Министерство науки и образования Украины

ГВУЗ “Украинский государственный химико-технологический университет”

Кафедра ТОВФП

Курсовая работа

По Технологии БАВ

на тему: «Антигипертензивные средства»

Выполнила

Денисенко Марина

Днепропетровск 2009

Оглавление

Введение

. Общие положения

.1 Нормальная физиология

.2 Патологическая физиология

. История развития антигипертензивных средств

. Классификация по группам и подгруппам: химическое строение, механизм действия, источники происхождения антигипертензивных средств

. Механизм биологической активности антигипертензивных препаратов

. Методы получения некоторых субстанций относящиеся к антигипертензивным средствам

.1 Каптоприл

.2 Спиронолактон

.3 Пропранолол

.4 Верапамил

. Фармакопейный анализ

.1 Каптоприл

.2 Спиронолактон

.3 Верапамила гидрохлорид

. Сводная таблица препаратов

Литература

Словарь терминов

Введение

В данном курсовом проекте я детально рассмотрела строение, классификацию, механизм биологической активности, историю возникновения антигипертензивных препаратов. Я выбрала эту тему, поскольку антигипертензивные средства - очень интересная группа для детального рассмотрения в данной курсовой работе.

В настоящее время проблема применения антигипертензивных препаратов при артериальной гипертензии чрезвычайно актуальна. На 1 января 2007 года в Украине зарегистрировано 8 400 330 больных, что составляет 20,7% взрослого населения страны. Результаты эпидемиологических исследований, проведённых институтом кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины свидетельствуют, что количество лиц, которым известно о наличии у них заболевания составляет 85,1%, количество больных, которые принимают антигипертензивные препараты - 61,2%, а проводят эффективное лечение 20,5%. Как известно, лечение артериальной гипертонии β-блокаторами в 5-8 раз, а ИАПФ в 9-15 раз выше, чем при лечении диуретиками. Современное экономическое положение в Украине побуждает пристальнее присмотреться к недорогому и весьма эффективному классу антигипертензивных средств.

Группа антигипертензивных препаратов включает в себя соединения как органические, так и неорганические; препараты выпускаются в твёрдых (таблетки, порошки) и в жидких формах.

# 1. Общие положения

.1 Нормальная физиология

Механическая работа сердца.

Огромное значение процессов возбуждения в сердце состоит в том, что они управляют его механической деятельностью. Именно возбуждение клеток миокарда вызывает их сокращение. Однако для того чтобы кровь в результате чередований сокращения и расслабления сердца передвигалось в нужном направлении - от вен к артериям,- необходима согласованная работа клапанов. В сердце существует два вида клапанов, препятствующих обратному току крови.

Функции клапанов сердца.

Клапаны расположены «на входе» и «на выходе» обоих желудочков сердца. Атриовентрикулярные клапаны (в левом желудочке - митральный клапан, а в правом - трехстворчатый) препятствуют обратному забросу крови в предсердия во время систолы желудочков. Аортальный и легочный клапаны, расположенные у основания крупных артериальных стволов, предупреждают регургитацию крови в желудочки при диастоле.

Атриовентрикулярные клапаны образованы перепончатыми листками, свешивающимися в желудочки наподобие воронки. Их свободные концы соединены тонкими сухожильными связками с сосочковыми мышцами; это препятствует заворачиванию створок клапанов в предсердия во время систолы желудочков. Общая поверхность клапанов гораздо больше, чем площадь атриовентрикулярного отверстия, поэтому их края плотно прижимаются друг к другу. Благодаря такой особенности клапаны надежно смыкаются даже при изменениях объема желудочков. Аортальный и легочный клапаны устроены несколько по- иному; каждый из них состоит из трех кармашков в виде полумесяцев, окружающих устье сосуда. Когда полулунные клапаны замкнуты, их створки образуют фигуру в виде трехконечной звезды. Во время диастолы токи крови устремляются за створки клапанов и завихряются позади них (эффект Бернулли); в результате клапаны быстро закрываются, благодаря чему регургитация крови в желудочки очень невелика. Чем выше скорость кровотока, тем плотнее смыкаются створки полулунных клапанов.

Функциональные возможности сердца. Требования, предъявляемые организмом к системе кровообращения, существенно варьируют, поэтому деятельность сердца должна изменяться в широких пределах. Так, минутный объем сердца человека в покое (количество крови, выбрасываемой желудочком за 1 мин) составляет около 5 л, а при тяжелой физической нагрузке возрастает почти до 30 л. Оптимальная адаптация сердца возможна лишь в том случае, если все его функции (распространение возбуждения, сокращение, деятельность клапанов, коронарное кровообращение и т.д.) изменяются в строгом соответствии друг с другом. Малейшие отклонения от нормы могут привести к серьезным нарушениям сердечной деятельности [1].

Функциональная анатомия и геометрия сокращения желудочков.

На поперечном разрезе сердца, проведенном через середины обоих желудочков, видно, что толщина их стенок различна. Эта разница обусловлена тем, что желудочки должны развивать различные усилия. Особенности деятельности правого и левого желудочков отражаются не только на их мышечной массе, но и на строении. Стенка левого желудочка состоит в основном из мощной циркуляции мускулатуры. И ее волокна образуют как бы полный цилиндр, снаружи и внутри которого от основания к верхушке сердца идут так называемые спиральные мышцы. Стенка же правого желудочка состоит главным образом из таких спиральных мышц, а его циркулярная мускулатура развита относительно слабо.

Сокращение правого желудочка. Особенности сокращений правого желудочка вытекают из расположения его мускулатуры. Правый желудочек образует как бы тонкостенный кармашек в виде полумесяца, примыкающий к левому желудочку. Отношение общей площади поверхности такой полости к ее объему достаточно велико, поэтому при небольшом смещении стенки правого желудочка к перегородке его объем существенно изменяется. Поскольку сопротивление легочных сосудов невелико, правый желудочек при небольшом усилии может развивать давление, обеспечивающее нормальный выброс. Кроме того, уменьшению объема правого желудочка способствует смещение межжелудочковой перегородки в результате сокращения левого желудочка.

