

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармакологии

Л. Н. Минакина, О. П. Клёц

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Учебное пособие

Иркутск
ИГМУ
2025

УДК 615.225. 2 (075.8)
ББК 52.817.137 я 73
М 61

Рекомендовано Центральным координационным методическим советом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России в качестве учебного пособия по дисциплине «Фармакология» для студентов, обучающихся по образовательной программе высшего образования – программе специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело (протокол № 4 от 16.04.2025)

Авторы:

Л. Н. Минакина – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России
О. П. Клёц – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Рецензенты:

А. Н. Калягин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России
А. В. Давыдова – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Минакина, Л.Н.

М 61 Антигипертензивные средства: учебное пособие/ Л. Н. Минакина, О. П. Клёц; Иркутский государственный медицинский университет, Кафедра фармакологии. – Иркутск : ИГМУ, 2025. – 60 с. – Текст : непосредственный.

Учебное пособие включает теоретический материал по теме «Антигипертензивные средства». Представлены современные классификации препаратов, их механизмы действия, фармакологические эффекты, применение, возможные побочные эффекты. Материал позволит получить требуемый объём знаний и сформировать компетенции, необходимые для изучения фармакологии в разделе «Средства, влияющие на исполнительные органы».

В приложении приведена справочная таблица по формам выпуска и путям введения лекарственных препаратов. Пособие иллюстрировано рисунками.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по программе специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело, при изучении дисциплины «Фармакология».

УДК 615.225. 2 (075.8)
ББК 52.817.137 я 73

© Минакина Л. Н., Клёц О. П., 2025
© ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ПРЕДИСЛОВИЕ	5
1. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА	7
1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ	8
1.2. НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА	11
1.2.1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров	11
1.2.2. α, β -адреноблокаторы.....	17
1.2.3. α_1 -адреноблокаторы	17
1.2.4. β -адреноблокаторы.....	18
1.3. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ РААС	21
1.3.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.....	21
1.3.2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (AT_1)	25
1.3.3. Ингибиторы неприлизина	28
1.4. МИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА	29
1.4.1. Блокаторы кальциевых каналов	29
1.4.2. Донаторы окиси азота	36
1.4.3. Разные препараты.....	37
1.5. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН	39
2. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ	42
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	45
РЕЦЕПТУРНЫЕ ЗАДАНИЯ	53
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ	54
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К РЕЦЕПТУРНЫМ ЗАДАНИЯМ.....	55
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	56
ПРИЛОЖЕНИЕ. Формы выпуска и пути введения препаратов	58

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АТ₁ – ангиотензиновые рецепторы
АТФаза – аденозинтрифосфатаза
БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов
БКК – блокаторы кальциевых каналов
ГБ – гипертоническая болезнь
ГМК-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДАД – диастолическое артериальное давление
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МАО – моноаминоксидаза
МНА – метилнорадреналин
МНН – международное непатентованное наименование
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК – объём циркулирующей крови
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – системное артериальное давление
Т_½ – период полувыведения
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
AV – атриовентрикулярная
в/м – внутримышечно
в/в – внутривенно
п/к – подкожно

ПРЕДИСЛОВИЕ

В учебном пособии обобщены современные сведения о фармакологических свойствах антигипертензивных средств. Данная группа лекарственных средств рассматривается в разделе частной фармакологии «Средства, влияющие на исполнительные органы».

Артериальная гипертензия (АГ) имеет значительную распространенность, встречается в 15–25 % случаев во взрослой популяции населения развитых стран и может определяться как самостоятельное заболевание (гипертоническая болезнь), так и быть симптомом других заболеваний (вторичная гипертензия). Повышенное артериальное давление (АД) обнаруживается более чем у 50 % мужчин и женщин старше 60 лет. Актуальность проблемы поддерживается возрастающими процессами урбанизации общества, создающими предпосылки для возникновения факторов риска, таких как стресс, гиподинамия, ожирение, вредные привычки и нарушенная экология. Повышенное АД является одним из главных факторов риска развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время изучается воздействие новых факторов на риск развития и прогрессирования АГ. Среди них малый вес при рождении, неблагоприятные исходы беременностей (рецидивирующие выкидыши, преждевременные роды, гипертонические расстройства беременных), старческая астения. В числе факторов риска предлагается рассматривать ряд сопутствующих заболеваний, (хроническую обструктивную болезнь легких, подагру, хронические воспалительные заболевания, неалкогольную жировую болезнь печени, хронические инфекции, включая длительно текущий COVID-19, мигрени, депрессивные синдромы и эректильную дисфункцию).

Знания фармакодинамических и фармакокинетических особенностей антигипертензивных средств важно для формирования у студентов, обучающихся по специальности Лечебное дело, целостного представления о данной группе

препаратов, их возможностях и условиях эффективного и безопасного использования в лечении широкого спектра заболеваний.

Раздел «Средства, влияющие на исполнительные органы» входит в рабочие программы дисциплины «Фармакология» для всех специальностей.

Материал изложен в удобной для восприятия студентами форме.

В приложении приведены формы выпуска лекарственных средств, их международные непатентованные наименования. Для освоения дисциплины студентам рекомендована основная и дополнительная литература, в том числе электронный ресурс.

1. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Артериальная гипертензия — синдром повышения систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение АД, не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ (симптоматические АГ). Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г. Ф. Лангом в 1948 г., соответствует терминам «эссенциальная гипертензия» и «артериальная гипертензия», используемым за рубежом. ГБ преобладает среди всех форм АГ, ее распространенность превышает 90 %.

АГ классифицируют по:

- степени, которая определяется уровнем АД у нелеченных пациентов;
- стадии, которая определяется наличием сахарного диабета, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний;
- категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений, которая учитывает уровень АД, сопутствующие факторы риска, наличие сахарного диабета, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний;

Выделение 3-х стадий АГ основано на наличии поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, сахарного диабета и хронической болезни почек. Стадия АГ не зависит от уровня АД.

Основными системными факторами, поддерживающими уровень АД в организме, являются: тонус кровеносных сосудов, работа сердца и объем циркулирующей жидкости.

На величину САД преимущественное влияние оказывают ударный объем левого желудочка, максимальная скорость изгнания крови из него и эластичность аорты.

ДАД зависит от общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Работа сердца и тонус кровеносных сосудов регулируются симпатoadреналовой системой.

Тонус кровеносных сосудов и объем циркулирующей жидкости регулируются ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС).

Наряду с симпатoadреналовой системой и РААС в регуляции сосудистого тонуса и объема циркулирующей жидкости участвуют и другие нейрогуморальные системы: оксид азота (NO), вазопрессин, натрийуретические пептиды, эндотелины.

1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Традиционно антигипертензивные средства классифицируют по механизму действия (рис. 1).

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

1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров: клонидин (клофелин), моксонидин, метилдопа (допегид).
2. Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы): азаметония бромид (пентамин) (см. учебное пособие «Средства, влияющие на эфферентную иннервацию»).
3. Средства, угнетающие адренергические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (симпатолитики): резерпин в составе комбинированных препаратов (Норматенс и др., см. учебное пособие «Средства, влияющие на эфферентную иннервацию»).
4. Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы):
 - α -, β -адреноблокаторы: карведилол;
 - α_1 -адреноблокаторы: доксазозин;
 - β_1 -, β_2 -адреноблокаторы: пропранолол (анаприлин), β_1 -адреноблокаторы: метопролол, атенолол, бисопролол, небиволол.

II. Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему:

1. Ингибиторы синтеза ангиотензина II: каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, рамиприл, периндоприл.
2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: лозартан, валсартан, азилсартана медоксомил, ирбесартан, кандесартан телмисартан.
3. Ингибиторы неприлизина: сакубитрил в составе комбинированных препаратов (Валсарепин и др.)

III. Средства, оказывающие прямое спазмолитическое влияние на мышцы сосудов (миотропные средства):

1. Блокаторы кальциевых каналов:
 - производные дигидропиридина: нифедипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин;
 - производные фенилалкиламина: верапамил;
 - производные бензотиазепина: дилтиазем.
2. Донаторы окиси азота: нитропруссид натрия дигидрат.
3. Разные препараты: папаверин, бендазол (дибазол), магния сульфат.

IV. Средства, влияющие на водно-солевой обмен (диуретики): гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид.

В настоящее время применяются не все из перечисленных групп антигипертензивных средств. Некоторые (ганглиоблокаторы, симпатолитики, ряд миотропных сосудорасширяющих средств) в настоящее время используются по ограниченному числу показаний или в составе комбинированных лекарственных препаратов.

