РЕФЕРАТ

НА ТЕМУ:

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРЕННИХ

БОЛЕЗНЕЙ.

***План***

I. Механизм действия антагонистов кальция

1. Ионные каналы

2. Ингибиторы кальциевых каналов

II. Особенности разных групп препаратов

III. Классификация антагонистов кальция

1. Селективные антагонисты кальция I типа

2. Селективные антагонисты кальция II типа

3. Селективные антагонисты кальция III типа

IV. Характеристика отдельных препаратов

Литература

# ***I. Механизм действия антагонистов кальция***

# ***1. Ионные каналы***

Антагонисты кальция называют также "блокаторами медленных каналов" или "блокаторами входа ионов кальция". *Роль ионов кальция:* а) в стимуляции сокращений миокарда и гладких мышц, т.е. в положительном инотропном эффекте, в частности при применении сердечных гликозидов, симпатомиметических аминов и ксантинов; б) в положительном хронотропном эффекте миокарда, в генезе экстрасистолии. *Ионные каналы* представляют собой макромолекулярные белки, которые рассекают мембраны клеток, состоящие в основном из липидных бислоев (молекул фосфолипидов). По ионным каналам происходит движение ионов внутрь клетки миофибриллы и из клетки наружу. Эти каналы высокоспецифичные для определенных ионов. Доступ ионов в каналы контролируется специальными участками канальцевых протеинов, называемых воротами благодаря их конформационным изменениям. Различают *два основных вида ионных каналов:* а) регулирующиеся деполяризацией, т.е. открывающиеся во время фазы деполяризации миофибриллы; б) регулирующиеся стимуляцией различных рецепторов. В частности, α 1 - рецепторы (могут ингибироваться празозином) и α 2-рецепторы (ингибируются антагонистами кальция и йохимбином).

*Кальциевые каналы характеризуются следующими особенностями:* а) каждый канал пропускает около 30000 ионов кальция в 1 с; б) они относительно селективны, так как через некоторые из них поступают также ионы натрия, бария, стронция, водорода; в) диаметр пор каналов около 0,3 - 0,5 нм; г) по сравнению с натриевыми каналами медленно активируются; их порог активации от - 30 до 40 мВт, а натриевых - 60 - 70 мВт; д) некоторые из них чувствительны к изменениям уровня цАМФ, т.е. контролируются фосфорилированием; е) функция каналов изменяется под влиянием ряда неорганических (ионы кобальта, марганца, никеля) и органических ингибиторов (лекарственных препаратов - ингибиторов кальция).

Кальциевые каналы обнаружены: в синоатриальных, атриовентрикулярных проводящих путях, волокнах Пуркинье, миофибриллах миокарда, в гладкомышечных клетках сосудов, в скелетных мышцах (в них возбуждение в большей степени связано с входящими натриевыми каналами).

# ***2. Ингибиторы кальциевых каналов***

органические ингибиторы медленных кальциевых каналов, используемые в качестве лекарственных средств, реагируют со специфическими местами связывания на мембране клеток по аналогии связывания β-адренергических агонисов и антагонистов кальция с рецепторами гетерогенно и приводит либо к уменьшению функционирующих медленных каналов, либо к изменению кинетики каналов. Например, верапамил изменяет кинетику каналов, благодаря удлинению времени восстановления после каждой деполяризации, а нифедипин, не влияя на кинетику каналов, уменьшает количество функционирующих каналов.

Антагонисты кальция обладают различной тканевой специфичностью:

 Нифедипин: гладкие мышцы сосудов (ГМС) > миокард, узловая (проводящая) ткань (УТ);

 Верапамил: УТ > миокард = ГМС;

 Дилтиазем: ГМС > УТ = миокард;

 Циннаризин: ГМС >> миокард > УТ.