Сокращение левого желудочка. Мощная циркулярная мускулатура левого желудочка способна создавать высокое давление, обеспечивающее выброс крови в большой круг кровообращения. При нормальном наполнении сердца в диастоле этот выброс осуществляется, прежде всего, за счет сокращения этой мускулатуры. Однако, если по тем или иным причинам наполнение желудочков снижается, их радиус, а следовательно и степень возможного укорачивания циркулярных волокон уменьшаются. Величина на которую могут укоротиться продольно ориентированные спиральные волокна, уменьшается в меньшей степени, поэтому эти волокна играют большую роль в выбросе крови при сниженном наполнении желудочков. Таким образом, если при нормальном наполнении сокращений левого желудочка сопровождается уменьшением площади его поперечного сечения, то в условиях пониженного конечно диастолического объема левый же при систоле укорачивается больше в длину, чем в ширину.

Это явление чрезвычайно важно для понимания так называемого эффекта смещения атриовентрикулярной перегородки.

Общие принципы строения и функционирования сосудистой системы. Сердечно-сосудистая система состоит из сердца и сосудов-артерий, капилляров и вен. Транспортная функция сердечно-сосудистой системы заключается в том, что сердце (насос) обеспечивает продвижение крови по замкнутой цепи сосудов.

Основное назначение постоянной циркуляции крови в организме заключается в доставке и удалении различных веществ. Кровь приносит ко всем клеткам субстрата, необходимые для их нормального функционирования (например, кислород и питательные вещества), и удаляет продукты их жизнедеятельности (СО2 и др.). Все эти вещества поступают в кровоток и выходят из него не непосредственно, а через интерестициальную (межклеточную) жидкость. Сердечно-сосудистая система выполняет многие и др. функции. Сердечно-сосудистая система человека состоит из двух последовательно соединенных отделов.

. Большой (системный) круг кровообращения. Насосом для этого отдела служит левое сердце.

. Малый (легочный) круг кровообращения. Насосом для этого отдела обеспечивается правым сердцем.

Большой круг кровообращения начинается с левого желудочка, выбрасываещего во время систолы кровь в аорту. От аорты отходят многочисленные артерии, и в результате кровоток распределяется по нескольким параллельным региональным сосудистым сетям, каждая из которых снабжает кровью отдельный орган-сердце, головной мозг, печень, почки, мышцы, и т.д. Артерии делятся дихотомические, поэтому по мере уменьшения диаметра отдельных сосудов общее число их возрастает. В результате разветвления мельчайших артерий (артериол) образуется капиллярная сеть - густое переплетение мелких сосудов с очень тонкими стенками. Общая площадь поверхности всех капилляров в организме огромна. Именно в капиллярах происходят процессы, обеспечивающие специфические функции системы кровообращения, т.е. двухсторонний обмен различными веществами между кровью и клетками. При слиянии капилляров образуются венулы; последние собираются в вены. По мере такого объединения число сосудов постепенно уменьшается, а диаметр их возрастает; в конечном счете к правому предсердию подходят только две вены - верхняя полая и нижняя полая. Этому общему правилу строения венозного русла не подчиняется кровообращение в некоторых органах брюшной полости: кровь, оттекающая от капиллярных сетей брыжеечных и селезеночных сосудов (т.е. от кишечника и селезенки), в печени проходит еще через одну систему капилляров и лишь затем поступает к сердцу. Это русло называется портальным кровообращением. В общем же по артериям кровь поступает к органам, а по венам оттекает от них.

Малый круг кровообращения начинается с правого желудочка, выбрасывающего кровь в легочный ствол. Затем кровь поступает в сосудистую систему легких, имеющую в общих чертах то же строение, что и большой круг кровообращения. Кровь по четырем крупным легочным венам оттекает к левому предсердию, а затем поступает в левый желудочек. В результате оба круга кровообращения замыкаются.

Между двумя кругами кровообращения существует принципиальное функциональное различие. Оно заключается в том. Что объем крови, выбрасываемый за определенное время в большой круг, должен быть распределен по всем органам и тканям; потребности же разных органов в кровоснабжении различны даже в состоянии покоя и вдобавок постоянно изменяются в зависимости от деятельности органов. Все эти изменения контролируются, и кровоснабжение органов регулируется целым рядом управляющих механизмов. Что касается сосудов легких, через которые проходит то же количество крови, то они предъявляют к правому сердцу относительно постоянные требования и выполняют в основном функцию газообмена и теплоотдачи. Поэтому для регуляции легочного кровотока требуется менее сложная система.

Кроме системы кровеносных сосудов существует система лимфатических сосудов, собирающих жидкость и белки из межклеточного пространства и переносящих эти вещества в кровеносную систему.

Регуляция регионального кровообращения.

Нервная регуляция.

Нервная регуляция просвета сосудов осуществляется вегетативной нервной системой. Сосудодвигательные нервы относятся преимущественно к ее симпатическому отделу, хотя в некоторых сосудистых реакциях участвуют и парасимпатические волокна. Вегетативные нервы иннервируют все кровеносные сосуды, кроме капилляров, однако плотность и функциональное значение этой иннервации широко варьируют в различных органов сосудистой системы.

Большая часть постганглионарных симпатических волокон выделяет медиатор норадреналин (адренергических волокна).

Симпатические адренергические сосудосуживающие волокна. Сосудосуживающие называют эфферентные волокна, при повышении импульсации в которых увеличивается активное напряжение мышц сосудов. Они относятся к симпатическому отделу вегетативной нервной системы.

Сосудодвигательные волокна обильно иннервируют мелкие артерии и артериолы кожи, почек и чревной области. В головном мозгу и скелетных мышцах эти сосуды иннервированы относительно слабо. Плотность иннервации вен обычно соответствует таковой артерий, хотя в целом “плотность” иннервации вен значительно меньше. Медиатором в симпатическом нервно-мышечном синапсе служит норадреналин, всегда вызывающий сокращение мускулатуры.

