

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ**

Учебно-методическое пособие для студентов

2017

Л.З. Болиева, М.Д. Даурова, Э.Г. Арчегова, М.К. Бораева,
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ
СИСТЕМУ. Учебно-методическое пособие.

Настоящее пособие предназначено для самостоятельной аудиторной и внеаудиторной работы студентов 3 курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов. Пособие содержит теоретический материал, обучающие и контролирующие задания по разделу «Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему».

Рецензенты:

З. Т. Астахова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

И. Г. Джюев – д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 1

Тема занятия. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.

Общая цель занятия. Ознакомиться с основными принципами терапии патологических состояний, связанных с нарушением коронарного кровообращения. Изучить фармакокинетику и фармакодинамику средств, применяемых при ишемической болезни сердца (стенокардии и инфаркте миокарда), побочные эффекты, противопоказания к назначению.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- основные патогенетические подходы к лечению ИБС;
- факторы, определяющие функциональное состояние миокарда, и пути коррекции при уменьшении доставки O_2 ;
- классификацию антиангинальных средств;
- механизмы действия антиангинальных средств разных групп;
- побочные эффекты основных групп лекарственных средств, применяемых при стенокардии (нитратов, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов).

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- назначить препараты для систематической терапии ИБС, купирования приступа ИБС, лечения инфаркта миокарда;
- выбрать препарат в соответствующей лекарственной форме и режим дозирования с учетом возраста, сопутствующей патологии и других особенностей;
- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп.

Контрольные вопросы

1. Основные причины и факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС).
Различные виды стенокардии: стенокардия покоя, напряжения (стабильная, впервые возникшая, нестабильная), спонтанная.
2. Факторы, определяющие потребность миокарда в кислороде и его доставку; возможные пути устранения несоответствия между ними.
3. Классификация антиангинальных средств.
4. Органические нитраты: механизм действия, фармакологические эффекты, побочные эффекты, применение.
5. Антагонисты кальция: механизм действия, фармакологические эффекты, побочные эффекты, применение.
6. Бета-адреноблокаторы: механизм антиангинального действия, побочные эффекты, применение.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В основе развития ИБС лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, приводящее к нарушению функций сердца.

Основными патогенетическими механизмами возникающей конфликтной ситуации являются:

- атеросклероз коронарных артерий;
- спазм коронарных артерий;
- нарушение механизмов расширения коронарных сосудов;
- интенсивная физическая нагрузка, эмоциональный стресс, приводящие к выбросу катехоламинов, оказывающих кардиотоксическое действие.

Из *факторов риска* наибольшее значение имеют избыточное употребление высококалорийной пищи; повышение уровня липидов в крови; артериальная гипертония; сахарный диабет; курение, алкоголизм; гиподинамия; гипотиреоз.

Сочетание нескольких факторов риска значительно повышает риск развития ИБС.

Схема 1-1. Патогенез стенокардии



Основные принципы медикаментозного лечения ИБС:

1. снижение потребности миокарда в кислороде
2. повышение доставки кислорода к миокарду.

В качестве основных средств патогенетической терапии стенокардии применяют три основные группы препаратов: *нитраты, β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов*. Кроме того, для комбинированной терапии ИБС применяют коронарорасширяющие средства миотропного действия, средства, улучшающие метаболизм миокарда, антиагреганты, гиполипидемические средства.

Таблица 1-1. Классификация антиангинальных средств

Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде	Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду
<i>Органические нитраты:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • короткого действия – нитроглицерин (таблетки, капсулы, раствор) • пролонгированного действия – сустак, нитронг, тринитролонг, эринит, нитросорбид, изосорбида мононитрат и динитрат, нитро-мак • нитратоподобные средства – никорандил, молсидомин 	
<i>Средства, блокирующие кальциевые каналы:</i>	
нифедипин, верапамил, дилтиазем, амлодипин, нимодипин, мибегфрадил	
<i>Разные средства:</i>	
• блокатор К ⁺ каналов – амиодарон	
<i>β адреноблокаторы</i>	
Пропранолол	Атенолол
Оксспренолол	Ацебутол
Талинолол	Бисопролол
Метопролол	Небиволол
<i>Коронарорасширяющие средства миотропного действия:</i>	
Дипиридамола	
<i>Средства рефлекторного действия:</i>	
Валидол	

Рисунок 1-1. Механизм действия нитратов.

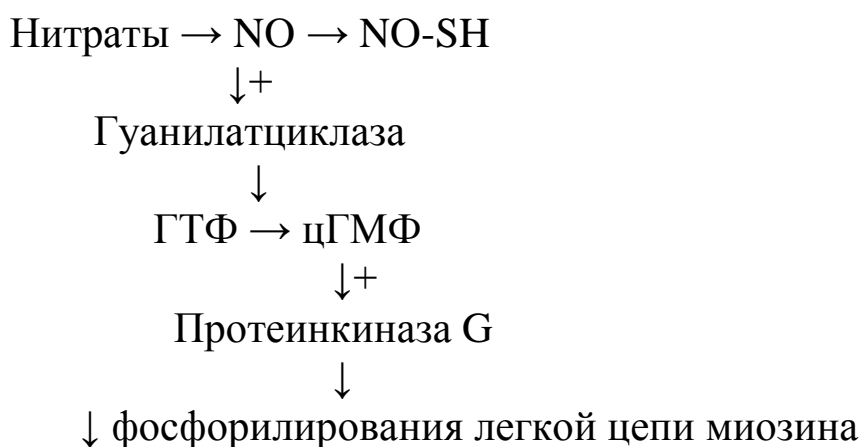
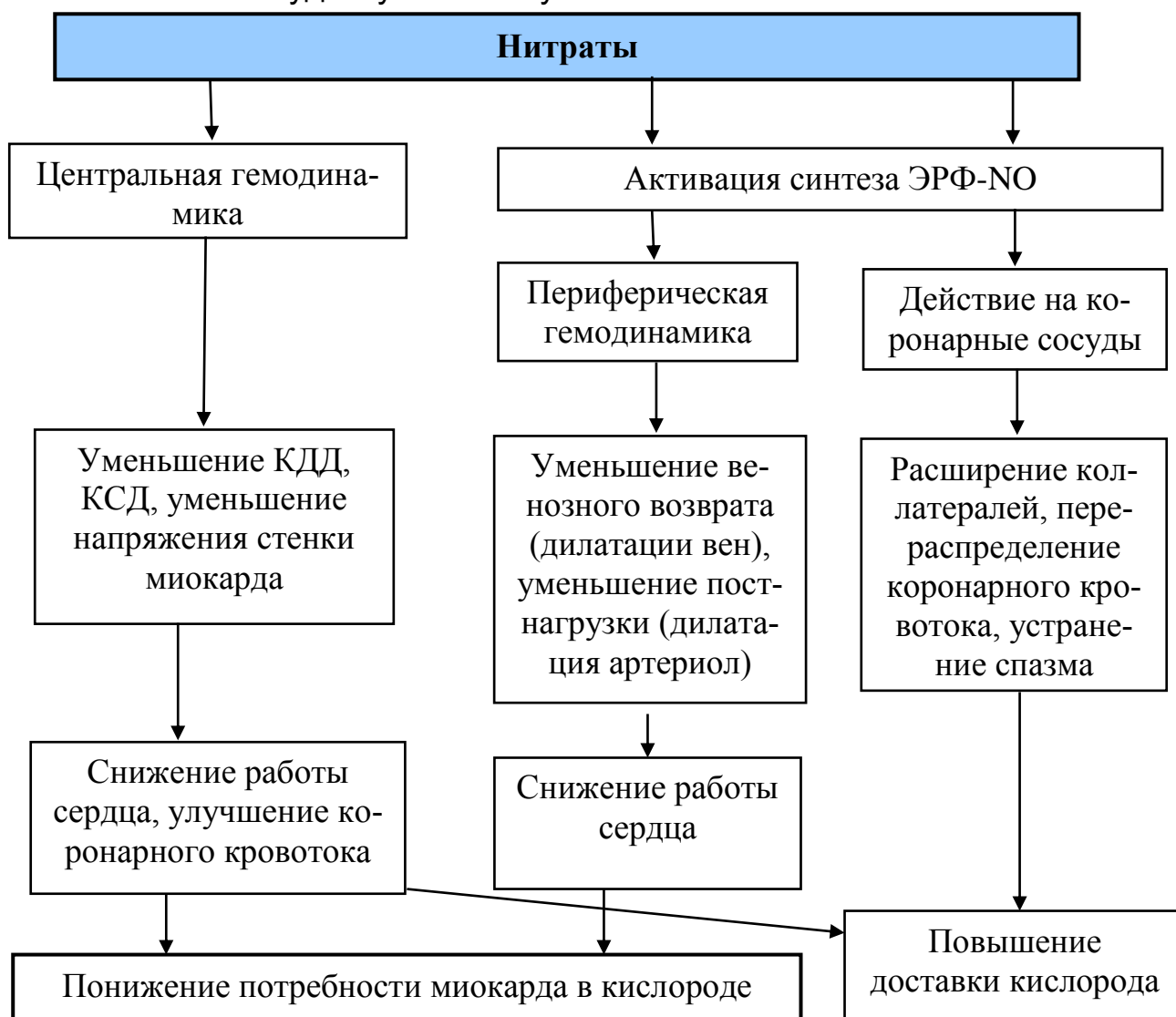


Схема 1-2. Фармакологические эффекты нитратов на сердечно-сосудистую систему



НИТРАТЫ:

- снижают потребность миокарда в кислороде, уменьшая преднагрузку и постнагрузку.
- расширяют эпикардальные отделы коронарных артерий и повышают доставку кислорода в зоны ишемии глубоких слоев миокарда, улучшают коллатеральный кровоток.
- тормозят агрегацию тромбоцитов и тромбообразование в коронарных сосудах.

Лекарственные формы нитроглицерина:

- капсулы с 1% масляным раствором нитроглицерина в дозе 0,0005 и 0,001 г;
- таблетки нитроглицерина по 0,0005 г;
- аэрозоль для сублингвального применения – нитроспрей;

- 1% спиртовой раствор нитроглицерина;
- 2% мазь;
- сополимерные пластинки – тринитролонг;
- таблетки – сустак, нитронг;
- пластыри – депонит, нитродерм, нитродиск.

Органические нитраты длительного действия:

- Изосорбида динитрат (нитросорбид, изокет) – спрей подъязычный дозированный 125 мкг/доза; табл. 5 мг, 10 мг; капсулы ретард¹ 20 мг, 40 мг, 120 мг и табл. ретард 20 мг, 40 мг, 60 мг; концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл; пленки на десну 20 мг, 40 мг.
- Изосорбида моонитрат (моночинкве) – табл. 20 мг, 40 мг; табл. ретард 60 мг
- Пентаэритритил тетранитрат (эринит) – табл. 20 мг

¹ Ретард - пролонгированные формы препаратов.

Особенности применения нитратов.

Купирование приступов стенокардии – нитраты короткого действия:

1. нитроглицерин (таблетки под язык, аэрозоль на слизистую, пленки на десну);
2. изосорбида динитрат (аэрозоль, пленки, в/в)

Профилактика приступов стенокардии – нитраты длительного действия:

1. изосорбида 5-моонитрат (таблетки, капсулы);
2. изосорбида динитрат (таблетки, капсулы, мазь, пластырь);
3. нитронг, нитромак, эринит.

Побочные эффекты нитратов

- | | |
|--|---------------------------------|
| • головная боль | • ощущение жара |
| • гипотензия, ортостатическая гипотензия | • реакции гиперчувствительности |
| • рефлекторная тахикардия | • шум в ушах |
| • головокружение | • тошнота, рвота |
| • покраснение лица | • синдром отмены |

Противопоказания

- | | |
|--------------------------------------|---|
| • артериальная гипотензия | • гипертрофическая кардиомиопатия |
| • гиповолемия | • выраженный стеноз устья аорты |
| • шок | • выраженный стеноз митрального отверстия |
| • инфаркт миокарда правого желудочка | • закрытоугольная глаукома |
| • тампонада сердца | |
| • повышенное внутричерепное давление | |

Схема 1-2. Причины возникновения толерантности к нитратам



1 – донаторы сульфгидрильных групп; 2 – ингибиторы АПФ; 3 – блокаторы АТ₁-рецепторов ангиотензина; 4 – апрессин.

Профилактика развития толерантности к нитратам:

- рациональное дозирование
- прерывистый прием и чередование с другими антиангинальными средствами, безнитратные дни
- коррекция донаторами SH-групп, ингибиторами АПФ

Роль ионов кальция в регуляции сердечно-сосудистой системы

- Вызывают деполяризация в синусном и АВ-узлах.
- В кардиомиоцитах, связывая тропонин в тропонин-тропомиозиновом комплексе, создают возможность взаимодействия актина и миозина, активируют АТФ-азу миофибрилл.
- В гл/м артерий в комплексе с кальмодулином активируют киназу легких цепей миозина, что увеличивает фосфорилирование легких цепей миозина.



Фармакологические эффекты:

- тахикардия
- облегчение АВ-проводимости
- усиление сократительной активности миокарда
- повышение потребности миокарда в кислороде
- сужение артерий

Классификация блокаторов кальциевых каналов

- Блокаторы преимущественно кальциевых каналов сердца (*влияние на сердце >, чем влияние на сосуды*) – производные фенилалкиламина (верапамил, верапамил ретард).
- Блокаторы преимущественно кальциевых каналов гл/м сосудов (*влияние на сердце <, чем влияние на сосуды*) – производные 1,4 – дигидропиридина (нифедипин – I поколения, нифедипин ретард, никардипин, нимодипин, фелодипин – II поколения, амлодипин – III поколения).
- Блокаторы кальциевых каналов обеих локализаций (*влияние на сердце = влиянию на сосуды*) – производные бензотиазепина (дилтиазем, дилтазем ретард).

