

Краевое государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение "Рубцовский медицинский колледж"

**МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ТЕОРЕТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ**

по учебной дисциплине «Фармакология»

**Тема: «Средства, влияющие на сердечно – сосудистую систему»**

**Специальность: 31.02.01 Лечебное дело**

**Рубцовск, 2021**

**Разработал преподаватель: Потолова Алина Сергеевна.**

## Методическая разработка теоретического занятия для преподавателя

**Тема:** Средства, влияющие на сердечно – сосудистую систему.

**Организационная форма:**

Теоретическое занятие – 2 часа (90 мин.)

**Цели и задачи:**

- **образовательная:** сформировать знания и представление по определениям: сердечные гликозиды; противоаритмические средства; антиангинальные средства; средства, применяемые при коронарной недостаточности; средства, применяемые при инфаркте миокарда; обезболивающие, противоаритмические препараты, пресорные средства, сердечные гликозиды, антикоагулянты и фибринолитические средства; гипотензивные (антигипертензивные) средства.

- **развивающая:** формировать умение систематизировать, обобщать, выделять главное; развивать коммуникативные умения: вести дискуссию, слушать и слышать собеседника; развивать умение работать с текстом, делать выводы, анализировать информацию, совершенствовать все виды речевой деятельности; повысить общую грамотность.

- **воспитательная:** создание атмосферы доброжелательности, воспитание чувства ответственности, уважения друг к другу, уверенности в себе, взаимопонимания, умения осуществлять самоконтроль, формировать умение отстаивать собственную позицию, воспитывать трудолюбие и прилежание, чувство ответственности за всех и за каждого; умение объективно оценивать ответы своих товарищей, конкурировать с партнерами, коллегиально принимать решение.

**Форма работы:** коллективная.

**Тип занятия:** комбинированный

**Вид традиционного занятия:** урок.

**Место проведения:** аудитория

**Оснащение занятия:**

**Средства обучения:**

- учебники
- методическая разработка

**Средства контроля:**

- задания в тестовой форме

### Интеграция темы

**Межпредметные связи.**

**Истоки:**

1. Анатомия и физиология
2. Основы патологии.
3. Фармакология.

**Внутрипредметные связи.**

**Истоки:**

1. Основы общей фармакологии.

**Выход:** практическая деятельность медсестры.

**Методы проведения:** информационно – развивающий.

**План проведения теоретического занятия –  
комбинированного урока.**

**Тема:** Средства, влияющие на сердечно – сосудистую систему.

<b>Название</b>	<b>Описание</b>	<b>Цель</b>	<b>Время</b>
<b>1.Организационные вопросы</b>	Контроль формы одежды. Отметка присутствующих на занятиях. Объяснить тему и определить цели занятия.	Подготовить студентов к работе, мобилизовать внимание.	2 мин.
<b>2.Вводное слово.</b>	Раскрыть важность и актуальность проблем.	Активизировать мыслительную деятельность студентов, подготовить к работе.	3 мин.
<b>3. Контроль исходного уровня знаний</b>	Проводится тестовый контроль по предыдущей теме: «Средства, влияющие на функции органов дыхания». (Приложение №1)	Закрепление пройденного материала, корректировка знаний, подготовка к практической деятельности.	15 мин.
<b>3. Изучение нового материала.</b>	Преподаватель поэтапно освещает ключевые вопросы по теме: 1. Сердечные гликозиды (дигоксин, целанид, строфантин К, коргликон). Растения, содержащие сердечные гликозиды. Избирательное действие сердечных гликозидов на сердце. Влияние на силу и ритм сердечных сокращений, проводимость, автоматизм. Эффективность при сердечной недостаточности. Различия между отдельными препаратами. Токсическое действие сердечных гликозидов и меры по его предупреждению. 2. Противоритмические средства (хинидин, новокаин, амид, лидокаин (ксикаин), анаприлин, верапамил). Средства, применяемые при тахикардиях и экстрасистолии.	Приобретение новых знаний, представлений	60 мин

	<p>Особенности действия и применения мембраностабилизирующих средств, адrenoблокаторов и блокаторов кальциевых каналов (верапамил). Использование препаратов калия, их побочное действие.</p> <p>3. Антиангинальные средства.</p> <p>4. Средства, применяемые при коронарной недостаточности (нитроглицерин, анаприлин, верапамил, нифедипин, дилтиазем). Средства, применяемые для купирования и предупреждения приступов стенокардии.</p> <p>Принцип действия и применения нитроглицерина. Препараты нитроглицерина длительного действия – сустак – форте, нитрогранулонг и др. Использование при стенокардии <math>\beta</math>-адrenoблокаторов, блокаторов кальциевых каналов.</p> <p>5. Средства, применяемые при инфаркте миокарда:</p> <p>6. Обезболивающие, противоаритмические препараты, прессорные средства, сердечные гликозиды, антикоагулянты и фибринолитические средства.</p> <p>7. Гипотензивные (антигипертензивные) средства (Клофелин, метилдофа, пентамин, резерпин, анаприлин, дибазол, магния сульфат, дихлотиазид, каптоприл, эналаприл, лозартан).</p> <p>Классификация. Гипотензивные средства центрального действия. Показания к применению ганглиоблокаторов. Особенности гипотензивного действия симпатолитиков и адrenoблокаторов. Гипотензивные средства миотропного действия. Применение при гипертонической болезни диуретических средств. Комбинированное применение гипотензивных препаратов. Побочные эффекты.</p> <p>(Приложение №2)</p>		
4. Заключение	<p>Итог: Объявление темы следующей лекции: «Средства, влияющие на водно – солевой баланс (диуретики)».</p> <p>Задание на дом: Материалы лекции. Учебник В.М.Виноградов и др. «Фармакология с рецептурой», стр.510-587.</p>	Выяснение степени достижения цели	10 мин

	<p>Используя учебное пособие в тетрадь записать лекарственную форму, путь введения, дозу и кратность введения для взрослого человека, показания к применению, побочные действия и противопоказания для препаратов:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. коргликон</li> <li>2. верапамил</li> <li>3. нифедипин</li> <li>4. метилдофа</li> <li>5. энатаприл</li> </ol> <p>Выписать рецепты из выше перечисленных препаратов.</p>		
--	---	--	--

### **Список использованной литературы:**

**Основная:**

1. Виноградов В.М. Фармакология с рецептурой. Санкт-Петербург. Спец. Лит.,2017 стр.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М. Медицина 2018
3. Харкевич Д.А. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии МИА 2018стр 175
4. И.В. Сазонова Практикум по фармакологии Ростов-на Дону 2015 стр125

**Дополнительная:**

1. Гаевый М.Д. , Петров В.И., Гаевая Л.М., Давыдов В.С. Фармакология с рецептурой: учебник. 2017.
2. Созонава И.В., Скорохватова Г.Л. Практикум по фармакологии, учебное пособие, 2015.

## Приложение 1

Задания в тестовой форме по дисциплине «Фармакология»  
**Тема: «Средства, влияющие на функции органов дыхания».**

1. К группе аналептиков относится:

- а) аминазин
- б) феназепам
- в) амитриптилин
- г) кордиамин

2. Противокашлевое средство, обладающее наркотическим действием:

- а) коделак
- б) стоптуссин
- в) либексин
- г) бронхолитин

3. Противокашлевое средство, не обладающее наркотическим действием:

- а) коделак
- б) терпинкод
- в) либексин
- г) кодеина фосфат

4. Отхаркивающим муколитическим действием обладает:

- а) кодеин
- б) либексин
- в) бромгексин
- г) эуфилли

5. Отхаркивающим секретолитическим действием обладает:

- а) коделак
- б) либексин
- в) бромгексин
- г) настой травы термопсиса

6. Препараты группы бронхолитиков:

- а) расширяют бронхи
- б) оказывают противокашлевое действие
- в) оказывают отхаркивающее действие
- г) возбуждают дыхание

7. К группе бронхолитиков относится:

- а) калия иодид

- б) натрия гидрокарбонат
- в) эуфиллин
- г) бромгексин

8. Для внутривенного введения эуфиллин растворяют в:

- а) 0.5% растворе новокаина
- б) физиологическом растворе
- в) воде для инъекций
- г) 0.25% растворе новокаина

9. Основной путь введения препаратов для купирования приступа астмы:

- а) внутримышечно
- б) внутрь
- в) ингаляционно
- г) сублингвально

10. Эуфиллин при приступе астмы вводится:

- а) внутрь
- б) ингаляционно
- в) внутривенно
- г) подкожно

11. Сальбутамол при приступе астмы вводится:

- а) внутрь
- б) ингаляционно
- в) внутривенно
- г) подкожно

12. Профилактика побочного действия карманных ингаляторов:

- а) тщательно прополоскать рот
- б) запить соком
- в) выпить немного воды
- г) принимать после еды

Эталон ответов

на задания в тестовой форме для контроля конечного уровня знаний студентов по теме:

**«Средства, влияющие на функции органов дыхания».**

- 1-г
- 2-а
- 3-в
- 4-в
- 5-г
- 6-а
- 7-в
- 8-б
- 9-в
- 10-в
- 11-б
- 12-а



**Лекционный материал на тему:  
«Средства, влияющие на сердечно - сосудистую систему»**

**Сердечные гликозиды.**

Сердечные гликозиды - сложные безазотистые соединения растительной природы, обладающие избирательным воздействием на сердце, которое реализуется, главным образом, через выраженный кардиотонический эффект.

Препараты данной группы обладают определенным достоинством:

- они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая наиболее экономную и, вместе с тем, эффективную деятельность сердца.

Вследствие этого оправдано применение этих средств для лечения больных с сердечной недостаточностью различной этиологии.

К растениям, содержащим сердечные гликозиды (всего их, примерно 400), относят, прежде всего, разные виды наперстянки. Это растение получило свое название из-за цветков, которые схожи с наперстком. Наперстянок, содержащих сердечные гликозиды много, но к настоящему времени изучена химическая структура 13 сердечных гликозидов из 37 разновидностей наперстянки.

В медицинской практике наиболее широко применяют препараты сердечных гликозидов, получаемых из следующих растений этого рода:

- наперстянка пурпурная (красная), *Digitalis purpurea*. Сердечный гликозид - дигитоксин.

- наперстянка шерстистая, *Digitalis lanata*. Препараты сердечных гликозидов - дигоксин, целанид (изоланид, лантозид).

Кроме того, сердечные гликозиды могут быть получены из других растений :

- из семян африканской многолетней лианы, *Strophanthus gratus* и *Strophanthus Kombe*) получают строфантин (-G или -K соответственно);

- из ландыша майского (*Convallaria majalis*) получают препарат коргликон, содержащий конваллязид и конваллятоксин;

- из горичвета весеннего (*Adonis vernalis*) получают препараты (адонизид, настой травы горичвета), в состав которых входит сумма гликозидов (цинарин, адонитоксин и др. )

Сердечные гликозиды - кардиотонические средства. Их действие необходимо отличать от кардиостимуляторов (например, адреномиметиков), под влиянием которых на ЭКГ будет регистрироваться усиление и учащение сердечных сокращений. На фоне сердечных гликозидов при усилении сердечных сокращений отмечается урежение последних.

**Фармакокинетика сердечных гликозидов**

Чем менее полярна молекула гликозида, тем она лучше растворяется в липидах и всасывается из ЖКТ и наоборот. Поэтому:

- строфантин практически не всасывается из кишечника;
- дигоксин и целанид всасывается на 30%;
- дигитоксин - всасывается на 100%. Различия в интенсивности всасывания сердечных гликозидов из ЖКТ определяют выбор пути введения этих препаратов в организм:

- полярные сердечные гликозиды вводят только парентерально;
- неполярные сердечные гликозиды назначают внутрь;
- относительно полярные - энтерально и парентерально.

В плазме крови препараты этой группы могут быть связанными с альбуминами или циркулировать в свободном состоянии. Полярные гликозиды практически не связаны с белками плазмы, а неполярные почти целиком связаны с ними (дигитоксин, например, связывается с белками на 97%).

Связанная фракция гликозидов в ткани не поступает, но ее величина может быть ниже обычной при снижении содержания белка в плазме крови (заболевания печени, почек), при наличии в крови эндогенных (свободные жирные кислоты) или экзогенных (бутадиион, сульфаниламиды и др. ) средств.

Полярные сердечные гликозиды не проникают в соединительную ткань, поэтому концентрация строфантина, дигоксина в крови повышена у лиц с ожирением, а также у пожилых людей (поддерживающая доза должна быть значительно меньшей).

Свободная фракция сердечных гликозидов поступает почти во все ткани, но особенно в миокард, печень, почки, скелетные мышцы, головной мозг. Особенно интенсивно препараты накапливаются в миокарде. Основная направленность действия сердечных гликозидов объясняется высокой чувствительностью тканей сердца к этой группе лекарств.

Кардиотропный эффект наступает вслед за созданием в миокарде необходимых концентраций сердечных гликозидов. Скорость развития эффекта зависит как от легкости проникновения действующих веществ через клеточные мембраны, так и от связывания с белками плазмы крови. Эффект строфантина развивается через 5-10 минут после введения, дигоксина - через 30-40 минут (при внутривенном введении). После приема через рот эффект дигоксина отмечается через 1, 5 -2 часа, а дигитоксина - через 1-1,5 часа. Чем больше и прочнее связываются сердечные гликозиды с белками (особенно прочно дигитоксин, совсем легко - строфантин и конваллятоксин), тем дольше продолжается их действие.

Длительность эффекта препаратов этой группы определяется также и скоростью их элиминации. Полярные гликозиды выводятся в основном почками в неизменном виде, а неполярные подвергаются биотрансформации в печени.

За сутки из организма элиминирует не вся доза сердечного гликозида:

- строфантина и конваллятоксина - 45-60%;
- дигоксина и целанида - 30-33%;
- дигитоксина (в начале лечения) - 7-9%.

Большая часть введенной дозы (различный объем у разных гликозидов) остается в организме, что и является причиной их кумуляции-накопления в организме при повторных введениях. При этом, чем продолжительнее действуют сердечные гликозиды, тем значительнее кумуляция (материальная кумуляция, то есть накопление самого

сердечного гликозида в организме). Наиболее выраженная кумуляция отмечена при использовании дигитоксина, что связано с медленно протекающими процессами инактивации и выведения дигитоксина из организма (период полувыведения равен 160 часов). Примерно 7/8 введенной дозы строфантина выводится в первые 24 часа, поэтому при его использовании кумуляция выражена незначительно.