С учетом тканевой специфичности антагонисты кальция способны в той или иной степени оказывать:

антиангинальное действие вследствие:

антагонист кальций препарат ингибитор

а) уменьшения постнагрузки на сердце из-за снижения сопротивления в системных сосудах;

б) прямого отрицательного инотропного действия на миокард, снижения уровня окислительно-восстановительных процессов и, следовательно, уменьшения механической работы сердца. Это осуществляется путем торможения поступления ионов кальция в миофибриллы и ингибирования активируемой кальцием миофибриллярной АТФазы. Определенное значение имеет также влияние антагонистов кальция на связывание кальмадуллина с ионами кальция внутри миофибриллы, от чего зависит активация протеинкиназы, а следовательно, уровень фосфорилирования в миозине;

в) снижение преднагрузки из-за влияния на венозный тонус и возврат крови к сердцу;

г) улучшения функционального состояния левого желудочка не только из-за уменьшения преднагрузки и постнагрузки, но и улучшения перфузии миокарда при ишемии, так как антагонисты кальция снимают спазм коронарных артерий, улучшают микроциркуляцию (например, нифедипин);

антиаритмический действие оказывает верапамил, он относится к IV группе антиаритмических средств. Другие антагонисты кальция менее эффективны. Верапамил:

а) селективно тормозит медленный трансмембранный ток ионов кальция внутрь сердечной клетки;

б) уменьшает спонтанную активность синусового узла;

в) ухудшает сократимость желудочковых волокон;

г) понижает ненормально повышенный автоматизм в предсердии;

д) замедляет атриовентрикулярную проводимость на уровне атриовентрикулярного узла.

гипотензивное действие вследствие:

а) прямого расслабляющего воздействия на гладкие мышцы сосудов;

б) снижения периферического сопротивления.

# ***II. Особенности разных групп препаратов***

Антагонисты кальция вызывают снижение артериального давления при одновременном увеличении сердечного выброса и ЧСС, они не ухудшают липидный спектр, уменьшают агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, вызывают регрессию гипертрофированного левого желудочка. Препараты расширяют мозговые и коронарные артерии, не нарушают половую функцию у мужчин.

) АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ:

а) дигидропиридиновые производные (нифедипин), б) производные изохинолина (верапамил), в) производные бензодиазепина (дилтиазем). Наибольшей популярностью пользуются препараты группы дигидропиридинов. Недостатком их является достаточно высокая частота побочных эффектов, связанных с быстрой вазодилатацией и рефлекторной активацией симпатоадреналовой системы (головная боль, тахикардия, гиперемия). Рекомендуется не превышать суточную дозу нифедипина короткого действия более 40 мг/сут. Суточные дозы препаратов верапамиловой группы - 160-320 мг, дилтиаземовой - 120-180 мг.

) АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

При длительном лечении больных гипертонической болезнью целесообразно

использовать антагонисты кальция второго поколения: производные препаратов-прототипов (амлодипин, исрадипин, нимодипин, лацидипин) и новые формы препаратов с замедленным высвобождением активного вещества (адалат SL, изоптин SR, дилрен). Основная особенность новых препаратов - большая продолжительность действия, избирательное влияние на тонус сосудов, постепенный антигипертензивный эффект, что позволяет избежать многих побочных эффектов.

Антагонисты кальция, препятствуя входу кальция в миоциты и гладкомышечные клетки, уменьшают потребность миокарда в кислороде из-за снижения его сократимости, а также снижения постнагрузки путем дилатации артерий и уменьшения артериального кровяного давления. Кроме того, антагонисты кальция вызывают расширение коронарных сосудов и являются препаратами выбора при спазме коронарных артерий. Антагонисты кальция - это различные в химическом, фармакологическом и клиническом отношении препараты, поэтому при их назначении требуется дифференцированный подход. Препараты верапамила с учетом их тормозящего влияния на проводящую систему миокарда и его сократимость, а также отрицательного хронотропного эффекта целесообразнее использовать у больных стенокардией со склонностью к нарушениям ритма, тахикардии, повышению артериального давления. Препараты нифедипина из-за их преимущественного действия на тонус сосудов в первую очередь предпочтительнее применять у больных стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией.

