

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, сопровождающееся стойким повышением АД. Частота АГ среди населения России составляет 30-40%.

Выделяют

- **первичную форму гипертензии** – собственно ГБ (эссенциальная АГ первично не связана с болезнью почек, эндокринной системы, поражением ЦНС и сосудов) и
- **вторичные, или симптоматические формы.**

Системное АД зависит от величины

- **сердечного выброса,**
- **периферического сопротивления сосудов,**
- **ОЦК и вязкости крови.**

На величину **САД** преимущественно влияет

- ударный объем левого желудочка,
- максимальная скорость изгнания крови из него и
- эластичность аорты.

ДАД обусловлено

- ОПСС
- ЧСС.

Пульсовое давление отражает эластичность магистральных артерий.

Снижение АД на 5-6% снижает частоту СС осложнений 20-25%, мозговых инсультов на 35-40%.

Причины, способствующие развитию АГ

- стресс,
 - пищевые традиции: избыток поваренной соли и элементов токсического действия при дефиците калия, магния, кальция;
 - наследственно – конституционные особенности;
- При этом нарушается взаимоотношение прессорных и депрессорных систем организма и истощаются компенсаторные механизмы регуляции АД.

**Диагностические критерии
стратификации риска**

Категория риска	Диагностические критерии
Низкий риск (Риск 1)	I степень АГ, нет факторов риска, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний
Средний риск (Риск 2)	II-III степень АГ, нет факторов риска, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний I-III степень АГ, есть один и более факторов риска, нет поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний
Высокий риск (Риск 3)	I-III степень АГ, есть поражение органов-мишеней ± другие факторы риска, нет ассоциированных заболеваний
Очень высокий риск (Риск 4)	I-III степень АГ ± сахарный диабет ± другие факторы риска, есть ассоциированные заболевания и(или) состояния

Тактика лечения АГ

У больных АГ с низким и средним риском ССЗ лечение начинают с изменения образа жизни

- Отказ от курения и употребления алкоголя (не более 10-20 мл чистого этанола - женщины, 20-30 мл чистого этанола - мужчины);
- Модификация диеты (включение фруктов, овощей, морепродуктов, увеличивающих поступление К, Mg, Ca, ограничение животных жиров);
- низкосолевая диета 4-5 г в сутки (у пожилых до 2 г) снижает АД на 4-5 мм рт. ст., повышает эффективность терапии, солезаменители;
- Аэробные физические нагрузки по 30-45 мин 3-4 раза в неделю (изометрические нагрузки повышают АД);
- Снижение массы тела.

У больных АГ с высоким риском ССЗ медикаментозное лечение начинают немедленно.

- У молодых людей АД снижают до 130/85 мм рт.ст.,
- у пожилых до 140/90 мм рт.ст.,
- при сахарном диабете до 130/80 мм рт.ст., заболеваниях почек с протеинурией до 125/75 мм рт. ст.

Антигипертензивные средства назначают

- в малых дозах, затем в течение недель увеличивают до эффективных;
- комбинируют препараты с разным механизмом действия;
- лечение должно быть постоянным.

Критерии эффективности антигипертензивной терапии:

Краткосрочные (1-6 мес. от начала лечения)

- Снижение систолического и(или) диастолического АД на 10% и более или достижение целевого уровня АД
- Отсутствие гипертонических кризов
- Сохранение или улучшение качества жизни
- Влияние на модифицируемые факторы риска

Среднесрочные (> 6 мес. от начала лечения)

- Достижение целевых значений АД
- Отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложнений
- Устранение модифицируемых факторов риска

Долгосрочные

- Стабильное поддержание АД на целевом уровне
- Отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней
- Компенсация имеющихся сердечно-сосудистых осложнений

Антигипертензивные средства

«первого ряда» при длительном приеме

- Улучшают состояние органов-мишеней – вызывают регресс гипертрофии левого желудочка; гипертрофии и гиперплазии гладких мышц артерий, уменьшают протеинурию и количества креатинина в крови;
- Не угнетают ЦНС;
- Не задерживают натрий и воду;
- Не нарушают обмен углеводов, липидов и мочевой кислоты;
- Не провоцирует подъем АД после отмены.
- Гипотензивное действие продолжается в течение суток и сохраняется физиологический циркадный ритм АД;
- Нормализация утреннего АД (утром чаще возникают инсульт и инфаркт).