Сердечные гликозиды в ЖКТ связываются адсорбирующими, вяжущими, антацидными средствами. Максимальная биодоступность наблюдается при пониженной моторике ЖКТ, а при гиперацидных состояниях и отеке слизистых происходит снижение всасывания препаратов.

Показания к применению:

1. Как средство скорой помощи при острой сердечной недостаточности. С этой целью лучше всего назначать внутривенно быстро действующие гликозиды (строфантин, коргликон . )

2. При хронической сердечной недостаточности. В данном случае целесообразнее назначать длительно действующие гликозиды (дигитоксин, дигоксин).

3. Сердечные гликозиды 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 сердечные гликозиды применяют в стадии компенсации у больных с пороком сердца перед предстоящей обширной хирургической операцией, перед родами и т. д.

### **Фармакологические особенности сердечных гликозидов**

Каждый из препаратов группы сердечных гликозидов имеет определенные отличия. Это касается активности, скорости развития эффекта, его продолжительности, а также фармакокинетики препарата.

В медицине применяют препараты из разных видов наперстянки: наперстянки пурпурной (*Digitalis purpurea*), наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*), наперстянки ржавой (*Digitalis ferruginea*).

*ДИГИТОКСИН* (*Digitoxinum*; таб. по 0, 0001 и ректальные суппозитории по 0, 15 мг) - гликозид, получаемый из разных видов наперстянки (*D. purpurea*, *D. lanata*). Белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде. При приеме внутрь всасывается почти полностью. В крови препарат на 97% связывается с белками плазмы. В отличие от других сердечных гликозидов, связь с белками у дигитоксина наиболее прочная. В связи с этим, препарат начинает действовать не сразу. После приема таблетки дигитоксина кардиотропный эффект начинает проявляться через два часа и достигает максимума через 4-6-12 часов. В нашей стране дигитоксин выпускается только в таблетках и в свечах, за рубежом этот препарат существует и в форме раствора для инъекций.

В печени дигитоксин подвергается биотрансформации. В результате образуется до 24 различных метаболитов, в том числе 7 активных. Элиминирует препарат очень

медленно - около 8-10% в течение суток, следовательно обладает огромной способностью к кумуляции. Это связано с медленно протекающими процессами инактивации и выведения препарата из организма (период полувыведения равен 160 часов). Поэтому выраженное действие препарата отмечается в течение 1-3 дней, а длительность терапевтического эффекта после прекращения назначения поддерживающих доз равна 14-21 дню. Это самый медленно и длительно действующий сердечный гликозид.

Показания к применению:

1. При хронической сердечной недостаточности, особенно при склонности к тахикардии, но на фоне внутривенного введения строфантина !

2. Дигитоксин можно назначать с целью профилактики развития сердечной недостаточности больным с компенсированными пороками сердца перед предстоящей плановой обширной хирургической операцией, родами.

При назначении дигитоксина, как и всех сердечных гликозидов, надо помнить о возможности взаимодействия препаратов этой группы с другими средствами. При этом ряд средств (фенобарбитал, противоэпилептические средства, бутадиион), являясь индукторами микросомальных ферментов печени, могут снижать лечебное действие дигитоксина. Так же действуют и рифампицин, изониазид, этамбутол.

Повышению эффективности действия сердечных гликозидов способствуют хинидин, НПВС, сульфаниламиды, непрямые антикоагулянты (в результате вытеснения гликозидов из связи с белками плазмы).

В практике используют не только высокоочищенные препараты сердечных гликозидов, но и галеновые, и неогаленовые препараты (порошки, настои, настойки, экстракты) из растений, содержащих гликозиды. Таким образом используют порошок из листьев наперстянки пурпурной или крупноцветковой.

При определении активности лекарственного сырья и многих препаратов сердечных гликозидов используют биологическую стандартизацию. Наиболее часто активность сердечных гликозидов выражают в лягушачьих единицах действия (ЛЕД) и кошачьих единицах действия (КЕД). Одна ЛЕД соответствует минимальной дозе стандартного препарата, в которой он вызывает остановку сердца у большинства подопытных лягушек, кошек, голубей. Так, размельченный порошок листьев наперстянки по активности соответствует такой пропорции : один грамм порошка листьев равен 50-66 ЛЕД или 10-13 КЕД. В процессе хранения активность листьев уменьшается. Один грамм дигитоксина равен около 5000 КЕД.

Основным гликозидом наперстянки шерстистой (*D. lanata*) является ДИГОКСИН (*Digoxinum*; таб. по 0, 25 мг, амп. по 1 мл 0, 025% раствора, "Гедеон Рихтер", Венгрия). По действию на кровообращение препарат близок к другим сердечным гликозидам, но имеет и свои фармакологические особенности:

1. Препарат слабее, чем дигитоксин связывается с белками плазмы. Являясь относительно полярным сердечным гликозидом, он на 10-30% (в среднем, на 25%) связан с альбуминами крови;

2. При приеме внутрь дигоксин всасывается в кишечнике на 50-80%. У этого препарата более короткий, чем у дигитоксина латентный период. При приеме внутрь он составляет 1, 5-2 часа, при внутривенном введении - 5-30 минут. Максимальный эффект развивается при приеме внутрь через 6-8 часов, а при внутривенном введении - через 1-5 часов. По скорости эффекта, особенно при внутривенном введении, препарат приближается к строфантину.

3. По сравнению с дигитоксином, дигоксин быстрее выводится из организма (период полувыведения равен 34-46 часов) и обладает меньшей способностью к кумуляции в организме. Полное выведение из организма наблюдается через 2-7 дней.

Показания к применению:

1. Хроническая сердечная недостаточность (таблетки).
2. Профилактика сердечной недостаточности у больных с компенсированными пороками сердца при обширных хирургических вмешательствах, родах и т. д. (в таблетках).
3. Острая сердечная недостаточность (препарат вводят внутривенно).
4. Тахикардическая форма мерцания предсердий, пароксизмальная мерцательная аритмия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (таблетки).

В целом дигоксин - препарат средней скорости и средней продолжительности действия.

*ЦЕЛЕНИД* (синоним: изоланид) - очень близкий к дигоксину препарат, также получаемый из листьев наперстянки шерстистой. Выпускается целанид в таблетках по 0,00025 и ампулах по 1 мл 0,02% раствора. Активность одного грамма препарата составляет 3200-3800 КЕД. Каких-либо принципиальных отличий нет.

*СТРОФАНТИН* (Strophanthinum; ампулы по 1 мл 0,025% раствора) - полярный сердечный гликозид, получаемый из семян тропических лиан (*Strophanthus gratus*; *Strophanthus Kombe*).

Строфантин практически не всасывается из ЖКТ (2-5%) и назначается только внутривенно. Препарат практически не связывается с белками. Кардиотонический эффект развивается через 5-7-10 минут и достигает максимума через 30-90 минут. Препарат выводится почками, период полувыведения составляет 21-22 часа, а полное выведение отмечается через 1-3 дня.

Строфантин самый быстродействующий, но и наиболее краткодействующий сердечный гликозид.

Выраженность систолического действия строфантина значительно существеннее, чем его диастолический эффект. Препарат относительно мало влияет на частоту сердечных сокращений и на проводимость по пучку Гиса. Практически не кумулирует.

Показания к применению:

1. Острая сердечная недостаточность, в том числе при некоторых формах инфаркта миокарда;
2. Тяжелых формы хронической сердечной недостаточности (II-III степени).

Строфантин назначают по 0,5-1,0 мл внутривенно, очень медленно (5-6 минут) или капельно, предварительно разведя в 10-20 мл изотонического раствора. При быстром введении высока вероятность шока. Препарат вводят как правило 1 раз в сутки.

Из отечественного сырья, а именно из листьев ландыша, получают препарат *КОРГЛИКОН* (Corglyconum; ампулы по 1 мл 0,06% раствора), содержащий сумму гликозидов.

Коргликон очень близок к строфантину, но уступает последнему по скорости действия. Инактивация коргликона происходит несколько медленнее, поэтому в сравнении со строфантином, он оказывает более продолжительный эффект, а также, более выраженный вагусный эффект. Препарат назначают при:

- острой и хронической сердечной недостаточности II и III степеней;

- при сердечной декомпенсации с тахисистолической формой мерцания предсердий;

- для купирования приступов пароксизмальной тахикардии.

Перечисленные выше препараты сердечных гликозидов при парентеральном использовании необходимо вводить внутривенно, так как они обладают резким раздражающим действием. Аккумулированные растворы гликозидов ( строфантина, коргликона, дигоксина) следует разводить в изотоническом растворе хлорида натрия или глюкозы, но только 5% (не 40%). Использование концентрированных растворов глюкозы (20-40%) не целесообразно, так как они могут частично инактивировать гликозиды еще до введения больному. Эти концентрированные растворы могут оказать повреждающее действие на эндотелий сосудов, способствовать их тромбированию, повысить осмотическое давление плазмы, затруднить поступление препаратов в ткани. Медленное введение является обязательным, что указывается в рецепте.

### **Препараты горицвета**

Трава горицвета весеннего (Herba Adonis Vernalis) - чернокорка или адонис весенний. Действующими веществами горицвета являются гликозиды, основные из которых ЦИНАРИН и АДОНИТОКСИН.

По характеру действия гликозиды горицвета близки к гликозидам наперстянки, однако они менее активны по систолическому влиянию, оказывают менее выраженный диастолический эффект, меньше влияют на тонус вагуса, менее стойки в организме, действуют кратковременно и не кумулируют. Хорошо всасываются в кишечнике. Препараты горицвета имеют один отличительный эффект - они обладают успокаивающим действием на ЦНС.

Показания к применению :

1. Самые легкие формы хронической сердечной недостаточности.
2. Эмоциональная неустойчивость, кардионеврозы, вегетодистония, легкие неврозы (в качестве успокаивающих средств).

Препараты горицвета обычно выпускаются в виде галеновых и новогаленовых, входят в состав микстур (например, адонизид в составе микстуры Бехтерева).

### **Принципы назначения сердечных гликозидов.**

Сердечные гликозиды нельзя назначать спонтанно. Это особый раздел лечения больных. Кумуляция препарата может привести к интоксикации сердечными гликозидами. Таким образом, для лечения больных хронической сердечной недостаточностью сердечные гликозиды применяют в дозах, обеспечивающих создание стабильной терапевтической концентрации препарата в крови.

При этом в первой фазе лечения ("насыщающей") у конкретного больного достигают компенсации сердечной деятельности. Для этого в начале лечения назначают такую дозу, которая позволяет достичь максимального терапевтического эффекта (доза насыщения, доза нагрузочная или полная доза дигитализации). По достижении дозы насыщения переходят ко второй фазе лечения ("поддерживающей"), когда препараты сердечных гликозидов назначают в малых дозах, достаточных для поддержания достигнутой компенсации. Для некоторых больных поддерживающая фаза может быть весьма длительной, иногда пожизненной. В первой фазе лечения препарат можно вводить парентерально либо перорально, а во второй - перорально. Доза насыщения для

дигитоксина равна 0,8 - 1,2 мг, то есть, для достижения дозы насыщения необходимо назначить от 8 до 12 таблеток.

Поддерживающая доза компенсирует то количество препарата, которое подвергается элиминации. Поддерживающая доза подсчитывается по определенным формулам. Для дигитоксина поддерживающая доза равна 0,05-0,1 мг/сут, то есть необходимо назначить целую таблетку или ее половину в день. Согласно ВОЗ, существует три основных метода дигитализации (достижения дозы насыщения) :

1. Быстрая дигитализация.

При этом методе лечение назначают с дозы насыщения, которая достигается быстро, в течение первых 24-36 часов. Используют этот метод редко, только в условиях стационара, так как существует опасность передозировки препарата. Быстрая дигитализация используется у больных с тяжелой острой сердечной недостаточностью с большой осторожностью, так как у них снижена толерантность к сердечным гликозидам, поэтому препарат легко передозировать (строфантин назначают по 1/4 объема ампулы каждый час внутривенно медленно).

2. Умеренно быстрая дигитализация. Данный метод предусматривает применение средних доз с достижением эффекта через 2-5-7 дней. Препарат назначают дробно, постепенно подбирая дозу. Этот метод используется наиболее часто.

3. Медленная дигитализация.

При данном методе, лечение больного начинают малыми дозами сердечных гликозидов, практически равными поддерживающей дозе. Этот способ можно использовать и в амбулаторных условиях.

### **Токсическое действие сердечных гликозидов**

Сердечные гликозиды являются, потенциально, одними из самых токсичных препаратов. Они имеют исключительно малый терапевтический индекс - токсическая доза составляет 50-60% от терапевтической. У каждого четвертого больного, принимающего препараты сердечных гликозидов, отмечаются симптомы отравления. Причинами этого могут быть:

- 1) низкий терапевтический индекс;
- 2) несоблюдение имеющихся принципов использования сердечных гликозидов; 3) комбинация с другими препаратами :

- при использовании сердечных гликозидов совместно с диуретиками происходит потеря калия, способствующая гипокалиемии, что значительно снижает порог возбудимости кардиомиоцитов, и в результате возникает нарушение сердечного ритма (экстрасистолия);

- совместное применение препаратов сердечных гликозидов с глюкокортикоидами также ведет к потере калия с соответствующим нарушением ритма сердечных сокращений;

4) тяжелые поражения печени и почек (места биотрансформации и экскреции гликозидов);

5) индивидуальная высокая чувствительность больного к сердечным гликозидам, особенно при инфаркте миокарда.

Механизм развития интоксикаций сердечными гликозидами заключается в том, что токсические концентрации сердечных гликозидов, существенно снижая активность

мембранной АТФ-азы, нарушают функцию калий-натриевого насоса. Ингибирование фермента приводит :

- а) к нарушению возврата ионов калия в клетку, а также к накоплению в ней ионов натрия, что способствует повышению возбудимости клетки и развитию аритмий;
- б) к увеличению входа и нарушению выхода ионов кальция, что реализуется гиподиастолей, ведущей к уменьшению сердечного выброса.

Симптомы интоксикации делят на:

I. Кардиальные симптомы интоксикации:

1. Брадикардия.
2. Атриовентрикулярные блокады (частичная, полная, поперечная).
3. Экстрасистолия.

