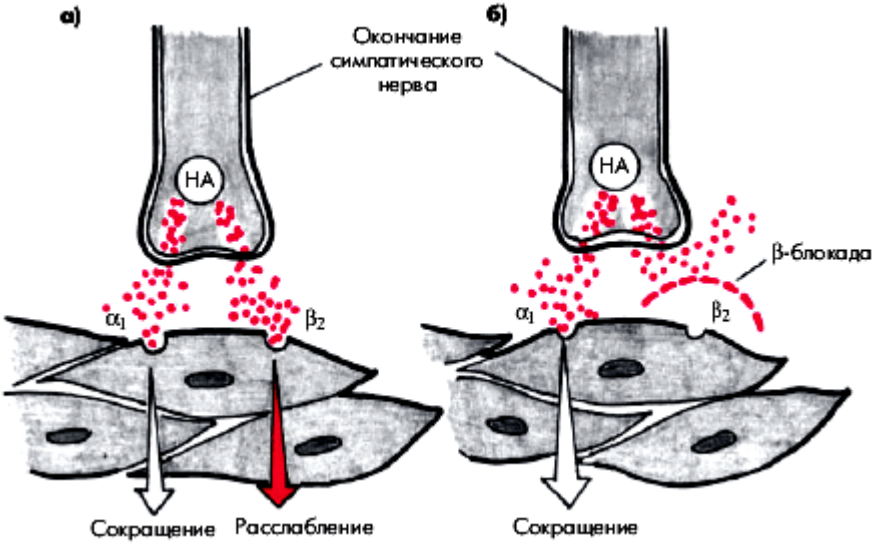


Рис.11 Влияние β-адреноблокаторов на гладкомышечные клетки периферических сосудов и коронарных артерий

Таблица23

Тактика выбора β-адреноблокаторов

1.	Кардиоселективные бета-адреноблокаторы при ИБС предпочтительнее адреноблокаторов со смешанным бета$_1$- и бета$_2$- действием, так как они меньше подавляют коронарный кровоток и кровообращение в конечностях, менее склонны вызывать бронхоспазм при сопутствующей патологии органов дыхания.
2.	Более предпочтительны также бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (ISA). Благодаря данной особенности частота сердечных сокращений и сократимость миокарда в покое не меняется, бета-блокирующая их активность проявляется только при физических и эмоциональных нагрузках, когда повышается уровень норадреналина.
3.	Бета-адреноблокаторы с вазодилатирующей активностью (ВДА) индуцируют синтез оксида азота (NO), что делает их более безопасными в плане нарушений периферического кровообращения.

Таблица24

Побочные эффекты β-адреноблокаторов

1.	Парадоксальное ↑ АД у отдельных больных в начале терапии
2.	Возникновение или усугубление недостаточности сердца
3.	Нарушение атриовентрикулярной проводимости.
4.	Ухудшение периферического кровообращения (перемежающаяся хромота, боли в мышцах, похолодание конечностей и др.)
5.	Сужение бронхов до тяжелого бронхоспазма при сопутствующих бронхообструктивных заболеваниях
6.	Ухудшение липидной картины крови, что способствует развитию атеросклероза
7.	Нарушение сна, тревожные сновидения, сонливость, утомляемость, депрессия, головные боли
8.	Возникновение тяжелой гипогликемии.
9.	Феномен отдачи при внезапном прекращении приема препарата, что выражается в развитии гипертонического криза и приступов стенокардии. Постепенная отмена препарата и переход на другие схемы лечения – наиболее простой и надежный способ предупреждения синдрома отдачи.

Таблица25

Противопоказания к применению β-адреноблокаторов

1.	Кардиогенный шок
2.	Острая сердечная недостаточность
3.	Артериальная гипотензия
4.	Атривентрикулярная блокада II-III степени
5.	Выраженная брадикардия менее 50 ударов в минуту
6.	Синдром слабости синусового узла
7.	Бронхиальная астма
8.	Сахарный диабет

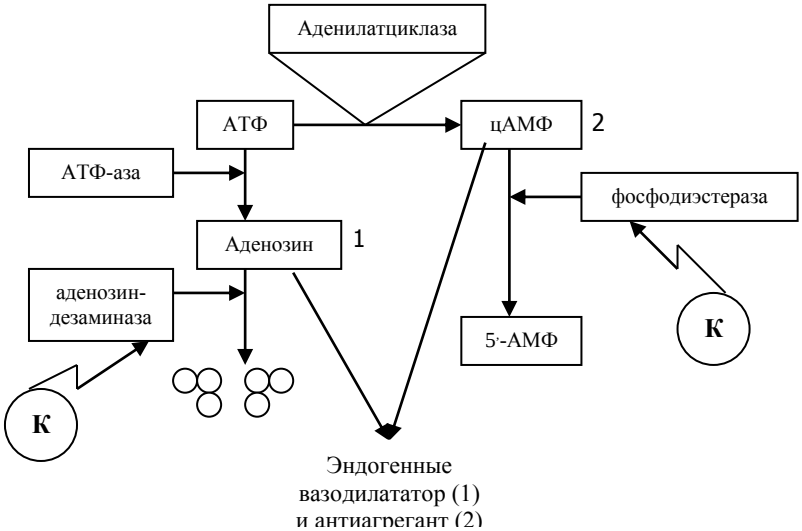


Рис.12 Механизм действия курантила (К)

Запомните!

Препарат применяют при стенокардии без явлений атеросклероза коронарных сосудов. При закупорке коронарной ветви атеросклеротозной бляшкой применение курантила может ухудшить кровоснабжение ишемизированной зоны. Это объясняется тем, что в ишемизированном миокарде мелкие коронарные сосуды расширены максимально (компенсаторная реакция на гипоксию). Если ввести курантил, произойдет расширение артериол в здоровой части миокарда и это еще больше уменьшит поступление крови и кислорода к зоне ишемии. Развивается синдром «обкрадывания».

Таблица26

Противопоказания к назначению курантила

1.	Острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия;
2.	Стабильная стенокардия IV функционального класса;
3.	Субаортальный стеноз;
4.	Тяжелая почечная и сердечная недостаточность;
5.	Выраженные нарушения сердечного ритма;
6.	Выраженный геморрагический синдром;
7.	Повышенная чувствительность к препарату.

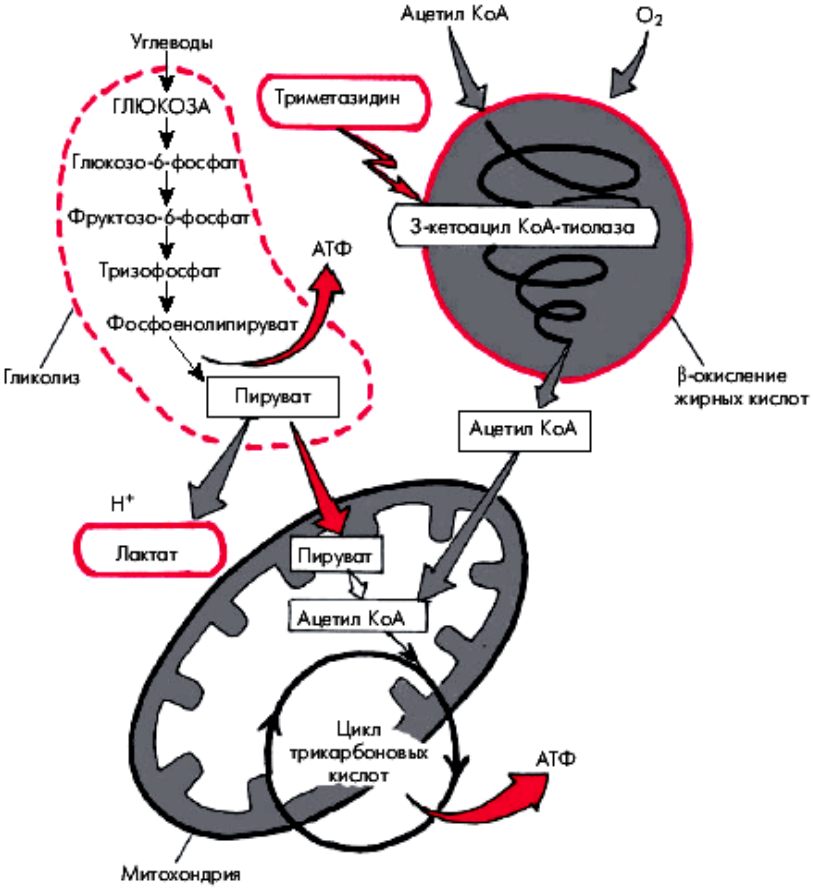


Рис. 13 Механизм действия триметазидина

Таблица27

Задачи неотложной фармакотерапии инфаркта миокарда

Цель фармакотерапии	***Средства неотложной помощи (возможные альтернативы)***
Подавление болевого синдрома, страха	а) в/в введение наркотического аналгетика: 1 мл 1% р-ра морфина, предварительно растворив в 10 мл физ.раствора; у лиц пожилого возраста рационально использовать 0,5 мл 2% р-р промедола; б) в/в введение транквилизатора: 2 мл 0,5% р-ра сибазона; в) нейролептанальгезия (0,5-2 мл 0,005% р-ра фентанила и столько же 0,25% р-ра дроперидола растворяют до 20 мл физ.р-ра или комбинированный лек. препарат – таламонал)
Уменьшение нагрузки на сердце	а) нитроглицерин в таблетках под язык 2-4 раза с интервалами 20-30 мин; эта же мера - в порядке самопомощи до приезда бригады скорой помощи; б) длительная внутривенная инфузия р-ра нитроглицерина (нитро-бид, нитростат, перлинганит). Препараты разводятся 5% р-ром глюкозы. Для получения концентрации 200 мкг/мл, ампулу 10 мл, содержащую 50 мг нитроглицерина, разводят до 250 мл физ.р-ром (метод противопоказан при шоке, коллапсе, геморр. инсульте)
Устранение нарушений сердечного ритма	а) в/в введение 3 мл 2% р-ра лидокаина, предварительно разведя в 10 мл физ.р-ра; б) бета-адреноблокаторы: в/в введение 5 мл 0,1% р-ра обзидана, а также препаратов длительного действия – метопролол (15 мг в/в, затем по 200 мг внутрь) или атенолол (5-10 мг в/в, затем по 100 мг внутрь) (метод противопоказан при AV-блокадах, коллапсе).
Борьба с тромбозом коронарных артерий	антикоагулянт гепарин: вводится в/в 5000 – 10000 ЕД, с дальнейшим переходом на подкожное его введение по 1000 ЕД каждые 12 часов.
При кардиогенном шоке – поддержание сократительной функции сердца	в/в капельно: дофамин - 1-3 мкг/кг/мин, (при необходимости темп вливания постепенно увеличивают до 5 мкг/кг/мин.), а добутамин в границах 5-20 мкг/кг/мин. Дофамин рассматривается как средство выбора при сист. АД ниже 80 мм.рт.ст., а добутамин при сист. АД не ниже 85-90 мм.рт.ст.

ЗАДАНИЯ
Для программированного контроля знаний

1. Блокаторы кальциевых каналов:

1. Нифедипин
2. Амиодарон
3. Талинолол
4. Тринитролонг
5. Верапамил

2. Средства, улучшающие доставку кислорода к миокарду:

1. Нитроглицерин
2. Валидол
3. Верапамил
4. Амиодарон
5. Анаприлин
6. Курантил

3. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде:

1. Тринитролонг
2. Нифедипин
3. Амиодарон
4. Карбокромен
5. Но-шпа
6. Метопролол

4. Бета-адреноблокаторы:

1. Амиодарон
2. Талинолол
3. Метопролол
4. Фенигидин
5. Дипиридамол

5. Органические нитраты:

1. Нитроглицерин
2. Эринит
3. Сустак
4. Дипиридамол
5. Амиодарон

6. Органический нитрат длительного действия:

1. Нитроглицерин

2. Талинолол
3. Эринит
4. Верапамил

7. Коронаролитическое средство рефлекторного действия:

1. Сустак
2. Нитроглицерин
3. Тринитролонг
4. Ни одно из них

8. Какое антиангинальное средство не расширяет коронарные сосуды:

1. Дипиридамол
2. Фенигидин
3. Нитроглицерин
4. Анаприлин

9. Нитроглицерин уменьшает потребность миокарда в кислороде, потому что:

1. Снижает венозное давление
2. Снижает артериальное давление
3. Оказывает прямое угнетающее действие на сердце

10. Фенигидин блокирует:

1. Транспорт ионов кальция через цитоплазматическую мембрану
2. Транспорт ионов натрия через цитоплазматическую мембрану
3. Бета-адренорецепторы
4. М-холинорецепторы

11. Правильно ли утверждение: анаприлин блокирует бета-адренорецепторы и поэтому расширяет коронарные сосуды?

1. Да
2. Нет

12. В отличие от верапамила фенигидин:

1. Не ослабляет сокращений сердца
2. Не расширяет коронарные сосуды
3. Не обладает противоаритмической активностью
4. Не снижает артериальное давление

13. Нитроглицерин преимущественно снижает:

1. Венозное давление
2. Артериальное давление

14. Что не характерно для анаприлина:
1. Ослабление сердечных сокращений
2. Ухудшение атровентрикулярной проводимости
3. Расширение коронарных сосудов
4. Брадикардия
5. Гипотензивный эффект

15. При инфаркте миокарда применяют:
1. Средства, повышающие свертывание крови
2. Фибринолитические средства
3. Антикоагулянты
4. Гипотензивные средства
5. Антиаритмические средства

Вариант 2

1. К какой группе относится фенигидин
1. Органические нитраты
2. Коронарорасширяющие средства миотропного действия
3. Блокаторы кальциевых каналов
4. Коронарорасширяющие средства рефлекторного действия

2. К какой группе относится дипиридамол:
1. Бета-адреноблокаторы
2. Блокаторы кальциевых каналов
3. Коронарорасширяющие средства миотропного действия
4. Органические нитраты

3. Какие две группы веществ занимают важное место при фармакотерапии острого инфаркта миокарда:
1. Антифибринолитические средства
2. Гипотензивные
3. Наркотические анальгетики
4. Антиаритмические средства

4. Валидол:

1. Коронарорасширяющее средство миотропного действия
2. Органический нитрат
3. Средство, уменьшающее потребность миокарда в кислороде
4. Ни одно из перечисленного

5. Вискен

1. Блокатор кальциевых каналов
2. Бета-адреноблокатор
3. Коронаролитик миотропного действия

6. Бета-адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью:

1. Анаприлин
2. Окспренолол
3. Кордафен
4. Эринит

7. Нитроглицерин и анаприлин имеют следующие общие свойства:

1. Уменьшают потребность сердца в кислороде
2. Расширяют коронарные сосуды
3. Снижают артериальное давление
4. Оказывают прямое угнетающее действие на миокард

8. Вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов, бронхов, кишечника

1. Анаприлин
2. Атропин
3. Нитроглицерин

9. Нитроглицерин может вызвать:

1. Головную боль
2. Повышение АД
3. Брадикардию

10. Нарушения атриовентрикулярной проводимости могут быть при применении:

1. Дипиридамола
2. Нитроглицерина
3. Анаприлина

4. Валидола

1. *Побочные эффекты бета-адреноблокаторов:*
    1. Бронхоспазм
    2. Тахикардия
    3. Спазм периферических сосудов
    4. Артериальная гипертензия
    5. Атриовентрикулярный блок
2. *Продолжительность терапевтического действия нитроглицерина:*
    1. 2-5 мин
    2. 2 часа
    3. 30 мин
    4. 6 часов

13. Для купирования приступа стенокардии применяются

1. Нитроглицерин
2. Нитролингвал-спрей
3. Сустак
4. Тринитролонг

14. При болях, связанных с инфарктом миокарда, наиболее эффективен:

1. Пентазоцин
2. Кеторолак
3. Таламонал

15. Головная боль при применении нитроглицерина связана с:

1. Резким спазмом сосудов головного мозга
2. Резким расширением поверхностных сосудов мозга
3. Резким повышением артериального давления

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задание № 1. Выписать в рецептах:

1. Препарат для купирования приступа стенокардии
2. Синтетический анальгетик, применяемый при инфаркте миокарда.
3. Препарат для профилактики приступов стенокардии.
4. Блокатор кальциевых каналов, уменьшающий сократимость миокарда

5. Блокатор кальциевых каналов – производное дигидропиридина 1 поколения
6. Коронаролитик миотропного действия
7. Коронаролитик рефлекторного действия
8. Кардиопротекторное средство
9. Кардиоселективный бета-адреноблокатор

Задание № 2. Провести фармакотерапевтический анализ препаратов с последующей коррекцией рецептов.

1. Выписать 50 таблеток, содержащих по 0,5 мг нитроглицерина. Назначить по 1 таблетке под язык по мере необходимости, но не 10 таблеток в сутки.

Rp: Nitroglycerini 0,005 № 50
D.t.d. in tab.
S. По 1 таб. под язык по мере необходимости, но не более 10 таблеток в сутки.

2. Выписать 20 капсул, содержащих 1% раствор нитроглицерина в масле по 1 мг. Назначить до 1 капсуле 4 в день под язык, раздавливая зубами. При наличии приступов.

Rp: Sol.Nitroglycerini 1% - 0,001 № 20
D.S. По 1 капсуле 4 раза в день под язык, раздавливая зубами. При наличии приступов.

3. Выписать 50 таблеток нитронга. Назначить по 1 таблетке 3 раза в день под язык.

Rp: Tab. Nitrongi № 50
S. По 1 таблетке 3 раза в день под язык.

4. Выписать 10 таблеток, содержащих по 20 мг эринита. Назначить внутрь после еды по ½ таблетке каждые 2 часа.

Rp: Eryniti 0,002 № 10
D.S.. Внутрь после еды по ½ таблетке каждые 2 часа.

5. Выписать 20 таблеток, содержащих по 75 мг дипиридамола. Назначить внутрь сразу же после еды по 1 таблетке 1 раз в день.

Rp: Dipyridamoli 0,75 № 20
D.S. Внутрь сразу же после еды по 1 таблетке 1 раз в день.

Задание 3. Ознакомьтесь с классификацией средств, применяемых для лечения ИБС. Заполните таблицу.

Фармакологическая группа	Лекарственные препараты	Механизм действия

Задание 4. С целью усвоения классификации и номенклатуры лекарственных средств, применяемых для лечения острого инфаркта миокарда, заполните таблицу.

Перечень средств: анаприлин, нитроглицерин, нитростат, перлинганит, дипиридамол, гепарин, стрептокиназа, фентанил, дроперидол, морфин, лидокаин, предуктал, таламонал

Цель фармакотерапии	**Фармакологическая группа**	**Лекарственные средства**
1. Купирование боли		
2. Предупреждение и лечение тромбозов		
3. Уменьшение агрегации тромбоцитов		
4. Предупреждение и лечение нарушений ритма сокращений сердца		
5. Улучшение кровоснабжения миокарда		
6. Уменьшение потребности миокарда в кислороде		
7. Улучшение энергетического обмена в клетках миокарда		

Задание 5. Оцените по перечисленным фармакологическим свойствам предложенные средства. В ответе совместите индексы предложенных лекарственных средств и их фармакологические свойства.

Средства

1. Нитроглицерин
2. Анаприлин
3. Стрептолиаза
4. Курантил
5. Нифедипин

6. Нитронг

Фармакологические свойства

А. Оказывает быстрое коронарорасширяющее действие и уменьшает венозный приток крови к сердцу.

Б. Уменьшает потребность миокарда в кислороде.

В. Оказывает одновременно коронарорасширяющее и антиагрегантное действие.

Г. Восстанавливает кровоток по тромбированному руслу крупных сосудов.

Д. Блокирует поступление ионов кальция в гладкомышечных клетки сосудов, тем самым, вызывая их расслабление.

Е. Оказывает медленное коронарорасширяющее действие и уменьшает венозный приток крови к сердцу.

Задание 6. Отметьте основные показания к применению каждого из указанных лекарственных средств. В ответе совместите индекс лекарственного средства и индекс показаний.

Средства

1. Нитроглицерин
2. Тринитролонг
3. Нифедипин
4. Верапамил
5. Обзидан

Показания к применению

А. Купирование приступа стенокардии

Б. ИБС, осложненная артериальной гипертонией

В. ИБС с нечастой стенокардией напряжения, склонностью к тахикардии и аритмии.

Г. Профилактика приступа стенокардии

Д. ИБС со склонностью к тахикардии.

ЗАДАЧИ

1. Больной почувствовал острую боль в области сердца и недостаток воздуха. Принял лекарственный препарат. Приступ боли прошел, однако сразу же появилось головокружение, слабость, и больной потерял сознание. При измерении арте-

риального давления оказалась острая гипотония. Какой препарат принял больной?

2. Препарат способствует расширению коронарных и периферических артериальных сосудов. В основе этих эффектов лежит влияние на обмен ионов кальция. Применяется при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. Применяют внутрь и сублингвапьно. Эффект появляется через 15 мин при приеме внутрь и через 3-5 минут при приеме сублингвально. Продолжительность действия 6-8 часов. Из побочных эффектов возможны головная боль, чувство прилива к лицу, рефлекторная тахикардия. Назвать препарат.
3. В основе коронарорасширяющего действия препарата лежит накопление аденозина, являющегося эндогенным ауторегулятором коронарного кровотока. При его применении на фоне атеросклероза возможен синдром обкрадывания ишемизированного участка миокарда. Понижает способность тромбоцитов к агрегации. Применяется при хронической ишемической болезни сердца. Назвать препарат?
4. Препарат применяется для купирования острых приступов стенокардии. Эффект развивается через 1-2 минуты и длится 20-30 часов. Механизм антиангинального действия связан с накопление NO, являющегося эндотелиальным релаксирующим фактором. Из побочных эффектов возможны рефлекторная тахикардия, чувство прилива к лицу, головная боль, головокружение, снижение АД. Назвать препарат.
5. Препарат применяют для предупреждения приступов стенокардии. Выпускается в микрокапсулированной форме. Назначают внутрь. Эффект при приеме через 10-15 минут. Продолжительность действия 4 часа.
6. Препарат применяется при хронической коронарной недостаточности. Назначают внутрь и сублингвально. Эффект наступает при приеме внутрь через 30-40 минут и при сублингвальном приеме через 15-20 минут. Продолжительность действия 3-4 часа. Возможно привыкание при длительном непрерывном приеме.

7. Больной отказывается от приема нитратов из-за сильнейшей головной боли, возникающей вслед за приемом нитроглицерина. Что вы порекомендуете этому больному?

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Терапевтическое действие антиангинальных средств (от греч. *anti* - «против», лат. *angina pectoris* - «грудная жаба», от*angere* - «душить») направлено на уменьшение потребности сердца в кислороде и улучшение коронарного кровообращения. Первый механизм имеет преимущественное значение, так как у больных стенокардией коронарные артерии склерозированы и не способны к расширению. Кислородный запрос миокарда можно ограничить, снижая ЧСС, пред- и постнагрузку.

β-Адреноблокаторы и ивабрадин уменьшают потребность миокарда в кислороде. Нитраты, молсидомин, никорандил и блокаторы кальциевых каналов ограничивают кислородный запрос миокарда и расширяют коронарные сосуды.

НИТРАТЫ

Эфиры азотной кислоты имеют группу -C-O-NO_2, эфиры азотистой кислоты - группу -C-O-N=O.

Нитроглицерин- умеренно летучая маслянистая жидкость, взрывоопасен. В состав таблеток включена микрокристаллическая целлюлоза для повышения стабильности. Срок хранения таблеток нитроглицерина составляет 2 мес после того, как больной открыл стеклянный пузырек с резиновой пробкой. Высокомолекулярные нитраты длительного действия - **изосорбида динитрати изосорбида мононитрат**- стабильные твердые вещества.

Нитроглицерин («гремучее масло») синтезировал в 1846 г. профессор Туринской артиллерийской академии Ас-

канио Собреро. Этот ученый заметил, что нитроглицерин при приеме под язык в малых дозах вызывает головную боль. В 1856 г. гомеопат Константин Геринг подтвердил, что после приема нитроглицерина сильно болит голова. Он рекомендовал это средство под названием «глоноин» в гомеопатических дозах для лечения головной боли согласно «закону подобия». В 18601880 гг. тысячи рабочих заводов Нобеля по производству динамита, попадая в атмосферу паров нитроглицерина, жаловались на головную боль. Через несколько недель работы головная боль проходила, но она возобновлялась в выходные дни. Помогала повязка, смоченная нитроглицерином. В 1857 г. известный врач из Эдинбурга Томас Лаудер Брантон открыл способность амилнитрита купировать загрудинную боль при стенокардии через 30-60 с после ингаляционного применения. В 1879 г. лондонский врач Уильям Мэррил опубликовал в английском журнале «Ланцет» серию статей, в которых описал гемодинамические эффекты нитроглицерина и обосновал его назначение под язык для купирования приступов стенокардии.

Одним из первых пациентов, принимавших нитроглицерин, был Альфред Нобель. Он писал: «Это ирония, похоже, ирония судьбы - мне предписано принимать нитроглицерин. Они называют его тринитрином, чтобы не волновать аптекарей и публику».

Изосорбида динитрат применяют с 1961 г., препараты нитроглицерина пролонгированного действия - с 1965 г., изосорбида мононитрат - с 1981 г. Гемодинамические и метаболические эффекты нитратов аналогичны действию эндотелиального сосудорасширяющего фактора - N0. Нитраты в цитоплазме гладких мышц сосудов при участии сульфгидрильных групп глутатиона и других

тиолов образуют нитрозотиол (R=SN0). Этот нестабильный интермедиат высвобождает группу -NO. В активации нитратов участвует фермент митохондрий альдегиддегидрогеназа -2.

В гладких мышцах группа -NO активирует гемсодержащую лигазу - цитозольную гуанилатциклазу, катализирующую продукцию цГМФ. Под его влиянием активируется Ca^{2+}-зависимая АТФаза саркоплазматического ретикулума с последующим депонированием ионов кальция; цГМФ также повышает проницаемость калиевых каналов клеточной мембраны, что сопровождается гиперполяризацией и снижением входа Ca^{2}+ по потенциалозависимым каналам L-типа (рис. 37-1).

Нитраты в наибольшей степени расширяют венозные объемные сосуды конечностей и брюшной полости, так как в гладких мышцах вен они интенсивнее восстанавливаются с образованием группы -N0.

L-аргинин поступает в эндотелий сосудов с помощью специального транспортного механизма. Эндотелиальный металлофермент NO-синтаза окисляет аминогруппу в гуанидиновом остатке аргинина с выделением N0, при этом аргинин преобразуется в L-цитруллин. NO-синтаза образована двумя идентичными белковыми субъединицами, каждая из них содержит редуктазный и оксидазный центры. Редуктазный центр забирает электроны от НАДФН и передает его на оксидазный центр другой субъединицы.

Известны три формы NO: $NO^{\bullet}$ (свободный радикал с неспаренным электроном), NO^{-} (нитросильный радикал) и NO+ (нитрозониевый радикал). Эти радикалы связываются в эритроцитах с железом гема, остатком цистеина в β-цепи глобина и восстановленным глутатионом с образованием нитритов и нитратов. Газообразный NO

превращается в NO_2. Период полуэлиминации NO составляет всего 0,05-1,8 мс.

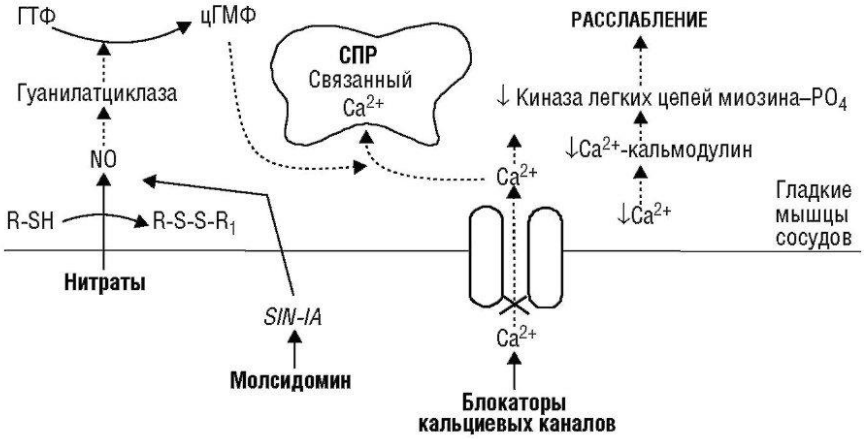


Рис. 37-1.Механизм действия антиангинальных средств: СПР - саркоплазматический ретикулум

Различают постоянные (эндотелиальные, нейрональные) и индуцированный изоферменты NO-синтазы. Постоянные конституциональные кальций-кальмодулинзависимые изоферменты 1, 3, 4 (nNOS) проявляют очень низкую активность в эндотелии, тромбоцитах, нейронах, почечных клубочках, остеобластах и остеокластах. Выделение ранее синтезированного NO повышают ацетилхолин, катехоламины, серотонин, глутаминовая кислота (при участии NMDA-рецепторов), адениловые нуклеотиды, брадикинин, тромбин, субстанция Р.

Индуцированный кальцийнезависимый изофермент 2 NO-синтазы (iNOS) образуется под влиянием иммуногенных и провоспалительных факторов (липополисахаридов бактерий, интерферона γ, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α). При этом синтез и секреция NO

продолжаются в течение нескольких часов и даже суток, превышая исходный уровень в тысячи раз.

NO участвует во многих физиологических и патологических процессах. Он расширяет сосуды, улучшает кровоснабжение органов, снижает АД, тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов. В сосудах NO препятствует пролиферации гладких мышц и фибробластов и образованию атеросклеротических бляшек. Противоатеросклеротический эффект обусловлен снижением экспрессии генов, ответственных за синтез молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1), селектина Е и моноцитарного хемоаттрактанта. NO защищает от окисления ЛНП. В миокарде NO тормозит развитие гипертрофии и фиброза, в почках уменьшает секрецию ренина.

В периферической и центральной нервной системе NO выполняет функции медиатора. Нитрергические нейроны расслабляют гладкие мышцы сосудов (таким образом, NO поступает в гладкие мышцы не только из эндотелия, но и из нервных окончаний адвентиция), регулируют моторику и секреторную деятельность пищеварительного тракта. Нитрергические нейроны коры больших полушарий, гиппокампа, стриатума и мозжечка осуществляют сопряжение активности нейронов с локальным мозговым кровотоком, участвуют в процессах долговременной памяти и узнавания.

Радикал $NO^{\bullet}$ самостоятельно и в комплексе с радикалом кислорода (пероксинитрильным радикалом -ONOO-):

• вызывает деструкцию ДНК;

• тормозит синтез нуклеиновых кислот и АТФ;

• инактивирует ферменты дыхательной цепи митохондрий;

• окисляет сульфгидрильные группы белков;

• оказывает токсическое влияние на бактерии, вирусы и опухолевые клетки;
• нарушает пролиферацию лимфоцитов;
• необходим для хемотаксиса нейтрофилов в очаге воспаления.

Радикалы NO защищают печень и легкие от микроорганизмов, поступающих соответственно из пищеварительного тракта и воздуха.

Дефицит NO при дисфункции эндотелия и гиперлипидемии сопровождается повышенной продукцией сосудосуживающих факторов - эндотелина-1 и ангиотензина II. Под их влиянием в эндотелии активируется ядерный фактор-кВ, стимулирующий экспрессию провоспалительных молекул клеточной адгезии и продукцию цитокинов с развитием воспаления. В результате возникают артериальная и легочная гипертензия, спазм коронарных, мозговых и периферических сосудов, атеросклероз, повышается риск тромбоза.