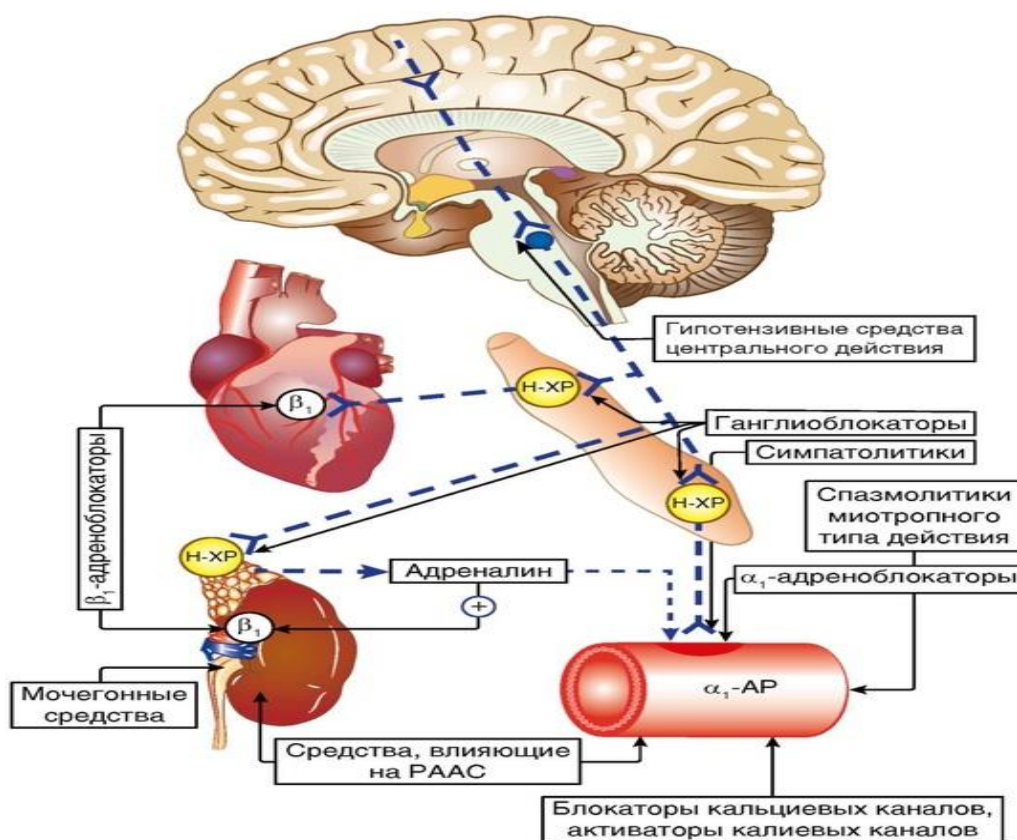


Рис. 1. Схема возможных механизмов действия антигипертензивных средств¹

¹ Аляутдина, Р. Н. Фармакология. Иллюстрированный учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 352 с. . – ISBN 978-5-9704-6818-0. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468180.html> (дата обращения: 20.02.2025). – Режим доступа : по подписке.

1.2. НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

1.2.1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров

В регуляции центрального симпатического тонуса и активности блуждающего нерва участвуют имидазолиновые I_1 -рецепторы вентролатеральных ядер продолговатого мозга и α_2 -адренорецепторы ядра солитарного тракта. При активации этих рецепторов ослабляется прессорная функция сосудодвигательного центра и повышается тонус блуждающего нерва.

КЛОНИДИН

По химической структуре – производное имидазолина.

Механизм действия:

- стимулирует α_2 -адренорецепторы и имидазолиновые I_1 рецепторы нейронов ядер солитарного тракта продолговатого мозга (ядро солитарного тракта связано с сосудодвигательным центром через тормозной нейрон (рис. 2);
- при стимуляции ядра солитарного тракта сосудодвигательный центр затормаживается, и снижаются активирующие симпатические влияния на сердце и сосуды (уменьшение сердечного выброса и ОПСС приводит к снижению резко повысившегося АД до нормальных значений);
- второй эфферентной дугой барорефлекса является блуждающий нерв (при возбуждении ядра солитарного тракта повышается тонус ядра блуждающего нерва, что приводит к увеличению тормозных парасимпатических влияний на сердце).

Антигипертензивный эффект клонидина развивается за счет:

- расширения периферических артерий и уменьшения сосудистого сопротивления (в большей степени в вертикальном положении);
- уменьшения ЧСС и минутного объема крови (преимущественно в горизонтальном положении);
- угнетения секреции ренина и функции РААС.

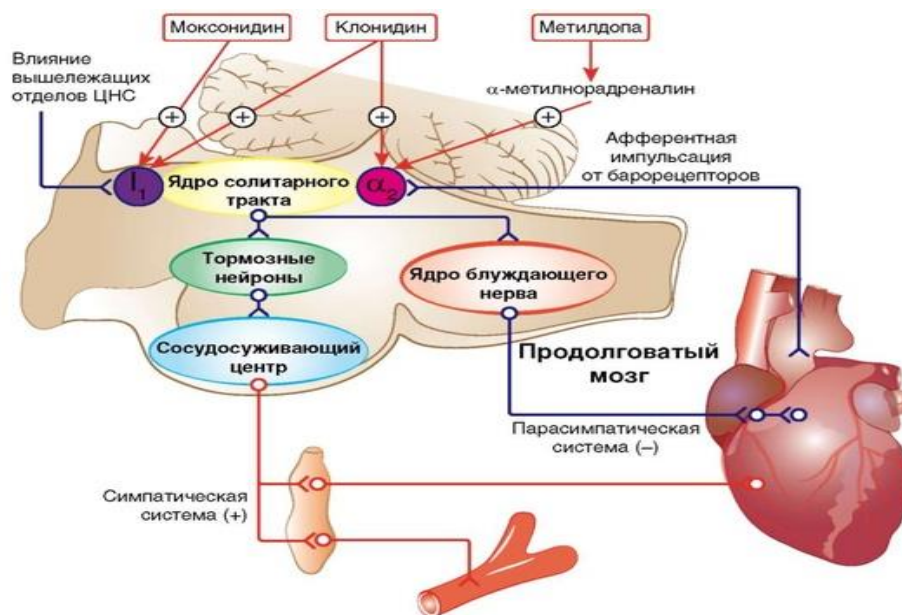


Рис. 2. Механизм действия клонидина²

Кроме антигипертензивного действия клонидин оказывает:

- седативный, противотревожный эффект;
- выраженный анальгетический эффект (активирует α_2 -адренорецепторы волокон типа A_δ и C задних рогов спинного мозга, ствола головного мозга, и тормозит выделение возбуждающих нейромедиаторов, повышает выделение энкефалинов и β -эндорфина).

Клонидин расширяет сосуды почек, головного мозга и коронарные сосуды; предотвращает гипертрофию левого желудочка.

² Аляутдина, Р. Н. Фармакология. Иллюстрированный учебник под ред. Р. Н. Аляутдина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 352 с. – ISBN 978-5-9704-6818-0. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468180.html> (дата обращения: 20.02.2025). – Режим доступа : по подписке.

Фармакокинетика:

Клонидин обладает высокой липофильностью. Биодоступность при приеме внутрь составляет 65–90 %, связь с белками плазмы 20–40 %. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) клонидина составляет 12–16 часов, удлиняется при почечной недостаточности. Длительность эффекта при приеме внутрь составляет 6–12 часов, при сублингвальном приеме и внутривенной инъекции 3–4 часа.

Применение:

- для купирования гипертонического криза (под язык, внутрь, внутривенно);
- при курсовом применении может ухудшать качество жизни пациентов, вызывать быстрое развитие толерантности к лечению, переход артериальной гипертензии на кризовое течение;
- при открытоугольной глаукоме (уменьшает продукцию и улучшает отток внутриглазной жидкости).

Побочные эффекты:

- сухость полости рта, слизистой оболочки носа и конъюнктивы;
- тошнота, рвота, запор, импотенция;
- расстройства сна с ночными кошмарами, депрессия;
- брадикардия, атриовентрикулярная блокада (AV);
- при быстром внутривенном введении активирует α_2 -адренорецепторы гладких мышц сосудов и может повышать АД;
- уменьшает АД по ортостатическому типу только при быстром внутривенном введении и на фоне значительного снижения ОЦК;
- при быстром прекращении приема клонидина из адренергических окончаний выбрасывается депонированный норадреналин (в периферических адренергических окончаниях клонидин активирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы и тормозит выделение норадреналина; при этом синтез норадреналина продолжается) – возникают психоэмоциональное возбуждение,

тахикардия, аритмия, головная, загрудинная и абдоминальная боль, потливость, повышается АД; в тяжелых случаях развивается острая левожелудочковая недостаточность, нарушается мозговое кровообращение;

- синдром отдачи (повышение АД до криза, аритмия, боли в животе) наступает через 18–36 часов после прекращения лечения у больных, принимавших клонидин внутрь в дозе больше 0,3 мг/сутки;
- клонидин отменяют постепенно, первоначальную дозу снижают в течение 7–10 суток.

МОКСОНИДИН

Механизм действия:

- активизирует имидазолиновые I_1 -рецепторы в 40–70 раз сильнее, чем α_2 -адренорецепторы;
- уменьшает тонус сосудодвигательного центра и центральный симпатический тонус, усиливает барорефлекс и повышает активность блуждающего нерва (рис. 2);
- в крови снижает активность ренина, уменьшает содержание норадреналина, адреналина и в меньшей степени ангиотензина (АТ) II, альдостерона, натрийуретических пептидов.

Моксонидин снижает САД и ДАД без ортостатических симптомов, давление в легочной артерии, ЧСС, увеличивает ударный объем крови.

При курсовом применении вызывает регресс гипертрофии и фиброза левого желудочка, повышает эластичность крупных артерий. Уменьшает уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), количество инсулинорезистентных волокон в скелетных мышцах, повышает толерантность к глюкозе. Тормозит функцию остеокластов и замедляет резорбцию костной ткани. Улучшают настроение и ослабляют тревогу.

Фармакокинетика:

После приема внутрь моксонидин быстро и почти полностью абсорбируется в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет приблизительно 88 %. Период полувыведения ($T_{1/2}$) моксонидина составляет 2,5 часа. В течение 24 часов свыше 90 % моксонидина выводится почками. Менее 1 % дозы выводится через кишечник.

Применение: при АГ, в том числе у людей старше 65 лет, пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом, не вызывает привыкания.

Побочные эффекты: возможны астения, сонливость, сухость во рту, диспепсические нарушения, уменьшение потенции.

МЕТИЛДОПА

Механизм действия:

- в нейронах последовательно превращается в метилдофамин и метилнорадреналин (МНА);
- МНА является агонистом α_2 -адренорецепторов.

В результате стимуляции МНА этих рецепторов в ЦНС развивается антигипертензивный эффект за счет уменьшения возбудимости сосудодвигательного центра и ослабления симпатической импульсации к сердцу, сосудам, юкстагломерулярным клеткам почек и другим внутренним органам. МНА вытесняет норадреналин из гранул и истощает его ресурсы. Норадреналин инактивируется под влиянием МАО. Метилдопа и МНА устойчивы к действию МАО.

Метилдопа вызывает брадикардию, ослабляет сокращения сердца и уменьшает сердечный выброс. В большей степени расширяет артерии, чем вены, поэтому снижает АД без выраженных ортостатических колебаний. Вызывает

регресс гипертрофии левого желудочка, улучшает мозговой и почечный кровоток, оказывает седативное действие.