) МЕХАНИЗМЫ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препараты | Коронарный кровоток | | | Потребление кислорода | | | |
|  | макро-гемоди-намика | колла-тераль ный кро-воток | коронаро-спазм | ЧСС | пред- нагрузка | пост- нагрузка | сократи- мость |
| Верапамил | ↑ | 0 | ↓ | ↓ | 0 | ↓ | ↓↓ |
| Нифедипин | ↑ | 0 | ↓↓ | 0 | 0 | ↓↓ | ↓ |
| дилтиазем | ↑ | 0 | ↓ | ↓ | 0 | ↓ | ↓↓ |

Тактика назначения антагонистов кальции для лечение стенокардии в период нестабильного ее течения: дополнительно при появлении приступов стенокардии в покое, в ночные и в предутренние часы, а также утром, до приема пищи; при тенденции к брадикардии (пульс реже 60-55 в 1 мин), мешающей увеличить дозу β-блокаторов, когда это требуется;

) изолированно - взамен противопоказанных больному β-блокаторов. В первом случае обычно достаточно 30-40 мг коринфара в день, принимаемых вечером, на ночь, рано утром; во втором случае суточную дозу коринфара увеличивают до уровня, обеспечивающего антиангинальный эффект (если брадикардия отсутствует, то пригоден и верапамил по 40 мг 4-6 раз в сутки).

Соответственно перечисленным особенностям действия этих препаратов предопределяется возможность сочетания их с другими. Так, верапамил нежелательно сочетать с β-блокаторами из-за опасности потенцирования отрицательного инотропного эффекта и нарушения атриовентрикулярной проводимости. Использование же препаратов нифедипина с β-блокаторами в этом плане полностью оправдано и подтверждается хорошим клиническим эффектом. Все антагонисты кальция являются препаратами выбора при вазоспастическом генезе стенокардии.

Препараты нифедипина, если необходимо получить быстрый эффект, могут приниматься сублингвально. В таких случаях эффект наступает через 20-30 мин, в 2-3 раза быстрее, чем при приеме внутрь. Разовая доза препаратов группы верапамила равна 80-120 мг, нифедипина - 10-30, дилтиазема - 60-120 мг. Как правило, практикуется трехкратный прием в течение суток. Имеются данные о замедлении прогрессирования атеросклероза в случаях длительного приема антагонистов кальция из-за их воздействия на липидный обмен, особенно препаратов второй генерации (амлодипин, исрадипин). По данным контролируемых исследований, для лечения стенокардии из препаратов второй генерации хорошо себя зарекомендовал амлодипин. Он не только повышал толерантность к физической нагрузке, но и снижал летальность.

Наибольшее применение при лечении гипертрофической КМП нашли β-блокаторы и верапамил. Их назначение необходимо как на стадии клинических проявлений (боли, аритмия, одышка), так и при бессимптомном течении из-за их действия по задерживанию прогрессирования заболевания путем снижения внутрижелудочкового градиента давления и улучшения диастолической функции желудочка. Препараты показаны в обычных дозах; пропранолол по 120-160 мг/сут, верапамил по 240-480 мг/сут

# ***III. Классификация антагонистов кальция***

# ***1. Селективные антагонисты кальция I типа***

Обладают противоаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью. Снижают активность синусового узла (антиаритмическое действие при наджелудочковых аритмиях); снижают потребность миокарда в кислороде (за счет снижения сократимости миокарда и урежения ЧСС); вызывают расширение коронарных артерий - антиангинальное действие при стенокардии; снижают тонус периферических артерий и ОПС (гипотензивное действие). Эта группа препаратов показана при стабильной и нестабильной стенокардии, сочетающейся с повышенной эктопической активностью (экстрасистолия, пароксизмальная стенокардия, фибрилляция предсердий), но без брадикардии и нарушений проводимости. Противопоказана при блокадах высоких степеней, выраженной брадикардии и выраженной сердечной недостаточности. Переносимость препаратов хорошая, привыкания не наблюдается: **верапамил (***апо-верап, веракард, верамил, веранорм, верапабене, верапамил-Мик, изоптин, каверил, калан, лекоптин, фаликард, финоптин);* **галлопамил (***прокорум);*