Избыточный синтез NO возникает при септическом шоке (сопровождается артериальной гипотензией и сердечной недостаточностью, рефрактерных к адреномиметикам), энцефалите, пневмонии, гломерулонефрите, гепатите, энтерите, колите.

В последнее время разработаны способы ингаляции NO для неотложной терапии легочной гипертензии и респираторного дистресс-синдрома. Ингаляция NO в послеоперационном периоде снижает летальность после трансплантации сердца и легких, хотя создается опасность метгемоглобинемии, бронхоспазма и токсического отека легких. Продукцию NO можно повышать с помощью L-аргинина, но при внутривенном введении в больших дозах он снижает АД.

При состояниях с повышенным образованием NO лечебный эффект могут оказывать ингибиторы NO-синтазы - преднизолон, метильные производные аргинина и аминогуанетидин. Последний селективно снижает активность индуцированной формы фермента.

За открытие роли NO как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе американские ученые Роберт Ф. Ферчготт, Луис Дж. Игнарро и Ферид Мурад в 1998 г. получили Нобелевскую премию.

При ИБС нитраты в терапевтических дозах расширяют вены («бескровное кровопускание») и повышают венозное депонирование крови. В результате этих эффектов нитраты уменьшают преднагрузку на сердце и вызывают изменения гемодинамики, направленные на ограничение потребности сердца в кислороде и улучшение кровоснабжения пострадавших зон миокарда. Под влиянием нитратов снижаются растяжение полости левого желудочка, конечно-диастолическое давление и напряжение миокарда. Уменьшается кислородный запрос сердца, раскрываются коллатеральные сосуды, восстанавливается кровообращение в субэндокардиальных зонах миокарда, сокращается размер зоны ишемии.

Нитраты также расширяют периферические артерии со снижением постнагрузки на сердце, незначительно уменьшают системное АД, не изменяют ЧСС или вызывают умеренную рефлекторную тахикардию, улучшают сократимость миокарда, особенно при ХСН.

Нитраты расширяют крупные эпикардиальные коронарные сосуды в месте эксцентрических стенозов, где частично сохранена гладкая мускулатура. При расширении коронарных артерий возрастает градиент давления в стенозированных сосудах, что обеспечивает кровоснабжение зон ишемии миокарда. Нитраты не расши-

ряют коронарные сосуды с концентрически расположенными атеросклеротическими бляшками.

Нитраты в больших дозах вызывают значительное венозное депонирование крови, тахикардию, уменьшают сердечный выброс, систолическое и диастолическое АД. При выраженном снижении АД и сердечного выброса коронарный кровоток ухудшается.

Таким образом, нитраты оказывают антиангинальное действие в результате следующих механизмов (рис. 37-2):

• снижают потребность сердца в кислороде, уменьшая преднагрузку (расширение вен) и постнагрузку (расширение артерий);

• расширяют эпикардиальные отделы коронарных артерий;

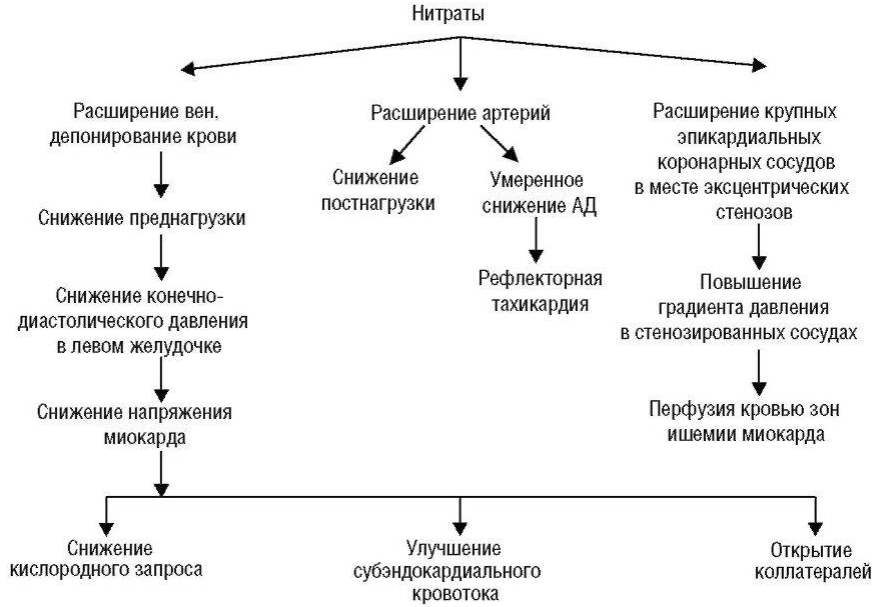


Рис. 37-2. Гемодинамические эффекты нитратов

• повышают эластичность аорты и замедляют распространение отраженной пульсовой волны к корню аорты, что увеличивает в ней диастолическое давление;
• улучшают коллатеральное кровообращение в миокарде;
• восстанавливают кровоток в зонах ишемии миокарда под эндокардом;
• уменьшают в эндотелии синтез молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1), селектина-3, моноцитарного хемоаттрактанта, тромбоксана A_2, тормозят агрегацию тромбоцитов и тромбообразование в коронарных сосудах;
• повышают эластичность эритроцитов.

Нитраты расслабляют гладкие мышцы бронхов, пищевода, желудка, кишечника, матки, желче- и мочевыводящих путей.

Изосорбида динитрат и мононитрат меньше нитроглицерина вызывают рефлекторную тахикардию, значительно улучшают систолическую функцию миокарда, снижают сопротивление в легочной артерии.

Нитраты, обладая высокой липофильностью, быстро и полностью всасываются в полости рта и кишечнике. Нитроглицерин при назначении внутрь в дозах, предназначенных для приема под язык (0,5 и 1,0 мг), полностью подвергается пресистемной элиминации и не оказывает фармакологического действия. Биодоступность нитроглицерина (5-9 мг) в лекарственных формах для приема внутрь составляет 10%, изосорбида динитрата - 20-25%, изосорбида мононитрата - 100%. Биодоступность нитроглицерина в пластырях и дисках колеблется от 7 до 58% в зависимости от индивидуальных особенностей кожи и температуры окружающей среды.

Продукты биотрансформации нитроглицерина - ди- и мононитраты и их конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Динитрат глицерина оказывает гемодинамическое влияние в 10 раз слабее, чем нитроглицерин. Метаболиты нитроглицерина выводятся из организма с мочой. Период полуэлиминации нитроглицерина составляет 1-4,4 мин, его метаболитов - 4 ч.

Изосорбида динитрат при участии цитохрома Р-450 превращается в более активный продукт - изосорбида-5-мононитрат (60%) и менее активное производное - изосорбида-2-мононитрат (25%). В почках изосорбида мононитраты присоединяют глюкуроновую кислоту. Период полуэлиминации изосорбида динитрата составляет 1,1-1,3 ч, изосорбида-5-мононитрата - 4,2 ч, изосорбида-2-мононитрата - 1,8 ч.

Нитраты применяют при вазоспастической стенокардии, безболевой ишемии миокарда, стабильной и реже нестабильной стенокардии. Препараты принимают в положении сидя. В вертикальном положении они вызывают головокружение вследствие ортостатической гипотензии, в горизонтальном положении действие ослабляется из-за увеличенного возврата венозной крови в сердце.

Препараты нитроглицерина, изосорбида динитрата и мононитрата выпускают во многих лекарственных формах - таблетках, спансулах, буккальных пластинках, аэрозолях, ТТС (пластыри) (табл. 37-1).

При инфаркте миокарда левого желудочка (особенно передней стенки), нестабильной стенокардии, острой сердечной недостаточности и гипертоническом кризе нитраты вводят внутривенно в первые 24-48 ч[1]. Применяют не содержащие этанол препараты нитроглицерина изокет♠, нитрокардин♠, перлинганит♠, препарат изосор-

бида динитрата изокет♠. Препараты нитроглицерина как средства короткого действия имеют преимущества при инфаркте миокарда у больных с нестабильной гемодинамикой.

Таблица 37-1.Препараты нитратов

Нитраты	Применение при стенокардии	Пути введения	Начало действия	Продолжительность действия
Нитроглицерин				
Таблетки, капсулы, спрей	Купирование приступа	Под язык	1-3 мин	23-30 мин
Аэрозоль «Нитроминт♠»	Купирование приступа	Под язык	0,5-1 мин	25-30 мин
Сополимерные пластинки «Тринитролонг♠»	Купирование приступа, курсовое лечение	Приклеивать в полости рта	1,5 мин	3-5 ч
Таблетки пролонгированного действия нитрогранулонг♠, нитрокор♠, нитронг форте♠, сустак форте♠, сустонит♠	Курсовое лечение	Внутрь	20-45 мин	2-6 ч
Пластыри и диски «Депонит 10♠», «Нитроперкутен ТТС♠»	Курсовое лечение	На кожу	1-2 ч	8-12 ч
Изосорбида динитрат				
Аэрозоль «Изокет♠»	Купирование приступа	На слизистую оболочку щеки	2-3 мин	1ч
Сополимерные пластинки «Динитросорбилонг♠»	Курсовое лечение	Приклеивать в полости рта	20 мин	5-8 ч
Таблетки кардикет♠, нитросорбид♠	Курсовое лечение	Внутрь	15-45 мин	3-5 ч

Изосорбида мононитрат				
Таблетки монизол♠, моночинкве♠, моно мак♠	Курсовое лечение	Внутрь	30-45 мин	4-8 ч
Таблетки и капсулы пролонгированного действия моночинкве ретард♠, оликард 60 ретард♠, эфокс лонг♠	Курсовое лечение	Внутрь	1-2 ч	10-12ч

Пациентам, которые нуждаются в продолжительном (более 24 ч) внутривенном вливании нитратов, скорость введения увеличивают каждые несколько часов с целью поддержания эффекта.

При инфаркте миокарда правого желудочка нитраты не применяют, так как уменьшение притока крови к правым отделам сердца за счет венозного депонирования может резко снижать выброс крови из левого желудочка с развитием выраженной артериальной гипотензии.

Критерии эффективности нитратов:

• уменьшение частоты и количества приступов стенокардии;

• рост толерантности к физической нагрузке;

• исчезновение эпизодов ишемии по данным мониторной регистрации ЭКГ;

• легкая головная боль;

• увеличение ЧСС на 7-10 в минуту.

Нормальное систолическое АД недопустимо снижать менее 90 мм рт.ст. При артериальной гипертензии АД снижают не более чем на 20-25% исходного. Дозы нитратов титруют для определения эффективной терапевтической дозы (удваивают каждые 3-7 сут).

Ограничения для внутривенного вливания нитратов при инфаркте миокарда:

• выраженные брадикардия (<50 в минуту) и тахикардия (>100 в минуту);

[1] Используют системы из полипропилена и полиэтилена, не поглощающие нитраты; системы из полиуретана и поливинилхлорида поглощают 50-80% нитроглицерина.

• тампонада сердца;
• асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия;
• церебральная ишемия.

Примерно 1/4 больных стенокардией изначально рефрактерны к лечению нитратами.

При регулярном лечении у 50-60% больных развивается толерантность (привыкание) к нитратам, у 10-15% антиангинальный эффект полностью отсутствует. Сначала толерантность формируется к гемодинамическим эффектам, затем - к антиангинальному и противоишемическому влиянию. В наибольшей степени толерантность вызывают препараты нитроглицерина длительного действия. Например, через 8 ч после наложения пластыря с нитроглицерином («Депонит 10♠») возникает перекрестная толерантность к нитроглицерину, принимаемому под язык. При назначении изосорбида динитрата по 80 мг 1 раз в сутки толерантность не развивается, применение этого средства 2 раза в сутки вызывает ее через 2 нед. В случае приема 4 раза в сутки толерантность наступает спустя 1 нед. Постоянное внутривенное вливание нитроглицерина в блоках интенсивной терапии сопровождается толерантностью у 65% больных.

Механизмы толерантности к нитратам (рис. 37-3):

• нарушается восстановление нитратов вследствие истощения ресурсов восстановленных тиолов в эндотелии сосудов (в процессе преобразования группы -NO_2 в -NO

сульфгидрильные группы тиолов окисляются в дисульфидные);
• при дефиците восстановленных тиолов накапливается супероксидный анион, инактивирующий NO и гуанилатциклазу;
• снижается активность NO-синтазы под влиянием избытка экзогенных нитритов;
• снижается чувствительность гуанилатциклазы к действию NO, ускоряется инактивация цГМФ фосфодиэстеразой V;



Рис. 37-3. Механизмы толерантности к нитратам и места приложения действия лекарственных средств, способных ослаблять толерантность к эффектам нитратов: 1 -

донаторы сульфгидрильных групп; 2 - ингибиторы АПФ; 3 - блокаторы AT_1-рецепторов ангиотензина II; 4 - гидралазин. АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат; SH - сульфгидрильные группы; NO - оксид азота; O_2^- - супероксидный радикал

• из эндотелия выделяется сосудосуживающий фактор - эндотелин-1;

• рефлекторно активируется симпатическая нервная система (повышается концентрация сосудосуживающих веществ - ренина, ангиотензина II, альдостерона, катехоламинов);

• уменьшается синтез простациклина вследствие инактивации простациклинсинтазы супероксидным анионом;

• ухудшается почечный кровоток с ростом ОЦК и венозного возврата в сердце.

Методы предупреждения толерантности.

• Увеличивают дозу нитратов, что обеспечивает временный эффект.

• При стенокардии напряжения:

- I функционального класса, когда приступы возникают предсказуемо, назначают нитраты короткого действия непосредственно перед физической нагрузкой;

- функционального класса применяют нитраты средней продолжительности действия в течение дня с интервалом 8-12 ч и отменой на ночь;

- IV функционального класса назначают нитраты с пролонгированным действием 2 раза (утром и на ночь), препараты со средней продолжительностью эффекта - 3-4 раза в сутки.

• При стабильной стенокардии чередуют прием нитратов и блокаторов кальциевых каналов на протяжении суток.
• Применяют корректоры - донаторы сульфгидрильных групп (ацетилцистеин, метионин), ингибиторы АПФ (каптоприл, зофеноприл, эналаприл, периндоприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан)[1], мочегонные средства, антиоксиданты (витамин Е, аскорбиновую кислоту).

При приеме изосорбида мононитрата 1 раз в сутки остается интервал 6-8 ч, свободный от нитрата.

После окончания антиангинального действия разовой дозы нитратов может возникать синдром раннего отрицательного последействия:
• обострение клинически выраженной или бессимптомной ишемии миокарда;
• повышение АД;
• увеличение ударного и минутного объема крови;
• удлинение периода изгнания.

Внезапное прекращение приема нитроглицерина короткого действия создает опасность синдрома отдачи (синдрома рикошета, *withdrawal, rebound).* У больных значительно увеличивается АД, возникают частые приступы стенокардии, эпизоды безболевой ишемии миокарда и инфаркт даже с летальным исходом (быстро активируются сосудосуживающие факторы). Синдром отдачи реже возникает при использовании нитроглицерина и изосорбида динитрата в лекарственных формах длительного действия. Изосорбида мононитрат синдрома отдачи не вызывает, так как его концентрация в крови снижается плавно.

Побочные эффекты нитратов имеют гемодинамическую и метаболическую природу (лучше других препаратов

больные переносят изосорбида мононитрат). Нитраты вызывают головную боль, увеличивая внутричерепное давление. Это обусловлено расширением вен мозговых оболочек и повышением их проницаемости. В качестве корректоров применяют венотонизирующие средства - левоментол (входит в состав валидола♠), никетамид (кордиамин♠), кофеин, циннаризин, а также НПВС.

Лечение нитратами сопровождается у некоторых пациентов значительной ортостатической гипотензией, головокружением и рефлекторной тахикардией. Нитраты редко вызывают синдром коронарного обкрадывания, образование метгемоглобина, не повышают внутриглазного давления у больных глаукомой. Препараты для приема под язык и трансдермального введения могут оказывать местное раздражающее действие. Антиангинальный эффект нитроглицерина для приема под язык иногда не совпадает с ликвидацией ишемии миокарда. У таких больных возникает безболевая форма ишемии миокарда.

[1] Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II уменьшают продукцию супероксидного аниона за счет снижения активности НАДФН-оксидазы.

Известна опасная парадоксальная реакция на нитраты в виде приступов стенокардии, ишемии миокарда и внезапной смерти.

Нитраты противопоказаны при плохой индивидуальной переносимости (сильная головная боль, артериальная гипотензия, тахикардия), аллергических реакциях, шоке, систолическом АД менее 90 мм рт.ст., инфаркте миокарда правого желудочка, кровоизлиянии в головной мозг, травме головы, повышенном внутричерепном давлении, токсическом отеке легких, тяжелой анемии. При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии,

пролабировании митрального клапана и аортальном стенозе нитраты усиливают обструкцию выносящего тракта левого желудочка и митральную регургитацию. Препараты нитроглицерина пролонгированного действия, изосорбида динитрат и мононитрат не назначают в первые 3 мес беременности и при кормлении грудным молоком. Недопустимо одновременное назначение нитратов с препаратами, применяемыми при эректильной дисфункции, - силденафилом, варденафилом и тадалафилом. Стимуляторы эрекции ингибируют фосфодиэстеразу V - фермент, инактивирующий цГМФ. При комбинации с нитратами резко возрастает количество цГМФ. Это опасно из-за значительного снижения АД и усиления ишемии миокарда. Нитраты можно применять спустя 24 ч после отмены силденафила и варденафила и через 48 ч после прекращения приема тадалафила при условии, что у больного не снижено АД.

ЗАНЯТИЕ 3.
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Цели занятия

Изучить классификацию, особенности фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств для лечения гипертонической болезни

Студент должен *знать*: факторы, определяющие уровень артериального давления. Основные причины развития гипертонической болезни и артериальной гипертензии. Классификацию антигипертензивных средств. Сравнительную характеристику основных фармакологических групп, механизмы их действия, побочные эффекты и противопоказания.

Студент должен уметь: консультировать клиента по правилам приема лекарственных препаратов. Ориентироваться в синонимах лекарственных средств, производить равноценную

замену. Пользоваться аннотациями и справочной литературой. Корректировать рецепты по теме.

Уровень АД, как известно, определяется тремя основными гемодинамическими показателями:

1. Величиной *сердечного выброса (МО)*, который в свою очередь зависит от сократимости миокарда ЛЖ, ЧСС, величины преднагрузки и других факторов.

2. Величиной *общего периферического сопротивления (ОПСС)*, зависящей от тонуса сосудов мышечного типа (артериол), выраженности структурных изменений их сосудистой стенки, жесткости артерий эластического типа (крупных и средних артерий, аорты), вязкости крови и других параметров.

3. Объемом циркулирующей крови (ОЦК).

Контроль за соотношением трех гемодинамических показателей и уровнем АД обеспечивается сложной многоступенчатой системой регуляции, которая представлена следующими ее компонентами:

- центральным звеном регуляции (вазомоторным центром);
- артериальными баро- и хеморецепторами;
- симпатической и парасимпатической нервными системами, включая клеточные α- и β-адренорецепторы, М-холинорецепторы и т.д.;
- ренин-ангиотензин-альдостероновой системой;
- предсердным натрийуретическим фактором;
- калликреин-кининовой системой;
- эндотелиальной системой местной регуляции сосудистого тонуса, включая NO, эндотелин, AII и др.



Рис. 14 Наиболее значимые механизмы регуляции АД (по Dickinson)

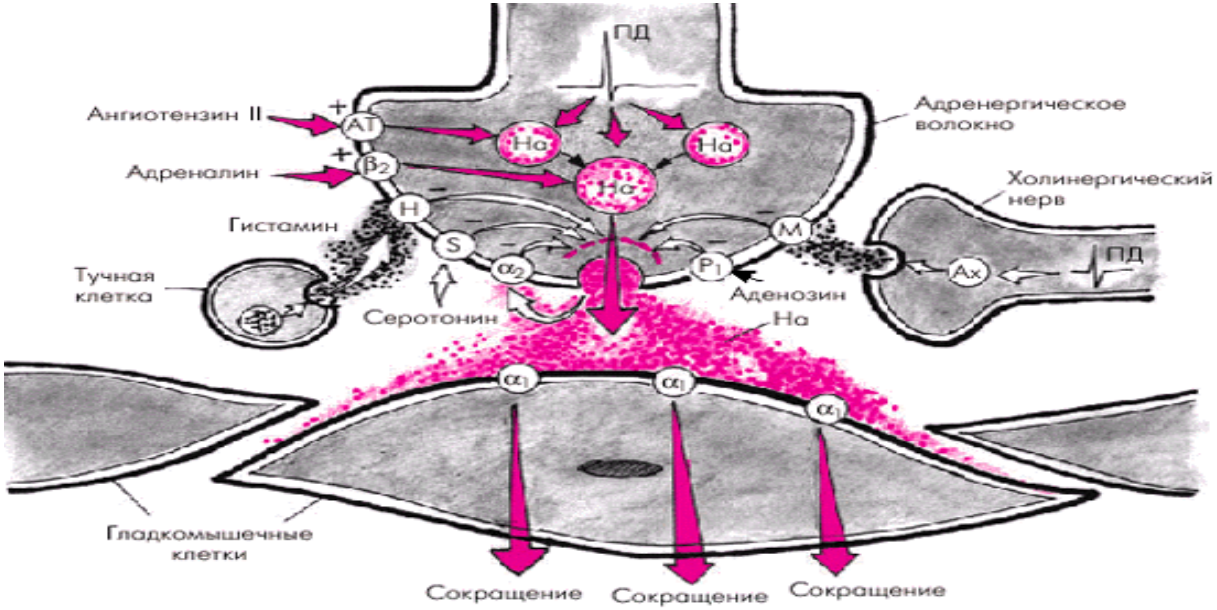


Рис.15 Повышение сосудистого тонуса, обусловленное стимуляцией альфа1-адренорецепторов гладкомышечных клеток при гиперактивации симпатоадреналовой системы.

Красными стрелками обозначены вазоконстрикторные механизмы, белыми - механизмы, ограничивающие выделение норадреналина. На - норадреналин; АТ - рецепторы к ангиотензину; бета2 - бета2-адренорецепторы; Н - рецепторы к гистамину; S - рецепторы к серотонину; Р1 - рецепторы к аденозину; М - мускариновые рецепторы

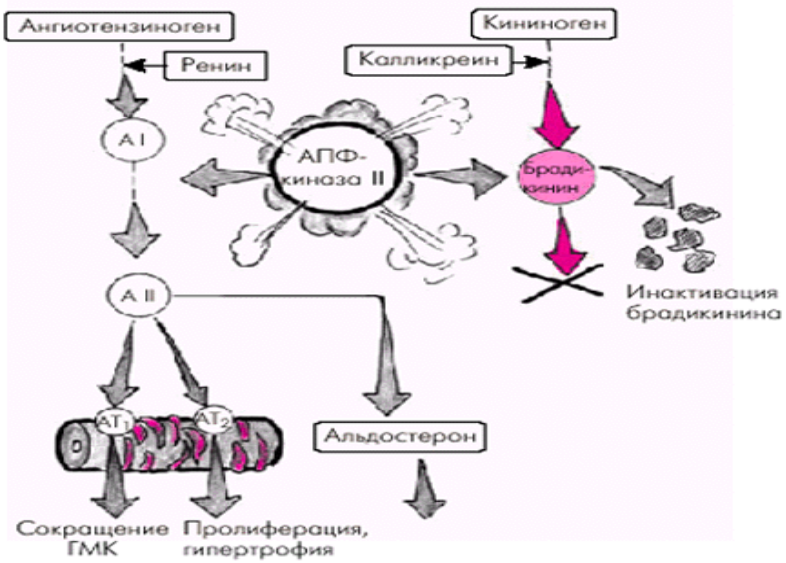
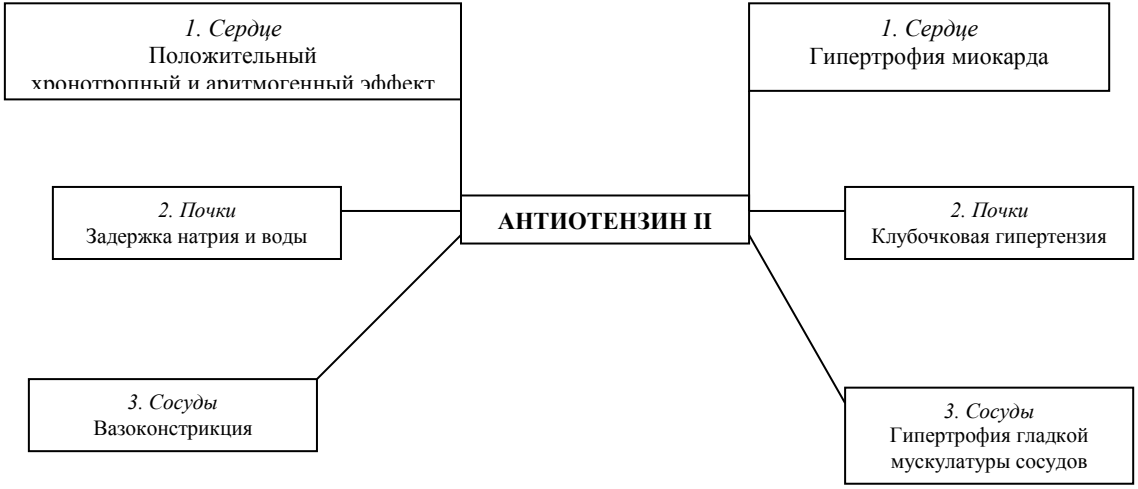


Рис. 16 Роль ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в повышении сосудистого тонуса и ремоделировании сосудов при гипертонической болезни

Схема действия плазменной (циркулирующей) и тканевой (локальной) РААС

Плазменная РААС
Кратковременный эффекты

Тканевая РААС
Долговременные эффекты



Классификация

I. НЕЙРОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ТОРМОЗЯЩИЕ ФУНКЦИЮ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

1. Препараты центрального действия:

1.1. Стимуляторы центральных пресинаптических α_2-адререцепторов: гуанабенз (витенсин), гуанфацин (эстулик), клонидин (гемитон), метилдофа (допегит)

1.2. Стимуляторы имидазолиновых рецепторов: моксонидин (физиотенз), рилменидин (альбарел)

3. Ганглиоблокаторы: азометоний (пентамин), бензогексоний, гигроний (триметафан)

2. Симпатолитики, истощающие запасы норадреналина: гуанетидин (октадин), десерпидин (раунорин), метосерпидин (декасерпил), резерпин (рауседил)

4. β-адреноблокаторы:

4.1. Некардиоселективного действия: пропранолол (анаприлин), пиндолол (вискен), надолол (коргард), окспренолол (тразикор)

4.2. Кардиоселективного действия: атенолол (тенормин), ацебуталол (сектраль), метопролол (эгилок), бисопролол (конкор), небиволол (небилет)

5. α-адреноблокаторы:

5.1. Неселективные блокаторы постсинаптических α_1 и пресинаптических α_2-адренорецепторов: пророксан (пирроксан), тропафен, феноксибензамин (дибенилин), фентоламин (регитин)

5.2. Селективные блокаторы постсинаптических α_1-адренорецепторов: доксазозин (тонокардин), празозин (минипресс), теразозин (корнам), урапидил (эбрантил)

5.3. Блокаторы серотониновых и α_1-адренорецепторов: кетансерин (суфрексал)

6. α- и β-адреноблокаторы: бевантолол, карведилол (дилатренд), картеолол (картрол), лабеталол (трандат), проксодолол, целипролол (селектол)

II. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ *ВАЗОДИЛАТАТОРЫ*

1. Артериолярные:

1.1. Препараты миотропного действия: гидралазин (апрессин), бендазол (дибазол), магния сульфат

1.2. Активаторы калиевых каналов: диазоксид (гиперстат), миноксидил (лонитен), пинацидил

1.3. Блокаторы медленных кальциевых каналов: фенигидин (нифедипин), амлодипин (норваск), никардипин (карден)

2. Смешанные:

2.1. Препараты миотропного действия: нитропруссид натрия (нанипрус)

III. МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА.

1. Петлевые: буметанид (буфенокс), пиретанид (ареликс), фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит)

2. Тиазидные и тиазидоподобные: бендрофлуметиазид (апринокс), бензтиазид (акватаг), гидрофлуметиазид (гидренокс), гидрохлоротиазид (гипотиазид), метиклотиазид (эндурон), политиазид (нефрил), трихлорметиазид (наква), хлортиазид (диурил), циклопентиазид (циклометиазид), циклотиазид (ангидрон)

IV. ПРЕПАРАТЫ, ТОРМОЗЯЩИЕ АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: беназеприл (лотенеин), каптоприл (капотен), лизиноприл (диротон), моэксиприл (моэкс), периндоприл (престариум), рамиприл (тритаце), спираприл (квадроприл), трандолаприл (гоптен), фозиноприл (моноприл), эналаприл (ренитек)

2. Антагонисты ангиотензина II:

2.1. Бифенилтетразолиевые производные имидазола: ирбесартан (апровель), лозартан (козаар), кандесартан (атаканд)

2.2. Небифенилтетразолиевые соединения: телмисартан (микардис), эпросартан (теветен)

2.3. Негетероциклические соединения: валзартан (диован)

V. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Таблица

Комбинированные препараты

Содержащие симпатолитик и миотропный вазодилататор:

Адельфан	резерпин + дигидралазин
Содержащие симпатолитик и диуретик:	
Бирезид	резерпин + гидрохлортиазид
Тарболан	резерпин + фуросемид
Содержащие симпатолитик, миотропный вазодилататор и диуретик:	
Адельфан-эзидрекс	резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид
Адельфан-эзидрекс-К	резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид + калия хлорид
Алсидрекс-Г	резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид
Депрессин	резерпин + бендазол + гидрохлортиазид + этаминал натрия
Релсидрекс-Г	резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид
Тринитон	резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид
Тирезид	резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид
Тирезид-К	резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид + калия хлорид
Содержащие симпатолитик, α-адреноблокатор и диуретик:	
Аценозин	резерпин + дигидроэргокристин + клопамид
Бринердин	резерпин + дигидроэргокристин + клопамид
Кристепин	резерпин + дигидроэргокристин + клопамид
Неокристепин	резерпин + дигидроэргокристин + хлорталидон
Норматене	резерпин + дигидроэргокристин + клопамид

Синепрес	резерпин + дигидроэрготоксин + гидрохлортиазид
Содержащие α-адреноблокатор и диуретик:	
Минизид	празозин + политиазид
Содержащие стимулятор центральных α_2-адренорепторов и диуретик:	
Алдорил	метилдофа + гидрохлоротиазид
Комбипрес	клонидин + хлорталидон
Содержащие β-адреноблокатор и диуретик:	
Атегексал композитум	атенолол + хлорталидон
Вискалдикс	пиндолол + клопамид
Зиак	бисопролол + гидрохлоротиазид
Индерекс	пропранолол + бендрофлуметиазид
Ко-беталок	метопролол + гцдрохлортиазид
Корзид	надолол + бендрофлуметиазид
Лазипрессин	пенбутолол + фуросемид
Лопресор НСТ	метопролол + гидрохлоротиазид
Тенoретик	атенолол + хлорталидон
Тенорик	атенолол + хлорталидон
Тразидрекс	окспренолол + циклометиазид
Тразинтензин	окспренолол + хлорталидон
Содержащие β-адреноблокатор и блокатор кальциевых каналов:	
Логимакс	метопролол + фелодипин
Нифтен	атенолол + нифедипин
Содержащие ингибитор АПФ и диуретик:	
Ангиоприл ДУ	каптоприл + гидрохлортиазид
Вазеретик	эналаприл + гидрохлортиазид
Деликор	рамиприл + гидрохлортиазид
Зесторетик	лизиноприл + гидрохлоротиазид
Капозид	каптоприл + гидрохлоротиазид
Ко-ренитек	эналаприл + гидрохлортиазид

