

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

д.м.н., Профессор

Никулина С.Ю.

Проверил: к.м.н., доцент

Верещагина Т.Д.

Реферат на тему:

«Лечение гипертонической болезни»

Выполнил:

Маликов Максим Васильевич

Специальность кардиология

Группа 111

Красноярск 2022

Выбор препаратов

В зависимости от степени повышения диастолического («нижнего») артериального давления гипертонию можно подразделить на мягкую (90-105 мм рт. ст.), умеренную (106-114 мм рт. ст.) и тяжелую (более 115 мм рт. ст.). При мягкой гипертонии применение гипотензивных средств не всегда обязательно. Соблюдение больным рекомендации по ограничению в рационе соли, снижению избыточной массы тела, двигательной активности, отказу от курения и других вредных привычек уже приводит к снижению артериального давления.

Хороший эффект при лабильной, невысокой гипертонии дает применение транквилизаторов и седативных средств, в том числе отваров и настоек валерианы, пустырника, астрагала, мяты перечной.

Основной принцип лечения больных гипертонической болезнью заключается в последовательном (ступенеобразном) использовании препаратов основных групп: диуретиков, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, вазодилататоров и ингибиторов АПФ.

Монотерапия считается неуспешной, если при постепенном наращивании дозы препарата удовлетворительного эффекта не достигается. Исключение - диуретики, при применении которых эффект от дозы не зависит.

Основой гипотензивной терапии считают диуретики, особенно в тех случаях, когда задержка жидкости в организме - ведущий механизм развития гипертензии. Поскольку диуретики устраняют основные гемодинамические сдвиги, наблюдаемые при гипертонии (вызывая незначительное снижение сердечного выброса, падение периферического и почечного сосудистого сопротивления), эти средства обоснованно считают препаратами первой ступени. У половины больных гипертонической болезнью они способны снизить диастолическое давление ниже 90 мм рт. ст.

Но в последние годы в связи со значительным числом побочных эффектов от применения диуретиков **в качестве препаратов первой ступени** специалисты предлагают использовать лекарственные средства других групп, в том числе более эффективные, чем мочегонные, — бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, празозин. Монотерапия этими препаратами в эффективных дозах имеет несомненное преимущество перед комбинированной терапией, поскольку дает меньше побочных явлений, связанных с взаимодействием двух или трех лекарств, оказывает меньшее неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему и метаболический профиль.

Алгоритм индивидуализации гипотензивной терапии

В качестве гипотензивных препаратов первой ступени все шире используют антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин), а также каптоприл (капотен) и другие ингибиторы АПФ.

При неэффективности монотерапии одним из перечисленных препаратов переходят ко второй ступени лечения артериальной гипертонии, при которой используются комбинации двух гипотензивных средств с различным механизмом действия.

Выбор препаратов второй ступени делают на основании их индивидуальной переносимости при наименьшем числе побочных эффектов. Наиболее удачно сочетание диуретиков с бета-адреноблокаторами (последние, даже при самостоятельном приеме, способны понижать диастолическое АД ниже 90 мм рт. ст. у 80% больных артериальной гипертонией и дают наименьшее количество побочных реакций).

Больным, которые не могут принимать бета-адреноблокаторы, назначают антагонисты кальция или ингибиторы АПФ, реже периферические вазодилататоры.

На второй ступени эффективна комбинация бета-адреноблокатора и празозина (или доксазозина), атенолола (или метопролола) с нифедипином или другими дигидропиридинами.

На третьей ступени к диуретикам присоединяют либо каптоприл, либо метилдопу. Эффективна комбинация, состоящая из диуретика, бета-адреноблокатора и альфа-адреноблокатора (празозина или доксазозина). **При лечении гипертонической болезни с**

сопутствующими заболеваниями необходимо индивидуально подходить к назначению ряда препаратов.

- Больным диабетом и тяжелыми дислипотеидемиями нельзя назначать диуретические средства и бета-адреноблокаторы. Следует отдавать предпочтение альфа-адреноблокаторам, ингибиторам АПФ и антагонистам кальция.

- Больным с бронхиальной астмой и бронхообструктивными заболеваниями легких противопоказаны неселективные и большие дозы селективных бета-адреноблокаторов, поскольку при их применении возникают явления бронхообструкции.

- Для страдающих стенокардией препаратами первого ряда являются бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция.

- Перенесшим инфаркт миокарда наиболее показаны бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ (последние предупреждают развитие сердечной недостаточности).

- Гипертоникам с сердечной недостаточностью лучше назначать диуретики и ингибиторы АПФ. Бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция применять в этом случае не следует. Альфа-адреноблокаторы оказывают непостоянный эффект.

- Больным с цереброваскулярной недостаточностью препаратами первого ряда должны быть антагонисты кальция, благоприятно воздействующие на мозговое кровообращение. Альфа-адреноблокаторы в этом случае не применяются.

- Больным с артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью следует использовать ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и петлевые диуретики. Остальные препараты или не оказывают эффекта, или накапливаются в организме, ухудшая функцию почек.

- Пожилым больным показаны диуретики.

- Молодым - бета-адреноблокаторы.

Существуют оригинальные лекарства, разработанные, как правило, одной фирмой, не имеющие аналогов-копий, и воспроизведенные (так называемые дженерики), которые производятся многими фирмами и продаются под разными названиями.

Если перед вами два воспроизведенных препарата, преимущество следует отдать лекарству с более высокой биодоступностью. О биоэквивалентности (то есть равнозначности) двух дженериков следует говорить, лишь когда их биодоступность равна или различия незначительны. В этом случае врач вправе назначить любое из двух препаратов, и первостепенное значение в выборе должна играть его цена.

ДИУРЕТИКИ

Диуретики — это лекарственные препараты, увеличивающие мочеобразование за счет снижения реабсорбции натрия и воды. Диурез регулируется как внутри-, так и внепочечными механизмами мочеотделения.

К внутрипочечным механизмам относят воздействие на клетки эпителия почечных канальцев. Именно таким образом действуют современные диуретики. В зависимости от точки приложения и механизма действия диуретики делятся на петлевые или мощные, тиазидные и калийсберегающие.

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Петлевые диуретики - сильные мочегонные препараты, вызывающие быстрый (через 0,5-1 час) и непродолжительный (4-6 часов) мочегонный эффект. К ним относят фуросемид, этакриновую кислоту, пиретанид, буметанид. Увеличение дозы сопровождается усилением мочегонного действия, вплоть до обезвоживания.

Важно отметить, что петлевые диуретики эффективны при почечной недостаточности (при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин), улучшают почечный кровоток и повышают скорость клубочковой фильтрации на максимуме действия.

Наиболее оправданно применение петлевых диуретиков в urgentных ситуациях - таких, как отек легких, гипертонический криз, сердечная недостаточность, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, отек мозга.

ФУРОСЕМИД. Диуретический эффект фуросемида дозозависимый. Слабое ингибирующее действие препарата на карбоангидразу почечных канальцев приводит к потере бикарбонатов и нивелирует метаболический алкалоз параллельно с потерей натрия, увеличивается экскреция магния и кальция, что используется для коррекции гиперкальциемии.

При внутривенном введении действие препарата начинается через 15 мин и продолжается 1-2 часа, при приеме внутрь - несколько позднее.

Фуросемид назначают по 40-120 мг/сут. внутрь, внутримышечно или внутривенно — до 240 мг/сут. При внутривенном введении большой дозы скорость 4 мг/мин.

ЭТАКРИНОВАЯ КИСЛОТА. По механизму действия аналогична фуросемиду, но не ингибирует карбоангидразу. Действие препарата после приема внутрь начинается через 30 мин, а после внутривенного введения - через 15 мин, максимум действия - через 1-2 часа, продолжительность - от 3 до 8 часов в зависимости от способа введения.

Средняя доза - 50-250 мг/сут., реже - большие дозы. Внутримышечно препарат не вводят из-за сильного местного раздражающего действия.

При нарушениях слуха применять с осторожностью.

Петлевые диуретики имеют широкий терапевтический диапазон. Больным с гипокалиемией следует применять с осторожностью.

БУМЕТАНИД. Начало действия и его продолжительность такие же, как у фуросемида. Особенность препарата - более выраженный вазодилатирующий эффект, чем у фуросемида.

Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимум действия - через 30 мин. 95-97% препарата в крови связаны с альбумином, 30% метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов, 70% выделяется через почки в чистом виде. T_{1/2} - 1,5 часа.

Суточная доза - 1-3 мг.

ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ И БЛИЗКИЕ К НИМ СОЕДИНЕНИЯ

Действие тиазидных диуретиков и близких к ним препаратов основано на блокаде противотранспорта натрия и хлора через люминарную мембрану начального сегмента дистальных извитых канальцев, где у здоровых реабсорбируется до 5-8% отфильтрованного натрия. Вследствие этого уменьшается объем плазмы и внеклеточной жидкости, падает сердечный выброс. В начале лечения регулирующие гуморальные и внутриклеточные механизмы поддерживают баланс между потреблением и экскрецией натрия, в то время как объем жидкости в организме снижается. Однако при длительной терапии он возвращается к норме, но падает периферическое сосудистое сопротивление. Сочетанное применение с тиазидными диуретиками ингибиторов АПФ потенцирует действие первых.