II. Внекардиальные (экстракардиальные) симптомы интоксикации:

1. Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе. Это наиболее ранние симптомы интоксикации со стороны ЖКТ.
2. Неврологическая симптоматика (ее связывают с чрезмерной брадикардией, возникающей при передозировке сердечных гликозидов) : адинамия, головокружение, слабость, головная боль, спутанность сознания, афазия, нарушение цветоощущения, галлюцинации, "дрожание предметов" при их рассматривании, падение остроты зрения.

### **Меры помощи при интоксикации сердечными гликозидами.**

При интоксикации сердечными гликозидами следует :

1. Немедленно отменить препараты сердечных гликозидов с одновременным назначением активированного угля, промыванием желудка, также следует назначить солевые слабительные.
2. Временно отменить лекарственные комбинации. Если состояние больного тяжелое, использовать антиаритмические средства. В условиях стационара можно назначить (4-5%) раствор хлорида калия, внутривенно, капельно, под контролем ЭКГ.
3. Назначить больному дифенин - препарат, стимулирующий микросомальные ферменты печени и оказывающий хороший антиаритмический эффект. В настоящее время это один из лучших препаратов при желудочковой тахикардии, обусловленной дигиталисной интоксикацией. Лидокаин (ксикаин) при интоксикации сердечными гликозидами менее эффективен, чем дифенин. Иногда в целях борьбы с интоксикацией сердечными гликозидами используют бета - адреноблокаторы (например, анаприлин). Также можно назначить унитиол, являющийся донатором сульфгидрильных групп, растворы трилона Б, связывающего ионизированный кальций, а также специфические антитела к сердечным гликозидам. Последние в виде коммерческих препаратов (фрагментов моноклональных антител к сердечным гликозидам), являются, по сути, антидотами.

### **Профилактика интоксикации сердечными гликозидами.**

1. Соблюдение принципов назначения сердечных гликозидов и индивидуализация лечения больного.
2. Рациональная комбинация сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами.
3. Постоянный контроль ЭКГ (удлинение интервала PQ, появление аритмий).



4. Диета, богатая калием (курага, изюм, бананы, печеный картофель); назначение препаратов калия : ПАНАНГИН (калия аспарагинат в сочетании с магния аспарагинатом), "Гедеон Рихтер", Венгрия; АСПАРКАМ или КАЛИЯ ОРОТАТ.

### **Противопоказания к применению сердечных гликозидов**

Различают абсолютные и относительные противопоказания к применению сердечных гликозидов. Абсолютным противопоказанием является интоксикация сердечными гликозидами. Относительными противопоказаниями являются :

- 1) экстрасистолия;
- 2) атриовентрикулярные блокады;
- 3) гипокалиемия;
- 4) желудочковая пароксизмальная тахикардия. Иногда положительный инотропный эффект может определять противопоказания к назначению препаратов сердечных гликозидов - субаортальный и изолированный митральный стеноз при синусовом ритме.

### **НЕГЛИКОЗИДНЫЕ (НЕСТЕРОИДНЫЕ) НЕАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАРДИОТониКИ**

В связи с высокой токсичностью сердечных гликозидов, велся поиск синтетических кардиотонических средств с большей шириотой действия, эффективностью при разных видах сердечной недостаточности, наличием других положительных качеств. Таким образом, был создан ряд препаратов, удовлетворяющих этим условиям - АМРИНОН и МИЛРИНОН.

Механизмы действия:

- ингибция фосфодиэстеразы;
- увеличение концентрации цАМФ;
- активация протеинкиназ;
- увеличение поступления ионов кальция в клетку; - стимуляция мышечного сокращения.

Первый синтетический кардиотонический препарат нестероидной структуры АМРИНОН (Amrinone; амп. по 20 мл раствора, содержащего 100 мг действующего вещества). Препарат оказывает положительное инотропное действие, сосудорасширяющее действие, увеличивает сердечный выброс, снижает давление в системе легочной артерии, уменьшает периферическое сопротивление сосудов. Показание к применению:

- только для кратковременной терапии острой застойной сердечной недостаточности (в отделении интенсивной терапии под контролем гемодинамики).

Побочные эффекты: снижение АД, тахикардия, наджелудочковая и желудочковая аритмия, тромбоцитопения, нарушение функции почек и печени.

Аналогичным по структуре и действию является препарат МИЛРИНОН. Он активнее амринона и, по-видимому, не вызывает тромбоцитопению

### **АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Частота нарушений ритма сердца в клинике внутренних болезней очень существенна, и аритмии занимают в общей структуре сердечно-сосудистой патологии второе место после ишемической болезни сердца (ИБС).

Эффективное применение антиаритмических средств зависит от точности диагноза, понимания электрофизиологических основ нарушения ритма, а также от знания механизмов действия лекарственных средств на нормальные и "измененные" кардиомиоциты.

Аритмии характеризуются нарушением места и частоты возникновения импульсов, их регулярности и проводимости, то есть нарушения ритма сердечных сокращений могут быть обусловлены изменениями автоматизма, изменениями степени проводимости по проводящей системе сердца или комплексом этих нарушений.

Причины сердечных аритмий разнообразны. Прежде всего, это ишемия миокарда, пороки сердца (особенно митрального клапана), электролитные нарушения, изменения кислотно-основного состояния, различные интоксикации (например, при передозировке сердечных гликозидов), эндокринные заболевания, энергетические нарушения. При инфаркте миокарда частота возникновения аритмий достигает 90%.

Различают два основных вида аритмий :

1. Тахикардии.
2. Брадикардии.

В связи с этим все антиаритмические средства разделяют на две большие группы:

1. Средства, применяемые при тахикардиях.
2. Средства, применяемые при брадикардиях.

#### СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ТАХИКАРДИЯХ :

I. Блокаторы натриевых каналов :

A: замедляющие деполяризацию и реполяризацию:

- хинидин, новокаинамид, этmozин, этацин, дизопирамид, аймалин, аллапинин, боннекор;

Б: ускоряющие реполяризацию :

- лидокаин, мексилетин, дифенин.

II. Блокаторы бета-адренорецепторов :

- анаприлин (пропранолол), окспренолол, пиндолол, тимолол, метапролол, атенолол,

ацебутолол и др. III. Средства, удлиняющие реполяризацию :

- амиодарон, бретилия тозилат (орнид).

IV. Блокаторы кальциевых каналов :

- верапамил, нифедипин, дилтиазем и др.

#### СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРАДИКАРДИЯХ И БЛОКАДАХ

В эту группу входят средства, повышающие процессы возбудимости и проводимости в

сердце, а также, устраняющие тормозящее влияние на них блуждающего нерва)

I. Адреномиметические средства :

- изадрин, адреналин, эфедрин.

II. М-холиноблокаторы :

- атропин, ипратропия бромид (итроп). III. Гормонопрепарат - глюкагон.

#### СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ТАХИКАРДИЯХ

Ведущим препаратом группы антиаритмических средств, уменьшающих проницаемость клеточных мембран для ионов калия и натрия и являющихся истинными противоаритмическими средствами (использующимися только для лечения больных с аритмиями), является ХИНИДИНА СУЛЬФАТ (Chinidini sulfas; в таб. по 0, 1 и 0, 2). Хинидин - производное хинина (противомалярийного препарата, сокращающего матку). Алкалоид коры хинного дерева. Это один из самых сильных и универсальных противоаритмических препаратов.

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, на 70-90% связываясь с белками плазмы. Эффект развивается медленно, максимальное действие регистрируется через 1-3 часа после приема. Длительность эффекта - около 8 часов. В тканях препарат распределяется неравномерно, наибольшее количество его обнаруживается в миокарде, причем в миокарде желудочков концентрация хинидина больше, чем в миокарде предсердий. Препарат связывается с белками миокардиоцитов, вызывая тем самым мембраностабилизирующий эффект. В результате хинидин, прямо угнетая все четыре основных функции сердца, снижает возбудимость, уменьшает сократимость миокарда и скорость проведения импульсов по проводящей системе сердца. В целом, в основе механизма действия хинидина лежит селективное блокирование быстрых натриевых каналов и торможение выхода ионов калия из клетки, что в итоге влечет за собой удлинение фазы реполяризации.

Итак, препараты первой группы снижают автоматизм эктопических очагов, препятствуют возврату возбуждения, устраняя тем самым аритмогенный очаг. В результате удлинения эффективного рефрактерного периода (в желудочках на 10% и в предсердиях на 50%) многие импульсы, пришедшие из эктопического очага, особенно слабые, отсекаются. Таким образом, препараты этой группы угнетают проводимость за счет удлинения потенциала действия. Важной особенностью этих препаратов является их способность к кумуляции.

Показания к применению :

1. Аритмии предсердного генеза:

а) трепетание предсердий (частота импульсов 220-300 в минуту);

б) мерцание предсердий (частота импульсов 500-600 в минуту);

в) иногда при пароксизмальной тахикардии предсердий (после использования других терапевтических манипуляций : каротидный массаж, введение бета-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, вазопрессоров, холиномиметиков).

Побочные эффекты :

1. Нарушения со стороны ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, понос).

2. АВ-Блокады II-III степеней.

3. При длительном использовании препаратов в больших дозах происходит снижение сократимости миокарда, снижение артериального давления, отмечаются кожные сыпи, лихорадка и звон в ушах.

4. Со стороны крови : тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкопения.

5. Гепатит.

Противопоказания к применению :

1. Непереносимость хинидина.

2. Атриовентрикулярные блокады.

3. Отравление сердечными гликозидами.

4. Синдром Адамса-Стокса.

## 5. Сердечная недостаточность.

В последние годы создан целый ряд препаратов хинидина пролонгированного действия (КИНИЛЕНТИН, ХИНИПЭК) с полупериодом элиминации около 10 часов.

*НОВОКАИНАМИД* (Novocainamidum; выпускается в таб. по 0, 25 и в амп. по 5 мл 10% раствора, а также во флаконах по 10 мл 10% раствора) является таким же сильным и универсальным противоаритмическим средством как и хинидин. Наилучший эффект при применении новокаинамида достигается при лечении больных с желудочковыми тахикардиями. Препарат является производным новокаина и истинным противоаритмическим средством.

Новокаинамид, в зависимости от показаний, может назначаться внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Подобно хинидину, препарат понижает автоматизм и увеличивает порог возбудимости миофибрилл, удлиняет рефрактерный период больше, чем потенциал действия в предсердиях и желудочках и замедляет проводимость импульса по проводящей системе предсердий, через атриовентрикулярный узел и в желудочках сердца, что в целом реализуется снижением скорости нарастания потенциала действия (фаза 0) и его амплитуды.

В этой связи, препарат используют при предсердных и желудочковых аритмиях. Однако, согласно клиническим данным, препарат преимущественно подавляет желудочковые экстрасистолы, а также проведение возбуждения по дополнительным, аномальным путям. Таким образом, новокаинамид используется при желудочковых тахикардиях и экстрасистолиях.

Новокаинамиду также свойственен ганглиоблокирующий эффект (поэтому при приеме этого препарата артериальное давление снижается, хотя общее периферическое сопротивление сосудов повышается), поэтому в положении стоя у большинства больных прием препарата может вызвать коллапс.

Подобно хинидину, новокаинамид ухудшает сократимость миокарда, поэтому препарат вводят совместно с незначительными дозами сердечных гликозидов.

Для ликвидации аритмий препарат назначают в вену или в мышцу. При проведении поддерживающей терапии препарат назначается перорально.

Показания к применению :

1. Желудочковые тахикардии и экстрасистолия (за исключением экстрасистолии, связанной с интоксикацией сердечными гликозидами).
2. Пароксизмы мерцания и трепетания предсердий.

Побочные эффекты: гиперчувствительность, лейкопения, кожная сыпь, артралгии, гепатомегалия, перикардит.

Противопоказания к применению :

1. Наличие у больного атриовентрикулярной блокады II-III степени.
2. Выраженная сердечная недостаточность.
3. Шок.
4. Коллапс.
5. Повышенная чувствительность к новокаинамиду.
6. Интоксикация сердечными гликозидами.

**ЭТМОЗИН** (Aethmozinum; вып. в таб. по 0, 01 и в амп. по 2 мл 2, 5% раствора) - высокоактивный отечественный препарат, производное фенотиазина. Обладает хинидиноподобным мембраностабилизирующим свойством, блокирует быстрый внутриклеточный ток ионов натрия. Фармакодинамика препарата аналогична таковой хинидина. Этмозин обладает умеренным коронарорасширяющим действием, а также спазмолитическим и М-холиноблокирующим влияниями.

Показания к применению :

1. Предсердные и желудочковые аритмии.
2. Экстрасистолия.
3. Пароксизмальная предсердно-желудочковая тахикардия.

Побочные эффекты : боль в эпигастрии, зуд, головокружение, снижение артериального давления, болезненность в месте введения, нарушения в работе печени, почек.

Препарат в больших дозах обладает токсичностью, поэтому был синтезирован диэтиловый эфир этмозина, который получил название **ЭТАЦИЗИН**. В данное время, это наиболее эффективное средство для купирования желудочковой экстрасистолии (положительный эффект регистрируется у свыше 70% больных). Данный препарат практически лишен побочных эффектов.

К этой группе препаратов обычно относят и препараты калия, из которых наиболее часто применяют **ПАНАНГИН** ("Гедеон Рихтер", Венгрия), **АСПАРКАМ**, **КАЛИЯ ОРОТАТ**, **ХЛОРИД КАЛИЯ**. Данные препараты применяют при длительном использовании сердечных гликозидов, которое ведет к обеднению миокардиоцитов калием (гипокалигемии).

Комбинированные препараты (панангин, аспаркам) используют очень широко при аритмиях, связанных с электролитными нарушениями (гипокалиемией), с интоксикацией сердечными гликозидами, а также при применении препаратов, способствующих выведению калия из организма (диуретики, сердечные гликозиды, глюкокортикоиды).

Часто калий назначают больным в составе так называемой поляризующей смеси. В ее состав обычно входят:

- 1) хлорид калия (2, 0-4, 0),
- 2) инсулин (6-12 ЕД),
- 3) раствор глюкозы (350 или 250 мл 5% или 10% раствора соответственно).

Иногда в состав этой смеси включают кокарбоксилазу. Смесь вводят в вену капельно.

В эту же группу входят схожие препараты **АЙМАЛИН** (гилуритмал), а также **ДИЗОПИРАМИД** (ритмодан, норпейс), обладающие выраженным кардиодепрессивным эффектом, равным таковому хинидина.

Таким образом, препараты первой группы используют при желудочковых тахикардиях, экстрасистолиях, при пароксизмах суправентрикулярной и желудочковой тахикардии.