Степень сокращения мышц сосудов зависит непосредственно от частоты импульсации в эфферентных сосудодвигательных нервах. Сосудистый тонус покоя поддерживается поступлению по этим нервам импульсов с частотой 1-3 в 1с (так называемая тоническая импульсация). При частоте импульсов, равной всего около 10 в 1 с, наблюдается максимальное сужение сосудов. Таким образом, увеличение импульсации в сосудодвигательных нервах приводит к вазоконстрикации, а уменьшение - к вазодилитации, причем последняя ограничена базальным тонусом сосудов. Поскольку даже в покое в сосудодвигательных волокнах имеется некотороя активность, сосудистый тонус - нейрогенное сокращение мышц сосудов - может быть изменен как в сторону вазоконстрикации; последняя происходит без участия специальных сосудорасширяющих нервов.

В отсутствие сосудорасширяющих нервных влияний периферическое сопротивление определяется базальным тонусом сосудов. Этот тонус в разных сосудистых областях различен. В принципе кожные и мышечные сосуды одинаково реагируют на раздражение вазоконстрикторных волокон. В связи с этим периферическое сопротивление в сосудах кожи может варьировать в более широких пределах под действием изменений импульсации в сосудосуживающих нервах, чем сопротивление сосудов мышц; в тоже время мышечные сосуды в значительно большей степени способны к реакциям расширения, механизм которых в настоящие время остается неясным. К возможным причинам расширения сосудов относят действие симпатических холинергичесих вазодилататоров, а также возбуждение бета-рецепторов этих сосудовкатехоламинами.

.2 Патологическая физиология

Патологические изменения сердца.

При постоянной перегрузке отдельных камер сердца гипертрофируются только эти камеры. Обычно это происходит лишь при патологических процессах. Можно выделить два вида таких приспособительных изменений. Если имеется только нагрузка давлением, то вначале гипертрофия сердца не сопровождается существенным расширением его полостей. Однако в том случае, когда сердцу приходится совершать дополнительную работу для выброса повышенного объема, наряду с гипертрофией наблюдается расширение полостей. Приспособительные структурные изменения миокарда, направленные на компенсацию этих пороков, ограничены. По мере увеличения радиуса сердечных волокон растет и диффузионное расстояние между цитоплазмой этих волокон и капиллярами, что чревато нарушением оксигенации сердца. Если сильная патология сохраняется в течение некоторого времени, может возникнуть сердечная недостаточность.

Гипертрофия. Все регуляторные процессы позволяют сердцу быстро приспосабливаться к кратковременным изменениям нагрузки. При периодическом или длительном повышении нагрузки не сердце в нем происходит структурные изменения, в результате которых оно увеличивается-гипертрофируется. В качестве примера можно привести увеличение сердца у бегунов на длительные дистанции. Масса сердца у них может достигать 500 г (у нетренированных людей она равна 300 г). При гипертрофии сердца, постоянно работающего под нагрузкой, сначала равномерно увеличивается длина и толщина миокардиальных волокон, но число остается постоянным. При этом объеме полостей сердца неизбежно увеличивается. В результате для развития прежнего давления требуется в соответствии с законом Лапласа уже большое напряжение стенок сердца. Однако, поскольку мышечная масса при гипертрофии миокарда возрастает, сила, приходящаяся на единицу площади поперечного сечения стенки сердца, остается практически неизменной. Из этого следует, что, хотя сердце спортсмена вмещает больший объем крови, ему не приходится развивать дополнительное напряжение для того, чтобы создать давление. Этим гипертрофия отличается от острого расширения сердца. Гипертрофия сердца исчезает через несколько недель после того, как спортсмен перестает тренироваться. Если масса гипертрофированного сердца достигаеткритического уровня (около 500 г), то начинают увеличиваться не только размеры волокон, но и их количество. Такое состояние называют гипертрофией.

Сердечной недостаточной называют состояние, при котором сердце не может перекачать столько крови, сколько это необходимо для организма, хотя венозный приток достаточен и компенсаторные механизмы действуют. Такое состояние может наблюдаться даже в покое, но может становиться ощутимым при физической нагрузке. Недостаточность левого желудочка сопровождается застоем крови в легких, который проявляется такими симптомами, как одышка и цианоз; недостаточность же правого желудочка приводит к застою в системных венах, при котором возникают отеки и асцит. К нарушению нагнетательной функции сердца могут приводить различные состояния, не затрагивающие непосредственно сократимость миокарда (клапанные пороки, индурация перикарда, выраженная брадикардия и т.д.).

В узком смысле слова под сердечной недостаточностью понимают снижение сократительной способности сердца (недостаточность миокарда). Такие состояния наблюдаются при хронической перегрузке сердца давлением или объемом, а также при его гипоксии (коронаросклероз, инфаркт миокарда), воспалении (миокардит), отравлении некоторыми ядами и передозировке определенных лекарств.

Эти факторы могут приводить к нарушениям в самых различных звеньях процессов возбуждения, электромеханического сопряжения в клетках миокарда. Для практических целей особенно важно выделить два типа недостаточности миокарда, различающихся по особенностям метаболизма макроэргических фосфатов, в частности креатинфосфата, Первый тип характеризуется угнетением ресинтеза креатинфосфата вследствие недостаточности выработки энергии; он наблюдается при гипоксии миокарда, действии на него метаболических ядов и т.п. Снижение сократимости в этом случае наступает из-за недостаточного снабжения энергией сократительных белков и связано с уменьшением содержания креатинфосфата. При втором типе недостаточности миокарда запасы макроэргических фосфатов в сердце имеются, но не могут быть эффективно использованы из-за нарушения активации процессов электромеханического сопряжения. Этот тип наблюдается при передозировке антагонистов Са(+2), отравлении местными анестетиками, барбитуратами и т. п. Для него характерно высокое содержание креатинфосфата в тканях сердца. Сократимость в этом случае может быть почти полностью восстановлена веществами, улучшающими электромеханическое сопряжение (катехоламинами, сердечными гликозидами). Напротив, при недостаточном снабжении энергией такие препараты могут даже ухудшать состояние; в подобных случаях следует снижать энергозатраты сердца, снижая нагрузку на него.