Тиазидные диуретики применяют для лечения артериальной гипертонии в виде монотерапии или используют чаще всего в комбинации с калийсберегающими диуретиками.

ГИДРОХЛОРТИАЗИД. Тиазидный диуретик с умеренным по силе и средним по продолжительности действием. Увеличивает экскрецию натрия, калия, хлора и воды, не оказывая первичного действия на кислотно-щелочной баланс. Диуретический эффект не зависит от нарушения кислотно-щелочного равновесия. Препарат потенцирует действие резерпина.

Гидрохлортиазид хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Аккумулируется в эритроцитах, где его в 3,5 раза больше, чем в плазме крови. При относительно коротком периоде полувыведения продолжительность гипотензивного эффекта - 12-18 часов. Гидрохлортиазид экскретируется более 95% в неизменном виде с мочой.

Диуретическое действие наступает через 1-2 часа и продолжается 6-12 часов. Препарат назначают внутрь во время или после еды по 25-100 мг/сут. однократно утром или двукратно в первой половине дня. Лечение может быть прерывистым и длительным. При лабильной

артериальной гипертонии применяют в небольших дозах (12,5-25 мг) раз в 1-2 недели. При более тяжелых формах Гидрохлортиазид принимают чаще, нередко приходится увеличивать и дозу. Показана диета, богатая калием и бедная поваренной солью.

При длительном лечении необходимо стремиться назначать минимальную эффективную дозу препарата.

У больных с почечной недостаточностью (при клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин) и уровнем креатинина в плазме выше 2,5 мг/100 мл гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики неэффективны и не назначаются.

ИНДАПАМИД - сульфаниламидный диуретик. Препарат следует принимать до еды.

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь. В крови он на 70-79% связывается с белками плазмы, обратимо с эритроцитами. T_{1/2} - около 14 часов. Индапамид интенсивно экскретируется в неизменном виде, лишь 7% лекарства - в виде метаболитов. T_{1/2} - 26 часов. При применении препарата больными с артериальной гипертонией и отеками наблюдается дозозависимый эффект.

Начало действия - через 2 часа после приема, продолжительность - 24-36 часов. При лечении индапамидом наблюдается не только натрийуретический эффект, но и периферическая вазодилатация без изменения сердечного выброса и количества сердечных сокращений. Препарат не влияет на функцию почек. Он не меняет спектр липидов, повышает синтез простагличина, то есть обладает вазопротективными свойствами.

Применяют в дозе 2,5 мг 1 раз в день, реже - при тяжелых формах артериальной гипертонии и отеком синдроме - по 2,5 мг 2 раза в день.

ХЛОРТАЛИДОН - сульфаниламидный диуретик со средним по силе и выраженным по длительности действием.

Хлорталидон абсорбируется после приема внутрь за 10 часов. Около 75,5% препарата в плазме крови находится в связанном с белком состоянии. Экскретируется в основном с мочой, а также с желчью. Калийуретический эффект его меньше, чем у гидрохлортиазидов.

Начало действия - через 1-2 часа после приема, продолжительность 2-3 суток. Хлорталидон назначают внутрь натошак по 50-200 мг 1 раз в день: поддерживающие дозы — 25-100 мг/сут.

КЛОПАМИД - сульфаниламидный диуретик со средним по силе и длительности действием. Диуретический эффект наступает через 1-3 часа после приема препарата и продолжается 8-24 часа. Препарат назначают по 20-40 мг 1 раз в день. Поддерживающая доза - 10-20 мг/сут. через день или ежедневно.

Основные побочные эффекты диуретиков: гипокалиемия, нарушение ритма сердца, изменение толерантности к углеводам.

Многочисленными исследованиями показано, что применение малых доз диуретиков так же эффективно, как и больших. В то же время побочные эффекты - такие, как гипокалиемия, гиперлипидемия и аритмии, существенно уменьшаются, а нередко и не выявляются. Однако следует подчеркнуть, что при применении малых доз эффект наступает медленнее - через 4 недели. Наиболее быстро его удастся достичь при приеме индапамида.

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Калийсберегающие диуретики препятствуют реабсорбции натрия в дистальной собирательной трубке, тем самым способствуя экскреции натрия и воды, и удерживают калий. АД понижается вначале за счет уменьшения объема плазмы и внеклеточной жидкости, а также снижения минутного объема сердца. В последующем эти параметры остаются нормальными, что сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

Калийсберегающие диуретики назначают для борьбы или предупреждения гипокалиемии и потенцирования действия других диуретиков. Чаще всего используются в комбинации с гидрохлортиазидом.

АМИЛОРИД.

Абсорбируется в желудочно-кишечном тракте на 15-20%, причем скорость абсорбции несколько увеличивается при голодании. Печеночной биотрансформации не подвергается, не связывается с белками плазмы. Период полувыведения - 6-9 часов.

Начало диуретического эффекта - через 2 часа, максимальный эффект - через 6-10 часов, продолжительность действия — до 24 часов. Амилорид назначается по 5-10 мг в день однократно, максимальная доза — 20 мг/сут. Имеются комбинированные препараты - амилорид в сочетании с гидрохлортиазидом или фуросемидом.

СПИРОНОЛАКТОН. Самостоятельно без других диуретиков в лечении артериальной гипертонии не используется.

Абсорбируется почти полностью, биодоступность - более 90%. В печени подвергается пресистемному метаболизму, 25-30% преобразуется в канренон. И спиронолактон, и его метаболит связываются с белками плазмы на 90%. Период полувыведения у спиронолактона и канренона зависит от кратности приема и составляет в среднем 19 часов при двукратном приеме и 12,5 часа при четырехкратном. Максимальный эффект развивается после приема нескольких доз через 3-5 дней. Элиминирует почками и с фекалиями в виде не измененного препарата и его метаболитов.

Действие — через 2—3 суток, начальные дозы - 25—200 мг/сут. на 2—4 приема. Максимальная доза - 75-400 мг/сут. У стариков метаболизм спиронолактона извращен, с чем связана большая частота побочных эффектов (гинекомастия).

Побочные эффекты: гиперкалиемия, нарушения пищеварения (наиболее характерные для спиронолактона). При длительном использовании высоких доз могут развиваться гинекомастия, нарушения функции ЦНС.

ТРИАМТЕРЕН.

Абсорбируется быстро, но только на 30-70%, около 67% связывается с белками плазмы. Период полувыведения - 5-7 часов, метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов. Преимущественный путь выведения - желчь, частично — почки.

Начало действия - через 1-2 часа, продолжительность — 7-9 часов. Начинают с 25-100 мг/сут. Обычная доза - 50 мг/сут. Имеются комбинированные препараты — триамтерен с гидрохлортиазидом (триампур).

При приеме доз триамперена выше 50 мг/сут. возможны тошнота и боли в эпигастрии, изменение цвета мочи и нефропатия.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Антагонисты кальция блокируют поступление ионов кальция в клетку, снижают превращение связанной с фосфатами энергии в механическую работу, уменьшая таким образом способность миокарда развивать механическое напряжение, снижая его сократимость. Действие этих средств на стенку коронарных сосудов ведет к их расширению (антиспастический эффект) и увеличению коронарного кровотока, а влияние на периферические артерии - к системной артериолярной дилатации, снижению периферического сопротивления, систолического и диастолического АД (гипотензивное действие).

Антагонисты кальция - это разные химические соединения. В одну группу входят производные дифенилалкиламина (верапамил, тиапамил); в другую, более многочисленную, - производные дигидропиридина (нифедипин, исрадипин, нимодипин, амлодипин и г. д.). Дилтиазем принадлежит к производным бензотиазепина.

Различают антагонисты кальция первого и второго поколений. К антагонистам кальция первого поколения относят обычные (быстрорастворимые) таблетки и капсулы нифедипина, верапамила и дилтиазема. Антагонисты кальция второго поколения

представлены новыми лекарственными формами нифедипина, верапамила и дилтиазема и их новыми производными.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

НИФЕДИПИН (таблетки и капсулы) - активный системный артериолярный дилататор, обладающий лишь незначительным негативным инотропным эффектом и практически не имеющий антиаритмических свойств. В результате расширения периферических артерий снижается АД, что вызывает незначительное рефлекторное учащение сердечных сокращений.