Схема 1-4. Механизм действия блокаторов кальциевых каналов

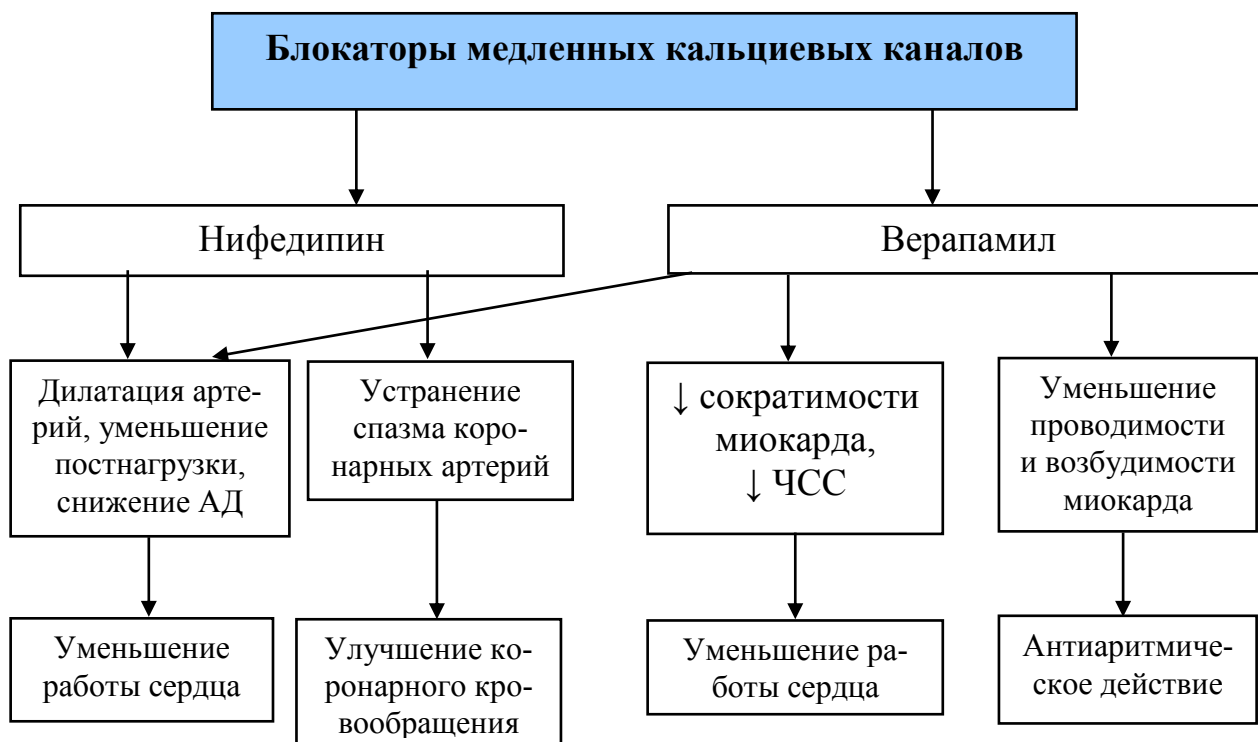


Таблица 1-2. Особенности действия блокаторов кальциевых каналов

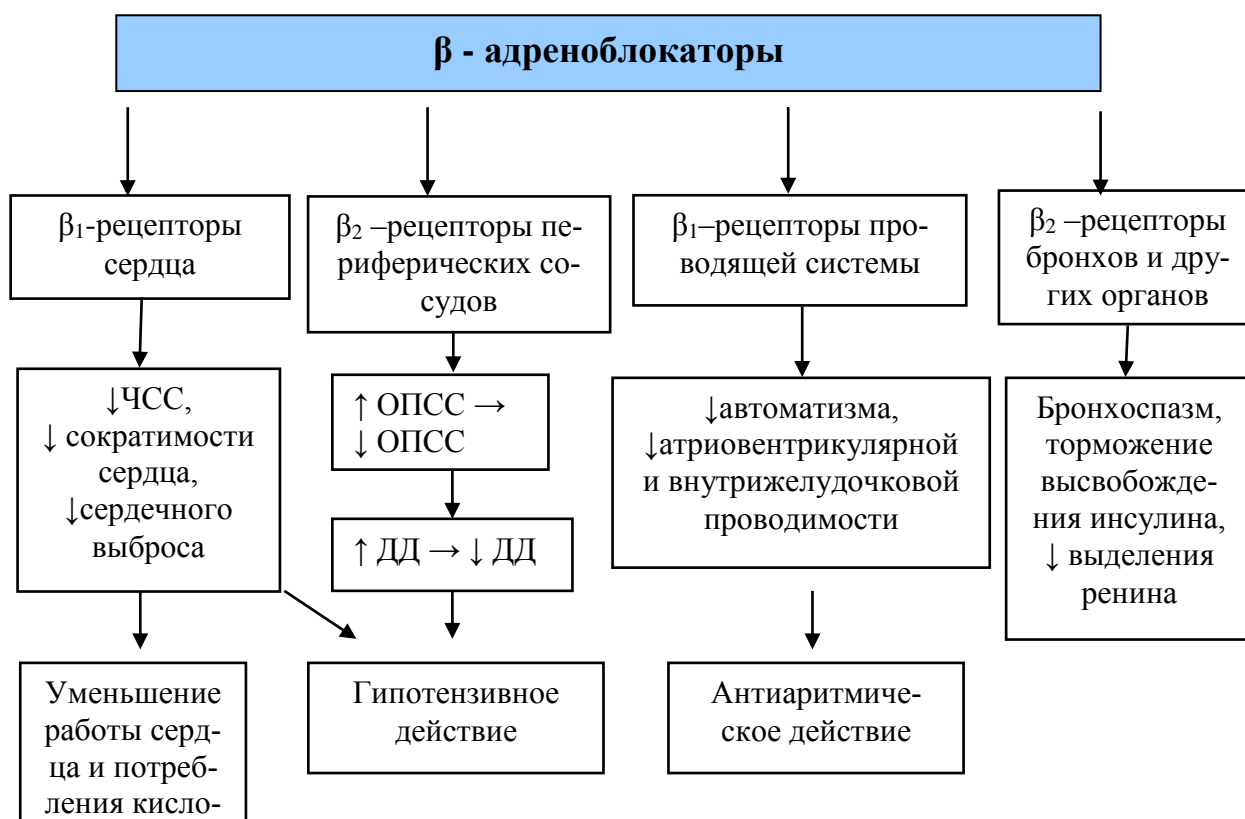
Эффекты	Нифедипин	Верапамил	Дилтиазем
ЧСС	↑	↓↓	↓
Автоматизм синусового узла	0	↓↓	↓
АВ-проводимость	0	↓↓	↓
Сократимость миокарда	↓0	↓↓	↓
Тонус периферических сосудов	↓↓	↓	↓
Тонус коронарных сосудов	↓↓	↓	↓
Агрегация тромбоцитов ¹	↓	↓	↓
Противоаритмическое действие	0	+	+

¹ действие проявляется при использовании высоких доз препаратов

Классификация β-адреноблокаторов

1. Неселективные β-адреноблокаторы:
 - а) Без внутренней адреномиметической активности – пропранолол (анаприлин, обзидан).
 - б) С внутренней адреномиметической активностью – окспренолол (тразикор), пиндолол (вискен).
2. Кардиоселективные β-адреноблокаторы: атенолол, ацебутол, бетаксоллол, бисопролол, метопролол, эсмолол.

Схема 1-5. Механизм действия неселективных β -адреноблокаторов



! Кардиоселективные β -адреноблокаторы в терапевтических дозах оказывают избирательное действие на β_1 -адренорецепторы сердца → в меньшей степени вызывают спазм гладкой мускулатуры артерий и бронхов, гипогликемию и инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом.

Клинико-фармакологический подход к лечению стенокардии.

Основные препараты – блокаторы Ca^{++} каналов (дигидропиридины короткого (нифедипин) и длительного (амлодипин) действия; нитраты длительного действия, бета-адреноблокаторы.

Дополнительные препараты – средства, улучшающие метаболические процессы в миокарде, средства, влияющие на свертывающую систему крови.

Клинико-фармакологический подход к лечению нестабильной стенокардии.

Основные препараты – быстродействующие лекарственные формы нитратов, наркотические анальгетики, β – адреноблокаторы.

Дополнительные препараты – антиагреганты и антикоагулянты; антагонисты Ca^{++} (при рефрактерности к β -блокаторам).

Задания для самоподготовки

Задание 1. Отметьте показания к применению антиангинальных средств.

Показания к применению	Купирование приступов стенокардии	Предупреждение приступов стенокардии
Препараты		
Нитроглицерин		
Сустак		
Изосорбида динитрат		
Верапамил		
Нифедипин		
Дилтиазем		
Пропранолол		
Дипиридамол		
Валидол		

Задание 2. Отметьте побочные эффекты антиангинальных средств.

Препараты	Нитроглицерин	Верапамил	Нифедипин	Анаприлин	Дипиридамол
Побочные реакции					
Тахикардия					
Брадикардия					
Угнетение сократимости миокарда					
Гипотензия					
Головная боль, головокружение					
Диспептические явления					
Спазм бронхов					
Повышение внутричерепного давления					
Аллергические реакции					
Синдром «обкрадывания»					

Задание 3. Укажите препараты, применяемые при инфаркте миокарда

Эффект	Группа	Названия Препаратов
1. Устранение болевого синдрома		
2. Лечение нарушений ритма сокращений сердца		
3. Коррекция нарушений гемодинамики		
4. Устранение гипоксии тканей и спазма артериол		
5. Профилактика тромбообразования		

Задание 4. Определить антиангинальные средства

Препараты	Влияние на тонус сосудов			Механизм сосудосуживающего действия		
	Периферические сосуды (тонус)		Коронарные сосуды сердца	Высвобождение группы NO	Активация калиевых каналов клеточных мембран	Блокада кальциевых каналов клеточных мембран
	вены и венулы	артерии и артериолы				
	↓	↓	↓ ¹	+		
	↓	↓	↓	+	+	
		↓	↓			+

¹ Крупные сосуды

Задания для самоконтроля

I. Антиангинальные средства:

1. Фенигидин. 2. Нитроглицерин. 3. Клофелин. 4. Анаприлин. 5. Лидокаин. 6. Строфантин. 7. Дипиридамола. 8. Валидол.
-

II. Препараты, используемые для купирования приступа стенокардии:

1. Анаприлин. 2. Нитронг. 3. Нитроглицерин. 4. Сустанг. 5. Валидол. 6. Дипиридамола. 7. Натрия нитропруссид.
-

III. Препараты нитроглицерина пролонгированного действия:

1. Нитросорбид.
 2. Сустанг.
 3. Эринит.
 4. Нитронг.
 5. Нитроглицерин.
 6. Тринитролонг.
-

IV. Группы препаратов, которые одновременно уменьшают потребность миокарда в кислороде и увеличивают доставку кислорода к миокарду:

1. Органические нитраты.
 2. Бета-адреноблокаторы.
 3. Блокаторы кальциевых каналов.
 4. Коронарорасширяющие средства миотропного действия.
 5. Активаторы калиевых каналов.
 6. Брадикардические средства.
-

V. Нитроглицерин:

1. Применяется внутрь.
 2. Применяется сублингвально.
 3. Эффект развивается через 2-3 минуты.
 4. Эффект развивается через 10-15 минут.
 5. Длительность эффекта до 30 минут.
 6. Длительность эффекта до 2 часов.
 7. Применяется для купирования приступа стенокардии.
 8. Применяется для профилактики приступа стенокардии.
-

VI. Препараты, используемые для профилактики приступа стенокардии:

1. Эринит.
 2. Нитроглицерин.
 3. Сустанг.
 4. Тринитролонг.
 5. Верапамил.
 6. Валидол.
 7. Анаприлин.
 8. Нитросорбид.
-

VII. Каковы механизмы снижения потребности миокарда в кислороде под влиянием нитроглицерина?

1. Уменьшает преднагрузку на сердце.
 2. Уменьшает постнагрузку на сердце.
 3. Уменьшает частоту сердечных сокращений.
 4. Уменьшает силу сердечных сокращений.
-

VIII. Что характерно для влияния нитроглицерина на кровоснабжение миокарда?

1. Расширяет преимущественно крупные коронарные сосуды и коллатерали.
 2. Расширяет преимущественно мелкие коронарные сосуды.
 3. В равной степени улучшает кровоснабжение ишемизированных и здоровых участков миокарда.
 4. Способствует перераспределению коронарного кровотока в пользу ишемизированных участков миокарда.
 5. Улучшает кровоснабжение субэндокардиальных слоев миокарда.
-

IX. Указать особенности применения и действия нитроглицерина:

1. Применяется главным образом для купирования приступов стенокардии.
 2. Основной путь введения при купировании приступа стенокардии — под язык.
 3. Действие при сублингвальном введении начинается через 2-3 минуты и продолжается до 30 минут.
 4. Действие при сублингвальном введении начинается через 30 минут и продолжается до 5 ч.
-

X. Побочные эффекты нитроглицерина и органических нитратов.

1. Коллаптоидные реакции. 2. Головная боль. 3. Брадикардия. 4. Тахикардия. 5. Головокружение.

XI. Что характерно для верапамила?

1. Относится к блокаторам кальциевых каналов L-типа. 2. Уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения силы и частоты сердечных сокращений. 3. Увеличивает доставку кислорода к миокарду вследствие расширения коронарных сосудов. 4. Обладает противоаритмической активностью.

XII. Что характерно для бета-адреноблокаторов?

1. Оказывают коронарорасширяющее действие. 2. Уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения силы и частоты сердечных сокращений. 3. Уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения преднагрузки на сердце.

XIII. Возможные побочные эффекты анаприлина?

1. Чрезмерное ослабление силы сердечных сокращений. 2. Нарушение атрио-вентрикулярной проводимости. 3. Повышение артериального давления. 4. Повышение тонуса бронхов.

XIV. В чем преимущество атенолола перед анаприлином?

1. Не снижает АД. 2. Значительно реже вызывает бронхоспазм. 3. Не нарушает атрио-вентрикулярной проводимости. 4. Не снижает силу сердечных сокращений.

XV. Что характерно для дипиридамола?

1. Расширяет преимущественно мелкие коронарные сосуды. 2. Расширяет преимущественно крупные коронарные сосуды и коллатерали. 3. Может вызывать феномен «обкрадывания». 4. Способствует перераспределению коронарного кровотока в очаги ишемии. 5. Оказывает антиагрегантное действие.

Ситуационные задачи

1. Больному Р., 48 лет, с ИБС, впервые возникшей стенокардией, был назначен нитросорбид. После приема таблетки нитросорбида пациент отметил головокружение, головную боль. Объяснить механизм побочных эффектов. Определить дальнейшую тактику врача.

Выписать:

1. Средство для купирования приступа стенокардии.
2. Коронарорасширяющий препарат для предупреждения приступов стенокардии.
3. Препарат, понижающий потребность миокарда в кислороде.
4. Антагонист кальция при коронарной недостаточности.
7. Антиангинальное средство рефлекторного действия.
8. Антиангинальное средство из группы β -адреноблокаторов.
9. Кардиопротекторное средство, повышающее устойчивость миокарда к гипоксии.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ №2.

Тема занятия. ДИУРЕТИКИ. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Общая цель занятия. Иметь четкое представление о механизмах действия диуретиков разных групп, изучить основные фармакологические свойства мочегонных средств, показания к применению, побочные эффекты и противопоказания к назначению. Иметь представление о различных классах липопротеинов и типах гиперлипидемий, знать механизм и особенности действия гиполипидемических препаратов.

Конкретные цели занятия.

Студент должен знать:

- физиологические и биохимические основы мочеобразования;
- клинические признаки действия диуретиков;
- принципы сочетанного применения диуретиков;
- показания и противопоказания для назначения диуретиков;
- классификацию и механизм действия противоатеросклеротических препаратов;
- особенности применения гиполипидемических средств разных групп.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препаратов при различных патологических состояниях;
- выбрать дозу и путь введения препарата с учетом степени тяжести и наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств;
- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп.

Контрольные вопросы.

1. Классификация мочегонных средств по химическому строению и механизму действия.
2. Механизм действия, показания и противопоказания к применению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.
3. Механизм действия, показания и противопоказания к применению петлевых диуретиков.
4. Механизм действия, показания и противопоказания к применению калийсберегающих диуретиков.
5. Механизм действия, показания и противопоказания к применению осмотически активных диуретиков.
6. Сравнительная характеристика диуретической активности препаратов разных групп.

7. Возможные осложнения, меры профилактики и средства лечения побочных эффектов.

8. Классификация антиатеросклеротических средств.

9. Механизм и особенности действия препаратов из группы статинов, секвестрантов желчных кислот, производных фиброевой кислоты, никотиновой кислоты, пробукола.

Диуретики (мочегонные средства) - группа лекарственных средств, которые применяют для регуляции объема или состава жидкостей организма, коррекции нарушений водно-солевого обмена. Оказывая прямое влияние на функциональное состояние нефронов, повышают натрийурез и диурез. Широко применяются при лечении отеков различной этиологии, АГ, при интоксикациях.

Традиционно диуретики классифицируют по механизму, локализации и силе действия.

Таблица 2-1. Характеристика основных групп диуретиков

Группа	Препараты	Механизм действия	Локализация действия	Сила действия
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Гидрохлортиазид (дихлортиазид), хлорталидон (оксодолин), клопамид (бринальдикс), индапамид (арифон)	Ингибиторы транспорта Na^+ и Cl^-	Начальная часть дистальных канальцев	Умеренная
Петлевые Диуретики	Фуросемид, к-та этакриновая	Ингибиторы транспорта Na^+ , K^+ и Cl^-	Восходящая часть петли нефрона	Мощная
Калийсберегающие диуретики	а) триамтерен, амилорид, б) спиронолактон	а) Блокаторы Na^+ -каналов эпителия почек б) блокатор альдостероновых рецепторов	Конечная часть проксимального канальца и собирательные трубочки	Слабая
Осмотически активные Диуретики	Манит, мочевины	\uparrow Осмотического давления плазмы крови \rightarrow дегидратация тканей $\rightarrow \downarrow$ ВЧД, ВГД	Действуют на протяжении всех почечных канальцев	Слабая
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид, дорзолламид (глазные капли)	Ингибирование карбоангидразы $\rightarrow \uparrow$ выведения бикарбонатов и Na^+	Проксимальный каналец	Слабая

Реабсорбция ионов в разных отделах нефрона происходит или за счет транспорта при участии специфических белков-переносчиков, или за счет движения ионов через ионные каналы апикальных мембран эпителия почечных канальцев.

В конечном отделе дистальных извитых канальцев и собирательных трубочках реабсорбция ионов Na^+ и секреция ионов K^+ регулируется альдостероном.

В собирательных трубочках реабсорбция воды происходит через водные каналы под влиянием вазопрессина.

! Салуретики-диуретики, первично нарушающие реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- .