Нарушение деятельности клапанов. Если через разрез в сердце животного наблюдать за тем, как открываются и захлопываются клапаны, то можно убедиться в поразительной скорости и точности их движений. Неудивительно, что нарушения деятельности клапанов, когда, например, в результате воспаления они либо не полностью открываются (стеноз), либо не полностью открываются (недостаточность), существенно затрудняют работу сердца. В результате соответствующие полости сердца, вынужденные развивать больший объем крови, расширяются, а это в свою очередь приводит к их гипертрофии или дилатации. Благодаря таким приспособлением изменениями пороки клапанов могут компенсироваться в течении многих лет.

2. История развития антигипертензивных средств [6]

Таблица 2.1.

|  |  |
| --- | --- |
| 1840 год А.В. Шумлянский | Русский учёный открыл сосудистый клубочек |
| 1948 г З. Ахлквист | Предположил, что стимулирующее действие катехоламинов на сердечно-сосудистую систему опосредуется через два типа адренорецепторов |
| 1950-е | Был синтезирован дихлотиазид |
| В конце 50-х годов Д.Блек | выделил БАБ (Бета-адреноблокаторы) атенолол |
| 1862 год А.М. Бутлеров | Синтезировал углеводы |
| 1964 г | в Британском медицинском журнале было опубликовано первое сообщение о его применении для лечения артериальной гипертонии (АГ) и ИБС |
| в 1986 г., Бенефилд | у больных АГ в сочетании и без СД типа 2 обнаружил нейтральное влияние метопролола на показатели толерантности к глюкозе при назначении в сроки от 1 до 4 нед, в то время как такое же по длительности применение пропранолола приводило к их снижению. |
| Кендалл и соавт. (1990 г.) | Результаты целого ряда исследований определили более благоприятный метаболический профиль метопролола сукцината в форме ЗОК. |
| 1995 год, июнь | В Милане была подтверждена возможность использования диуретиков при артериальной гипертонии как средств первого ряда |
|  | . Общепризнано, что из антигипертензивных препаратов наиболее благоприятное действие на состояние сосудистой стенки оказывают антагонисты кальция |

# 3. Классификация по группам и подгруппам: химическое строение, механизм действия, источники происхождения антигипертензивных средств

Антигипертензивные препараты включают три основные группы:

а) вещества нейротропного действия;

б) вещества, влияющие на водно-солевой обмен и уменьшающие объем плазмы крови:

в) вещества, расширяющие переферические сосуды.

К веществам нейротропного действия можно отнести препараты:



. Резерпин(3,4,5-триметоксибензоат метилрезерпата)

Резерпин является алкалоидом, содержащимся в растениях раувольфия.

Раувольфия - многолетний кустарник семейства кутровых, растет в южной и юго-восточный Азии. Ботаническое описание растения произвел в xvi веке немецкий врач Леонард Раувольф. Экстракты из корней листьев растений издавна применяются в индийской народной медицине. Растение, особенно корни, содержит большое количество алколоидов (резерпин, ресцинамин, аймалин, аймалицин, раульфольфин, серпин, серпагин, йохимбин и др.).

Алкалоиды раульфии обладают ценными фармакологическими свойствами. Некоторые из них, особенно резерпин и в меньшей степени ресцинамин, оказывают седативное и гипотензивное действие, (аймалицин, раувольфин, серпаргин, йохимин) вызывают адренолитический эффект. Аймалин оказывает антиаритмическое действие.

Резерпин является сложным эфиром, распадающимся при гидролизе на резерпиновую кислоту, метанол и 3, 4, 5-триметоксибензойную кислоту. Резерпиновая кислота может рассматриваться как производные индола.

Раунотин. Препарат, содержащий сумму алкалоидов из корней растения раувольфия змеиная или других видов раувольфии.

Порошок от желтого до коричневого цвета с красноватым оттенком; мало растворим в воде, растворим в спирте, хлороформе.

Содержит резерпин, серпентин, аймалин и другие алкалоиды. Общее содержание алкалоидов (в пересчете на сухое вещество) составляет не менее 90%.

Аналогичные суммарные препараты из корней раувольфии выпускаются за рубежом под названием: Раувальзам.



Клофелин 2-(2,6-Дихлорфениламино)- имидазолина гидрохлорид

Клофелин является производным имидазолина и в этом отношении сходен с нафтизином и фентоломином, влияющими на адренергические системы и являющимися соответственно адреномиметическим и альфа-адреноблокирующим средством. Клофелин тоже влияет на адренореактивные системы, но имеет особый характер действия. Он оказывает периферическое симпатомиметическое действие, влияя на периферические альфа 1-адренорецепторы, а проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывает стимулирующее действие на центральные альфа 2-адренорецепторы. Основным проявлением действия клофелина является стойкий гепотентивный эффект, которому может предшествовать кратковременное гипертентивное действие (вследствие возбуждения периферических альфа - адренорецепторов). Гипертензивная фаза обычно наблюдается лишь при быстром внутривенном введении препарата и отсутствует при других путях введения или при медленном введении в вену.

Клофелин вызывает также понижение внутриглазного давления. Препарат оказывает седативный эффект, связанный с влиянием на ретикулярную формацию ствола мозга. Препарат также применяют в качестве антигипертензивного средства при разных формах гипертонической болезни и купирования гипертонических кризов, а в глазной практике - у больных первичной открытоугольной глаукомой.



Метилдофа (L- альфа- метил- бета- (3, 4-диоксифенил), паланин или альфа - метилдофа)

Метилдофа приведение в организм проникает через геметоэнцефалический барьер. В ЦНС он метаболизируется сначала в альфа- метилдофамин, затем в альфа- метилнорадреналин. Последний стимулирует альфа 2- адренорецепторы и, подобно клофелину тормозит симпатическую импульсацию и вызывает понижение артериального давления. Гипотензия сопровождается замедлением сердечных сокращений, уменьшением сердечного выброса и периферического сопротивления.

Применяют метилдофа как гипотензивное средство, уменьшающее периферическое сопротивление сосудов и эффективное при гипертонической болезни.

Препарат оказывает менее сильное гипотензивное действие, чем симпатолитики, но лучше переносится и вызывает меньше побочных явлений. Ортостатическая гипотония при применении метилдофа бывает редко. У большинства больных препарат оказывает седативный эффект.