КЛАССИФИКАЦИЯ антигипертензивных средств

1. Нейротропные средства (уменьшающие стимулирующие адренергические влияния на ССС) :

а. центрального действия:

- действующие на кору головного мозга: **седативные**;
- на подкорковые структуры: **нейролептики, транквилизаторы**;
- на центры продолговатого мозга: **клофелин, метилдофа, моксонидин**,
а также **сернокислая магнезия, резерпин, анаприлин, нитропруссид натрия**.

б. периферического действия:

- ганглиоблокаторы – **гигроний, бензогексоний, пирилен, пентамин**;
- симпатолитики – **резерпин, октадин**;
- α -1,2-АБл: **тропафен, фентоламин, пирроксан, α -1-АБл – празозин, доксазозин**,
- α , β – адреноблокаторы - **лабеталол**
- β _{1,2} – адреноблокаторы - **анаприлин**;
- β 1 –адреноблокаторы – **метопролол, атенолол, талинолол**
- блокаторы периферических α -1 АР и центральных СТ 5-НТ - **урапидил**

2. Средства, влияющие на РААС:

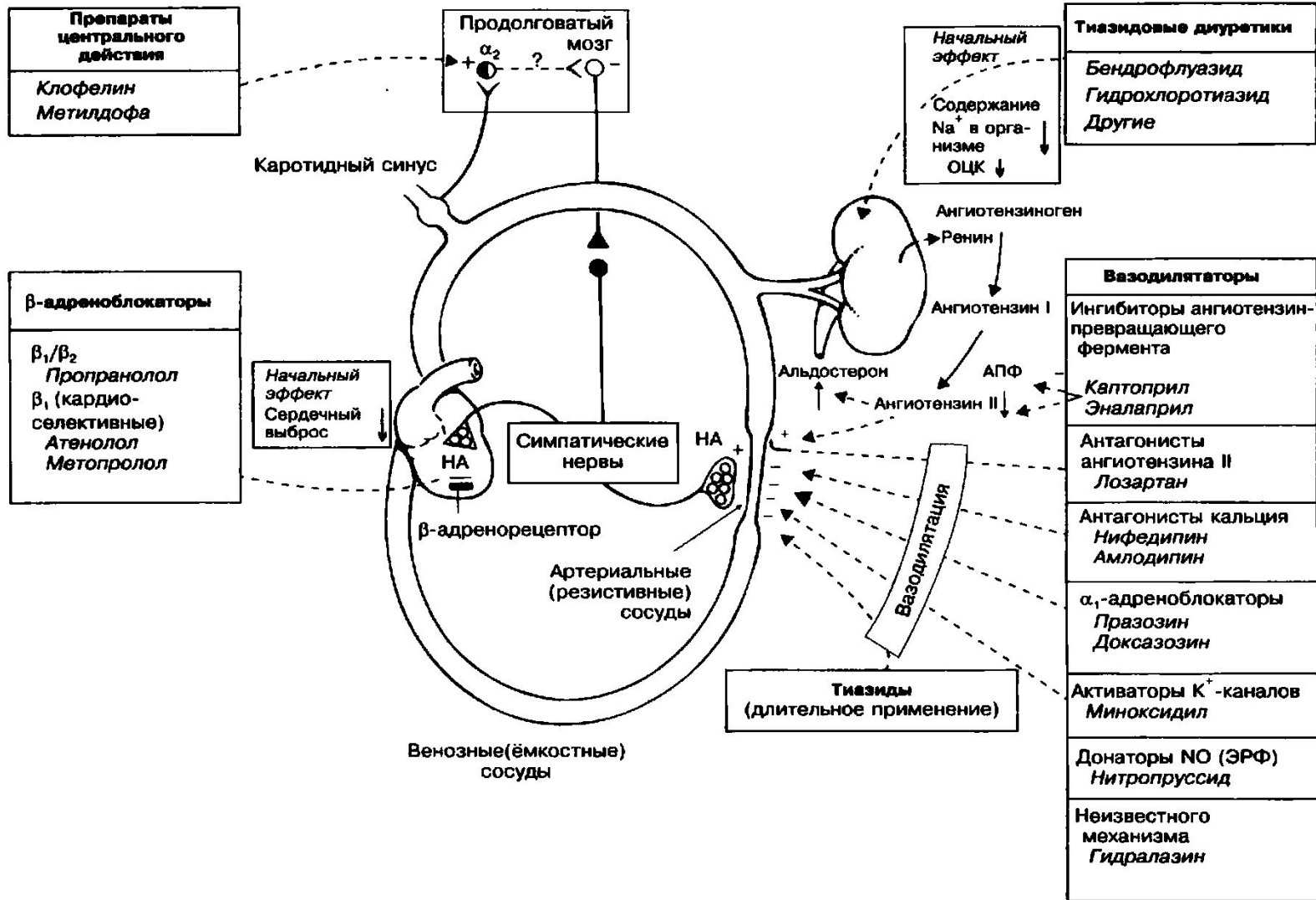
- ИАПФ – **каптоприл, эналаприл, рамниприл, периндоприл, лизиноприл**;
- блокаторы АТ1 ангиотензиновых рецепторов – **лозартан, валзартан**.