### **СРЕДСТВА, УСКОРЯЮЩИЕ РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ**

К этой группе относят препараты, снижающие проницаемость клеточных мембран для ионов натрия и повышающие - для ионов калия.

По ряду фармакодинамических характеристик эти препараты существенно отличаются от препаратов группы хинидина :

- уменьшают рефрактерный период;
- не изменяют скорость проведения импульса, либо повышают ее;
- не оказывают отрицательного инотропного действия.

*ЛИДОКАИН* (Lidocainum; вып. в таб. и драже по 0, 25, а также в амп. по 2 мл 2% и 10% раствора) - ведущий препарат скорой помощи, его первичным эффектом является усиление выхода ионов калия из клетки.

Механизм действия: лидокаин ускоряет реполяризацию, уменьшает продолжительность фазы 2 трансмембранного потенциала, увеличивая наклон кривой в фазах 2 и 3 без значительного изменения максимальной амплитуды покоя и амплитуды потенциала действия. Фаза 0 практически не изменяется, однако, лидокаин угнетает фазу 4 (реполяризации) в волокнах Пуркинью, уменьшая их автоматизм. Эффективный рефрактерный период также снижается, но в меньшей степени, чем продолжительность потенциала действия.

В результате последующий потенциал действия также смещается. Кроме того, препараты этой группы облегчают проведение импульсов через АВ-узел. Таким образом, применение лидокаина при предсердных аритмиях является неоправданным, и препарат используется исключительно при желудочковых аритмиях.

Таблетированная лекарственная форма лидокаина используется редко в силу того, что большая часть препарата (75%) разрушается в печени, поэтому препарат вводят в вену, иногда в мышцу.

Показания к применению:

Лидокаин используют только по скорой помощи, особенно при остром инфаркте миокарда, при политопной тахикардии, например, при интоксикации сердечными гликозидами.

Препарат также применяется для профилактики желудочковой фибрилляции.

Несомненными достоинствами препарата являются :

- способность уменьшать длительность потенциала действия, что способствует распространению импульса из синусового узла. Спонтанная деполяризация в эктопическом очаге не успевает достичь порога, необходимого для возникновения в нем потенциала действия;
- лидокаин не ослабляет силу сокращения миокарда и не нарушает проведение возбуждения по проводящей системе сердца, в том числе и через АВ-узел;
- препарат малотоксичен, действует кратковременно, и поэтому при его использовании практически не бывает передозировок;
- лидокаин обладает небольшим коронарорасширяющим и калийсберегающим эффектами.

Побочные эффекты:

При применении лидокаина иногда отмечается нежелательное воздействие препарата на ЦНС: головная боль, раздвоение сознания, сонливость, парестезии, возбуждение, снижение АД, кома.

*ДИФЕНИН* (Dipheninum; официальный препарат выпускается в таб. по 0, 117) также используют в качестве антиаритмического средства. Действие этого препарата аналогично таковому лидокаина, однако, отличается от последнего более легким поступлением ионов натрия в клетки миокарда в фазу 0 деполяризации клеток миокарда.

Этим дифенин ускоряет генерацию потенциала действия и возникновение сокращения миокарда.

Воздействуя на ЦНС, дифенин ослабляет центральное влияние на сердце, что является особенно важным при интоксикации сердечными гликозидами. Несомненно важным фактом является то, что, среди антиаритмических средств, только дифенин улучшает проводимость возбуждения через АВ-узел. По этой причине препарат применяют для устранения суправентрикулярных и желудочковых аритмий, обусловленных интоксикацией сердечными гликозидами. В этих случаях эффективность дифенина очень высока (50-90%). Препарат оказывает антиаритмическое действие и на фоне гипокалиемии.

Побочные эффекты:

При применении дифенина возможны следующие нежелательные эффекты : атаксия, нистагм, нарушения психики, артралгии, брадикардия, гипотония. При длительном использовании препарата возможны диспепсия, гиперплазия десен, анемия, остеопатия.

**СРЕДСТВА, ТОРМОЗЯЩИЕ РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ** (увеличивающие рефрактерность миокарда)

*АМИОДАРОН* (Amiodaronum; вып. в таб. по 0,2 и в амп. по 3 мл 5% раствора) - йодное производное бензофурана, содержащее 37, 2% йода.

Механизм действия препарата окончательно не выяснен, в большинстве источников он представлен как антиадренергическое средство.

Препарат увеличивает потенциал действия, удлиняет рефрактерный период в дополнительном проводящем пучке, АВ-узле и в системе Гиса-Пуркинье, что объясняет его эффективность при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. Амiodарон улучшает коронарный кровоток.

Показания к применению:

Препарат показан при желудочковых аритмиях, особенно при хроническом лечении (в таблетированной форме), а также его используют при желудочковых экстрасистолах и тахикардии. У детей амиодарон особенно эффективен при суправентрикулярных аритмиях.

Побочные эффекты :

1. Положительный эффект препарата развивается непредсказуемо долго.
2. Препарат кумулирует.
3. Амiodарон накапливается в роговице в виде желтокоричневых гранул.
4. Препарат оказывает действие на периферическую нервную систему (парестезии, тремор, атаксия, головная боль).
5. При приеме амиодарона, кожа (у 5% больных) приобретает серо-голубой оттенок, а у 25% больных наблюдаются фотодерматиты.
6. Препарат оказывает влияние на синтез тироксина.
7. Иногда больные могут внезапно погибнуть (фиброз легких, некроз клеток печени).

Орнид (бретилия тозилат) влияет преимущественно на желудочки и применяется для устранения и профилактики желудочковых экстрасистол, тахикардий, фибрилляций.

Механизм действия : препарат укорачивает потенциал действия и эффективный рефрактерный период, повышая переход ионов калия из клетки во внеклеточное пространство в течение реполяризации, блокирует возврат возбуждения.

Начало антиаритмического эффекта наблюдается через 6 часов, а начало первичного гипотензивного - через 20-30 минут после внутривенного введения препарата. Продолжительность эффекта - 12 часов.

В экстренных ситуациях препарат вводят в вену, а в менее срочных - в мышцу.

Показания к применению:

Орнид назначают при желудочковых тахикардии и экстрасистолии, не поддающихся лечению другими препаратами.

### *БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ*

В этой группе наибольшее значение имеют следующие препараты :

- пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал);
- окспренолол (тразикор);
- альпренолол (аптин);
- пиндолол (вискен);
- ацебутолол (сектраль).

Противоаритмическое действие бета-адреноблокаторов обусловлено комплексом различных механизмов действия :

1. Блокирование соответствующих рецепторов миокарда приводит к торможению поступления ионов натрия в период спонтанной деполяризации (фаза 4).
2. Торможение автоматизма в синусном узле и в эктопическом очаге.
3. Происходит ускорение выхода ионов калия из клетки, что приводит к укорочению фазы реполяризации (фаза 2 и 3) и уменьшению эффективного рефрактерного периода.

*АНАПРИЛИН* (Anaprilinum; вып. в таб. по 0, 01 и 0, 04, а также в амп. по 1 и 5 мл 0, 1% раствора) замедляет проводимость через АВ-узел, а также внутрижелудочковую проводимость (за счет нарушения поступления ионов натрия в фазу 0 потенциала действия рабочего миокарда). Таким образом, препарат замедляет работу сердца, а блокирование АВ-узла препятствует возврату возбуждения через него в предсердие и, в результате, устраняется причина пароксизмальной предсердной тахикардии.

Существенное значение имеет угнетающее действие бета-адреноблокаторов на ЦНС, что уменьшает поток симпатической импульсации к сердцу.

Кроме того, препараты этой группы нормализуют метаболизм миокарда, оказывают мембраностабилизирующее влияние (в больших дозах).

Показания к применению:

Анаприлин назначают при трепетании и мерцании предсердий, однако, препарат наиболее эффективен при суправентрикулярных аритмиях. Препарат также может применяться при желудочковых и предсердных пароксизмальных тахикардиях. При экстрасистолии анаприлин можно назначить лицам с повышенным влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы (эмоциональные люди). При повышенном симпатическом тоне (феохромочитома, тиреотоксикоз) препараты бета-адреноблокаторов наиболее эффективны.

Для купирования наджелудочковой и желудочковой тахикардий анаприлин вводят в вену или внутрисердечно. В этом случае антиаритмический эффект препарата



проявляется практически сразу. При поддерживающей терапии анаприлин назначают в таблетированной форме.

Побочные эффекты: блокады, снижение сократимости миокарда, снижение насосной функции сердца, снижение АД, бронхоспазм.

## **АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

(Группа препаратов, ингибирующих медленный трансмембранный поток ионов кальция)

За разработку данной группы лекарственных средств английские фармакологи в 1989 году получили Нобелевскую премию.

*ВЕРАПАМИЛ* (Verapamilum; в таб. по 0,04 и 0,08, а также в амп. по 1 и 2 мл 0,25% раствора) селективно тормозит трансмембранный ток ионов кальция внутрь сердечной клетки. Препарат замедляет спонтанную деполяризацию (автоматизм) Р-клеток синоатриального (СА) и АВ-узлов, а также клеток эктопических очагов.

Препараты этой группы, замедляя ток ионов кальция в клетку, удлиняют фазу плато (фаза 2), особенно на уровне АВ-узла.

Показания к применению:

Верапамил наиболее эффективен при предсердных тахиаритмиях. Это препарат первого выбора при суправентрикулярных тахиаритмиях.

Синусовый ритм может восстановиться уже во время или сразу после внутривенного введения. У детей купируемость суправентрикулярной тахикардии при помощи верапамила равна 100%. Поддерживающая терапия таблетками продолжается в течении 3-4 недель.

Побочные эффекты: ослабление сердечных сокращений, падение АД, блокады, обстипация.

## **СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРАДИАРИТМИЯХ**

В эту группу относят средства, повышающие процессы возбудимости и проводимости в сердечной мышце, а также средства, устраняющие тормозящее влияние на них N. vagus.

1. М-холиноблокаторы (группа атропина).

Устраняют влияние N. vagus на сердце и эффективны при резкой брадикардии, обусловленной его активностью. Препарат в основном назначают при синусовой брадикардии, СА- и АВ-блокадах, при интоксикации сердечными гликозидами.

2. Адреномиметики.

Адреномиметические препараты, возбуждая бета-1 адренорецепторы сердца, увеличивают содержание цАМФ и активность ионов кальция, что несомненно улучшает АВ-проводимость, повышает возбудимость миокарда.

Препараты этой подгруппы назначают при резкой брадикардии, АВ-блокаде, приступах болезни Морганьи-Адамса-Стокса.

Изадрин и адреналин действуют недолго, но быстро. Эффект эфедрина более длителен.

3. Гормонопрепарат - ГЛЮКАГОН влияет на свои рецепторы, что приводит к повышению уровня свободного кальция в клетках сердца. В результате возрастает

автоматическая активность клеток синусового узла, улучшается проведения возбуждения в атриовентрикулярном узле, исчезают различные блоки.

Глюкагон имеет преимущества перед адреномиметиками, так как не повышает автоматизм желудочков и не вызывает тахикардии и фибрилляции.

Глюкагон вводят внутривенно, капельно.

Препарат короткодействующий (10-15 минут), поэтому его необходимо вводить длительно (до двух суток). Назначают его при брадиаритмиях, развивающихся в результате передозировки бетаадреноблокаторов, сердечных гликозидов и блоках различного происхождения.

Глюкагон нельзя применять вместе с препаратами кальция, так как это может привести к аритмии и остановке сердца. Введение глюкагона может сопровождаться: тошнотой, рвотой; гипергликемией, которая сохраняется и после отмены препарата, а затем сменяется гипогликемией; гипокалиемией (поэтому вместе с глюкагоном необходимо вводить калия хлорид).

## **АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА**

Группа патологических состояний, связанных с коронарной недостаточностью, объединяется под термином "ишемическая болезнь сердца" (ИБС). Согласно рекомендации экспертов ВОЗ (1979), различают несколько классов (форм) ИБС. Среди этих форм существенное место занимает такая распространенная патология, как стенокардия (или грудная жаба), а также инфаркт миокарда. Латинское название грудной жабы - *angina pectoris*. В этой связи средства, применяемые при стенокардии, носят название - антиангинальных или антиангинозных.

Синдром стенокардии, классически описанный Геберденом в 1768 году, проявляется в виде приступообразных, кратковременных болей, чаще локализующихся за грудиной, с соответствующей иррадиацией в руку, возникающих после физической работы или в покое и купирующихся обычно в течение 1-10 минут. Вообще приступ, спонтанно проходящий, длится в течение 5-6 минут, во всяком случае не более 20-30 минут, так как далее участок миокарда, страдающий от ишемии, подвергается некрозу с образованием инфаркта.

В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют две формы стенокардии :

I форма : ТИПИЧНАЯ форма стенокардии, когда наблюдаются склеротические изменения коронарных сосудов. В этом случае *angina pectoris* провоцируется физической, психической или холодовой нагрузками;

II форма: ВАРИАНТНАЯ форма стенокардии (или вазоспастическая форма, или стенокардия Принцметала), в последнее время все чаще встречается у молодых людей, без признаков склероза сосудов. Эта форма чаще всего связана с эмоциональным перенапряжением, но может возникать и в условиях покоя.

### ***ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРИЧИНЫ, ВЕДУЩИЕ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ И РАЗВИТИЮ СТЕНОКАРДИИ***

Основной причиной ишемии миокарда является несоответствие (дисбаланс) между потребностью миокарда в кислороде и его наличием, обеспечиваемым коронарным кровотоком. То есть одним из механизмов, обуславливающих возникновение приступа

стенокардии, является нарушение доставки кислорода к миокарду из-за спазма коронарных сосудов.

Говоря о возникновении данного несоответствия, представляется возможным выделить три "слабых места" коронарного кровотока:

1. Коронарные артерии функционально являются концевыми и имеют очень мало коллатералей.

2. В покое сердечная мышца поглощает из крови максимальное количество кислорода (60-70%), и поэтому увеличение извлечения кислорода миокардом является задачей невыполнимой.

3. На коронарный кровоток влияют, в основном, два фактора :

- давление в аорте;

- резистентность коронарных сосудов. Кровь к миокарду левого желудочка поступает прерывисто, только в диастолу.

Несмотря на все эти условия, коронарный кровоток имеет большие возможности резерва - до 500%.

Таким образом, если по какой-либо причине повышение коронарного кровотока не способно удовлетворить увеличивающиеся потребности в кислороде, то развивается стенокардия.