Нифедипин полностью метаболизируется в печени и выводится с мочой исключительно в виде неактивных метаболитов. Межиндивидуальные различия в скорости абсорбции определяются интенсивным эффектом первого прохождения через печень. У пожилых больных метаболизм нифедипина при первом прохождении через печень снижен, вследствие чего $T_{1/2}$ у них вдвое длиннее, чем у молодых пациентов. Эти различия, а также вероятность уменьшения церебрального кровотока из-за резкой периферической вазодилатации определяют начальную дозу нифедипина пожилым 5 мг/сут. При приеме внутрь препарат всасывается полностью. Биодоступность всех лекарственных форм - 40-60%. У больных циррозом печени $T_{1/2}$ увеличивается вследствие снижения активности фармакометаболизирующих ферментов, уменьшения печеночного кровотока и гипопротеинемии; наблюдается повышение свободной фракции препарата в крови. Все это диктует необходимость уменьшения его суточной дозы.

При сочетании нифедипина с пропранололом повышается биодоступность последнего из-за подавления метаболических превращений бета-адреноблокаторов при первом прохождении через печень.

Нифедипин может привести к повышению концентрации дигоксина. Ингибитор метаболизма циметидин, а также дилтиазем повышают концентрации нифедипина в крови.

При приеме внутрь нифедипина в виде быстрорастворимых препаратов в капсулах или таблетках период полувыведения близок к таковому при внутривенном введении. Начало действия препарата - через 30-60 мин. Гемодинамический эффект сохраняется 4-6 часов (в среднем 6,5 часа). Разжевывание таблеток ускоряет его действие. При сублингвальном применении эффект наступает через 5-10 мин, достигая максимума через 15-45 мин, что важно для купирования гипертонического криза. Применяют по 5-10 мг 3-4 раза в день.

Побочные эффекты: тахикардия, покраснение лица, чувство жара, отеки стоп (у трети больных).

ВЕРАПАМИЛ. Относится к производным фенилалкиламинов, оказывает не только вазодилатирующее, но и выраженное отрицательное инотропное действие, урежает ЧСС, обладает антиаритмическими свойствами. АД под влиянием препарата в обычных дозах (40-80 мг) снижается незначительно.

Несмотря на хорошую абсорбцию из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь (до 95%) биодоступность препарата низка и составляет 10-20%. Это объясняют высокой степенью связывания препарата с белками плазмы, а также интенсивным метаболизмом при первом прохождении через печень. Накопление основного препарата и его метаболитов в организме объясняет усиление эффективности при курсовом приеме верапамила. Период полувыведения - около 5 часов. Выводится препарат и его метаболиты почками (70% дозы) и желудочно-кишечным трактом. При длительном применении клиренс снижается в 2 раза, а период полужизни увеличивается в 1,5 раза, что обусловлено угнетением ферментных систем печени, метаболизирующих верапамил.

Действие после приема внутрь начинается через час, достигает максимума через 2 часа и продолжается до 6 часов. При внутривенном введении максимальный гипотензивный эффект - через 5 мин. При приеме препарата внутрь действие начинается через 1-2 часа и совпадает с максимумом концентрации в крови.

Внутрь препарат назначают вначале в дозе по 80-120 мг 3-4 раза в день, затем постепенно можно повысить до максимальной - 720 мг/сут.

Следует отметить, что различные суточные дозы верапамила (от 160 до 960 мг/сут.) обусловлены индивидуальными различиями в фармакокинетике. При длительном применении корректные (т. е. безопасные) дозы составляют 160 мг 2-3 раза в день.

Пожилым больным назначают более низкие дозы верапамила из-за уменьшения скорости метаболизма, печеночного кровотока и меньшей (на 25%) терапевтической концентрации препарата в крови.

Беременным верапамил назначают в дозе 360-180 мг/сут. для коррекции АД при артериальной гипертензии.

Побочные эффекты: брадикардия, нарушение атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, усугубление сердечной недостаточности.

ДИЛТИАЗЕМ. Препарат применяют при различных формах артериальной гипертензии. По фармакологическому эффекту он занимает промежуточное положение между нифедипином и верапамилем.

Дилтиазем угнетает функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость в меньшей мере, чем верапамил, а АД снижает меньше, чем нифедипин.

Воздействие лекарства на периферическое кровообращение зависит, в частности, от тонуса кровеносных сосудов. Как правило, препарат не влияет на нормальное АД, в большинстве случаев снижает повышенное давление, притом как систолическое, так и диастолическое.

Совместное применение с тиазидными диуретиками потенцирует гипотензивный эффект дилтиазема.

Принятый перорально, дилтиазем всасывается почти полностью. Из-за особенностей метаболизма его биодоступность равна приблизительно 45%. Около 80% препарата находится в плазме в связанном виде, но только 40% - с альбумином. Поэтому дигоксин, гидрохлортиазид, пропранолол, салициловая кислота, варфарин не оказывают никакого влияния на концентрацию свободного дилтиазема в плазме крови. T_{1/2} - около 3 часов. Препарат почти полностью метаболизируется, и только 0,1-4% его выделяется в неизменном виде.

Назначают по 90-120 мг 3-4 раза в сутки.

Дилтиазем не рекомендуется принимать во время беременности и кормления.

Нельзя применять верапамил, дилтиазем и нифедипин при кардиогенном шоке, сердечной недостаточности, дилтиазем и верапамил - при синдроме слабости синусового узла, нарушении атриовентрикулярной проводимости, брадикардии.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

Представлены новыми лекарственными формами нифедипина, верапамила, дилтиазема и их новыми производными.

Отличительная особенность - высокоспецифическое воздействие на отдельные органы и сосудистые русла, более мощное воздействие, чем у обычных таблеток и капсул, и меньшее число побочных эффектов.

Новые лекарственные формы - это таблетки замедленного высвобождения (SR, SL, ретард) и непрерывного высвобождения.

При приеме внутрь таблеток **НИФЕДИПИНА С ДВУХФАЗНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**, состоящего из двух компонентов (5 мг всасываются быстро, а

остальные 15 мг - в течение 8 часов), начало их действия наступает через 10-15 мин, а его продолжительность - 21 час. Внутрь назначают однократно по 20 мг.

Таблетки **НИФЕДИПИНА РЕТАРД - С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ** начинают свое действие через 60 мин и действуют в течение 12 часов. Их назначают по 10-20 мг 2 раза в день.

НИФЕДИПИН НЕПРЕРЫВНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ - специально разработанная терапевтическая система, обеспечивающая медленную регулируемую скорость высвобождения препарата с поддержанием его уровня в плазме крови в течение 30 часов после приема.

Суточная доза нифедипина непрерывного высвобождения соответствует суточной дозе лекарства в капсуле (60 или 90 мг) и принимается 1 раз в день при артериальной гипертонии и стенокардии напряжения и покоя. При приеме препаратов с замедленным высвобождением пожилыми $T_{1/2}$ также увеличивается в 1,5 раза, поэтому принимать их им следует в уменьшенных дозах.

По сравнению с обычными быстрорастворимыми таблетками и капсулами, при использовании которых концентрация в крови может колебаться от 15 до 70 нг/мл в течение 8 часов, нифедипин непрерывного высвобождения обеспечивает почти постоянную концентрацию в плазме крови (в среднем около 20 нг/мл) в течение суток.

В промежутки времени, когда при приеме обычных таблеток и капсул нифедипина концентрация препарата в крови падает, возникает так называемый уязвимый период с приступами стенокардии, тахикардии, нарушениями ритма сердца, покраснением лица, беспокойством.

Побочные эффекты от нифедипина непрерывного высвобождения возникают вдвое реже (6% больных), чем при назначении других лекарственных форм (12%).

ПРЕПАРАТЫ ВЕРАПАМИЛА С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ (slow release, ретард, изоптин SR) также имеют некоторые преимущества по сравнению с обычными таблетками. Так, из таблетки изоптин SR (ретард) верапамил высвобождается на 100% за 7 часов, а из капсул ретард мобилизуется 80% препарата за 12 часов. Этим достигаются увеличение продолжительности эффекта и сохранение постоянной терапевтической концентрации в крови. Однако преимущество перед обычными таблетками верапамила не столь велико, так как при длительном лечении, особенно у пожилых, и обычные таблетки назначаются 2 раза.

На больных артериальной гипертонией препараты верапамила с замедленным высвобождением оказывают гипотензивный эффект в дозе 120 мг 2 раза или 240 мг 3 раза в день либо в дозе 240-480 мг однократно.

АМЛОДИПИН - антагонист кальция второго поколения.

Наибольший эффект достигается у больных мягкой и умеренной гипертонией.

Биодоступность амлодипина - 60-65%. Всасывание происходит медленно, и пик концентрации достигается в пределах 6-12 часов. В крови он на 97,5% связан с белком. Метаболизм препарата осуществляется преимущественно в печени, где образуются неактивные метаболиты, экскретирующиеся с мочой. При длительном приеме амлодипина наблюдается постепенное увеличение его концентрации, и $T_{1/2}$ колеблется от 35 до 45 часов.

Больным артериальной гипертонией доза препарата должна быть 2,5-10 мг 1 раз в день.

У людей пожилого и старческого возраста клиренс препарата снижается, что требует уменьшения дозы.

Выявлено изменение фармакокинетики амлодипина у больных циррозом печени, что диктует необходимость коррекции их суточной дозы.