# ***2. Селективные антагонисты кальция II типа***

Обладают слабой противоаритмической и выраженной антиангинальной, а также гипотензивной активностью. Применяют при стенокардии и гипертонической болезни. Препараты этой группы снижают преимущественно постнагрузку и артериальное давление. Влияния на автоматизм, проводимость и сократимость миокарда выражены слабо. Эти препараты показаны при спонтанной стенокардии или стенокардии напряжения, протекающей с элементами ангиоспазма, при склонности к брадикардии и не противопоказаны при нарушениях проводимости. Кроме того, нифедипин обладает натрийуретическим действием. Склонность к тахикардии выражена слабо, поэтому не следует воздерживаться от их назначения при ЧСС до 100 уд/мин, если это необходимо. Некоторые препараты (никардипин, нимодипин) улучшают мозговое кровообращение (при его нарушениях по ишемическому типу): **нифедипин (***адалат, апонифед, гипернал, депин-Е кальциград, кордафен, кордафлекс, кордипин, коринфар, никардия, нифадил, нифе-Вольф, нифебене, нифегексал, нифедекс, нифедикор, нифекард, нифелат, нифесан, нификард, осмо-адалат, санфидипин, спониф, федин, фенамон, фенигидин, эпилат);* **риодипин (***форидон);* **нитрендипин (***байпресс, люсопресс, нитрепин, унипрес);* **никардипин (***баризин, лизанирк, нердипин, пердипин);* **нимодипин (***бреинал, немотан, нимотоп);* **низолдипин (***сискор);* **фелодипин (***плендил);* **исрадипин (***ломир);* **амлодипин (***амловас, амлодис, маедура, норваск, стамло);* **фендилин (***сензит);* **лацидипин** *(лаципил);*

# ***3. Селективные антагонисты кальция III типа***

Блокаторы "медленных" кальциевых каналов обладают антиангинальной, гипотензивной и противоаритмической, активностью. Группа дилтиазема обладает многими привлекательными чертами, объединяя свойства верапамила и нифедипина. Эти препараты угнетают автоматизм и замедляют проводимость меньше, чем верапамил и снижают АД меньше, чем нифедипин: **дилтиазем (***алдизем, алтиазем, ангизем, апо-дилтиаз, блокалцин, диазем, дилзем, дилтисан, дильрен, зильден, кардил, кордил, кортиазем, реталзем, тиакем);*

г) неселективные антагонисты кальция (блокаторы низко - и высоковольтажных кальциевых каналов). Обладают антиангинальной и гипотензивной активностью: **мифебрадил (***позикор).*

# ***IV. Характеристика отдельных препаратов***

. ВЕРАПАМИЛ (VERAPAMIL).

Состав и форма выпуска.

Активное вещество - верапамила гидрохлорид. Таблетки, драже, капсулы (0,04; 0,08 г.). Депо - таблетки 0,12 и 0,24 г. Фильм - таблетки 0,12 г. Капсулы ретард 0,18 г. Раствор (1 мл - 0,00025 г.) в ампулах.

Фармакологическое действие.

Антагонист кальция. Уменьшает ток ионов кальция по медленным каналам. Блокирует кальциевые каналы клеток миокарда и сосудов. Обладает антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью. Снижает потребность миокарда в кислороде за счет снижения сократимости миокарда и урежения ЧСС и увеличивает доставку кислорода к миокарду. При ишемических процессах в миокарде препарат способствует уменьшению диспропорции между потребностью и снабжением сердца кислородом, как путем увеличения кровоснабжения, так и лучшей утилизацией (усвоением) и более экономным расходованием доставляемого кислорода. Вызывает расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока. Снижает тонус гладкой мускулатуры периферических артерий и общее периферическое сосудистое сопротивление. Оказывает антиаритмическое действие при наджелудочковых аритмиях, относится к антиаритмическим препаратам IV класса Верапамил незначительно влияет на нормальное или пониженное АД, оказывает гипотензивное действие при повышенном давлении.

Препарат уменьшает сократимость миокарда, но в связи с расширением периферических сосудов и уменьшением сосудистого сопротивления сердечный выброс существенно не меняется. Препарат подавляет агрегацию (склеивание) тромбоцитов. Кроме того, оказывает некоторое мочегонное действие. В механизме антиангинального (противоишемического) действия верапамила наряду с антагонизмом по отношению к ионам кальция играет роль также повышение содержания ионов калия в клетках миокарда.