3. Мочегонные средства: гипотиазид, фуросемид, спиронолактон

4. Вазодилататоры:

- **Миотропные средства**: артериолярные вазодилататоры – **гидралазин**
артериолярно-венозные вазодилататоры – **натрия нитропруссид**;
прочие: дибазол, папаверин, сульфат магния.
- **Блокаторы кальциевых каналов** – **нифе-, никардипин, дилтиазем**
- **Активаторы калиевых каналов** – **миноксидил, diaзоксид**

15. Лекарственные средства, применяемые при артериальной гипертензии



Антигипертензивные средства центрального нейротропного действия

СДЦ продолговатого мозга регулирует АД при участии пресинаптических имидазолиновых I1 и α 2AR.

Стимуляция I-1 и α -2 AR приводит к уменьшению высвобождения НА к прессорным нейронам.

- эндогенным лигандом I-1P является метаболит аргинина – агмантин.
- I-1 P расположены в
 - гипоталамусе (снижение выделения нейропептида Y, уменьшение глюкозы в крови);
 - продолговатом мозге (тормозящее действие на нейроны СДЦ);
 - каротидных клубочках (увеличение функции);
 - почки, надпочечники (снижение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах, снижение выделения адреналина и норадреналина);
 - поджелудочная железа (усиление выделения инсулина);
 - жировая ткань (усиление липолиза).

Антигипертензивные средства центрального нейротропного действия

Клофелин (клонидин, гемитон, катапрессан) – производное имидазолина.

- **Стимулирует I1 и α2AR** ядер гипоталамуса, солитарного тракта, продолговатого мозга и оказывают тормозящее действие на нейроны СДЦ.
 - Снижение активности СДЦ уменьшает поток спонтанных симпатических импульсов на сердце и сосуды,
 - усиливает тонус блуждающего нерва;
 - возбуждает периферические пресинаптические **α2AR** и уменьшает выделение ренина и НА из варикозных утолщений
- В результате снижается тонус периферических сосудов и работа сердца
↓ ОПСС + ↓ МОС = ↓ АД.