Заболевания почек не влияют на фармакокинетику препарата.

Побочные эффекты: редкие - отеки стоп, покраснение лица.

ИСРАДИПИН.

Биодоступность препарата - около 20%; абсорбируется он довольно быстро - через 1,6 часа наблюдается максимальная концентрация в крови. Исрадин подвергается интенсивному метаболизму вследствие первого прохождения через печень с образованием неактивных соединений, элиминирующихся с фекалиями и мочой. Около 96% препарата связано в крови с белком. T_{1/2} - 8 часов.

При артериальной гипертензии препарат назначают от 5 до 20 мг. Обычно доза, равная 5-7,5 мг, эффективна у 70-80% больных артериальной гипертензией. Гипотензивный эффект - 7-9 часов.

Через 2 недели появляются типичные для дигидропиридина побочные действия - отек стоп, покраснение лица.

Имеется пролонгированная форма препарата. При приеме больными пожилого и старческого возраста одинаковых доз лекарства, как и молодыми, концентрация препарата в крови более высокая. У больных циррозом печени концентрация исрадина в крови выше, что связано с изменениями фармакокинетики. При тяжелой почечной недостаточности падает биодоступность.

Противопоказания к назначению антагонистов кальция. Нифедипин не следует назначать при исходной гипотонии, синдроме слабости синусового узла, беременности. Верапамил противопоказан при нарушениях атриовентрикулярной проводимости, синдроме слабости синусового узла, выраженной сердечной недостаточности и артериальной гипотонии.

Контроль за лечением. О действии верапамила и дилтиазема судят по уровню АД и ЧСС. При длительном лечении необходимо следить за изменением интервала Р-Q на ЭКГ, поскольку он тормозит атриовентрикулярную проводимость. При лечении нифедипином следят за возможным учащением ЧСС, контролируют уровень АД и состояние периферического кровообращения.

При появлении отеков голеней необходимо уменьшить дозу нифедипина или назначить диуретики. Часто отеки проходят без изменения терапии при ограничении физической активности больного.

Сочетанное применение антагонистов кальция с другими средствами.

Бета-адреноблокаторы могут потенцировать брадикардию и нарушение атриовентрикулярной проводимости, вызываемые антагонистами кальция.

Гипотензивные средства и диуретики могут усиливать гипотензивный эффект антагонистов кальция.

Случаи передозировки антагонистов кальция пока неизвестны.

Побочные действия. Общие для антагонистов кальция побочные действия, связанные с периферической вазодилатацией, - гиперемия кожных покровов лица и шеи, артериальная гипотония, запоры.

При приеме нифедипина возможны тахикардия и отеки голеней и стоп, не связанные с сердечной недостаточностью.

Вследствие кардиодепрессивного действия верапамил может вызывать брадикардию, атриовентрикулярную блокаду и в редких случаях (при применении больших доз) - атриовентрикулярную диссоциацию.

Артериальная гипотония как побочный эффект развивается в основном при внутривенном введении препаратов.

Головные боли, приливы встречаются примерно в 7-10% случаев, запоры - в 20%, тошнота - в 3%, брадикардия (при применении верапамила и дилтиазема) - в 25%, тахикардия - в 10%, отеки стоп - у 5-15% больных.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Блокаторы бета-адренергических рецепторов нашли широкое распространение при лечении ряда терапевтических, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к назначению этой группы препаратов: стенокардия, артериальная гипертензия и нарушения ритма сердца.

Различают неселективные бета-адреноблокаторы, блокирующие бета-1- и бета-2-адренорецепторы (пропранолол, соталол, надолол, окспренолол, пиндолол), и селективные, имеющие преимущественно бета-1-ингибирующую активность (метопролол, атенолол). Некоторые из этих препаратов (окспренолол, алпренолол, пиндолол, ацебутолол, талинолол) обладают симпатомиметической активностью, что позволяет, хотя и не значительно, расширить сферу применения бета-адреноблокаторов при сердечной недостаточности, брадикардии, бронхиальной астме.

В результате блокады бета-адренорецепторов сердца снижается частота сердечных сокращений (ЧСС) и уменьшается сократительная способность миокарда (хинидиноподобное действие). Это приводит к уменьшению сердечного выброса. Снижение сократимости миокарда, торможение центральных адренергических влияний (для веществ, проникающих через ГЭБ) и антирениновое действие препаратов вызывают снижение систолического, а затем и диастолического давления.

При использовании неселективных (и селективных в больших дозах) бета-адреноблокаторов могут возникать спазм бронхов и гипергликемия вследствие блокады бета-2-адренорецепторов.

Для практического применения имеют значение следующие фармакологические особенности бета-адреноблокаторов: кардиоселективность, наличие симпатомиметической активности, хинидиноподобное действие и продолжительность эффекта.

Кардиоселективные препараты следует предпочесть при лечении больных стенокардией, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей, поражениями периферических артерий, сахарным диабетом. Средства, обладающие симпатомиметической активностью, в меньшей степени урежают частоту сердечных сокращений в покое, вызывая отрицательный хронотропный эффект (главным образом на высоте физической нагрузки), что имеет значение для больных стенокардией с склонностью к брадикардии.

При приеме внутрь бета-адреноблокаторы снижают АД в течение не скольких часов, стабильный же гипотензивный эффект наступает только через 2-3 недели.

Одно из привлекательных свойств бета-адреноблокаторов - постоянство их гипотензивного эффекта, который мало зависит от физической активности, положения тела, температуры и может поддерживаться при приеме достаточных доз препаратов в течение длительного времени (10 лет).

Применяя бета-адреноблокаторы в качестве гипотензивных средств, следует учитывать, что при этом отсутствует корреляция между концентрацией в крови, выраженностью и продолжительностью их гипотензивного действия. Поэтому рекомендуемые дозы, например, пропранолола при артериальной гипертензии обычно не превышают 240-480 мг/сут. Увеличение его доз редко вызывает усиление побочных действий.

При монотерапии пропранолол эффективен только у 50% больных с мягкой гипертензией. Чем выше возраст больных, тем она менее целесообразна.

Дозу бета-адреноблокаторов приходится подбирать индивидуально, руководствуясь получаемым клиническим эффектом, изменением ЧСС и уровнем АД. Подобранную дозу при отсутствии побочных явлений назначают длительное время в качестве поддерживающей терапии. Привыкания к бета-адреноблокаторам не наступает.

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПРОПРАНОЛОЛ - неселективный бета-адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности с непродолжительным действием.

Биодоступность таблеток пропранолола после приема внутрь — менее 30%, а при использовании, малых доз - еще меньше. Период полувыведения относительно короток - 2-3 часа. Из-за большой скорости метаболизма препарата при первом прохождении через печень его концентрации в плазме крови после приема одной и той же дозы могут различаться у разных пациентов в 7-20 раз. С мочой элиминируется 90% принятой дозы, в неизмененном виде - менее 1%. На распределение в организме пропранолола и, по-видимому, других бета-адреноблокаторов оказывает влияние ряд препаратов. В то же время сами бета-адреноблокаторы могут изменять метаболизм и фармакокинетику ряда лекарств.

Пропранолол назначают внутрь начиная с небольших доз - 10-20 мг, постепенно - особенно пожилым людям и при подозрении на сердечную недостаточность - в течение 2-3 дней доводя суточную дозу до эффективной (160-180-240 мг). Учитывая короткий период полувыведения препарата, для достижения постоянной терапевтической концентрации необходимо принимать пропранолол 4-5 раз в день. Лечение может быть длительным. Следует помнить, что высокие дозы препарата приводят к учащению его побочных эффектов. Для выбора оптимальной дозы необходимо регулярное измерение ЧСС и АД.

Отменять пропранолол рекомендуется постепенно, особенно при длительном приеме и использовании больших доз (на 50% дозы в течение одной недели), так как резкое прекращение его приема может вызвать сильный подъем АД.

НАДОЛОЛ - неселективный бета-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности. Отличается от остальных препаратов этой группы длительным действием и способностью улучшать функцию почек. Обладает более выраженной антиангинальной активностью, чем пропранолол.

Абсорбируется в среднем около 30% принятой внутрь дозы препарата. Только 18-21% связываются с белками плазмы. Пик концентрации надолола в крови после приема внутрь - через 3-4 часа. Период полувыведения - от 14 до 24 часов, что позволяет при лечении больных артериальной гипертензией назначать препарат 1 раз в день. Надолол не метаболизируется в организме человека. Этим объясняются длительный период полувыведения препарата и большая по сравнению с другими продолжительность фармакологических эффектов. Надолол выводится почками и кишечником в неизмененном виде. Полностью — через 4 дня после однократно принятой дозы.

Надолол назначают по 40-240 мг 1 раз в день. Стабильный уровень его концентрации в крови - через 6-9 дней приема.

ПИНДОЛОЛ - неселективный бета-адреноблокатор с симпатомиметической активностью.