Нолипрел	периндоприл + индапамид
Рениприл ГТ	эналатрил + гидрохлортиазид
Эналаприл HL	эналаприл + гидрохлортиазид
Энап Н	эналаприл + гидрохлорметиазид
Энап HL	эналаприл + гидрохлортиазид
Содержащие ингибитор АПФ и блокатор кальциевых каналов:	
Лекссель	эналаприл + фелодипин
Лотрел	беназеприл + амлодипин
Тарка	трандолаприл + верапамил
Текзем	эналаприл + дилтиазем
Содержащие антагонист ангиотензина II и диуретик:	
Авалид	ирбесартан + гидрохлортиазид
Гизаар	лозартан + гидрохлортиазид
Диован НСТ	вальзартан + гидрохлортиазид
Ко-диован	вальзартан + гидрохлортиазид
Содержащие миотропный вазодилататор	
Андипал	бендазол + папаверина гидрохлорид + фенобарбитал + анальгин
Дивенал	бендазол + папаверина гидрохлорид + фенобарбитал
Папазол	бендазол + папаверина гидрохлорид
Теодибаверин	бендазол + папаверина гидрохлорид + теобромин
Теодинал	бендазол + теобромин + фенобарбитал
Содержащие калийсберегающий диуретик и салуретик:	
Альдактазид	спиронолактон + гидрохлортиазид
Амилозид-Б	амилорид + гидрохлортиазид
Амилоретик	амилорид + гидрохлортиазид
Амитрид	амилорид + гидрохлортиазид
Апо-триазид	триамтерен + гидрохлоротиазид

Веро-триамтезид	триамтерен + гидрохлортиазид
Диазид	триамтерен + гидрохлортиазид
Изобар	триамтерен +.метиклотиазид
Лазилактон	спиронолактон + фуросемид
Лорадур	амилорид + гидрохлортиазид
Максизид	триамтерен + гидрохлортиазид
Модуретик	амилорид + гидрохлортиазид
Триам-ко	ттриамтерен + гидрохлортиа-зид
Триампур композитум	триамтерен + гидрохлортиазид
Фрумил	амилорид + фуросемид
Фурезис	триамтерен + фуросемид

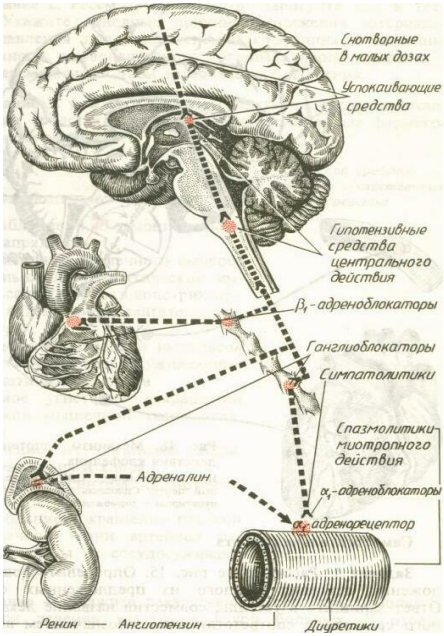
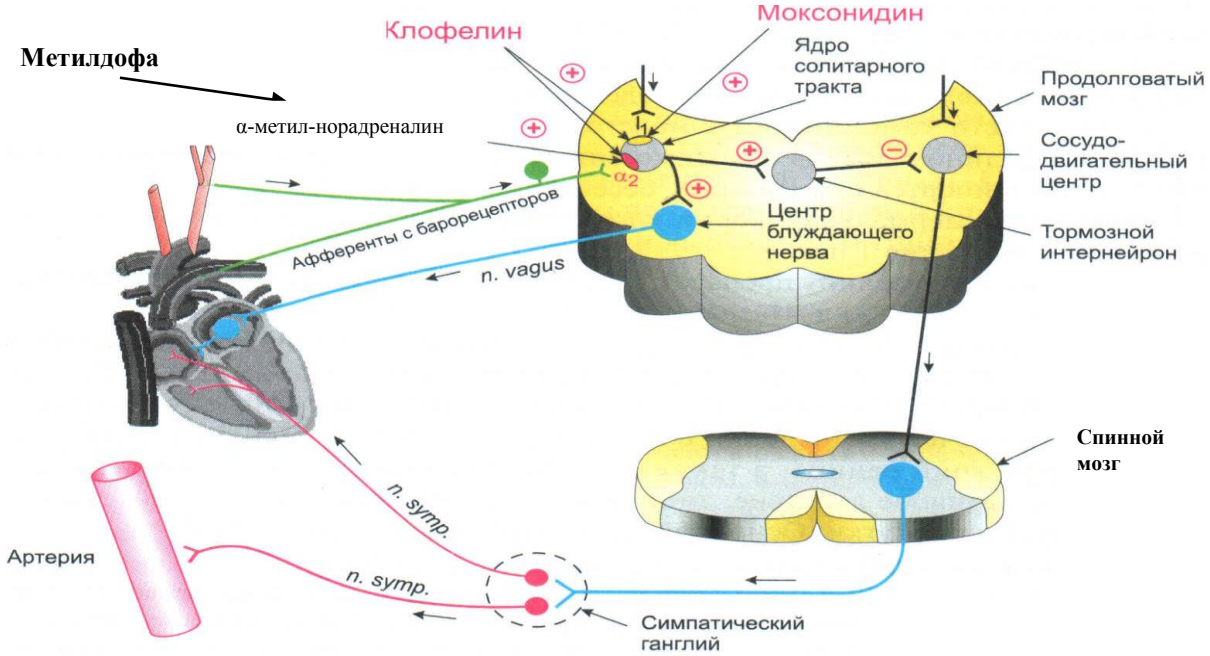


Рис 17. Точки приложения антигипертензивных средств



α_2 – α_2-адренорецептор, I_1 – I_1-имидазолиновый рецептор

Рис.18 Основная направленность действия гипотензивных средств центрального действия

Схема

Действие β-адреноблокаторов на сердечно-сосудистую систему



Принципы терапии β-адреноблокаторами:

1. Желательно использовать препарат с более продолжительным действием (преимущественно водорастворимые β-адреноблокаторы), что дает возможность принимать его 1 раз в сутки (атенолол, надолол, бисопролол, бетаксолол и др.).

2. В большинстве случаев целесообразно назначение кардиоселективных β_1-адреноблокаторов, которые по сравнению с неселективными β-адреноблокаторами более безопасны при длительном применении, почти не вызывают нарушения периферического кровообращения (похолодания конечностей, быстрой мышечной утомляемости, перемежающейся хромоты, синдрома Рейно и др.), углеводного обмена, меньше влияют на липидный обмен и могут использоваться у больных с сопутствующими необструктивными заболеваниями легких.

3. При исходной склонности больных АГ к брадикардии целесообразно использовать препараты с ВСА (пиндолол, ацебутолол, лабетолол, окспренолол и др.), которые в покое не вызывают столь значительного снижения ЧСС и меньше влияют на АВ-проводимость за счет частичной стимуляции β_2-адренорецепторов. По той же причине эти препараты меньше влияют на липидный и углеводный обмен и приводят к небольшому снижению ОПСС.

4. При нарушении функции печени желательно назначение преимущественно гидрофильных (водорастворимых) β-адреноблокаторов (атенолол, ацебутолол, бисопролол), которые выводятся из организма почками. У больных с сопутствующей ХПН желательно использовать преимущественно жирорастворимые препараты (пиндолол, лабетолол, тимолол, метопролол, бетаксолол, талинолол и др.) или по крайней мере в 2 раза уменьшать суточную дозу гидрофильных β-адреноблокаторов.

5. При выраженной АГ и у пациентов с сопутствующим периферическим атеросклерозом предпочтительно использование β-адреноблокаторов с дополнительными вазодилатирующими свойствами (карведилол, лабетолол, небивалол).

6. У курильщиков дозы жирорастворимых β-адреноблокаторов должны быть увеличены, поскольку курение

сопровождается увеличением активности некоторых ферментных систем печени, участвующих в метаболизме и элиминации этих препаратов. Гидрофильные β-адреноблокаторы могут использоваться в обычных дозировках.

7. Синдром отмены. При необходимости отмены β-адреноблокаторов следует постепенно, в течение 1–2 недель, уменьшать дозу препарата. При резком прекращении приема этих лекарственных средств развивается синдром отмены, который проявляется подъемом АД, возникновением аритмии, стенокардии, ИМ и даже внезапной сердечной смерти. Одной из причин синдрома отмены считают значительное увеличение числа функционирующих β-адренорецепторов, быстро развивающееся на фоне лечения β-адреноблокаторами. Следует помнить, что β-адреноблокаторы с ВСА не вызывают синдрома отмены.

8. При гипертонических кризах применение β-дреноблокаторов нецелесообразно. Это объясняется тем, что при кризах, как правило, наблюдается выраженная симпатическая стимуляция а-адренорецепторов гладкомышечных клеток сосудов. В этих условиях блокада β-адренорецепторов, являющихся естественными антагонистами α-адренорецепторов, может привести к еще большему преобладанию эффектов последних, т.е. к генерализованному сосудистому спазму и повышению АД.

Запомните !

1. Производные *дигидропиридинов* (нифедипин и др.) отличаются более выраженным вазодилатирующим эффектом и значительно меньше влияют на сократимость миокарда и проводящую систему сердца.

2. Производные *фенилалкиламинов* (верапамил), прежде всего, снижают автоматизм СА-узла и проводимость по АВ-соединению, одновременно уменьшая сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект) и потребление им кислорода.

3. Производные *бензотиазепинов* (дилтиазем) почти одинаково влияют как на сосудистый тонус (вазодилатация), так и на сократимость миокарда, автоматизм СА-узла и АВ-проводимость.

Основные **механизмы антигипертензивного действия** блокаторов медленных кальциевых каналов:

1. Снижение тонуса артериол и уменьшение ОПСС (основной вазодилатирующий эффект).

2. Мягкий натрийуретический эффект (уменьшение реабсорбции Na^+ в почечных канальцах), развивающийся в результате снижения чувствительности рецепторов надпочечников к ангиотензину II и уменьшения образования альдостерона.

3. Некоторое увеличение почечного кровотока за счет преимущественного расширения приносящих (афферентных) артериол почечных клубочков.

4. Уменьшение чувствительности мышечных клеток, в которых снижается концентрация ионов Ca^{2+}, к воздействию различных трофических факторов, приводящих к развитию гипертрофии миокарда и гладкомышечных клеток артерий.

5. Уменьшение агрегации тромбоцитов и продукции трмбоксана, что также усиливает вазодилатирующий эффект.

6. Снижение под действием верапамила и дилтиазема потребления миокардом кислорода за счет отрицательного инотропного действия этих препаратов.

Таблица28

Эффекты ингибиторов АПФ

Связанные с подавлением активности плазменной РААС
• Расширение артерий и вен, снижение АД • Снижение преднагрузки (расширяют вены, уменьшают ОЦК) и постнагрузки на сердце (расширяют артерии) • Нормализация частоты сердечных сокращений при тахикардд и противоаритмическое влияние (тормозят высвобождение катехоламинов и устраняют гипокалиемию) • Расширение коронарных сосудов и сосудов головного мозга

• Мочегонное действие и ликвидация гипокалиемии (улучшают почечный кровоток, клубочковую фильтрацию, изменяют гормональный баланс)
Связанные с подавлением активности тканевой РААС
• Регресс гипертрофии и фиброза миокарда (подавляют синтез протоонкогенов, снижают высвобождение катехоламинов, ионов кальция, препятствуют пролиферации фиброзной ткани в сердце, при этом не страдает сократительная функция кардиомиоцитов, возрастаетр эластичность сердечной мышцы, облегчается диастола) • Повышение синтеза АТФ, креатинфосфата и гликогена в сердце • Регресс гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток артерий (ангиопротективное действие) • Уменьшение клубочковой гипертензии, гиперфильтрации, протеинурии (нефропротективное действие)
Метаболические эффекты
• Антиагрегантное действие (блокируют ангиотензиновые рецепторы тромбоцитов, нарушают продукцию фактора Виллебранда, повышают выделение простациклина) • Противоатеросклеротическое действие (стимулируют включение холестерина в липопротеины высокой плотности, тромозят пролиферацию гладких мышц и макрофагов и их миграцию в интиму сосудов, подавляют трансформацию макрофагов в пенистые клетки) • Снижение уровня мочевой кислоты у больных с гиперурикемией

Таблица29

Побочные эффекты
и противопоказания к назначению ингибиторов АПФ

Побочные эффекты	***Противопоказания к назначению***
• артериальная гипотензия; • гиперкалиемия;	• беременность; • двусторонний или выра-

• ангионевротический отек гортани; • ухудшение функции почек при исходной хронической почечной недостаточности; • сухой кашель.	женный односторонний стеноз почечной артерии; • выраженное снижение функции почек; • стеноз устья аорты; • митральный стеноз; • гипертрофическая кардиомиопатия.

Таблица30

Принципы терапии артериальной гипертензии

Последовательность лечения	Принцип терапии	Лечебные мероприятия
I ступень	Немедикаментозное лечение	Диета, снижение массы тела, ограничение соли
II ступень	Монотерапия	Диуретики или β-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов
III ступень	2 препарата из 2-х групп	Диуретики + вазодилататоры; Диуретики + блокаторы кальциевых каналов; β-адреноблокаторы + диуретики
IV ступень	3 препарата из 3-х групп	Диуретики + блокаторы кальциевых каналов + β-адреноблокаторы

Таблица31

Антигипертензивные средства для купирования гипертонических кризов

Препарат	Доза и способ введения	Начало/продть действия	Побочные эффекты
Парентеральные препараты			
Нитропруссид натрия	0,25–10 мкг/кг/мин в/в инфузия	Немедленное/ 2–5 мин	Тошнота, рвота, потливость, мышечные подергивания, интоксикация
Нитроглицерин	5–100 мкг/мин в/в инфузия	2–5 мин/ 3–5 мин	Головная боль, тошнота, метгемоглобинемия, толерантность при продолжительном применении
Эналаприлат	1,25–5 мг каждые 6 ч в/в	15–30 мин/ 6ч	Вариабельность ответа, существенное снижение АД при гиперренинемии
Гидралазина гидрохлорид	10–20 мг в/в 10–50 мг в/м	10–20 мин 20–30 мин/ 3–8 ч	Тахикардия, головная боль, приливы, рвота, усиление стенокардии
Диазоксид	50–300 мг в/в болюс, можно повторно или 15–30 мг/мин в/в инфузия	2–4 мин/ 6–12 ч	Тошнота, приливы, тахикардия, стенокардия, снижение тонуса матки
Лабеталол	20–80 мг в/в (за 2 мин) каждые 10 мин не больше 300 мг/сутки	5–10 мин/6 ч	Ортостатическая гипотензия

Фентоламин	5–15 мг в/в	1–2 мин/ 3–10 мин	Тахикардия, приливы, головная боль
Фуросемид	20–40 мг в/в или в/м	5 мин/ 2–3 ч	При частых назначениях снижение слуха, выраженная потеря Na, K
Пентамин	0,2–0,75 мл в 20 мл раствора; в/м 0,3–1,0 мл 5% раствора	5–15 мин/ 3–4 ч	Ортостатический коллапс, парез кишечника, атония мочевого пузыря
Клонидин	0,1–0,2 мг в/в медленно; в/м 0,1 мг	3–6 мин/ 2–8 ч	Коллапс, брадикардия, сухость во рту, сонливость
Пероральные препараты			
Клонидин	0,15–0,3 мг перорально/сублингвально	30–60 мин, 15–20 мин / 8–12 ч	Сухость во рту, седативный эффект
Нифедипин	5–20 мг перорально/сублингвально	5–10 мин, 15–20 мин/ 4–6 ч	Головная боль, тахикардия, приливы, головокружения, стенокардия
Каптоприл	6,25–50 мг перорально	15–60 мин/ 4–6 ч	Тяжелая гипотония при гипертензивном состоянии

Таблица32

Рекомендации по дифференцированному лечению осложненных гипертонических кризов

Характер осложнений	**Рекомендуемые препараты**	**Не рекомендуется применять**
Гипертоническая энцефалопатия	Натрия нитропруссид Лабетолол Диазоксид	Клонидин Гидралазин Метилдопа Резерпин β-адреноблокаторы
Субарахноидальное кровоизлияние	Натрия нитропруссид Лабетолол Нимодипин	Празозин Диазоксид Клонидин Гидралазин Метилдопа Резерпин β-адреноблокаторы
Геморрагический инсульт	Натрия нитропруссид Лабетолол Эналаприлат Нимодипин	Празозин Диазоксид Клонидин Гидралазин Метилдопа Резерпин β-адреноблокаторы
Ишемический инсульт	Натрия нитропруссид Лабетолол Эналаприлат	Празозин Диазоксид Клонидин Гидралазин Метилдопа Резерпин β-адреноблокаторы
Инфаркт миокарда	Натрия нитропруссид Нитроглицерин Лабетолол Эналаприлат	Клонидин Гидралазин Метилдопа Нифедипин Диазоксид Празозин Резерпин β-адреноблокаторы

Отек легких	Натрия нитропруссид Нитроглицерин Эналаприлат Пентамин Фуросемид	Лабетолол Эсмолол Клонидин Гидралазин Метилдопа Нифедипин Диазоксид Празозин Резерпин β-адреноблокаторы
Расслоение аорты	Натрия нитропруссид Лабетолол β-адреноблокаторы	Гидралазин Диазоксид
Эклампсия (преэклампсия)	Магния сульфат Лабетолол Антагонисты кальция Гидралазин	Ингибиторы АПФ Диуретики Натрия нитропруссид
Острая почечная недостаточность	Натрия нитропруссид Лабетолол	β-адреноблокаторы
Гипертонический криз в послеоперационном периоде	Лабетолол Нитроглицерин Натрия нитропруссид Эналаприлат	β-адреноблокаторы Метилдопа

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ

1. Какой симптом является основным при гипертонической болезни?
2. Чем отличается гипертоническая болезнь от артериальной гипертензии?
3. Назовите этиологические факторы повышения артериального давления.
4. Дайте классификацию антигипертензивных средств.
5. Назовите центральные нейротропные средства. В чем заключается их механизм действия. Каковы побочные эффекты?
6. В чем заключается механизм и особенность действия ганглиоблокирующих средств. Каковы побочные эффекты?
7. Адреноблокаторы, их влияние на α- и β-рецепторы, показания к назначению, побочные эффекты.
8. Назовите β-адреноблокаторы с кардиоселективной и внутренней симпатомиметической активностью. В чем их преимущество?
9. Назовите средства миотропного действия, в чем заключается их механизм действия, особенности применения.
10. Блокаторы кальциевых каналов, классификация, сравнительная характеристика, побочные эффекты.
11. Мочегонные средства, их механизм действия. Назовите часто используемые препараты.
12. Гипертонический криз, диагностический критерий, применяемые препараты.

ПРОГРАММИРОВАННЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ

Вариант 1

1. К какой группе относится резерпин?

1. Миотропные гипотензивные средства
2. Альфа-адреноблокаторы
3. Ганглиоблокаторы
4. Симпатолитики

2. Бензогексоний:

1. Гипотензивное средство центрального действия
2. Ганглиоблокатор
3. Симпатолитик
4. Бета—адреноблокатор

3. Верно ли, что фентоламин относится к бета-адреноблокаторам?

1. Да
2. Нет

4. К гипотензивным средствам центрального действия относится:

1. Гигроний
2. Дибазол
3. Гипотиазид
4. Метилдофа

5. Лабетолол блокирует:

1. Альфа-адренорецепторы
2. Бета-адренорецепторы
3. Н-холинорецепторы симпатических ганглиев

6. Снижает АД, воздействуя на сосудодвигательный центр

1. Клофелин
2. Празозин
3. Октадин

7. К какой группе относится фенигидин:

1. Ингибиторы АПФ
2. Бета-адреноблокаторы
3. Блокаторы кальциевых каналов

8. Какие два препарата обладают сходным механизмом гипотензивного действия?

1. Октадин
2. Клофелин
3. Апрессин
4. Фентоламин
5. Диазоксид

9. Диазоксид относится к:

1. Блокаторам кальциевых каналов

2. Блокаторам ангиотензиновых рецепторов
3. Миотропным гипотензивным средствам
4. Ни к одной из указанных групп

10. Все препараты являются нейротропными гипотензивными средствами за исключением:

1. Лабетолол
2. Празозин
3. Пентамин
4. Гиперстат
5. Метопролол

11. Побочные эффекты, характерные для резерпина:

1. Ортостатический коллапс, головная боль, рефлекторная тахикардия
2. Выраженный седативный эффекты, депрессия, усиление секреции соляной кислоты, повышение высвобождения гистамина, заложенность носа.
3. Расширение зрачка, сухость слизистых и кожных покровов, запоры, тахикардия.

12. Для купирования гипертонического криза используют:

1. Резерпин, октадин
2. Бензогексоний, клофелин, нифедипин, дибазол
3. Резерпин, клофелин, верапамил

13. Отметить синонимы анаприлина:

1. Кордипин, нифелат
2. Коргард, метолол
3. Тенормин, адалат
4. Индерал, обзидан, пропранолол

14. В состав какого препарата входит резерпин:

1. Адалат
2. Раунатин
3. Кордафен

15. К антигипертензивным нейротропным средствам относятся:

1. Нифедипин, клофелин, минипресс
2. Клофелин, минипресс, талинолол, резерпин
3. Эналаприл, клофелин, резерпин

Вариант 2

1. Снижает артериальное давление, воздействуя на сосудодвигательный центр

1. Празозин
2. Гуанфацин
3. Октадин

2. К ганглиоблокаторам относятся:

1. Гигроний
2. Октадин
3. Клофелин
4. Бензогексоний
5. Дибазол

3. Какой препарат снижает АД путем изменения водно-электролитного баланса?

1. Диазоксид
2. Гипотиазид
3. Дибазол
4. Натрия нитропруссид

4. Отметить гипотензивные средства миотропного действия

1. Дибазол
2. Каптоприл
3. Гиперстат

5. К блокаторам кальциевых каналов относятся:

1. Обзидан
2. Изоптин
3. Кордипин
4. Гемитон

6. Блокатором ангиотензин-превращающего фермента являются:

1. Капотен
2. Эднит
3. Фуросемид
4. Празозин

7. К какой группе относится октадин

1. Бета-адреноблокаторы
2. Альфа-адреноблокаторы

3. Симпатомиметики
4. Симпатолитики

8. Средство, блокирующее альфа- и бета-адренорецепторы

1. Метопролол
2. Празозин
3. Фентоламин
4. Трандат

9. Блокатор ангиотензиновых рецепторов

1. Апрессин
2. Гиперстат
3. Козаар

10. Для систематического лечения гипертонической болезни применяют:

1. Кордафлекс
2. Бензогексоний
3. Резерпин
4. Пентамин

11. Отметить синоним лозартана:

1. Эднит
2. Капотен
3. Козаар

12. В состав какого препарата входит резерпин:

1. Капозид
2. Триампур
3. Адельфан
4. Трирезид

13. Для купирования гипертонического криза применяют:

1. Нитропруссид натрия, «Лазикс», пентамин, 0,01% раствор клофелина
2. Пентамин, папазол, «Адельфан», 0,01% раствор клофелина.
3. Нитропруссид натрия, «Лазикс», пентамин, папазол, валидол.

14. Отметить аналоги папаверина:

1. Резерпин, дибазол, эуфиллин
2. Дибазол, но-шпа, эуфиллин

3. Дибазол, эуфиллин, эналаприл
4. Резерпин, эналаприл

15. Отметить побочные эффекты бензогексония:

1. Гипертония, тахикардия, диарея
2. Ортостатический коллапс, сухость кожных покровов, запоры
3. Сонливость, депрессия, повышенная секреция слюнных и желудочных желез.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задание 1. Выписать в рецептах:

1. Центральное нейротропное средство
2. Симпатолитик для лечения гипертонической болезни
3. Блокатор кальциевых каналов – производное дигидропиридина 1 поколения
4. Гипотензивное средство, влияющее на водно-солевой обмен
5. Альфа-адреноблокатор
6. Неселективный бета-адреноблокатор
7. Кардиоселективный бета-адреноблокатор
8. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
9. Блокатор ангиотензиновых рецепторов
10. Средство, используемое для купирования гипертонического криза.

Задание 2. Провести фармакотерапевтический анализ препаратов с последующей коррекцией рецептов.

1. Выписать 50 таблеток, содержащих по 0,15 мг клофелина. Назначить по 3 таблетки 4 раза в день курсом 2 месяца.
   Rp: Tab. Clophelini 0,0015 № 50
   D.S. По 3 таблетки 4 раза в день курсом 2 месяца.
2. Выписать 50 таблеток, содержащих 0,1 мг резерпина. Назначить при гипертонических кризах по 1 таблетке 4 раза в день.
   Rp: Tab. Reserpini 0,001
   D.t.d. № 50 in tab.

S. При гипертонических кризах по 1 таблетке 4 раза в день.

3. Выписать 20 таблеток, содержащих 40 мг анаприлина. Назначить по 2 таблетки 3 раза в день через час после еды. Курс 4 недели.

Rp: Anaprilini 0,004 № 20

D.t.d. in tab.

S. По 2 таблетки 3 раза в день через час после еды. Курс 4 недели.

4. Выписать 40 таблеток, содержащих 10 мг нифедипина. Назначить при гипертоническом кризе сублингвально по 1 таблетке 3 раза в день через час после еды.

Rp: Nifedipini 0,1

D.t.d.№ 40 in tab.

S. При гипертоническом кризе сублингвально по 1 таблетке 3 раза в день через час после еды.

5. Выписать 10 ампул, содержащих по 10 мл 25% раствора магния сульфата. Назначить по 10 мл в/м. Курс 20 дней.

Rp: Magnesii sulf. 25%-10 ml

D.t.d. № 10 in amp.

D.S. По 10 мл в/м. Курс 20 дней.

Задание 3. Указать препараты, антигипертензивный эффект которых обусловлен:

1. Влиянием на ЦНС	
2. Влиянием на периферическую нервную систему	
3. Влияние на периферическое сопротивление сосудов	
4. Влиянием на ренин-ангиотензиновую систему	
5. Влиянием на водно-солевой обмен	

Препараты: анаприлин, дибазол, клофелин, магния сульфат, октадин, резерпин, спиронолактон, гипотиазид, эналаприл, лозартан, бензогексоний, папаверин, гиперстат, эстулик, нифедипин, козаар (если считаете, что у препарата сложный механизм действия можно назвать его дважды)

Задание 4. Указать препараты, применяемые для:

Купирования гипертонического криза	Лечения гипертонической болезни

Препараты: резерпин, папаверин, пентамин, клофелин, дибазол, гипотиазид, магния сульфат, анаприлин, нифедипин, кордафлекс ретард (если считаете, что препарат применяется и для купирования и для лечения, то назовите его дважды).

Задание 5. Укажите отрицательные эффекты гипотензивных средств. В ответе рядом с названием лекарственного средства напишите отрицательные эффекты, которые он вызывает.

Перечень средств: апрессин, резерпин, октадин, клофелин, бензогексоний, нифедипин, анаприлин, эналаприл, верапамил, гипотиазид

Отрицательные эффекты: ортостатический коллапс, брадикардия, тахикардия, усиление перистальтики ЖКТ, сонливость, синдром «отмены», запор, первоначальный подъем артериального давления, диарея, головокружение, сухой кашель, ангионевротический отек, общая слабость, сухость во рту, расширение зрачка, отеки, брадикардия, гипокалиемия.

Задание 6.

Вместо отсутствующих в данное время в аптеке гипотензивных средств: клофелина, бензогексония, резерпина, анаприлина, атенолола, апрессина, нифедипина, эналаприла, вальзартана *выберите средства аналогичного действия из соответствующих фармакологических групп.*

Задание 7. *Укажите группы средств и основные лекарственные средства, которые вызывают указанные фармакологические эффекты*

Фармакологические эффекты	**Фармакологическая группа и основные лекарственные средства**
1. Ослабление психоэмоционального напряжения	
2. Уменьшение сердечного выброса	
3. Уменьшение симпатической импульсации в сосудодвигательном центре	
4. Ослабление передачи импульсов через симпатические ганглии	
5. Прямое угнетение сокращений гладкой мышечной ткани артерий	
6. Удаление из организма воды, ионов натрия и хлора	
7. Угнетение образования ангиотензина II	
8. Ослабление сокращений гладкой мышечной ткани артерий путем блокады ангиотензиновых рецепторов	

Задание 8. Укажите лекарственные средства, используемые для лечения указанных групп больных. В ответе рядом с соответствующей группой больных напишите латинское название лекарственного средства, синонимы.

Группа больных	**Лекарственные средства**
1. Больные с гиперкинетическим типом кровообращения, характеризующимся высоким ударным объемом, тахикардией, высоким систолическим давлением.	
2. Больные с повышенным общим периферическим сопротивлением, высоким диастолическим давлением.	
3. Больные с высокой активностью ренина в плазме крови.	

ЗАДАЧИ

1. При длительном приеме препарата при гипертонической болезни у больного отмечалась сухость во рту, снижение аппетита, запоры, вялость, сонливость. Больной пожилого возраста трудно переносил эти осложнения, особенно запоры. Решил бросить принимать это средство. На второй день почувствовал резкое ухудшение состояния. Врач определил резкое повышение АД. Парентерально был введен октадин. Назвать первоначальный препарат.
2. Больной, длительно лечившийся по поводу гипертонической болезни адельфаном, чувствовал себя неплохо, но последнее время даже увеличение дозы препарата не давало облегчения: отмечался рост АД, участились головные боли. Дополнительное назначение анаприлина вновь способствовало улучшению состояния. Чем объяснить ухудшение состояния при первоначальном лечении?
3. Препарат, как правило, применяется при гипертоническом кризе. Вызывает отчетливое снижение АД, влияя на одно из периферических звеньев нервной регуляции. При его применении возможно понижение тонуса парасимпатической системы, что способствует нарушению аппетита, появлению запоров. Наиболее серьезным побочным эффектом является ортостатический коллапс. Назвать препарат.
4. Препарат, обладающий успокаивающим действием на ЦНС, нашел применение для лечения гипертонической болезни. Гипотензивный эффект развивается постепенно и относительно долго сохраняется. Побочные эффекты: выраженный седативный эффект, депрессивное действие, усиление секреции соляной кислоты, развитие бронхоспазма у лиц с бронхиальной обструкцией вследствие повышения освобождения гистамина. Назвать препарат.
5. Вследствие бесконтрольного приема препарата у больного развилось тяжелое нарушение водно-солевого баланса (массивное выведение ионов калия, натрия, хлора, воды). Больной предъявляет жалобы на слабость, заторможенность, головокружение, спазмы. Отмечается тошнота, диарея, кожная

сыпь, звон в ушах. Определить препарат, объяснить механизм действия, показания к назначению.