В связи с двумя основными причинами возникновения стенокардии (нарушение доставки кислорода и усиление потребности миокарда в кислороде), существуют и два основных принципа фармакологической коррекции :

1. Расширение коронарных сосудов и повышение таким образом доставки кислорода.

2. Снижение работы сердечной мышцы и уменьшение таким образом потребности миокарда в кислороде.

При лечении больного, страдающего стенокардией, можно преследовать две цели :

1. Купировать (оборвать, обрезать, прекратить) приступ стенокардии.

2. Предупредить приступ стенокардии, что означает возможность хронического лечения больных. Такой вид терапии позволяет профилактировать развитие приступов и увеличить толерантность (устойчивость) к физической и эмоциональной нагрузкам.

## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Для лечения больных с приступами стенокардии используется довольно широкий арсенал средств, обладающих антиангинальной активностью. Этих средств много, несколько десятков, однако, в настоящее время выделяют только три группы препаратов, завоевавшие признание специалистов.

I. Нитросодержащие препараты (или органические нитраты).

Ранее существовали препараты органических и неорганических нитритов (например, амилнитрит и натрия нитрит), то есть соединения азотистой кислоты, но в настоящее время они практически не используются.

II. Бета-адреноблокаторы.

III. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов).

## ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

Нитросодержащие препараты уже более 100 лет (Уильям Митчелл, 1879 год) с успехом применяются при лечении больных стенокардией. Классическим препаратом из

этой группы является нитроглицерин (Nitroglycerinum) - самый известный и наиболее эффективный препарат данной группы лекарств.

Механизм действия связан с тем, что препарат обладает прямым миотропным действием на гладкую мускулатуру, особенно сосудов (в большей степени, вен, нежели артерий), находящихся в состоянии спазма. Под действием нитроглицерина наиболее значительно расширяются сосуды головного мозга, шеи, головы, то есть сосуды верхней части туловища, в том числе сердца. Преимущественное венодилатирующее влияние нитроглицерина ведет к изменению периферической гемодинамики : депонированию крови и снижению венозного возврата, то есть перераспределению крови. Это сопровождается уменьшением нагрузки на сердце (снижение преднагрузки) и способствует стойкому снижению использования энергии. Такое уменьшение венозного возврата крови к сердцу, вследствие действия на емкостные сосуды, сопровождается следующими эффектами :

- снижением давления в обоих предсердиях;
- снижением ударного объема;
- уменьшением напряжения стенки миокарда;
- уменьшением объема сердца;
- снижением АД;
- рефлекторной тахикардией.

Умеренная дилатация артериол, то есть снижение постнагрузки на сердце сопровождается

- снижением АД;
- увеличением ударного объема.

Важным фактом является то, что нитроглицерин расширяет коронарные сосуды, особенно наиболее крупные. Нитроглицерин не просто расширяет коронарные сосуды, но и увеличивает количество коллатералей, повышая, тем самым, коллатеральный кровоток. Кроме того, уменьшение сопротивления в коронарных сосудах ведет к такому перераспределению кровотока, что число функционирующих коллатералей становится наиболее значимым в субэндокардиальном слое миокарда, а, как известно, именно в этом слое чаще всего развивается ишемия. С этой точки зрения нитроглицерин целесообразно использовать не только при типичной, но и при вазоспастической форме стенокардии.

Таким образом, снижение сопротивления в коронарных сосудах, особенно в эпикардиальных отделах миокарда, сопровождается:

- снятием спазма коронарных артерий;
- усилением коронарного кровотока.

В целом можно говорить о двояком механизме действия нитроглицерина:

1. Прямое расширение коронарных сосудов (увеличивается доставка кислорода к ишемизированному участку миокарда)
2. Происходит уменьшение пред- и постнагрузки на сердце (снижается потребность миокарда в кислороде).

Благодаря этим эффектам, восстанавливается равновесие между притоком кислорода к миокарду и его потреблением, таким образом устраняется ишемия.

Действие нитроглицерина как вазодилататора связано с имитацией действия эндотелиального релаксирующего фактора (ЭРФ). Нитроглицерин обладает выраженной липофильностью, легко проникает в клетку и активирует фермент гуанилатциклазу (его растворимую фракцию). Это способствует повышению концентрации цГМФ. Накопление последнего в гладких мышцах ведет к их релаксации и расширению сосудов. Также

известен тот факт, что эндотелий сосудов под действием некоторых БАВ (ацетилхолина, брадикинина) выделяет вещество, расширяющее сосуды - ЭРФ, который представляет собой оксид азота (NO). Источником данного фактора в организме является L-аргинин.

Нитроглицерин хорошо абсорбируется слизистыми оболочками ротовой полости и ЖКТ, а также кожей. Нитроглицерин особенно хорошо всасывается из подъязычной области. При сублингвальном приеме препарата максимальная концентрация его в крови достигается через 4 минуты после приема и начинает снижаться через 15 минут. Спустя 45 минут препарат полностью выводится из организма. Поэтому наиболее часто используемой лекарственной формой нитроглицерина (эталонным препаратом) являются таблетки под язык.

Действие таблеток под язык начинается спустя 1-2 минуты и продолжается в течение 10-30 минут.

Таблетки отечественного производства содержат 0,5 мг действующего вещества. Таблетки очень нестабильны и их необходимо заменять свежими через каждые 2 месяца.

Для купирования приступа стенокардии обычно достаточно одной таблетки под язык.

Наряду с таблетками, выпускаются капсулы, содержащие 1% масляный раствор нитроглицерина. Капсулы могут содержать 0,5 и 1,0 мг нитроглицерина. После помещения капсулы под язык ее следует раздавить.

Существует также и довольно устаревшая лекарственная форма нитроглицерина - 1% спиртовой раствор. Эта форма требует от больного самостоятельного дозирования: 2-3 капли раствора наносят на или под язык (3-4 капли соответствует одной таблетке нитроглицерина под язык). Можно рекомендовать больным наносить капли спиртового раствора на кусочек сахара. Спиртовой раствор нитроглицерина входит в состав капель Вотчала.

В Западной Европе получили практическое применение аэрозоли с нитроглицерином (Nitroglycerini spray).

Показания к применению нитроглицерина :

1) Все перечисленные лекарственные формы, относясь к формам короткого действия, применяются для купирования приступов при всех типах стенокардии. В случае типичной стенокардии, когда приступы часто повторяются, нитроглицерин можно применять сублингвально и с целью профилактики возможного приступа, например, за 2-3 минуты перед выходом на улицу, особенно, в морозный день.

Интересен тот факт, что прием 25-30 доз нитроглицерина способствует развитию такой степени коллатерального кровообращения, что становится возможным предупреждение инфаркта.

2) Таблетки под язык можно применять при тромбозе сосудов сетчатки (для уменьшения площади поражения).

3) При отсутствии других средств, нитроглицерин может применяться при спазме желчевыводящих путей, в качестве первой доврачебной помощи.

С 1974-82 года на западном рынке получили распространение трансдермальные лекарственные формы (мази, пластыри и диски различной конструкции с фиксированной дозой действующего вещества).

Выпускается 2%-ная нитроглицериновая мазь для натирания кожных покровов в области сердца. При этом нитроглицерин медленно всасывается, его действие начинается через 1 час и длится около 6 часов.

Пластыри, диски обеспечивают терапевтическую концентрацию препарата в крови в течение 24 часов, то есть оказывают пролонгированный эффект.

Наиболее распространены следующие трансдермальные системы (выпускаются в виде пластыря) :

- Нитродерм ТТС;
- Депонит;
- Нитра-диск и др.

Эти формы препарата показаны для профилактики приступов стенокардии (перед физическими нагрузками, у больных с ночными приступами стенокардии).

Кроме того, следует сказать о такой лекарственной форме нитроглицерина, как раствор для внутривенного применения (перлинганит, нитрожект). Используется только в условиях палаты интенсивного наблюдения для купирования ангинозного статуса у больных с острым инфарктом миокарда.

Побочные эффекты (при приеме вышечисленных лекарственных форм нитроглицерина) :

- сильная головная боль, связанная с параличом (резким расширением) сосудов головного мозга и сдавлением болевых рецепторов. Боли могут быть настолько интенсивными, что пациент может отказаться от приема препарата. Через 1-2 недели боли самостоятельно проходят. Для купирования болевого синдрома можно назначить препараты спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин), анальгин, кофеин;

- резкое падение АД;
- слабость;
- рефлекторная тахикардия;
- повышение внутричерепного и внутриглазного давления;
- ощущение жара, покраснение лица и кожи верхней половины туловища.

В конце 60-х годов нашего столетия с помощью новых технологий, а именно, путем использования метода микрокапсулирования нитроглицерина, были созданы его препараты пролонгированного действия для перорального использования : Сустанк (Югославия), Сустонит (Польша).

При поступлении в ЖКТ таблетки растворяются и постепенно выходящий из микрокапсул нитроглицерин начинает действовать. Поэтому эти таблетки показаны лишь для предупреждения приступов стенокардии. Действие сустанка продолжается до 4-5 часов. Данные препараты выпускаются в виде двух форм:

- mite - содержит 2, 6 мг нитроглицерина;
- forte - содержит 6, 4 мг нитроглицерина.

Среди подобных препаратов: Нитрогранулонг (содержит 5, 2 мг нитроглицерина), Нитро-Мак Ретард, Нитроминт и др. Показание к применению - профилактика приступов стенокардии у больных с ИБС. С 1980 года широкое применение получили буккальные (защечные) лекарственные формы нитроглицерина - препараты сусадрин, сустабукал, нитробукал, нитрогард, сускард. Отечественной фармацевтической промышленностью выпускается препарат ТРИНИТРОЛОНГ (Trinitrolong; в виде тонких полимерных пластинок толщиной 1, 5-2 мм, содержащих 1, 0; 2, 0 или 4, 0 мг нитроглицерина). Пластинку тринитролонга помещают на строго определенное место - на слизистую

верхней десны над клыками и малыми коренными зубами. Благодаря специальным адгезивным свойствам, пластинка мгновенно приклеивается к слизистой в ротовой полости. Далее начинается процесс равномерного постепенного рассасывания пластинки. По мере растворения нитроглицерин поступает прямо через слизистую в системный кровоток, минуя печень. При этом в плазме крови длительно поддерживается терапевтическая концентрация нитроглицерина. Действие тринитролонга начинается через несколько минут, а длится на протяжении нескольких часов.

Показания к применению:

- купирование приступов стенокардии;
- профилактика приступов стенокардии.

Существуют еще несколько препаратов органических нитратов, но с более медленным и продолжительным эффектом, чем у нитроглицерина, например, НИТРОСОРБИД (изосорбид динитрат, изомак-ретард, изокет, изодинит и др.); выпускается в виде таблеток для перорального применения по 5, 10, 20 мг). Начало действия - через 30-50 минут, эффект длится до 4-6 часов. Данный препарат используется только для предупреждения приступов стенокардии. Существуют и другие лекарственные формы данного препарата: растворы для внутривенного введения (изокет или изодинит для инфузий), аэрозоли для ингаляций (изокет аэрозоль, изоМак спрей), трансдермальные формы (изокет мазь, изоМак спрей ТД).

#### БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Данная группа средств в последние годы нашла широкое распространение для лечения целого ряда терапевтических заболеваний.

Различают неселективные бета-адреноблокаторы (тимолол, пропранолол, соталол, надолол, окспренолол, пиндолол и др. ) и селективные бета-1-адреноблокаторы (метопролол, атенолол, ацебутолол и др. ).

Терапевтическая активность этой группы препаратов при стенокардии обусловлена их способностью блокировать влияние симпатической нервной системы на сердце, что приводит к снижению его работы и уменьшению потребления миокардом кислорода.

*АНАПРИЛИН* (пропранолол, индерал, обзидан; таблетки по 0, 01 и 0, 04) - некардиоселективный бета-адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности с непродолжительным действием. Анаприлин снижает все 4 функции сердца, прежде всего - сократимость миокарда. Максимально выраженный эффект наблюдается в течение 30-60 минут, терапевтический эффект, в связи с коротким периодом полувыведения (2, 5-3, 2 часа), длится 5-6 часов. Это означает что препарат следует принимать 4-5 раз в сутки. Анаприлин используют только для профилактики приступов стенокардии, исключительно при типичной ее форме, так как при вазоспастической форме стенокардии на фоне заблокированных бета-адренорецепторов, катехоламины будут усиливать спазм коронарных сосудов.

Побочные эффекты: снижение сократимости миокарда, брадикардия, АВ-блокады, бронхоспазм; тошнота, рвота, диарея, общая слабость, головокружение, иногда - аллергические реакции. Возможны явления депрессии. При одновременном применении сахароснижающих средств - опасность гипогликемии.

#### *АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ (БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ)*

Значение кальция в выполнении организмом жизненно важных функций огромно. Кальций необходим для регуляции процессов возбуждения и торможения как в гладкой, так и в скелетной мускулатуре. Поступая из внешней среды или из внутриклеточного депо под действием различных стимулов, кальций взаимодействует с кальций-связывающими белками цитоплазмы, выполняющими роль регуляторов.

Для сердца и сосудов значение кальция несколько различно, что связано с преобладанием (в сердце или сосудах) специфических кальцийсвязывающих белков. В миокардиоцитах имеется особый белок - тропонин (лейотонин), а в гладких миоцитах сосудов - особый термостабильный кальций-зависимый белок кальмодулин. В зависимости от того, действуют ли они в большей степени на тропонин или кальмодулин, одни блокаторы кальциевых каналов в большей степени влияют на сердце, а другие - на сосуды. Например, такой антагонист кальция как ВЕРАПАМИЛ в большей степени действует на сердце (очень важным является его антиаритмическое действие).

Антиангинальный эффект препаратов этой группы связан как с прямым их действием на миокард, так и, прежде всего, с влиянием на периферическую гемодинамику. Антагонисты кальция блокируют его поступление в гладкомышечную клетку, таким образом уменьшая ее способность к сокращению. Действие этих средств на коронарные сосуды характеризуется как антиспастическое, в результате коронарный кровоток увеличивается, а вследствие действия на периферические сосуды - снижается АД. Благодаря этому снижается постнагрузка на сердце, улучшается кровоток в зоне ишемии. Эти препараты уменьшают механическую работу сердца и потребность миокарда в кислороде, увеличивают количество коллатералей. При их использовании у больных уменьшается частота и интенсивность приступов стенокардии, повышается толерантность к физическим нагрузкам.