Фармакокинетика:

После приема внутрь всасывается 50 % дозы метилдопы при участии транспортных белков для аминокислот. Препарат проникает через ГЭБ. В печени конъюгирует с серной кислотой (50–70 % дозы). Неизмененный препарат и сульфаты выводятся с мочой. $T_{1/2}$ составляет около 2 часов, при заболеваниях почек он удлиняется до 4–6 часов.

Гипотензивное действие наступает не ранее чем через 6–8 часов после приема, стабилизируется на 2–5-е сутки и сохраняется в течение 24–48 часов после отмены. Длительный латентный период обусловлен медленным проникновением препарата в головной мозг и постепенным образованием активного метаболита – метилнорадреналина.

Применение: при АГ у беременных.

Побочные эффекты:

- депрессия, сильное седативное влияние (в первые 7–10 суток), паркинсонизм, брадикардия, аутоиммунная гемолитическая анемия, гепатотоксические нарушения с холестазом и желтухой (у большинства пациентов анемия и патология печени проходят после прекращения лечения);
- реже возникают – лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, синдром системной красной волчанки, миокардит, фиброз забрюшинного пространства и панкреатит;
- при длительном лечении метилдопой возникает привыкание из-за нарушения почечной экскреции ионов натрия и воды (рационально комбинированное применение с мочегонными средствами).

1.2.2. α , β -адреноблокаторы

КАРВЕДИЛОЛ

Механизм действия:

- блокирует α_1 -адренорецепторы, β -адренорецепторы и потенциалзависимые кальциевые каналы (блокада α_1 -адренорецепторов сопровождается уменьшением постнагрузки на сердце и систолического напряжения стенки левого желудочка);
- тормозит секрецию ренина;
- в артериях предотвращает развитие дисфункции эндотелия и гипертрофии гладких мышц.

Карведилол оказывает антиоксидантное, кардиопротективное и противоатеросклеротическое действие, уменьшает инсулинорезистентность.

Фармакокинетика: обладает низкой биодоступностью (25 %) из-за выраженной пресистемной элиминации, $T_{1/2}$ составляет 7–10 часов.

Применение: при АГ, стабильной, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Побочные эффекты и противопоказания к применению такие же, как у β -адреноблокаторов.

1.2.3. α_1 -адреноблокаторы

ДОКСАЗОДИН

Механизм действия:

- блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы;
- за счет снижения тонуса мышц сосудов уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД без рефлекторной тахикардии;
- снижает концентрацию атерогенных фракций липопротеинов в плазме, увеличивает количество липопротеинов высокой плотности (ЛПВП);
- подавляет синтез коллагена в сосудистой стенке и агрегацию тромбоцитов;

– при длительном применении способствуют регрессу гипертрофии левого желудочка.

Фармакокинетика:

После приема внутрь хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, (одновременный прием пищи замедляет всасывание на 1 час). Связь с белками плазмы крови около 98 %. Выведение из плазмы крови происходит 19–22 часа, что позволяет назначать препарат один раз в сутки. Быстро метаболизируется в печени, выводится через кишечник (до 65 %), 5 % выводится с мочой в неизмененном виде.

Применение: при АГ, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (блокируя α_1 -адренорецепторы, расположенные в капсуле предстательной железы и в шейке мочевого пузыря, происходит снижение сопротивления и давления в мочеиспускательном канале, уменьшение сопротивления внутреннего сфинктера).

Побочные эффекты: тошнота, утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость, ринит.

1.2.4. β -адреноблокаторы

Лекарственные вещества этой группы классифицируются по избирательности на селективные β_1 -адреноблокаторы (**метопролол, атенолол, бисопролол, небиволол**) и неселективные β_1 -, β_2 -адреноблокаторы (**пропранолол**).

Механизм антигипертензивного действия β -адреноблокаторов имеет несколько компонентов:

- блокируя β_1 -адренорецепторы сердца, препараты снижают ЧСС, что приводит к уменьшению сердечного выброса и к снижению САД;
- блокируя β_1 -адренорецепторы юкстагломерулярных клеток почек, препараты снижают секрецию ренина, что приводит к торможению РААС. В

результате снижается концентрация ангиотензина (АТ II) в системном кровотоке и уменьшается его вазоконстрикторное действие. Происходит расширение кровеносных сосудов, снижение ОПСС и ДАД.

– стимулируют образование простагличина в эндотелии сосудов (небиволол), оказывая мягкое сосудорасширяющее действие.

Эффект развивается постепенно (спустя несколько недель от начала применения препаратов). Устойчивое антигипертензивное действие развивается через 1–2 недели.

Фармакокинетика: фармакокинетические характеристики β -адреноблокаторов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Фармакокинетические характеристики β -адреноблокаторов

Наименование	Липофильность, %	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Связь с белками плазмы, %	Активные метаболиты
Липофильные β -адреноблокаторы					
Бисопролол	2,5–4,8	90	10–12	30	-
Небиволол	18	12–96	10–12	98	+
Пропранолол	20,2	30–40	2–5	90	+
Умеренно-липофильные β -адреноблокаторы					
Метопролол	1	50	3–4	10	+
Гидрофильные β -адреноблокаторы					
Атенолол	0,02	40–50	6–9	5	-

Наряду с антигипертензивным действием β -адреноблокаторы обладают также противоаритмическим и антиангинальным эффектами.

Применение β -адреноблокаторов в качестве антигипертензивных средств наиболее целесообразно у пациентов с АГ, сочетанной со стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда, тахикардией, а также с ХСН.

Побочные эффекты:

- снижение сократимости миокарда, блокада проводящей системы, брадикардия (обусловлена блокадой β_1 -адренорецепторов);
- бронхоспазм (обусловлен блокадой β_2 -адренорецепторов бронхов), спазм периферических сосудов, похолодание конечностей, эректильная дисфункция (обусловлены блокадой β_2 -адренорецепторов кровеносных сосудов);
- утомляемость (обусловлена брадикардией, препятствующей адекватному увеличению перфузии периферических тканей при нарастании физической нагрузки), головная боль, нарушения сна, психическая депрессия;
- нарушение углеводного и липидного обмена (концентрация триглицеридов в плазме увеличивается), увеличение массы тела, в связи с чем препараты не рекомендованы пациентам с метаболическим синдромом и риском развития сахарного диабета (особенно в сочетании с тиазидными диуретиками).

Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы меньше нарушают работу сердца, реже вызывают спазм гладкой мускулатуры артерий и бронхов, эректильную дисфункцию, дислипидемию, гипогликемию у больных сахарным диабетом 1-го типа и инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа.

Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы наиболее эффективно препятствуют развитию атеросклероза. При инфаркте миокарда и ХСН кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы безопаснее неселективных средств, так как не повышают периферическое сопротивление сосудов и постнагрузку на сердце.

Следует избегать резкой отмены β -адреноблокаторов ввиду риска «рикошетной» гипертензии (после прекращения приема кардиоселективных β -адреноблокаторов вероятность синдрома отдачи меньше).

В 2017 г. предложено считать β -адреноблокаторы препаратами первой линии назначений при АГ у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией (сниженной фракцией выброса левого желудочка).

Абсолютными **противопоказаниями** для назначения β -адреноблокаторов являются АВ-блокада II-III степени и бронхиальная астма.

1.3. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ РААС

1.3.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

Ингибиторы АПФ являются наиболее часто используемой группой антигипертензивных средств. Максимальное действие оказывают у пациентов с повышенной активностью РААС. Гипотензивный эффект выражен у больных разных возрастных групп, включая людей старше 75 лет. Большинство иАПФ уменьшают АД в течение суток равномерно, препятствуют опасному подъему АД в утренние часы.

Механизм антигипертензивного действия обусловлен:

- угнетением АПФ (протеолитический фермент экзопептидаза) в системном кровотоке, что препятствует преобразованию ангиотензина (АТ) I в АТ II. В результате уменьшаются концентрация и стимулирующее действие АТ II на АТ₁-рецепторы кровеносных сосудов и коры надпочечников, что сопровождается торможением секреции норадреналина, адреналина, вазопрессина (расширение резистивных сосудов приводит к снижению ОПСС и ДАД – может сопровождаться рефлекторной тахикардией);
- отсутствие стимуляции АТ₁-рецепторов коры надпочечников приводит к уменьшению продукции альдостерона и его минералокортикоидного действия, в результате уменьшается задержка натрия и воды в организме;
- второстепенное значение имеет замедление инактивации брадикина, вызывающего сосудорасширяющий эффект (брадикинин способствует

высвобождению простациклина, простагландина E_2 , оказывающих сосудорасширяющий эффект).

Таким образом, сосудорасширяющее действие иАПФ обусловлено уменьшением в организме количества ангиотензина II, вазопрессина, норадреналина, адреналина, альдостерона, накоплением брадикинина, простагландина E_2 , простациклина.

В результате, иАПФ:

- расширяют артерии и вены, уменьшают АД;
- расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга;
- вызывают регресс гипертрофии гладких мышц артерий, повышают эластичность крупных артерий (ангиопротективное действие);
- снижают преднагрузку (расширяют вены, уменьшают ОЦК) и постнагрузку (расширяют артерии) на левый желудочек.

Другие фармакологические эффекты иАПФ:

- оказывают мочегонное действие и ликвидируют гипокалиемию (улучшают почечный кровоток);
- тормозят агрегацию тромбоцитов (блокируют AT_1 -рецепторы тромбоцитов, повышают выделение простациклина);
- обладают противоатеросклеротическими свойствами (выраженный эффект у каптоприла за счет сульфгидрильной группы);
- улучшают гликемический контроль (при сахарном диабете 2-го типа повышают секрецию инсулина, восстанавливают чувствительность тканей к инсулину, вызывают накопление брадикинина, обладающего инсулиноподобным действием).