6. Больному, страдающему гипертонической болезнью было назначено мочегонное средство. Артериальное давление понизилось. Однако появились боли в области сердца, слабость. Для уменьшения подобных явлений был назначен хлорид калия. Какое вещество было использовано для лечения гипертонической болезни? Почему был назначен хлорид калия?
7. Больному гипертонией назначили гипотензивное средство, после которого было отмечено кратковременное повышение артериального давления, сменившееся затем стойким и длительным его снижением. Какое гипотензивное средство было назначено больному и причина вызванного им кратковременного повышения артериального давления.
8. У больного с гипертонической болезнью после нескольких приемов лекарственного средства артериальное давление нормализовалось только на 3-й день, но одновременно появились заложенность носа, боли в эпигастральной области (в анамнезе - гастрит). После дополнительного назначения больному настойки красавки побочные эффекты исчезли. Какой препарат принимал больной, механизм вызываемых побочных эффектов и механизм устранения последних при применении настойки красавки?

Мочегонные средства с успехом используются у многих больных в качестве препаратов «первой очереди» при монотерапии в начальной стадии ГБ. Главным образом, используются тиазидные препараты **(гидрохлортиазид, оксодолин)** и слабые калийсберегающие диуретики **(спиронолактон, триамтерен),** а также комбинированные препараты **(«триампур»).** Для экстренной терапии гипертонических кризов прибегают к «мощным» петлевым диуретикам **(фуросемид, урегит).**

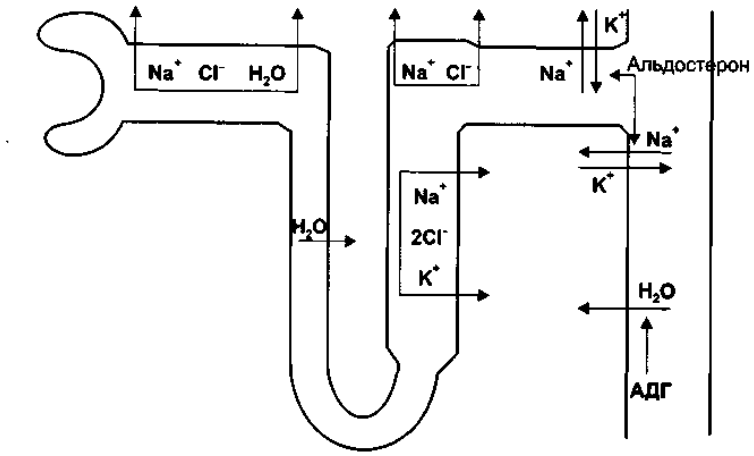


Рис.19 Структура нефрона

Гипотензивный эффект препаратов связан с уменьшением объемом циркулирующей крови вследствие усиленного выведения избытка натрия и воды. При избыточном мочегонном действии петлевых и тиазидных препаратов появляются симптомы гипокалиемии (мышечная слабость, жажда, сухость во рту, парестеии, запоры). Для профилактики потери калия назначают комбинации тиазидных диуретиков с калийсберегающими или готовые комбинированные препараты («триамур»).

Из рассмотренных выше гипотензивных средств диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ считаются препаратами первого ряда (выбора); все остальные – второго ряда.

Тактика терапии артериальной гипертонии зависит от уровня АД, длительности заболевания, причины гипертензии, наличия сопутствующих заболеваний.

При умеренном повышении АД рекомендуется ступенеобразный подбор гипотензивных средств.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия - патологическое состояние, характеризующееся длительным устойчивым повышением артериального давления. Причина стойкого повышения артериального давления примерно у 90% больных остается невыясненной. В этом случае говорят об эссенциальной гипертензии или гипертонической болезни. Экспертами Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) в 2003 г. предложена классификация уровней АД у взрослых (старше 18 лет), которая не претерпела принципиальных изменений до настоящего времени (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Определение и классификация уровней артериального давления (Рекомендации ЕОАГ-ЕОК 2003 и 2007, Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, второй пересмотр, 2004)

Категория	АДс, мм рт. ст.	АДд, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120–129	80–84
Высокое нормальное	130–139	85–89
Гипертензия I степени	140–159	90–99
Гипертензия II степени	160–179	100–109
Гипертензия III степени	>180	>110
Изолированная систолическая гипертензия	>140	<90

Из классификации АД следует, что не существует дискретного «порогового» АД, отделяющего АГ от нормотензии, а показания

к лечению и степень планируемого снижения АД определяются со- вокупным риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у конкретного пациента. Таким образом, решение о фармакотерапии у больных с АГ следует принимать не только на основании уровня АД, но и с учетом выявленных факторов риска, патологических состояний или сопутствующих заболеваний (табл. 2.2).

2.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГНОЗ БОЛЬНОГО С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОАГ-ЕОК, 2007)

I. Факторы риска

• Уровни систолического АД (АДс) и диастолического АД (АДд) I-III степени.
• Уровень пульсового АД (у пожилых).
• Возраст: мужчины >55 лет; женщины >65 лет.
• Курение.
• Дислипидемия:
- общий холестерин >5,0 ммоль/л, или
- холестерин ЛПНП >3,0 ммоль/л, или
- холестерин ЛПВП: у мужчин <1,0 ммоль/л; у женщин <1,2 ммоль/л, или
- триглицериды >1,7 ммоль/л.
• Глюкоза плазмы натощак - 5,6-6,9 ммоль/л.
• Нарушенная толерантность к глюкозе.
• Абдоминальное ожирение: окружность талии у мужчин >102 см; у женщин >88 см.
• Случаи ранних проявлений сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе (инсульт или инфаркт у мужчин - в возрасте до 55 лет, у женщин - до 65 лет).

II. Субклинические поражения органов

• Признаки гипертрофии ЛЖ.
• ЭКГ (критерий Соколова-Лайона >38 мм; Корнельский критерий >2440 мм-мс) или ЭхоКГ (ИММлж у мужчин >125 г/м^2; у женщин >110 г/м^2).*
• Утолщение медиаинтимального слоя >0,9 мм или атеросклеротическая бляшка в сонной артерии.

• Скорость распространения пульсовой волны (сонные артерии - бедренные артерии) >12 м/с.
• Лодыжечно-плечевой индекс АД <0,9.
• Легкое увеличение креатинина плазмы:
- мужчины - 115-133 мкмоль/л;
* - наибольший риск при концентрической гипертрофии левого желудочка (если отношение толщины стенки ЛЖ к его радиусу в диастолу >0,42);
- женщины - 107-124 мкмоль/л.
• Снижение скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин на 1,73 м^2)** или клиренса креатинина (<60 мл/мин).***
• Микроальбуминурия (30-300 мг за 24 ч) или отношение «альбумин/ креатинин»: у мужчин >22 мг/г; у женщин >31 мг/г креатинина.

III. Сахарный диабет

• Глюкоза плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л при повторных измерениях.
• Глюкоза плазмы после нагрузки >11 ммоль/л.

IV. Болезни сердечно-сосудистой системы или почек

• Цереброваскулярные болезни: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака.
• Болезни сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность.
• Болезни почек: диабетическая нефропатия, почечная недостаточность (креатинин плазмы у мужчин >133 мкмоль/л; у женщин >124 мкмоль/л).
• Болезни периферических артерий.
• Выраженная ретинопатия: геморрагии или экссудаты, отек соска зрительного нерва.

Суммарное влияние нескольких факторов риска и патологических состояний на прогноз можно оценить полуколичественно путем стра- тификации риска по четырем категориям (низкий дополнительный риск, умеренный дополнительный риск, высокий и очень высокий дополнительный риск), при этом термин «дополнительный» означает риск, превышающий средний (см. табл. 2.2).

Степень риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений определяет характер и срочность лечебных мероприятий, среди кото- рых фармакотерапия занимает центральное место (табл. 2.3). Таким образом, определение АГ может варьировать в зависимости от выраженности общего сердечно-сосудистого риска.

Важный постулат лечения АГ: не ограничиваться только медикаментозной терапией. Для многих больных важнейшими условиями эффективного лечения являются: соблюдение диеты (ограничение потребления поваренной соли, алкоголя, насыщенных жиров и холестерина, увеличение потребления фруктов и овощей), отказ от

** - по формуле Cockroft-Gault; *** - по формуле MDRD.

Таблица 2.2. Стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений (Рекомендации ЕОАГ-ЕОК, 2007)

Факторы риска (кроме АД)	Уровень артериального давления				
	нормальное (АДс 120–129 или АДд 80–84 мм рт. ст.)	высокое нормальное (АДс 130–139 или АДд 85–89 мм рт. ст.)	АГ I степени (АДс 140–159 или АДд 90–99 мм рт. ст.)	АГ II степени (АДс 160–179 или АДд 100–109 мм рт. ст.)	АГ III степени (АДс ≥180 или АДд ≥110 мм рт. ст.)
Нет ФР	Средний риск	Средний риск	Низкий дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Высокий дополнительный риск
1–2 ФР	Низкий дополнительный риск	Низкий дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
3 и более ФР, МС, СПО или СД	Умеренный дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
Болезни ССС или почек	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск

Примечание: ФР - факторы риска; СПО - субклинические поражения органов; МС - метаболический синдром (наличие минимум 3 из 5 возможных ФР: абдоминальное ожирение, повышение уровня глюкозы натощак, АД ≥ 130/85 мм рт. ст.; низкий уровень холестерина ЛПВП, повышение уровня триглицеридов); СД - сахарный диабет; ССС - сердечно-сосудистая система; АДс - систолическое АД; АДд - диастолическое АД.

Таблица 2.3. Инициация и характер антигипертензивного лечения в зависимости от стратификации риска (Рекомендации ЕОАГ-ЕОК, 2007)

Факторы риска (кроме АД)	Уровень артериального давления				
	Нормальное (АДс — 120–129 или АДд 80–84 мм рт. ст.)	Высокое нормальное (АДс 130–139 или АДд 85–89 мм рт. ст.)	АГ I степени (АДс 140–159 или АДд 90–99 мм рт. ст.)	АГ II степени (АДс 160–179 или АДд 100–109 мм рт. ст.)	АГ III степени (АДс ≥180 или АДд ≥110 мм рт. ст.)
Нет ФР	Без вмешательств	Без вмешательств	МОЖ месяцы, фармакотерапия при устойчивой АГ	МОЖ недели, фармакотерапия при устойчивой АГ	МОЖ + фармакотерапия немедленно
1–2 ФР	МОЖ	МОЖ	МОЖ месяцы, фармакотерапия при устойчивой АГ	МОЖ недели, фармакотерапия при устойчивой АГ	МОЖ + фармакотерапия немедленно
3 и более ФР, МС или СПО	МОЖ	МОЖ, возможно + фармакотерапия	МОЖ + фармакотерапия	МОЖ + фармакотерапия	МОЖ + фармакотерапия немедленно
СД	МОЖ	МОЖ + фармакотерапия			
Болезни ССС или почек	МОЖ + фармакотерапия немедленно	МОЖ + фармакотерапия немедленно	МОЖ + фармакотерапия немедленно	МОЖ + фармакотерапия немедленно	МОЖ + фармакотерапия немедленно

Примечание: ФР - факторы риска; СПО - субклинические поражения органов; МС - метаболический синдром (наличие минимум 3 из 5 возможных ФР: абдоминальное ожирение, повышение уровня глюкозы натощак, АД ≥130/85 мм рт. ст.; низкий уровень холестерина ЛПВП, повышение уровня триглицеридов); СД - сахарный диабет; ССС - сердечнососудистая система; АДс - систолическое АД; АДд - диастолическое АД; МОЖ - модификация образа жизни.

курения, снижение массы тела, регулярные физические нагрузки. Нефармакологическое вмешательство должно быть доступным для больного АГ и проводиться постоянно при условии регулярного наблюдения и всяческого поощрения со стороны врача.

2.2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Цель лечения - снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, следовательно, агрессивность лечения АГ и целевые уровни АД определяются тяжестью сопутствующих

факторов риска, выраженностью субклинических поражений органов и манифестных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Объектом для фармакотерапии у больных с АГ является не только АД, но и другие обратимые факторы риска, а также состояния, определяющие прогноз пациента в рамках сердечно-сосудистого континуума.

Наряду с антигипертензивной фармакотерапией важнейшее место в лечении больных АГ занимают мероприятия по изменению об- раза жизни, с которых начинают лечение у пациентов, относящихся к группе низкого риска.

Задача антигипертензивной терапии - добиться устойчивого снижения АД до уровня <140/90 мм рт. ст. и максимально близкого к оптимальному АД (см. классификацию АД) в зависимости от переноси- мости лечения.

Снижение АД должно быть постепенным; дабы избежать нежелательных побочных реакций, связанных с гипотензией и ухудшением регионарного кровообращения, следует стремиться к достижению и поддержанию целевого уровня АД минимально необходимыми средствами, что подразумевает: а) рациональный выбор препарата (препаратов); б) адекватное комбинирование антигипертензивных средств; в) рациональное дозирование лекарственных препаратов.

Рекомендуется использовать антигипертензивные препараты длительного или пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой эффект при однократном приеме. Это позволяет добиться устойчивого гипотензивного действия, круглосуточной защиты органов-мишеней и повышения приверженности больного к назначенному лечению.

Наилучший способ лечения АГ в острыхситуациях (нарушения мозгового кровообращения, острая левожелудочковая недостаточность, артериальные эмболии, острая боль, гиперкатехоламинемия различ-

ного происхождения) - воздействие на причину, лежащую в основе патологического состояния.

Фармакологические препараты, которые используются для лечения АГ, должны воздействовать на одно или несколько звеньев патогенеза АГ:

1) снижать общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС);
2) понижать минутный объем кровотока (МОК);
3) уменьшать объем циркулирующей крови (ОЦК);
4) предупреждать ремоделирование сосудистой стенки и развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

Помимо этого, они должны обладать следующими свойствами, предъявляемыми к «идеальному» антигипертензивному препарату (Mustone A. L., 2006, с изменениями):

- эффективно снижать АД до рекомендованных значений;
- обладать высокой эффективностью при использовании в качестве монотерапии;
- хорошо комбинироваться с другими препаратами;
- быстро достигать целевых значений АД;
- назначаться однократно (в сутки) для поддержания высокой приверженности больного к лечению;
- обладать эффективной длительностью действия свыше 24 ч;
- давать прямой дозозависимый эффект;
- обладать оптимальным профилем переносимости.

Хотя в настоящее время ни один из используемых препаратов в полной мере не обладает всеми этими свойствами, быстрый прогресс фармакологической науки позволяет надеяться на то, что такое средство будет найдено в обозримом будущем.

Для сравнительной оценки эффективности антигипертензивных препаратов рекомендуют использовать так называемый коэффициент T/P (tough/peak ratio или отношение «провал/пик»), представляющий собой отношение величины снижения АД в конце междозового интервала (перед очередным приемом препарата) к величине снижения АД в период максимума действия. Использование коэффициента T/P позволяет получить представление о длительности и равномерности действия антигипертензивного препарата. Антигипертензивные средства, назначаемые 1 раз в сутки, должны иметь T/P не менее 50% при выра-

женном гипотензивном эффекте и не менее 67% при незначительном пиковом эффекте. Величина Т/Р, близкая к 100%, свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток и отсутствии отрицательного влияния препарата на вариабельность АД, подтверждая обоснованность дозы и однократного приема препарата. Препараты с большим Т/Р имеют также максимальный эффект последействия, поэтому могут контролировать АД при пропуске дозы. Значение Т/Р менее 50% свидетельствует о недостаточном гипотензивном эффекте в конце междозового интервала или чрезмерной гипотензии на пике действия препарата, что требует коррекции кратности приема и/или дозы лекарственного средства. Кроме того, низкий Т/Р может свидетельствовать о высокой вариабельности АД.

2.3. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• Средства, снижающие тонус симпатической иннервации в различных звеньях

1. Адреноблокаторы.
1.1. β-адреноблокаторы.
1.2. α-адреноблокаторы.
1.3. Смешанные адреноблокаторы.
2. Средства, влияющие на сосудодвигательный центр.
2.1. Агонисты α_2-адренорецепторов.
2.2. Агонисты имидазолиновых рецепторов.

• Блокаторы Ca^{2+}-каналов.

• Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую и эндотелиновую системы.

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II.
3. Ингибиторы синтеза ренина.
4. Блокаторы эндотелиновых рецепторов.

• Диуретики.

1. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики.
2. Петлевые диуретики.
3. Калийсберегающие диуретики.

В настоящее время выделяют пять основных групп антигипертензивных средств - так называемые препараты первой очереди. К ним относятся:

1) тиазидные диуретики (ТД);
2) блокаторы кальциевых каналов (БКК);
3) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
4) блокаторы рецепторов ангиотензина II (БАР);
5) β-адреноблокаторы.

Если исходить из выраженности антигипертензивного эффекта, то монотерапия препаратами первой очереди дает приблизительно одинаковый эффект. Они эффективны в 55-45% случаев мягкой или умеренной артериальной гипертензии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

иАПФ подразделяют на три класса (табл. 2.4). К I классу относятся липофильные иАПФ типа каптоприла; иАПФ II класса являются пролекарствами, которые становятся активными после биотрансформации в печени; прототипом этих препаратов служит эналаприл. Препараты II класса делятся на три подкласса. Подкласс IIa включает лекарственные средства, активные метаболиты которых выводятся преимущественно (более 60%) через почки. Активные метаболиты препаратов подкласса IIb имеют два основных пути элиминации (печень и почки), а метаболиты подкласса IIc характеризуются пре- имущественно печеночной (более 60%) элиминацией. иАПФ III класса - это гидрофильные препараты типа лизиноприла, которые не метаболизируются в организме, не связываются с белками, выводятся почками.

Таблица 2.4. Классификация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Класс	Под-класс	Препараты	Дополнительная фушкциопальная группа
I (липофильные препараты)	—	Каптоприл (Капотен)	Сульфгидрильная
II (липофильные пролекарства)	IIa	Эналаприл (Энап) Периндоприл (Престариум) Беназеприл (Лотензин) Цилазаприл (Инхибейс) Квинаприл (Аккупро)	Карбоксильная Карбоксильная Карбоксильная Карбоксильная Карбоксильная
	IIb	Моэксиприл (Моэкс) Рамиприл (Тритаце) Фозиноприл (Моноприл) Зофеноприл (Зокардис)	Карбоксильная Карбоксильная Фосфинильная Сульфгидрильная
	IIc	Спираприл (Квадроприл) Трандолаприл (Гоптен)	Карбоксильная Карбоксильная
III (гидрофильные препараты)	—	Лизиноприл (Диротон)	Карбоксильная

Ангиотензинпревращающий фермент участвует в превращении ангиотензина I в ангиотензин II (АТ-II) и за счет дополнительной кининазной активности инактивирует брадикинин. Физиологические эффекты АТ-II реализуются в основном через два типа ангиотензиновых рецепторов - AT_1 и AT_2. В результате активации AT_1-рецепторов возникает вазоконстрикция, что приводит к повышению ОПСС и АД, стимулируется синтез и секреция альдостерона, соответственно увеличивается реабсорбция Na+ и воды, повышается ОЦК и АД, усиливается гипертрофия и пролиферация кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Через активацию AT_2-рецепторов опосредуется вазодилатация, высвобождение оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) и вазодилатирующих простагландинов (PG), в частности, PGI_2.

Ингибиторы АПФ, подавляя активность АПФ, одновременно оказывают влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и калликреин-кининовую системы (схема 2.1). При этом

за счет уменьшения образования АТ-II ослабляются сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС, а за счет накопления брадикинина потенцируется вазодилатирующее действие иАПФ. Кроме того, для квинаприла характерно восстановление функции внесинаптических M_1-холинорецепторов, располагающихся в эндотелии сосудов и участвующих в расширении сосудов.

Таким образом, иАПФ дают следующие гемодинамические эффекты:

- расширение артерий, снижение ОПСС, снижение АД, снижение постнагрузки;
- расширение вен, снижение преднагрузки;
- вторичное уменьшение сердечного выброса за счет снижения пред- и постнагрузки;
- увеличение натрийуреза, диуреза, снижение ОЦК;
- обратное развитие гипертрофии левого желудочка;
- подавление развития гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий, что способствует дилатации сосудов.

Ингибиторы АПФ характеризуются нелинейной фармакокинетикой, при которой эффективность препарата и длительность его действия могут скачкообразно нарастать при увеличении дозы. Дозы иАПФ подбирают эмпирически, начиная с наименьших из рекомендованных, под контролем артериального давления. АД необходимо

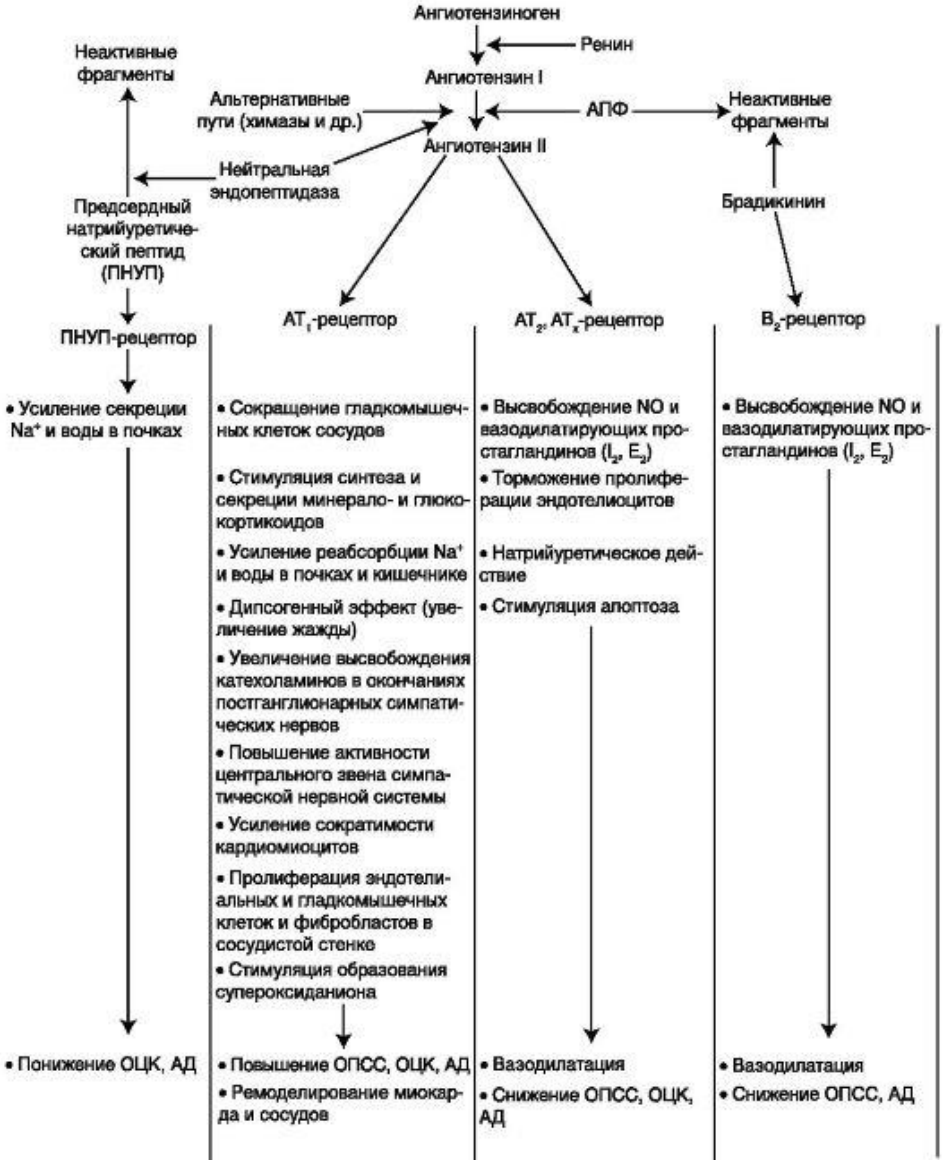


Схема 2.1. Механизм действия иАПФ на клеточном и системном уровне

измерять на максимуме действия препарата и в конце междозового интервала (обычно через 24 ч после приема иАПФ длительного действия). Степень снижения АД на пике действия иАПФ не должна превышать степень снижения АД в конце междозового интервала более чем в 1,5-2 раза.

Основные показания к применению иАПФ при АГ

- Сердечная недостаточность.
- Дисфункция левого желудочка.
- Перенесенный ИМ.
- Диабетическая нефропатия.
- Нефропатия.
- Гипертрофия ЛЖ.
- Атеросклероз сонных артерий.
- Протеинурия/микроальбуминурия.
- Фибрилляция предсердий.
- Метаболический синдром.

Абсолютные противопоказания к применению иАПФ при АГ

- Беременность.
- Ангионевротический отек.
- Гиперкалиемия.
- Двусторонний стеноз почечных артерий.

Переносимость иАПФ может быть оценена на 3-5-е сутки, а клиническая эффективность - не ранее чем через 10-14 дней. Рекомендуемые дозы препаратов представлены в табл. 2.5.

Побочные эффекты иАПФ

1. Артериальная гипотензия, которая чаще всего развивается после приема первой дозы у больных с выраженной дисфункцией левого желудочка или стенозом почечной артерии. Кроме того, снижение АД возможно у пожилых больных, а также у пациентов, получающих нитраты, диуретики или другие препараты, снижающие АД. Для уменьшения риска развития гипотензии у данных категорий больных рекомендуется:

- начинать лечение с малых доз препаратов;
- за 24-48 часов до назначения иАПФ отменить диуретические препараты;

- после приема первой дозы в течение нескольких часов больной должен находиться в постели.

Таблица **2.5.** Рекомендуемые дозы, кратность назначения и отдельные фармакокинетические параметры иАПФ, используемых для лечения артериальной гипертензии

Препарат	Время достижения максимального эффекта, ч	Длительность действия, ч	*T/P*, %	Начальная доза, мг	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения
Каптоприл	1–2	4–12	20	12,5–50*	50–100*	150–200	3 раза в сутки
Эналаприл	4–8	12–24	51	5–20*	10–20*	10–40	2 раза в сутки
Спираприл	4–8	~ 24	84	3	6–12	50	1 раз в сутки
Рамиприл	3–6	~ 24	56	2,5	5–10	До 20	1–2 раза в сутки
Периндоприл	3–6	24	35	4*	4–6*	8	1 раз в сутки
Беназеприл	2–4	Менее 24	25	5–10	2,5–10	40–80	1–2 раза в сутки
Лизиноприл	4–6	18–24	48	5*	5–10*	20–40	1 раза в сутки
Квинаприл	2–3	Менее 24	27	20*	10–40*	40	1–2 раза в сутки
Трандолаприл	6–8	Более 24	84	2	2–4	4	1 раз в сутки
Цилазаприл	3–7	24	51	1–1,25	2,5–5	5	1 раз в сутки
Моэксиприл	3–6	~24	>80	7,5	7,5–15	15	1–2 раза в сутки

Окончание табл. 2.5

Препарат	Время достижения максимального эффекта, ч	Длительность действия, ч	*T/P*, %	Начальная доза, мг	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения
Фозиноприл	3–6	12–24	64	5–10	10–40	30–80	1–2 раза в сутки
Зофеноприл	2	24	70	7,5	15–30	60	2 раза в сутки

Примечание: * - у пожилых больных доза уменьшается в 2 раза.

2. Протеинурия и повышение содержания креатинина в сыворотке крови. Нарушение функции почек обычно встречается у больных, перенесших в прошлом заболевание почек, а также при одноили дву- стороннем стенозе почечных артерий. Для профилактики данного побочного эффекта необходимо:

- начинать терапию иАПФ с низких доз;

- корригировать дозу препарата в зависимости от клубочковой фильтрации;
- отдавать предпочтение препаратам с двойным путем выведения (группы IIb и IIc);
- контролировать уровень креатинина в первые 3-5 суток лечения, а затем - один раз в 3-6 месяцев.

3. Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л). Вероятность развития повышается при одновременном назначении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, НПВП, у пациентов с сахарным диабетом, обструк- цией мочевыводящих путей, интерстициальным нефритом.

4. Нейтропения. Это осложнение чаще возникает у пациентов с недостаточностью функции почек, при одновременном назначении иммунодепрессантов, прокаинамида (новокаинамида), пиразолонов.

5. Сухой мучительный кашель - следствие интерстициального отека тканей верхних дыхательных путей (за счет увеличения содержания брадикинина), нередко ограничивает применение иАПФ у больных с бронхолегочной патологией. Чаще встречается у женщин, лиц негроидной и монголоидной расы и у курильщиков. Кашель обычно возникает в первые дни лечения иАПФ, но иногда - через несколько месяцев или даже лет после начала приема препарата. Исчезает через 1-2 недели после отмены иАПФ.

6. Отек Квинке. Возникает в основном у женщин в первую неделю лечения и исчезает в течение нескольких часов после отмены препарата. Вероятность возникновения не зависит от химической структуры
иАПФ.

Следует избегать одновременного назначения больным, получающим иАПФ, β-адреноблокаторы и диуретики, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так как последние блокируют синтез простагландинов и могут вызывать задержку жидкости в организме с обострением заболевания (схема 2.2). Наиболее опасными считаются индометацин и рофекоксиб, самой безопасной - ацетилсалициловая кислота.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

- Лосартан (Козаар).
- Валсартан (Диован).
- Олмесартан (Олметек).
- Ирбесартан (Апровель).
- Кандесартан (Атаканд).
- Телмисартан (Прайтор).
- Эпросартан (Теветен).
- Тасосартан.

Ангиотензинпревращающий фермент является далеко не единственным ферментом, обеспечивающим образование АТ-II в организме (на его долю приходится не более 20% АТ-II), в то время как остальные 80% синтезируются под действием других ферментов (химазы и др.). Поэтому одним из эффективных подходов к торможению чрезмерной активности РААС является блокада ангиотензиновых рецепторов. В настоящее время существует достаточно большая группа лекарственных препаратов, блокирующих рецепторы 1-го типа к ангиотензину II. Их механизм гипотензивного действия связан с ослаблением эффектов ангиотензина II, которые реализуются через AT_1-рецепторы (см. схему 2.1). Блокада AT_1-рецепторов приводит к расширению периферических сосудов, снижению ОПСС и АД; кроме того, снижается секреция альдостерона, в результате чего уменьшается реабсорбция Na^+ и воды, ОЦК и АД. Ослабляются пролиферативные эффекты ангиотензина II в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Блокаторы AT_1-рецепторов (БАР) нарушают механизм отрицательной обратной связи, регулирующий синтез и высвобождение в кровь ангиотензиногена и ренина. Поэтому при длительном назначении препаратов данной группы в крови повышается содержание ангиотен- зиногена, ренина, ангиотензина I и II. В условиях блокады препаратами AT_1-рецепторов образующийся ангиотензин II не может с ними взаимодействовать, что вызывает дополнительную стимуляцию АТ2- рецепторов приводящую к повышению синтеза и высвобождения эндотелиального релак-

сирующего фактора (ЭРФ), PGI_2, усилению артериальной вазодилатации (см. схему 2.1).