Наиболее часто с этой целью применяют нифедипин (синонимы: фенигидин, коринфар, кордафен, кордипин и др.; таб. по 0, 01). Эффект наступает через 15-20 минут и продолжается 4-6 часов. Препарат уступает нитроглицерину по силе антиангинального эффекта.

В отличие от верапамила препарат обладает слабой антиаритмической активностью, сильно снижает диастолическое давление. Особенно хорошо расслабляет коронарные сосуды при вазоспастической стенокардии. Вообще при этой форме стенокардии антагонисты кальция предпочтительнее. Кроме нифедипина для хронического лечения стенокардии используют созданные в 80-х годах производные нифедипина второго поколения : исрадипин (син.: ломир).

Данная группа препаратов дает незначительное количество побочных эффектов: снижение АД, головные боли, мышечная слабость, тошнота, запоры. Непрерывный прием препаратов в течение 2-3 месяцев ведет к развитию толерантности.

При стенокардии с брадикардией, используют производное эфедрина - ОКСИФЕДРИН (ильдамен, МИОФЕДРИН; таблетки по 0, 016). Препарат обладает частичной агонистической активностью по отношению к бета-1-рецепторам сердца, оказывает непосредственное коронарорасширяющее действие, повышает сократительную способность миокарда без избыточного увеличения потребности в кислороде. Другой подобный препарат НОНАХЛАЗИН, отечественного производства, выпускается в таблетках по 0, 03 - производное фенотиазина. Препарат обладает положительным инотропным эффектом и снижает тонус коронарных артерий.



При лечении больных со стенокардией находит применение и такой препарат как дипиридамо́л (курантил)- производное пиримидина. Этот препарат действует на микроциркуляцию крови в мелких сосудах, препятствуя агрегации тромбоцитов, увеличивает число коллатералей и интенсивность коллатерального кровотока, однако, может вызвать симптом "обкрадывания", особенно при внутривенном введении у больных с выраженным коронарным атеросклерозом, так как препарат вызывает расширение тех сосудов, которые не поражены склерозом. С другой стороны, этот препарат показан больным, у которых есть стенокардия, а также вследствие различных причин повышена свертываемость крови.

Средства типа валидола имеют рефлекторный тип действия. В состав этого препарата входит ментол (25% раствор ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты). Является слабым антиангинальным средством, оказывает седативное действие и умеренный рефлекторный сосудорасширяющий эффект. Показан при легких формах стенокардии.

### **АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Атеросклероз - одна из важнейших проблем современной медицины и его проявления играют важную роль в возникновении и последующем течении ИБС, которая, в свою очередь, занимает первое место в общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы. В патогенезе атеросклероза важную роль отводят нарушениям обмена холестерина. В связи с этим, в последние 30 лет были предприняты многочисленные попытки создания гипохолестеринемических средств.

Липиды в организме представлены следующими классами веществ:

- 1) Жирные кислоты.
- 2) Триглицериды.
- 3) Фосфолипиды.
- 4) Холестерин.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

Антиатеросклеротические средства разделены на пять основных групп. Это деление несколько условно и связано с преимущественным воздействием веществ на отдельные этапы обмена холестерина.

1. Средства, снижающие всасывание холестерина и желчных кислот из кишечника ("секвестранты" желчных кислот): - холестирамин (квестран, колестипол); - хьюаровая смола (гуарем).

2. Средства, влияющие на транспорт холестерина:

- никотиновая кислота.

3. Ингибиторы синтеза холестерина в печени:

- ловастатин (мевакор, мевинакор, правастатин, синвастин, флувастатин);

- фибраты (клофибрат, безафибрат, фенофибрат, гемфиброзил, ципрофибрат).

4. Средства, влияющие на катаболизм и выведение холестерина: - липостабил.

5. Разные гиполипидемические препараты (пробукол, полиненасыщенные жирные кислоты, комбинированные средства).

*ХОЛЕСТИРАМИН* (Cholestyraminum; порошок по 500, 0). Назначают по одной чайной ложке два раза в день.

Данный препарат представляет собой анионнообменную смолу, образующую в кишечнике невсасываемые комплексы с желчными кислотами, что увеличивает выведение последних из организма и приводит к уменьшению всасывания холестерина в кишечнике. Препарат снижает содержание в крови ЛПНП и триглицеридов. При приеме данного препарата отмечается снижение проявлений хронических заболеваний печени (снижение кожного зуда и желтухи). Препарат назначают в больших дозах, 12-16 г в сутки. При длительном приеме холестирамина в такой дозе наблюдается снижение уровня холестерина ЛПНП на 10-20% и повышение уровня холестерина в ЛПВП на 3-8%

Побочные эффекты : тошнота, рвота, запоры, дефицит жирорастворимых витаминов.

*НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА* (Acidum nicotinicum; таблетки по 0, 1, порошки по 0, 5). Назначают по три раза в день, постоянно увеличивая дозу до 4-6 граммов в сутки. Используют также препараты ниацин, витамин РР.

В больших дозах препарат снижает содержание триглицеридов и ЛПНП в крови, так как никотиновая кислота снижает продукцию ЛПОНП в печени. Последнее ведет к снижению концентрации "дочерних" ЛПНП. Помимо этого под действием препарата угнетается липолиз жира. Вследствие активации липопротеидлипазы никотиновая кислота повышает транспорт триглицеридов в жировую ткань. Препарат активирует фибринолиз, оказывает вазодилатирующий эффект. В дозе 3-6 г/сутки препарат снижает уровень холестерина ЛПНП на 20-33%, триглицеридов на 20-40%.

*ЛОВАСТАТИН* (Lovastatinum; таблетки по 10, 20, 30, 40 мг), наиболее современный препарат, которому отдается предпочтение в развитых странах (США).

*ФИБРАТЫ* (выпускаются в капсулах по 0, 25; 0, 5) назначаются три раза в день по 2-3 капсулы после еды.

Механизм действия производных фибриновой кислоты :

- снижение биосинтеза триглицеридов в печени;
- торможение синтеза холестерина (на стадии образования мевалоновой кислоты);
- повышение активности липопротеидлипазы (фибраты);
- гипокоагулирующее действие;
- усиление фибринолитической активности крови;
- снижение агрегационной активности тромбоцитов.

Препараты подгруппы ловастатина приводят к снижению общего холестерина на 30%, холестерина ЛПНП на 40%, а у некоторых больных повышают уровень холестерина на 10%.

Фибраты второго поколения (безафибрат, фенофибрат), ведут к падению уровня холестерина в ЛПНП на 18-28%.

Побочные эффекты ловастатина:

- диспепсические расстройства (метеоризм, диарея, запоры, тошнота, боли в животе, сухость во рту, нарушение вкуса).

Реже : кожные сыпи, зуд, головокружение, бессонница, повышение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз.

Побочные эффекты фибратов :

- диспепсические расстройства (тошнота, снижение аппетита, тяжесть в эпигастрии);
- падение гемоглобина;
- лейкопения;

- выпадение волос.

**ЛИПОСТАБИЛ** (Lipostabilum; амп. по 5 мл и капсулы) - официальный препарат, назначается по 5-20 мл в вену медленно. Представляет собой комплекс эссенциальных фосфолипидов растительного происхождения с преобладанием ненасыщенных жирных кислот (линолевой и олеиновой).

Механизм действия:

- повышение способности ЛПВП переносить холестерин;
- повышается мобилизация холестерина из сосудистой стенки в печень для метаболизма и выведения с желчью;
- антиоксидантное действие;
- антиагрегационный эффект.

Данному препарату свойственно отсутствие каких-либо побочных эффектов. В комплексной терапии больных атеросклерозом используются париноидные антиоксиданты (пробукол, лорелко), а также экстракорпоральные методы снижения уровня холестерина, ЛПНП и триглицеридов. С этой целью применяют гемосорбцию, плазмоферез и иммуноэлектроферез, энтеросорбцию.

Назначают все указанные гиполипидемические препараты при выраженном атеросклерозе церебральных и коронарных сосудов, при гиперлипопротеидемии (повышение уровня холестерина выше 250 мг/дл), больным со стенокардией, после инфаркта миокарда, инсульта, больным сахарным диабетом.

## **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА**

Антигипертензивными называются средства, понижающие повышенное артериальное давление.

Данные средства используют как для лечения эссенциальной (первичной) гипертонической болезни, так и для лечения больных с симптоматической (вторичной) гипертензией, являющийся следствием заболеваний почек (гломерулонефрит, стеноз почечных артерий), эндокринных желез (феохромочитома), головного мозга (травмы черепа), а также отравлений (свинцом, витамином D и др. ).

Гипертоническая болезнь (ГБ) - очень частая патология, основным признаком которой является стойкое повышение артериального давления. Каждый пятый житель развитых стран страдает гипертонической болезнью.

Повышение АД осуществляется и поддерживается, благодаря трем основным факторам:

1. Повышение общего периферического сопротивления (ОПС) сосудов. Данный показатель во многом зависит от симпатических норадренергических импульсов.
2. Насосная функция сердца, его ударная функция, реализуемая через такой показатель как минутный объем крови (МОК).
3. Объем циркулирующей крови (ОЦК).

В зависимости от влияния антигипертензивных средств на различные факторы, осуществляют их классификацию.

### ***Классификация антигипертензивных средств***

I. Антиадренергические средства ( средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической системы на сердечно-сосудистую систему - нейротропные средства):

1. Препараты центрального действия (клофелин, метилдофа, пирроксан);
2. Препараты периферического действия:
  - а) ганглиоблокаторы (пентамин, арфонад, бензогексоний, пирилен, гигроний);
  - б) симпатолитики (октадин, резерпин);
  - в) адреноблокаторы:
    - альфа-адреноблокаторы (фентоламин, дигидроэрготоксин, празозин);
    - бета-адреноблокаторы (анаприлин, метапролол).

## II. Вазодилататоры (сосудорасширяющие средства):

1. Средства миотропного действия ( папаверин, дибазол, апрессин, нитропруссид натрия);
  2. Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин);
  3. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл, эналаприл и др. );
  4. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан);
  5. Активаторы калиевых каналов (миноксидил и др. ).
- ## III. Диуретики (дихлотиазид, фуросемид, спиронолактон).

IV. Комбинированные средства (адельфан, бринердин, кристепин, трирезид, синипресс).

## **АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

К антиадренергическим средствам центрального действия в основном относят три препарата: клофелин (гемитон, клонидин, катапрессан), метилдофа (допегит, альдомет), пирроксан.

*КЛОФЕЛИН* (Clophelinum; таб. по 0, 75 мг и 0, 15 мг; амп. по 1 мл 0, 01% раствора) - адреномиметик, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Данный препарат способен стимулировать альфа-1 и альфа-2 адренорецепторы, но активность в отношении вторых более значительна. В этой связи клофелин относят к альфа-2-адреномиметикам.

Механизм действия клофелина сложен и заключается в следующем:

1) Препарат стимулирует альфа-2-адренорецепторы на мембранах тормозных нейронов вазомоторных центров (продолговатого мозга и гипоталамуса), тем самым уменьшается симпатическая импульсация по преганглионарным симпатическим нервам. Таким образом, клофелин снижает симпатическую иннервацию на центральном уровне, что обеспечивает антигипертензивный эффект.

2) Препарат повышает тонус парасимпатических нервов, чем и обеспечивает депрессивное влияние на сердце. Это ведет к снижению частоты сердечных сокращений, к уменьшению сердечного выброса.

3) Клофелин также обладает седативным влиянием, что может иметь значение в его антигипертензивном действии.

4) Активация альфа-2-адренорецепторов на пресинаптических мембранах симпатических волокон тормозит освобождение из них норадреналина, что тоже уменьшает периферическое сопротивление сосудов и ведет к брадикардии, а в почках вызывает ограничение секреции ренина.

Все перечисленные эффекты обуславливают снижение АД. Однако, помимо них, клофелину свойственны также отчетливый анальгетический эффект и повышение

секреции соматотропного гормона (что используется для оценки функциональной активности соответствующих структур).

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ и снижает АД через 30-60 минут после приема внутрь. Максимальный эффект достигается через 2-4 часа и сохраняется 8-20 часов, поэтому препарат назначают 2-3 раза в сутки. При внутримышечном введении снижение АД регистрируется через 15-20 минут, а при внутривенном введении - через 4-5 минут. Таким образом, клофелин является эффективным средством при купировании гипертонического криза.

Клофелин является активным средством. Кроме того, он не блокирует симпатический рефлекс, связанный со вставанием, поэтому практически не вызывает ортостатических реакций.

Побочные эффекты:

- сильное седативное действие (сонливость, вялость, усталость);
- сухость слизистых (рта, конъюнктивы);
- запоры;

Перечисленные побочные эффекты обычно исчезают после первого месяца приема препарата.

- со стороны ЦНС : депрессия, тревога, нарушения сна, беспокойство;  
- при проведении монотерапии клофелином может отмечаться задержка ионов натрия и жидкости в организме, что приводит к снижению антигипертензивного эффекта после нескольких недель приема. Поэтому препарат назначают в комплексе с диуретиками;

- резкая отмена препарата может спровоцировать развитие гипертонического криза (синдром отмены);

- у детей препарат вызывает угнетение дыхания;
- к препарату быстро развивается привыкание.

к применению клофелина является гипертензия любого происхождения, но препарат менее эффективен при повышении АД, вызванном гормональными нарушениями. Инъекционную форму препарата используют для купирования гипертонического криза.

Данный препарат также используется при лечении больных с первичной формой открытоугольной глаукомы в виде глазных капель, а также для премедикации и диагностики нарушений функций гипоталамуса.

*МЕТИЛДОФА* - производное диоксиметилаланина, выпускается в таблетках по 0,25. При введении в организм препарат проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг, где в адренергических нейронах ЦНС превращается сначала в альфа-метилдофамин, а затем биотрансформируется в альфа-метилнорадреналин, последний рассматривается как ложный медиатор. Именно он взаимодействует с адренергическими рецепторами, стимулируя подобно клофелину, альфа-2-адренорецепторы сосудодвигательных структур головного мозга, что уменьшает поток симпатических импульсов к сосудам и юктагломерулярному аппарату почек. Одновременно снижается уровень секреции норадреналина, содержание катехоламинов в центрах головного мозга, особенно в гипоталамусе, что снижает функциональную активность сосудодвигательного центра и возбудимость ЦНС в целом. Таким образом, действие препарата не имеет периферического компонента. Метилдофа аналогично клофелину снижает ОПС, венозный возврат крови к сердцу (преднагрузку). В итоге происходит прогрессивное

снижение АД и некоторое замедление частоты сердечных сокращений. Снижению АД также способствует снижение секреции ренина под действием метилдофа и, как следствие, снижение образования ангиотензина II. Препарат не вызывает ортостатических реакций.