Таблица 2-2. Основные свойства различных групп диуретиков

Группа препаратов	Экскреция ионов					Экс- креция Na^+	Диуре- тический эффект	Влияние на кислотно - ос- новное равно- весие
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Ca^{2+}			
Тиазидные диуретики	↑	↑	↑	↓	↓	++	++	алкалоз
Петлевые диуретики	↑	↑	↑	↑	↓ или -	+++	+++	не изменяет- ся
Калийсберегающие диуретики	↑	↓	-	↑	-	+	+	Ацидоз
Антагонисты альдо- стерона	↑	↓	-	↑	-	+	+	не изменяет- ся
Осмотически актив- ные диуретики	↑	-	↑	↑	-	+	+++	не изменяет- ся
Ингибиторы карбо- ангидразы	↑	↑	-	↑	-	+	+	Ацидоз

Таблица 2-3. Показания и противопоказания к применению диуретиков

Группа	Показания
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Застойная СН, АГ, цирроз печени с пор- тальной гипертензией и асцитом
Петлевые диуретики	Острая и хроническая СН, отек легких, отек мозга, ОПН и ХПН, гипертонический криз
Калийсберегающие диуретики	Первичный или вторичный гиперальдо- стеронизм, сердечная недостаточность, АГ, гипокалиемия
Осмотически активные диуретики	Глаукома, отек мозга без повреждения ГЭБ, острый некроз почечных канальцев при шоке, инфекциях, интоксикациях

Ингибиторы карбоангидразы в настоящее время имеют ограниченное применение в качестве диуретических средств в связи со слабым диуретическим эффектом, реализуемым в основном в проксимальном отделе почечных канальцев. Основными показаниями к применению ацетазоламида являются: глаукома (↓ продукцию ВГЖ); эпилепсия (в качестве вспомогательного средства); высотная болезнь; метаболический алкалоз при избыточном назначении диуретиков больным с тяжелой СН (↓ реабсорбции Na^+ и ↑ выведения гидрокарбонатов).

Таблица 2-4. Побочные эффекты диуретиков

Побочный эффект	Препараты	Меры устранения и предупреждения побочных эффектов
Гипокалиемия	Дихлотиазид, фуросемид, к-та этакриновая	Комбинирование с калийсберегающими диуретиками; диета, богатая калием
Гиперкалиемия	Триампур композитум, спиронолактон	Ограничение калия в диете; применение глюкозы с инсулином; кальция глюконат
Гипонатриемия	Дихлотиазид, фуросемид	Натрия хлорид
Ацидоз	Ацетазоламид	↓ дозы или отмена препарата
Алкалоз	Дихлотиазид, фуросемид, к-та этакриновая	Триампур композитум; аммония хлорид; кальция хлорид
Гипергликемия	Дихлотиазид, фуросемид, к-та этакриновая	Триампур композитум; гипогликемические препараты
↑ уровня мочевой кислоты	Дихлотиазид, фуросемид, к-та этакриновая	Отмена диуретиков; триампур композитум
Ототоксическое действие	Фуросемид, к-та этакриновая	Отмена препарата
Тератогенное действие	Диакарб	Не назначать в первом триместре беременности

! Калий-магнийсберегающие диуретики часто применяют в комбинации с более эффективными диуретиками для коррекции вызываемой ими гипокалиемии. Комбинированные препараты: *триампур* (триамтерен+гидрохлортиазид), *модуретик* (амилорид+гидрохлортиазид)

Атеросклероз – патологический процесс, приводящий к изменению стенки артерий в результате накопления липидов, образования фиброзной ткани и формирования бляшки, суживающей просвет сосуда. Это ведет к острому или хроническому снижению кровотока в жизненно важных органах. Атеросклероз не является самостоятельным заболеванием, клинически он проявляется общими и/или местными расстройствами кровообращения, часть из которых выделена в отдельные нозологические формы. Наиболее часто атеросклеротический процесс развивается в аорте, бедренных, подколенных, большеберцовых, венечных, сонных артериях и артериях мозга.

Одним из наиболее важных факторов риска является дислиппротеидемия - нарушение липидного профиля плазмы. Наиболее распространены гиперлиппротеидемии с повышением уровней общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ.

Таблица 2-5. Классификация первичных дислиппротеидемий (по Фредриксону)

Фенотип	ЛП, уровни которых повышены	Риск атеросклероза	Общий ХС	ТГ	ХС ЛПВП	Частота, %
			Уровень в плазме, мг%			
I	Хиломикроны (ХМ)	Отсутствует	Норма или ↑ (160-400)	↑↑↑ (1500-5000)	5-20	> 1
IIa	ЛПНП	Высокий (++++)	↑↑ (240-1200)	Норма (менее 200)	30-50	10
IIb	ЛПНП, ЛПОНП	Высокий (++++)	↑↑ (300-400)	↑↑ (250-500)	30-50	40
III	ЛППП	Высокий (++++)	↑↑ (300-600)	↑↑↑ (300-800)	30-50	> 1
IV	ЛПОНП	Умеренный (+)	Норма (менее 250)	↑↑ (300-700)	30-50	45
V	ЛПОНП, ХМ	Умеренный (+)	↑ (600-800)	↑↑↑ (1500-5000)	5-20	5

Дислиппротеидемии подразделяют на первичные (семейная гиперхолестеринемия и др.) и вторичные, возникающие при:

- ряде заболеваний - сахарном диабете, гипотиреозе, обструкции желчевыводящих путей, циррозе печени и др.
- применении анаболических стероидов, эстрогенов, кортикостероидов и др.
- ожирении, диете с повышенным содержанием насыщенных жиров, чрезмерном употреблении алкоголя.

Таблица 2-6. Механизм действия гиполипидемических средств

Класс	Препараты	Механизм действия
Статины	Ловастатин, сим- вастатин, права- статин, флуваст- стин, аторвастатин	↓ фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил- коэнзим А(ГМГ-КоА) редуктазы → ↓ синтеза холестерина в печени → ↑рецептор-зависимого эндоцитоза ЛПНП→ ↓ уровня ЛПНП в плазме крови
Секвестранты желчных кислот	Колестирамин, колестипол	Связывание смолами желчных к-т в ки- шечнике →↓всасывания последних → ↑образования в печени из ХС желчных к- т,↓ всасывания пищевого ХС →↓уровня ХС в печени→↑синтеза ЛПНП в печени →↓ уровня ЛПНП в плазме
Кислота никоти- новая		↓ триглицеридлипазы в жировых клет- ках→↓ образования жирных к-т и ТГ→↓ поступления жирных к-т в печень →↓ образования ТГ и ЛПОНП→↓ в плазме уровней ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП
Производные фибровой кис- лоты	Гемфиброзил, фе- нофибрат, беа- фибрат	а)↑ липопротеинлипазы и ускорение пре- ращения ЛПОНП в ЛППП; б)ускорение катаболизма ЛППП→↓в плазме уровней ЛПОНП и ЛППП
Антиоксиданты	Пробукол	а)↑ катаболизма и↓ уровня ЛПНП (а так- же ЛПВП) б)↓ окисления ЛПНП и обра- зование пенистых клеток в интима сосу- дов

Таблица 2-7. Влияние препаратов разных классов на уровень липидов сыворотки крови

Группа препаратов	ХС ЛПНП%	ХС ЛПВП%	ТГ%
Статины	↓ на 18-55	↑ на 5-15	↓ на 7-30
Фибраты	↓ на 5-20	↑ на 10-20	↓ на 20-50
Кислота никотино- вая	↓ на 5-25	↑ на 15-35	↓ на 20-50
Смолы	↓ на 15-30	↑ на 3-5	Сильно варьирует от ↑ до↓

Таблица 2-8. Показания и противопоказания к применению гиполипидемических препаратов

Класс	Показания	Противопоказания
Ингибиторы ГМГ-КОА-редуктазы	Тяжелая ГХС и вторичная профилактика ИБС. С осторожностью назначать женщинам детородного возраста и молодым мужчинам (безопасность длительного приема не изучена).	Абсолютные: острые и хронические заболевания печени. Относительные: прием циклоsporина, гемфиброзила, никотиновой кислоты.
Секвестранты желчных кислот.	Препараты выбора при умеренной ГХС, для первичной профилактики ИБС, для женщин детородного возраста и молодых мужчин.	Абсолютные: семейная ГХС, уровень ТГ >500 мг% Относительные: уровень ТГ >200 мг%.
Никотиновая кислота	Большинство дислипидемий	Абсолютные: острые и хронические заболевания печени. Относительные: инсулинонезависимый сахарный диабет, подагра, гиперурекимия, язвенная болезнь.
Фибраты	Выраженная гипертриглицеридемия, семейная ГХС, смешанная ГХС, сахарный диабет. Не применяют для снижения ЛПНП в качестве вторичной профилактики ИБС.	Тяжелые нарушения функции почек и заболевания печени, в том числе первичный билиарный цирроз, желчнокаменная болезнь.
Пробукол	Иногда назначают при неэффективности других препаратов. Эффективность пробукола для профилактики ИБС не подтверждена клиническими испытаниями.	Недавнее либо прогрессирующее поражение миокарда, желудочковые аритмии, обмороки, удлинение интервала QT.

Задания для самоподготовки

Задание 1. Определите диуретические средства А-В.

Средство	Увеличение выведения с мочой ионов	Активность при ацидозе	Активность при алкалозе	Путь введения	Начало эффекта	Длительность действия	Содержание ионов калия в крови
А	Na^+Cl^- (K^+ , HCO_3^-)	+	+	Внутрь	Через 1-2ч	10-12ч	↓
Б	Na^+ , Cl^-	+	+	Внутрь	Через 2-5 дней	Дни	↑
В	Na^+ , Cl^- (K^+)	+	+	Внутрь (в/в и в/м)	Через 20-30 мин	3-4ч	↓

Задание 2. Заполните таблицу

Механизм действия	Группа препаратов
Средства, угнетающие биосинтез холестерина	
Средства, препятствующие всасыванию холестерина в ЖКТ	
Средства, усиливающие распад и выведение липопротеинов из организма	

Задание 3. Определить вещества А-Г (холестирамин, кислота никотиновая, ловастатин, гемфиброзил)

	Показания к применению при дислипотеидемиях					Побочные эффекты
	IIa	IIb	III	IV	V	
А	+	+	+	+	+	Диспепсия, гиперемия кожи, зуд, аритмии, нарушения функции печени, гипергликемия, гиперурикемия
Б	+					Диспепсия, головная боль, миалгии
В		+	+	+	+	Диспепсия, холелитиаз, миалгии, кожные высыпания
Г	+					Констипация, нарушение всасывания лекарственных веществ

Задание 4. Отметьте основные побочные эффекты гиполипидемических средств

Эффект	Группа препаратов			
	Статины	Фибраты	Никотиновая кислота	Секвестранты желчных кислот
Миопатия				
Васкулиты				
Тромбоцитопения				
Стеаторея				
Образование камней в желчных путях холестит				
Гиперемия и зуд				
Сердечные аритмии				
Рабдомиолиз				
Гепато-и нефротоксичность				

Задание 5. Определите гиполипидемические средства (А-Д) по выраженности влияния на уровень липопротеидов (ловастатин, холестирамин, ципрофибрат, пробукол, никотиновая к-та)

Препарат	Хиломи кроны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
А	-	↓	↓	↓↓↓	↑
Б	-	+ -	-	↓↓↓	-
В	+ -	↓↓↓	↓	↓	↑↑
Г	-	-	-	↓	↓
Д	+ -	↓↓↓	↓	↓↓	+ -

Задание 6.

Объясните механизм мочегонного действия петлевых диуретиков, расположив приведенные ниже утверждения в логической последовательности:

- ингибируют ко-транспорт ионов Na^+ , K^+ , Cl^- в толстом сегменте восходящей части петле Генле ;
- угнетают реабсорбцию ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} ;
- увеличивают выведение Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} и воды.

Задания для самоконтроля

I. Перечислить диуретики, нарушающие транспорт ионов натрия в почечных каналах:

- 1) маннитол; 2) дихлотиазид; 3) фуросемид; 4) спиронолактон; 5) диакарб;
 - 6) мочевины.
-

II. Укажите эффекты дихлотиазиды:

- 1) гипокалиемия; 2) гиперкалиемия; 3) способствует выведению мочевой кислоты; 4) задерживает выведение мочевой кислоты; 5) усиливает выведение кальция; 6) уменьшает выведение кальция; 7) повышает секрецию инсулина; 8) снижает секрецию инсулина.
-

III. Укажите наиболее эффективный диуретик для лечения застойной сердечной недостаточности с развитием вторичного гиперальдостеронизма:

- 1) этакриновая кислота; 2) хлорталидон; 3) ацетазоламид; 4) спиронолактон; 5) триампур.
-

IV. Определить вещество по следующим признакам: применяется для лечения глаукомы, эпилепсии, при отеках сердечного происхождения, увеличивает диурез за счет уменьшения реабсорбции бикарбоната, повышая выделение с мочой Na^+ , K^+ , HCO_3^- . При длительном употреблении может развиваться ацидоз.

V. Средства, уменьшающие содержание в крови преимущественно холестерина.

- 1) Аторвастатин. 2) Колестирамин. 3) Симвастатин. 4) Безафибрат.
 - 5) Гемфиброзил.
-

VI. Средства, уменьшающие содержание в крови преимущественно триглицеридов.

- 1) Никотиновая кислота. 2) Гемфиброзил. 3) Безафибрат. 4) Фенофибрат.
 - 5) Флувастатин.
-

VII. Определить вещество. Нарушает ранние этапы синтеза холестерина печени (на стадии мевалоновой кислоты), снижает содержание маркеров воспалений (С-реактивного белка в сосудистой стенке), агрегационную способность тромбоцитов, оказывают антиоксидантное действие.

VIII. Определите группу препаратов:

Снижают синтез ХС за счет обратимого временного ингибирования ключевого фермента данного процесса. Применяют при тяжелой ГХС и для вторичной профилактики ИБС. С осторожностью назначаются женщинам детородного возраста и молодым мужчинам.

IX. В кишечнике образуют невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, что приводит к усилению выведения последних из организма. Являются препаратами вы-

бора при умеренной ГХС, для первичной профилактики ИБС, для женщин детородного возраста. Абсолютным противопоказанием является семейная ГХС и высокий уровень ТГ (выше 500 мг%).

X. Какое из лекарственных средств может усилить явления отека легких?

1) Дигоксин. 2) Маннит. 3) Гидрохлортиазид. 4) Индапамид.

XI. Мощность диуретика оценивают по:

1) Локализации механизма действия в нефроне. 2) Способности препарата изменять АД. 3) Натрийуретическому эффекту. 4) Часовому диурезу.

XII. Совместите:

Препарат	Эффект
1. Гидрохлортиазид.....	Блокирует рецепторы альдостерона в конечном отделе дистальных канальцев и собирательных трубочках
2. Фуросемид	Ингибирует транспорт ионов Na^+ и Cl^- в начальном отделе дистальных канальцев
3. Спиринолактон.....	Ингибирует транспорт ионов Na^+ , K^+ и Cl^- в восходящей части петли Генле
4. Манит.....	Нарушает реабсорбцию воды на протяжении всех канальцев

Ситуационные задачи

1. Больному с отеками вследствие цирроза печени с периодичностью 1 раз в неделю вводили диуретик. Отеки уменьшились, состояние улучшилось. Однако, через несколько введений мочегонный эффект препарата исчез. Больному был назначен аммония хлорид и диуретическая активность препарата восстановилась. Какой диуретик вводили больному? Объяснить механизм усиления действия основного мочегонного препарата хлоридом аммония.

2. Больному с ГБ назначили мочегонное средство, снижающее АД. АД снизилось, но у больного появились боли в сердце, слабость. С целью уменьшения возникших осложнений назначен калия хлорид. Какой диуретик был применен? Почему был назначен калия хлорид?

Выписать:

1. Мочегонное средство для лечения острого отека легких.
2. Диуретик для лечения артериальной гипертензии.
3. Мочегонное средство для форсированного диуреза.
4. Диуретик при отеке мозга.
5. Калий, магнийсберегающее мочегонное средство.
6. Гиполипидемическое средство, уменьшающее содержание в плазме крови преимущественно ЛПНП.
7. Гиполипидемическое средство, уменьшающее содержание в плазме крови преимущественно ЛПОНП.
8. Гиполипидемическое средство, уменьшающее содержание в плазме крови ЛПНП и ЛПОНП.
9. Гиполипидемическое средство, задерживающее всасывание желчи и холестерина в кишечнике.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ №3

Тема занятия. ГИПО- И ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Общая цель занятия. Изучить классификацию, механизмы действия гипотензивных средств разных групп, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов. Составить четкое представление о патогенетических принципах лечения гипертонической болезни и симптоматических гипертоний, купировании гипертонических кризов, терапии регионарных спазмов сосудов. Иметь представление о препаратах, применяемых при гипотензиях, обусловленных снижением периферического сопротивления сосудов и/или снижением сердечного выброса.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- классификацию гипотензивных средств по локализации и механизму действия;
- механизмы гипотензивного действия препаратов нейротропного, миотропного действия, препаратов влияющих на ренин–ангиотензиновую систему, диуретиков гипотензивного действия;
- фармакологические эффекты и особенности действия препаратов отдельных групп; побочные эффекты и противопоказания к назначению;
- препараты с максимальным эффективным действием при лечении гипертонической болезни различных степеней тяжести;
- классификацию гипертензивных средств;
- механизмы действия отдельных групп препаратов, применяемых при острой и хронической гипотензиях.