Сравнительная характеристика эффектов ингибиторов АПФ и блокаторов AT_1-рецепторов (Кобалава Ж. Д., 2000, с изменениями и дополнениями)

Блокаторы	**AT_1-рецепторов**
Ингибиторы АПФ	
Уменьшение образования ангиотензина	Селективная блокада AT_1-рецепторов

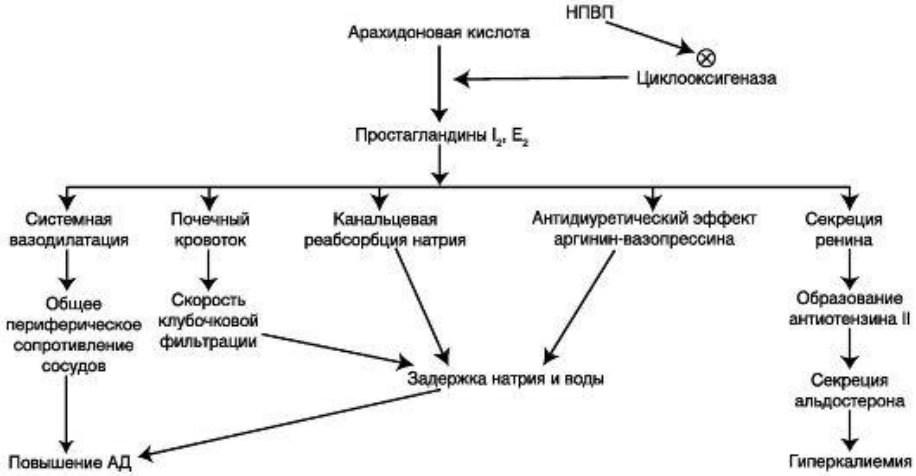


Схема 2.2. Предполагаемые механизмы ослабления эффектов гипотензивных препаратов под влиянием НПВП (Преображенский Д. В. и др., 2002)

Окончание таблицы

Блокаторы AT_1-рецепторов	Ингибиторы АПФ
Полная блокада негативного действия ангиотензина II	Неполная блокада негативного действия ангиотензина II
Повышение защитных эффектов ангиотензина II, реализуемых через AT_2-рецепторы	Снижение защитных эффектов ангиотензина II, реализуемых через AT_2-рецепторы
Повышение активности ренина плазмы крови	
Повышение уровня ангиотензина II	Снижение уровня ангиотензина II
Влияние на уровень брадикинина до конца не изучено	Увеличение содержания брадикинина

Рекомендуемые дозы препаратов представлены в табл. 2.6.

Таблица 2.6. Рекомендуемые дозы, кратность назначения и отдельные фармакокинетические параметры блокаторов AT_1-рецепторов, используемых для лечения артериальной гипертензии

Препарат	Время достижения максимального эффекта, ч	Длительность действия, ч	*T/P*, %	Начальная доза, мг	Поддерживающая доза, мг	Кратность назначения
Лосартан	1–4	12	60–72	25–50	50–100	1–2 раза в сутки
Валсартан	1–2	24	65–70	80	80–160	1 раз в сутки
Ирбесартан	1,5–2	Более 24	55–77	75–150	150–300	1 раз в сутки
Кандесартан	3–4	Более 24	80–117	8–16	8–16	1 раз в сутки
Телмисартан	1–5	Более 24	84–100	40	40–80 (до160)	1 раз в сутки
Эпросартан	1–2	Более 24	67–88	400–600	600–800	1 раз в сутки
Олмесартан	1–3	Более 24	57–73	10–20	20–80	1 раз в сутки
Тасосартан	Нет данных	Более 72	67–81	50–100	100–300	1 раз в сутки

По своей антигипертензивной активности БАР сопоставимы с другими антигипертензивными средствами первой очереди и отличаются лучшей переносимостью. Кроме того, у пациентов с АГ, получающих БАР (в частности, валсартан) вероятность развития новых случаев фибрилляции предсердий ниже на 17%, а риск персистирующей фибрилляции предсердий - на 32%, чем у пациентов, получающих блокаторы кальциевых каналов (в частности, амлодипин).

Максимальный антигипертензивный эффект БАР развивается к 3-4-й неделе лечения, а по некоторым данным и позже. Важно отме- тить, что БАР не нарушают физиологический ход кривой суточного (день-ночь) давления, для них не характерна ни гипотензия первой дозы, ни резкое повышение АД после внезапной отмены препарата. Установлена одинаковая антигипертензивная

эффективность и переносимость БАР у больных различного возраста (включая лиц старше 65 лет), пола и расовой принадлежности.

Показания к применению БАР при АГ

- Сердечная недостаточность.
- Перенесенный инфаркт миокарда.
- Диабетическая нефропатия.
- Протеинурия/микроальбуминурия.
- Гипертрофия левого желудочка.
- Фибрилляция предсердий.
- Метаболический синдром.
- Непереносимость иАПФ.

Абсолютные противопоказания к применению БАР при АГ

- Беременность.
- Двусторонний стеноз почечных артерий.
- Гиперкалиемия.

Число побочных эффектов, которые могут развиться при применении БАР, небольшое - изредка могут быть головная боль, головокружение, общая слабость, тошнота. По своим органопротективным свойствам БАР, вероятно, не уступают иАПФ, и сегодня они являются средствами первой линии при лечении артериальной гипертензии, хотя окончательное место этих средств в терапии АГ, возможно, еще предстоит уточнить.

Блокаторы эндотелиновых рецепторов

- Дарусентан.

Одними из наиболее мощных вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды эндотелины (ЭТ). Три представителя этого се-

мейства - ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3 - продуцируются различными тканями, в которых они присутствуют в качестве модуляторов тонуса сосудов, клеточной пролиферации и синтеза гормонов. Сердечно-сосудистые эффекты эндотелина опосредуются через специфические рецепторы типа А (вазоконстрикция) и типа В (вазодилатация) с преобладанием действия первых. По силе сосудосуживающего эффекта ЭТ превосходит АТ-II в 30 раз.

Среди блокаторов эндотелиновых рецепторов (босентан, ситаксентан, тезосентан, амбрисентан, дарусентан) для лечения артериальной гипертензии (в первую очередь резистентной) пока предложен только дарусентан, однако окончательное суждение о его эффективности и безопасности можно будет вынести только после проведения широких клинических исследований. Другие препараты этой группы нашли применение при лечении сердечной недостаточности и легочной гипертензии.

Блокаторы синтеза ренина

• Алискирен (Расилез).

Одним из подходов к блокаде РААС является ее угнетение на наиболее раннем этапе активации (образование ренина) с помощью специфических ингибиторов синтеза ренина. Препараты данной группы обладают способностью селективно блокировать превращение ангиотензиногена в АГ-I, что определяет их специфичность. За счет этого происходит снижение уровней ангиотензина I и ангиотензина II в крови и сопутствующее снижение артериального давления. Максимальное снижение активности ренина плазмы наблюдается уже через 1 ч после приема препарата (300 мг) и продолжается 24 ч. При курсовом введении выраженность указанного эффекта не уменьшается.

Эффективность алискирена в монотерапии (по предварительным данным) сравнима с эффективностью комбинации двух традиционно назначаемых гипотензивных препаратов. Кроме того, он может комбинироваться с диуретиками, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами АПФ.

По частоте развития нежелательных явлений (диарея, головная боль, ринит) алискирен сравним с лосартаном. Окончательное суждение об эффективности и безопасности препарата можно будет сделать по окончании крупных клинических исследований.

β-адреноблокаторы и смешанные адреноблокаторы

Еще одна группа препаратов, обладающих выраженным гипотензивным эффектом - β-адреноблокаторы. Классификация β-адреноблокаторов представлена в лекции «Клиническая фармакология средств лечения ишемической болезни сердца».

Механизм гипотензивного действия β-адреноблокаторов в первую очередь связан с блокадой β_1-адренорецепторов сердца, что приводит к снижению силы и частоты сердечных сокращений и, со- ответственно, сердечного выброса. Блокируя β_1-адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почек, препараты снижают выброс ренина, а следовательно, образование ангиотензина II и альдостерона. Кроме того, неселективные БАБ, блокируя пресинаптические β_2-адренорецепторы, уменьшают выброс катехоламинов в синаптическую щель. Снижая активность САС, β-адреноблокаторы приводят к регрессии гипертрофии миокарда. β_1-адреноблокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами способны уменьшать ОПСС, расширяя периферические сосуды (см. лекцию «Клиническая фармакология средств лечения ишемической болезни сердца»). Основные сведения по применению β-адреноблокаторов при АГ представлены в табл. 2.7.

Подробнее побочные эффекты β-адреноблокаторов представлены в лекции «Клиническая фармакология средств лечения ишемической болезни сердца».

Препараты данной группы являются средствами выбора:

- для лечения АГ с выраженной активацией САС и РААС;
- при сочетании АГ с ИБС, тахиаритмиями, сердечной недостаточностью;
- у беременных (селективные БАБ);
- в случае непереносимости или при наличии противопоказаний к назначению иАПФ и БАР.

Показания к применению β-адреноблокаторов при АГ

- Стенокардия.
- Перенесенный инфаркт миокарда.
- Сердечная недостаточность (бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небиволол - для пациентов старше 70 лет).
- Тахиаритмии.
- Беременность (во триместрах допустимо применение атенолола, пропранолола, метопролола тартрата, лабеталола).
- Глаукома.

Таблица **2.7.** Рекомендуемые дозы, кратность назначения и отдельные фармакокинетические параметры β-адреноблокаторов, используемых для лечения артериальной гипертензии

Препарат	Снижение АДс			Начальная доза, мг	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения
	начало	максимум	продолжительность				
Атенолол	1 ч	2–4,5 ч	24 ч	25–50	25–100	200	1–2 раза в сутки
Ацебутолол	1,5 ч	3–8 ч	10–12 ч	200	200–400	800–1200	1–2 раза в сутки
Бетаксолол	2–3 ч	3–4 ч	12–24 ч (через 5–7 сут)	10	10–20	40	1 раз в сутки
Бисопролол	~1 ч	2–4 ч	До 24 ч	2,5	5–10	20	1 раз в сутки
Метопролола тартрат	1 ч	1–2 ч	~12 ч	50	50–200	450	2 раза в сутки
Метопролол сукцинат	1–2 ч	3–7 ч	24 ч	25–100	50–150	200	1 раз в сутки
Надолол	1–2 ч	3–4 ч	24 ч (через 6–9 сут)	20–40	40–160	240–320	1 раз в сутки
Небиволол	–	–	Более 24 ч (через 14 сут)	2,5	2,5–5	10	1 раз в сутки
Окспренолол	~1 ч	–	12 ч	20–30	60–120	160–480	1 раз в сутки
Пиндолол	40 мин	1 ч	12–24 ч	5–10	15–20	45–60	2–3 раза в сутки
Пропранолол	30–40 мин	1–1,5 ч	4–6 ч	20	40–80	До 640	2–3 раза в сутки

Окончание таблицы 2.7

Целипролол	2 мин	12 ч	24 ч	200	400–500	600	1 раз в сутки
Бопиндолол	~1–1,5 ч	2 ч	24 ч	0,5–1	1–1,5	2	1 раз в сутки
Пенбутолол	30 мин	1,5–3 ч	20–24 ч	40	40–60	80	1–2 раза в сутки
Талинолол	2–4 ч	–	–	100	150–200	400–600	2–3 раза в сутки
Тимолол	30 мин	1–2 ч	12–24 ч	10	20	60	2 раза в сутки

Абсолютные противопоказания к применению β-адреноблокаторов при АГ

- Бронхиальная астма.
- АВ-блокада II-III степеней (при отсутствии постоянного электрокардиостимулятора).

Относительные противопоказания к применению β-адреноблокаторов при АГ

- Болезни периферических сосудов, синдром Рейно.
- Метаболический синдром.

- Нарушенная толерантность к глюкозе.
- Спортсмены и физически активные пациенты.
- Хроническая обструктивная болезнь легких.

Следует отметить, что у β-адреноблокаторов (в первую очередь атенолола) наименьшая в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов (иАПФ, БАР, диуретики, блокаторы кальциевых каналов) эффективность в отношении профилактики развития инсультов. Кроме того, есть данные о том, что β-адреноблокаторы, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками, не следует использовать у больных с метаболическим синдромом или с высоким риском развития сахарного диабета. Между тем, у больных сахарным диабетом β-адреноблокаторы так же эффективно снижают риск кардиоваскулярных осложнений, как и у пациентов без сахарного диабета.

Из группы смешанных адреноблокаторов для лечения АГ наиболее часто используется карведилол. Препарат блокирует β_1- и α_1-адренорецепторы, дополнительно обладает антиоксидантной и антипролиферативной активностью (в отношении гладкомышечных клеток). Начинают лечение с дозы 12,5 мг, средняя терапевтическая доза 25- 50 мг/сут однократно. Другой смешанный адреноблокатор - лабеталол - может быть использован при артериальной гипертензии у беременных.

Блокаторы кальциевых каналов

Классификация блокаторов кальциевых каналов представлена в лекции «Клиническая фармакология средств для лечения ишеми- ческой болезни сердца».

В зависимости от принадлежности к химическому классу блокаторы кальциевых каналов способны влиять на ведущие патофизио-

логические механизмы гипертензии - повышение ОПСС (например, дигидропиридины) или увеличение МОК (преимущественно фени- лалкиламины). Кроме того, эти лекарственные средства расширяют почечные сосуды, улучшают почечный кровоток, оказывают антиагрегантное действие. БКК не оказывают неблагоприятного влияния на метаболизм углеводов и ли-

пидов, не вызывают бронхоспазм и ортостатическую гипотензию.

БКК являются одним из препаратов выбора для лечения АГ в сочетании с пароксизмальной тахикардией (производные фенилалкиламина), бронхиальной астмой.

Механизмы гипотензивного действия блокаторов кальциевых каналов

Блокада медленных кальциевых каналов миокарда и проводящей системы приводит к снижению силы и частоты сердечных сокращений, что сопровождается уменьшением сердечного выброса (снижение ударного объема и МОК). Данный механизм действия более характерен для производных фенилалкиламина.

Блокада кальциевых каналов гладкомышечных клеток сосудов вызывает расширение артериол, снижение ОПСС и АД. Этот механизм действия лежит в основе гипотензивного эффекта производных ди- гидропиридинов.

Наряду с собственно антигипертензивным эффектом БКК замедляют развитие гипертрофии левого желудочка, и, что очень важно, прогрессирование атеросклероза сонных и коронарных артерий.

Показания к применению БКК при АГ

Дигидропиридиновые БКК (дигидропиридины пролонгированного и длительного действия: нифедипин, амлодипин, лацидипин и пр.)

- Изолированная систолическая АГ у пожилых.
- Стенокардия.
- Гипертрофия левого желудочка.
- Атеросклероз сонных, коронарных артерий.
- Беременность.
- АГ у лиц негроидной расы.

Недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем)

- Стенокардия.
- Атеросклероз сонных артерий.
- Суправентрикулярные тахиаритмии.

Абсолютные противопоказания к применению БКК при АГ

• АВ-блокада II-III степеней (недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов).
• Сердечная недостаточность (недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов).

Относительные противопоказания к применению БКК при АГ

• Тахиаритмии (дигидропиридины пролонгированного и длительного действия).
• Сердечная недостаточность (дигидропиридины пролонгированного и длительного действия).

БКК обладают некоторыми особенностями влияния на различные «конечные точки». Так, на фоне терапии препаратами данной группы риск развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда несколько выше, чем на фоне терапии другими гипотензивными препаратами. В то же время БКК в несколько большей степени, чем другие гипотензивные препараты, уменьшают риск мозгового инсульта.

Дополнительными показаниями для назначения дигидропиридиновых БКК являются: пожилой возраст больного, изолированная систолическая артериальная гипертензия, наличие сопутствующей стенокардии напряжения, заболевания периферических артерий, признаки атеросклеротических изменений в сонных артериях, беременность. Для недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов дополнительными показаниями к назначению являются сопутствующая стенокардия напряжения, признаки атеросклеротических изменений в сонных артериях, суправентрикулярные нарушения ритма.

Некоторые сведения по применению блокаторов кальциевых каналов при АГ приведены в табл. 2.8.

Короткодействующий нифедипин (в отличие от его форм пролонгированного действия) при длительном применении ухудшает прогноз больных с АГ, ишемической болезнью сердца, поэтому для систематического лечения АГ не используется.

Побочные эффекты БКК

Блокада кальциевых каналов в сердце может привести к брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, кардиодепрессии. Данные побочные эффекты характерны для фенилалкиламинов.

Результатом блокады кальциевых каналов периферических сосудов являются ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия. Кроме того, у больных могут возникать: покраснение лица, отеки ло- дыжек несердечного генеза, обусловленные вазодилатацией, гингивиты, запоры.

Диуретики

Широкое использование диуретических препаратов для антигипертензивной терапии обусловлено тем, что лечение ими экономически выгодно и не вызывает чрезмерного снижения АД, в связи с чем нет необходимости в частом врачебном контроле; кроме того, препараты не вызывают феномен отдачи. Диуретики являются препаратами выбора при лечении АГ у лиц пожилого возраста, в том числе с сердечной недостаточностью.

Классификация диуретиков

1. Действующие на толстую восходящую часть петли Генле (петлевые диуретики):
- Фуросемид (Лазикс).
- Буметанид (Буфенокс).
- Пиретанид (Ареликс).
- Этакриновая кислота (Урегит).
- Торасемид (Диувер).

2. Действующие на начальную часть дистального канальца:

2.1. Тиазидные диуретики (производные бензотиадиазина):
- Дихлотиазид (Гипотиазид).
- Метолазон (Зароксолин).
- Циклометиазид (Циклопентиазид).
- Политиазид (Ренезе).

2.2. Нетиазидные (тиазидоподобные) диуретики:
- Клопамид (Бринальдикс).
- Хлорталидон (Оксодолин).
- Индапамид (Арифон).
- Ксипамид (Аквафор).

3. Действующие на конечную часть дистального канальца и собирательные трубочки (калийсберегающие диуретики):

3.1. Конкурентные антагонисты альдостерона:

- Спиронолактон (Верошпирон).
- Эплеренон (Инспра).

Таблица **2.8.** Рекомендуемые дозы, кратность назначения и отдельные фармакокинетические параметры блокаторов кальциевых каналов, используемых для лечения артериальной гипертензии

Препарат	Время достижения максимального эффекта, ч	Длительность действия, ч	*T/P*, %	Начальная доза, мг	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения
Верапамил	1–2	6–8	–	40	40–80	320	2–3 раза в сутки
Верапамил SR	5–7	До 24	82	60–120	180–240	480	1 раз в сутки
Дилтиазем SR	4–6	12–24	~ 51	60	90–180	360	1–2 раза в сутки
Нифедипин GITS	6–8	До 24	56–77	30	30–60	120	1 раз в сутки
Нитрендипин	1–2	12–24	47	5–10	10–20	40	1–2 раза в сутки
Никардипин	0,5–1	До 8	–	20	20 (60–120*)	120	2–3 (2*) раза в сутки
Нисолдипин	1–2	Более 8–11	–	5–10	10 (20–40*)	20	2 (1) раза в сутки
Лацидипин	1	24	62–78	2	2–4	6	1 раз в сутки
Фелодипин ER	2–8	Примерно 24	38	2,5	5–10	20	1 раз в сутки

Окончание таблицы 2.8

Исрадипин	1,5–2	Более 12	–	1,25–2,5	2,5–5	20	2 раза в сутки
Исрадипин SR	–	До 24	44	–	5–10	–	1 раз в сутки
Амлодипин	6–12	24–36	63	5	5–10	10	1 раз в сутки
Риодипин	1–2	6	–	20	20–30	150	3 раза в сутки

Примечание: * - для форм пролонгированного действия.

3.2. Блокаторы натриевых каналов:

- Триамтерен (Дайтек).
- Амилорид (Модамид).

4. Действующие на проксимальный каналец (ингибиторы карбоангидразы):
- Ацетазоламид (Диакарб).

5. Комбинированные препараты:
- Триампур (триамтерен + дихлотиазид).
- Модуретик (амилорид + дихлотиазид).
- Фурезис (фуросемид + триамтерен).
- Спиро-Д (фуросемид + спиронолактон).

Чаще всего для лечения АГ используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики. В механизме их гипотензивного действия условно можно выделить два компонента. Первый связан собственно с диуретическим действием и реализуется на клеточном уровне за счет подавления электронейтрального транспорта Na^+ и Cl^- через люминальную мембрану дистальных извитых канальцев, что приводит к увеличению выведения натрия и, следовательно, воды. Это сопровождается снижением ОЦК и, соответственно, уменьшением возврата крови к сердцу и сердечного выброса. Данный механизм лежит в основе позитивного действия тиазидных диуретиков в первые недели лечения АГ и является дозозависимым (проявляется в диуре- тических дозах).

Второй компонент проявляется даже при назначении в недиуретических дозах и обусловлен снижением ОПСС за счет:
- усиления выведения Na+ и воды из сосудистой стенки, приводящего к уменьшению ее толщины и реакции на прессорные воздействия;
- уменьшения чувствительности адренорецепторов к катехоламинам;
- стимуляции синтеза вазодилатирующих простагландинов;
- нарушения обмена Ca^{2+} и Na^+ в гладкомышечных клетках сосудов.

Сравнительные исследования показали, что нет существенной разницы в антигипертензивной активности низких (менее 25 мг гид- рохлортиазида в день или эквивалентные дозы других препаратов) и высоких доз (более 25 мг) тиазидных диуретиков. В то же время низкие дозы диуретиков гораздо лучше переносятся

пациентами и не сопровождаются существенными электролитными и метаболическими нарушениями.

В отличие от β-адреноблокаторов, диуретики одинаково эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения у больных с АГ как среднего, так пожилого и старческого возраста и способны улучшать отдаленный прогноз у этих пациентов с артериальной гипертензией. Диуретики более эффективны, чем β-адреноблокаторы, в профилактике развития ИБС и летальных исходов, что делает их одними из препаратов первого ряда при начальной терапии АГ.

Показания к применению диуретиков при артериальной гипертензии

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (низкие дозы):

- Изолированная систолическая АГ у пожилых.
- Сердечная недостаточность.
- АГ у лиц негроидной расы. *Антагонисты альдостерона:*
- Сердечная недостаточность.
- Перенесенный инфаркт миокарда. *Петлевые диуретики:*
- Сердечная недостаточность.
- Конечные стадии болезней почек.

Абсолютные противопоказания к применению диуретиков при АГ

- Подагра (тиазидные диуретики).
- Почечная недостаточность (антагонисты альдостерона).
- Гиперкалиемия (антагонисты альдостерона).

Относительные противопоказания к применению диуретиков при АГ

- Беременность.
- Метаболический синдром (высокие дозы и сочетание с β-адреноблокаторами).

Рекомендуемые дозы препаратов представлены в табл. 2.9.

Побочные эффекты тиазидных диуретиков

1. Почечные (гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, метаболический алкалоз).
2. Внепочечные (гипергликемия, связанная с торможением секреции инсулина β-клетками островков Лангерганса; гиперури-

кемия с возникновением подагрического синдрома; повышение уровня хо- лестерина и триглицеридов в крови; вторичный гиперальдостеронизм при длительном применении).

В отличие от тиазидных диуретиков, натрийуретический эффект петлевых диуретиков выражен в большей степени, однако антигипертензивное действие проявляется слабее.

Таблица 2.9. Рекомендуемые дозы и отдельные фармакокинетические параметры диуретиков, используемых для лечения артериальной гипертензии

Препарат	Начальные дозы, мг	Средние дозы, мг	Максимальные дозы, мг/сут	Начало эффекта, ч	Длительность действия
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики					
Дихлотиазид	6,25–12,5*	25–50	75–100	1–2	12
Клопамид	20	20–40	60	1–2	10–24
Ксипамид	10	20–40	80	1	12
Циклометиазид	0,25	0,5–1	4	1–2	12–24
Политиазид	1–2	2–4	4	1–2	24–48
Оксодолин	50	50–100	200	1–2	36–72
Метолазон	2,5	5	10	1–2	12–36
Индапамид	2,5	2,5–7,5	10	1–2	24–36
Петлевые диуретики					
Фуросемид	20	40–80	250–500	0,5–1	4–8
Этакриновая кислота	25–50	50–100	250	0,5–1	6–8
Пиретанид	6	6–12	24–60	0,5–1	6–8
Буметанид	0,5–1	1–2	5–10	0,5	4–6
Торасемид	2,5–5	10–40	200–500	0,5–1	24
Калийсберегающие диуретики					
Спиронолактон	50	75–100	До 400	48–72	72–96 после отмены
Эплеренон	25	25–50	100	Сходен со спиронолактоном	
Триамтерен	100	100–150	100–300	2–4	7–12

Примечание: * - возможно длительное лечение недиуретическими дозами тиазидов в составе комбинированной гипотензивной терапии.

Механизм действия петлевых диуретиков связан с блокадой в толстом отделе восходящего колена петли нефрона (петли Генле) котранспорта Na^+, K^+ и двух ионов $C1^-$. Результатом является увеличение диуреза, снижение ОЦК, возврата крови к сердцу и сердечного выброса. Кроме того, за счет увеличения синтеза вазоди- латирующих простагландинов в сосудистой стенке расширяются артериолы и вены, что приводит на системном уровне к уменьшению ОПСС, снижению пост- и преднагрузки, сердеч-

ного выброса, а в почках - к увеличению почечного кровотока и, следовательно, фильтрации и натрийуреза.
Побочные эффекты петлевых диуретиков близки к таковым тиазидных диуретиков (за исключением влияния на уровень кальция (гипокальциемия). Дополнительно могут возникнуть нарушения функции ЖКТ, проявляющиеся тошнотой, снижением аппетита, болями в животе, диспепсическими явлениями.
Кроме того, при длительной терапии диуретиками их мочегонный эффект может снижаться в связи с развитием вторичного гиперальдостеронизма.
В основе механизма действия антагонистов альдостерона лежит блокада альдостероновых рецепторов с последующим нарушением реализации основных эффектов минералокортикоидов. В ядерном аппарате клеток почечного эпителия это приводит к нарушению экспрессии определенных генов, результатом которой является снижение синтеза пермеаз, и, как следствие, увеличение натрийуреза и диуреза, уменьшение секреции калия в мочу. На системном уровне это проявляется снижением активности РААС, некоторым увеличением диуреза (до 200 мл/сут) и уменьшением ОЦК. Антигипертензивное действие спиронолактона особенно выражено в условиях первичного и вторичного гиперальдостеронизма.
Наиболее часто антагонисты альдостерона используются в комбинации с тиазидными или петлевыми диуретиками (при необходимости их длительного применения) для профилактики вторичного гиперальдостеронизма и гипокалиемии. Эффект при применении препаратов развивается примерно через 3 суток, а для достижения развернутого клинического эффекта может понадобиться до 3 - 4 недель. Побочные эффектывключают гиперкалиемию,гормональные нарушения (гинекомастия, снижение либидо, импотенция у мужчин, нарушение менструального цикла, огрубление голоса у женщин).
Более селективным блокатором альдостероновых рецепторов, по сравнению со спиронолактоном, является новый препарат эплеренон (Инспра). Его высокая селективность позволяет избежать большинства побочных эффектов со стороны эндокрин-

ной системы. Собственно мочегонный эффект препарата незначителен.

Механизм действия другого калийсберегающего диуретика - триамтерена - связан с блокадой натриевых каналов люминальной мембраны эпителия собирательных трубочек. В результате снижается выход Na^+ из просвета канальцев в клетки. Это ведет к уменьшению поступления K^+ через базальную мембрану и снижению секреции его в мочу. Антигипертензивный эффект триамтерена связан со снижением объема циркулирующей крови и сердечного выброса. Побочные эффекты: кристаллурия, цилиндроурия, уролитиаз.

Агонисты α_2-адренорецепторов

- Клонидин (Клофелин).
- Гуанфацин (Эстулик).
- Метилдофа (Допегит).

В последние годы значительно уменьшилась частота использования для лечения АГ агонистов α_2-адренорецепторов - клонидина и гуанфацина, механизм гипотензивного действия которых связан с активацией тормозных α_2-адрено- и имидазолиновых I_1-рецепторов в ЦНС. Клонидин в настоящее время не рекомендован для систематического лечения АГ и используется в основном для купирования гипертонических кризов. Побочные эффекты препарата являются следствием активации α_2-адренорецепторов и включают в себя сухость во рту, заторможенность, депрессию, брадикардию, синдром отдачи, развитие толерантности.

Метилдофа (Допегит) в процессе метаболизма превращается в метилнорадреналин, который активирует тормозные α_2-адреноре- цепторы сосудодвигательного центра, что приводит к снижению симпатической импульсации и АД. Кроме того, он является «ложным» медиатором, нарушающим синаптическую передачу за счет конкуренции с норадреналином в синаптической щели. Начинают лечение с 250 мг 2-3 раза в сутки, в последующем суточная доза может быть увеличена до 1 г в 2-3 приема. Метилдофа является традиционным препаратом для лечения артериальной гипертензии у беременных.

Побочные эффекты включают вялость, сонливость, ночные страхи, депрессию, развитие паркинсонизма. При длительном применении могут возникать аутоиммунные миокардиты, гемолитическая анемия, гепатиты.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

- Моксонидин (Физиотенз).
- Рилменидин (Альбарел).

Новым классом антигипертензивных препаратов являются агонисты имидазолиновых рецепторов, место которых в терапии АГ в настоящее время уточняется. Механизм действия препаратов связан в первую очередь с активацией центральных имидазолиновых I_1-рецепторов, что приводит к подавлению активности симпатической нервной системы и снижению АД. Помимо этого, они взаимодействуют с имидазолиновыми рецепторами в эпителии почечных канальцев, усиливая натрийурез. Также они могут активировать тормозные a_2- адренорецепторы, но сродство препаратов к ним значительно меньше, чем к имидазолиновым рецепторам. По сравнению с клофелином препараты обладают меньшим количеством побочных эффектов, к ним несколько реже развивается толерантность и они практически не вызывают синдрома отдачи.

Показания к применению агонистов имидазолиновых рецепторов при АГ

- Метаболический синдром

Абсолютные противопоказания к применению агонистов имидазолиновых рецепторов при АГ

- АВ-блокада.
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Тяжелая депрессия.

Моксонидин назначают по 0,1 мг внутрь 1 раз в сутки. Через 5 - 7 дней доза может быть увеличена до 0,2 мг/сут однократно (под контролем АД), через 2-3 недели дозу повышают до 0,4 мг/сут однократно (или по 0,2 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза 0,6-0,8 мг.

Рилменидин назначают по 1 мг 1 раз в сутки. При недостаточном эффекте после одного месяца лечения доза может быть увеличена до 2 мг/сут в два приема.

Симпатолитики

Центральные симпатолитики (алкалоиды раувольфии) в настоящее время не рекомендованы для систематического лечения АГ, что обусловлено их низкой эффективностью и большим количеством побочных эффектов. Резерпин в синаптических окончаниях избирательно и стойко нарушает активный транспорт катехоламинов из цитозоля в гранулы, в результате чего нейромедиаторы разрушаются моноаминоксидазой. Это приводит к истощению запасов катехоламинов, нарушению синаптической передачи и снижению АД. Для резерпина характерны медленно развивающийся умеренный гипотензивный эффект и четко выраженное психоседативное действие.