Препарат вызывает менее выраженный отрицательный инотропный эффект в покое, чем пропранолол. Слабее, чем другие неселективные бета-адреноблокаторы, влияет на бета-2-адренорецепторы и потому безопаснее при бронхоспазме и сахарном диабете. В средних и тяжелых случаях артериальной гипертензии применяется совместно с диуретиками и другими гипотензивными средствами. Гипотензивный эффект пиндолола ниже, чем у пропранолола: начало действия - через неделю, а максимальный эффект - через 4-6 недель.

Имеется фиксированная комбинация пиндолола с диуретиком, клопамидом (бринальдиксом).

Пиндолол хорошо всасывается при приеме внутрь. Отличается высокой биодоступностью. Период полувыведения - 3-6 часов, бета-блокирующий эффект сохраняется в течение 8 часов. С белком соединяется около 57% принятой дозы. С мочой выделяются 80% препарата (40% в неизмененном виде), метаболиты его представлены в виде глюкуронидов и сульфатированных соединений. Недостаточность функции почек существенно не меняет константы элиминации и период полувыведения. Препарат проникает через ГЭБ и плаценту. По блокирующему действию 2 мг пиндолола эквивалентны 40 мг пропранолола.

Пиндолол применяют по 5 мг 3 раза в день, а в тяжелых случаях по 10 мг 3 раза в день. При необходимости препарат можно вводить внутривенно капельно по 0,4 мг; максимальная доза при внутривенном введении - 1-2 мг. Неселективные бета-адреноблокаторы совместимы с диуретиками, антиадренергическими препаратами, метилдопой, резерпином, барбитуратами, наперстянкой.

СЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

МЕТОПРОЛОЛ — селективный бета-адреноблокатор.

Гипотензивный эффект метопролола наступает быстро: систолическое давление снижается через 15 мин, максимально - через 2 часа и эффект продолжается 6 часов. Диастолическое давление стабильно снижается через несколько недель регулярного приема препарата.

Биодоступность его - 50%. Период полувыведения - 3-4 часа. Препарат подвергается интенсивному пресистемному метаболизму в результате первого прохождения через печень. С белками плазмы крови связывается лишь около 12% препарата. Метопролол быстро распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический барьер, обнаруживается в грудном молоке в более высокой концентрации, чем в плазме. Препарат активно метаболизируется, и 5—10% его в неизмененном виде выводится с мочой; два крупных метаболита также обладают бета-адреноблокирующей активностью. Бета-адреноблокирующая эффективность метопролола линейно зависит от дозы и прямо пропорциональна его концентрации в крови. При почечной недостаточности аккумуляции препарата в организме не происходит, а у больных циррозом печени метаболизм его замедляется, поэтому дозы следует уменьшать.

Метопролол назначают при артериальной гипертензии и стенокардии по 50-100 мг/сут., хотя для лечения применяют и дозы 150-450 мг/сут.

АТЕНОЛОЛ — селективный бета-адреноблокатор, не обладающий собственной симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. При лечении артериальной гипертензии может использоваться как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Абсорбируется приблизительно на 50% из желудочно-кишечного тракта. Пик плазменной концентрации - через 2-4 часа. Незначительно или вообще не метаболизируется в печени и элиминирует, преимущественно почками. Приблизительно 6-16% связываются с белками плазмы. Период полувыведения оральной формы - 6-7 часов как при разовом, так и при длительном назначении. При нарушении почечной функции (клубочковой фильтрации ниже 35 мл/мин) необходима коррекция дозы. После орального приема снижение сердечного выброса наступает уже через час, максимальный эффект - 2-4 часа, продолжительность - не менее 24 часов. Гипотензивный эффект, как и для всех бета-адреноблокаторов, не коррелирует с уровнем в плазме и развивается после постоянного приема в течение нескольких недель.

Маскирует клинические проявления тиреотоксикоза. При артериальной гипертензии начальная доза - 50 мг один раз в день в течение двух-трех недель. При необходимости дозу увеличивают до 100 мг один раз в день. Если и в этом случае эффект не достигнут, рекомендуют проводить комбинированную терапию с диуретиками или антагонистами кальция. Пожилым больным рекомендуется снизить суточную дозу.

Противопоказания к применению: нельзя применять бета-адреноблокаторы при выраженной брадикардии (менее 50 уд/мин), артериальной гипотонии (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.), тяжелой обструктивной дыхательной недостаточности, бронхиальной астме, астмоидных бронхитах, синдроме слабости синусового узла, нарушениях атриовентрикулярной проводимости.

Относительные противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет в стадии декомпенсации, нарушения периферического кровообращения, выраженная недостаточность кровообращения (при начальных проявлениях допускается назначение бета-адреноблокаторов в сочетании с диуретиками, сердечными гликозидами и нитратами), беременность.

Контроль за терапией бета-адреноблокаторами. Лечение бета-адреноблокаторами необходимо проводить под контролем следующих показателей. Частота сердечных сокращений через 2 часа после приема очередной дозы не должна быть меньше 50-55 уд/мин. Снижение АД контролируется появлением субъективных симптомов (головокружение, общая слабость, головная боль) или непосредственным его измерением. Удлинение интервала Р-Q на ЭКГ указывает на возникшие нарушения атриовентрикулярной проводимости.

Необходимо тщательно следить, не появились ли одышка, влажные хрипы в легких, контролировать сократительную функцию сердца с помощью эхокардиографии. При их появлении необходимо отменить препарат или уменьшить дозировку, добавить сердечные гликозиды и диуретики, что позволит предупредить развитие левожелудочковой недостаточности.

Взаимодействие бета-адреноблокаторов с другими лекарственными Препаратами. При совместном назначении бета-адреноблокаторов с резерпином или клонидином отмечается усиление брадикардии.

Средства для внутривенного наркоза повышают отрицательное инотропное, гипотензивное и бронхоспастическое действие бета-адреноблокаторов, что при оперативном лечении в ряде случаев требует отмены препарата.

Диуретики могут увеличивать токсичность бета-адреноблокаторов и их побочные эффекты (бронхоспазм, сердечная недостаточность).

Сердечные гликозиды могут потенцировать возникновение брадиаритмий и нарушений проводимости сердца.

Антикоагулянты и кортикостероиды усиливают антиаритмический эффект бета-адреноблокаторов.

Сами бета-адреноблокаторы устраняют некоторые побочные действия периферических вазодилататоров (в частности, тахикардию) и увеличивают антиаритмическую активность хинидина.

Несмотря на возможное потенцирование нежелательных эффектов бета-адреноблокаторов такими препаратами, как диуретики, сердечные гликозиды и некоторые другие, их комбинированное применение не исключается, а проводится под более тщательным контролем.

Побочные действия. При лечении бета-адреноблокаторами могут наблюдаться брадикардии, артериальная гипотензия, усиление левожелудочковой недостаточности, обострение бронхиальной астмы, атриовентрикулярная блокада различной степени, усиление синдрома Рейно и перемежающейся хромоты (вследствие изменения периферического артериального кровотока), гиперлипидемия, нарушения толерантности к углеводам, в редких случаях - нарушение половой функции.

При их приеме возможны сонливость, головокружения, снижение скорости реакции, слабость, депрессия.

ИНГИБИТОРЫ АПФ

К этой группе лекарств относятся препараты, блокирующие превращение неактивного пептида — ангиотензин I в активное соединение - ангиотензин II.

Ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) оказывают гипотензивное действие, мало влияя на сердечный выброс, ЧСС и скорость клубочковой фильтрации.

Ингибиторы АПФ приводят к снижению периферической артериальной резистентности у больных артериальной гипертензией при увеличенном или нормальном сердечном выбросе. Степень снижения АД одинакова в положении лежа и стоя и не изменяется при переходе в вертикальное положение. Однако у больных с объемзависимой гипертензией может проявиться ортостатическая реакция.

Гипотензивный эффект ингибиторов АПФ обусловлен подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) и предупреждением деградации брадикинина, который вызывает основную релаксацию гладких мышц сосудов, способствует продуцированию вазодилатирующих простаноидов и высвобождению из эндотелия одного или нескольких релаксирующих факторов.

Ингибиторы АПФ показаны больным с артериальной гипертензией в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами за исключением гипертонии, развившейся вследствие одностороннего стеноза почечной артерии единственной почки (абсолютное противопоказание) и двустороннего стеноза почечных артерий. С успехом применяют у больных, страдающих различными формами сердечной недостаточности и с диабетической нефропатией.

КАПТОПРИЛ. Действие разовой дозы наступает через 15-60 мин, максимальный эффект - через 60-90 мин. Длительность его зависит от дозы и составляет 6-12 часов. Для развития полного терапевтического эффекта требуется несколько недель постоянного приема.