Однако применение иАПФ не может в полной мере подавить избыточную активность РААС, так как определенная часть циркулирующего АТ II продуцируется тканевыми ферментами химазой и катепсином. Угнетение АПФ в

системном кровотоке может приводить к активации химазного пути биосинтеза АТ II в тканях (феномен «ускользания» антигипертензивного эффекта).

Фармакокинетика: Ингибиторы АПФ отличаются по параметрам фармакокинетики (табл. 2). Эналаприл является пролекарством. Ингибиторы АПФ различаются по продолжительности действия:

- короткого действия – каптоприл (назначают 3 раза в сутки);
- средней продолжительностью действия – эналаприл (назначают 2 раза в сутки);
- длительного действия – лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл (назначают 1 раз в сутки).

Таблица 2

Фармакокинетические характеристики иАПФ

Наименование	Биодоступ-ность, %	T _{Сmax} , мин	T _{1/2}	Начало действия, мин	Применение систематическое / купирование криза	
Каптоприл	30–55	30–90	2–3	15–60	+	+
Эналаприл	60	60	12	60	+	+(эналаприла т в/в)
Лизиноприл	25	360	12	60	+	
Фозиноприл	36	120–240	12–15	240–360	+	
Рамиприл	50–60	60–120	5,1	60–120	+	
Периндоприл	65–95	60	1,5–3	60–120	+	

Применение:

- при АГ;
- при инфаркте миокарда сокращают размер зоны некроза, расширяют коронарные сосуды, уменьшают потребность сердца в кислороде, усиливают сердечные сокращения, оказывают эндотелийпротективное действие, препятствуют образованию тромбов и развитию ХСН;
- при гипертоническом кризе назначают каптоприл под язык, в вену вводят в виде болюса эналаприлат (особенно эффективны для купирования криза у больных острой левожелудочковой сердечной недостаточностью и отеком легких);
- при сахарном диабете иАПФ защищают от гибели островки поджелудочной железы, уменьшают гликозилирование гемоглобина и инсулинорезистентность.

Побочные эффекты:

- сухой кашель;
- нарушение клубочковой фильтрации;
- ангионевротический отек.

Сухой кашель является результатом накопления кининов (в том числе брадикинина в слизистой оболочке бронхов), поскольку иАПФ замедляют их энзиматическое расщепление. Эти вещества повышают выделение гистамина и простагландина E_2 , раздражаются окончания волокон С чувствительных нервов, образующих афферентное звено кашлевого рефлекса. Сухой кашель, как правило, не требует отмены препаратов. Кашель возникает у 5–20 % пациентов, не купируется противокашлевыми средствами.

Ангионевротический отек возникает в результате повышения концентрации брадикинина в крови и расценивается как непереносимость иАПФ.

При длительном назначении иАПФ известны редкие случаи анемии, агранулоцитоза, патологии печени, расстройства вкуса, синдрома «обожженного языка».

После прекращения лечения синдром отдачи не развивается, так как рост содержания АТ II в плазме компенсируется подавлением синтеза ангиотензиногена.

1.3.2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (АТ₁)

Известны АТ₁ и АТ₂ рецепторы. АТ₁-рецепторы локализованы в сердце, артериях, почках, надпочечниках, гипофизе, нервной системе. При активации АТ₁-рецепторов повышаются секреция вазопрессина, альдостерона, гидрокортизона, адреналина, выделение норадреналина из симпатических нервных окончаний, тормозится секреция ренина и инсулина.

АТ₂-рецепторы повышают продукцию NO, выход из клеток ионов калия, уменьшают кальциевую проводимость мембран. При их активации расширяются сосуды, улучшаются почечный кровоток и фильтрация, увеличивается экскреция ионов натрия, тормозится пролиферация гладких мышц сосудов.

Механизм антигипертензивного действия блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) обусловлен:

- прямой блокадой АТ₁-рецепторов (при блокаде АТ₁-рецепторов резистивных сосудов снижается вазопрессорное действие АТ II, в результате уменьшается ОПСС и снижается ДАД);
- блокада АТ₁-рецепторов надпочечников приводит к снижению секреции альдостерона, как следствие антигипертензивное действие БАР не сопровождается существенной задержкой воды в организме;
- при блокаде АТ₁-рецепторов активируются АТ₂-рецепторы, что может быть полезным при лечении артериальной гипертензии (у больных расширяются сосуды, улучшается мозговой и почечный кровоток, повышается натрийурез);

– блокаторы АТ₁-рецепторов необратимо блокируют АТ₁-рецепторы сердечно-сосудистой системы, почек и в меньшей степени надпочечников.

Преимущества БАР по сравнению с иАПФ:

- они более полно блокируют действие РААС, так как устраняют эффекты АТ II, независимо от места его продукции, в связи с чем не вызывают феномена «ускользания» антигипертензивного действия;
- содержание альдостерона в крови уменьшается слабее, чем при действии иАПФ, не изменяют активность ренина;
- не способствуют накоплению кининов в системном кровотоке, в связи с чем практически не вызывают свойственный иАПФ сухой кашель; крайне редко вызывают ангионевротический отек.

Другие фармакологические эффекты БАР:

- гипоурикемическое действие (уменьшают содержание мочевой кислоты в плазме, так как тормозят в нефроцитах транспортные системы, участвующие в реабсорбции уратов) – выраженное гипоурикемическое действие оказывает лозартан, менее выраженный эффект у валсартана, ирбесартана и кандесартана (препараты предупреждают развитие гиперурикемии, возникающей при приеме мочегонных средств);
- сахароснижающий эффект (за счет увеличения утилизации глюкозы скелетными мышцами, прямо активируют гексокиназу, повышают чувствительность печени, мышечной и жировой ткани к действию инсулина);
- уменьшают в плазме содержание свободных жирных кислот, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, повышают количество ЛПВП.

Фармакокинетика: фармакокинетические характеристики БАР приведены в таблице 3.

Таблица 3

Фармакокинетические характеристики БАР

Наименование	Биодоступность, %	T _{Cmax} эффекта, ч	T _{1/2} , ч	Продолжительность действия, ч	Активный метаболит
Лозартан	33	6	2	24	+
Ирбесартан	60–80	3–6	11–15	24	-
Кандесартан	40	2	9	24	-
Телмисартан	40–60	3	21–31	>24	-
Азилсартана медоксомил	60	3	11	24	+
Валсартан	23	2–4	6	24	-

Применение:

- эссенциальная АГ (оказывают в эквивалентных дозах примерно одинаковое гипотензивное действие);
- реноваскулярная гипертензия;
- ХСН с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, в том числе у постинфарктных больных;
- диабетическая нефропатия;
- протеинурия у больных хронической болезнью почек недиабетической этиологии.

При ХСН с нормальным или низким АД блокаторы АТ₁-рецепторов реже иАПФ вызывают артериальную гипотензию. У больных артериальной гипертензией уменьшают риск развития сахарного диабета 2-го типа.

Блокаторы АТ₁-рецепторов уменьшают САД и ДАД на протяжении 24 часов. На следующие сутки после приема препаратов снижение АД составляет 60–75 % максимального эффекта. Стойкий гипотензивный эффект развивается через 2–4 недели курсовой терапии. Блокаторы не изменяют нормальное АД

(отсутствует гипотензивное влияние брадикинина), уменьшают ЧСС и давление в легочной артерии, вызывают регресс гипертрофии и фиброза левого желудочка, тормозят гипертрофию гладких мышц сосудов, улучшают мозговой и почечный кровоток, оказывают антиаритмическое, натрийуретическое и нефропротективное действие.

Побочные эффекты: блокаторы AT_1 -рецепторов отличаются хорошей переносимостью (иногда они вызывают головную боль, головокружение, слабость, анемию).

После прекращения лечения не наступает синдрома отдачи, хотя в крови возрастает содержание ангиотензина II. Развитию синдрома отдачи препятствует длительное действие препаратов или их метаболитов.

1.3.3. Ингибиторы неприлизина

Неприлизин относится к классу нейтральных цинксодержащих металлопротеиназ, синтезируется в эндотелии сосудов, катализирует протеолиз натрийуретических пептидов, ангиотензина I, ангиотензина II и брадикинина.

Натрийуретические пептиды активируют мембраносвязанные рецепторы, ассоциированные с гуанилатциклазой, и повышают продукцию цГМФ. Они уменьшают выделение ренина и альдостерона, расширяют сосуды, оказывают мочегонное и противовоспалительное действие, тормозят пролиферацию клеток и формирование фиброза в сердце, сосудах, почках. Регулируют окисление липидов, повышают секрецию инсулина и толерантность к глюкозе.

Применение селективных ингибиторов неприлизина оказалось малоэффективным, так как они препятствуют инаktivации этим ферментом сосудосуживающих веществ – AT I и II. Более перспективно применение комбинации ингибитора неприлизина **сакубитрила** и блокатора AT_1 -рецепторов валсартана (**валсарепин**).

Активный метаболит сакубитрила образуется в течение часа, быстро ингибирует неприлизин и повышает в плазме содержание предсердного натрийуретического пептида.

Комбинированный препарат сакубитрила и валсартана (валсарепин) принимают внутрь при ХСН. Не рекомендуют одновременный прием с иАПФ. Среди побочных эффектов сакубитрила – значительное уменьшение АД, гиперкалиемия, нарушение функций почек.

1.4. МИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

1.4.1. Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Классификация БКК по химической структуре

- производные дигидропиридина: нифедипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин;
- производные фенилалкиламина: верапамил;
- производные бензотиазепина: дилтиазем.

Физиологическая активность свойственна исключительно ионизированному кальцию (Ca^{2+}), не связанному с белками. Чрезмерное накопление ионов кальция приводит к излишнему напряжению мышечных волокон и перегрузке. Кальций в клетке должен находиться в неизменной концентрации, иначе процессы, зависящие от него, будут нарушаться, поменяют свою мембранную проводимость и ритмичность. Каждая клетка сама поддерживает концентрацию ионов на определенном уровне посредством специфических каналов, расположенных в фосфолипидной мембране, отделяющей цитоплазму от межклеточного пространства. Назначение этих каналов состоит в осуществлении контроля над концентрацией ионов в самой клетке или за ее пределами. В состоянии покоя концентрация ионов кальция внутри клетки ниже, чем концентрация их во внеклеточном пространстве, при этом по обе стороны мембраны существует электрическая разность потенциалов (мембранный потенциал).