Метилдофа умеренно всасывается из ЖКТ, и через 4-6 часов после его приема регистрируется снижение АД. На 2-5 день приема лекарства стойкий гипотензивный эффект развивается у 80% больных. При внутривенном введении гипотензивный эффект развивается через 3-20 минут, поэтому для купирования гипертонических кризов препарат не используется.

Метилдофу используют при любых формах ГБ.

Среди побочных эффектов отмечают отчетливый седативный эффект, который обычно проходит через 2-3 недели лечения, а также: - препарат оказывает влияние на кровь, возможно развитие

гемолитической анемии. Необходим гематологический контроль;

- нарушение обмена серотонина (нарушение сна, экстрапирамидные расстройства);
- гепатотоксический эффект, препарат может вызывать тяжелые обратимые

гепатиты;

- усиливается секреция пролактина, у женщин возможна лактация;

- резкая отмена препарата может спровоцировать развитие гипертонического криза (синдром отмены);

- сухость слизистых (рта, носа);

- при проведении монотерапии может отмечаться задержка ионов натрия и жидкости в организме, что приводит к снижению антигипертензивного эффекта после нескольких недель приема. Поэтому метилдофа назначается в комплексе с диуретиками;

- диспепсические нарушения (тошнота, рвота);

- препарат увеличивает потребность миокарда в кислороде, стимулирует сократимость сердечной мышцы, поэтому назначение препарата больным с гиперкинетической формой ГБ может вызвать приступ стенокардии;

Назначение препарата некоторым больным изначально неэффективно или незначительно эффективно (всего до 20% резистентных лиц). У ряда больных быстро развивается привыкание и снижение антигипертензивного эффекта. При почечной недостаточности метилдофа кумулирует (в норме две трети препарата выводится с мочой).

Симпатическая иннервация сосудов может быть фармакологически прервана и в своей периферической части, в частности:

- на уровне ганглиев;
- на уровне постганглионарных окончаний;
- на уровне адренорецепторов.

Данная фармакологическая коррекция осуществляется с помощью ганглиоблокаторов, симпатолитиков и адреноблокаторов.

## **ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ**

Эта группа включает в себя очень сильные препараты с массой побочных эффектов, в связи с чем используются лишь при тяжелых формах гипертонической болезни, при кризах или обострениях заболевания, требующих интенсивной терапии.

Побочные эффекты ганглиоблокаторов :

1. Отсутствие избирательности действия на симпатические и парасимпатические ганглии, что ведет к угнетению парасимпатических ганглиев и реализуется угнетением моторики ЖКТ (запор, обстипация).

2. Быстрое развитие толерантности к препаратам.

3. Очень тяжелые ортостатические реакции (ортостатический коллапс).

Препараты этой группы применяют лишь при самых тяжелых формах ГБ, при гипертонических кризах.

## СИМПАТОЛИТИКИ

Препараты этой группы угнетают передачу возбуждения (эфферентные импульсы) на уровне периферических адренергических (пресинаптических) окончаний. Это действие реализуется путем нарушения освобождения медиатора норадреналина (НА) из окончаний симпатических нервов.

*ОКТАДИН* (Octadinum; таб. по 0, 025; синонимы : исмелин, изобарин, гуанетидин) - очень активно вытесняет НА из везикул пресинаптических окончаний симпатических нервов в цитоплазму, где медиатор быстро инактивируется моноаминоксидазой. В результате запасы медиатора истощаются, тем самым ослабляется симпатическая импульсация к артериолам, венам и к сердцу. Это снижает общее периферическое сопротивление (ОПС) сосудов, уменьшает частоту сокращений сердца и выделение ренина юкстагломерулярной тканью почек, в результате чего АД снижается. Эффекты препарата обусловлены периферическим действием, в ЦНС октадин не проникает.

Антигипертензивный эффект развивается медленно (стойкий эффект развивается через 1-3 дня), что связано с постепенным истощением запасов НА. Однако длительность действия высока.

Побочные эффекты :

1. Очень тяжелые ортостатические реакции (коллапс, обморок).

2. Преобладание парасимпатической иннервации (повышение перистальтики кишечника, секреции желез ЖКТ, поносы, заложенность носа).

3. Нарушение половой функции.

Препарат трудно дозировать. Октадин обычно назначают 1 раз в сутки, утром после еды. Дозу иногда делят на 2-3 приема. В связи с высокой активностью препарат используют у больных с тяжелыми формами ГБ (IIб и III стадии) и злокачественной гипертензией (реноваскулярной).

*РЕЗЕРПИН* (Reserpinum; таб. по 0, 0001; синонимы: рацидил, серпазил) - алкалоид раувольфии, широко используемый при лечении больных гипертонической болезнью.

Механизм действия подобен октадину (нарушение захвата и депонирования НА в везикулах). Снижение АД под влиянием резерпина является следствием уменьшения ОПС и МОК. Резерпин не снижает тонус вен, поэтому не дает ортостатических реакций. Препарат легко проникает в ЦНС, где истощает запасы катехоламинов, дофамина, серотонина, тем самым оказывая нейростатический эффект (глубокое седативное действие). Такое двойное действие : периферическое симпатолитическое и центральное нейростатическое - играет безусловно положительную роль в лечении больных с ГБ.

К резерпину обычно не развивается толерантность и привыкание. Препарат слабее октадина, но имеет меньше побочных эффектов: поносы, заложенность носа, снижение настроения, язвенный эффект, паркинсонизм. У больных бронхиальной астмой снижение концентрации катехоламинов может вызвать бронхоспазм.

Резерпин используют при легких и средних степенях тяжести ГБ (до III стадии) любого происхождения. Кроме того, резерпин входит в состав многих комбинированных средств (адельфан, бринердин, трирезид и др.). Препарат абсолютно противопоказан грудным и новорожденным детям.

## **АДРЕНОБЛОКАТОРЫ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АЛЬФА-АДРЕНорецепТОРЫ**

В данной группе выделяют препараты, блокирующие одновременно пост- (альфа-1) и пре- (альфа-2) синаптические адренорецепторы - неселективные альфа-адреноблокаторы, и препараты, блокирующие преимущественно альфа-1-адренорецепторы - селективные альфа-адреноблокаторы.

**ФЕНТОЛАМИН** (Phentolaminum; таб. по 0, 025; синоним : регитин)- производное имидазола, один из современных синтетических альфа-адреноблокаторов. Характеризуется выраженным, но относительно кратковременным (3-4 часа), неселективным альфа-адреноблокирующим действием.

Механизм действия связан с тем, что, блокируя альфа-1-адренорецепторы, препарат устраняет повышенный тонус артерол, спазм прекапиллярных сфинктеров, сокращение предальвеолярного жома. Кроме того, фентоламин прямо расслабляет гладкие мышцы сосудов.

При блоке альфа-2-адренорецепторов устраняется тормозящее влияние катехоламинов на пресинаптические окончания симпатических волокон, что ведет к увеличению освобождения медиаторов, вызывающих активацию бета-адренорецепторов на фоне блока альфа-адренорецепторов. В результате снижается резистентность сосудов, ОПС сосудов, улучшается микроциркуляция и снижается давление в системе легочной артерии, особенно у больных с гипертензией малого круга.

Среди нежелательных эффектов фентоламина выделяют: повышение секреции желудочного сока, набухание слизистой носа, покраснение кожи, ее зуд, вследствие освобождения гистамина, а также увеличение частоты и силы сердечных сокращений.

Наиболее показано применение фентоламина как антигипертензивного препарата для купирования гипертонических кризов, причем он может быть рекомендован при повышении АД, связанном с высоким содержанием в крови адреналина. Это наблюдается при феохромоцитоме. Помимо купирования приступов ГБ при феохромоцитоме, препарат показан для ее диагностики. Данный способ распознавания феохромоцитомы у больных основан на извращении реакции адренорецепторов на адреналин. У этих больных в крови много адреналина, и на фоне заблокированных альфа-адренорецепторов проявляется стимулирующее действие адреналина на бета-адренорецепторы сосудов. При введении фентоламина больному феохромоцитомой, через 10-15 минут происходит снижение АД примерно на 30 мм ртутного столба. При гипертензии иной этиологии этого не происходит.

Фентоламин находит применение при лечении больных с острой, хронической сердечной недостаточностью и у детей с пороками сердца (недостаточность митрального и аортального клапанов) и больных хроническим неспецифическим миокардитом.



Фентоламин назначают при болезни Рейно, эндартериите, акроцианозе, трофической язве.

В инъекционной форме препарат используют при нарушениях периферического кровообращения.

К неселективным альфа-адреноблокаторам относят также дегидрированные алкалоиды спорыньи:

- ДИГИДРОЭРГОТОКСИН;
- ДИГИДРОЭРГОТАМИН;
- ДИГИДРОЭРГОКРИСТИН.

Препараты этой группы слабее, поэтому как монопрепараты они используются очень редко, но нашли широкое использование в составе комбинированных антигипертензивных средств:

- бринердин (резерпин + дигидроэргокрестин + клопамид);
- кристепин (резерпин + дигидроэргокрестин + брэнальдикс (клопамид) и др.

Неселективные альфа-адреноблокаторы имеют недостаток, который заключается в том, что они блокируют альфа-адренорецепторы пре- и постсинаптических окончаний. Вследствие этого, постоянно выделяющийся в синаптическую щель НА, не действуя на заблокированные рецепторы, влияет на сердце. В результате - тахикардия, увеличение числа сердечных сокращений. Также возможен понос. Блокада пресинаптических альфа-2-адренорецепторов в холинергических синапсах и увеличение секреции ацетилхолина обуславливает парасимпатические эффекты, что реализуется саливацией, усилением перистальтики.

Таким образом, возникла необходимость в создании селективных препаратов, избирательно блокирующих альфа-1-постсинаптические адренорецепторы.

*ПРАЗОЗИН* (Prazosinum; таб. по 0, 001; синонимы: минипресс, праксиол)- производное хиназолина. Препарат уменьшает преднагрузку и постнагрузку на сердце, облегчает работу сердца, снижает АД. Эффект длится около 10 часов. Празозин используют для лечения больных стабильной формой ГБ, а также больных с левожелудочковой недостаточностью. Препарат обладает средней силой антигипертензивного эффекта. Эффективен при всех степенях ГБ, но дает наилучший эффект при лечении средней и тяжелой форм ГБ или при комплексной терапии больных ГБ. Празозин лишен недостатков, связанных с неселективностью действия.

Побочные эффекты : головная боль, бессонница, слабость, диспепсия (тошнота), нервозность, утомляемость, задержка жидкости.

### **СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ**

В данную группу препаратов входят АНАПРИЛИН, ОКСПРЕНОЛОЛ, ПИНДОЛОЛ, МЕТАПРОЛОЛ и др.

*АНАПРИЛИН* (Amaprilinum; таб. по 0, 04; синонимы: обзидан, индерал) - обладает антиангинальным, антиаритмическим и антигипертензивным эффектами. Под влиянием анаприлина снижается сердечный выброс, минутный объем крови, а также АД. При систематическом приеме препаратов этой группы снижается и общее периферическое сопротивление (ОПС). Происходит угнетение секреции ренина, который обеспечивает переход ангиотензиногена в ангиотензин-1, который, в свою очередь, переходит в

ангиотензин-II. Последний резко суживает сосуды и вызывает повышение давления. Препарат влияет также на ЦНС.

Гипотензивный эффект анаприлина усиливается при сочетании его с тиазидными диуретиками, симпатолитиками.

Показаниями к применению данного препарата являются начальные стадии ГБ, ГБ на фоне повышенной секреции ренина. В сочетании с фентоламином анаприлин используется при лечении больных с тяжелыми формами ГБ.

Побочные эффекты : снижение сократимости миокарда, АВ-блокады, повышение тонуса бронхов. Вследствие этого необходимо постоянное наблюдение за больными. Категорически противопоказана резкая отмена препаратов бета-адреноблокаторов, так как при этом возможен острый инфаркт миокарда или развитие приступа стенокардии.

## ВАЗОДИЛЯТОРЫ

Данные средства оказывают прямое спазмолитическое влияние на гладкие мышцы сосудов (миотропное гипотензивное действие). К данной группе препаратов относятся апрессин, папаверин, но-шпа, дибазол, нитропруссид натрия, сульфат магния и др.

Данные препараты действуют непосредственно на гладкие мышцы кровеносных сосудов, вызывая их расширение.

*АПРЕССИН* ( *Apressinum*; таб. по 0, 01; синонимы : гидралазин, депрессан) - препарат средней силы действия, прямо, не

посредственно, расслабляющий гладкие мышцы артерол (резистивных сосудов), и снижающий при этом ОПС и постнагрузку на сердце. На тонус вен препарат практически не влияет. Стойкое снижение АД, преимущественно диастолического, происходит через 3-6, максимум - 14 дней, постоянного приема препарата. Действие длится около 6-8 часов.

Апрессин повышает мозговой кровоток и увеличивает давление в системе легочной артерии (этот эффект является нежелательным при лечении больных с недостаточностью митрального клапана) и показан для лечения больных с ГБ средней степени тяжести.

Побочные эффекты встречаются с частотой 20%. Среди них: тахикардия, боль в сердце (вплоть до инфаркта), головная боль, диспепсия, покраснение лица, гиперемия слизистых, конъюнктивы, слезотечение, заложенность носа, крапивница, потливость, головокружение. Препарат способствует освобождению гистамина, поэтому оправдано применение антигистаминных средств с целью нивелирования нежелательных эффектов. Ацетилирование препарата у разных людей происходит по-разному, вследствие этого необходим индивидуальный подбор дозы. При длительном использовании апрессина возможно развитие синдрома, подобного коллагенозу типа красной волчанки (частота проявления этого побочного эффекта - 10%). Возможно развитие анемии и лейкопении.

*ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД* (*Papaverini hydrochloridum*; таб. по 0, 04 и амп. по 2 мл 2% раствора) - препарат, в больших дозах понижающий возбудимость сердечной мышцы и замедляющий внутрисердечную проводимость. Ранее папаверин использовался при стенокардии и гипертонии. Антигипертензивный эффект слабый.