Фармакокинетика.

При пероральном приеме верапамил абсорбируется более чем на 90%. Биодоступность составляет 10 - 22% из-за быстрого метаболизма при первом "прохождении" препарата через печень. Связывание с белками плазмы - 90%. Пик концентрации в плазме достигается через 2 часа после приема, затем быстро снижается. Метаболиты верапамила выводятся с мочой и фекальными массами.

Показания.

 Стенокардия. Профилактика приступов стенокардии (в т. ч. и стенокардии Принцметалла).

 Терапия после инфаркта миокарда (для предотвращения расширения очага ишемии).

 Артериальная гипертония. Купирование гипертонического криза (в/в введение).

 Нарушения сердечного ритма. Лечение и профилактика наджелудочковых аритмий (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мерцание предсердий, трепетание предсердий, экстрасистолия).

 Гипертрофическая кардиомиопатия, спазм церебральных сосудов, первичная легочная гипертензия, декомпенсированные пороки сердца.

Режим дозирования.

*Для профилактики приступов стенокардии, аритмии и при лечении артериальной гипертонии* назначают внутрь в начальной дозе по 40 - 80 мг 3 раза в сутки (для лекарственных форм обычной продолжительности действия) или по 120 мг (200 или 240 мг) 2 раза в сутки (для пролонгированных форм). При длительном лечении препаратом, особенно артериальной гипертонии, возможен переход на однократное назначение пролонгированной формы препарата. Максимальная суточная доза верапамила составляет 480 мг. Поддерживающую терапию (меньшими, индивидуально подобранными дозами) проводят длительно. Отмечено, что толерантности (снижения или отсутствия эффекта при повторном применении) при применении верапамила (в отличие от органических нитратов и нифедипина) не развивается. Наоборот, антиишемический эффект при регулярном приеме верапамила возрастает. Таблетки, драже или капсулы следует принимать во время или сразу после еды, запивая небольшим количеством воды.

*Для купирования пароксизмальных нарушений ритма или гипертонического криза* верапамил вводят в/в струйно медленно (в течение 2 - 5 мин.) в дозе 5 - 10 мг под контролем АД, ЧСС и ЭКГ. При отсутствии эффекта препарат можно ввести повторно через 20 мин в той же дозе.

*При приступах стенокардии* вводят внутривенно 2-4 мл 0,25% раствора. Можно вводить капельно, предварительно разбавив содержимое ампулы 100-150 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы.

Побочные действия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, асисистолия, атриовентрикулярная блокада II - III ст., брадиаритмическая форма мерцательной аритмии, гипотония, возможно развитие сердечной недостаточности;

*Со стороны ЦНС:* редко - головокружение, заторможенность, головная боль, усталость, нервозность, парестезии в конечностях, повышенная утомляемость;

*Со стороны ЖКТ:* иногда отмечались запоры, тошнота, повышение активности печеночных трансаминаз;

*Прочие*: редко приливы, отеки в области лодыжек, очень редко появление мышечных и суставных болей;

У пожилых пациентов при длительной терапии в очень редких случаях геникомастия, которая проходит с отменой препарата.

Противопоказания.

 Кардиогенный шок.

 Острая фаза неосложненного инфаркта миокарда (с явлениями брадикардии, выраженной гипотонии, левожелудочковой недостаточности).

 Синдром слабости синусового узла.

 АВ блокада II-III степени.

 Синдром Вольфа - Паркинсона - Уайта.

 Артериальная гипотония, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, острая сердечная недостаточность.

 Повышенная чувствительность к препарату.

Передозировка.

*Симптомы:* Незначительное падение артериального давления, шоковая симптоматика, потеря сознания; АV блокада I и II степени с частыми периодами Самойлова - Венкенбаха (с или без ритма АV узла), полная АV блокада с тотальной АV диссоциацией, АV ритм при выпадении функции синусового узла, асистолия, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада.

*Лечение:* промывание желудка рекомендуется во всех случаях, когда прошло менее 12 часов с момента приема препарата, и в более поздние сроки при пониженной моторике желудочно-кишечного тракта (отсутствие кишечных шумов при аускультации желудка). При подозрении на отравление верапамилом показаны индуцированная рвота, отсасывание желудочного и кишечного содержимого при эндоскопическом контроле, промывание желудка, очистительные клизмы.