Побочные эффекты: депрессия, усиление суицидального поведения, чувство страха, сонливость, кошмарные сновидения. Кроме того, за счет активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы возможны брадикардия, атриовентрикулярная блокада, повышение кислотообразующей функции желудка, бронхоспазм, заложенность носа.

а-**адреноблокаторы**

- Празозин (Адверзутен).
- Теразозин (Хайтрин).
- Доксазозин (Тонокардин).

Для лечения АГ иногда используют α_1-адреноблокаторы - празозин, доксазозин, теразозин. Эти препараты блокируют α_1-адреноре- цепторы периферических сосудов, что приводит к расширению артериол, снижению ОПСС и АД. Кроме того, уменьшается постнагрузка и вторично снижается сердечный выброс.

Показания к применению а-**адреноблокаторов при АГ**

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
- Нарушение толерантности к глюкозе.
- Дислипидемия.

Относительные противопоказания к применению α-адреноблокаторов при АГ

- Ортостатическая гипотензия.
- Сердечная недостаточность.

Лечение α_1-адреноблокаторами начинают с минимальной дозы, которую больной должен принять перед сном, предварительно отменив диуретические препараты (во избежание феномена «первой дозы», проявляющегося ортостатической гипотензией). Основным достоинством препаратов данной группы является их благоприятное влияние на метаболические показатели (в отличие от β-адреноблокаторов и диуретиков). Однако это нивелируется их побочными эффектами: ортостатической гипотензией, отеками несердечного генеза, тахикардией, быстро развивающейся толерантностью. Кроме того, в низких дозах, относительно хорошо переносимых пациентами, гипотензивный эффект α_1-адреноблокаторов, как правило, недостаточен, а в высоких дозах резко увеличивается количество побочных эффектов. Рекомендуемые дозы препаратов представлены в табл. 2.10.

Таблица 2.10. Рекомендуемые дозы и отдельные фармакокинетические параметры α_1-адреноблокаторов, используемых для лечения артериальной гипертензии

Препарат	Снижение АДс			Начальная доза, мг	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения
	начало	максимум	продолжительность				
Празозин	0,5–0,9 ч	2–3 ч	4–6 ч (до 8 ч)	0,5–1	1	15	2–3 раза в сутки
Доксазозин	1–2 ч	3–6 ч	До 36 ч	1	2–8	16	1 раз в сутки
Теразозин	0,25 ч	1–2 ч	До 24 ч	1	2–10	20	1 раз в сутки

2.4. ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Целевые значения артериального давления

Необходимо стремиться к снижению АД до уровня < 140/90 мм рт. ст. и ниже (при хорошей переносимости) у всех больных АГ. У больных сахарным диабетом и у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском (сопутствующие болезни сердечно-сосудистой системы и почек - инсульт, инфаркт миокарда, почечная дисфункция, протеинурия) целевой уровень АД должен быть <130/80 мм рт. ст. К сожалению, достичь этого уровня АД непросто, даже при комбинированной антигипертензивной терапии, особенно у пожилых пациентов, у больных сахарным диабетом и в целом у пациентов с сопутствующими повреждениями сердечнососудистой системы. Таким образом, для скорейшего и простейшего достижения целевого АД следует начинать антигипертензивную терапию еще до появления значимых кардиоваскулярных повреждений.

Антигипертензивная терапия

Ранее широко применяли поэтапную схему лечения АГ, предполагающую инициальное назначение одного антигипертензивного препарата в малых или в средних дозах с последующими наращиванием дозы и (или) комбинацией с другим(и) препаратами при недостаточной эффективности на предыдущем этапе лечения. В настоящее время постулирована необходимость инициальной комбинированной терапии у значительного числа больных АГ.

Выбор антигипертензивного препарата

Основные преимущества антигипертензивного лечения обусловлены снижением АД как таковым. В соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ (2007), представители пяти основных классов антигипертензивных средств (тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов и β-адреноблокаторы) подходят как для начального, так и для поддерживающего антигипертензивного лечения в монотерапии или в комбинации друг с другом. При этом β-адреноблокаторы, особенно в сочетании с

тиазидными диуретиками, не следует использовать у больных с метаболическим синдромом или с высоким риском развития сахарного диабета. Поскольку многим пациентам необходимо назначение комбинации антигипертензивных препаратов, слишком большое внимание к выбору первого препарата зачастую не оправдано. Тем не менее существует много патологических состояний, при которых доказаны приоритеты одних лекарственных средств перед другими.

Препараты выбора при назначении антигипертензивного лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний или состояний (Рекомендации ЕОАГ-ЕОК, 2007)

Клинические состояния	Препараты выбора
Субклинические поражения органов	
Гипертрофия левого желудочка	иАПФ, БКК, БАР
Атеросклероз бессимптомный	БКК, иАПФ
Микроальбуминурия	иАПФ, БАР
Дисфункция почек	иАПФ, БАР
Клинические события	
Исульт в анамнезе	Любой антигипертензивный препарат
Инфаркт миокарда в анамнезе	БАБ, иАПФ, БАР
Стенокардия	БАБ, БКК
Сердечная недостаточность	Диуретики, БАБ, иАПФ, БАР, АА
Фибрилляция предсердий: — рецидивирующая — постоянная	 иАПФ, БАР БАБ, БКК*
Почечная недостаточность/протеинурия	иАПФ, БАР, петлевые диуретики
Болезни периферических артерий	БКК
Состояния	
Изолированная систолическая АГ (у пожилых)	Диуретики, БКК
Метаболический синдром	иАПФ, БАР, БКК
Сахарный диабет	иАПФ, БАР
Беременность	БКК, метилдофа, ББ
Принадлежность к негроидной расе	Диуретики, БКК

Примечание: иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК - блокаторы кальциевых каналов; БАР - блокаторы рецепторов ангиотензина II; БАБ - **β**-адреноблокаторы; АА - антагонисты альдостерона.

* - недигидропиридиновые БКК.

В конечном счете выбор специфического препарата или комбинации препаратов зависит от следующих факторов:

- предшествующего опыта применения препарата (класса препаратов) у конкретного пациента;
- преимущественной эффективности и безопасности препарата при данном профиле кардиоваскулярного риска;
- наличия и характера сопутствующей (некардиальной) патологии, которая может ограничить применение отдельных классов антигипертензивных средств (табл. 2.11);
- возможности взаимодействия с другими антигипертензивными препаратами и с препаратами, назначенными по поводу дру- гих состояний;
- возраста и расы пациента;
- особенностей гемодинамики;
- стоимости лечения.

Таблица 2.11. Основные противопоказания к назначению антигипертензивных средств в зависимости от сопутствующих заболеваний и состояний

Состояние (заболевание)	Противопоказания	
	абсолютные	относительные
АВ-блокада II–III ст. (при отсутствии ПЭКС)	ББ, БКК н/дгп, АИР	–
Тахиаритмии	–	БКК дгп
Сердечная недостаточность	БКК н/дгп	БКК дгп, ААБ
Ортостатическая гипертензия	ААБ	–
Двусторонний стеноз почечных артерий	иАПФ, БАР	–
Болезни периферических артерий	–	ББ
Обструктивные болезни легких	ББ (при бронхиальной астме)	ББ (при хронической обструктивной болезни легких)
Почечная недостаточность	АА	–
Нарушенная толерантность к глюкозе	–	ББ, диуретики
Метаболический синдром	–	ББ, диуретики
Подагра	Диуретики	–
Депрессия	АИР	ББ
Беременность	иАПФ, БАР	Диуретики
Высокая физическая активность, занятия спортом	–	ББ

Примечание: ПЭКС - имплантированный электрокардиостимулятор; ААБ - α-адреноблокаторы; БКК дгп - дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов; БКК н/дгп - недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов; АИР - агонисты имидазолиновых рецепторов.

Критерии выбора монотерапии или комбинации антигипертензивных средств

Клинический опыт свидетельствует о том, что монотерапия АГ позволяет достигнуть целевого уровня АД лишь у незначительной части пациентов, в то время как подавляющему числу больных требуется комбинация двух или более антигипертензивных препаратов.

Лечение АГ можно начать с монотерапии или с комбинации двух антигипертензивных препаратов в малых дозах. В дальнейшем при необходимости можно увеличивать дозы или количество применяемых лекарственных средств.

С монотерапии целесообразно начинать лечение больных АГ I степени с низким или средним кардиоваскулярным риском (схема 2.3). Исходно назначают один препарат в низкой дозе; если он недостаточно эффективен - дозу увеличивают до полной; если неэффективен или плохо переносится - назначают препарат другого класса в низкой, а затем в полной дозе. Критерий «положительного ответа» на лечение: снижение АД ≥20 мм рт. ст. для систолического и ≥10 мм рт. ст. для диастолического АД. Такая тактика называется последовательной монотерапией. Ее недостатки заключаются в том, что целевых значений АД на фоне монотерапии удается достигнуть только у 20-30% больных, а частая смена препаратов и доз увеличивает трудоемкость лечения, снижает степень доверия к врачу и приверженность пациентов к лечению, а также неоправданно затягивает время, необходимое для нормализации АД. При неэффективности монотерапии переходят к комбинированному лечению.

Комбинация антигипертензивных средств исходно требуется больным с АГ II-III степени или с высоким и очень высоким кар- диоваскулярным риском (см. схему 2.3). Лечение может быть начато с «низкодозовой» комбинации, которая вызывает меньше побочных эффектов и осложнений, чем полнодозовая монотерапия. При частичной эффективности низкодозовой комбинации доза одного или обоих компонентов может быть увеличена, либо назначен третий препарат в низкой дозе. Для достижения целевого АД некоторым больным может потребоваться назначение трех и более препаратов в полной дозе. Чаще всего в комбинированной терапии нуждаются пациенты с сахарным диабетом, патологией почек и тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Недостатками тактики начальной (инициальной) комбинированной антигипертензивной терапии следует считать: риск необосно- ванного назначения «лишнего» препарата, затруднения при опре-

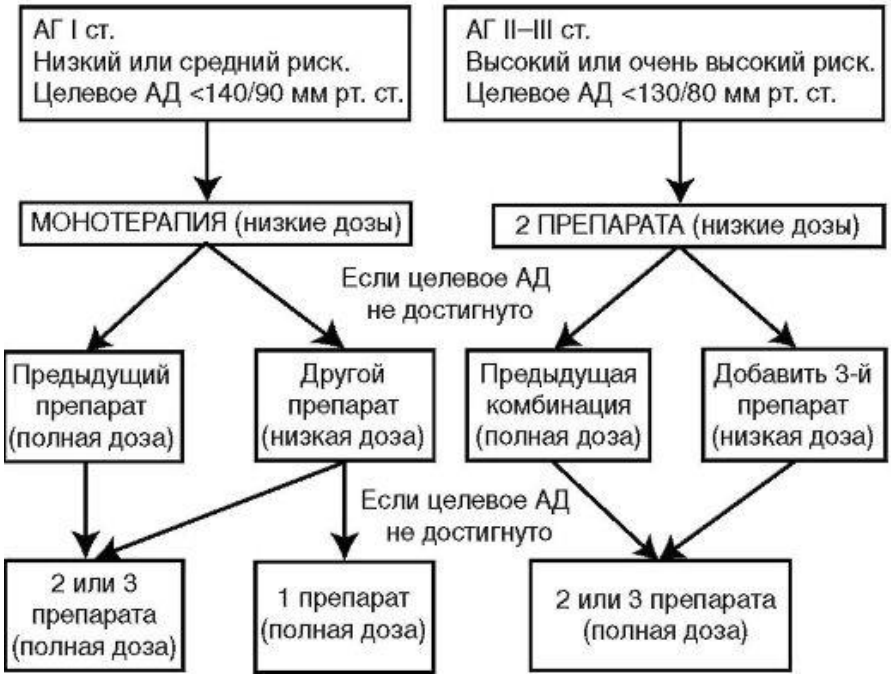


Схема 2.3. Тактика лечения артериальной гипертензии: выбор между монотерапией и комбинированной терапией (Рекомендации ЕОАГ-ЕОК, 2007)

делении препарата, являющегося виновником аллергии или плохой переносимости лечения. Преимущества комбинированного лечения:

- более быстрое, чем при эффективной монотерапии, достижение целевого АД;
- большая эффективность контроля АГ в целом;
- лучшая переносимость при менее выраженных побочных эффектах;
- сокращение времени и количества попыток, требующихся для подбора эффективной терапии, что способствует повышению уверенности врача и доверия к нему пациента;

- возможность назначения фиксированных комбинаций препаратов в одной таблетке, упрощающая лечение и повышающая приверженность пациентов к терапии.

Между тем не все антигипертензивные средства можно эффективно и безопасно комбинировать. Рациональная комбинация препара- тов должна обладать следующими свойствами:

- суммация или потенцирование гипотензивных эффектов составляющих комбинацию препаратов;
- компенсация контррегуляторных механизмов, запускающихся при применении каждого из составляющих комбинацию препаратов;
- отсутствие побочных эффектов, обусловленных взаимодействием комбинируемых препаратов;
- способность эффективно предотвращать субклинические поражения органов-мишеней и снижать риск сердечно-сосудистых осложнений по данным контролируемых исследований.

Эффективность различных комбинаций из большинства классов антигипертензивных средств представлена в табл. 2.12.

Таблица 2.12. Различные комбинации антигипертензивных препаратов (Чазова И. Е., Ратова Л. Г., 2006, с изменениями)

Препарат	Диуретик	БАБ	БКК дгп	БКК н/дгп	иАПФ	БАР	АИР	ААБ
Диуретик	–	+*	+	+	+	+	+	–
БАБ	+	–	+	–	±	±	–	+
БКК дгп	+	+	–	±	+	+	+	–
БКК н/дгп	+	–	±	–	+	+	+	–
иАПФ	+	±	+	+	–	±	+	–
БАР	+	±	+	+	±	–	+	–
АИР	+	–	+	+	+	+	–	–
ААБ	–	+	–	–	–	–	–	–

Примечание: БАБ — β-адреноблокатор; БКК дгп — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов; БКК н/дгп — недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов; АИР — агонист имидазолиновых рецепторов; ААБ — α-адреноблокатор. «+» — рациональная комбинация; «±» — возможная комбинация; «–» — нерациональная комбинация; * — эффективная, но нежелательная комбинация у лиц с метаболическим синдромом и с риском сахарного диабета.

Европейскими экспертами в 2007 г. для лечения АГ рекомендованы только шесть рациональных комбинаций из пяти основных классов антигипертензивных препаратов:

1) тиазидный диуретик + ингибитор АПФ (ТД + иАПФ);
2) тиазидный диуретик + блокатор рецепторов ангиотензина II (ТД +
+ БАР);
3) блокатор кальциевых каналов + ингибитор АПФ (БКК + иАПФ);
4) блокатор кальциевых каналов + блокатор рецепторов ангиотензина II (БКК + БАР);

5) блокатор кальциевых каналов + тиазидный диуретик (БКК + ТД);
6) β-адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов (дигидропи-
ридин) (БАБ + БКК).
Также признана целесообразной комбинация тиазидных диуретиков и калийсберегающих средств (триамтерен, амилорид, спиронолактон), изучается рациональность комбинации иАПФ и БАР, блокаторов ренина и тиазидных диуретиков. Безусловно эффективная комбинация тиазидных диуретиков с β-адреноблокаторами, рекомендованная и успешно использовавшаяся ранее, в настоящее время признана нежелательной из-за усиления негативных метаболических эффектов. Ее не следует применять у пациентов с риском сахарного диабета и метаболическим синдромом.

Наиболее эффективные комбинации препаратов

1. В настоящее время комбинация иАПФ и диуретика - одна из самых широко назначаемых. Ее применение позволяет достичь целевого уровня АД более чем у 80% больных. В этом случае:
- происходит потенцирование гипотензивных эффектов препаратов;
- иАПФ снижают активность РААС, повышающуюся при длительном назначении диуретиков;
- диуретик повышает эффективность иАПФ у больных с нормо- и гипоренинoвой формами АГ;
- иАПФ препятствуют развитию гипокалиемии на фоне диуретиков;
- иАПФ не влияют на липидный обмен и снижают гиперурикемию и гипергликемию, возникающую на фоне приема диуретиков.

Данная комбинация рекомендуется в первую очередь пациентам с сердечной недостаточностью, гипертрофией левого желудочка, диабетической нефропатией. Она также эффективна у больных с тяжелой АГ, у пожилых пациентов при неэффективности монотерапии
иАПФ.

2. По антигипертензивным эффектам к иАПФ близки БАР, поэтому их комбинация с мочегонными средствами обладает практически теми же преимуществами, что и комбинация иАПФ с диуретиками.
Совместное применение БАР и диуретика приводит к заметному снижению АД у пациентов, как с высокой, так и с низкой активностью ренина.
3. Комбинация иАПФ + БКК (а также БАР + БКК) эффективна как при высоко-, так и при низкоренинной формах АГ. Применение этих препаратов позволяет:
- потенцировать гипотензивный эффект;
- усилить натрийуретический эффект;
- повысить эффективность иАПФ у больных с нормо- и гипоренинoвой формами АГ;
- увеличить эффективность дигидропиридиновых БКК за счет подавления иАПФ активности САС;
- снизить выраженность отеков голеней на фоне приема БКК (наиболее характерно для дигидропиридиновых БКК);
- уменьшить сухой кашель на фоне приема иАПФ;
- достичь органопротективного действия (в том числе нефропротективного за счет расширения в почках афферентных артериол под влиянием иАПФ и афферентных и эфферентных артериол под воздействием недигидропиридиновых БКК);
- исключить возможность негативного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен.
4. Комбинация β-адреноблокаторов и БКК (производных дигидропиридина) позволяет:
- достичь аддитивности в гипотензивном эффекте;
- уменьшить в помощью β-блокаторов активацию САС, развивающуюся на начальном этапе применения дигидропиридиновых
БКК;
- уменьшить выраженность отеков голеней на фоне приема
БКК.
Комбинация показана больным АГ с ИБС, а также пациентам с тяжелой формой АГ, рефрактерной к монотерапии.

5. Комбинация БКК и диуретиков не выглядит очевидной, так как допускает усиление неблагоприятных ортостатических реакций и компенсаторное повышение активности ренин-ангиотензиновой системы. В то же время:
- заметно потенцируется антигипертензивное действие обоих препаратов;
- повышается эффективность лечения изолированной систолической АГ у пожилых пациентов;
- усиливается выраженность органопротективных эффектов.
6. По-прежнему весьма часто используют сочетание β-адреноблокаторов и диуретиков. В этом случае:
- потенцируются гипотензивные эффекты препаратов;
- β-адреноблокаторы препятствуют развитию гипокалиемии на фоне диуретиков;
- β-адреноблокаторы предупреждают активацию САС и РААС на фоне назначения мочегонных средств.
Данная комбинация не только высокоэффективна, но и низкозатратна. В то же время при одновременном назначении β-адреноблокаторов и диуретиков потенцируется их негативное влияние на углеводный и липидный обмен, снижается потенция. Эту комбинацию не применяют у больных с метаболическим синдромом и высоким риском диабета, а для уменьшения неблагоприятного влияния на обмен липидов и глюкозы используют небольшие дозы мочегонных препаратов (эквивалентные не более 6,25-12,5 мг гидрохлоротиазида).
7. При совместном применении β-адреноблокатора с α_1-адреноблокатором происходит:
- потенцирование гипотензивного эффекта;
- уменьшение β-блокаторами активации САС, развивающейся на начальном этапе применения α_1-адреноблокаторов;
- снижение a_1-адреноблокаторами вазоспазма, вызываемого неселективными β-адреноблокаторами;
- редукция a_1-адреноблокаторами неблагоприятного влияния β-адреноблокаторов на липидный и углеводный обмен.
Между тем долгосрочные эффекты такой комбинации антигипертензивных средств изучены мало.

8. Современные препараты центрального действия (агонисты имидазолиновых рецепторов) хорошо комбинируются со всеми другими классами гипотензивных средств. Однако при их сочетании с β-адре- ноблокаторами необходимо соблюдать осторожность в связи с риском развития брадикардии. Влияние этой комбинации на долгосрочный прогноз не исследовано.

Существуют как низкодозовые, так и полнодозовые комбинированные препараты с фиксированным составом основных гипотензивных средств (табл. 2.13). К преимуществам фиксированных рациональных комбинаций относятся:

- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению;
- взаимное повышение антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в комбинированную лекарственную форму;
- увеличение числа пациентов со стабильным снижением АД за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных средств, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов;
- уменьшение стоимости лечения;
- исключение возможности использования нерациональных комбинаций;
- наиболее эффективная органопротекция и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений.

У фиксированных комбинаций есть два основных недостатка:

- фиксированность доз ограничивает возможность варьировать дозами препаратов. Однако это преодолевается за счет выпуска комбинаций, содержащих разные дозы одинаковых компонентов;
- определенные трудности в идентификации и соотнесении нежелательных явлений с влиянием того или иного компонента препарата.

Менее эффективные комбинации препаратов

В настоящее время убедительных данных, свидетельствующих в пользу применения комбинаций β-адреноблокатор + иАПФ и β-

адреноблокатор + БАР, не существует. Считается, что оба препарата действуют однонаправленно - снижают активность РААС, следовательно, потенцирования антигипертензивного действия при их совместном назначении не происходит. Тем не менее есть некоторые особенности действия препаратов, которые могут обусловить синергизм их антигипертензивного эффекта. Так, предполагается, что гиперренинемия, возникающая вследствие ингибирования АПФ, может быть значительно снижена с помощью β-адреноблокаторов, которые подавляют секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почек. В свою очередь, вазоконстрикция, возникающая при назначении БАБ, может быть заметно уменьшена при применении иАПФ, обладающих вазодилатирующими свойствами. Иногда такая комбинация может быть рекомендована в том случае, когда при низкой активности РААС сохраняется выраженная тахикардия. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимость применения иАПФ в сочетании с β-адреноблокатором не вызывает сомнения, но у больных с АГ эта комбинация не может считаться оптимальной.

Таблица 2.13. Состав некоторых комбинированных гипотензивных препаратов

Препараты, содержащие комбинацию β-адреноблокатора и диуретика											
Коммерческое название	β-адреноблокатор, мг							Диуретик, мг			
	Атенолол	Метопролол	Надолол	Пиндолол	Бисопролол	Пропранолол LA	Тимолол	Хлорталидон	Гидрохлортиазид	Бендрофлуметиазид	Клопамид
Тенорик	50–100							25			
Лопрессор HCT		50–100							25–50		
Корзид			40–80							5	
Вискальликс				10							5
Зиак, лодоз					2,5–10				6,25		
Инкорид LA						40–80			25		
Тимолид							10		25		

Препараты, содержащие комбинацию иАПФ и диуретика														
Коммерческое название	Ингибитор АПФ, мг										Диуретик, мг			
	Каптоприл	Эналаприл	Периндоприл	Рамиприл	Клиназприл	Беназеприл	Фозиноприл	Лизиноприл	Моэксиприл	Цилазаприл	Гидрохлортиазид	Индапамид	Пиретанид	Фуросемид
Капозид	25–50										12,5–25			
Ко-ренитек		5–20									12,5–25			
Энап-Н		10									25			
Энап-НЛ		10									12,5			
Нолипрел			2–4									0,625–1,25		

Продолжение таблицы 2.13

Делникс 2,5 плюс				2,5							12,5			
Арелликс АСЕ													6	
Триалликс													2,5	
Лизитейс														20–40
Аккузид					10–20						12,5–25			
Лотензин НСТ						5–20					6,25–25			
Моноприл НСТ							10–20				12,5			
Принзид								10–20			12,5–25			
Юниретик									7,5–15		12,5–25			
Инзибейс плюс										5	12,5			

Препараты, содержащие комбинацию БАР и диуретика								
Коммерческое название	БАР, мг							Диуретик, мг
	Лозартан	Ирбесартан	Валсартан	Телмисартан	Эпросартан	Кандесартан	Олмесартан	Гидрохлортиазид
Лозап плюс	50–100							12,5–25
Ко-Апровель		150–300						12,5
Ко-Диован			80–160					12,5–25

Окончание табл. 2.13

Препараты, содержащие комбинацию БАР и диуретика								
Коммерческое название	БАР, мг							Диуретик, мг
	Лосартан	Ирбесартан	Валсартан	Телмисартан	Эпросартан	Кандесартан	Олмесартан	Гидрохлортиазид
Микардис НСТ				40–80				12,5
Теветен Плюс					600			12,5–25
Атаканд НСТ						8–32		12,5–25
Беникар НСТ							20–40	12,5–25

Препараты, содержащие комбинацию БКК и иАПФ									
Коммерческое название	БКК, мг					иАПФ, мг			
	Амлодипин	Дилтиазем	Фелодипин	Верапамил SR	Нитрендипин	Беназеприл	Лизиноприл	Эналаприл	Трандолаприл
Лотрел	2,5–10					10–40			
Экватор	5						10		
Тензем		180						5	
Лексомед			5					5	
Тарка				180–240					1–4
Эпиас					20			10	

Препараты, содержащие комбинацию БКК и β-адреноблокатора					
Коммерческое название	β-адреноблокатор, мг		БКК, мг		
	Метопролол	Атенолол	Фелодипин	Нифедипин-ретард	Амлодипин
Логимакс	50–100*		5–10		
Нифтет		50		20	
Тенечек		50			5
Препараты, содержащие комбинацию БКК и БАР					

Окончание таблицы 2.13

Коммерческое название	БКК, мг	БАР, мг	
	Амлодипин	Валсартан	Олмесартан
Экфорж	5–10	80–160	
Азор	10		40
Препараты, содержащие комбинацию блокатора ренина и диуретика			

Коммерческое название	Блокатор ренина, мг	Диуретик, мг
	Алискирен	Гидрохлортиазид
Текturна НСТ	150–300	12,5–25

Примечание: * - в виде сукцината.

Комбинация иАПФ и БАР используется в клинической практике крайне редко, так как считается, что оба препарата действуют на разные уровни одной системы - РААС - и потенцирования антигипер- тензивного действия при их совместном назначении не происходит, так как БАР вызывают полное снижение активности РААС. При этом иАПФ подавляют вызываемое БАР реактивное повышение синтеза АТ-II, а значит ослабляют косвенную стимуляцию ангиотензиновых рецепторов II типа, которая считается одним из важных механизмов антигипертензивного действия БАР Однако именно данная комбинация может оказаться полезной и даже незаменимой при лечении высокорени-

новых форм АГ и для обеспечения нефропротекции у больных с артериальной гипертензией.

Нерациональные комбинации препаратов

К нерациональным комбинациям относятся такие сочетания лекарственных препаратов, при применении которых либо не происходит потенцирования антигипертензивного действия, либо усиливаются побочные эффекты. К ним относятся комбинации: β-блокатор + БКК фенилалкиламинового ряда, β-адреноблокатор + препарат центрального действия, БКК дигидропиридинового ряда + α_1-адреноблокатор.

Для обеспечения максимальной эффективности лечения АГ врачу следует соблюдать несколько правил:

- целесообразно назначение фиксированной комбинации препаратов (в одной таблетке), что упрощает режим приема и улучшает комплайенс пациентов;
- необходимо отдавать предпочтение препаратам пролонгированного действия для обеспечения 24-часового эффекта при однократном приеме. Это позволяет добиться устойчивого гипотензивного эффекта и перманентной защиты органов-мишеней, кроме того - повысить приверженность больного к лечению;
- эффективность круглосуточного контроля АД можно оценить, измеряя АД перед приемом очередной дозы препарата или при амбулаторном мониторировании;
- следует уделять повышенное внимание побочным эффектам препаратов, поскольку они являются наиболее важной причиной отказа от лечения (отсутствие приверженности к лечению);
- при неосложненной АГ и у пожилых больных объем терапии наращивается постепенно, до достижения целевого АД;
- при высоком кардиоваскулярном риске целевое АД должно быть достигнуто как можно скорее, методом комбинированной терапии с относительно быстрым увеличением дозы наряду с собственно антигипертензивным лечением корригируют устранимые факторы риска (гипергликемия, гиперхолестеринемия и пр.) по общепринятым стандартам; - забота о поддержании высокой приверженности больного к лечению - принципиально важный компонент терапии АГ, она включает: планирование

регулярных визитов пациента, медицинское просвещение больного (в том числе школы АГ); разъяснение сути действия препаратов и обсуждение возможных побочных действий; регулярное поощрение по отношению к достигнутым больным изменениям образа жизни; поощрение самоконтроля АД; вовлечение родственников в процесс выполнения медицинских рекомендаций, простой и понятный режим приема препаратов, привязанный к ежедневному распорядку.

Критерии эффективности гипотензивной проводимой терапии

Результаты проводимой терапии можно разделить на краткосрочные (ближайшие), среднесрочные (промежуточные) и долгосрочные (отдаленные). Ближайшие результаты определяются через несколько недель или месяцев лечения и включают снижение АД до приемлемого уровня, отсутствие побочных эффектов, улучшение лабораторных показателей, адекватное выполнение больным назначений врача, благоприятное влияние на качество жизни. Промежуточные результаты, которые иногда называют суррогатными конечными точками лечения, являются показателем эффективности проводимой гипотензивной и органопротективной терапии. Они включают в себя влияние на состояние функции сердца и почек, гипертрофию левого желудочка, прогрессирование атеросклероза, стенокардии, влияние на состояние углеводного и липидного обмена. Отдаленные результаты представляют собой конечные точки лечения и включают в себя такие показатели, как кардиальные, цереброваскулярные и почечные осложнения, поражения аорты и периферических артерий и смертность (от кардиальных и некардиальных причин).

Краткосрочные критерии эффективности антигипертензивной терапии (1-6 месяцев от начала лечения)

• Снижение АДс и/или АДд на 10% и более или достижение целевого уровня АД.
• Отсутствие гипертонических кризов.
• Сохранение или улучшение качества жизни.
• Влияние на модифицируемые факторы риска.

Среднесрочные критерии эффективности антигипертензивной терапии (более 6 месяцев от начала лечения)

• Достижение целевых значений АД.

• Отсутствие поражения органов-мишеней или обратимая динамика имевшихся осложнений.

• Устранение модифицируемых факторов риска.

Долгосрочные критерии эффективности антигипертензивной терапии

• Стабильное поддержание АД на целевом уровне.

• Отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней.

• Компенсация имеющихся сердечно-сосудистых осложнений.

2.5. ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

Под гипертоническими кризами (ГКр) обычно понимают состояния с внезапным повышением АД, которые неоднородны по кли- ническим проявлениям и прогнозу и могут представлять угрозу для жизни или здоровья. ГКр могут осложнять все стадии гипертонической болезни, но чаще всего они возникают при II-III ст. Внезапное повышение АД может провоцироваться нервно-психической травмой, употреблением алкоголя, резкими колебаниями атмосферного давления, отменой гипотензивной терапии и др. В патогенезе ГКр выделяют:

- сосудистый механизм - повышение общего периферического сопротивления в результате увеличения вазомоторного (нейрогуморальные влияния) и базального (при задержке натрия) тонуса артериол;

- кардиальный механизм - увеличение сердечного выброса, сократимости миокарда и фракции изгнания в ответ на повышение ЧСС, объема циркулирующей крови.

М. С. Кушаковский (2004) выделяет три типа гипертонических кризов.

Нейровегетативный. Данный тип гипертонического криза встречается чаще всего. АД повышается ночью или во время пробуждения, сопровождается возбуждением, сильными головными болями, тахикардией. АД быстро повышается: систолическое до 230-250 мм рт. ст., диастолическое до 120-125 мм рт. ст.