К препаратам, влияющим на водно-солевой обмен относят:

Основными диуретиками самостоятельно или в сочетании с другими препаратами в качестве антигипертензивных средств, являются дихлотиазид, циклометиазид, оксоладин, хлорталидон, фуросемид.

Применяют также так называемые калийсберегающие диуретики- триамтерен, амилорид и др. антагонисты альдостерона.



Спиронолактон

Периферические вазодилизаторы.

В последние годы периферические вадолизаторы стали применять при лечении сердечной (острой и хронической) недостаточности, в том числе при остром инфаркте миокарда



Апрессин.(1-Гидразининофталазин гидрохлорид)

Применяют апрессин при различных формах артериальной гипертензии (в том числе для купирования криза). Препарат наиболее показан больным с гипокинетическим или резестивным типом кровообращения. Эффективен апрессин также при лечении эклампсии. Препарат усиливает почечный и мозговой кровоток. Показан больным гипертонической болезнью с почечной недостаточностью.



Молсидомин. (Этиловый эфир N-карбокси-3-морфолино-сиднонимина)

Эффект связан с периферически венодилатирующим действием, увеличением емкости венозной системы уменьшением венозного притока к сердцу. Под влиянием препарата понижается давление в легочной артерии, уменьшается наполнение левого желудочка и напряжение стенки миокарда, уменьшается ударный объем. Препарат улучшает также коллатеральный кровоток, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Применяют молсидомин для профилактики приступов стенокардии (внутрь) и для купирования приступов стенокардии при плохой переносимости нитроглицерина (сублингвально).



Натрия нитропруссид.

Препарат оказывает гипотензивный эффект в связи с периферической вазодилатацией, обусловленной расширением артериол и частично вен. Эффект связан главным образом с миотропным спазмолитическим действием нитрозогруппы, соединенной через группы CN с атомом железа.

К разным антигипертензивным препаратам относят:



Димекарбин (1,2-Диметил-3-карбэтокси-5-оксииндол)

Оказывает умеренное гипотензивное действие. Применяют при ранних стадиях гипертонической болезни. [2]

# 4. Механизм биологической активности антигипертензивных препаратов

Основными фармакологическими свойствами резерпина являются его успокаивающие влияние на ЦНС и гипотензивное действие. Он углубляет и усиливает физиологический сон, потензирует действие барбитуратов и других снотворных средств, тормозит интерорецептивные рефлексы. Гипотензивное действие выражено весьма сильно, однако эффект развивается постепенно, В отличие от аминазина резерпин не обладает адренолитическим действием; он вызывает ряд парасимпатомиметических эффектов: замедление сердечной деятельности (с удлинением диастолы), усилением перистальтики ЖКТ, увеличение образования в желудке соляной кислоты, миоз. Ганглиоблокирующего действия резерпин не оказывает. Он вызывает гипотермию, несколько понижает обмен веществ.

Под влиянием резерпина уменьшается содержание нородадреналина и дофамина, а также серотонина в ЦНС. Этот эффект связан со способностью резерпина блокировать транспорт этих веществ из клеточной плазмы, где происходит их биосинтез, в гранулы, где они депонируются. В плазме они подвергаются действию содержащегося в ней фермента моноаминоксидазы и превращаются в не активные (дезаминированые) продукты. Это лежит, по-видимому, в основе нейрохимического механизма нейролептического действия резерпина.

Как антипсихотическое средство резерпин в настоящее время используют редко, так как по антипсихотической активности он уступает другим современным нецролептическим средствам. Однако в связи с тем что резерпин - один из первых препаратов, у которых было обнаружено нейролептическое действие, механизм которого связан с характерным для нейролептиков влиянием на моноаминергические системы мозга, его относят к группе нейролептических средств.

Под влиянием резерпина постепенно понижается систолическое и диастолическое АД при разных формах и стадиях гипертонической болезни. Лучший эффект наблюдается при применении резерпина в ранних стадиях гипертонической болезни, при отсутствии выраженных органических развивается постепенно и относительно долго сохраняется после прекращения приема резерпина.

Наряду с понижением АД наблюдается улучшение функции почек: увеличивается почечный кровоток, усиливается клубочковая фильтрация.

Имеются данные о положительном влиянии резерпина на липидный и белковый обмен у больных гипертонической болезнью и коронарным атеросклерозом.

Фармакологические свойства риунатина в значительной мере связаны с наличием в нем резерпина, однако содержащиеся в нем другие алкалоиды предают ему дополнительные фармакологические особенности.

Главным фармакологическим свойством раунатина является его гипотензивный эффект, он оказывает также антиаритмическое действие; кроме того, вызывает успокоение ЦНС. Влияние на ЦНС выражено меньше, чем у резерпина, в то время как по гипотензивному действию раунатин существенно не уступает резерпину.

Применяют спиронолактон как диуретическое средство при отеках; связанных с нарушениями сердечной деятельности, при асцитах в связи с циррозом печени, при нефротическом синдроме и отеках другого происхождения. Диуретический эффект спиронолактона выражен, однако, умеренно и появляется обычно на 2-5й день лечения.

Для ускорения и усиления диуретического эффекта одновременно назначают (в обычных дозах) другие диуретики (производные бензотиадиазина, форосемид, этакриновую кислоту и др.); при этом значительно усиливается выделение натрия, а выделение калия дополнительно назначены глюкокортикостероиды. При нефротическом синдроме сначала назначают глюкокортикостероиды, а при необходимости дополнительно применяют спиронолактон.

Применение спиронолактона особенно показано при синдроме гипокалиемии, вызванном другими диуретиками, и при повышенной чувствительности к препаратам наперстянки, вызванной гипокалиемией.

Имеются также данные о применении спиронолактона (верошпирона) при лечении больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. Препарат особенно показан больным бронхиальной астмой, осложненной правосердечной недостаточностью.

Применяли также спиронолактон при параоксизмальной миоплегии. Эффект возможно, связан с задержкой выделения ионов калия из организма.