Механизм действия заключается в повышении концентрации цАМФ в миоцитах, что ведет к расслаблению гладкой мускулатуры. Препарат действует 1, 5-2 часа и применяется при спазмах гладких мышц органов брюшной полости.

*ДИБАЗОЛ* (*Dibasolum*; таб. по 0, 02, амп. по 1 мл и 2, 5 мл 1% и 0, 5% раствора соответственно) - очень близкий к папаверину препарат, их часто сочетают (комбинированный препарат ПАПАЗОЛ).

Дибазол в инъекционной форме используют для купирования гипертонических кризов (6-7 мл). Однако примерно у 20% больных применение препарата может вызвать повышение АД.

**НИТРОПРУССИД НАТРИЯ** (ниприд, нипрутон, нанипрусс) - самый мощный периферический вазодилататор смешанного действия. Особенностью этого препарата является кратковременность действия. Гипотензивный эффект прекращается почти сразу после прекращения введения нитропрусида натрия (через 5-15 минут). При его применении, АД практически можно снизить до любого уровня, до любых величин. Препарат применяется только в условиях стационара, например в палатах интенсивной терапии. Вводят внутривенно капельно.

Препарат применяют при тяжелых гипертонических кризах, сопровождающихся отеком легких, а также при феохромоцитоме и в комплексной терапии больных с хронической или острой сердечной недостаточностью. Нитропруssid натрия также получил применение при гипертензии с энцефалопатией и для купирования приступов сердечной астмы.

Препарат нестабилен на свету, поэтому выпускается в черной склянке, и раствор его готовят *ex tempore*.

Нитропруssid натрия содержит цианидную группу, и при его передозировке симптоматика отравления аналогична таковой при отравлении цианидами.

**СУЛЬФАТ МАГНИЯ** также применяют в качестве антигипертензивного средства. Помимо гипотензивного, также отмечают седативный и противосудорожный эффекты.

В организме сульфат магния снижает тонус сосудов, уменьшая концентрацию ионов натрия и кальция внутри клетки, связывая норадреналин.

Препарат получил применение при кризах, энцефалопатиях, эклампсии.

К данной группе средств очень близко примыкают следующие три подгруппы препаратов :

1. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов).
2. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - АПФ).
3. Активаторы калиевых каналов.

### **АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ (БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ)**

По современным представлениям, препараты этой подгруппы являются наиболее специфичными корректорами основного патофизиологического механизма гипертензии - повышенного ОПС, поскольку блокируют трансмембранный поток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, патологически возрастающий при гипертонической болезни и ведущий к генерализованной вазоконстрикции. Таким образом, в терапевтическом отношении антагонисты кальция более выгодны, по сравнению с бета-адреноблокаторами и диуретиками, поскольку не только снижают АД, но и улучшают перфузию жизненно важных органов.

В самой подгруппе препараты различают по их селективному действию на сосуды и проводящую систему сердца.

**ВЕРАПАМИЛ** (*Verapamilum*; таб. по 0, 04 и амп. по 2 мл 0, 25% раствора; синонимы: изоптин, финоптин) - производное фенилаланина, применяется также в качестве антиаритмического средства.

НИФЕДИПИН (Nifedipinum; таб. по 0, 01; синонимы: фенигидин, коринфар, кордипин, адалат) также как и верапамил применяется в качестве гипотензивного средства. Оба препарата снижают поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что предупреждает или устраняет сокращение в этих клетках миофибрилл. Помимо этого, так как при применении этих средств сосуды расширяются, увеличивается почечный кровоток, увеличивается выведение ионов натрия, а значит и воды, из организма. Сила антигипертензивного действия препаратов этой подгруппы оценивается как средняя, они применяются при ГБ средней степени тяжести (монотерапия), а также при сопутствующей гипертонической болезни стенокардии и тахикардии. Длительность действия около 5-7 часов. Препараты назначают и при гипертонических кризах сублингвально, эффект наступает через 10-15 минут.

Побочные эффекты :

- при приеме верапамила: головокружение, запоры, тошнота (при энтеральном введении), а также брадикардия, АВ-блокады;

- при приеме нифедипина чрезмерная вазодилатация может привести к периферическим отекам, гиперемии лица.

Созданы антагонисты кальция второго поколения, пролонгированного действия, например, исрадипин (ломир).

### **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ**

Известно уже несколько поколений этой подгруппы препаратов:

I поколение: КАПТОПРИЛ.

II поколение: ЭНАЛАПРИЛ.

III поколение: РАМИПРИЛ, ЛИЗИНОПРИЛ, ЦИЛАЗАПРИЛ.

Механизм действия:

Ренин, взаимодействуя с альфа-2-глобулином, образует ангиотензин-I, являющийся неактивным декапептидом. Последний под влиянием конвертирующего фермента превращается в октапептид ангиотензин-II. Это вещество, в результате прямого влияния на резистивные сосуды, а также на ретикулярную формацию головного мозга, обладает выраженным сосудосуживающим действием. Ангиотензин-II стимулирует секрецию альдостерона, что ведет к повышению ОЦК и калийурезу.

Кроме того, конвертирующий фермент усиливает разрушение брадикинина, участвует в превращениях нейропептидов (метэнкефалина, нейротензина). Снижение концентрации ангиотензина-II приводит к снижению тонуса артериол, ОПС, повышению почечного кровотока, снижению АД. Снижение концентрации альдостерона ведет к повышению натрийуреза и задержке в организме ионов калия. Параллельно происходит рост концентрации брадикинина, что, в свою очередь, также приводит к расширению сосудов, стимуляции синтеза простагландинов.

Препараты этой группы снижают АД, пред- и постнагрузку, при этом повышается натрийурез и общий диурез, а ОЦК остается в норме.

В целом ингибиторы конвертирующего фермента не влияют на обмен углеводов, мочевой кислоты, холестерина.

Препараты можно применять длительно: от нескольких месяцев до четырех лет. Продолжительность эффекта - 4-8 часов. Наилучший эффект достигается при применении их в комплексе с диуретиками и вазодилататорами. Хороший эффект отмечается при лечении больных ГБ с атеросклерозом.

Фармакологические эффекты обосновывают применение препаратов данной подгруппы в следующих случаях:

- при артериальной гипертензии с высоким содержанием ренина (почечные и вазореналные артериальные гипертензии);
- при лечении больных с ГБ, резистентных к традиционным антигипертензивным препаратам, или при их непереносимости;
- при лечении больных ГБ с проявлениями склероза;
- при застойной недостаточности кровообращения (в качестве вазодиллятора и блокатора альдостерона).

Побочные эффекты: головокружение, головная боль, Кожная сыпь, зуд, нарушение вкусовых ощущений, гиперемия кожи. Также возможны протеинурия, нефротический синдром, нейтропения, эозинофилия.

**КАПТОПРИЛ** (Captoprilum; таб. по 0,025 и 0,05; синоним: капотен) - антигипертензивный препарат. Этот препарат избирательно ингибирует ангиотензинконвертирующий фермент (АКФ), который способствует превращению ангиотензина-I в ангиотензин-II, последний является ответственным за выполнение следующих функций:

- осуществление вазоконстрикции (в 40 раз более мощной, чем под воздействием норадреналина);
- повышение синтеза альдостерона и, следовательно, увеличение задержки ионов натрия, а значит - воды.

Таким образом, каптоприл, ингибируя АПФ, приводит к менее интенсивной активации ангиотензиновых рецепторов сосудов и коры надпочечников, что приводит к уменьшению тонуса резистивных сосудов, снижению высвобождения минералокортикоида альдостерона. В целом это ведет к снижению ОПС, а значит и к уменьшению АД. Кроме того, каптоприл уменьшает инактивацию брадикинина, который расширяет сосуды прямо, а также через выделение простагландинов. Кинины, обладая депрессорными, натрийуретическими и диуретическими свойствами, являются физиологическими антагонистами ангиотензина-II.

Побочные эффекты : аллергические реакции (кожные сыпи, лихорадка), головная боль, извращение вкуса, тахикардия. Препарат влияет на кровь, выделение происходит через почки, может появиться протеинурия. При приеме каптоприла повышается чувствительность клеток к инсулину и утилизация глюкозы. Таким образом, больным с инсулинзависимым сахарным диабетом препараты этой подгруппы следует назначать в меньших дозах. Возможно резкое падение АД, поэтому лечение следует начинать с назначения малых доз, постепенно увеличивая их. Препарат способен проникать через плаценту.

**ЭНАЛАПРИЛ** (эднит, "Гедеон Рихтер", Венгрия) - препарат второго поколения, лишен сульфгидрильных групп, и поэтому имеет меньше побочных эффектов (при приеме этого препарата не возникает покраснения кожи, нарушений вкуса); действует дольше, чем каптоприл.

### **АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II**

**КОЗААП** (действующее вещество - лозартан калия) - специфический антагонист рецепторов ангиотензина II. Снижает ОПС, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает АД и давление в малом круге кровообращения, оказывает натрийуретический и

диуретический эффекты, снижает уровень альдостерона и норадреналина в крови. Повышает выведение уратов из организма.

Показание к применению : хроническое лечение больных с артериальной гипертонией.

Побочные эффекты: мало выражены, носят преходящий характер. Возможны головокружение, ортостатическая гипотония, повышение в крови уровня кальция и АЛат.

#### *АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ*

Активация препаратами этой группы калиевых каналов ведет к их открытию и выходу ионов калия из клетки, что вызывает гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток. В результате потенциалзависимые кальциевые каналы не открываются и поступление ионов кальция в клетку уменьшается, что ведет к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов и расширению сосудов, а значит к снижению АД.

*МИНОКСИДИЛ* (Minoxidilum; таб. по 0,0025 и 0,01) - наиболее активный препарат, расширяет артериолы, снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Длительность гипотензивного эффекта 24 часа. Препарат выделяется через почки.

Побочные эффекты: гирсутизм лица, повышение освобождения ренина, что приводит к задержке воды - отекам.

*ДИАЗОКСИД* (эудемин) - препарат, наиболее часто используемый для купирования гипертонических кризов, быстро снижает АД, однако также угнетает работу сердца. При приеме диазоксидов внутри длительность эффекта - 12-18 часов.

### **ДИУРЕТИКИ (МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА)**

В основе гипотензивного эффекта данной группы средств лежит снижение объема циркулирующей крови (ОЦК). В комплексной терапии больных ГБ чаще используют тиазидные диуретики, например, *ДИХЛОТИАЗИД* (гипотиазид).

Препараты данной группы способствуют выведению из организма ионов натрия, а значит и воды. При этом происходит снижение ОЦК. В результате снижается сердечный выброс, а также идет стойкое снижение общего периферического сопротивления. В итоге постепенно снижается АД.

При длительном приеме диуретиков снижается содержание ионов натрия в сосудистой стенке, что приводит к ослаблению ее реакции на воздействие эндогенных сосудосуживающих веществ. То есть данные средства при длительном использовании оказывают прямое релаксирующее действие на мышечные волокна резистивных сосудов и снижают вазоконстрикторное действие норадреналина.

Помимо этого, на фоне приема тиазидных диуретиков (дихлотиазид) резко увеличивается эффективность многих гипотензивных средств.

Вместе с тем, все мочегонные средства обладают очень слабым антигипертензивным действием и поэтому как монопрепараты используются лишь на начальных стадиях ГБ. Недостатком дихлотиазидов является возникающая при его приеме гипокалиемия, а также происходящая при этом задержка солей мочевой кислоты. Последнее следует учитывать при наличии подагры у больного гипертонической болезнью.

Тиазиды также способствуют задержке сахара в крови. В целом же диуретики показаны при всех формах гипертонической болезни. Диуретик *ФУРОСЕМИД* (лазикс) используется реже, чем тиазидные препараты. Для хронического лечения назначают

фуросемид в таблетках. Препарат меньше кумулирует и действует в два раза короче, нежели дихлотиазид.

*СПИРОНОЛАКТОН* (верошпирон, "Гедеон Рихтер", Венгрия) - калийсберегающий диуретик и поэтому является более предпочтительным при гипокалиемии. Этот препарат можно назначать больным, с подагрой, а также больным, страдающим сахарным диабетом.

#### ТАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

При легких формах гипертонической болезни используется монотерапия либо резерпином или комплексным препаратом папазолом, либо транквилизаторами или седативными препаратами.

При гипертонической болезни средней степени тяжести или тяжелой форме ГБ проводят комплексное лечение, комбинируя воздействие на различные звенья патогенеза гипертонической болезни. Данный принцип позволяет использовать наименьшие терапевтические дозировки, что немаловажно для больных гипертонической болезнью, которые вынуждены принимать лекарственные препараты годами.

#### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Данные сочетания позволяют, используя наименьшие дозировки, охватывать как можно больше звеньев патогенеза гипертонической болезни.

1. Адельфан (резерпин (0, 1 мг) + дигидралазин (10 мг))

1.1 Адельфан-эзидрекс (резерпин (0, 1 мг) + дигидралазин (10 мг) + дихлотиазид (10 мг))

1.2 Адельфан-эзидрекс-К (резерпин (0, 1 мг) + дигидралазин (10 мг) + дихлотиазид (10 мг) + хлористый калий (0, 6))

2. Бринердин (резерпин (0, 1 мг) + дигидралазин (0, 5 мг) + клопамид (5 мг))

3. Кристепин (резерпин + дигидроэргокристин + клопамид)

4. Трирезид (резерпин (0, 1 мг) + дихлотиазид (10 мг) + дигидралазин (10 мг))

4.1 Трирезид К (резерпин (0, 1 мг) + дихлотиазид (10 мг) + дигидралазин (10 мг) + хлористый калий (350 мг))

#### КУПИРОВАНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

Криз - резкое повышение АД, сопровождающееся неврологической симптоматикой, нарушением психики и вегетатики.

Для купирования гипертонических кризов применяют следующие препараты :

1. Клофелин.

2. Дибазол.

3. Арфонад, пентамин.

4. Нитропруссид натрия.

5. Сульфат магния.

6. Фуросемид, урегит.

7. Фентоламин (особенно при феохромоцитоме).

8. Аминазин.

9. Диазоксид (эудемин).

10. Нифедипин, верапамил.

11. Анаприлин.

Препараты назначаются в виде растворов для внутривенного введения, таблеток под язык. При эклампсии, энцефалопатии, сопровождающихся повышением давления, можно использовать сернокислую магнезию, нитропруссид натрия.