Студент должен уметь:

- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп;
- обосновать выбор препаратов при различных патологических состояниях;
- выбрать дозу и путь введения препарата с учетом степени тяжести и наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств.

Контрольные вопросы:

1. Регуляция тонуса сосудов и уровня артериального давления.
2. Препараты центрального действия. Особенности механизма действия и фармакологических эффектов клофелина и моксонидина.
3. Препараты периферического нейротропного гипотензивного действия: ганглиоблокаторы, α -адреноблокаторы, β -адреноблокаторы, α , β -адреноблокаторы, симпатолитики.
4. Препараты миотропного гипотензивного действия. Механизмы сосудорасширяющего действия блокаторов Ca^{2+} -каналов (особенности действия препара-

тов дигидропиридинового ряда); активаторов K^+ -каналов; донаторов окиси азота.

5. Фармакологические эффекты и применение препаратов миотропного действия.

6. Механизм действия и фармакологические эффекты иАПФ. Показания к применению, побочные эффекты.

7. Механизм действия и фармакологические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов вазопептидаз.

8. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов вазопептидаз.

9. Механизм гипотензивного действия и фармакологические эффекты средств, влияющих на водно-солевой обмен (тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых диуретиков, антагонистов альдостерона).

10. Препараты для купирования гипертонических кризов.

11. Комплексная фармакотерапия гипертонической болезни. Принципы комбинированного применения препаратов для систематической терапии гипертонической болезни.

12. Классификация гипертензивных средств по локализации действия.

13. Механизм действия и эффекты средств, применяемых при острых гипотензиях: адреномиметиков, агонистов ангиотензиновых рецепторов.

14. Механизм действия и эффекты средств, применяемых при хронических гипотензиях: общетонизирующих средств и аналептиков.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (АГ) – состояние, при котором систолическое АД составляет 140 мм рт.ст. и выше и/или диастолическое АД 90 мм рт.ст. и выше. Если удастся выявить причины АГ, то ее считают вторичной (симптоматической). При отсутствии явной причины гипертензии она является первичной, эссенциальной, идиопатической, а в России – гипертонической болезнью (ГБ). Вторичные АГ составляют 5-10% всех случаев артериальной гипертензии, остальные случаи – ГБ. АГ считают злокачественной при уровне диастолического АД выше 120 мм рт.ст.

Основные факторы, определяющие уровень АД – сердечный выброс и ОПСС. Выделяют ряд факторов, участвующих в развитии ГБ. К эндогенным нейрогуморальным факторам, регулирующим АД, относятся симпатическая нервная система, ренин-ангиотензиновая система, баро- и хеморецепторы, вазопрессорные (вазопрессин, нейропептид Y, простагландин $F_{2\alpha}$, тромбоксан и др.) и вазодилатирующие вещества (ацетилхолин, брадикинин, гистамин, окись азота, простагландин, аденозин и др.).

В настоящее время в лечении АГ применяют шесть основных групп препаратов: блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов АТII, α -адреноблокаторы. Кроме того, на практике широко используются препараты центрального действия, комбинированные средства.

Таблица 3-1. Классификация гипотензивных средств по локализации и механизму действия

Локализация и механизм действия	Фармакологическая группа	Препараты
Средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической иннервации на сердечно-сосудистую систему <i>(нейротропные средства)</i>	Агонисты имидазолиновых I ₁ -рецепторов	Моксонидин
	Центральные α ₂ -адреномиметики	Клонидин (клофелин), гуанфацин (эстулик), метилдофа (допегит)
	Ганглиоблокаторы	Гексаметония бензосульфонат (бензогексоний), азаметония бромид (пентамин)
	Симпатолитики	Резерпин, гуанетидин (октадин)
	α –адреноблокаторы	Фентоламин, празозин, доксазозин
	β- адреноблокаторы	Пропранолол (анаприлин), надолол (коргард), атенолол (тенормин), метопролол (беталок), бетаксоллол (локрен), бисопролол (конкор), небиволол (небилет), тенорик (атенолол+оксодолин)
	α, β- адреноблокаторы	Лабеталол (трандат), карведилол (дилатренд)
Вазодилататоры	Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин (фенигидин), амлодипин (норвакс), фелодипин, лацидипин, верапамил, дилтиазем
	Активаторы калиевых каналов	Диазоксид, миноксидил
	Артериолярные вазодилататоры	Гидралазин (апрессин)
	Артериолярные и венозные вазодилататоры	Натрия нитропруссид
Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему	Ингибиторы АПФ	Каптоприл (капотен), эналаприл (ренитек ,энап), периндоприл (пре-стариум), фозиноприл(моноприл)
	Блокаторы AT ₁ -рецепторов ангиотензина II	Лозартан, валсартан
	Ингибиторы вазопептидаз	Омапатрилат
Средства, влияющие на водно-солевой обмен	Диуретики	Индапамид(арифон), дихлотиазид, фуросемид (лазикс), спиронолактон адельфан (резерпин+дигидралазин), кристепин (резерпинин + дигидро-эргокристин + клопамид)

Таблица 3-2. Механизмы действия гипотензивных средств

Класс препаратов	Механизм действия
Агонисты имидазолиновых I ₁ -рецепторов	Стимуляция I ₁ -рецепторов в ядрах солитарного тракта → угнетение сосудодвигательного центра → уменьшение сердечного выброса и тонуса сосудов
Центральные α ₂ -адреномиметики	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция α₂-АР и I₁-рецепторов в ядрах солитарного тракта → стимуляция центров вагуса → угнетение сосудодвигательного центра → угнетение стимулирующего действия симпатической нервной системы на сердце и сосуды • Стимуляция пресинаптических α₂-адренорецепторов → уменьшение высвобождения норадреналина
Ганглиоблокаторы	Блокада Nn-ХР ганглионарных нейронов, Nn-ХР хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников → уменьшение выделения адреналина и норадреналина → вазодилатация
Симпатолитики	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение синтеза и обратного захвата норадреналина везикулами → истощение запасов медиатора в окончаниях адренергических волокон, угнетение выделения адреналина в синаптическую щель → угнетение передачи в адренергических синапсах • Проникновение в везикулы и вытеснение норадреналина с последующим разрушением МАО → угнетение передачи в адренергических синапсах
α-адреноблокаторы	Блокада α ₁ -адренорецепторов → расширение резистивных и емкостных сосудов → ↓ ОПСС → ↓ АД
β-адреноблокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • Блокада пресинаптических β₂-рецепторов и угнетение выделения норадреналина • Восстановление барорецепторного депрессорного рефлекса • Угнетение центральных звеньев симпатической регуляции сердца и сосудов • Блокада β₁-рецепторов ЮГА почек и угнетение секреции ренина
А, β-адреноблокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • Блокада α₁-рецепторов → расширение периферических сосудов, снижение общего периферического сопротивления • Блокада β-рецепторов → снижение частоты и силы сердечных сокращений, сердечного выброса
Блокаторы кальциевых каналов	Блокада потенциалзависимых Са ²⁺ -каналов L-типа → препятствие входу ионов Са ²⁺ в клетку → угнетение деполяризации клеточной мембраны → вазодилатация

Активаторы калиевых каналов	Активация K^+ -каналов → выход K^+ из клеток → гиперполяризация клеточной мембраны → блокада Ca^{2+} -каналов → вазодилатация
Артериолярные и венозные вазодилататоры	Высвобождение NO → стимуляция гуанилатциклазы → ↑ образования цГМФ → активация протеинкиназы G → ↓ активности фосфоламбана → ↑ уровня Ca^{2+} -АТФазы → ↓ концентрации Ca^{2+} в цитоплазме → вазодилатация
Диуретики	↑ выведения из организма Na^+ → ↑ обмена внеклеточного Na^+ на внутриклеточные ионы Ca^{2+} → ↓ Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных волокон → расслабление мышц и вазодилатация
Ингибиторы АПФ	Блокада превращения ангиотензина I в ангиотензин II, в результате чего: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ сосудосуживающий эффект • ↓ высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний • ↓ секреция альдостерона корой надпочечников • ↓ инактивация брадикинина
Блокаторы AT_1 -рецепторов ангиотензина II	Блокада AT_1 -рецепторов, сопровождаемая активацией AT_2 -рецепторов → ↓ спазма артериол; ↑ почечного кровотока и выделения Na^+ и воды; ↓ высвобождения норадреналина в синаптическую щель (влияние на пресинаптические рецепторы) → ↓ тонуса САС → вазодилатация и ↓ АД

Основные принципы лекарственного лечения можно сформулировать из трех тезисов:

- Начинать лечение мягкой АГ необходимо с малых доз ЛС.
- Следует использовать комбинации препаратов для повышения эффективности и безопасности терапии.
- Нужно использовать препараты длительного действия.

Рациональными комбинациями для лечения тяжелой АГ следует считать:

- Диуретик+ β -блокатор + антагонист Ca^{2+} или
- Диуретик+ β -блокатор + иАПФ или
- Диуретик+ β -блокатор + α -блокатор

При назначении препаратов в составе комбинированной терапии следует учитывать возможный эффект взаимодействия с другими лекарственными средствами, который может быть различным.

Таблица 3-3. Взаимодействие гипотензивных с препаратами разных групп

Гипотензивный препарат	Комбинация	
	Рациональная	Нежелательная
Диуретики	Клофелин, допегит, резерпин, β -адреноблокаторы, гидралазин, изобарин, каптоприл и другие ингибиторы АПФ	Нифедипин
Клофелин	Мочегонные средства, β -адреноблокаторы, нифедипин, верошпирон, гидралазин, ингибиторы АПФ	Допегит, резерпин, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты, нейролептики, аминазин, тизерцин; ингибиторы MAO
β -адреноблокаторы	Мочегонные средства, клофелин, допегит, гидралазин, нифедипин, верошпирон, ингибиторы АПФ	Резерпин, изобарин, антидепрессанты, симпатомиметики
Гидралазин	Мочегонные средства, допегит, клофелин, резерпин, β -адреноблокаторы, верошпирон, ингибиторы АПФ	Нифедипин
Резерпин	Мочегонные средства, верошпирон, ингибиторы АПФ, гидралазин	Клофелин, допегит, β -адреноблокаторы, антиаритмические препараты, нейролептики – амиазин, тизерцин, ингибиторы MAO

В связи с тем, что у одного больного часто имеется сразу два и более заболевания сердечно-сосудистой системы (АГ + стенокардия, АГ + аритмии и др.), проведение гипотензивной терапии ведется с учетом сопутствующего заболевания.

Таблица 3-4. Выбор лекарственных препаратов для лечения АГ в зависимости от сопутствующих заболеваний

Показания	Препараты выбора
Сердечная недостаточность	Диуретики Ингибиторы АПФ
Стенокардия	β -адреноблокаторы Антагонисты кальция
Пожилой возраст	Диуретики Антагонисты кальция
После инфаркта миокарда	β -адреноблокаторы Ингибиторы АПФ
Диабетическая нефропатия	Ингибиторы АПФ
Метаболический синдром	Агонисты имидазолиновых рецепторов
Сухой кашель при лечении ИАПФ	Антагонисты рецепторов АТ II
Гипертрофия простаты	α -адреноблокаторы

Таблица 3-5. Побочные эффекты и противопоказания к применению гипотензивных средств

Класс препаратов	Побочные эффекты	Противопоказания
Диуретики	Гипокалиемия, гипонатриемия, головная боль, парестезии, диспепсические расстройства, тромбоцитопения, ↑ уровня холестерина и триглицеридов	Подагра
Неселективные β-адреноблокаторы	↓ ЧСС и сократимости миокарда; бронхоспазм; повышенная утомляемость; похолодание конечностей; гипогликемия у больных СД	Бронхиальная астма и ХОБЛ; АВ-блокада II-III степени;
Ингибиторы АПФ	Приступообразный сухой кашель; холестаза; гиперкалиемия; протеинурия; нарушение функции почек	Двухсторонний стеноз почечных артерий. Гиперкалиемия. Беременность
Антагонисты кальция	Головная боль; сердцебиение; отеки голеней; брадикардия; АВ-блокады	Застойная сердечная недостаточность.
А-адреноблокаторы	“Феномен первой дозы” (артериальная гипотония и ортостатический коллапс после приема первой дозы)	Ортостатическая гипотензия (относительное противопоказание)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Те же что и у иАПФ, но развиваются реже. Частота развития примерно такая же, как при использовании плацебо	Двухсторонний стеноз почечных артерий. Гиперкалиемия. Беременность.
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Сухость во рту; утомляемость; головные боли; нарушение сна;	Тяжелая сердечная недостаточность. Блокада проводящих путей сердца (относительные противопоказания).

При лечении *пожилых пациентов* с изолированной систолической гипертензией и отечным синдромом в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии рекомендованы тиазидные и тиазидоподобные диуретики (Рекомендации ВОЗ 2003; ВНОК 2004гг.). Наряду с пролонгированными антагонистами Ca^{2+} тиазидные диуретики являются наиболее эффективными гипотензивными средствами по данным показаниям.

Одним из препаратов выбора данной группы является *индапамид*, оказывающий помимо диуретического еще и сосудорасширяющее действие. Механизм вазодилатирующего действия препарата связан с:

- блокадой Ca^{2+} -каналов и снижением ОПСС;
- стимуляцией синтеза простагландинов I_2 и E_2 , обладающих вазодилатирующими свойствами;
- агонизмом в отношении K^+ -каналов.

! Индапамид увеличивает скорость клубочковой фильтрации и оказывает гипотензивное действие у больных как с нормальной, так и с нарушенной функцией почек.

Назначение высоких доз препарата несмотря на увеличение диуреза не влияет на степень снижения АД.

Гипотензивный эффект антагонистов Ca^{2+} связан с периферической вазодилатацией. При этом происходит не только снижение АД, но и повышается приток крови к сердцу, головному мозгу, почкам. Гипотензивный эффект сочетается с умеренным натрийуретическим и диуретическим эффектом, что приводит к дополнительному \downarrow ОПСС и ОЦК.

! Ингибиторы АПФ и ингибиторы вазопептидаз - гипотензивные препараты, которые одновременно подавляют прессорные системы регуляции АД (\downarrow уровня ангиотензина-II, альдостерона, норадреналина) и активизирует вазодепрессорные процессы (\uparrow уровня брадикинина, простагландинов E_2 и I_2 , NO).

Основные фармакологические эффекты и АПФ:

- Нейрогуморальные: \downarrow образования ангиотензина II, альдостерона; \downarrow активности симпатoadреналовой системы; \uparrow активности парасимпатической системы; \uparrow высвобождения NO.
- Гемодинамические: \downarrow ОПСС, \downarrow системного АД; \downarrow пост-и преднагрузки; улучшение кровообращения в сердце, почках, ЦНС.
- Сосудистые: улучшение функции эндотелия; профилактика повреждения атеросклеротической бляшки.
- Кардиальные: обратное развитие гипертрофии левого желудочка; \downarrow объемов камер сердца; антиаритмический эффект.
- Почечные: расширение артериол почечных клубочков и \downarrow выраженности внутриклубочковой гипертензии; \uparrow натрийуреза и диуреза с задержкой К.
- Метаболические: \downarrow инсулинорезистентности; \uparrow синтеза ЛПВП и распада ЛПОНП.

Побочные эффекты и АПФ

- головная боль
- головокружение
- тошнота, снижение аппетита
- утомляемость
- неврологические расстройства
- гиперкалиемия
- усугубление почечной недостаточности
- сухой кашель (причина отмены препарата у 2% больных)
- ангионевротический отек
- аллергические реакции
- нейтропения
- протеинурия

Блокаторы рецепторов АТ II - лозартан, ирбесартан, эпрозартан, вальсартан, являются *препаратами выбора* при появлении сухого кашля на фоне лечения иАПФ.

Одним из наиболее тяжелых и распространенных осложнений АГ является **гипертонический криз** - состояние, требующее срочного и неотложного снижения АД.

Для незамедлительного снижения АД применяют лекарственные средства, начало действия которых варьирует от 1 до 10-20 минут после в/в введения: *натрия нитропруссид, эналаприл, гидралазина гидрохлорид, диазоксид, фентоламин, фуросемид, клонидин.*

! Быстрое снижение АД может спровоцировать развитие недостаточности мозгового кровообращения или другие опасные осложнения

При неосложненном течении гипертонического криза (требуется ↓АД в течение нескольких часов) применяют лекарственные средства, начало действия которых варьирует от 5 до 60 минут после приема внутрь или сублингвально: *клонидин, нифедипин, каптоприл.*

α,β –адреноблокаторы: ↓ сердечный выброс (блок β-адренорецепторов) и тонус периферических сосудов (блок α -адренорецепторов) → ↓ АД, при этом не повышают ОПСС и не изменяют почечный кровоток.