При **отечной форме** больной заторможен, тучен, вял, лицо одутловато, диурез резко снижен.

Судорожная форма встречается редко, наблюдается при самом тяжелом течении АГ и проявляется потерей сознания, тоническими и клоническими судорогами.

Среди гипертонических кризов выделяют экстренные и неотложные состояния. Под экстренными гипертоническими кризами (ГКр I типа) понимают гипертонические состояния, характеризующиеся выраженным повышением АД (>180/120 мм рт. ст.), осложненные признаками наступающей или прогрессирующей дисфункции органов-мишеней (нестабильная стенокардия, острая левожелудочковая недостаточность, расслоение аневризмы аорты, эклампсия, инсульт, отек соска зрительного нерва и др.). Однако даже в том случае, если повышение АД не превышает 180/120 мм рт. ст., но приводит к появлению или усугублению симптомов поражения органов-мишеней, такое состояние должно рассматриваться как ГКр I типа.

Для предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней в этом случае требуется немедленное снижение АД в течение первых минут и часов (не обязательно до нормы) с помощью парентеральных препаратов.

Экстренные состояния при гипертонических кризах

- Гипертензивная энцефалопатия.
- АГ с признаками левожелудочковой недостаточности.
- АГ при инфаркте миокарда.
- АГ при нестабильной стенокардии.
- АГ при расслоении аорты.
- Тяжелая АГ, ассоциированная с субарахноидальным кровоизлиянием или цереброваскулярной катастрофой.
- Криз при феохромоцитоме.
- АГ при отравлении амфетаминами, ЛСД, кокаином или «экстази».
- АГ во время операции.
- Тяжелая преэклампсия или эклампсия.

Начальная цель лечения экстренных гипертонических состояний - снижение среднего АД не более чем на 25% в интервале от не-

скольких минут до одного часа с помощью парентерально вводимых гипотензивных препаратов. Впоследствии, если АД стабильно, его
снижают в течение следующих 2-6 часов до 160 мм рт ст. (систоличес- кое) и 100-110 мм рт. ст. (диастолическое) (возможен переход на пероральные лекарственные формы). При этом следует избегать чрезмерного снижения АД, которое может вызвать почечную, церебральную или коронарную ишемию. Если этот уровень АД хорошо переносится и состояние пациента клинически стабильно, то в течение следующих 24-48 ч можно осуществить дальнейшее постепенное снижение АД до нормального уровня.

Исключением из этой рекомендации являются:

- пациенты с ишемическим инсультом, для которых клинические исследования не показали пользы срочного антигипертензивного лечения;
- пациенты с расслоением аорты, у которых систолическое АД следует снижать до уровня <100 мм рт. ст., если они это переносят.

Под неотложными гипертоническими состояниями (ГК II типа) понимают ситуации, связанные с резким повышением АД без про- грессирующей дисфункции органов-мишеней. Сюда же относят случаи бессимптомного повышения АДс ≥220 мм рт. ст. и/или АДд ≥120 мм рт. ст.

В этих ситуациях необходимо постепенное снижение АД на 15-25% от исходного или ≤160/110 мм рт. ст. в течение 12-24 ч (с помощью применения пероральных гипотензивных лекарственных средств). Оценка эффективности и коррекция неотложной терапии проводится по истечении времени, необходимого для начала наступления гипотензивного эффекта препарата (15-30 мин).

Для купирования судорожной формы гипертонического криза дополнительно назначают диазепам (Седуксен, Релиум, Сибазон) в дозе 10-20 мг (2-4 мл 0,5% раствора). Препарат вводят внутривенно медленно до устранения судорог. Также можно назначить сульфат магния 2,5 г внутривенно струйно медленно

(10 мл 25% раствора в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида). В этом случае основную опасность представляет остановка дыхания. Менее опасно внутривенное капельное введение магния сульфата (10 мл 25% раствора в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида). При угнетении дыхания необходимо внутривенное введение кальция хлорида.

Для лечения гипертонических кризов врач должен располагать сравнительно небольшим, но полноценным, а главное, хорошо ему известным набором гипотензивных средств (табл. 2.14).

Таблица **2.14.** Основные препараты, используемые для купирования гипертонического криза

Препарат	Фармакологическая группа	Путь введения	Дозы	Начало действия	Максимум действия	Продолжительность действия	Специальные показания. Особенности действия
Клонидин	Агонист α_2-адренорецепторов	Сублингвально	0,15 мг	15 мин	1–2 ч	8–12 ч	ГКр с выраженной тахикардией. Не рекомендуется применять у больных с гипертонической энцефалопатией и острым нарушением мозгового кровообращения. В настоящее время клонидин вытесняется из широкой практики из-за резкого и кратковременного снижения АД с последующей фазой повышения («гемитоновый криз»)
		Перорально		30 мин	1–2 ч	8–12 ч	
		Внутривенно*	0,05–0,15 мг	3–5 мин	15–20 мин	4–8 ч	
Фенолдопама мезилат	Селективный агонист периферических дофаминовых D1-рецепторов	Внутривенная инфузия	0,1–0,3 мкг/кг в мин	< 5 мин	–	30 мин	Подходит для лечения большинства ГКр; требуется осторожность у больных с глаукомой
Каптоприл	иАПФ	Сублингвально	12,5 мг	5 мин	30 мин	2–3 ч	ГКр без тахикардии. Возможны резкое снижение АД у больных с высокой активностью ренина в плазме крови и развитие острой почечной недостаточности

Продолжение табл. 2.14

Препарат	Фармакологическая группа	Путь введения	Дозы	Начало действия	Максимум действия	Продолжительность действия	Специальные показания. Особенности действия
		Перорально	12,5 мг	15 мин	1 ч	4–6 ч	у больных с дисфункцией почек или двусторонним стенозом почечных артерий
Эналаприл	иАПФ	Внутривенно	1,25–5 мг	15–30 мин	1–4 ч	6–12 ч	Острая левожелудочковая недостаточность. ГКр, осложненный гипертензивной энцефалопатией, острым нарушением мозгового кровообращения или субарахноидальным кровотечением. Избегать в острый период инфаркта миокарда
Фуросемид	Петлевой диуретик	Внутривенно	40–180 мг	15–30 мин	Примерно 1 ч	2–3 ч	ГКр, осложненный острой левожелудочковой недостаточностью; при ГКр, на фоне острого гломерулонефрита, сердечной недостаточности. Избегать при ГКр, осложненном ишемическим инсультом
Натрия нитропруссид	Смешанный вазодилататор	Внутривенно капельно	30–50 мг	1 с — 1 мин	1–2 мин	3–5 мин после окончания введения	Большинство экстренных гипертонических состояний; необходимо соблюдать осторожность при высоком внутричерепном давлении, азотемии, эклампсии

Продолжение таблицы 2.14

Натрия нитропруссид	Смешанный вазодилататор	Внутривенная инфузия	0,25–10 мкг/кг в мин			1–2 мин после окончания инфузии	
Нифедипин	Дигидропиридиновый БКК	Сублингвально	10–20 мг	5 мин	15 мин	4 ч	ГКр без тахикардии. Препарат выбора у пациентов с вазоренальной АГ, ХОБЛ, облитерирующими заболеваниями артерий, острым гломерулонефритом. Применяется для купирования ГКр у беременных (в том числе при преэклампсии), равноэффективен по сравнению с магния сульфатом, лабетололом. Нифедипин (особенно под язык или после разжевывания) не рекомендуется применять у больных с тяжелой ИБС (стенокардия напряжения III–IV ФК, нестабильной стенокардией, ИМ), острым нарушением мозгового кровообращения и гипертензивной энцефалопатией
		Перорально		15 мин	30 мин	4–6 ч	
Никардипина гидрохлорид	Дигидропиридиновый БКК	Внутривенно	5–15 мг в час	5–10 мин	–	15–30 мин, иногда более 4 ч	Большинство экстренных гипертонических состояний, кроме острой сердечной недостаточности; необходимо соблюдать осторожность при коронарной ишемии. Особенно показан для ГКр у больных с субарахноидальным кровоизлиянием

Продолжение табл. 2.14

Препарат	Фармакологическая группа	Путь введения	Дозы	Начало действия	Максимум действия	Продолжительность действия	Специальные показания. Особенности действия
Азаметония бромид (Пентамин)	Ганглиоблокатор средней длительности действия	Внутривенно капельно	25–50 мг	5–15 мин	30 мин	3–6 ч	Редко используется
Лабеталола гидрохлорид	Смешанный адреноблокатор	Внутривенно капельно	200 мг	5–15 мин	15–30 мин	3–6 ч	Большинство экстренных гипертонических состояний, кроме острой сердечной недостаточности
		Внутривенно болюсно	20–80 мг каждые 10 мин				
		Внутривенная инфузия	0,5–2 мг в мин				
Пропранолола гидрохлорид	Неселективный β-адреноблокатор без ВСМА	Сублингвально	10–20 мг	10–30 мин	–	4–6 ч	При ГКр (неосложненном гиперкинетическом) в сочетании с тахикардией, аритмией

Продолжение таблицы 2.14

Пропранолола гидрохлорид	Неселективный β-адреноблокатор без ВСМА	Внутривенно струйно	1 мг (1 мл 0,1% раствора)	5–10 мин	–	3–5 ч	ГКр, осложненный острым коронарным синдромом (под контролем АД и ЭКГ)
		Внутривенно медленно	1 мг (1 мл 0,1% раствора)	5–10 мин	–	3–5 ч	ГКр, осложненный острым расслоением аорты или разрывом аневризмы аорты. Каждые 3–5 мин повторяют первоначальную дозу препарата (до достижения ЧСС 50–60 уд./мин, уменьшения пульсового давления до 60 мм рт. ст., появления побочных эффектов или достижения общей дозы 0,15 мг/кг)
Эсмолола гидрохлорид	Селективный β_1-адреноблокатор без ВСМА	Внутривенно болюсно	250–500 мкг/кг в мин	1–2 мин	–	10–30 мин	Расслоение аорты, периоперационный период, острый коронарный синдром, ИБС, аритмии
		Затем внутривенная инфузия	50–100 мкг/кг в мин***				
Фентоламин	Неселективный α-адреноблокатор	Внутривенно болюсно	5–15 мг	1–2 мин	3–5 мин	3–10 мин (до 30 мин) после окончания инфузии	Избыток катехоламинов (например, при феохромоцитоме). Повторное введение 5 мг возможно через каждые 5 мин до снижения АД
Нитроглицерин	Нитрат, преимущест-	Внутривенная инфузия	5–100 мкг в мин	2–5 мин	–	5–10 мин	Особенно показан больным ИБС, при ГКр в сочетании с ОКС. Возможен как замена нит-

Окончание табл. 2.14

Препарат	Фармакологическая группа	Путь введения	Дозы	Начало действия	Максимум действия	Продолжительность действия	Специальные показания. Особенности действия
Нитроглицерин	венно венозный вазодилататор	Внутривенная инфузия	5–100 мкг в мин	2–5 мин	–	5–10 мин	ропруссида натрия при расслаивающей аневризме аорты
Диазоксид	Активатор калиевых каналов	Внутривенно струйно	75 мг	1–5 мин	20–30 мин	10–12 ч	Редко используется
Бендазол (дибазол)	Миотропный спазмолитик	Внутривенно	30–40 мг	10–15 мин	Примерно 30 мин	1–2 ч	Выраженная неврологическая симптоматика с угрозой развития острого нарушения мозгового кровообращения. Недостаточно эффективен. Не рекомендуется при тяжелой сердечной недостаточности
Гидралазин	Миотропный спазмолитик	Внутривенно	10–20 мг	10–20 мин	Примерно 1 ч	2–4 ч	Эклампсия
		Внутримышечно	10–40 мг	20–30 мин	–	4–6 ч	
Магния сульфат	Антагонист кальция, миотропный спазмолитик	Внутривенно болюсно	400–1000 мг (40–100 мл 10% раствора или 20–50 мл 20% раствора). Первые 3 мл ввести за 1 мин или капельно в 200 мл изотонического раствора NaCl	Секунды	–	30–40 мин	Для купирования судорог и снижения АД при ГКр, осложненном преэклампсией или эклампсией. При ГКр с явлениями отека мозга

Окончание таблицы 2.14

Магния сульфат							

Примечание: * - при внутривенном введении клонидина возможно кратковременное повышение АД за счет активации периферических α_1- и α_2-адренорецепторов сосудов; ** - введение через специальную систему; *** - можно повторить болюсное введение через 5 мин или увеличить инфузию до 300 мкг/мин.

Требования, предъявляемые к парентеральному препарату для лечения гипертонических кризов

• Короткое время наступления гипотензивного эффекта и его сохранение 3-4 часа после прекращения введения.
• Дозозависимый предсказуемый эффект.
• Минимальное влияние на мозговой и почечный кровоток, сократимость миокарда.
• Эффективность у большинства больных.
• Отсутствие противопоказаний к применению у большинства пациентов.
• Минимальный спектр побочных эффектов.

Требования, предъявляемые к пероральному препарату для лечения гипертонических кризов

• Быстрое (20-30 мин) начало гипотензивного действия при пероральном приеме, продолжающееся 4-6 ч.
• Дозозависимый предсказуемый гипотензивный эффект.
• Возможность применения у большинства пациентов (отсутствие побочных эффектов).
• Доступность.

После начала гипотензивной терапии желательно врачебное наблюдение в течение не менее 6 ч для своевременного выявления возможных осложнений ГКр (в первую очередь нарушения мозгового кровообращения и инфарктамиокарда) и побочныхэффектов лекарственной терапии (например, ортостатической гипотензии). При развитии ортостатической гипотензии рекомендуют постельный режим с мониторированием АД. При избыточном снижении АД возможно внутривенное капельное введение жидкостей (например, изотонического раствора натрия хлорида), при упорном сохранении гипотензии возможно добавление к терапии вазопрессоров (например, дофамина).

ЛИТЕРАТУРА

Алмазов В. А. Гипертоническая болезнь / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто. - М., 2000. - 118 с.

Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - 2-е изд., стереотипное / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепахин. - М.: Универсум паблишинг, 2000. - 539 с.

Бондаренко Б. Б. Телмисартан - новый блокатор рецепторов ангиотензина II / Б. Б. Бондаренко, Ю. Б. Зима // Артериальная гипертензия. - 2002. - Т 8, ? 3. - С. 82-84.
Верткин А. Л. Гипертонический криз: от традиционных представлений до современных клинических рекомендаций / А. Л. Верткин, М. И. Лукашов, О. Б. Полосьянц, Н. И. Пеньтковский // Лечащий врач. - 2007. - ? 6. - http:// old.osp.ru/doctore/2007/06/062.htm.
Гиляревский С. Р. Блокаторы a_1-адренорецепторов после ALLHAT доказательства и сомнения / С. Р. Гиляревский // Сердце: журнал для практикующих
врачей. - 2003. - Т. 2, ? 4. - С. 202-206.
Кобалава Ж. Д. Гипертонические кризы: существуют ли реальные противо- речия в классификации и лечении? / Ж. Д. Кобалава, К. М. Гудков // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2003. - Т 2, ? 3. - С. 116-127.
Кобалава Ж. Д. Основные принципы лечения артериальной гипертонии: пе- ресмотренное и новое / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2004. - Т. 3, ? 2. - С. 75-79.
Конради А. О. Применение препаратов центрального действия в лечении артериальной гипертензии: достижения и перспективы / А. О. Конради // Артери- альная гипертензия. - 2002. - Экстравыпуск. - С. 7-9.
Маколкин В. И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии /
В. И. Маколкин // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т. 11, ? 9. -
С. 511-513.
Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосу- дистых лекарственных средств. - 3-е изд., перераб. и доп. / В. И. Метелица. - М.: МИА, 2005. - 1528 с.
Моисеев С. В. Антагонисты кальция при артериальной гипертонии: прак- тические аспекты / С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2006. - Т 15, ? 3. - С. 32-36.

Преображенский Д. В. Ингибиторы АПФ и АТ1-блокаторы в клинической практике / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Т. А. Батыралиев. - М.:
Альянс-ПРЕСИД, 2002. - 224 с.
Преображенский Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. - Ч. 1. Вып. А / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко. - М.: Альянс-ПРЕСИД,
2002. - 99 с.
Преображенский Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. - Ч. 1. Вып. Б / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко. - М.: Альянс-ПРЕСИД,
2002. - 254 с.
Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). - М., 2004. - 20 с.
Сидоренко Б. А. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов / Б. А. Сидо- ренко, Д. В. Преображенский. - М.: Информатик, 2001. - 200 с.
Терапевтический справочник Вашингтонского университета / под ред. М. Вудли, А. Уэлан. - М.: Практика, 1995. - 831 с.
Фофанова Т. В. Ингибиторы АПФ + низкие дозы тиазидных диуретиков: идеальная комбинация для лечения артериальной гипертонии / Т. В. Фофанова, Ф. Т. Агеев // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2004. - Т. 3, ? 2. -
С. 99-103.
Чазова И. Е. Алгоритм диагностики и лечения артериальной гипертензии / И. Е. Чазова // Consilium-Medicum. - 2003. - Т. 4, ? 3. - С. 130-133.
Чазова И. Е. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: прос- то о сложном / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова // Consilium-Medicum. - 2006. - Т. 8, ? 5. - http://www.polyclinic.spb.ru/articles.php?subaction = showfull&id = 118672 9987&archive = &start_from = &ucat = 10&action = 10.

ЗАНЯТИЕ 4
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Цели занятия

Студенты должны знать***: к***лассификацию антиаритмических средств. Сравнительную характеристику, особенности действия и назначения, побочные эффекты.

Студенты должны уметь: консультировать клиента по правилам приема лекарственных препаратов. Ориентироваться в синонимах лекарственных средств, производить равноценную замену. Пользоваться аннотациями и справочной литературой. Корректировать рецепты по теме.

ВЫПИСКА ИЗ ПРОГРАММЫ

Механизм действия антиаритмических средств; их влияние на электролитные процессы в клетках. Препараты, влияющие на проводящую систему сердца и его эфферентную иннервацию. Применение, побочные эффекты.

АЛГОРИТМ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Номенклатура препаратов
2. Рецепт
3. Фармакологическая группа
4. Механизм действия
5. Фармакологические особенности
6. Фармакологические эффекты
7. Показания к применению
8. Побочные эффекты
9. Противопоказания к применению
10. Высшие суточные и разовые дозы

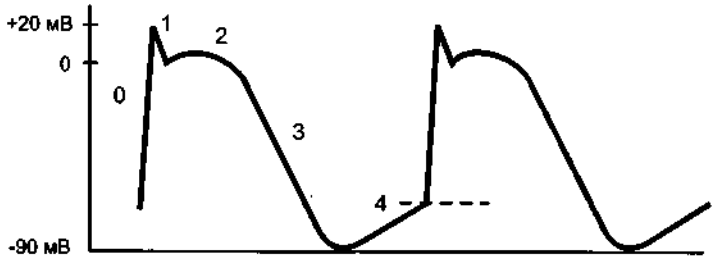


Рис. 20. Потенциалы действия волокна Пуркинье.
Фаза 0 - быстрая деполяризация; фаза 1 - ранняя реполяризация;
фаза 2 - «плато»; фаза 3 - поздняя реполяризация; фаза 4 - спонтанная медленная деполяризация (диастолическая деполяризация).

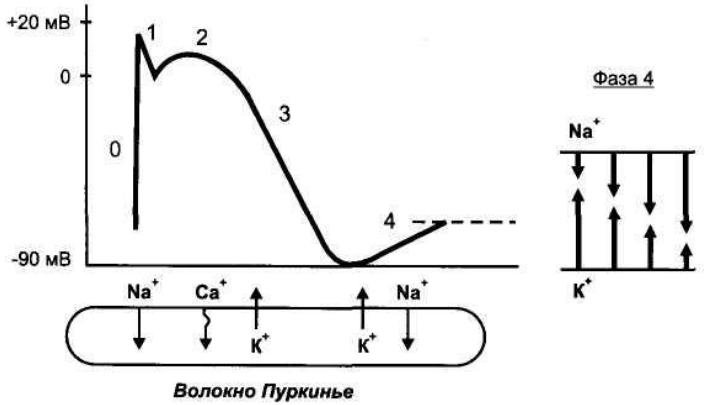


Рис.21 Связь движения ионов и фаз потенциала действия волокон Пуркинье.

- Фаза 0 связана с быстрым входом ионов Na^+.
- Фаза 1 связана с выходом ионов K^+.
- Фаза 2 — выход ионов K^+, вход ионов Ca^{2+} и отчасти Na^+.
- Фаза 3 — выход ионов K^+.
- Фаза 4 - выход K^+ (убывает) и вход Na^+ (нарастает).

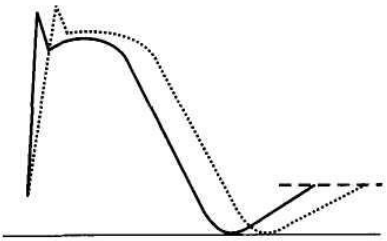


Рис.22 Влияние хинидина на потенциал действия волокон Пуркинье.

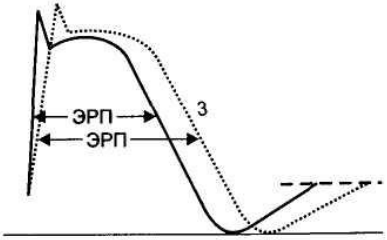


Рис.23 Влияние хинидина на эффективный рефрактерный период волокон Пуркинье

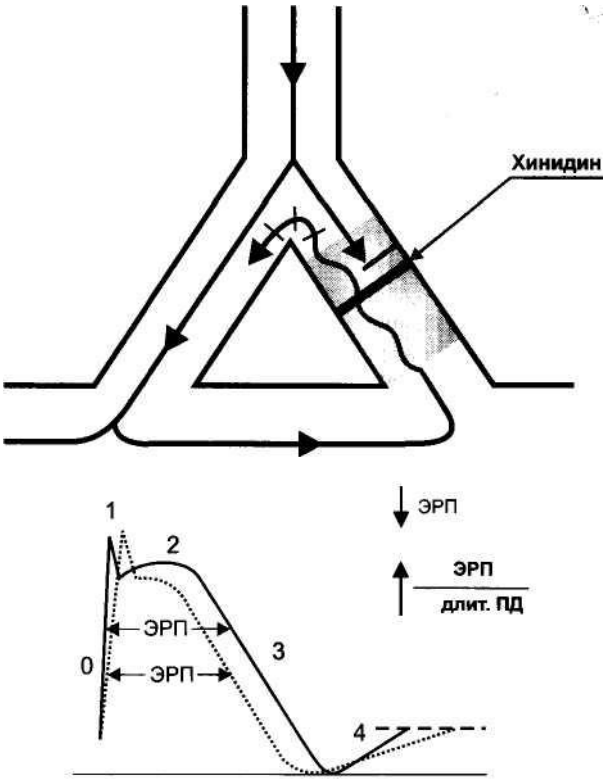


Рис.24 Влияние лидокаина на потенциал волокон Пуркинье.

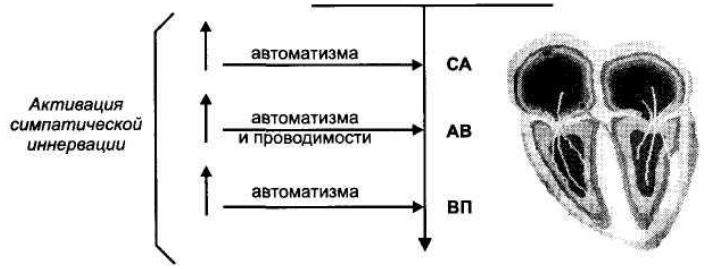
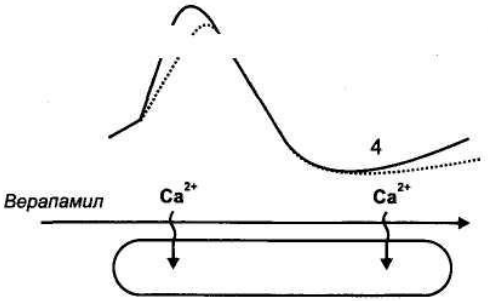


Рис.25 Механизм противоаритмического действия В-адреноблокаторов.
СА-синоатральный узел АВ-атриовентрикулярный узел ВП-волокна Пуркинье



КОНСПЕКТ ТЕМЫ

Для лучшего понимания механизма действия различных антиаритмических средств необходимо иметь четкие представления о том, как происходит генерация электрических импульсов в клетках проводящей системы сердца в норме, а также о механизме возникновения различных видов аритмий.

В нормальных условиях функцию водителя ритма выполняет синусный узел, клетки которого обладают автоматизмом, т.е. способны генерировать импульс во время диастолы; (в других участках проводящей системы в норме функция автоматизма выражена слабее и подавлена более высоким автоматизмом синусного узла). Далее импульс распространяется по проводящей системе предсердий, атриовентрикулярному узлу (расположенному на перегородке, разделяющей предсердия и желу-

дочки) и проводящей системе желудочков (пучки Гиса и внутримышечные волокна Пуркинье).

Сердечной клетке свойственно три состояния:

1) покой (диастола или поляризация) – определяется повышенным внутриклеточным содержанием ионов K^+. В этот же период мембрана непроницаема для ионов Na^+.

2) активация (систола или деполяризация) – определяется открытием Ca^{++} и Na^+ каналов и проницаемость для этих ионов возрастает (поступают внутрь клетки), а ионы K^+ направляются во внеклеточное пространство.

3) возвращение в состояние покоя (реполяризация). Срабатывает натрий-калиевый «насос», восстанавливающий нормальное соотношение ионов.

Причем следует отметить, что стимулирует возникновение и проведение импульса симпатическая иннервация (через бета-адренорецепторы); а тормозит автоматизм синусного узла и атриовентрикулярную проводимость, ослабляет сократимость предсердий — парасимпатическая (через M_2-холинорецепторы).

При нарушениях автоматизма (возникновении импульса) или проводимости (проведении импульса) могут возникать различного вида аритмии. Нарушения автоматизма приводят к развитию синусовых тахикардий и брадикардий, асистолий, экстрасистолий:

Экстрасистолы – внеочередные сокращения миокарда предсердий или желудочков. *Асистолия* – отсутствие сердечных сокращений (остановка сердца). *Синусовая тахикардия* – ритмичные сердечные сокращения с частотой свыше 80 ударов в минуту. *Синусовая брадикардия* – ритмичные сердечные сокращения с частотой менее 60 ударов в минуту.

Нарушения проводимости являются более частой причиной возникновения аритмий. Нарушения проведения включают в себя замедление или блокаду проведения импульса, а также возврат возбуждения и однонаправленную блокаду. Механизм возврата возбуждения лежит в основе возникновения пароксизмальной тахикардии и мерцательной аритмии.

Пароксизмальная тахикардия – приступы очень частых сокращений сердца (160-220 в мин). Может быть наджелудочковой (суправентрикулярной) или желудочковой.

Мерцательная аритмия – беспорядочные, некоординированные сокращения отдельных пучков мышечных волокон с частотой около 600 в минуту. Отдел сердца, в котором возникает мерцание, не функционирует. Мерцание желудочков равнозначно остановке (фибрилляция). При мерцании предсердий желудочки же могут сокращаться ритмично, обеспечивая удовлетворительное кровообращение (брадисистолическая форма) или часто с нарушением кровообращения (тахисистолическая форма).

Таблица 33

Классификация антиаритмических средств

I класс	II класс	III класс	IV класс
Мембрано-стабилизаторы	Бета-адреноблокаторы	Блокаторы калиевых каналов	Блокаторы кальциевых каналов
Хинидин Новокаинамид Аймалин Дизопирамид Лидокаин Тримекаин Дифенин Этмозин Этацизин Флекаинид	Анаприлин Атенолол Соталол	Амиодарон Бретилий	Верапамил Дилтиазем

В каждом конкретном случае вид аритмии определяется по данным электрокардиографии (ЭКГ). Особенно опасны аритмии желудочкового происхождения, которые требуют немедленной терапии.

***I класс* — мембраностабилизирующие препараты**

Важным свойством является способность блокировать натриевые каналы в мембранах клеток проводящей системы. В результате затягивается скорость развития нового сокращения.

Противоаритмический эффект препаратов обусловлен способностью понижать возбудимость и автоматизм клеток в дополнительных (эктопических) очагах возбуждения, с которыми связывают возникновение аритмий, замедлять проводимость импульсов. На автоматизм синусного узла они влияют слабее.

Показаниями к применению этой группы препаратов являются:

1) различные виды желудочковых тахиаритмии (экстрасистолия, тахикардия, фибрилляция). При чем, для лечения и профилактики желудочковых тахиаритмий, возникающих при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, при гликозидной интоксикации лучше использовать лидокаин, тримекаин, дифенин, этмозин и этацизин;

2) наджелудочковые аритмии (пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий) (хинидин, новокаинамид, дизопирамид).

Для ликвидации аритмии препараты вводят медленно внутривенно и внутримышечно. Для поддерживающей терапии назначают внутрь.

Побочные эффекты: снижение сократимости миокарда (появление признаков сердечной недостаточности), понижение АД, атриовентрикулярная блокада (в больших дозах); сухость во рту, нарушение зрения; тошнота, рвота. При длительном применении хинидин может вызывать также тромбоцитопению, гемолиз, гепатит, нарушение слуха, зрения и другие токсические явления; новокаинамид — судороги, психоз, состояние, похожее на системную красную волчанку. Умеренная холиноблокирующая активность, свойственная хинидину, новокаинамиду и, в большей степени, дизопирамиду, может привести к снятию вагусного тормозного влияния на синусный узел и атриовентрикулярную проводимость и распространению предсердной тахиаритмии на желудочки, что, по-видимому, является одной из причин усиления аритмии при лечении этими препаратами (аритмогенный эффект).

II класс — бета-адреноблокаторы

Основной механизм противоаритмического действия связан с блокадой бета1-адренорецепторов в сердце и снятием аритмогенного действия норадреналина. Бета-адренолитики снижают частоту, силу сокращений и минутный объем кровотока (см .стр.).

Помимо основного адренолитического действия некоторым из них (анаприлин) присуще влияние на натриевую проницаемость мембраны («хинидиноподобный» мембранстабилизирующий эффект). Однако при обычных клинических дозировках оно имеет второстепенное значение.

Выбор оптимального препарата зависит от состояния миокарда, проводящей системы сердца, сопутствующих заболеваний, возраста больного. В общей форме тактика выбора выглядит так:

Бета-адренолитики особенно эффективны при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях, обусловленных высоким симпатоадреналовым тонусом (нейрогенные, гормональные нарушения ритма, начальный период инфаркта миокарда и т. п.).

III класс — блокаторы калиевых каналов

Наибольший интерес из препаратов с таким действием представляет *амиодарон (кордарон).* Он обладает широким спектром противоаритмической активности, несколько более выраженной в отношении наджелудочковых аритмий.

Основной механизм противоаритмического действия связан с блокадой калиевых каналов. В результате блокады калий задерживается внутри кардиомиоцитов, что делает миокард невосприимчивым к вновь поступающим импульсам.

Амиодарон проявляет также умеренное блокирующее действие на натриевые каналы, бета-адренорецепторы в миокарде, слабо блокирует кальциевые каналы, обладает антиангинальным действием; оказывает также альфа-адренолитическое действие и понижает АД.