К особенностям действия апрессина относится его способность, рефлекторно активируя симпатическую нервную систему, усиливать сердечный выброс и вызывать тахикардию, что может привести у больных, страдающих коронарной недостаточностью, к усилению явлений стенокардии. В последние годы рекомендуется поэтому применение апрессина в сочетании с бета-адреноблокатором, уменьшающими циркуляторный гиперкинез и тахикардию.

Молсидомин. Молсидомин можно комбинировать с бета-адреноблокаторами. При приёме препарата возможна головная боль и небольшое понижение артериального давления, проходящее при уменьшении дозы. Препарат противопоказан при кардиогенном шоке и тяжёлой гипотонии. При остром инфаркте миокарда препарат можно назначать только под строгим контролем. Не следует применять препарат в первые три месяца беременности.

Натрия нитропруссид. Гипотензивный эффект наступает быстро после внутривенного введения препарата (в первые 2-5 минут), а через 5-15 минут после окончания введения артериальное давление возвращается к исходному уровню.

Применяют натрия нитропруссид в комплексной терапии больных острой и хронической сердечной недостаточностью, особенно в случаях резистентных к обычным терапевтическим мероприятиям. Введение натрия нитропруссида быстро купирует признаки сердечной астмы и угрожающего отёка лёгких и улучшает показатели сердечной гемодинамики.

Применяют натрия нитропруссид при гипертонических кризах для быстрого понижения артериального давления, особенно при гипертонии, осложнённой острой сердечной недостаточностью, в том числе при остром инфаркте миокарда, при гипертензивной энцефалопатии, при церебральных кровотечениях, при феохромоцитоме, иногда при синдроме Рейно и при сосудистых спазмах, вызванных отравлением спорыньей.

Вводят натрия нитропруссид внутривенно; при приёме внутрь препарат гипотензивного действия не оказывает.

Димекарбин. Препарат можно комбинировать с резерпином и другими гипертензивными средствами. Препарат обычно хорошо переносится. Осторожность следует соблюдать при нарушениях венечного кровообращения. [2]

# 5. Методы получения некоторых субстанций относящиеся к антигипертензивным средствам [3]

.1 Каптоприл

Каптоприл-1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин получают следующими путями: при первом способе - прямым ацилированием L-пролина хлорангидридом 3-ацетилтио-2-метилпропионовой кислоты, получаемого из 3- ацетилтио-2-метилпропилоновой кислоты, которую, в свою очередь получают взаимодействием метакриловой и тиоуксусной кислот. Образовавшийся в результате взаимодействия L- пролина с хлорангидридом 3-ацетилтио-2-метилпропионовой кислоты 1-(3-ацетилтио-2-D-метилпропаноил)-L-пролин далее подвергают аммонолизу с получением искомого каптоприла:



Второй способ отличается от первого лишь тем, что ацилированию хлорангидридом 3-ацетилтио-2-метилпропионовой кислоты подвергают предварительно защищенный по карбоксильной группе L-прлин - трет-бутиловый эфир L-пролина. Последний получают по следующей схеме: L-пролин ацилируют хлорбензилрвым эфиром с получением N- бензилоксикарбонил L-пролина. Восстановлением последнего водородом с использованием в качестве катализатора палладия на угле получают трет-бутиловый эфир L-пролина. После ацилирования последнего хлорангидридом получают трет-бутиловый эфир 1-(3-ацетилтио-2-метил-пропаноил) -L-пролина,из которого последовательно удаляются защитные группы. С помощью трифторуксусной кислоты гидролизуется сложноэфирная часть молекулы с получением 1-(3-ацетилтио-2-метилпропаноил)-L-пролина, из диастереомеров которого после разделения отбирается 1-(3-ацетилтио-2-D-метил-пропанон)-L-пролин, и далее аналогично вышеописанному его подвергают аммонолизу с получением каптоприла.



Каптоприл является наиболее изученным веществом из ряда ингибиторов АПФ, предложенным в качестве антигипертензивного средства. Препарат блокирует АПФ, в результате чего подавляется образование ангиотензина II и устраняется его вазоконстрикторное действие на артериальные и венозные сосуды. При этом снижается общее сосудистое периферическое напряжение и уменьшение АД.

Препарат применяют при гипертонии и хронической сердечной недостаточности.[3]

Синонимы препарата являются капотен, каприл и др.

## 5.2 Спиронолактон

Андростенолон (3β-гидрокси-5-андростен-17-он) подвергают этилированию ацетиленом по Норманну с использованием амида натрия в жидком аммиаке с получением 17α-этинил-3β-, 17β -дигидрокси-5-андростена. Последовательным взаимодействием последнего с метилмагний бромидом получают соответствующую пропионовую кислоту. Восстановлением тройной связи в последней водородом с использованием в качестве катализатора палладия на карбонате кальция получают производное акриловой кислоты, которую без выделения обрабатывают кислотой, что приводит к циклизации в производное непредельного лактона. Двойную связь в последнем восстанавливают водородом с использованием в данном случае в качестве катализатора палладия на угле. Полученный при этом непредельный лактон подвергают окислению по Оппернауэру в непредельное кетопроизводное 4-андростен-3,17-дион. В результате дальнейшего окисления продукта хлоранилом получают диенон, присоединением тиоуксусной кислоты к которому получают искомый спиронолактон. [3]



## 5.3 Пропранолол

Пропранолол-1-(изо-прпиламино)-3-(1-нафтокси)-2-пропанол предложено получать двумя путями исходящими из одних и тех же исходных веществ. Первый способ заключается во взаимодействии 1-нафтола с эпихлоргидрином. Раскрытием эпоксидного кольца получают 1-хлор-3-(1-нафтокси)-2-пропанол, который далее вводят во взаимодействие с изо-пропиламидом с получением пропранолола.



Второй способ синтеза, осуществляемый теми же самыми реагентами, уже в присутствии основания, заключается в первоначальном получении 3-(1-нафтокси) пропиленоксида, дальнейшее взаимодействие которого с изопропиламином, происходящее с раскрытием эпоксидного кольца, приводит к получению пропранолола.



Общепринятыми синонимами препарата являются анаприлин, обзидан, индерал и др.