Таблица 3-6. Сравнительная характеристика гемодинамических эффектов α и β –адреноблокаторов

Показатели гемодинамики	А-адреноблокаторы	β–адреноблокаторы	α, β-адреноблокаторы
ЧСС	↑	↓↓	↓-
АД	↓	↓	↓↓
АВ-проведение	-	↓↓	↓
Сократимость Миокарда	-↑	↓↓	↓-
ОПСС	↓↓	↓ ¹	↓
Почечный кровоток	↑	↓	

¹ при систематической терапии

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Различают физиологическую гипотонию (у тренированных спортсменов, поспрандиальную гипотонию) и патологическую гипотонию. Патологическая гипотония включает первичную, или эссенциальную гипотонию (гипотоническая болезнь), идиопатическую ортостатическую гипотонию и симптоматические формы заболевания.

Большинство авторов диагностирует хроническую артериальную гипотонию при снижении СД ниже 100-110 мм. рт. ст., а ДД ниже 50-60 мм. рт. ст. в покое.

Ортостатическая гипотония - форма транзиторной гипотонии возникающая при переходе пациента из горизонтального в вертикальное положение и вызывающая недомогание

Первичная артериальная гипотония (нейроциркуляторная дистония) - заболевание, при котором понижение АД обусловлено нарушением функции аппарата, регулирующего кровообращение, и возникает первично. Характеризуется симптомами недостаточной перфузии органов (головокружение, тошнота, тахикардия).

Гипотоническая болезнь - это выраженная стойкая форма нейроциркуляторной гипотонии.

Таблица 3-7. Классификация симптоматических гипотоний

Формы артериальной Гипотонии	Заболевания	Основной фактор нарушения гемодинамики			
		↓МОК	↑ОПС	↑ОЦК	↑Венозный возврат к сердцу
Хроническая артериальная гипотония	Первичная гипотония		+		
	Язвенная болезнь		+		
	Гипотиреоз	±			
	Первичный гипоальдостеронизм		+	+	
Ортостатическая Гипотензия	Атеросклероз сосудов головного мозга	±	+		
	Идиопатическая ортостатическая гипотензия				+
	Длительный постельный режим	±	±		+

Таблица 3-8. Классификация средств, повышающих тонус сосудов

ЛС центрального Действия	Психостимуляторы	Кофеин
	Аналептики	Кордиамин
	Психотонизирующие Препараты	Препараты женьшеня, лимонника
ЛС, стимулирующие периферическую нервную систему	α , β -адреномиметики	Норадреналина гидротартрат, адреналина гидрохлорид
	α -адреномиметики	Мезатон, мидодрин
	Дофаминомиметики	Дофамин
ЛС миотропного действия		Ангиотензинамид

Таблица 3-9. Показания к применению и побочные эффекты гипертензивных средств

Препарат	Показания к применению	Противопоказания
Норадреналин	Шоковые состояния и связанный с ними вазомоторный коллапс	Полная АВ-блокада, галотановый наркоз
Дофамин		Тиреотоксикоз, феохромоцитома
Ангиотензинамид		Гиповолемический шок
Мидодрин	Длительное лечение	Полная АВ-блокада, галотановый наркоз
Этилэфрин		

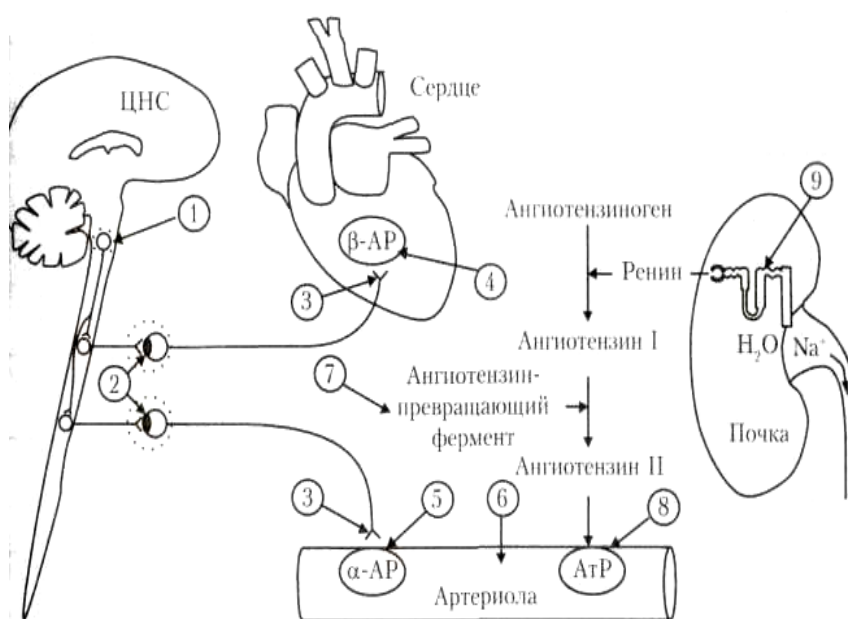
Задания для самоподготовки:

Задание 1. Определить фармакологическое действие антагонистов кальция

Препарат	ЧСС	Сократимость миокарда	Проводимость	Тонус периферических сосудов
Нифедипин				
Верапамил				
Дилтиазем				

Задание 2. Определить препарат в соответствии с локализацией действия.

ОПРЕДЕЛИТЬ ЛОКАЛИЗАЦИЮ ДЕЙСТВИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ (1–9)



Задание 3. Укажите рациональные комбинации гипотензивных средств:

Дитхлотиазид							
Пропранолол							
Празозин							
Резерпин							
Клофелин							
Нифедипин							
Каптоприл							
	Дитхло- тиазид	Про- прано- лол	Празо- зин	Резер- пин	Клофе- лин	Нифе- дипин	Капто- прил

Задание 4. Укажите группы средств, которые вызывают указанные фармакологические эффекты:

Фармакологический эффект	Группа средств
Ослабление психоэмоционального напряжения	
Уменьшение сердечного выброса	
Угнетение синтеза ангиотензина II	
Выведение из организма ионов Na ⁺ , хлора ⁺ и воды	
Уменьшение симпатической импульсации в сосудодвигательном центре	
Прямое угнетение сокращений гладких мышц сосудов	
Угнетение сосудосуживающих рецепторов сосудов	

Задание 5. Объясните причины терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов при лечении ГБ различной тяжести

Препарат	Степень тяжести ГБ		
	легкая	средней тяжести	Тяжелая
Метилдофа	++	+++	+
Октадин	-	+	+++
Апрессин	+	+++	-
Ганглиоблокаторы	-	-	+++
Диуретики	+++	+++	+++
Резерпин	+++	+	-

Задание 5. Укажите препараты выбора по показаниям:

Начальные формы ГБ	Систематическая	Гипертонический криз

Задание 6. Определите гипертензивные средства

Препараты	Свойства				
	ОПСС	ЧСС	Продолжительность действия	Влияние на почечный кровоток	Пути введения
А	↑	↓	Минуты	↓	в/в капельно
Б	↑	↑	Минуты	↑	в/в капельно
В	↑	↓	2-3 ч	↑	Внутрь, в/м, в/в

Задания для самоконтроля**I.** Определите вещество:

Алкалоид, по химическому строению близок к кофеину, расширяет сосуды, понижает АД, оказывает непосредственное влияние на гладкую мускулатуру, обладает мочегонным эффектом. Применяется при лечении ГБ, ИБС в межприступном периоде.

II. Неорганическое соединение, понижает АД за счет миотропного действия, угнетает ЦНС, при в/в введении может вызвать наркоз. Уменьшает отек мозга. Применяется при гипертонических кризах.

III. Синтетическое соединение. Снижает сердечный выброс и ОПСС. Обладает α -адреномиметическим действием. Оказывает седативный эффект. Применяют для лечения ГБ и купирования гипертонического криза.

IV. Каким образом угнетают активность ренин-ангиотензивной системы β -адреноблокаторы?

1. Угнетают секрецию ренина. 2. Ингибируют ренин. 3. Ингибируют ангиотензинпревращающий фермент. 4. Блокируют ангиотензиновые рецепторы.

V. Что характерно для омапатрилата?

1. Ингибирует ангиотензинпревращающий фермент и снижает образование ангиотензина II. 2. Ингибирует нейтральную эндопептидазу и уменьшает деградацию эндогенных сосудорасширяющих пептидов. 3. Является донатором окиси азота и действует подобно эндотелиальному релаксирующему фактору.

VI. Отметить ответы, соответствующие вопросам:

1. Средство, повышающее АД
 2. Средство, гипотензивное действие которого связано со снижением ОЦК и ОПСС в связи с уменьшением ионов Na в организме
 3. Средство, понижающее тонус вазомоторных центров
 4. Средство, нарушающее превращение ангиотензина 1 в ангиотензин 2
 5. Средство, оказывающее прямое миотропное действие на гладкие мышцы сосудов
- | | |
|--------------------|-------------------|
| А. Клофелин | Д. Спиринолактон |
| Б. Периндоприл | Е. Нифедипин |
| В. Оматпатрилат | Ж. Сульфат магния |
| Г. Ангиотензинамид | |
-

VII. Совместите:

Эффекты:

1. Препарат, усиливающий гипотензивный эффект клофелина
2. Препарат, ослабляющий гипотензивный эффект симпатолитиков
3. Препарат, препятствующий развитию гипокалиемии под влиянием диуретиков
4. Препарат, усиливающий влияние β -блокаторов на сократимость и проводимость миокарда
5. Препарат, ослабляющий влияние β -блокаторов на сократимость и проводимость миокарда

Препараты:

- Спиринолактон
- Дигитоксин
- Атропин
- Гидрокортизон
- Хинидин
-

VIII. Отметить особенности резерпина по сравнению с октадином:

1. По эффективности при гипертензии превосходит октадин.
 2. По эффективности при гипертензии уступает октадину.
 3. Реже вызывает ортостатическую гипотензию.
 4. Чаще вызывает ортостатическую гипотензию.
 5. Обладает седативным действием.
 6. Не действует на центральную нервную систему.
-

IX. При лечении α -адреноблокаторами происходит:

- 1) Уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления.
 - 2) Увеличение объема циркулирующей крови.
 - 3) Уменьшение образования ренина.
 - 4) Увеличение образования ренина.
-

X. При использовании каких гипотензивных средств возможно развитие ортостатической гипотензии.

1. Ганглиоблокаторы.
 2. Симпатолитики.
 3. Средства миотропного действия.
 4. Средства, влияющие на водно-электролитный баланс.
 5. β -адреноблокаторы.
 6. α -адреноблокаторы.
-

XI. У больных артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью для снижения АД целесообразно использовать:

- 1) Клофелин,
 - 2) Пропранолол,
 - 3) Каптоприл,
 - 4) Допегит.
-

XII. Отметить побочные эффекты, которые могут наблюдаться при применении анаприлина.

1. Сердечная недостаточность.
 2. Выраженная брадикардия.
 3. Угнетение атриовентрикулярной проводимости.
 4. Ортостатическая гипотензия.
 5. Повышение тонуса бронхов.
 6. Повышение тонуса периферических сосудов.
-

Ситуационные задачи

1. У больной с повышенными цифрами АД, страдающей ГБ в течение нескольких лет, для стимуляции родовой деятельности был применен лекарственный препарат, усиливающий сократительную способность миометрия. Однако после применения препарата АД еще больше повысилось. Какой препарат был применен? Какой препарат следовало назначить в данной ситуации?

2. У больного ГБ после приема лекарственного средства АД заметно снизилось. Однако у него появилась мышечная слабость, вялость. Перечисленные симптомы постепенно в течение суток прошли. Какой препарат мог вызвать подобные побочные эффекты? Какой препарат должен был быть принят одновременно с данным препаратом с целью предупреждения возникшего осложнения?

3. Больной, имеющий в анамнезе язвенную болезнь желудка, обратился к врачу с жалобами на слабость по утрам, головокружение при вставании, расплывчатость очертаний предметов, частые обмороки. Указанные симптомы постепенно прошли после систематического применения препарата в течение двух недель, однако больной стал жаловаться на учащенное мочеиспускание, кожный зуд и потливость. Какой препарат был назначен, и чем были вызваны побочные эффекты?

Выписать:

1. Средство нейротропного действия для купирования гипертонического криза.
2. Средство миотропного действия для купирования гипертонического криза.
3. Адреноблокатор для систематического лечения гипертонической болезни.
4. Ингибитор АПФ для лечения гипертонической болезни.
5. Средство для управляемой гипотонии.
6. Препарат выбора при анафилактическом шоке.
7. Средство при острой артериальной гипотензии.
8. Общетонизирующее средство при хронической артериальной гипотензии.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 4

Тема занятия. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Общая цель занятия. Изучить основные принципы лечения сердечной недостаточности, обосновать выбор основных групп препаратов при острой и хронической сердечной недостаточности. Изучить фармакокинетику и фармакодинамику кардиотонических и противоаритмических средств.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- основные причины и проявления острой и хронической сердечной недостаточности (ОСН и ХСН);
- классификацию основных, дополнительных и вспомогательных средств лечения ХСН;
- механизмы действия кардиотонических средств гликозидной и негликозидной структур;
- фармакологические эффекты, показатели гемодинамики, побочные эффекты, симптомы передозировки и методы их профилактики и устранения;
- причины и виды нарушений ритма СС;
- классификацию и механизмы действия противоаритмических средств;
- сравнительную характеристику препаратов, их влияние на электрофизиологические показатели (автоматизм, проводимость, возбудимость);
- побочные эффекты противоаритмических средств, осложнения, меры помощи при этом.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор лекарственных препаратов для лечения острой и хронической сердечной недостаточности;
- выписывать рецепты на препараты в соответствующих лекарственных формах с учетом степени тяжести заболевания и сопутствующей патологии;
- назначить препараты при различных нарушениях ритма, выписать рецепты, выбрать дозы и пути введения.

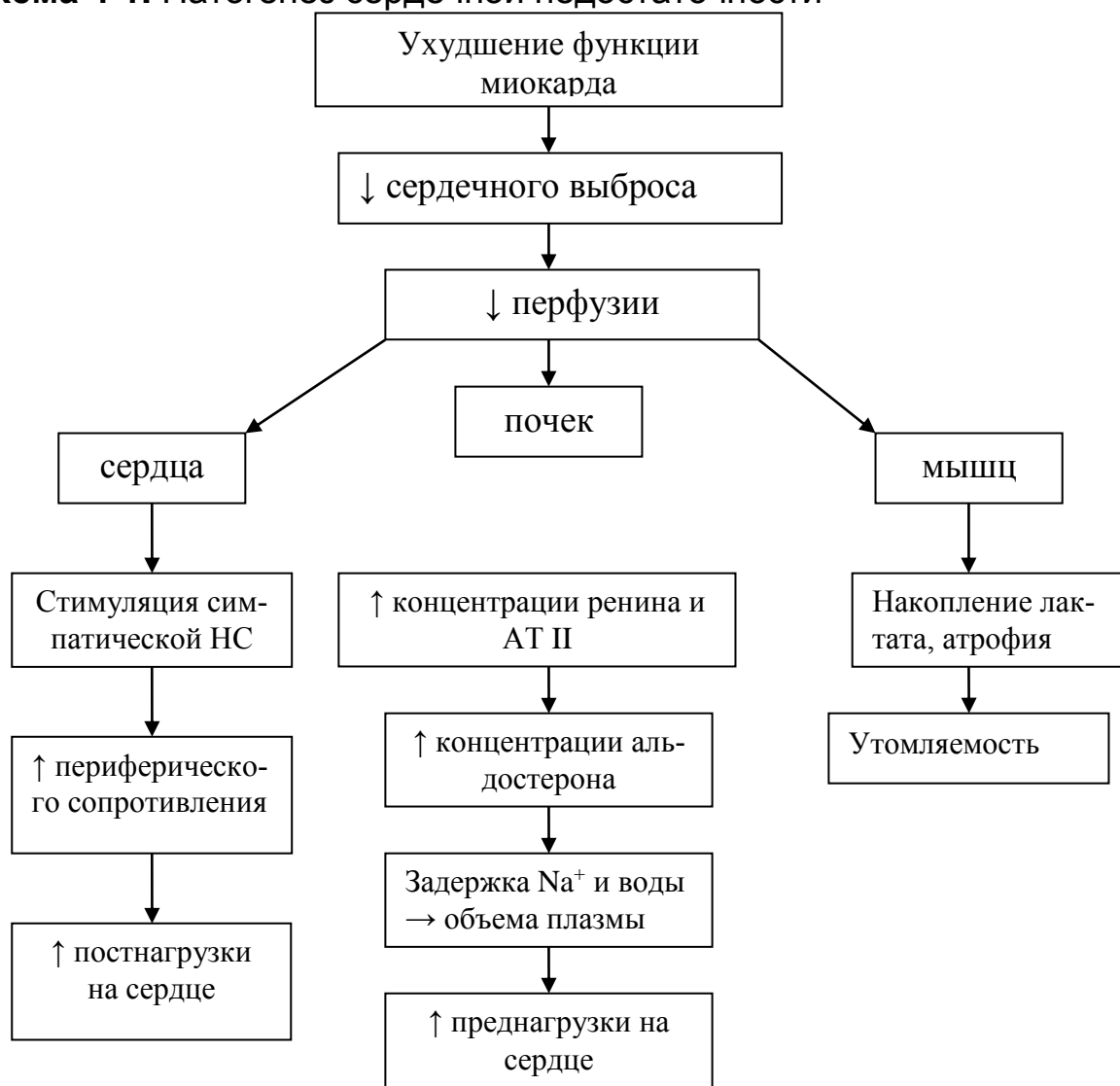
Контрольные вопросы

1. Классификация и общая характеристика кардиотонических средств.
2. Источники получения сердечных гликозидов, галеновые, новогаленовые препараты и индивидуальные гликозиды.
3. Механизм действия сердечных гликозидов.
4. Интра- и экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов.
5. Сравнительная характеристика сердечных гликозидов.