После орального приема терапевтических доз каптоприл быстро всасывается и достигает пика концентрации в течение часа. Пища снижает абсорбцию на 30-40%, поэтому его надо давать за час до еды. Через 24 часа более 95% абсорбированного каптоприла выводится с мочой (40-50% в неизмененном виде). Около 25-30% препарата, циркулирующего в системном кровотоке, связывается с белками плазмы. Продолжительность периода полувыведения - менее 3 часов. При наличии ХПН снижение дозы требуется при клиренсе креатинина - 10-12 мл/мин.

Рекомендуемая начальная доза - 25 мг 2 или 3 раза в день. Если достаточный эффект не получен, дозу увеличивают вдвое. Максимальная доза - 450 мг/сут.

Больным с застойной недостаточностью кровообращения из-за риска гипотензии начальную дозу назначают 6,25 или 12,5 мг 3 раза в день.

ЭНАЛАПРИЛ. Начало действия - через час, максимум - через 4-6 часов, продолжительность - до 24 часов.

Абсорбция - приблизительно 60%, Прием пищи на нее не влияет. Является предшественной лекарственной формой, метаболизируется в печени путем гидролиза в активный метаболит - эналаприлат. Пик его концентрации - через 3-4 часа. Период полувыведения метаболита - 11 часов. Элиминация эналаприлата происходит только почечным путем, поэтому при ХПН (клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин) дозу необходимо уменьшить вдвое.

Рекомендуемая начальная доза при отсутствии почечной недостаточности больным артериальной гипертензией - 5 мг/сут., обычная - 10-15 мг.

Больным с сердечной недостаточностью следует начинать с 2,5 мг. Для развития полного терапевтического эффекта требуется несколько недель.

РАМИПРИЛ. Начало действия - 1-2 часа, максимум - 4-6 часов, продолжительность - около 24 часов.

Абсорбируется на 50-60%, присутствие пищи не уменьшает, но несколько замедляет абсорбцию. В результате биотрансформации образуется метаболит - рамиприлат, более активный, чем рамиприл. Пик концентрации рамиприла - в течение часа, а активного метаболита - через 3 часа. Период полувыведения после приема разовой дозы рамиприла - 5,1 часа, а его активного метаболита - 13-17 часов. Элиминирует 60% почками и 40% внепочечным путем. При клиренсе креатинина меньше 40 мл/мин начальную дозу снижают вдвое.

Рекомендуемая начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Обычные дозы - 2,5-20 мг/сут. Для развития полного терапевтического эффекта требуется несколько недель.

Противопоказания к применению ингибиторов АПФ: ангионевротический отек, в том числе и после применения любого из ингибиторов АПФ, а также беременность - после ее установления должны быть сразу же отменены.

Риск осложнений при использовании ингибиторов АПФ увеличивается при аутоиммунных заболеваниях, особенно системной красной волчанке, склеродермии, депрессии костного мозга.

У больных с трансплантированной почкой, билатеральным стенозом, стенозом в единственной почке возрастает риск развития почечной недостаточности.

При наличии почечной недостаточности требуется коррекция дозы.

Нарушения функции печени (для каптоприла, эналаприла) снижают метаболизм препаратов.

Осложнения и побочные эффекты ингибиторов АПФ. Редко, но встречается гепатотоксичность (холестаз и гепатонекроз).

Гипотензия развивается преимущественно у водо-солеозависимых больных и/или после длительной диуретической терапии, диеты с ограничением соли, диареи, рвоты или у больных на диализе.

Нейтропения (агранулоцитоз) развивается при применении высоких доз каптоприла больными с коллагенозами и нарушенной почечной функцией через 3-6 месяцев с начала лечения. Обычно количество лейкоцитов восстанавливается в течение трех месяцев после отмены лекарства.

Ангионевротический отек (внезапное нарушение глотания, дыхания, одутловатость лица, губ, рук, охриплость) - особенно при приеме начальной дозы - требует назначения другого препарата.

Изменение биохимических показателей (увеличение уровней мочевины, креатинина, калия плазмы и уменьшение натрия) происходит преимущественно у больных с нарушенной функцией почек.

Кашель (непродуктивный, персистирующий) возникает в течение первой недели, приступообразно, доводя до рвоты. Проходит через несколько дней после отмены препарата.

Взаимодействие ингибиторов АПФ с алкоголем, диуретиками, другими гипотензивными средствами приводит к значительному суммарному гипотензивному эффекту как при постоянном совмещении, так и при первом приеме, вызывая ортостатическую гипотензию между первым и пятым часами после приема. Для ее предупреждения рекомендуют отмену гипотензивных средств и диуретиков за 2-3 дня перед назначением ингибиторов АПФ. Возобновить лечение диуретиками можно позже, если появится необходимость.

Нестероидные противовоспалительные средства конкурентно взаимодействуют с ингибиторами АПФ, снижая гипотензивный эффект последних.

Калийсберегающие и калийзамещающие препараты способствуют развитию гиперкалиемии.

Эстрогены за счет задержки жидкости могут уменьшать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Комбинированное лечение ингибиторами АПФ с препаратами лития приводит к увеличению концентрации лития и литиевой интоксикации, особенно при одновременном применении диуретиков.

Симпатомиметики способны конкурентно снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Тетрациклины и антациды могут уменьшать абсорбцию некоторых ингибиторов АПФ.

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Для лечения больных артериальной гипертонией пользуются артериоларными и смешанными вазодилататорами. К первой группе лекарственных средств относится diazoxid, ко второй - нитропруссид натрия, нитроглицерин. Условно к смешанным вазодилататорам можно отнести альфа-адреноблокаторы (празозин и доксазозин).

Артериоларные вазодилататоры понижают общее периферическое сопротивление, воздействуя непосредственно на артериолы. Емкость венозных сосудов при этом не изменяется. Вследствие расширения артериол увеличиваются сердечный выброс, частота сердечбиений и сила сокращений миокарда. Это сопровождается возрастанием потребности миокарда в кислороде и может провоцировать появление симптомов коронарной недостаточности. Под влиянием возрастающей симпатической активности увеличивается секреция ренина. Препараты иногда способствуют задержке натрия и воды, развитию вторичного альдостеронизма и нарушению внутрпочечной гемодинамики. Смешанные вазодилататоры помимо этого вызывают также расширение вен с уменьшением венозного возврата крови к сердцу.

Комбинированное назначение вазодилататоров с диуретиками и особенно с бета-адренергическими блокаторами предотвращает развитие большинства нежелательных эффектов этих препаратов.

ДИАЗОКСИД - артериоларный вазодилататор. Внутривенное введение препарата больным артериальной гипертонией вызывает быстрое падение систолического и диастолического давления, увеличение сердечного выброса и тахикардию. Ортостатическая гипотония не развивается. Максимальный гипотензивный эффект - через 2-5 мин после внутривенного введения diazoxida, продолжается около 3 часов. Препарат вызывает задержку натрия и воды в организме, снижает скорость клубочковой фильтрации и экскрецию мочевой кислоты в канальцах. У больных с сердечной недостаточностью возможно появление отеков.

При гипертонических кризах diazoxid вводят быстро в течение 10-30 сек в дозе 75-300 мг. Максимальная доза - 600 мг. Вливание можно повторять до 4 раз в день.

При заболеваниях почек снижается связывание diazoxida с белком, поэтому необходимо уменьшать дозу вводимого препарата.

Diazoxid применяется для купирования гипертонического криза и противопоказан при расслаивающей аневризме сердца.

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ - артериоларный и венозный вазодилататор. Препарат снижает периферическое сопротивление (действие на артериолы) и повышает венозную емкость (действие на вены), уменьшая таким образом пост- и преднагрузки на сердце.

Гипотензивный эффект нитропруссид натрия сопровождается учащением сердцебиений без увеличения сердечного выброса (в отличие от диазооксида). При лечении этим препаратом почечный кровоток и клубочковая фильтрация не изменяются, а секреция ренина увеличивается.

Нитропруссид натрия назначают внутривенно. Его гипотензивный эффект развивается в первые 1-5 мин и прекращается через 10-15 мин после окончания введения. Эффект очень быстро и прямо коррелирует с дозой вводимого препарата, что требует постоянного контроля за АД.

Начальная доза препарата - 0,5-1,5 мкг/кг-мин, затем ее повышают на 5-10 мкг/кг-мин каждые 5 мин до достижения нужного эффекта. Нитропруссид натрия (50 мг) перед введением обязательно разводят в 500 или 250 мл 5%-ного раствора декстрозы. Скорость выражается количеством капель в минуту, поэтому лучше вводить его с помощью микрокапельницы с регулятором.

При почечной недостаточности препарат назначают с осторожностью из-за возможности накопления в крови тиоцианидов - метаболитов нитропруссид натрия.

ПРАЗОЗИН - селективный антагонист постсинаптических альфа-адреноблокаторов. Гипотензивный эффект не сопровождается повышением активности ренина. Рефлекторная тахикардия выражена в не большой степени в основном только при первом приеме препарата.