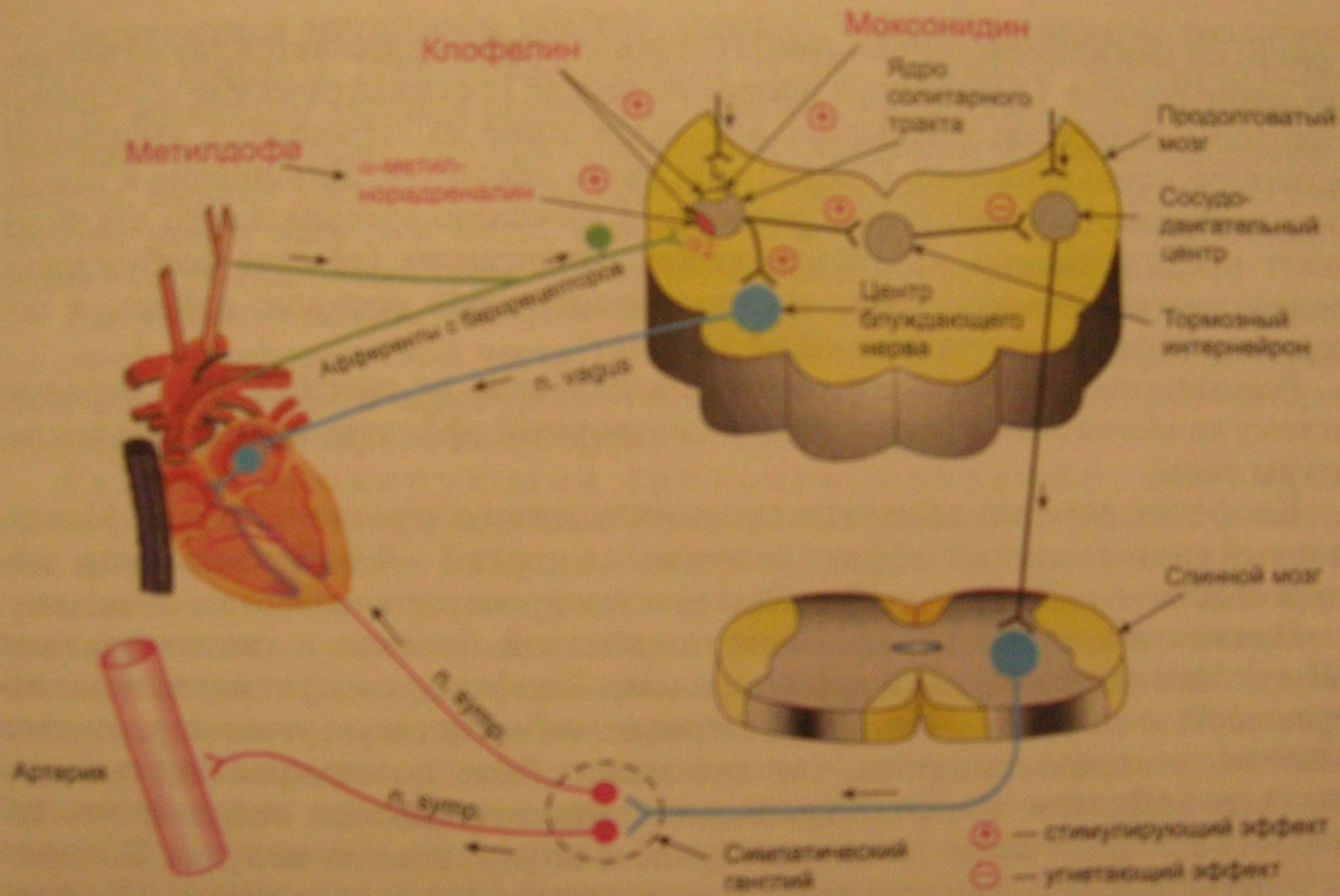


Рис. 14.11. Основная направленность действия гипотензивных средств центрального действия.

новых гипотензивных средств более целенаправленно и способствуют более рациональному применению имеющихся препаратов.