6. Показания к применению сердечных гликозидов. Выбор средств в зависимости от вида и проявлений сердечной недостаточности.
7. Симптомы передозировки сердечных гликозидов и меры помощи.
8. «Негликозидные» кардиотонические средства: классификация, механизм действия, показания к применению, побочные эффекты, сравнительная характеристика препаратов.
9. Обоснование применения иАПФ, β -адреноблокаторов, α , β -адреноблокаторов, диуретиков в терапии ХСН.
9. Классификация антиаритмических средств.
10. Механизмы действия антиаритмических средств.
11. Сравнительная характеристика антиаритмических средств.
12. Выбор антиаритмического средства в зависимости от вида нарушений сердечного ритма.

Сердечная недостаточность – это патологическое состояние, при котором работа сердца не обеспечивает нормальной оксигенации органов и тканей, что ведет их к гипоксии. Вследствие этого возникает одышка, цианоз кожных покровов, усталость, отеки, \uparrow ВД, \downarrow СВ и другие симптомы ХСН.

Схема 4-1. Патогенез сердечной недостаточности



Лечение сердечной недостаточности включает в себя комплекс лечебных мероприятий, направленных на восстановление функций миокарда, обеспечивающих гемостаз в организме:

- диуретики, ингибиторы АПФ (снижающие нагрузку на сердце, улучшающие состояние больных и > продолжительность жизни: а) за счет ↓ ОЦК, б) предотвращения нагрузки на сердце и устранения отеков;
- кардиотонические и противоаритмические средства, приводящие к восстановлению ионного состава кардиомиоцитов и электрофизиологических показателей деятельности сердца.

Таблица 4-1. Средства, уменьшающие нагрузку на миокард

Группы	Препараты	Механизм действия
Ингибиторы АПФ	<ul style="list-style-type: none"> • Каптоприл • Эналаприл 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение ОПСС, АД, пост- и преднагрузки на миокард, уменьшение давления наполнения левого желудочка • Кардиопротективный эффект (предотвращение и обратное развитие гипертрофии левого желудочка) • Ангиопротективный эффект (предотвращение гиперплазии ГМК сосудистой стенки артерий)
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • Гидрохлоротиазид • Фуросемид 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение ОЦК, венозного возврата, нагрузки на сердце, застойных явлений в легких и других органах • Уменьшение отечности сосудистой стенки и понижение ее реактивности на сосудосуживающие вещества (катехоламины и др.)
β-адреноблокаторы - селективные (β ₁); - с α ₁ -адреноблокирующей активностью	<ul style="list-style-type: none"> • Бисопролол • Метопролол • Карведилол 	<ul style="list-style-type: none"> • Устранение негативных эффектов, обусловленных активацией симпатoadrenalовой системы: уменьшение тахикардии и ишемии миокарда, улучшение диастолического наполнения левого желудочка; снижение ОПСС и СВ, уменьшение гипертрофии миокарда (при длительном применении) • Уменьшение застойных явлений, в результате снижения активности РААС • Карведилол оказывает также α-адреноблокирующее, вазодилатирующее и антиоксидантное действие

Таблица 4-2. Средства, стимулирующие сократительную способность миокарда (кардиотонические средства)

	Кардиотонические средства гликозидной структуры			Кардиотонические средства негликозидной структуры	
	короткого действия	средней продолжительности действия	длительного действия		
Препараты сердечных гликозидов	<ul style="list-style-type: none"> • Строфантин • Коргликон 	<ul style="list-style-type: none"> • Дигоксин 	<ul style="list-style-type: none"> • Дигитоксин 	Допамин, добутамин	Амринон, милринон
Механизм действия	Блокада Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы \rightarrow \downarrow концентрация K^+ и \uparrow Na^+ в цитоплазме кардиомиоцитов \rightarrow \uparrow содержания ионов кальция в кардиомиоцитах \rightarrow Ca^{++} связывается с тропонином, устраняя его тормозное влияние на актин и миозин \rightarrow стимуляция взаимодействия нитей актина и миозина \rightarrow сокращение			β -адреномиметики взаимодействуют с рецепторами, ассоциированными с G_s -белками. Активируют аденилатциклазу, увеличивают поток Ca^{++} в клетку и \uparrow цАМФ.	Ингибируют фосфодиэстеразу \rightarrow $>$ цАМФ \rightarrow $>$ Ca^{++} в клетке.
Фармакологические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Положительный инотропный (усиление и укорочение систолы) • Отрицательный хронотропный (замедление частоты сокращений сердца) • Отрицательный дромотропный (понижение проводимости миокарда) • Положительный батмотропный (повышение возбудимости миокарда) 			Положительный инотропный эффект, не влияют на ЧСС, расширяют почечные и мезентеральные сосуды.	Положительный инотропный эффект, расширение сосудов.
Показатели гемодинамики	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение сердечного выброса, снижение венозного давления • Повышение скорости кровотока, устранение гипоксии тканей • Уменьшение объема циркулирующей крови 			Стимулируют дофаминовые рецепторы \rightarrow расширяют сосуды почек \rightarrow улучшают почечный кровоток.	
Показания	Острая и хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердечных сокращений (пароксизмальная тахикардия, мерцательная тахиаритмия)			Острая сердечная недостаточность (кардиогенный шок).	Острая сердечная недостаточность.

Таблица 4-3. Сравнительная характеристика фармакокинетических показателей некоторых сердечных гликозидов

Показатели	Препараты	Строфантин, коргликон	Дигоксин	Дигитоксин
Всасывание в ЖКТ (в % от введенной дозы)		2%	50-80%	до 100%
Связывание с белками плазмы (%)		5%	25-30%	90-97%
Латентный период при: а) введении через рот; б) внутривенном введении		- 5-10 мин.	2 5-30 мин.	> 2 часов 80-90 мин.
Длительность действия		1-3 дн.	2-7 дн.	2-3 нед.
Выраженность кумуляции		+	+++	+++++

! Сердечные гликозиды способны вызывать материальную кумуляцию - накопление самого вещества в организме. Наиболее выражен этот эффект у дигитоксина, что объясняет его токсичность на функции миокарда (функциональная кумуляция): появление экстрасистол, АВ блок, мерцание желудочков.

Таблица 4-4. Симптомы интоксикации сердечными гликозидами

Нарушения деятельности сердца	Экстракардиальные нарушения		
	неврологические	ЖКТ	Почки
<ul style="list-style-type: none"> • Экстрасистолы (K^+ ↓, Ca^{++} ↑) • Атриовентрикулярный блок • Мерцание желудочков 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение психики • галлюцинации • головная боль • нарушение зрения – ксантопсия 	<ul style="list-style-type: none"> • диарея • тошнота • рвота 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ диуреза

Основные принципы терапии отравлений сердечными гликозидами

1. Устранение дефицита калия и магния – калия хлорид, панангин и др.
2. Антиаритмическое действие (блок Na^+ каналов) – лидокаин
3. Связывание Ca^{++} - ЭДТА
4. Устранение активности n. vagus (при выраженной брадикардии) – атропина сульфат
5. Донатор SH-групп – унитиол
6. Препарат антител к дигоксину – дигибинд

! Сердечные гликозиды действуют только при декомпенсации сердца.

Таблица 4-6. Сравнительная характеристика действия сердечных гликозидов и адреналина на деятельность сердца

Показатель	Действие	
	Сердечных гликозидов	Адреналина
Тип действия	- кардиотонический	- кардиостимулирующий
Ударный объем	- увеличивается	- увеличивается меньше
Частота сердечных сокращений	- снижается	- резко возрастает
Минутный объем	- возрастает	- сильно возрастает
Использование кислорода на единицу работы	- снижается	- возрастает
Содержание в миокарде креатинфосфата, гликогена	- увеличивается	- уменьшается
Общая направленность в действии на обменные процессы в миокарде	- преобладает анаболизм	- преобладает катаболизм

Терапия отека легких:

- Адекватная оксигенация подачей 100% кислорода
- Морфина гидрохлорид 2-5 мг в/в.
- Фуросемид 40-100 мг в/в
- Добутамин, допамин в/в
- Нитропруссид натрия в дозе 20-30 мкг/мин
- Аминофиллин в дозе 240-480 мг в/в

Терапия кардиогенного шока:

Основная цель терапии – повышение АД.

Добутамин – селективный β_1 -адреномиметик с положительным инотропным действием и минимальным положительным хронотропным действием – в дозе 2,5-10 мкг/кг/мин.

Допамин – дает более выраженный хронотропный эффект, т.е. может увеличить ЧСС и потребность миокарда в кислороде, несколько усугубив ишемию миокарда – 2-10 мкг/кг/мин с постепенным увеличением дозы каждые 2-5 мин до 20-50 мкг/кг/мин.

Норадреналина гидротартрат в дозе 2-4 мкг/мин, но следует иметь ввиду, что препарат в значительной степени увеличивает ОПСС, что может усугубить ишемию миокарда.

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Ритм сердечной деятельности зависит от активности пейсмекерных клеток (водители ритма) синоатриального узла (СУ). Нарушение их функций клинически проявляется различной симптоматикой: от дискомфорта до сердечной недостаточности.

Аритмии могут возникать даже у здоровых людей, но они проходят без медикаментозного вмешательства. К серьезным нарушениям ритма приводят различные заболевания: миокардиты, врожденные пороки сердца, инфаркт миокарда и другие.

Очаги аритмогенной активности могут находиться в стыке предсердий, атрио-вентрикулярном узле и в желудочках.

Аритмии могут возникать по механизму «повторного входа» (re-entry). В этом случае в отдельных участках сердечной мышцы, имеющих укороченный рефрактерный период, возникает повторный вход возбуждения, вызывающий новую волну деполяризации.

Основные виды нарушения ритма сердечных сокращений: тахикардия, брадикардия и экстрасистолии. Они обусловлены изменениями функционального состояния проводящей системы, кардиомиоцитов и тонусом адренергической и холинергической иннервации сердца.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РИТМИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА

В клетках миокарда имеется 2 потока деполяризации: быстрый Na^+ ток и медленный Ca^{++} ток. В синоатриальном узле (СУ) и атриоventрикулярном узле (АВУ) осуществляется только Ca^{++} ток, который происходит медленно, что ведет к возникновению интервала между сокращениями предсердий и желудочков. В норме этот рефрактерный период миофибрилл защищает их от повторного возбуждения.

Потенциал действия в различных отделах сердца формируется разными ионными потоками и состоит из следующих фаз:

«0» - фаза быстрой деполяризации ($>$ ток Na^+ в клетку через быстрые натриевые каналы). V_0 фазы определяет проводимость кардиомиоцитов – чем короче, тем $>$ V распространения импульса по волокнам Пуркинье.

«1» - фаза ранней реполяризации (выход K^+ из клетки по градиенту концентрации через калиевые каналы).

«2» - фаза средней реполяризации (медленный вход Ca^{++} в клетку, что замедляет процесс реполяризации).

«3» - фаза поздней реполяризации (выход K^+ из клетки – потенциал покоя, 90 мВ).

Фазы 0-2-(3) – Абсолютный рефрактерный период (эффект рефрактерности и ЭРП). В основном величину ЭРП определяет фаза «3» - ее продолжительность.

«4» - фаза медленной диастолической деполяризации (медленный вход Na^+ , незначительный вход Ca^{++} и $<$ выхода K^+).

От V_4 зависит автоматизм: чем $\uparrow V_4$, тем \uparrow автоматизм.

! В СА-узле в фазу 0 и 4 деполяризация мембраны связана с входом Ca^{++} в кардиомиоциты.

! В АВ-узле в фазу 0 и 4 деполяризация мембраны связана с входом Ca^{++} и Na^+ в кардиомиоциты.

Нарушение проводимости сказывается на скорости нарастания амплитуды потенциала действия (ПД) – фаза 0. При снижении проводимости скорость систолической деполяризации – фаза 0 – уменьшается (ПД_{max} достигается медленно, ЧСС - <). На ЭКГ регистрируется увеличение интервала P-R (при нарушении в атриовентрикулярном узле) и удлинение QRST (при нарушении внутрижелудочковой проводимости).

Увеличение скорости систолической деполяризации и быстрое достижение порога ПД ведет к > частоты СС (положительный хронотропный эффект). При этом происходит усиление тока Ca^{++} в клетку в период реполяризации (фаза 2), что ведет к усилению силы сердечных сокращений.

Активность водителей ритма регулируется изменением проницаемости клеточных мембран для K^+ и запускают этот процесс медиаторы ацетилхолин и норадреналин.

Так, активация M_2 -холинорецепторов миокарда приводит к \uparrow проницаемости для K^+ и к замедлению процессов деполяризации (\downarrow крутизны пейсмекерного потенциала) – фаза «0».

Активация β -адренорецепторов водителей ритма ведет к \downarrow проницаемости для K^+ и к ускорению процессов деполяризации – фаза «4».

Нарушение автоматизма сопровождается появлением эктопических очагов возбуждения (водителей ритма). Это может быть связано с увеличением скорости диастолической деполяризации, \downarrow потенциала покоя, \downarrow порога ПД.

! Для развития аритмии важное значение имеет величина ЭРП (эффективный рефрактерный период).

Уменьшение ЭРП сопровождается укорочением фазы реполяризации (2, 3) и соответственно длительности ПД.

На таком фоне возрастает опасность возникновения экстрасистол, а также повторный вход возбуждения, вызывающий циркуляцию импульсов.

Синдром удлиненного интервала QT – это синдром, проявляющийся увеличением интервала QT, сопровождающимся синкопальными состояниями и/или остановкой сердца и внезапной сердечной смертью.

! Удлинять интервал QT могут фенотиазины, некоторые противомикробные средства (кетоконазол, макролиды, ко-тримоксазол), кокаин, терфенадин, трициклические антидепрессанты.