Все это создает огромный градиент концентраций для диффузии ионов кальция внутрь клетки. Кальций стремится любым путем попасть внутрь клетки из межклеточного пространства. Для ионов кальция кальциевые каналы высокоселективны. Следовательно, нужно заблокировать каналы таким образом, чтобы они не пропускали пытающиеся войти в клетку излишние ионы кальция и защитить мышечные волокна от избыточного напряжения. Будучи закрытыми, каналы неактивны и непроницаемы, а при их активации возникает специфический ток ионов и через каналы устремляются миллионы ионов кальция, которые движутся внутрь клетки.

Ионы кальция играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы:

- в синусном и атриовентрикулярном узлах вызывают потенциал действия;
- в кардиомиоцитах, связывая тропонин в тропонин-тропомиозиновом комплексе, облегчают взаимодействие актина и миозина, активируют АТФазу миофибрилл;
- в гладких мышцах артерий в комплексе с кальмодулином активируют киназу легких цепей миозина, что увеличивает фосфорилирование легких цепей миозина, вступающих в реакцию с актином.

Кальциевые каналы относятся к группе потенциалзависимых (открываются при определенном уровне потенциала мембраны). Перенос электрических зарядов по ним осуществляется с меньшей скоростью, чем по натриевым каналам, поэтому их называют медленными. Каналы для ионов кальция делятся на трансмембранные потенциалзависимые (поступление ионов кальция внутрь клетки) и внутриклеточные, по которым ионы кальция высвобождаются из саркоплазматического ретикулума.

По структуре и электрофизиологическим свойствам выделяют следующие типы потенциалзависимых кальциевых каналов:

- кальциевые каналы **L**- и **T**-типа;

– кальциевые каналы P-, N- и R-типа.

Наиболее хорошо изучены потенциалзависимые каналы L- и T-типа. Каналы P-, N- и R-типа расположены в нейронах, их физиология и биохимия изучены недостаточно.

Потенциалзависимые кальциевые каналы **L-типа** (от англ. *long-lasting* — долгоживущий, *large* — большой; имеется в виду проводимость канала) медленно активируются при деполяризации клеточной мембраны и обуславливают медленный вход ионов Ca^{2+} в клетку и формирование медленного кальциевого потенциала, локализованы на поверхности цитоплазматической мембраны сократительных клеток миокарда, клеток синусового и атриовентрикулярного узлов проводящей системы сердца, клеток гладкой и скелетной мускулатуры. Эти каналы открываются в ответ на деполяризацию цитоплазматической мембраны.

Электрофизиологические особенности кальциевых каналов L-типа: высокий порог и медленная инактивация.

Основная функция потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа в миокарде, гладкой и скелетной мускулатуре – сопряжение процессов возбуждения и сокращения; в синусовом узле – обеспечение пейсмекерной активности, в клетках атриовентрикулярного узла – атриовентрикулярное проведение.

У больных артериальной гипертензией возрастает плотность кальциевых каналов L-типа в артериях, нарушается депонирование Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме.

Потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа служат фармакологическими мишенями для блокаторов медленных кальциевых каналов – производных фенилалкиламина, дигидропиридина и бензотиазепина.

Плотность каналов T-типа в миокарде взрослого человека очень мала, поэтому считается, что они не играют существенной роли в сопряжении возбуждения и сокращения.

Классификация БКК в зависимости от преимущественного влияния на кальциевые каналы сердца или гладких мышц артерий:

- блокаторы открытых кальциевых каналов сердца – верапамил;
- блокаторы инактивированных кальциевых каналов гладких мышц артерий – нифедипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин;
- блокаторы кальциевых каналов обеих локализаций – дилтиазем.

Механизм действия БКК:

- блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, что приводит к замедлению кальциевого тока (входа Ca^{2+} в клетки);
- уменьшают проводимость потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа в сердце и гладких мышцах артерий (их слабое влияние на вены обусловлено особенностями строения кальциевых каналов вен и низким базальным тонусом этого отдела сосудистого русла);

Механизм антигипертензивного действия дигидропиридиновых БКК обусловлен блокадой кальциевых каналов гладкомышечных клеток сосудов (удлиняют инактивированное состояние кальциевых каналов гладких мышц артериол и крупных артерий) и, как следствие, снижением их тонуса. В результате расширяются периферические, в основном артериальные, сосуды, в т.ч. коронарные, снижаются ОПСС и ДАД. Антигипертензивное действие сопровождается рефлекторной тахикардией (в ответ на резкое расширение системных артерий).

Механизм антигипертензивного действия фенилалкиламиновых и бензотиазепиновых БКК обусловлен тем, что, блокируя кальциевые каналы кровеносных сосудов, они снижают ОПСС и ДАД, угнетая открытые кальциевые каналы кардиомиоцитов (в миокарде высокая частота потенциалов действия и длительное открытое состояние кальциевых каналов) снижают сердечный выброс и САД. Антигипертензивное действие этих препаратов не сопровождается рефлекторной тахикардией.

Применение разных групп БКК:

- дигидропиридиновые производные применяются при гипертензии и стенокардии;
- фенилалкиламиновые и бензотиазепиновые применяют при стенокардии, наджелудочковых тахикардиях и гипертензии.

Блокада цитоплазматических кальциевых каналов L-типа синусового узла производными фенилалкиламина и бензотиазепа приводит к угнетению пейсмекерной активности синусового узла (отрицательный батмотропный эффект), блокада цитоплазматических кальциевых каналов L-типа атриовентрикулярного узла приводит к угнетению в нем проводимости (отрицательный дромотропный эффект).

У производных дигидропиридина отсутствует клинически значимое действие на функцию синусового узла и предсердно-желудочковое (атриовентрикулярное) проведение.

Фармакокинетика: фармакокинетические характеристики блокаторов кальциевых каналов приведены в таблице 4.

Таблица 4

Фармакокинетические характеристики БКК

Наименование	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	T _{1/2} , ч	Применение систематическое / купирование криза		Особенности действия
Верапамил	10-30	90	3-7	+		Уменьшает ЧСС и АВ-проводимость
Нифедипин	50	90-95	2-4	+	+сублингвально	Вызывает выраженную симпатическую активацию, незначительно проникает в ЦНС
Фелодипин	20	99	11-16	+		Вызывает слабую симпатическую активацию, оказывает натрийуретическое и калийсберегающее действие
Амлодипин	65-70	97	35-52	+		Проникает в ЦНС, уменьшает преимущественно САД, оказывает самое длительное действие
Лацидипин	10	>95	13-19	+		Обладает высокой липофильностью, замедляет прогрессирование атеросклероза, повышает чувствительность тканей к инсулину и стимулирует утилизацию глюкозы (в большей степени, чем другие дигидропиридиновые БКК)
Дилтиазем	40	70-80	3-4,5	+		Уменьшает ЧСС и АВ-проводимость

Экстракардиальные фармакологические эффекты БКК

- антиатеросклеротическое действие (производные фенилалкиламина достоверно снижают уровень ЛПНП, вероятно, за счет ингибирования экспрессии гена ГМГ-КоА-редуктазы и гена ЛПНП, стабилизации плазматической мембраны, препятствующей проникновению свободного холестерина в стенку сосуда;
- нефропротекторное действие (производные фенилалкиламина увеличивают почечный кровоток, не изменяя при этом скорость клубочковой фильтрации);
- антиагрегантная активность (особенно этот эффект характерен для дигидропиридинов), связана с угнетением синтеза тромбоксана A_2 , а также стимуляцией синтеза эндотелием простациклина и эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота), которые обладают выраженными антиагрегантными свойствами и вызывают вазодилатацию.

Побочные эффекты:

- Верапамил (возможны брадикардия, нарушение АВ проводимости, снижение АД, ухудшение течения ХСН), дилтиазем угнетает сердечную деятельность меньше верапамила.
- Нифедипин в таблетках и капсулах с быстрым высвобождением вызывает тахикардию, чувство жара, гиперемию лица и верхней части плечевого пояса. У 20–30 % больных диагностируют значительную артериальную гипотензию, осложненную ишемией миокарда (нифедипин с модифицированным высвобождением нечасто вызывает перечисленные побочные эффекты).
- Верапамил может вызывать гипогликемию, так как тормозит гликогенолиз в печени. Нифедипин изредка вызывает гипергликемию, устраняя стимулирующее влияние ионов кальция на секрецию инсулина. Поэтому необходим систематический контроль концентрации глюкозы плазмы. Производные дигидропиридина длительного действия не нарушают углеводный обмен.

– При приеме всех блокаторов кальциевых каналов возникают отеки на голенях и лодыжках, обусловленные расширением прекапиллярных артериол и локальным нарушением ауторегуляции гидростатического давления в капиллярах (мочегонные средства при таких отеках неэффективны).

1.4.2. Донаторы окиси азота

НИТРОПРУССИДА НАТРИЯ ДИГИДРАТ

Это вещество было синтезировано в 1850 г. Его гипотензивное действие известно с 1929 г. Препарат применяют в медицинской практике с 1950 г. Раствор нитропруссиды натрия дигидрата имеет темно-красный цвет, разрушается на свету с образованием токсичного аквапентацианоферрата.

Механизм действия:

Нитропруссид натрия дигидрат метаболизируется в эритроцитах с выделением сосудорасширяющего фактора NO. Высвобождающийся из препарата NO проникает в гладкомышечные клетки сосудов, активирует цитозольную гуанилатциклазу, вызывая повышение содержания цГМФ, что приводит к снижению концентрации ионов кальция в клетке и к снижению тонуса сосудов. При применении препарата расширяются как резистивные, так и емкостные сосуды. Расширение резистивных сосудов (артерий) приводит к снижению ОПСС и АД. Расширение емкостных сосудов (вен) приводит к снижению венозного давления, венозного возврата к сердцу и к уменьшению преднагрузки на сердце.