Фармакологические эффекты К. обусловлены нарушением выделения НА, АХ, Д, глутаминовой и аспарагиновой кислот, влияет на различные структуры головного мозга и оказывает:

- **седативное и снотворное действие** (способствуют достижению АГТ действия, но приводит к развитию сонливости, снижению работоспособности, половой функции, депрессиям, обедняет мозговой кровоток);
- **аналгезия**, в дозах не вызывающих снижение АД, увеличивает выделение ЭФ и ЭК, стимулирует α_2 АР А- и С-волокон, задних рогов спинного и продолговатого мозга, ;
- **снижение температуры тела;**
- **повышение аппетита;**
- **снижение секреции слюнных желез, вызывая сухость во рту** (стимулируют альфа-АР и повышают вязкость слюны), **вызывает запоры;**
- **задерживает натрий и воду в организме** (ухудшает почечный кровоток и СКФ, вызывает отеки – это механизм формирования резистентности к клофелину. Для преодоления резистентности клофелин назначают с диуретиками).
- **снижение ВГД;**
- **потенцирование действия средств, угнетающих ЦНС, в том числе и алкоголя**, что нередко используют с криминальными целями;
- **у детей остановка дыхания;**
- в первые 2-3 недели приема **увеличение уровня гормона роста, снижение секреции инсулина;**
- **замедление АВ-проводимости, опасность бронхоспазма** (относительное повышение тонуса блуждающего нерва).

Кроме того, клофелин

- при внутривенном введении может кратковременно (5-10 мин) **повышать АД** из-за преобладания прямого возбуждения α -АР в сосудах над центральным действием;
- **резкое прекращение приема, особенно без «прикрытия» другими гипотензивными средствами, приводит к развитию синдрома отмены:**
 - головной боли,
 - тошноты,
 - тахикардии, аритмий,
 - гипертонического криза,
 - коронарной ишемии.
- Отмена препарата надо проводить постепенно от 10 дней до 1,5 мес.
- Для купирования применяют α - или α -, β - адреноблокаторы.

Отравление клофелином:

- заторможенность, головная боль, слабость
- гипотермия,
- гипорефлексия и гипотония скелетных мышц,
- кратковременная артериальная гипертензия сменяется ортостатической гипотонией,
- брадикардия, АВ-блокада,
- кома

Лечение:

- **интубация трахеи, кислородотерапия;**
- **промывание желудка с активированным углем;**
- **назначение антагонистов** (налоксон, атропин, блокатор Д2-Р - метоклопрамид, блокатор 5HT₃ -рецепторов-ондансетрон);
- **инфузионная терапия;**
- **гемосорбция**

Показания к применению:

- **гипертонический криз - парэнтерально и сублингвально;**
- **АГ курсовое лечение – внутрь;**
- **мигрень (провоцируемая шоколадом и цитрусовыми);**
- **для лечения опиатной, алкогольной абстиненции;**
- **ОУГ («Изоглаукон»);**
- **для обезболивания в хирургии, ортопедии, при инфаркте миокарда, родах;**
- **премедикация наркоза**

Противопоказания:

- **тяжелый атеросклероз сосудов ГМ;**
- **депрессии;**
- **выраженная брадикардия;**
- **слабость синоатриального узла, АВ-блокада 2-3 степени;**
- **артериальная гипотензия;**
- **кардиогенный шок;**
- **ХНКровообращения**
- **профессиональные ограничения**

Фармакокинетика клофелина:

- всасывается в ЖКТ,
- можно вводить парэнтерально,
- максимум эффекта наступает через 1- 2 часа,
- продолжительность до 6-8 часов, назначается 2-4 раза в день, что не всегда удобно.
- выводятся почками в виде метаболитов.

В течение многих лет α_2 -адреномиметик клонидин был ведущим гипотензивным препаратом центрального действия.

Аналогом клофелина является **гуанфацин (эстулик)**, нежелательные эффекты которого выражены слабее, назначают 1 раз в сутки.

Метилдофа (допегит, альдомет)

По теории ложного медиатора

- Метилдофа превращается в ЦНС в α -метилнорадреналин,
 - стимулирует ***11*** и ***\alpha2AP***, снижая активность нейронов СДЦ,
 - уменьшает поток симпатических импульсов на сердце и сосуды;
 - уменьшает выделение ренина;
 - в тканях мозга НА, дофамина и серотонина
-
- В результате \downarrow ОПСС \uparrow МОС \downarrow АД.