Таблица 4-7. Классификация противоаритмических средств, применяемых при тахиаритмиях

Класс I	Блокаторы натриевых каналов (мембраностимулирующие средства)	IA	Хинидин Прокаинамид (новокаинамид) Дизопирамид
		IB	Лидокаин Мексилетин
		IC	Пропафенон Этацизин
Класс II	Бета-адреноблокаторы		Пропранолол (анаприлин) Атенолол Метопролол
Класс III	Средства, замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов)		Амиодарон Бретилия тозилат (орнид) Соталол
Класс IV	Блокаторы медленных кальциевых каналов		Верапамил Дилтиазем
Прочие			Препараты калия и магния Сердечные гликозиды Аденозин

Таблица 4-8. Классификация противоаритмических средств, применяемых при брадиаритмиях и атриовентрикулярной блокаде

№ п/п	Группа препаратов	Препараты
1.	М-холиноблокаторы	Атропин
2.	Бета-адреномиметики	Изопреналин (изадрин)
3.	Альфа, бета-адреномиметики	Эпинефрин (адреналин)
4.	Гормон поджелудочной железы	Глюкагон

Таблица 4-9. Влияние антиаритмических средств на электрофизиологические показатели

Противоаритмические средства						
Классы противоаритмических средств	Класс I			Класс II	Класс III	Класс IV
	Класс IA	Класс IB	Класс IC			
Влияние на электрофизиологические показатели	- снижение автоматизма, - замедление проводимости, - замедление реполяризации, - увеличение ЭРП, - удлинение ПД	- снижение автоматизма, - незначительное влияние на проводимость, - ускорение реполяризации, - укорочение ЭРП, - укорочение ПД	- снижение автоматизма, - замедление проводимости, - увеличение ЭРП (в АВ-узле), - отсутствие влияния на продолжительность ПД	- снижение автоматизма, - замедление проводимости, - увеличение ЭРП (в АВ-узле), - удлинение ПД	- снижение автоматизма, - замедление реполяризации, - увеличение ЭРП, - удлинение ПД	- снижение автоматизма, - значительное замедление проводимости, - увеличение ЭРП (в АВ-узле), - удлинение ПД
Эффект	Восстановление сердечного ритма					

Таблица 4-10. Выбор препаратов при тахиаримиях

Характер аритмии	Влияние на электрофизиологический механизм	Препараты выбора
Синусовая тахикардия	Уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	β-адреноблокаторы, блокаторы Na-каналов
Предсердная тахикардия, желудочковая экстрасистолия	Гиперполяризация, уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	Блокаторы Na- или Ca-каналов
Желудочковая тахикардия	Укорочение продолжительности потенциала действия, подавление ранних постдеполяризаций	Холинолитики, блокаторы Ca-каналов, β-адреноблокаторы, магния сульфат
Аритмии при интоксикации гликозидами	Уменьшение перегрузки Ca. Подавление задержанной постдеполяризации	Блокаторы Ca-каналов. Блокаторы Na-каналов
Трепетание предсердий (микро-reentry)	Подавление проводимости и возбудимости	Блокаторы Na-каналов

Таблица 4-10. Выбор препаратов при тахиаримиях

Характер аритмии	Влияние на электрофизиологический механизм	Препараты выбора
Синусовая тахикардия	Уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	β-адреноблокаторы, блокаторы Na-каналов
Предсердная тахикардия, желудочковая экстрасистолия	Гиперполяризация, уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	Блокаторы Na- или Ca-каналов
Желудочковая тахикардия	Укорочение продолжительности потенциала действия, подавление ранних постдеполяризаций	Холинолитики, блокаторы Ca-каналов, β-адреноблокаторы, магния сульфат
Аритмии при интоксикации гликозидами	Уменьшение перегрузки Ca. Подавление задержанной постдеполяризации	Блокаторы Ca-каналов. Блокаторы Na-каналов
Трепетание предсердий (micro-reentry)	Подавление проводимости и возбудимости	Блокаторы Na-каналов

Таблица 4-11. Влияние некоторых противоаритмических средств на ЭКГ.

Препараты	Интервал P-Q	Длительность QPS	Интервал Q-T
Хинидин	↑	↑↑	↑↑
Прокаинамид			
Лидокаин	0	0	0
Пропафенон	↑	↑↑↑	0
Пропранолол	↑↑	0	0
Амиодарон	↑↑	↑	↑↑↑↑
Верапамил	↑↑	0	0

Таблица 4-12. Побочные эффекты антиаритмических средств

Препарат	Побочные эффекты
Новокаинамид	Анафилактический шок, внутрижелудочковые блокады, снижение АД, тошнота и рвота, синдром по типу системной красной волчанки.
Хинидин	Нарушение проводимости, тромбоцитопения, лейкопения, идиосинкрзия, снижение слуха и зрения.
Лидокаин	Головокружение, гипотония, нарушение проводимости, ригидность затылочных мышц, судороги.
Анаприлин	Бронхоспазм, брадикардия, нарушение проводимости, гипотония.
Верапамил	Нарушение проводимости, кратковременная гипотония, полиневриты.
Амиодарон	Тошнота, головокружение, брадикардия, нарушение зрения, катаракта, гипотиреоз, нарушение окраски кожи.
Орнид	Гипотония.
Аймалин	Нарушение проводимости.

К препаратам, увеличивающим продолжительность потенциала действия, относятся *амиодарон* и *орнид*. Амиодарон умеренно угнетает симпатическую иннервацию. Его противоаритмический эффект связан со снижением автоматизма, проводимости и возбудимости синусового и предсердно-желудочкового узлов. Он увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективный рефракторный период предсердий, предсердно-желудочкового узла и желудочков. Действие амиодарона развивается медленно. Орнид оказывает противоаритмическое действие, механизм которого считается неясным. Считают, что оно обусловлено симпатолитическими свойствами т. е. угнетающим влиянием этого препарата на высвобождение норадреналина из окончаний симпатомических нервов. Он увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективный рефракторный период. Скорость проведения импульсов в желудочках и волокнах Пуркинье не изменяется. Наряду с антиаритмическим действием орнид вызывает гипотензивный эффект, развитию которого может предшествовать кратковременная фаза повышения АД.

Из числа блокаторов кальциевых каналов наиболее выраженной противоаритмической активностью обладает *верапамил*. Он уменьшает активность синусового узла, угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле.

! Наиболее резистентны к лекарственной терапии мерцание и трепетание предсердий, для купирования которых используют хинидин, новокаинамид, дизопирамид.

Задания для самоподготовки

Задание 1. Назовите основные части молекулы сердечного гликозида и укажите, какую роль они выполняют.

Задание 2. Определите препарат, обладающий следующими свойствами: Активирует аденилатциклазу кардиомиоцитов, увеличивает ЧСС, понижает ОПСС. Применяют преимущественно при острой сердечной недостаточности, может вызвать сердечные аритмии.

Задание 3. Определите препарат, обладающий следующими свойствами: Плохо растворим в воде, хорошо – в липидах. Практически полностью (90-95%) всасывается из ЖКТ. По выраженности отрицательного хронотропного действия занимает первое место среди сердечных гликозидов. Применяют для лечения хронической сердечной недостаточности и сердечных тахиаритмий.

Задание 4. Влияние сердечных гликозидов в терапевтических дозах на деятельность сердца

Систола		Диастола		ЧСС	Проводимость (прямое действие)	Рефрактерность (прямое действие)	
Сокращение	продолжительность	расслабление	продолжительность			А-В узла	Предсердий

Задание 5. Изменение показателей ЭКГ при введении сердечных гликозидов в терапевтических дозах

R-R	P-Q	QRS		ST
		вольтаж	Длительность	

Задание 6. Сравнительная характеристика противоаритмических средств

Параметры		Группы противоаритмических средств				
		IA	IB	IC	III	IV
Блокада каналов	Натриевых					
	Калиевых					
	Кальциевых					
Влияние на ПД волокон Пуркинье	Фаза 0					
	Фаза 3					
	Фаза 4					
	Длительность ПД					
Влияние на параметры миокарда	Проводимость					
	Продолжительность ЭРП					
Применение при аритмиях	Наджелудочковых					
	Желудочковых					

+ - наличие эффекта; ↓ - ослабление эффекта; ↑ - увеличение эффекта.

Задание 7. Применение противоаритмических средств.

Характер нарушения ритма сердца	Фибрилляция предсердий	Желудочковые экстрасистолы	Пароксизмальная тахикардия	Интоксикация СГ	АВ-блокада
Препараты					
Хинидин					
Новокаинамид					
Лидокаин					
Дифенин					
Анаприлин					
Верапамил					
Амиодарон					
Орнид					
Панангин					
Сердечные гликозиды					
Изадрин					

Задания для самоконтроля

I. При применении сердечных гликозидов у больных с сердечной недостаточностью наблюдаются:

- а) повышение венозного давления; б) замедление скорости кровотока;
 - в) уменьшение отеков; г) замедление частоты сердечных сокращений;
 - д) устранение гипоксии тканей
-

II. Противопоказаниями к назначению дигоксина являются:

- а) гиперкалиемия; б) АВ-блокада I-II степени; в) гипотония; г) тахикардия;
 - д) гипокальциемия
-

III. При введении сердечных гликозидов в терапевтических дозах возможны:

- а) понижение тонуса бронхов и гладкой мускулатуры ЖКТ
 - б) повышение тонуса бронхов и гладкой мускулатуры ЖКТ
 - в) понижение возбудимости дыхательного центра
 - г) повышение функции почек
 - д) понижение свертываемости крови
-

IV. Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов связан:

- 1. С повышением активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы мембраны кардиомиоцитов.
 - 2. С понижением активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы мембраны кардиомиоцитов.
 - 3. С блокадой фермента сукцинатдегидрогеназы.
 - 4. С повышением содержания калия внутри клетки.
 - 5. С повышением концентрации Ca^{++} внутри клетки.
 - 6. Со стимуляцией β_2 -адренорецепторов сердца.
-

V. Как изменяется содержание свободных ионов в клетках миокарда под влиянием сердечных гликозидов?

- 1. Увеличивается содержание ионов калия. 2. Уменьшается содержание ионов калия.
 - 3. Увеличивается содержание ионов кальция. 4. Понижается содержание ионов кальция.
-

VI. Что характерно для дигоксина?

- 1. Хорошо всасывается из ЖКТ. 2. Плохо всасывается из ЖКТ. 3. Может назначаться внутрь и внутривенно. 4. Начало действия через 5-30 минут после введения. 5. Применяется только при острой сердечной недостаточности. 6. Применяется при острой и хронической сердечной недостаточности. 7. Обладает умеренной способностью к кумуляции.
-

VII. Что характерно для строфантина К?

- 1. Полностью всасывается из ЖКТ. 2. Почти не всасывается из ЖКТ. 3. Вводится только внутривенно. 4. Начало действия при внутривенном введении через 5-10 ми-

нут. 5. Практически не кумулирует. 6. Обладает умеренной способностью к кумуляции. 7. Максимальный эффект развивается через 30-90 минут.

VIII. Основные эффекты сердечных гликозидов при сердечной недостаточности:

1. Увеличение ударного и минутного объема. 2. Снижение венозного давления. 3. Повышение венозного давления. 4. Тахикардия. 5. Брадикардия. 6. Уменьшение отеков. 7. Уменьшение одышки. 8. Увеличение диуреза. 9. Уменьшение диуреза.

IX. Показания к применению сердечных гликозидов:

1. Тахиаритмическая форма мерцательной аритмии. 2. Отеки почечного происхождения. 3. Острая сердечная недостаточность. 4. Хроническая сердечная недостаточность. 5. Полная атрио-вентрикулярная блокада. 6. Гипертонический криз.

X. Основные проявления токсического действия сердечных гликозидов:

1. Резкая брадикардия. 2. Замедление атрио-вентрикулярной проводимости. 3. Облегчение атрио-вентрикулярной проводимости. 4. Экстрасистолия. 5. Тошнота. 6. Рвота. 7. Нарушение цветового зрения.

XI. Какие средства применяют при интоксикации сердечными гликозидами?

1. Калия хлорид. 2. Кальция хлорид. 3. Атропин. 4. Дифенин. 5. Таблетки «Аспаркам».

XII. Принципы действия кардиотонических средств негликозидной структуры:

1. Повышение содержания цАМФ в кардиомиоцитах за счет ингибирования фосфодиэстеразы.
2. Повышение содержания цАМФ в кардиомиоцитах за счет стимулирования β_1 -адренорецепторов.
3. Прямое угнетение активности тропонинового комплекса в кардиомиоцитах.

Ситуационные задачи

1. У больного С., 63 лет, хроническая сердечная недостаточность III стадии. Назначение целанида при достижении дозы насыщения не привело к улучшению состояния больного. Определить дальнейшую тактику врача по выбору препарата.

2. У больной П., 52 лет, при лечении хронической сердечной недостаточности дигоксинном появились изменения цветоощущения, экстрасистолии. На ЭКГ «корытообразный» сегмент ST. Назначить необходимую лекарственную помощь.

Выписать препараты по показаниям:

1. Сердечный гликозид при острой сердечной недостаточности.
2. Сердечный гликозид при хронической сердечной недостаточности.
3. Препарат калия при интоксикации сердечными гликозидами.
4. Препарат при нарушениях проводимости, вызванных сердечными гликозидами.
5. Препарат калия при интоксикации сердечными гликозидами.
6. Кардиотоническое средство при кардиогенном шоке.
7. Препарат для купирования желудочковых аритмий при инфаркте миокарда.
8. Средство, применяемое только при суправентрикулярных тахиаритмиях и экстрасистолии.
9. Средство при атриовентрикулярном блоке.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 5

Тема занятия. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА.

Общая цель занятия. Изучить фармакологические свойства, механизмы и особенности действия основных лекарственных средств, влияющих на свертывание крови и фибринолиз.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- физиологические механизмы регуляции гемостаза;
- возможные пути воздействия и механизмы действия лекарственных веществ, влияющих на систему крови;
- фармакологические свойства и сравнительную характеристику препаратов, влияющих на гемостаз;

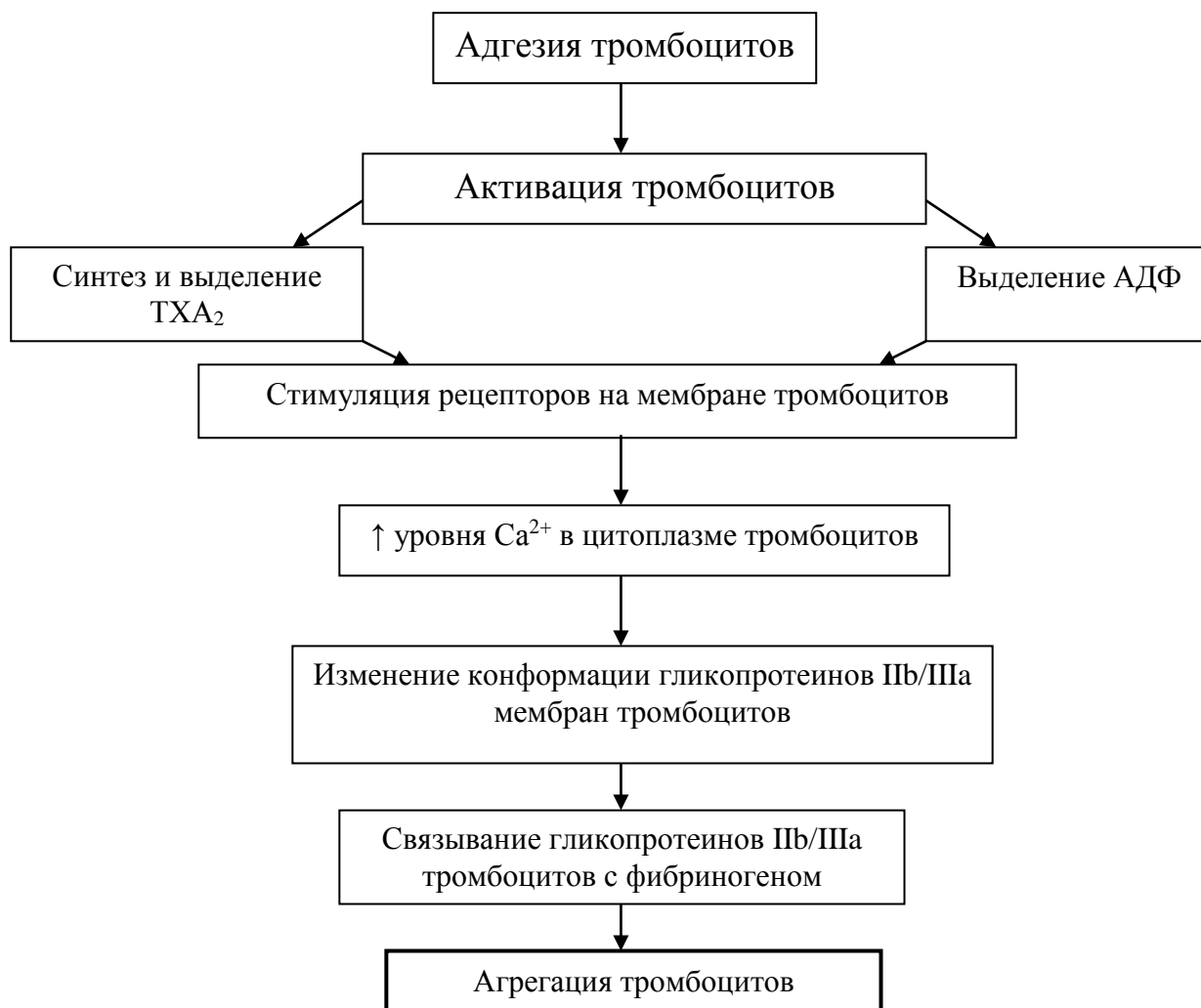
Студент должен уметь:

- обосновать выбор средств, влияющих на систему крови с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- правильно выбрать дозу и путь введения препарата с учетом характера патологического процесса и наличия сопутствующих заболеваний;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Контрольные вопросы

1. Физиологические механизмы гемостаза.
2. Классификация антиагрегантов и механизмы действия антиагрегантов разных групп.
3. Сравнительная характеристика препаратов и особенности выбора антиагрегантов.
4. Классификация антикоагулянтов и механизмы действия антикоагулянтов прямого и непрямого действия.
5. Сравнительная характеристика препаратов и особенности выбора антикоагулянтов.
6. Фибринолитические средства, сравнительная характеристика препаратов.
7. Препараты, способствующие остановке кровотечений: механизмы действия, сравнительная характеристика и особенности выбора гемостатиков.