В качестве специфического антидота может служить в/в введение 10 - 20 мл 10% раствора глюконата кальция (2,25 - 4,5 ммоль). В случае необходимости введение можно повторить или провести дополнительную капельную инфузию (со скоростью 5 ммоль/ч).

Лекарственное взаимодействие.

Верапамил можно с успехом комбинировать с бета-блокаторами, вазодилататорами, тиазидными диуретиками и ингибиторами АПФ при лечении гипертонии и стенокардии, при этом умеренно потенцируется эффект обоих препаратов.

При одновременном применении верапамила и бета-адреноблокаторов, антиаритмических средств, ингаляционных анестетиков повышается риск возникновения брадикардии, АВ блокады, гипотонии, сердечной недостаточности. При одновременном применении верапамила и дигоксина отмечено повышение концентрации дигоксина в плазме крови. В период лечения верапамилом нельзя вводить бета-адреноблокаторы в/в.

Верапамил усиливает эффекты циметидина и карбамазепина; снижает эффект фенобарбитала.

Особые указания.

С осторожностью назначают препарат больным с нарушениями функции печени, при остром инфаркте миокарда. Применение верапамила у беременных и кормящих женщин показано лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможное негативное влияние на плод или ребенка.

. НИФЕДИПИН

Состав и форма выпуска.

Таблетки и капсулы 0,005 и 0,01г. Драже 0,01 г. Таблетки ретард 0,01 0,02 и 0,04 г. Раствор для инфузий 1 мл (0,01 г) в ампулах.

Фармакологическое действие.

Блокатор кальциевых каналов производное дигидропиридина. Коронарорасширяющее средство, вызывающее длительное увеличение коронарного кровотока; обладает гипотензивным спазмолитическим свойством. Купирует спазм и расширяет коронарные и периферические артерии. Снижает периферическое сопротивление, АД, и незначительно - сократимость миокарда, уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде. Может вызвать рефлекторную тахикардию. Улучшает коронарный кровоток, постстенотическую циркуляцию. Практически не обладает антиаритмической активностью.

Фармакокинетика.

После перорального приема быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Концентрация в крови достигает максимального уровня через 1 - 3 часа после приема. Приблизительно 90 % препарата связана с белками плазмы крови. Метаболизируется печенью с образованием нескольких метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Период полувыведения из плазмы - 2 - 4 часа.70 - 80 % препарата выводится с мочой в виде неактивных метаболитов, около15 % с калом.

Показания.

 Ишемическая болезнь сердца: для профилактики (в отдельных случаях купирования) приступов стенокардии;

 Артериальная гипертония различного генеза, гипертонический криз;

 синдром Рейно;

 хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);

 бронхообструктивный синдром (в сочетании с бронхолитиками, для поддерживающей терапии).

Режим дозирования.

*При курсовой антиангинальной и гипотензивной терапии:* назначают внутрь независимо от приема пищи), начиная с 0,01г. При необходимости дозу постепенно увеличивают до 0,02 г 3 - 4 раза в сутки. В последнее время появляются сообщения об осторожном подходе к использованию нифедипина при ИБС из-за возможности возникновения тахикардии при их приеме и соответственно увеличения потребления миокардом кислорода. Поэтому их не рекомендуется применять в случаях появления признаков нестабильности стенокардии, острого инфаркта миокарда, недостаточности кровообращения и, естественно, тахикардии. При этом препараты нифедипина короткого действия рекомендуется назначать в суточной дозе не более 40 мг непродолжительными курсами (3-4 нед).

*Для купирования гипертонического криза или приступа стенокардии:* применяют сублингвально по 1 - 2 таблетки препарата разжевывают и помещают под язык, через некоторое время можно проглотить препарат. После приема препарата рекомендуется находиться в лежачем положении 30-60 мин. При гипотонии применяют в меньших дозах - по 0,01 г 3 раза в день под контролем АД. После достижения терапевтического эффекта больного переводят на поддерживающую дозу - по 0,01 г (10 мг) 3 раза в день.