Как противоаритмическое средство амиодарон имеет ряд преимуществ: эффективность при различных видах наджелу-

дочковых и желудочковых аритмий, возможность внутривенного и перорального введения, длительное (до 20—24 ч) действие, отсутствие заметного отрицательного влияния на сократимость и проводимость сердца.

При приеме внутрь терапевтический эффект наступает через 1—2 недели, но сохраняется 15—20 дней после отмены препарата. При длительном приеме (месяцы) образуется желтовато-коричневый микроосадок в роговице глаза, который медленно рассасывается после прекращения приема. При длительном приеме возможны и другие побочные эффекты: головная боль, атаксия (нарушение координации), парестезии (нарушение чувствительности), нарушение функции щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз), печени, воспаление и фиброз легких.

Сходным механизмом противоаритмического действия обладает симпатолитик *бретилий (орнид)*. Его противоаритмическое действие проявляется лишь в отношении желудочковых тахиаритмий. Симпатолитический эффект препарата может служить причиной опасной гипотензии. Прибегают к бретилию только при тяжелых желудочковых тахикардиях, фибрилляции желудочков, резистентных к другим противоаритмическим препаратам.

IV класс — блокаторы кальциевых каналов

Механизм их противоаритмического действия связан с блокадой «медленных» кальциевых каналов и угнетением входа кальция в клетку, вследствие чего подавляется автоматизм синусного и атриовентрикулярного узла, замедляется атриовентрикулярная проводимость. Кроме того, препараты увеличивают коронарный кровоток, снижают тонус гладкой мускулатуры периферических артерий, уменьшают постнагрузку сердца.

БКК группы нифедипина практически не оказывают влияния на сократительную деятельность миокарда и проводимость. Верапамил и дилтиазем уменьшают частоту, силу сердечных сокращений, а также проводимость и автоматизм. Верапамил и дилтиазем относятся к препаратам выбора для купирования наджелудочковых тахиаритмий (пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий); верапамил

вводят внутривенно в дозе 5—10мг за 2—3 мин (при необходимости повторяют через 30 мин), затем продолжают капельное введение (5 мкг/кг/мин) или назначают препарат внутрь (40—160 мг каждые 6 ч).

Из других препаратов, используемых при тахиаритмиях, следует отметить следующие: *аденозин* — применяется исключительно для купирования пароксизмзльной наджелудочковой тахикардии; сердечный гликозид *дигоксин* — только при фибрилляции и трепетании предсердий; *магния сульфат* — вспомогательное средство при желудочковой тахикардии и фибрилляции; *калия хлорид, «панангин» («аспаркам»)* — при нарушениях ритма на фоне гипокалиемии, при интоксикации сердечными гликозидами; *плоды боярышника* – в комплексной терапии легких форм мерцательной аритмии и пароксизмальной тахикардии.

Препараты для лечения брадиаритмий

Непосредственными причинами брадиаритмий являются: а) атриовентрикулярный блок II—III степени (чаще всего); б) синоатриальный блок; в) блок пучка Гиса, г) предсердная асистолия с медленным замещающим желудочковым ритмом (при остановке предсердий желудочки, благодаря собственному автоматизму, начинают сокращаться в своем медленном ритме). Эта патология обычно бывает следствием инфаркта миокарда, миокардитов, миокардиодистрофий, интоксикации сердечными гликозидами, холиномиметиками, солями калия. Крайнее выражение брадиаритмий — приступы временной обратимой асистолии с остановками кровообращения и утратой сознания длительностью до 5 с и более (приступы Морганьи—Адамса—Стокса). Тяжелая и упорная брадисистолия требует срочных мер лечения и применения искусственного водителя ритма.

При наличии блокад в разных отделах проводящей системы с явлениями брадисистолии улучшить автоматизм и проводимость можно за счет снятия тормозных влияний вагуса

атропином (0,1% раствор по 0,5—1 мл в вену с интервалом в 2-6 ч).

Второй путь более эффективен и состоит в активной стимуляции функций проводимости и автоматизма через бета-адренорецепторы сердца. Наиболее сильная активация достигается с помощью *изадрина (изопротеренола)* (сублингвально по 5— 10 мг каждые 4—6 ч). Внутрь можно назначить *орцилреналин (алупент)* по 10—20 мг с теми же интервалами. В наиболее тяжелых случаях брадисистолии показано капельное внутривенное вливание раствора изадрина (изопротеренола). Одновременно проводят терапию, направленную на устранение воспалительного, дистрофического процессов, гипоксии миокарда.

При нарушениях ритма лечение проводится под постоянным (мониторным) контролем за ритмом сердца (ЭКГ), уровнем артериального давления и другими доступными в неотложной кардиологической практике показателями. Настойчивая и осторожная терапия продолжается до купирования аритмии или появления побочных реакций. Последние говорят о неэффективности данного ПАС и необходимости перехода на другой препарат или комбинацию или на электроимпульсное лечение. После ликвидации аритмии проводят поддерживающую терапию пероральным или иным способом, которую в зависимости от тенденции к рецидиву продолжают от нескольких дней до месяцев.

Таблица 34

Выбор противоаритмических средств при разных видах аритмий

Вид аритмии	***Эффективные препараты***
Наджелудочковые аритмии (пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, трепетание и фибрилляция предсердий и др.)	Верапамил (или дилтиазем) Анаприлин (или метопролол) Новокаинамид (или хинидин, или дизопирамид) Амиодарон Дигоксин (действует медленно) Аденозин (препарат выбора для купирования пароксизмальной супра-

	ветрикулярной тахикардии)
Желудочковые аритмии (желудочковая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция желудочков)	Лидокаин (или тримекаин) Новокаинамид (или хинидин, или дизопирамид) Анаприлин Амиодарон (или бретилий) Этмозин (или этацизин)
Аритмии при интоксикации сердечными гликозидами	Калия хлорид (или «панангин») Лидокаин (или тримекаин) Дифенин Этмозин Анаприлин Атропин (при сильной брадикардии)
Брадиаритмии (резкая синусовая брадикардия, частичный атриовентрикулярный блок, синоатриальный блок, блок пучка Гиса и т.п.)	Атропин Изадрин (изопротеренол) или орципреналин (алупент) Эфедрин

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ

1. Проводящая система сердца
2. Электролитные изменения в кардиомиоцитах
3. Причины нарушений ритма
4. Виды аритмий
5. Классификация антиаритмических препаратов
6. Мембраностабилизирующие средства, представители, механизм действия, показания к назначению, побочные эффекты.
7. Бета-адреноблокаторы, представители, механизм действия, показания к назначению, побочные эффекты.
8. Блокаторы калиевых каналов, представители, механизм действия, показания к назначению, побочные эффекты.
9. Блокаторы кальциевых каналов, представители, механизм действия, показания к назначению, побочные эффекты.
10. Лекарственные средства, применяемые для лечения брадиаритмий

ПРОГРАММИРОВАННЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ

Вариант 1

1. К мембраностабилизирующим средствам относятся:
    1. Лидокаин
    2. Дифенин
    3. Верапамил
    4. Клентиазем
2. Бета-адреноблокаторы
    1. Бретилий
    2. Панангин
    3. Метопролол
    4. Обзидан
3. Средство, ослабляющее холинергические влияния
    1. Атропин
    2. Амиодарон
    3. Индерал

4. Синоним верапамила:
    1. Тенормин
    2. Изоптин
    3. Кардил
    4. Кордарон

5. Средства, влияющие на эфферентную иннервацию сердца:
    1. Блокаторы кальциевых каналов
    2. Мембраностабилизаторы
    3. Бета-адреноблокаторы

6. Механизм действия мембраностабилизаторов связан с:
    1. блокадой калиевых каналов
    2. блокадой натриевых каналов
    3. активацией натриевых каналов

7. Сердечные гликозиды применяются при аритмиях:
    1. суправентрикулярных
    2. желудочковых
    3. различной локализации

8. Адренергические влияния усиливает:
    1. Орнид
    2. Амиодарон
    3. Изадрин
    4. Дигоксин
9. Облегчают атриовентрикулярную проводимость:
    1. стимуляторы симпатической иннервации
    2. блокаторы симпатической иннервации
    3. стимуляторы парасимпатической иннервации
    4. блокаторы парасимпатической иннервации
10. Отложение препарата в роговице – побочный эффект:
    1. Хинидина
    2. Новокаинамида
    3. Амиодарона

Вариант 2

1. Блокатор кальциевых каналов:
    1. Кордарон
    2. Талинолол
    3. Изадрин
    4. Изоптин
2. Синоним аймалина
    1. Ксикаин
    2. Гилуритмал
    3. Изопротеренол
3. Средства, стабилизирующие мембрану клеток миокарда:
    1. Ксикаин
    2. Этмозин
    3. Тенормин
    4. Финоптин
4. В качестве противоаритмического средства используют β-адреномиметик:
    1. Вентолин
    2. Беротек
    3. Изопротеренол

5. Синоним атенолола:
    1. Тенормин
    2. Тенорик
    3. Корданум
6. Пропранолол относится к :
    1. Мембранодепрессантам
    2. Сердечным гликозидам
    3. Блокаторам калиевых каналов
    4. Ни к одной из названных групп
7. Алкалоид раувольфии:
    1. Дигоксин
    2. Аймалин
    3. Галантамин
8. Наиболее показан при желудочковых аритмиях, связанных с инфарктом миокарда:
    1. Хинидин
    2. Новокаинамид
    3. Изадрин
    4. Лидокаин
9. Синдром системной красной волчанки может быть при применении:
    1. Дигоксина
    2. Верапамила
    3. Новокаинамида
10. Синоним ритмилена:
    1. Дизопирамид
    2. Аймалин
    3. Бретилий

ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задание 1. Выписать в рецептах:

1. Блокатор кальциевых каналов, уменьшающий сократимость миокарда
2. Кардиоселективный бета-адреноблокатор
3. Мембраностабилизатор, обладающий одновременно местноанестезирующей активностью

4. Блокатор калиевых каналов
5. Симпатолитик, обладающий антиаритмической активностью
6. Растительной средство, обладающее противоаритмической активностью
7. Средство, применяемое для купирования острых нарушений сердечного ритма на фоне инфаркта миокарда
8. Антиаритмическое средство, обладающее одновременно противосудорожной активностью.

Задание 2. Провести фармакотерапевтический анализ препаратов с последующей коррекцией рецептов и правильности назначения.

1. Выписать 50 таблеток, содержащих по 200 мг хинидина. Назначить по 1 таб. через каждые два часа (по необходимости)

   Rp: Chinidini 0,2 № 50
   D.t.d. in tab.
   S. По 1 таб. через каждые два часа (по необходимости)

2. Выписать 5 флаконов, содержащих 10 мл 10% раствора новокаинамида. Назначить по 500 мг (5 мл 10 % раствора) внутримышечно 4 раза в сутки.

   Rp: Sol.Novocainamidi 10% - 10 ml № 5 in ampull.
   S. По 500 мг (5 мл 10 % раствора) внутримышечно 4 раза в сутки.

3. Выписать 40 капсул, содержащих 100 мг дизопирамида. Назначить по 1 капсуле 4 раза в день.

   Rp: Caps. Disopyramidi 0,1
   D.t.d. № 40
   S. По 1 капсуле 4 раза в день.

4. Выписать 50 таблеток, содержащих по 100 мг этмозина. Назначить после еды по 2 таб. каждые 2 часа.

   Rp: Tab. Aetmozini 0,01
   D.t.d. № 50

5. Выписать 5 ампул, содержащих по 2 мл 2,5 % раствора аймалина. Назначить внутривенно медленно по 0,05 (2 мл 2,5% раствора) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.

   Rp: Sol. Ajmalini 2,5% - 2 ml

D.t.d. 5 in amp.

S. внутривенно медленно по 0,05 (2 мл 2,5% раствора) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Задание 3. Зарисуйте в дневниках схему «Электролитные изменения в кардиомиоците во время систолы и диастолы»

Задание 4. Ознакомьтесь с классификацией средств, применяемых для лечения аритмий. Заполните таблицу.

Фармакологическая группа	Лекарственные препараты	Механизм действия

Задание 5. С целью усвоения классификации и номенклатуры лекарственных средств, применяемых для лечения аритмий, заполните таблицу.

Вид аритмии	Фармакологическая группа	Лекарственные средства
Суправентрикулярные аритмии		
Желудочковые аритмии		
Аритмии при гликозидной интоксикации		
Антриовентрикулярные блокады		
Синусовая брадиаритмия		

Перечень средств: хинидин, ритмилен, ксикаин, этмозин, гилуритмал, обзидан, тенормин, кордарон, орнид, финоптин

Задание 6. Оцените по перечисленным фармакологическим свойствам предложенные средства. В ответе совместите индексы предложенных лекарственных средств и их фармакологические свойства.

Средства

1. Анаприлин
2. Лидокаин
3. Атенолол
4. Амиодарон
5. Бретилий
6. Верапамил

Фармакологические свойства

А. Блокатор кальциевых каналов из группы производных фенилалкиламинов

Б. Симпатолитик, проявляющий противоаритмическое действие только в отношении желудочковых аритмий

В. Блокатор калиевых каналов, обладающий также умеренной мембраностабилизирующей, адреноблокирующей, антиангинальной активностью

Г. Бета-адреноблокатор, типичными побочными эффектами которого являются бронхоспазм, нарушение периферического кровообращения, гипогликемия

Д. Кардиоселективный бета-адреноблокатор

Е. Антиаритмический препарат, блокирующий натриевые каналы

Липопротеины	Диаметр, нМ	Холестерин, %	Триглицериды, %	Атерогенность
ХМ	80–500	6	90	
ЛПОНП	30–80	17	55	
ЛППП	25–35	30	40	
ЛПНП	18–28	55	8	
ЛПВП	5–12	20	5	Антиатерогенны

Рис.26 Сравнительные свойства липопротеинов.

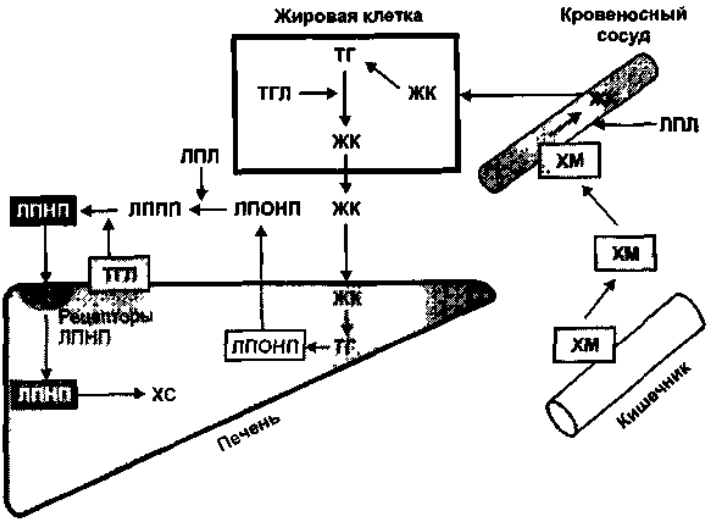


Рис.27 Метаболизм липопротеинов: ХС-холестерин ТГ-триглицериды ХМ-хиломикроны ЛПЛ-липопотнинлипаза ЖК-жирные кислоты ТГЛ-триглицеридлипаза

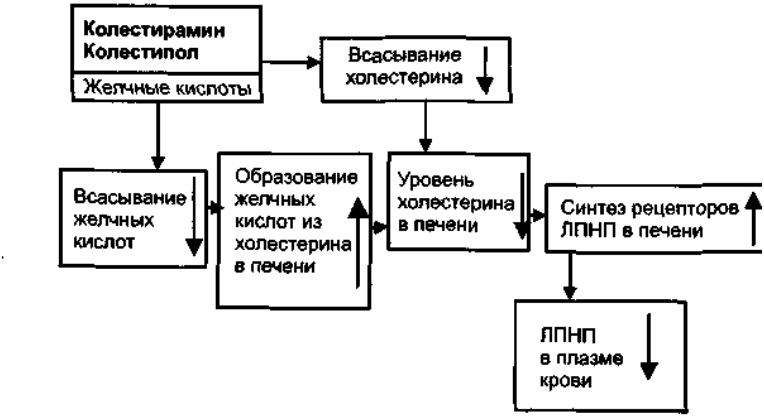


Рис.28 Механизм действия секвестранов желчных кислот

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ПРЕПАРАТАХ

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска
«Адонис-бром» (“Adonis-brom”)		Таблетки (№ 50)
Адонизид (Adonisidum)		Флаконы по 15 мл
Аймалин (Ajmaline)	Гилуритмал, Ритмос Cardiorythmine	Таб. по 0,05; 2,5% р-р в амп. по 2 мл
Амилорид (Amiloride)	Амипразид	Таб по 0,0025 и 0,005
Амиодарон (Amiodarone)	Кордарон, Альдарон, Опакордэн Седакорон	Таб. по 0,2; 5% р-р в амп. по 3 мл
Амлодипин (Amlodipine)	Амловас, Амлодис, Калчек, Норваск, Стамло, Нормодипин	Таб. по 0,0025; 0,005 и 0,01
Аминон (Amrinone)	Инокор	0,5% раствор в амп. по 20 мл
Анаприлин (Anaprilinum)	Пропранолол, Индерал, Обзидан Бетакэп, Новопранол, Индикардин	Таб. по 0,01 и 0,04; 0,25% раствор в амп. по 1 мг
Апрессин (Apressinum)	Гидралазин, Депрессан	Таб. и драже по 0,01 и 0,25
Атенолол (Atenolol)	Азектол, Атенобене, Аткардил Атенова, Атенол, Бетакард Тенолол, Теноблок, Тенормин, Хипрес, Хайпотен	Таб. по 0,025; 0,05 и 0,1
Ацебуталол (Acebutalol)	Сектраль, Ацекор	Таб. по 0,2 и 0,4
Бензогексоний (Benzohexonium)	Гексоний Б	Таб. по 0,1 и 0,25 Раствор 2,5%-1 мл
Бетаксолол (Betaxolol)	Бетоптик, Локрен	Таб. по 0,01 и 0,02

		Глазная суспензия 0,25% - 10 мл; Раствор 0,5% - 5 мл (глазные капли)
Бисопролол (Bisoprolol)	Конкор	Таб. по 0,005 и 0,01
Бопиндолол (Bopindolol)	Сандонорм	Таб. по 0,001
Буфенокс (Buphenoxum)	Буметанид, Юринекс	Таб по 0,001 Раствор 0,025% - 2 мл
Валидол (Validolum)		Раствор во флак. по 5 мл; Таб. по 0,05 и 0,1
Вальсартан (Valsartan)	Диован	Капс. по 0,08 и 0,16
Верапамил (Verapamil)	Веракард, Данистол, Изоптин Каверил, Финоптин, Лекоптин Фаликард	Таб., драже и капс. по 0,04; 0,08 и 0,12; Таб., драже и капс. по 0,12; 0,2 и 0,24 (ретард); 0,25% раствор в амп. по 2 мл
Гуанфацин (Guanfacine)	Эстулик	Таб. по 0,0005; 0,001 и 0,002
Диазоксид (Diazoxide)	Гиперстат	Раствор 1,5% - 20 мл
Диакарб (Diacarbum)	Ацетазоламид, Фонурит	Порошок и таб по 0,25
Дибазол (Dibazolum)	Глиофен, Бендазол	Таб. по 0,002; 0,003 и 0,004 (для детей); 0,02 (для взрослых); 0,5% и 1% раствор в ампулах по 1; 2 и 5 мл

Дигитоксин (Digitoxinum)	Дигофтон, Кардитоксин, Корда-лен, Дигитон	Таб. по 0,0001 Свечи по 0,00015
Дигоксин (Digoxinum)	Дилакор, Диланацин Ланикор, Ланоксин Новодигал	Таб. по 0,00025; 0,000125; 0,000065 и 0,0001; Р-р 0,075% - 10 мл (внутрь) 0,025% раствор в амп. по 1 мл
Дизопирамид (Disopyramide)	Пальпиттин, Ритмилен Ритмодан, Dimodan	Капс. по 0,1 (№ 40 и 100); 1% раствор в амп. по 5 мл
Дилтиазем (Diltiazem)	Алдизем, Гербессер Дилзем, Зильден, Дильрен, Кар-дил, Этизем	Таб. по 0,03; 0,06; 0,09 и 0,12 Порошок для инъекций по 0,025 во флаконах Таб. по 0,12; 0,18 и 0,24 (ретард)
Дипиридамол (Dipyridamole)	Курантил парседил персантин Тромбонил	Таб. по 0,025; 0,05; 0,075 и 0,1 Драже по 0,025 и 0,075 Раствор 0,5% - 2 мл
Дифенин (Dipheninum)	Дифантоин, Phenytoin Alepsin, Epanutin, Sodanton	Таб. по 0,117 (№ 20)
Дихлотиазид (Dichlothiazide)	Гидрохлортиазид, Гипотиазид	Таб. по 0,025; 0,05 и 0,1
Индапамид (Indapamide)	Арифон, Индап, Лорвас, Памид	Таб и капс. по 0,0025 Таб (ретард) по 0,00125
Исрадипин (Isradipine)	Ломир	Таб. по 0,0025 Капс. по 0,005 и 0,01 Раствор 0,01% - 10 мл
Каптоприл (Captopril)	Капотен, Капокард, Каприл, Рил-каптон, Систоприл, Тензиомин, Алкадил	Таб. по 0,00625; 0,0125; 0,025; 0,05 и 0,1 Капс. по 0,025

Карбокромен (Carbocromen)	Интеркордин, Интенсаин, Anti-angor	Таб. по 0,075
Карведилол (Carvedilol)	Кредекс, Дилатренд	Таб. по 0,00625; 0,0125 и 0,025
Клопамид (Clopamide)	Бринальдикс	Таб. по 0,02
Клофелин (Clophelinum)	Гемитон, Барклид, Клонидин Катапресан, Хлофазолин	Таб. по 0,000075 и 0,00015; 0,01% раствор в амп. по 1 мл; глазные капли по 0,125%, 0,25% и 0,5%
Коргликон (Corglyconum)		0,06% раствор в ампулах по 1 мл
Ксипамид (Xipamide)	Аквафор	Таб. по 0,01 и 0,04
Лабетолол (Labetalol)	Альбетол, Трандат	Таб. по 0,1 и 0,2; 1% раствор в ампулах по 5 мл
Лидокаин (Lidocaini hydrochloride)	Ксикаин, Ксилодонт, Ксилокаин Ксилолленд, Лигнокаин, Лидокард	В амп. – 1% р-р по 10 мл; 2% р-р по 2 и 10 мл; 10% по 2 мл
Лизиноприл (Lisinopril)	Диротон, Синоприл, Даприл	Таб. по 0,0025; 0,005; 0,01 и 0,02
Лозартан (Losartan)	Козаар	Таб. по 0,0125 и 0,05
Маннит (Mannitum)	Маннитол	Порошок во флак. по 30,0 Р-р 15% - 200 мл (400 мл); 20% - 500 мл

Мексилетин (Mexilretine)	Мекситил	Капс. по 0,05 и 0,2; Раствор 2,5% - 10 мл
Метилдофа (Methyldopa)	Допегит, Альдомет, Допанол Экибар, Альфадопа	Таб. по 0,125; 0,25 и 0,5
Метопролол (Metoprolol)	Корвитол, Лопресор, Вазокардин Спесикор	Таб. по 0,025; 0,05 и 0,1; Таб. по 0,05; 0,1 и 0,2 (ретард) 0,1% раствор в амп. по 5 мл
Миноксидил (Minoxidil)	Лонитен, Ригейн	Таб. по 0,005
Молсидомин (Molsidomine)	Корватон, Мориал, Сиднофарм	Таб. по 0,002; 0,004 (форте); 0,008 (ретард)
Моносан (Monosan)	Изосорбит мононитрат, Оликард, Изомонит, Кардикс моно Моно Мак, Монолонг, Моночин- кве, Пентакард Плодин, Эфокс, Сорбимон	Таб. по 0,02 и 0,04; 1% раствор в амп. по 1 мл
Моэксиприл (Moexipril)	Моэкс	Таб. по 0,0075 и 0,015
Надолол (Nadolol)	Коргард Anabet	Таб. по 0,02; 0,04; 0,08; 0,12 и 0,16
Натрия нитропруссид (Sodium Nitroprusside)	Нанипрус, Ниприд, Нипрутон	Амп. по 0,025 и 0,05

Небиволол (Nebivolol)	Небилет	Таб по 0,005
Никардипин (Nicardipine)	Баризин, Карден, Пердипин	Капс. по 0,02 и 0,03
Нитрендипин (Nitrendipine)	Байпресс, Люсопресс, Нердипин, Нитрепин, Унипресс	Таб. по 0,01; 0,02 и 0,03
Нитроглицерин (Nitroglycerinum)	Нитрангин, Нитро, Нитро Мак Нитроминт, Нитростат, Перлинганит	1% раствор; Таб. по 0,0005; Капсулы с 1% раствором в масле; 0,1% раствор в амп. по 10 мл
Нитрогранулонг (Nitrogranulong)		Таб. по 0,0029 и 0,0052
Нитронг (Nitrong)		Таб. по 0,0026 и 0,0065
Нитросорбит (Nitrosorbidum)	Аэросонит, Динит, Дитрат, Изокард, Изокет, Изо Мак Кардикет, Кардиогард, Сорбидин Изосорбит динитрат	Таб. по 0,005; 0,01; 0,02; 0,1% раствор во флак. по 10 мл; Аэрозольные формы «Изомак-спрей»
Нифедипин (Nifedipine)	Адалат, Кордафен, Кордафлекс Кордипин, Коринфар, Миогард Нифангин, Нифебене, Нифелат Фенигидин, Экодипин	Таб. по 0,01 и 0,02
Новокаинамид (Novocainamidum)	Amidoprocain, Cardiorytmin. Procainamide hydrochloridi, Pronestyl	Таб. по 0,25 и 0,5 в упаковке по 20 штук; 10 % р-р во флак. по 10 мл и в амп. по 5 мл
Оксодолин (Oxodolinum)	Гигротон, Хлорталидон	Таб. по 0,05 и 0,1
Окспренолол (Oxprenolol)	Коретал, Тразикор	Таб. по 0,02
Октадин (Octadinum)	Исмелин, Гуанетидин, Абапрессин, Изобарин	Порошок; таб. по 0,025

	Санотензин	
Орнид (Ornidum)	Бретилий	5% р-р в амп. по 1 мл
Папаверин (Papaverinum)		Таб. по 0,01 и 0,04; Раствор 2% - 2 мл Супп. ректо по 0,2
Пентамин (Pentaminum)	Азаметоний	5% раствор в амп. по 1 и 2 мл
Периндоприл (Perindopril)	Престариум, Коверекс	Таб. по 0,002 и 0,004
Пиндолол (Pindolol)	Вискен	Таб. по 0,005; 0,01 и 0,015; 0,02 (ретард); Раствор 0,02% - 2 мл
Пирилен (Pirilenum)	Тенормал, Синаплег	Таб. по 0,005
Празозин (Prazosinum)	Минипресс, Пратсиол Адверзутен, Польпрессин	Таб. по 0,001 и 0,005
Предуктал (Preductal)	Триметазидин, Cartoma Lubomail	Таб. по 0,02
Рамиприл (Ramipril)	Тритаце, Корприл	Капс. и таб. по 0,00125; 0,0025 и 0,005
Резерпин (Reserpine)	Рауседил, Рауседан, Алсерин	Таб. по 0,0001 и 0,00025
Соталол (Sotalol)	Соталекс, Гилукор, Лоритмик Тахиталол	Таб. по 0,08 и 0,6 Раствор 1% - 4 мл
Спиронолактон (Spironolactonum)	Альдактон, Верошпирон, Прак-тон, Спирикс, Уректон Спиронол	Таб. по 0,025; 0,05 и 0,1 Раствор 0,2% - 10 мл

Строфантин (Strophanthinum)	Строфосан, Пуростофан	0,025% и 0,05% растворы в ампулах по 1 мл
Сульфат магния (Magnesii sulfas)		20% и 25% раствор в ампулах по 5; 10 и 20 мл
Сустак (Sustac)		Таб. по 0,0026 (митте) и 0,0064 (форте)
Талинолол (Talinololum)	Корданум	Драже и таб. по 0,05 Раствор 0,2% - 5 мл
Тимолол (Timolol)	Biocadren, Окупрес, Тимоптик	Таб. по 0,005; 0,01; 0,02 Глазные капли – 0,25% и 0,5%
Триамтерен (Triamterenum)	Птерофен	Капс. по 0,05
Тринитролонг (Trinitrolong)		Пластинки по 0,001; 0,002 и 0,004 Капсулы по 0,0036 и 0,012
Фелодипин (Felodipine)	Плендил	Таб. по 0,0025; 0,005 и 0,01 (ретард)
Фентоламин (Phentolaminum)	Регитин	Порошок и таб. по 0,025
Фозиноприл (Fosinopril)	Моноприл, Дайнацил	Таб. по 0,01 и 0,02
Фуросемид (Furosemidum)	Лазикс, Кинекс, Диусемид Дифурекс, Тасек Урикс, Фурон Фуророзе	Таб. по 0,04; 1% раствор в амп по 2 мл

Хинидин (Chinidinum)	Quinidini sulfas, Conchicinum sulfuricum	Таб. по 0,1 и 0,2
Целанид (Celanidum)	Изоланид, Ланатозид С Цедигалан	Таб. по 0,00025; 0,05% и 0,1% раствор во флаконах по 10 мл (внутрь); 0,02% раствор в амп. по 1 мл
Целипролол (Celiprolol)	Целипресс, Целипрол	Таб. по 0,1 и 0,2
Эналаприл (Enalapril)	Ренитек, Эднит, Энам Энап, Энаприл, Энвас Берлиприл, Инворил	Таб. по 0,0025; 0,005; 0,01 и 0,02; 0,125% раствор в ампулах
Эринит (Erynitium)	Пенталонг, Tetranitrate	Таб. по 0,01 и 0,02
Эсмолол (Esmolol)	Бревиблок	Раствор 1% - 10 мл
Этакриновая кислота (Acid etacrynic)	Урегит	Таб. по 0,05
Этацизин (Aethacizinum)		Таб. по 0,05; 2,5% р-р в амп. по 2 мл
Этмозин (Aetmozinum)	Moracizin hydrochloride	Таб. по 0,025 и 0,1; 2,5% р-р в амп. по 2 мл

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература

1. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. «Фармакология с рецептурой»; С.-Петербург, СпецЛит, 2002
2. Елинов Н.П., Громова Э.Г. «Современные лекарственные препараты» (Справочник с рецептурой), 2000
3. Харкевич Д.А. «Фармакология», 2002
4. Лекарственные препараты в России. Справочник ВИДАЛЬ. М., 2001
5. Маркова И.Б., Неженцев М.В. «Фармакология», С.-Петербург, 1997
6. Машковский М.Д. «Лекарственные средства», М.2002

Дополнительная литература

1. Дубина Д.Ш., Самотруева М.А. Учебное пособие 2007, Изд-во: Астраханская государственная медицинская академия
2. Крыжановский С.А. «Фармакология» Учебное пособие 2001, издательский центр «Академия»
3. Регистр лекарственных средств России, М., 2001
4. РЛС-энциклопедия лекарств, М.,2001
5. Федюкович Н.И. «Фармакология для мед.училищ и колледжей» (учебное пособие), Ростов-на-Дону, 2001.