Продолжительность действия натрия нитропруссиды при внутривенном введении не превышает 1–2 минут., в связи с чем его вводят внутривенно капельно при острой сердечной недостаточности (для гемодинамической разгрузки сердца), при хирургических операциях (для управляемой гипотензии) и при гипертензивном кризе.

Побочные эффекты: кратковременные гемодинамические нарушения (головная боль, головокружение, ортостатическая гипотензия).

Возможна интоксикация цианидами при внутривенном вливании нитропруссид натрия дигидрата со скоростью больше 5 мкг/кг в минуту (возникает кома, обусловленная метаболическим ацидозом и гистотоксической (тканевой) гипоксией). Для профилактики отравления используют натрия тиосульфат.

1.4.3. Разные препараты

МАГНИЯ СУЛЬФАТ

Магний является физиологическим антагонистом кальция и способен вытеснять его из мест связывания. Регулирует обменные процессы, межнейронную передачу и мышечную возбудимость, препятствует поступлению кальция через пресинаптическую мембрану, снижает количество ацетилхолина в периферической нервной системе и ЦНС.

Фармакологические эффекты магния сульфата при парентеральном введении:

- гипотензивный (расслабляет гладкую мускулатуру, снижает ОПСС);
- антиаритмический (снижает возбудимость миоцитов, восстанавливает ионное равновесие, стабилизирует клеточные мембраны, нарушает ток натрия, медленный входящий ток кальция и ток калия);
- противосудорожный (уменьшает высвобождение ацетилхолина из нервно-мышечных синапсов, подавляя при этом нервно-мышечную передачу);
- седативный (оказывает прямое угнетающее действие на ЦНС);
- кардиопротекторный эффект (обусловлен расширением коронарных артерий, снижением ОПСС и агрегации тромбоцитов);
- токолитическое действие (угнетает сократительную способность миомерия);
- в больших дозах оказывает снотворное и наркотическое действие.

Применение: артериальная гипертензия (в т.ч. гипертонический криз с явлениями отека мозга), желудочковая тахикардия, судорожный синдром.

Побочные эффекты:

- при внутривенном введении (замедление частоты дыхания – легко может вызвать паралич дыхательного центра), одышка, острая недостаточность кровообращения, ослабление рефлексов, артериальная гипотензия, ослабление мышечного тонуса, тревожность, выраженная седация, полиурия, урежение частоты сердечных сокращений;
- внутримышечные инъекции крайне болезненны и приводят к образованию инфильтратов.

1.5. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН (ДИУРЕТИКИ)

Диуретики применяют как для снижения АД (в качестве антигипертензивных средств), так и для коррекции нарушений водно-электролитного баланса, вызываемых применением антигипертензивных средств.

В качестве антигипертензивных средств показаны к применению тиазидные (**гидрохлоротиазид**), и тиазидоподобные диуретики (**индапамид, хлорталидон**).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, помимо мочегонного, обладают выраженным антигипертензивным эффектом, сопоставимым с аналогичным действием иАПФ, БАР, БКК и β -адреноблокаторов.

Антигипертензивное действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является результатом их вазодилатирующего действия, что обусловлено снижением концентрации Na^+ в гладких мышцах сосудов, в результате чего уменьшается чувствительность сосудистой стенки к эндогенным вазоконстрикторным веществам (норадреналину, АТ II), а также к замедлению трансмембранного транспорта кальция. Кровеносные сосуды расширяются, снижаются ОПСС и АД. Такое действие диуретиков проявляется при их применении в низких дозах, не оказывающих диуретического действия, и позволяет их назначать в качестве средств монотерапии при АГ. Повышение дозы диуретика приводит к возникновению диуретического действия, но не приводит к усилению антигипертензивного эффекта.

Вторым аспектом применения мочегонных средств при АГ является их комбинированное назначение с антигипертензивными средствами других групп. Большинство антигипертензивных средств могут вызвать такой побочный эффект, как задержка воды в организме. Диуретики, обладая мочегонным действием, компенсируют этот побочный эффект и существенно увеличивают эффективность антигипертензивной терапии.

Индапамид – сульфамидное тиазидное производное. Индапамид повышает синтез простагландина E_2 и простаглицлина в эндотелии, ослабляет реакцию гладких мышц на прессорные факторы, препятствует входу в гладкие мышцы Ca^{2+} по потенциалзависимым каналам L-типа, вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, проявляет свойства антиагреганта.

При приеме в дозе 2,5 мг/сутки практически не оказывает диуретического действия, однако вызывает снижение ОПСС и АД. Увеличение дозы не приводит к усилению антигипертензивного действия, однако приводит к возникновению диуретического эффекта. Антигипертензивное действие после однократного применения продолжается в течение 24 часов. При регулярном применении антигипертензивное действие нарастает в течение 1–2 недель и достигает максимума к 8–12 неделе. В отличие от гидрохлоротиазида он увеличивает в крови больных концентрацию ЛПВП, снижает концентрацию ЛПНП и триглицеридов, повышает толерантность к глюкозе, редко вызывает гиперкальциемию.

Хлорталидон относится к тиазидоподобным диуретикам. При АГ назначают в низких дозах: 12,5–25 мг 1 раз в сутки. Антигипертензивное действие нарастает постепенно и достигает максимума через 2–4 недели после начала терапии. При длительном применении $T_{1/2}$ препарата составляет 50–60 часов. По антигипертензивной активности хлорталидон превосходит гидрохлоротиазид (по результатам суточного мониторирования АД снижает суточное АД на 12 мм рт.ст. против 7 мм рт. ст. и ночное – на 12 мм рт. ст. и 6 мм рт. ст. соответственно).

Гидрохлоротиазид производное бензотиадиазина с сульфонамидной группой. Гидрохлоротиазид особенно эффективен при изолированной систолической и низкорениновой артериальной гипертензии у пожилых больных. Больше снижает АД у женщин. Лечебный эффект наступает через 2–4 недели курсового приема, при этом значительно уменьшается риск мозгового инсульта, инфаркта миокарда и ХСН. Обычная суточная доза 12,5 мг, максимальная 25 мг.

При отсутствии гипотензивного действия терапию дополняют калийсберегающим мочегонным средством, иАПФ, блокатором АТ₁-рецепторов или β-адреноблокатором (не доказана эффективность комбинации с блокаторами кальциевых каналов).

После отмены препарата антигипертензивный эффект может сохраняться в течение 1 недели. Гидрохлоротиазид повышает содержание в плазме триглицеридов и холестерина ЛПНП, нарушает сексуальные функции у мужчин.

Типичными побочными эффектами тиазидных и тиазидоподобных диуретиков являются гипокалиемия, гипомagneмизация, гиперурикемия (задержка в организме солей мочевой кислоты и обусловленные этим подагрические боли).

Кроме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при АГ применяют петлевые диуретики (**фуросемид, торасемид**), антагонисты альдостерона (**спиронолактон**).

Фуросемид и торасемид являются сильнодействующими мочегонными средствами, расширяют артерии и вены. Расширение артерий вызывает гипотензию. Венозное депонирование крови уменьшает преднагрузку на сердце. В эндотелии повышают образование простациклина. В гладких мышцах сосудов нарушают вход Na⁺ и активируют Na⁺/Ca²⁺-обменник. Этот обменник возвращает в гладкие мышцы ионы натрия в обмен на удаление во внеклеточную среду ионов кальция. Кроме того, торасемид блокирует АТ₁-рецепторы, тормозит выделение норадреналина из адренергических волокон, нарушает синтез тромбосана А₂.

В малых дозах (2,5–5,0 мг/сутки) фуросемид уменьшает АД без влияния на суточную экскрецию ионов и воды. Гипотензивному влиянию фуросемида противодействует повышенное образование ангиотензина II в ответ на уменьшение ОЦК.

Сильнодействующие мочегонные средства применяют при ХСН, циррозе печени с портальной гипертензией и асцитом, хронической болезни почек, нефротическом синдроме.

Из побочных эффектов следует отметить гипокалиемию, гипомагниемию, гиперурикемию, гипергликемию.

Спиронолактон, ослабляя эффекты альдостерона, усиливает сердечные сокращения, облегчает диастолическое расслабление сердца, вызывает регресс гипертрофии и фиброза миокарда, препятствует желудочковой аритмии. Подавляет продукцию натрийуретического пептида. Умеренно уменьшает АД и постнагрузку на сердце, оказывает эндотелийпротективное действие с увеличением образования NO, препятствует развитию атеросклероза, гипертрофии и гиперплазии гладких мышц артерий.

Спиронолактон применяют при систолической и диастолической сердечной недостаточности, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда; артериальной гипертензии (назначают в комбинации с тиазидами и тиазидоподобными мочегонными средствами); отеках при циррозе печени и нефротическом синдроме.

Побочными эффектами препарата являются диарея, гастрит, головная боль, тремор, сонливость, кожная сыпь, тромбоцитопения, гинекомастия и импотенция у мужчин, огрубение голоса и нарушение менструаций у женщин.

2. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Целесообразность комбинирования антигипертензивных препаратов обусловлена тем, что монотерапия приводит к стабильному снижению АД до целевых значений у незначительного числа пациентов. Кроме того, комбинация двух препаратов позволяет более эффективно контролировать АД, чем увеличение дозы одного антигипертензивного средства. Комбинации могут быть рациональными (примеры приведены в таблице 5), возможными и нерациональными. Комбинация является рациональной, если ее компоненты обладают взаимно дополняющими механизмами действия, а также если один из

компонентов уменьшает побочные эффекты другого. В этом случае наблюдается физиологический синергизм, обеспечивающий мощный и стабильный антигипертензивный эффект.