Побочное действие.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* возможно возникновение выраженной артериальной гипотонии, периферические отеки, тахикардия, редко - усиление приступов стенокардии;

*Со стороны ЦНС:* парестезии в конечностях, тремор, нарушение сна или сонливость;

*Со стороны ЖКТ:* гипертрофический гингивит, диарея, запоры, внутрипеченочный холестаз, повышение активности печеночных трансаминаз;

*Со стороны системы кроветворения:* тромбоцитопения, лейкопения, редко анемия;

*Прочие*: гиперемия лица и кожи верхней части туловища, лихорадка, гипергидроз, миалгии, геникомастия, снижение либидо

Отмечены единичные случаи аллергических реакций (кожный зуд, экзантема).

Противопоказания.

 Кардиогенный шок;

 нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда;

 Выраженная гипотония;

 Выраженный аортальный стеноз, ИГСС;

 Повышенная чувствительность к нифедипину;

 Беременность (первый триместр).

Передозировка.

*Симптомы:* выраженная артериальная гипотония, головная боль, коллапс, тахикардия, угнетение деятельности синусового узла, брадикардия.

*Лечение:* промывание желудка с назначением активированного угля рекомендуется во всех случаях, когда прошло менее 12 часов с момента приема препарата. Однократно, а затем по показаниям рекомендуется в/в введение 10 - 20 мл 10% раствора глюконата кальция или хлорида кальция. При резкой артериальной гипотонии показана в/в инфузия норадреналина, при развитии сердечной недостаточности - строфантина.

Лекарственное взаимодействие.

Комбинированное применение нифедипина и β-адреноблокаторов в большинстве клинических ситуаций эффективно и безопасно, так как приводит к суммации антиангинального и антигипертензивного действия, однако возможно развитие выраженной гипотонии и сердечной недостаточности.

Рациональным с точки зрения усиления гипотензивного эффекта, считают сочетание нифедипина с клофелином, допегитом, диуретиками, каптоприлом.

При одновременном применении нифедипина и препаратов кальция его эффект уменьшается. Под влиянием нифедипина концентрация хинидина в плазме крови значительно снижается, что требует коррекции дозы.

. ДИЛТИАЗЕМ (DILTIAZEM)

Форма выпуска.

Таблетки по 0,03 и 0,06 г (30 и 60 мг); таблетки пролонгированного (длительного) действия (покрытые оболочкой) по 0,09 или 0,12 г (90 или 120 мг).

Фармакологическое действие.

Антагонист ионов кальция, применяемый при стенокардии (в том числе при стенокардии Принцметалла) и гипертензии. Оказывает отрицательное хронотропное действие (уменьшает частоту сердечных сокращений). Может замедлять атриовентрикулярную проводимость и понижать возбудимость атриовентрикулярного узла. Снижает тонус сосудов и общее периферическое сопротивление при гипертонической болезни. Антиангинальное действие связано с уменьшением преднагрузки (снижением конечнодиастолического давления за счет расширения периферических вен и уменьшения притока крови к правому предсердию) на миокард, дилатацией коронарных сосудов и улучшением снабжения сердца кислородом. Обладает также антиаритмической активностью. Дилтиазем и его аналоги по основным клиническим характеристикам занимают промежуточное положение между верапамилом и нифедипином. По действию дилтиазем близок к верапамилу, но несколько сильнее действует на гладкие мышцы сосудов. Сравнительно с нифедипином менее выражены периферическое вазодилататорное действие и рефлекторная тахикардия.

Показания.

Применяют при различных формах ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.

Режим дозирования.

Назначают дилтиазем внутрь. Дозы подбирают индивидуально от 0,03 г (30 мг) 3-4 раза в день до 0,18-0,3 г (180-300 мг) в сутки. Таблетки пролонгированного (длительного) действия назначают по 1 таблетке (иногда по 2 таблетки) 1-2 раза в день.

Побочное действие.

. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта, головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, атриовентрикулярная блокада, отеки нижних конечностей, приливы крови к лицу. Препарат обычно хорошо переносится, но необходим контроль за эффективностью и переносимостью. При недостаточном эффекте добавляют другие препараты.