## 5.4 Верапамил

Верапамил-5-[(3,4-диметоксифенэтил) метиламино]-2-(3,4-диметоксифенил) изопропилвалеронитрил получают по схеме исходящей в качестве основного исходного вещества из 3,4-диметоксифенилацетонитрила. Сам синтез конечного продукта сводится к алкилированию 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метилбутиронитрила N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-N-3-хлорпропил)-N-метиламином.

Исходный 2-(3,4диметоксифенил)-3-метилбутиронитрил получают алкилированием3,4-диметоксифенилацетоннитрила изопропилхлоридом в присутствии амида натрия. Алкилирующий агент-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-N-3-хлорпропил)-N-метиламин также получают исходя из 3,4-диметоксифенилацетонитрила последовательным восстановлением в 3,4-диметоксифенилэтиленам с посдедующим метилированием в N-метил-N3,4-диметоксифенилэтиламин. Далее полученный N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-N-метиламин алкилируют 1-хлор-3-бромпропаном в искомый N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-N-3-хлорпропил)-N-метиламин, которым иалкилируют 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метилбутиронитрила в конечный продукт-верапамил. [3]



Синонимы препарата являются изоптин, калан, финоптин, фаликард, манидон и многие другие.

# 6. Фармакопейный анализ

.1 Каптоприл



М.м=217,2

Содержит не менее 98,0% и не более 101,5% каптоприла в перерасчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, метиленхлориде и метаноле.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от4000 до 400см-1 пот положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца каптоприла.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9.

pH. От 2,0 до 2,6 (2% раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят по методу ВЭЖХ.

Испытуемый раствор.0,05 г субстанции растворяют в 100 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения. 2 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу (100 мл), доводят объемом раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,01 г субстанции растворяют в 100 мл ПФ и прибавляют 1 мл 0,05 М йода. 1мл полученного раствора разводят ПФ до 10 мл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. На хроматограмме должно наблюдаться 3 пика. Порядок элюирования пиков: калия йодид, каптоприла дисульфид. Разрешение (R) между пиками каптоприла и каптоприла дисульфида должно быть не менее 2,0.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при остаточном давлении 5 мм рт. ст. и при температуре 60 0С в течение 3ч. Потеря в массе не должна превышать 1,0 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г субстанции не должна превышать 0,2 % и должна выдерживать испытания на тяжелые металлы (не более 0,002 % в субстанции).

Количественное определение. Около 0,3 г субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 10 мл серной кислоты разведенной 16 %,1 г калия йодида и титруют 0,0167 М раствором калия йодида до появления слабо - голубого окрашивания, не исчезающего в течении 30 с (индикатор - 2мл раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.[4]

.2 Спиронолактон

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% спиронолактона в пересчёте на сухое вещество.

Описание. От белого до желтовато-белого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96%, мало растворим в эфире.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом в области от 4000 до 400 см по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца спиронолактона.

Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора субстанции, приготовленного для количественного определения, в области от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 238 нм.

К 0,01 г субстанции прибавляют 2 мл 50 % раствора серной кислоты и встряхивают. Образуется оранжевый раствор с интенсивной желтовато-зелёной флуоресценцией. Осторожно нагревают раствор. Цвет становится интенсивно красным и выделяется сероводород, вызывающий почернение бумаги, пропитанной свинца ацетатом. Прибавляют 10 мл воды, образуется зелено-жёлтое окрашивание с флуоресценцией или выпадает осадок.

Температура плавления. От 198° до 207° С.

Удельное вращение. От -33 до -37 в пересчёте на сухое вещество (1% раствор субстанции в хлороформе).

Меркаптосоединения. 2 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 20 мл воды и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл 0,01М раствора йода и 0,1 мл раствора крахмала и перемешивают, появляется голубое окрашивание.

Хром. Раствор сравнения. К 1 мл 14% раствора серной кислоты прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного раствора калия бихромата, разбавляют водой до 20 мл и прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида.

Раствор дифенилкарбазида. 0,200 мг дифенилкарбазида растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты и прибавляют 90 мл этанола.

,2 г субстанции помещают в платиновый тигель, прибавляют 1 г калия карбоната и 0,3 г калия нитрата. Осторожно нагревают до появления дыма и сжигают при температуре от 600 до 650 °С до удаления углерода. Охлаждают, осадок растворяют при осторожном нагревании в 10 мл воды, фильтруют и разбавляют водой до 20 мл. к 10 мл полученного раствора прибавляют 0,5 г мочевины и затем 14% раствор серной кислоты до получения кислого раствора. После прекращения газовыделения прибавляют ещё 1 мл 14% раствора серной кислоты, разбавляют водой до 20 мл и прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида. Раствор должен быть не более интенсивно окрашен, чем раствор сравнения.

Посторонние примеси. Подвижная фаза (ПФ). Смесь ацетонитрил - тетрагидрофуран - вода (4:9:37).

Испытуемый раствор. 0,0625 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 2,5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. растворяют 0,025 г стандартного образца канренона (стандарт ВР или аналогичного качества), помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 1 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения С. 1 мл раствора сравнения Б помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы 1. Смешивают 1 мл испытуемого раствора и 1 мл раствора сравнения Б и разбавляют ПФ до 100 мл.

Раствор для проверки пригодности системы 2. 1 мл раствора сравнения А разбавляют ПФ до 10 мл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы 1. Разрешение между пиками канренона и спиронолактона должно быть не менее 1,4..

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы 2. Отношение сигнал/шум должно быть не менее 6.

Хроматографируют раствор сравнения А не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонеине площади пика спиронолактона не должно превышать 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения А и испытуемый раствор (детектирование при 254 нм). Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пиков посторонних примесей, кроме пика канренона на хроматограмме испытуемого раствора, должна быть не больше площади пика на хроматограмме раствора сравнения А.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор (детектирование при 283 нм).

Площадь пика канренона на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика канренона на хроматограмме раствора сравнения С.

Общее содержание канренона и других примесей, определённых при двух волнах детектирования, должно быть не более 1%.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола. Из 1 г субстанции не должна превышать 0,1%.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение.