Празозин расширяет венозное русло, уменьшает преднагрузку, а также понижает системное сосудистое сопротивление, поэтому используется при застойной сердечной недостаточности. Препарат не влияет существенно на функцию почек и электролитный метаболизм, поэтому его можно назначать при артериальной гипертонии с нарушенной функцией почек и почечной недостаточностью. Гипотензивный эффект увеличивается при комбинации с тиазидными диуретиками.

Празозин по-разному абсорбируется у больных в зависимости от приема пищи и других индивидуальных особенностей. Биодоступность - 60%. Период его полувыведения — 3 часа, однако гипотензивный эффект, как и у других гипотензивных препаратов, не связан с уровнем лекарства в плазме и продолжается значительно дольше. Начинает действовать через 5-3 часа после приема внутрь. Празозин энергично метаболизируется; 85% его экскретируется с калом, 10% - с мочой и только 5% - в неизмененном виде. Имеется активный метаболит празозина, обладающий гипотензивным действием и способностью накапливаться в организме.

Препарат назначают начиная с небольших доз (0,5-1 мг) во избежание побочных эффектов (тахикардия, гипотензия), связанных с первым приемом. Доза постепенно увеличивается до 3-20 мг в день (в 2-3 приема).

Полный гипотензивный эффект наблюдается через 4-6 недель. Поддерживающая доза - в среднем 5-7,5 мг/сут.

Побочные действия. Постуральная гипотензия, головокружение, слабость, усталость, головная боль. В незначительной степени выражены сонливость, сухость во рту, импотенция. В целом препарат переносится хорошо.

ДОКСАЗОЗИН. Относится к длительно действующим антагонистам альфа-1-адренорецепторов, структурно близок к празозину. Блокада альфа-1-адренорецепторов периферических сосудов приводит к вазодилатации. Уменьшение периферического сосудистого сопротивления вызывает понижение среднего АД как в покое, так и при физической нагрузке. При этом увеличения частоты сердечных сокращений и сердечного выброса не происходит. Поскольку альфа-1-адренорецепторы представлены в простате, мочевом пузыре, наблюдается снижение сопротивления мочеоттоку. Доксазозин вызывает

уменьшение уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПОНП, незначительное увеличение ЛВП.

Все это важно для пациентов с гиперлипидемией и артериальной гипертензией, курильщиков, больных инсулин-независимым сахарным диабетом.

Биодоступность доксазозина — 62-69%, пик концентрации в крови - через 1,7-3,6 часа после приема внутрь. Препарат подвергается в организме 0-диметилированию и гидроксилированию, и метаболиты выводятся с фекалиями, а небольшая часть препарата — в неизменном виде с мочой и фекалиями. Конечный период полу-элиминации колеблется от 16 до 22 часов, и на него не влияют возраст, состояние функции почек, доза.

Применяют от 1 до 16 мг один раз в сутки, причем «эффект первой дозы» не выражен. При комбинированной терапии у резистентных больных результативность доксазозина повышается при сочетании с нифедипином, амлодипином, атенололом, каптоприлом, эналаприлом и хлорталидоном.

Побочные эффекты: головокружение, тошнота, головная боль.

ПРОЧИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

В эту группу лекарств, действующих преимущественно на центральные механизмы, регулирующие АД, входят препараты раувольфии (резерпин и раунатин), клонидин и метилдопа.

ПРЕПАРАТЫ РАУВОЛЬФИИ (резерпин, раунатин). Их действие сводится к прямому блокирующему действию на симпатическую нервную активность. Вызывают задержку натрия и воды.

Гипотензивный эффект развивается медленно - в течение нескольких недель. Даже при легких формах гипертонии снижение давления наблюдают лишь у 1/3 больных. Гипотензивный эффект усиливается при комбинации с диуретиками.

В настоящее время основное требование к гипотензивным средствам - улучшение качества жизни и ее продолжительности при длительном приеме этих препаратов. Во многом это определяется такими органопротективными свойствами гипотензивных средств, как регрессия гипертрофии левого желудочка сердца, уменьшение влияния аритмогенных стимулов, предупреждение нефроангиосклероза, антиатеросклеротическое и церебротективное действие.

На основании многочисленных и долголетних наблюдений во всем мире сформировалось мнение об отсутствии этих качеств у препаратов раувольфии. Более того, длительное лечение ими может неблагоприятно сказываться на качестве и продолжительности жизни больных артериальной гипертонией.

Побочные эффекты: наиболее часты депрессивные состояния, особенно у людей пожилого и старческого возраста. Сонливость, заложенность носа и увеличение массы тела наблюдают в 5-15% случаев. Кроме того, резерпин вызывает язвенные поражения ЖКТ, импотенцию, бронхоспазм, аритмии и отеки.

На Украине широкое распространение получили комбинированные препараты раувольфии: с дигидралазином — адельфан и мочегонным дихлортиазидом - адельфан эсидрекс, с добавлением калия хлорида - адельфан эсидрекс К, а также бринердин (или кристепин), состоящий из резерпина, дигидроэргокристина (альфа-адренопротектора) и диуретика - клонамида.

Действие этих лекарств в основном обусловлено наличием в них диуретиков. Присутствие же резерпина и дигидроэргокристина лишь увеличивает риск и число нежелательных побочных эффектов. Причем отмечается суммация побочных эффектов всех составляющих компонентов. Поэтому при наличии более эффективных и безопасных средств применение комбинированных препаратов раувольфии, особенно для лечения артериальной гипертонии у людей пожилого и старческого возраста, нецелесообразно.

КЛОНИДИН. Относится к стимуляторам адренергических рецепторов центрального действия. Вследствие стимуляции центральных альфа-адренорецепторов тормозится симпатическая активация из сосудодвигательного центра ЦНС, что приводит к снижению сердечного выброса, ЧСС и периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, он блокирует освобождение норадреналина и уменьшает уровень катехоламинов в плазме крови. Может задерживать натрий и воду. При приеме внутрь действие - через 30-60 мин, при аппликации под язык - через 10-15 мин и продолжается 2-4, реже - 6 часов.

По окончании действия наступает стимуляция симпатoadреналовой системы, и соответственно возможно резкое повышение АД. Существуют специальные трансдермальные формы клонидина, оказывающие эффект через сутки после наклеивания пластыря, продолжающийся до 7 дней. Приемлемы для длительного лечения больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

Побочные эффекты: сухость во рту, сонливость, импотенция. При резкой отмене препарата наблюдаются гипертонический криз, тахикардия, потливость, беспокойство. Препарат потенцирует действие алкоголя, седативных средств и депрессантов.

В сочетании с дигоксином может усиливать атриовентрикулярную блокаду.

В настоящее время в связи с краткостью действия и значительным числом побочных эффектов таблетки клонидина следует использовать лишь для купирования гипертонических кризов, рекомендуя прием под язык, где он быстро и полностью всасывается.

МЕТИЛДОПА. Механизм действия близок к клонидину. Применяют по 250 мг 3-4 раза в день (до 1500 мг/сут.). Препарат накапливается в организме. Гипотензивный эффект усиливается при совместном назначении с диуретиками.

При длительном лечении через 1,5-3 месяца наступает привыкание к препарату, и эффективность его снижается. При ХПН дозу метилдопы следует уменьшить.

При применении препарата с симпатомиметическими аминами и трициклическими антидепрессантами может развиваться гипертонический криз.

Токсичность галоперидола и лития резко повышается, если их назначают вместе с метилдопой.

Побочные эффекты: аутоиммунные миокардиты, анемии, гепатиты. Метилдопа потенциально гепатотоксична. Кроме того, отмечаются сонливость, сухость во рту, галакторея, импотенция.

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ

Подъемы АД, сопровождающиеся симптоматикой гипертонического криза, требуют безотлагательного терапевтического вмешательства.

Быстрое повышение диастолического давления (до 120 мм рт. ст. и более) создает реальную угрозу развития энцефалопатии. В этом случае необходимо быстро ликвидировать периферическую вазоконстрикцию, гиперволемию и церебральные симптомы (судороги, рвота, возбуждение и т. д.).

Средства первого выбора в этих ситуациях: быстродействующие вазодилататоры - нитропруссид, diazoxid (гиперстат); ганглиоблокаторы (арфонад, пентамин); диуретики (фуросемид, этакриновая кислота).

Нитропруссид и арфонад обычно вводят тяжелобольным в условиях палат интенсивного наблюдения при тщательном контроле за уровнем АД, так как небольшая передозировка препаратов может вызвать коллапс.

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ - артериальный и венозный вазодилататор прямого действия. Используется практически при всех формах гипертонических кризов. Он снижает АД быстро, его дозы в процессе инфузии легко подбирать, действие прекращается в течение 5 мин после окончания введения.

При менее тяжелых кризах эффективное и надежное снижение АД вызывает внутривенное введение diazoxida.

Нитропруссид натрия вводят в/в (50 мг в 250 мл 5%-ного раствора глюкозы начиная с 0,5 мкг/кг/мин (примерно 10 мл/час). Как правило, достаточна скорость введения 1-3 мкг/кг/мин, максимальная - 10 мкг/кг/мин.