Таблица 5

Примеры рациональных комбинаций

иАПФ + диуретик	периндоприл + индапамид
БАР + диуретик	азилсартана медоксомил + хлорталидон
β -АБ + диуретик	атенолол + хлорталидон бисопролол + гидрохлортиазид
БКК + БАР	амлодипин + валсартан
иАПФ + БКК	Индапамид + амлодипин
БКК + диуретик + иАПФ	амлодипин + индапамид + периндоприл амлодипин + индапамид + лизиноприл
БКК + БАР + диуретик	амлодипин + валсартан + гидрохлортиазид

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов;
- обеспечение наиболее эффективной органопroteкции, уменьшение риска развития и числа сердечно-сосудистых осложнений.

Нерациональными являются комбинации, компоненты которых обладают одним и тем же механизмом действия или вызывают одинаковые побочные эффекты.

Примеры нерациональных комбинаций

- β -АБ + недигидропиридиновый БКК (оба компонента подавляют сократимость, проводимость и автоматизм миокарда);
- иАПФ + калийсберегающий диуретик (оба компонента вызывают гиперкалиемию);
- иАПФ + иАПФ (два препарата с одинаковым механизмом действия) и т.д.

Максимально удобными в применении являются рациональные комбинации в одной таблетке (комбинация фиксированных доз). Преимуществом такого подхода к фармакотерапии АГ является уменьшение числа таблеток для ежедневного применения, и, следовательно, увеличение комплаентности пациентов (приверженности лечению). Кроме того, комбинация фиксированных доз не позволяет произвольно изменять дозу одного из компонентов. Фармацевтической промышленностью производятся многочисленные комбинации фиксированных доз двух, трёх антигипертензивных средств.

Однако у фиксированных комбинаций есть и определенные недостатки. Например, фиксированность доз препаратов создает трудности при идентификации причины нежелательных явлений и отсутствие уверенности в необходимости всех применяемых компонентов. Кроме того, фиксированный набор комбинаций ограничен и не может в настоящее время обеспечить полную замену произвольных комбинаций. Нельзя забывать, что при всех отмеченных преимуществах фиксированных препаратов разнообразие клинических ситуаций в реальной практике диктует необходимость использования и произвольных комбинаций.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

I. Выберите один правильный ответ

1. СНИЖАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, БЛОКИРУЯ ГАНГЛИИ
 - 1) азаметония бромид
 - 2) доксазозин
 - 3) клонидин
 - 4) нифедипин
2. СУХОЙ КАШЕЛЬ – ХАРАКТЕРНЫЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ
 - 1) клонидина
 - 2) верапамила
 - 3) эналаприла
3. АМЛОДИПИН ЯВЛЯЕТСЯ
 - 1) производным фенилалкиламина
 - 2) производным дигидропиридина
 - 3) производным бензотиазепина
4. ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ L-ТИПА В ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЕ
 - 1) атриовентрикулярное проведение
 - 2) сокращение
 - 3) пейсмекерная активность
5. НИТРОПРУССИДА НАТРИЯ ДИГИДРАТ
 - 1) метаболизируется с образованием сосудорасширяющего фактора оксида азота
 - 2) блокирует открытые кальциевые каналы сердца
 - 3) применяется при артериальной гипертензии и стенокардии
6. ДЛЯ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИМЕНЯЮТ
 - 1) клонидин
 - 2) метопролол
 - 3) нитропрусида натрия дигидрат
7. ДОКСАЗОЗИН СНИЖАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ЗА СЧЁТ
 - 1) блокады α_1 -адренорецепторов
 - 2) возбуждения α_2 -пресинаптических адренорецепторов
 - 3) блокады симпатических ганглиев
8. ДЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ АМЛОДИПИНА ОБУСЛОВЛЕНО
 - 1) длительным периодом полуэлиминации
 - 2) ингибированием цитохрома P450
 - 3) значительной реабсорбцией в канальцах почек
9. РЕФЛЕКТОРНУЮ ТАХИКАРДИЮ ВЫЗЫВАЕТ
 - 1) нифедипин в таблетках с быстрым высвобождением
 - 2) нифедипин в таблетках с замедленным высвобождением

- 3) пропранолол
- 4) верапамил

10. ИНДАПАМИД

- 1) при приеме в дозе 2,5 мг/сут. не оказывает диуретического действия
- 2) вызывает сухой кашель
- 3) не рационально комбинировать с иАПФ

II. Выберите два правильных ответа

11. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА УМЕНЬШАЮТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ

- 1) уменьшения влияния симпатической системы на тонус сосудов
- 2) ослабления влияния парасимпатической системы на сердечную деятельность
- 3) уменьшения активности РААС
- 4) увеличения ОЦК

12. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОКАЗЫВАЮТ

- 1) α -адреноблокаторы
- 2) ингибиторы АПФ
- 3) сердечные гликозиды
- 4) β -адреномиметики

13. ВОЗБУДИМОСТЬ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА УМЕНЬШАЮТ

- 1) моксонидин
- 2) пропранолол
- 3) метилдопа
- 4) доксазозин

14. АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

- 1) уменьшают центральный симпатический тонус
- 2) повышают центральный симпатический тонус
- 3) повышают тонус блуждающего нерва
- 4) уменьшают тонус блуждающего нерва

15. КЛОНИДИН

- 1) является миотропным спазмолитическим средством
- 2) уменьшает влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему
- 3) снижает общее периферическое сопротивление сосудов и минутный объем крови
- 4) уменьшает секрецию вазопрессина

16. КЛОНИДИН ОКАЗЫВАЕТ ДЕЙСТВИЕ

- 1) антигипертензивное
- 2) седативное
- 3) психостимулирующее
- 4) противосудорожное

17. КЛОНИДИН ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ

- 1) курсового лечения артериальной гипертензии
- 2) купирования сосудистого коллапса
- 3) купирования гипертонического криза
- 4) лечения открытоугольной глаукомы

18. МЕТИЛДОПА

- 1) тормозит секрецию ренина
- 2) уменьшает АД по ортостатическому типу
- 3) уменьшает ЧСС
- 4) вызывает тахикардию

19. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТИЛДОПЫ

- 1) депрессия, лекарственный паркинсонизм
- 2) аритмия
- 3) лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия
- 4) ухудшение зрения

20. СИНДРОМ ОТДАЧИ ВОЗНИКАЕТ ПРИ ПРЕКРАЩЕНИИ ПРИЕМА

- 1) клонидина
- 2) пропранолола
- 3) метилдопы

21. КАРВЕДИЛОЛ

- 1) блокирует кальциевые каналы
- 2) блокирует β -адренорецепторы
- 3) блокирует α, β -адренорецепторы
- 4) оказывает кардиопротективное, противоатеросклеротическое действие
- 5) вызывает тахикардию

22. ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕБИВОЛОЛА ОБУСЛОВЛЕНО

- 1) расширением артерий за счет миотропного действия
- 2) увеличением минутного объема крови
- 3) торможением секреции ренина
- 4) стимуляцией образования простациклина в эндотелии сосудов
- 5) уменьшением ОЦК

23. β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИМЕНЯЮТ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С

- 1) ХСН
- 2) брадикардией
- 3) тахикардией
- 4) бронхиальной астмой

24. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОПРАНОЛОЛА

- 1) тахикардия
- 2) бронхоспазм
- 3) ортостатическая гипотензия
- 4) атриовентрикулярная блокада

25. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫХ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- 1) тахикардия
- 2) похолодание конечностей
- 3) гипергликемия
- 4) увеличение в крови содержания триглицеридов
- 5) синдром отмены

26. БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- 1) расширяют артерии и вены
- 2) расширяют только артерии
- 3) уменьшают постнагрузку на сердце
- 4) повышают агрегацию тромбоцитов

27. ВЕРАПАМИЛ

- 1) вызывает тахикардию
- 2) суживает коронарные сосуды
- 3) оказывает антиаритмическое действие
- 4) оказывает гипотензивное действие

28. ВЕРАПАМИЛ УМЕНЬШАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ

- 1) расширения артерий
- 2) уменьшения возбудимости сосудодвигательного центра
- 3) уменьшения ЧСС
- 4) торможения секреции ренина

29. ДИЛТИАЗЕМ БЛОКИРУЕТ

- 1) открытые и инактивированные кальциевые каналы
- 2) селективно открытые кальциевые каналы
- 3) кальциевые каналы сердца и артерий
- 4) селективно кальциевые каналы артерий

30. ВЕРАПАМИЛ И ДИЛТИАЗЕМ ПРИМЕНЯЮТ ПРИ

- 1) стенокардии
- 2) артериальной гипертензии в сочетании с брадикардией
- 3) артериальной гипертензии в сочетании с тахикардией
- 4) желудочковой экстрасистолы

31. БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ГЛАДКИХ МЫШЦ АРТЕРИЙ

- 1) амлодипин
- 2) пропранолол
- 3) верапамил
- 4) фелодипин

32. ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- 1) расширяют вены
- 2) расширяют артерии
- 3) расширяют коронарные сосуды
- 4) уменьшают ЧСС

33. НИФЕДИПИН

- 1) может вызывать рефлекторную тахикардию
- 2) уменьшает ЧСС
- 3) расширяет артерии
- 4) расширяет вены

34. АМЛОДИПИН

- 1) блокирует кальциевые каналы гладких мышц артерий
- 2) блокирует кальциевые каналы сердца
- 3) уменьшает ЧСС
- 4) оказывает действие в течение 6-8 ч.
- 5) оказывает действие в течение 24-36 ч.

35. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НИФЕДИПИНА

- 1) сухой кашель
- 2) отеки голеней и лодыжек
- 3) повышение внутриглазного давления
- 4) гиперемия лица и верхней половины плечевого пояса

36. АРТЕРИИ И ВЕНЫ РАСШИРЯЮТ

- 1) β -адреноблокаторы
- 2) нитропруссид натрия дигидрат
- 3) блокаторы кальциевых каналов
- 4) α -адреноблокаторы

37. ПЕРИНДОПРИЛ

- 1) иАПФ короткого действия
- 2) иАПФ длительного действия
- 3) тиазидоподобный диуретик
- 4) применяют при гипертоническом кризе
- 5) способствует накоплению брадикинина

38. БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- 1) верапамил
- 2) бисопролол
- 3) эналаприл
- 4) клонидин
- 5) нифедипин

39. АТЕНОЛОЛ

- 1) является блокатором кальциевых каналов
- 2) является кардиоселективным β -адреноблокатором
- 3) уменьшает секрецию ренина
- 4) блокирует α_1 -постсинаптические адренорецепторы
- 5) увеличивает сердечный выброс

40. ИНГИБИТОРЫ АПФ

- 1) каптоприл

- 2) эналаприл
- 3) индапамид
- 4) азилсартан

41. ПРЕПАРАТЫ МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

- 1) нифедипин
- 2) анаприлин
- 3) магния сульфат
- 4) эналаприл

42. МЕХАНИЗМ ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭНАЛАПРИЛА ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) угнетении активности ангиотензинпревращающего фермента
- 2) нарушении образования ангиотензина-II
- 3) блокаде ангиотензиновых рецепторов
- 4) стимуляции α_2 пресинаптических адренорецепторов

43. КРОМЕ СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОКАЗЫВАЮТ СЕДАТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

- 1) клонидин
- 2) эналаприл
- 3) метилдопа
- 4) нифедипин

44. АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ МОЖНО СНИЗИТЬ, БЛОКИРУЯ

- 1) М-холинорецепторы
- 2) ГАМК-рецепторы
- 3) ангиотензинпревращающий фермент
- 4) α_1 -адренорецепторы сосудов

III. Установите соответствие

1. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ТОРГОВЫМ И МЕЖДУНАРОДНЫМ НЕПАТЕНТОВАННЫМ НАИМЕНОВАНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торговое название препарата	МНН
1) клофелин	а) метилдопа
2) допегид	б) нифедипин
3) анаприлин	в) клонидин
	г) пропранолол

2. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ И ЕГО МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Лекарственный препарат	Механизм действия
1) фелодипин	а) блокатор β_1 -адренорецепторов
2) бисопролол	б) блокатор AT_1 -рецепторов
3) телмисартан	в) неизбирательный β -адреноблокатор
	г) блокатор кальциевых каналов

3. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ И ЕГО ПОБОЧНЫМ ЭФФЕКТОМ

Лекарственный препарат	Побочный эффект
1) эналаприл	а) угнетение ЦНС
2) клонидин	б) угнетение кроветворения
3) пропранолол	в) бронхоспазм
	г) сухой кашель

4. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ УТВЕРЖДЕНИЯМИ

1) пропранолол нарушает периферическое кровообращение	а) так как угнетает АПФ
2) лизиноприл ингибирует синтез ангиотензина II	б) так как блокирует β_1 -адренорецепторы
3) моксонидин снижает артериальное давление	в) так как стимулирует имидазолиновые I_1 -рецепторы
	г) так как блокирует β_2 -адренорецепторы

IV. Вставьте пропущенное слово или словосочетания

1. АНГИОТЕНЗИН II ОКАЗЫВАЕТ _____ ДЕЙСТВИЕ.
2. РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА РЕГУЛИРУЕТ _____ И _____.
3. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ ОБУСЛОВЛЕН СНИЖЕНИЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ _____ В _____.
4. АБСОЛЮТНЫМИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ЯВЛЯЕТСЯ _____ И _____.

V. Дайте развернутый ответ

1. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ФАКТОРЫ, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ.
2. ОБЪЯСНИТЕ, ЗА СЧЕТ ЧЕГО ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ОБЛАДАЮТ СОСУДОРАСШИРЯЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ.
3. ОБЪЯСНИТЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ КОМБИНИРОВАНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ.

РЕЦЕПТУРНЫЕ ЗАДАНИЯ

Выписать рецепты, пользуясь таблицей в приложении:

1. Агонист имидазолиновых рецепторов при гипертоническом кризе.
2. α, β - адреноблокатор при артериальной гипертензии.
3. Средство для купирования гипертонического криза.
4. Диуретик при гипертонии.
5. Сульфат магния при гипертоническом кризе внутримышечно.
6. Гипотензивное средство центрального действия.
7. $\beta_{1,2}$ -адреноблокатор для лечения гипертонической болезни.
8. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при гипертонии.
9. Блокатор ангиотензиновых рецепторов при гипертонии.
10. Блокатор кальциевых каналов при гипертонической болезни.
11. Блокатор кальциевых каналов длительного действия.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

I. Выберите один правильный ответ				
1. – 1	3. – 2	5. – 1	7. – 1	9. – 1
2. – 3	4. – 2	6. – 2	8. – 1	10. – 1

II. Выберите два правильных ответа				
11. – 1, 3	18. – 1, 3	25. – 2, 4	32. – 2, 3	39. – 2, 3
12. – 1, 2	19. – 1, 3	26. – 2, 3	33. – 1, 3	40. – 1, 2
13. – 1, 3	20. – 1, 2	27. – 3, 4	34. – 1, 5	41. – 1, 3
14. – 1, 3	21. – 3, 4	28. – 1, 3	35. – 2, 4	42. – 1, 2
15. – 2, 3	22. – 3, 4	29. – 1, 3	36. – 2, 4	43. – 1, 3
16. – 1, 2	23. – 1, 3	30. – 1, 3	37. – 2, 5	44. – 3, 4
17. – 3, 4	24. – 2, 4	31. – 1, 4	38. – 1, 5	

III. Установите соответствие последовательности действий	IV. Вставьте пропущенное слово или словосочетания
1. – 1 в, 2 а, 3 г	1. сосудосуживающее
2. – 1-г, 2-а, 3-б	2. тонус сосудов и объем циркулирующей жидкости
3. – 1-г, 2-а, 3-в	3. натрия гладких мышцах сосудов
4. – 1-г, 2-а, 3-в	4. АВ-блокада II-III степени и бронхиальная астма

V. Дайте развернутый ответ
1. Основными факторами, поддерживающими уровень АД в организме, являются тонус кровеносных сосудов, работа сердца, объем циркулирующей жидкости.
2. Сосудорасширяющее действие иАПФ обусловлено уменьшением в организме

количества ангиотензина II, вазопрессина, норадреналина, адреналина, альдостерона, накоплением брадикинина, простагландина E₂, простациклина.

3. Комбинация препаратов позволяет более эффективно контролировать АД, чем увеличение дозы одного антигипертензивного средства, а также один из препаратов может уменьшить побочные эффекты другого.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К РЕЦЕПТУРНЫМ ЗАДАНИЯ

1. Клонидин
2. Карведилол
3. Нифедипин и др.
4. Индапамид и др.
5. Сульфат магния
6. Клонидин, моксонидин
7. Пропранолол
8. Эналаприл и др.
9. Лозартан и др.
10. Нифедипин и др.
11. Амлодипин

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

1. Фармакология : учебник / Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанская ; под ред. Р. Н. Аляутдина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 720 с. – ISBN 978-5-9704-7792-2, DOI: 10.33029/9704-5598-2-P2-2020-1-720. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента»: [сайт]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970477922.html> (дата обращения: 03.02.2025). – Режим доступа: по подписке.
2. Аляутдин, Р. Н. Фармакология. Иллюстрированный учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 352 с. - ISBN 978-5-9704-6818-0. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента»: [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468180.html> (дата обращения: 20.02.2025). – Режим доступа : по подписке.
3. Венгеровский, А. И. Фармакология : учебник / А. И. Венгеровский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 848 с. – ISBN 978-5-9704-6722-0. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента»: [сайт] – URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970467220.html> (дата обращения: 03.02.2025). – Режим доступа : по подписке.
4. Харкевич Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. – ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 752 с.
5. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. – 13-е изд. , перераб. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 752 с. : ил. – 752 с. - ISBN 978-5-9704-6820-3. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468203.html> (дата обращения: 03.02.2025). – Режим доступа : по подписке.

Дополнительная литература

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : справочник / М. Д. Машковский. – 16 изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая волна, 2016. – 1216 с. – ISBN 978-5-7864-0218-7. – Текст : непосредственный.
2. Артериальная гипертензия у взрослых > Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия) > MedElement

ПРИЛОЖЕНИЕ

Формы выпуска и пути введения препаратов

Название препарата (МНН, торговое наименование)	Способ применения и дозы	Формы выпуска
Амлодипин Amlodipine (Амлодипин)	Внутрь	Таб. 2,5 мг; 0,005; 0,01
Карведилол Carvedilol (Карведилол)	Внутрь	Таб. 6,25; 12,5 мг; 0,025;
Клонидин Clonidine (Клофелин)	Внутрь, в/м, п/к	Таб. 0,075; 0,15; 0,3 мг; 0,01 % р-р в амп. по 1мл
Лозартан Losartan (Лозартан)	Внутрь	Таб. 0,0125; 0,05
Магния сульфат Magnesii sulfas (Магния сульфат)	В/м, в/в медленно	20; 25 % р-р в амп. по 5; 10; 20 мл
Метопролол Metoprolol (Эгилок)	Внутрь, в/в	Таб. 0,025; 0,05; 0,1; 0,1 % р-р в амп. по 5 мл
Моксонидин Moxonidine (Физиотенз)	Внутрь	Таб. 0,2; 0,3; 0,4 мг
Нифедипин Nifedipine (Коринфар)	Внутрь, в/в	Таб., капс., драже 0,01; 0,02; р-р во флак. 0,01 % р- р по 50 мл
Пропранолол Propranolol (Анаприлин)	Внутрь, в/в	Таб. по 0,01; 0,04; 0,25 % р-р амп. по 1 мл
Эналаприл Enalapril (Рениприл)	Внутрь, в/в	Таб. 2,5мг; 0,005; 0,01;0,02; 0,125 % р-р в амп. по 1 мл
Диуретики		

Гидрохлоротиазид Hydrochlorothiazidum (Гипотиазид)	Внутрь	Таб. 0,025; 0,05; 0,1
Индапамид Indapamidum (Арифон)	Внутрь	Таб., капс. 0,0025
Хлорталидон Chlortalidone (Оксодолин)	Внутрь	Таб. 0,05; 0,1

Учебное издание

Минакина Лилия Николаевна
Клёц Ольга Петровна

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Учебное пособие