Противопоказания.

 Гипотония;

 синдром слабости синусового узла;

 атриовентрикулярная блокада II и III степени;

 беременность, период лактации.

Предостережение.

Дилтиазем следует назначать с осторожностью при брадикардии, сердечной недостаточности и кардиогенном шоке. Несовместим с β-адреноблокаторами, усиливает действие гипотензивных препаратов.

. НОРВАСК (NORVASC).

Состав и форма выпуска.

Таблетки по 5 мг и 10 мг амлодипина бесилата.

Фармакологическое действие.

Блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Уменьшает ишемию за счет расширения периферических артериол и главных коронарных артерий и коронарных артериол. Блокатор кальциевых каналов, относящийся к группе дигидропиридинов. Предполагается, что антиангинальный эффект амлодипина обусловлен его способностью расширять периферические артериолы, что приводит к уменьшению общего периферического сопротивления (постнагрузка), рефлекторная тахикардия при этом не возникает. В результате происходит снижение потребности миокарда в кислороде и потребление им энергии. С другой стороны, амлодипин, по-видимому, вызывает расширение коронарных артерий крупного калибра и коронарных артериол как интактных, так и ишемизированных участков миокарда. Это обеспечивает поступление кислорода к миокарду при спазмах коронарных артерий.

Фармакокинетика.

После перорального приема его концентрация в крови достигает максимального уровня через 6 - 12 часов после приема. Приблизительно 97,5 % препарата связана с белками плазмы крови. Равновесная концентрация в плазме достигается через 7 - 8 дней приема препарата в постоянной дозе. Амлодипин метаболизируется печенью. Период полувыведения из плазмы - 35 - 50 часов, что позволяет принимать препарат один раз в сутки. Выводится с мочой как в неизмененном виде (10 %), так и в виде метаболитов (60 %).

Показания.

 Артериальная гипертензия, монотерапия, а также в комбинации с тиазидными диуретиками, альфа-блокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Препарат можно назначать как средство монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами больным, рефрактерным к лечению нитратами или бета-адреноблокатарами в аналогичных дозах.

 ИБС. Показан для лечения как стенокардии напряжения, так и вариантной стенокардии (стенокардии Принцметалла).

Режим дозирования.

При артериальной гипертензии и стенокардии обычно начальная доза препарата составляет 5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции больного, дозу можно увеличить до максимальной - 10 мг. При комбинации с другими препаратами коррекции дозы не требуется

Побочное действие.

Возможны: головные боли, отеки, усталость, сонливость, тошнота, боли в животе, приливы, сердцебиение и головокружение. Реже - кожный зуд, сыпь, одышка, астения, судороги мышц, диспепсия, гиперплазия десен, многоформная эритема. Крайне редко отмечается появление желтухи или изменение уровня печеночных ферментов.

Предостережения.

У больных с нарушенной функцией печени период полувыведения норваска увеличивается, препарат применяют с осторожностью. Препарат не оказывает влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови, в связи с чем может быть назначен больным, страдающим бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Беременным и в период лактации Норваск назначают случаях по жизненно важным показаниям. Безопасность применения амлодипина в периоды беременности и кормления грудью не установлена. Применение в период беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери по мнению врача преобладает над потенциальным риском для плода. Данные о применении у детей отсутствуют.

Лекарственное взаимодействие.

Норваск возможно сочетать с приемом тиазидных диуретиков, альфа-блокаторов, ингибиторов ангиотензин - превращающего фермента, длительно действующих нитратов, нитроглицерина (сублингвально), нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, пероральных гипогликемизирующих препаратов, дигоксина, циметидина, циклоспорина.

# ***Литература***

1. В.И. Метелица "Справочник кардиолога по клинической фармакологии." М. "Медицина" 1987 г.

2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. "АстраФарм Сервис" 1999 г.

. Н.М. Курбат, П.Б. Станкевич "Фармако-рецептурный справочник врача" Минск "Вышейшая школа" 1999 г.

. А.А. Дзизинский "Стенокардия: диагностика и лечение" Иркутск 1992 г.