Гипотензивный эффект при лечении нитропруссидом натрия более выражен у принимающих другие гипотензивные средства. Наблюдение за больным в ходе инфузии требует особой тщательности, поскольку возможно резкое падение АД.

Инфузия препарата, продолжающаяся более 24 часов, его применение в высоких дозах, почечная недостаточность способствуют накоплению тиоцианата - токсического метаболита нитропрусида. Его действие может проявляться шумом в ушах, нечеткостью зрительных образов, бредом.

Накоплению цианидов способствует нарушение функции печени. Эти метаболиты вызывают метаболический ацидоз, одышку, тошноту, рвоту, головокружение, атаксию и обмороки. Необходим мониторинг их уровня в крови при длительном введении нитропрусида натрия (концентрация тиоцианата не должна превышать 10 мг%). При отравлении им применяют инфузию нитритов и тиосульфата, в тяжелых случаях - гемодиализ.

НИТРОГЛИЦЕРИН в виде продолжительной в/в инфузии можно использовать в случаях, когда применение нитропрусида натрия имеет относительные противопоказания: например, при тяжелой ИБС, выраженной печеночной или почечной недостаточности. Начальная скорость введения - 5-10 мкг/мин; в дальнейшем дозу постепенно повышают под контролем АД, при необходимости - до 200 мкг/мин и даже более (в зависимости от клинического эффекта).

Нитроглицерин предпочтителен при умеренной АГ у больных с острой коронарной недостаточностью или после операции коронарного шунтирования, так как улучшает газообмен в легких и коллатеральный коронарный кровоток.

Нитроглицерин сильнее, чем нитропруссид, снижает преднагрузку, чем посленагрузку. Его не следует назначать при инфаркте миокарда нижней локализации с распространением на правый желудочек, поскольку состояние таких больных в большой степени зависит от величины преднагрузки, определяющей возможность поддержания достаточного сердечного выброса.

ЛАБЕТАЛОЛ можно вводить парентерально при выраженной АГ или гипертонических кризах даже больным острым инфарктом миокарда. Струйное в/в введение 20 мг препарата и повторные в/в вливания по 20-80 мг каждые 10 мин (максимальная общая доза - 300 мг) позволяют быстро нормализовать АД. Максимальное действие после каждого в/в введения наступает в течение 5 мин.

При необходимости применяют постоянную в/в инфузию со скоростью 1-2 мг/мин (максимальная доза - 2400 мг/сут.).

Иногда при в/в введении наблюдается ортостатическая артериальная гипотония, сопровождаемая клиническими симптомами, поэтому лечение надо проводить в положении больного лежа. Период полувыведения лабеталола при в/в введении - 5-8 часов, в связи с чем инфузию необходимо прекратить до начала приема лабеталола внутрь.

Первую дозу внутрь дают только тогда, когда после прекращения инфузии начинает повышаться АД в положении лежа. Начальная доза при приеме внутрь - 200 мг, далее - по 200-400 мг через 6-12 часов в зависимости от АД. Следует соблюдать такие же меры предосторожности, как при назначении бета-адреноблокаторов.

ДИАЗОКСИД, ГИДРАЛАЗИН, АМИНАЗИН и ТРИМЕТАФАН в настоящее время используются при гипертонических кризах достаточно редко.

Внутримышечное введение гидралазина применяется для лечения пре-эклампсии. В этом случае для дальнейшего снижения АД и предотвращения задержки соли и воды в организме часто бывает необходимо введение в вену фуросемида.

Показания к внутривенному капельному или струйному введению аминазина строго индивидуальны, так как действие этого препарата не всегда управляемо: он может угнетать дыхательный центр, вызывать тахикардию и чрезмерное падение АД, а при атеросклерозе церебральных сосудов - усиливать нарушения внутримозговой циркуляции крови. В ряде

случаев аминазин назначают с осторожностью, чтобы снять рвотный рефлекс и уменьшить возбуждение.

Фармакотерапия осложненного гипертонического криза

Осложнения криза	Рекомендуемые лекарственные средства	Противопоказанные лекарственные средства
Энцефалопатия, эклампсия, мозга	Нитропруссид, изосорбида динитрат (нитросор-Резерпин, гидралазин, отекбид), диазоксид (гиперстат), арфонад, фуросемид, бензогексонии, аминазин, сульфат магния, дибазол, диазепам, нифедипин (коринфар)	
Застойная сердечная недостаточность, отек легких	Нитропруссид, изосорбида динитрат, фуросемид, пентамин, нифедипин	Гидралазин, диазоксид, клофелин
Почечная недостаточность	Гидралазин (апрессин), фуросемид, допегит	Диазоксид (гиперстат), арфонад
Расслаивающая аневризма аорты	Нитропруссид, арфонад	Диазоксид, гидралазин
При беременности	Гидралазин, фуросемид, допегит	Ганглиоблокаторы

Для устранения судорог и усиления диуреза внутримышечно или внутривенно медленно вводят **РАСТВОР СУЛЬФАТА МАГНИЯ**. Препарат показан при эклампсии беременных. Однако в больших дозах может угнетать дыхательный центр. В этом случае антидотом является 10% раствор хлорида кальция (10 мл в/в).

При угрозе кровоизлияния в мозг может быть полезно внутривенное введение **ДИБАЗОЛА** (5,0-10 мл 0,5%-ного раствора). Однако даже в больших дозах дибазол не может рассматриваться как ведущее средство лечения при гипертонических кризах, так как его гипотензивного действия во многих случаях явно недостаточно.

То же можно сказать и по поводу инъекций **ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА, НО-ШПЫ** и других веществ, оказывающих спазмолитическое действие, но слабо влияющих на системное АД.

При гипертоническом кризе, сопровождающемся отеком легких или протекающем на фоне застойной сердечной недостаточности, показаны быстродействующие препараты, снижающие как пост-, так и преднагрузку (нитропруссид, пентамин).

Для уменьшения гиперволемии назначают внутривенно фуросемид.

При отеке легких и застойной сердечной недостаточности противопоказаны гипотензивные препараты, увеличивающие нагрузку на сердце или снижающие сердечный выброс, - гидралазин, диазоксид, клофелин, альфа-адреноблокаторы.

Лечение гипертонического криза на фоне почечной недостаточности направлено на уменьшение гиперволемии и вазоконстрикции. Предпочтение отдают препаратам, усиливающим почечный кровоток, - гидралазину, допегиту.

Те же препараты применяют и при повышении давления у беременных (гидралазин, допегит, фуросемид).

Снижение АД при расслаивающей аневризме аорты как ургентной ситуации проводят быстродействующими препаратами - нитропруссидом или арфонадом. Вазодилататоры - диазоксид и гидралазин, увеличивающие нагрузку на сердце, в этой ситуации противопоказаны.

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Их успешно используют для лечения гипертонических кризов в случаях, когда необходимо умеренно быстрое, но не экстренное снижение АД, особенно в амбулаторных условиях и чаще - при неосложненном гипертоническом кризе.

НИФЕДИПИН под язык применяют при гипертонических кризах, требующих постепенной нормализации АД. Его действие начинается в течение первых 30 мин после приема.

Имеются сведения о возникновении ишемии миокарда при приеме нифедипина под язык, что заставляет соблюдать осторожность у больных ИБС или если на ЭКГ имеются признаки выраженной гипертрофии левого желудочка сердца.

Капсулу с нифедипином (10 мг) разжевывают или разламывают и рассасывают. Продолжительность действия нифедипина, принятого под язык, - 4-5 часов. В это время можно начать лечение средствами, обладающими более длительным действием.

К проявлениям побочного действия нифедипина относятся приливы и ортостатическая гипотония.

КЛОНИДИН назначают по 0,2 мг на первый прием, далее по 0,1 мг каждый час до общей дозы 0,7 мг или снижения АД не менее чем на 20 мм рт. ст.

АД измеряют каждые 15 мин в течение первого часа, каждые 30 мин - в течение второго часа и далее каждый час.

Через 6 часов дополнительно назначают диуретик, а интервалы между приемами клонидина увеличивают до 8 часов. При такой схеме может наблюдаться выраженный седативный эффект.

КАПТОПРИЛ (капотен) также используют для купирования гипертонического криза. Принимают по 6,5-50 мг внутрь. Действие начинается через 15 мин и продолжается 4-6 часов.

Смешанный адреноблокатор - **ЛАБЕТАЛОЛ** назначают по 200-400 мг внутрь. Действие начинается через 30-60 мин и продолжается около 8 часов.

Литература

1. Лечение болезней сердца и сосудов. Малая Л.Т. – Харьков, ВШ, 1982.
2. Лекарственные средства. Машковский М.Д. – М., Медицина, 1984.
3. Лечение болезней внутренних органов. Огороков А.Н. – Витебск, Белмедкнига, 1998.
4. Внутренние болезни. Комарова Ф.И. – М., Медицина, 1990.
5. Внутренние болезни. Латогуз И.К. – Харьков, 1994.