Около 0,05 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле, доводят объём раствора метанолом до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, объём раствора доводят метанолом до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм в максимуме поглощения при 283 нм, содержание вычисляют по формуле.[5]

6.3 Верапамила гидрохлорид

Содержит не менее 99,0%верапамила гидрохлорида в перерасчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе и метаноле, растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96%.

Температура плавления. От 140 до 144 0С.

Прозрачность раствора. Раствор 1г субстанции в 20мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

рH. От 4,5 до 6,0 (5% раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Раствор натрия ацетата. 1,23 г натрия ацетата безводного растворяют в 500 мл воды, прибавляют 33 или перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,02 г субстанции растворяют в 10 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения А. 3мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу (100 мл), доводят оббьем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1мл полученного раствора переносят в мерную колбу(100 мл), доводят оббьем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения Б. 5 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу (100 мл), доводят оббьем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1мл полученного раствора переносят в мерную колбу (10 мл), доводят объем раствора ПФ до метки перемешивают.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Относительные времена удержания компонентов: примесь В верапамила - около 0,88; верапамил - 1,00. Разрешение (R) между пиками должно быть не менее 1,5.

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 4 раза превышать время удержания основного пика.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Пирогенность. Тест - доза 0,5 мг субстанции в 1мл воды для инъекций на 1кг массы животного.

Количественное определение. Около 0,4 г субстанции помещают к коническую колбу (100 мл), растворяют в 40 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 10 мл раствор ртути окисной ацетата, 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлористой кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт. [4]

химический антигипертензивный каптоприл верапамил

# 7. Сводная таблица препаратов

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Структурная формула | МНН, синонимы | Систематическое название | Методы получения | Методы анализа |

1 Резерпин,

Серпасил,

Бринердин,

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Диупрес3,4,5-триметоксибензоат метилрезерпата |  |  |  |  |

2 Клофелин,

Гемитон,

Катапрессан,

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Хлофазолин(2,6-Дихлорфениламино)- имидазолина гидрохлорид |  |  |  |  |

3 Спиронолактон

Альдактон

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ВерошпиронЛактон-3-(3оксо-7 альфа-тиоацетил-17 бета-окси-4-андростен-17-альфа-ил)пропионовой кислоты |  |  |  |  |
| 4 |  | Апрессин непрессал | 1-Гидразининофталазин гидрохлорид |  |  |

5 Метилдофа

Допегит

Алдомет

алдомин

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| L- альфа- метил- бета- (3, 4- диоксифенил), паланин или альфа - метилдофа |  |  |  |  |

6 Молсидомин

Корватон

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Синлофарм(Б)Этиловый эфир N-карбокси-3-морфолино-сиднонимина |  |  |  |  |
| 7 |  | Нитропруссид натрия Нанипрусс Ниприд Нипрутон | Натрий нитрозилпентацианоферрат |  |  |
| 8 |  | Димекарбин Мекарбинат  | 1,2-Диметил-3-карбэтокси-5-оксииндол |  |  |

9 Каптоприл

Капотен

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| каприл1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин |  |  |  |  |

10 Пропранолол

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Анаприлин Обзидан Индерал1-(изо-прпиламино)-3-(1-нафтокси)-2-пропанол |  |  |  |  |

Литература

1. М. Циммерман, В.Т. Эниг, В. Вутке. Физиология человека. Т.2: М, Мир, 1996 - 645с.

. Машковский М.Д. Лекарственные средства, т.1 :М, Медицина,1998. - 624 с.

. Вартанян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. - М.; Медицинское информационное агентство, 2004. - 845 с.

. Государственная фармакопея российской федерации/ “Издательство” Научный центр экспертизы средств медицинского применения”. - изд. ХII, Ч.1. Росздравнадзора, 2008. - 704 с.

. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».-1-е вид.- Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. - 620с.

. И.Е. Чазова. ”Системные гипертензии”/Росмедтехнологий, Москва, 2007, №2, с.243

# Словарь терминов

1. Гипертоничесий раствор - раствор, осмотическое давление которого выше осмотического давления плазмы крови.

2. Гиперосмос - состояние организма. Характеризующееся увеличением против нормы осмотическим давлением физиологических жидкостей организма.

. Гипотоничесий раствор - раствор, осмотическое давление которого ниже осмотического давления плазмы крови.

. Дистальный - расположенный дальше от центра или срединной линии тела.

. Осмотическое давление - избыточное гидростатическое давление на раствор, отделённый от растворителя полупроницаемой мембраной, при котором прекращается диффузия растворителя через мембрану.

. Осморегуляция - совокупность механизмов, обеспечивающих поддержание осмотического давления жидких сред организма на оптимальном уровне

7. Гипертрофия - увеличение органа или его части вследствие увеличение объёма или числа клеток.

. Артериола - кровеносный сосуд, которым заканчивается ветвление артерий.

. Эпителий - ткань, выстилающая поверхность и полости тела, образующая эпидермис, выстилающая слизистые оболочки пищеварительного тракта, воздухоносных, мочевых и половых путей, серозные оболочки, а также образующая большинство желез организма. Выполняет защитную, секреторную и некоторые другие функции организма.

. Капилляр - тончайший сосуд, образованный слоем эндотелиальных клеток.

. Интактный - неповреждённый, не вовлечённый в какой-либо процесс.

. Нефрон - структурно-функциональная единица почки, представляющая собой почечное тельце с отходящими от него прямыми и извитыми канальцами.

13. Гипоталамус-отдел промежуточного мозга, расположенный книзу от таламуса и составляющий нижнюю стенку (дно) III желудочка; Г. Секретирует нейрогармоны и является высшим подкорковым центром вегетативной нервной системы.

. Гипотензивные средства-лекарственные средства, снижающие артериальное давление.

. Гипотензия-пониженное гидростатическое давление в сосудах, полых органах или в полостях организма.

16.Недостаточность клапана аорты-неспособность клапана аорты эффективно препятствовать обратному движению крови из аорты в левый желудочек во время диастолы желудочка сердца, обусловленная неполным смыканием или перфорацией полулунных заслонок; клинически проявляется симптомами гипертрофии и дилатации левого желудочка, повышением систолического и понижением диастолического давления, продиастолическим шумом.