Схема 5-1. Механизмы агрегации тромбоцитов



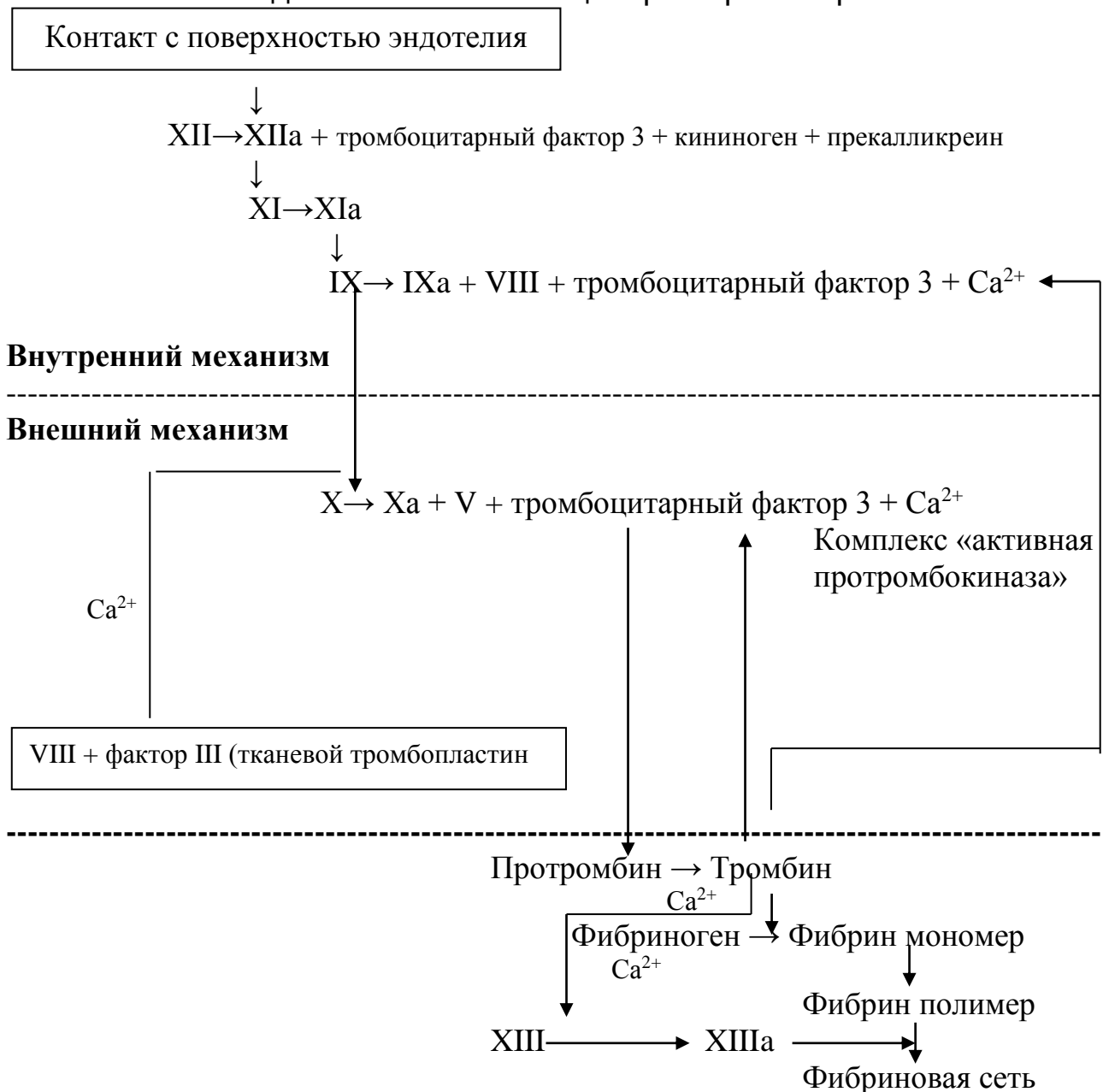
Классификация антиагрегантов

- I. Средства, ингибирующие синтез тромбоксана A₂
 1. Ингибиторы циклооксигеназы
Кислота ацетилсалициловая
 2. Ингибиторы циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы
Индобуфен
- II. Средства, стимулирующие простаглицлиновые рецепторы
Энопростенол
- III. Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты
Тиклопидин, клопидогрел
- IV. Ингибиторы фосфодиэстеразы
Дипиридамол
- V. Средства, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa мембран тромбоцитов
 1. Моноклональные антитела
Абциксимаб
 2. Синтетические препараты
Эптифибатид, тирофибан

Факторы свертывания крови

- | | |
|------------------------------------|---|
| I – фибриноген | X – фактор Стюарта-Прауэра |
| II – протромбин | XI – плазменный предшественник тромбопластина |
| III – тромбопластин | XII – фактор Хагемана |
| IV – ионы кальция | XIII – фибрин-стабилизирующий фактор |
| V – проакцелерин | Плазминоген |
| VI – акцелерин | Прекалликреин |
| VII – проконвертин | Высокомолекулярный кининоген |
| VIIIc – антигемофильный глобулин A | |
| VIII – фактор Виллебранда | |
| IX – антигемофильный глобулин B | |

Схема 5-2. Последовательная активация факторов свертывания



Лекарственные средства, влияющие на свертывание крови

I. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)

А) Антикоагулянты прямого действия (действующие непосредственно в крови):

- Гепарин нефракционированный
- Низкомолекулярные гепарины: эноксапарин, надропарин, далтепарин, ре-випарин
- Гепариноиды
- Препарат антитромбина III
- Препараты гирудина: лепирудин

Б) Антикоагулянты непрямого действия (угнетающие синтез факторов свертывания в печени).

а) производные кумарина: аценокумарол, варфарин;

б) производные индандиона: фениндион.

II. Средства, повышающие свертывание крови

- Препараты витамина К: викасол
- Препараты факторов свертывания крови: антигемофильный фактор VIII (Гемофил М, Иммунат), криопреципитат, фактор IX комплекс (Иммунин), препарат тромбина, гемостатические губки.

Лекарственные средства, влияющие на фибринолиз

I. Стимуляторы фибринолиза (тромболитические средства)

Препарат	Происхождение
<i>Фибриннеспецифические тромболитики</i>	
Стрептокиназа	Белок, полученный из культуры β -гемолитического стрептококка группы С
Урокиназа	Фермент, полученный из культуры почек эмбриона человека
<i>Фибринспецифические тромболитики</i>	
Алтеплаза	Биосинтетический препарат человеческого тканевого активатора плазминогена
Анистреплаза	Комплексный препарат, состоящий из стрептокиназы и плазминогена
Десмокиназа	Белок, получаемый из слюнных желез летучей мыши (<i>Desmodus rotundus</i>)
Ланотеплаза	Измененный путем генной инженерии препарат человеческого тканевого активатора плазминогена
Проурокиназа	Биосинтетический препарат проурокиназы
Ретеплаза	Измененный путем генной инженерии препарат человеческого тканевого активатора плазминогена
Стафилокиназа	Белок, получаемый из культуры золотистого стафилококка
Тенектеплаза	Измененный путем генной инженерии препарат человеческого тканевого активатора плазминогена

II. Ингибиторы фибринолиза

- Кислота ϵ -аминокапроновая (амикар)
- Кислота n -аминометилбензойная (амбен, памба)
- Кислота транексамовая (экзацил)
- Антиферментные средства (контрикал, гордокс).

Показания к применению тромболитических средств:

- Острый инфаркт миокарда не позднее первых 4-6 ч после возникновения приступа.
- Массивная или субмассивная тромбоэмболия легочной артерии (в течение 5-14 дней).
- Периферические артериальные тромбозы.
- Тромбоз центральной вены сетчатки.
- Тромбоз печеночных, почечных и др. вен, кроме вен нижних конечностей.
- Тромбоз дополнительных сосудистых шунтов.
- Тромбоз протеза трехстворчатого клапана.

! Наиболее опасными осложнениями тромболитической терапии являются кровотечения. При опасных для жизни кровотечениях необходимо ввести в/в 2-4 ЕД свежезамороженной плазмы; 100 ЕД криопреципитата, содержащего фибриноген и фактор VIIIa; ингибиторы фибринолиза.

Задания для самоподготовки

Задание 1. Заполните таблицу.

Сравнительная характеристика антиагрегантов

Препараты	Пути введения	Режим дозирования	Побочные эффекты
Кислота ацетилсалициловая			
Тиклопидин			
Дипиридамол			
Абциксимаб			

Задание 2. Дайте сравнительную характеристику фибринолитиков

Параметры сравнения		Стрептокиназа	Урокиназа	Алтеплаза
Локализация действия	В тромбе и в плазме крови			
	Преимущественно в тромбе			
Пирогенные и аллергические реакции				

Задание 3. Дайте сравнительную характеристику антикоагулянтов.

		Препараты			
		Гепарин	Надропарин	Лепирудин	Аценокумарол
Активность in vitro					
Активность in vivo					
Механизм действия	Угнетает ф-ры свертывания в плазме (в комплексе с антитромбином III)				
	Угнетает ф-ры свертывания в плазме (независимо от антитромбина III)				
	Угнетает синтез ф-ров свертывания в печени				
Пути введения	Парентерально				
	Внутрь				
Скорость развития эффекта					
Антагонист при передозировке					

Задание 4.

Показания	Препараты					
	Гепарин	К-та ацетилсалициловая	Далтепарин	Аценокумарол	К-та аминапроновая	Алтеплаза
Острые тромбозы, тромбоземболии						
Профилактика тромбозов						
Профилактика ИМ						
Кроовтечения						
Передозировка антикоагулянтов						
Терапия ИМ						

Задания для самоконтроля

- I.** Какое средство угнетает агрегацию тромбоцитов?
 1. Контрикал. 2 Дипиридамол. 3. Амбен. 4. Неодикумарин. 5. Кислота аминапроновая. 6. Фенилин.
- II.** Отметить препараты – производные кумарина:

1. Фенилин. 2. Синкумар. 3. Варфарин. 4. Неодикумарин. 5. Дипиридамол.

III. Отметить препараты, увеличивающие активность профибринолизина:

1. Стрептокиназа. 2. Кислота аминокaproновая. 3. Урокиназа. 4. Алтеплаза.

IV. Какие из перечисленных препаратов действуют только *in vivo*?

1. Гирудин. 2. Гепарин. 3. Фенилин. 4. Цитрат натрия. 5. Неодикумарин.

V. Для профилактики тромбообразования применяют:

1. Урокиназа. 2. Дипиридамол. 3. Тиклопидин. 4. Стрептокиназа. 5. Алтеплаза.

VI. Указать возможные механизмы действия средств, уменьшающих агрегацию тромбоцитов:

1. Уменьшение синтеза тромбосана в тромбоцитах. 2. Блокада тромбосановых рецепторов в тромбоцитах. 3. Блокада простаглицлиновых рецепторов в тромбоцитах. 4. Блокада гликопротеиновых рецепторов в тромбоцитах. 5. Блокада пуриновых рецепторов в тромбоцитах. 6. Блокада серотониновых рецепторов в тромбоцитах.

VII. Механизм действия кислоты ацетилсалициловой:

1. Ингибирует циклооксигеназу и нарушает образование тромбосана. 2. Блокирует тромбосановые рецепторы тромбоцитов. 3. Стимулирует простаглицлиновые рецепторы тромбоцитов. 4. Блокирует гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов. 5. Оказывает антиагрегантный эффект в невысоких дозах.

VIII. Механизм антиагрегантного действия абциксимаба:

1. Блокирует тромбосановые рецепторы тромбоцитов. 2. Ингибирует циклооксигеназу и нарушает образование тромбосана. 3. Стимулирует простаглицлиновые рецепторы тромбоцитов. 4. Блокирует пуриновые рецепторы тромбоцитов и препятствует действию на них АДФ. 5. Блокирует гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов и препятствует связыванию с ними фибриногена.

IX. Что характерно для дипиридамола?

1. Блокирует гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов. 2. Ингибирует циклооксигеназу и нарушает образование тромбосана. 3. Ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов и повышает содержание в них цАМФ. 4. Вызывает коронарорасширяющий эффект.

X. Механизм противосвертывающего действия гепарина:

1. Угнетает синтез протромбина в печени. 2. Связывает ионы кальция, нарушая переход протромбина в тромбин. 3. Усиливает угнетающее действие антитромбина III на переход протромбина в тромбин.

XI. Что характерно для низкомолекулярных гепаринов?

1. Усиливают угнетающее действие антитромбина III на переход протромбина в тромбин. 2. На фоне действия препаратов не происходит угнетения активности тромбина. 3. На фоне действия препаратов активность тромбина угнетается в большей степени, чем на фоне гепарина. 4. Обладают выраженной антиагрегантной активностью. 5. Действуют более продолжительно, чем гепарин.

XII. Механизм противосвертывающего действия антикоагулянтов непрямого действия:

1. Нарушают переход протромбина в тромбин. 2. Угнетают синтез протромбина и проконвертина в печени. 3. Ингибируют тромбин.

XIII. Что характерно для антикоагулянтов непрямого действия:

1. Вводятся внутрь. 2. Вводятся парентерально. 3. Действие развивается сразу и продолжается 2-6 ч. 4. Действие развивается медленно и продолжается 2-4 дня. 5. Эффективны только *in vivo*. 6. Эффективны *in vivo* и *in vitro*. 7. Кумулируют. 8. Применяются для предупреждения тромбообразования. 9. Антагонист – витамин K₁.

XIV. Что характерно для стрептокиназы?

1. Вызывает фибринолитический эффект, взаимодействуя с профибринолизином. 2. Стимулирует переход профибринолизина в фибринолизин только в тромбе. 3. Стимулирует переход профибринолизина в фибринолизин в тромбе и в плазме крови. 4. Может вызвать кровотечение.

XV. Механизм антифибринолитического действия кислоты аминаокапроновой:

1. Угнетает переход профибринолизина в фибринолизин. 2. Оказывает прямое угнетающее действие на фибринолизин. 3. Действует непосредственно на фибрин, стабилизируя его.

Ситуационные задачи

1. Больной С., 68 лет, поступил в приемное отделение с симптомами желудочного кровотечения. Состояние больного позволило проводить хирургическое вмешательство. Назначить необходимые гемостатические средства.

2. Больной П., 71 года, поступил в кардиологическое отделение с диагнозом «острый инфаркт миокарда». Определить тактику врача при назначении антикоагулянтной терапии. Какие критерии адекватности терапии?

3. Больная З., 58 лет поступила в кардиологическое отделение через 2 ч после появления острой боли в груди. По данным ЭКГ выставлен диагноз «инфаркт миокарда. Какое средство, регулирующее гемостаз, является препаратом выбора в указанной ситуации? Какой побочный эффект является наиболее частым при использовании выбранного лекарственного средства?

Выписать:

1. Антикоагулянт при остром инфаркте миокарда.
2. Средство для растворения свежих тромбов.
3. Антиагрегант для профилактики инфаркта миокарда.
4. Препарат для остановки кровотечений, связанных с фибринолизом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров / А.И. Венгеровский.- 3-е изд., перераб. и доп.: учебное пособие.- М.: ИФ «Физико-математическая литература», 2006.- 704 с.
2. Внутренние болезни. Учебник. В 2-х т. / Под ред. А.И. Мартынова, Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.С. Галявича.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.- Т. 1.- 600 с.
3. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Учебно-методическое пособие / Под ред. И.Г. Козлова.- М.: РГМУ, 2006.- 54 с.
4. Кукес В.Г. Клиническая фармакология.- Учебник. 3-е издание, переработанное и дополненное.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.-
5. Петров В.Е., Балабаньян В.Ю. Фармакология. Рабочая тетрадь. Пособие для подготовки к занятиям / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 264 с.
6. Фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 502 с.
7. Хардман Д.Ж., Лимберд Л. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману.- М.: Практика, 2006.
8. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник.- 8-е издание, переработанное, дополненное и исправленное.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 736 с.

СОКРАЩЕНИЯ

ВГД – внутриглазное давление
ВГЖ – внутриглазная жидкость
ВЧД – внутричерепное давление
ГБ – гипертоническая болезнь
ГК – гипертонический криз
иАПФ – ингибиторы АПФ
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КДД – конечное диастолическое давление

СОДЕРЖАНИЕ

Практическое занятие 1.....	3
Практическое занятие 2.....	18
Практическое занятие 3.....	30
Практическое занятие 4.....	47
Практическое занятие 5.....	64
Список литературы.....	75