Фармакологические эффекты метилдофы

- **седативное** (вызывает вялость, заторможенность, сонливость, депрессии);
- в отличие от клофелина **улучшает мозговой кровоток, у молодых пациентов не снижает сердечный выброс;**
- **задерживают натрий и воду в организме, вызывая отеки** (уменьшает эффективность препарата, для коррекции требует назначения диуретиков);
- аутоиммунная **гемолитическая анемия** (необходим регулярный гематологический контроль!, через 3-6 мес лечения М., иногда требует назначения глюкокортикоидов);
- **гепатотоксичность** (повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит, гипербилирубинемия, некроз печени);
- **гиперпролактинемия** с развитием гинекомастии, галактореи, сексуальных расстройств.
- **ортостатическая гипотензия;**
- **тошнота;**
- **гриппоподобное состояние, повышение температуры тела, головная боль** (связывают с образованием метаболитов);
- **кожная сыпь, волчаночный синдром, положительная проба Кумбса.**

Показания к применению

препарат 2-го ряда, применяют при

- **АГ на фоне беременности**
- **гипертонический криз и расслаивающаяся аневризма аорты (в/в)**

Противопоказания

- **коронарная недостаточность**
- **паркинсонизм**
- **острый гепатит**
- **гемолитическая анемия**

Фармакокинетика метилдофы

- **эффективна при приеме внутрь;**
- **максимум действия наступает через 4-6 часов, продолжается от 4-6 ч. (в/в) до 8-24 ч. (внутри);**
- **выделяется в основном в неизменном виде;**
- **повреждает метаболическую функцию печени.**

Препаратами центрального нейротропного действия нового поколения является **моксонидин (физиотенз, цинт) и рилменидин (альбарел).**

Фармакологические свойства моксонидина.

- меньше клофелина влияет на α -АР.
- является аналогом агмантина, избирательно возбуждает I-1Р ростральной и вентролатеральной области продолговатого мозга и снижает симпатический тонус,
- уменьшает уровень ангиотензина-II, альдостерона и НА;
↓ ОПСС + ↓ МОС (в меньшей степени) = ↓ АД.
- М. почти **не изменяет объем сердечного выброса.**
- Уменьшает потребность сердца в кислороде.
- **предотвращает развитие и уменьшает имеющуюся гипертрофию миокарда.**
- **повышает толерантность к глюкозе,** поступление глюкозы в клетки, усиливает синтез гликогена,
- **гиполипидемическое** действие;
- **не зарегистрировано развития привыкания и развития синдрома отмены.**

Фармакокинетика.

- Моксонидин хорошо (около 90 %) всасывается в ЖКТ.
- Выводится через почки в неизменном виде (в меньшей степени через печень).
- Эффект длится до 24 час., назначают 1 раз в сутки.

Показания к применению моксонидина.

- Гипертоническая болезнь и симптоматическая АГ, особенно в сочетании с сахарным диабетом II типа и ожирением.
- Купирование гипертонических кризов (быстро и полно всасывается и при приеме под язык, 0,4 мг однократно в измельченном виде).

Побочные эффекты

(2-5% больных).

- Редко – ортостатическая гипотензия,
- брадикардия,
- головокружение. Сухость во рту выражена незначительно, встречается только в 7-12 % случаев,
- диспепсические явления (рвота).
- Очень редко отмечается седативный эффект.
- Кожные аллергические реакции

Противопоказания.

- Синдром слабости синусового узла;
- атриовентрикулярная блокада II-III степени;
- брадикардия (менее 50 уд/мин);
- недостаточность кровообращения IV степени;
- нестабильная стенокардия;
- тяжелая почечная недостаточность;
- болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит;
- паркинсонизм, эпилепсия, психическая депрессия;
- Глаукома;
- беременность и лактация
- дети до 18 лет.

Взаимодействие с другими препаратами.

- Усиливает действие других гипотензивных средств.
- Вместе с клофелином усиливает действие алкоголя, седативных и снотворных препаратов, но таких сочетаний в любом случае следует избегать.
- Сочетается с мочегонными средствами.
- Может влиять на действие гипогликемических средств.

β АДРЕНОБЛОКАТОРЫ.

Анаприлин создан в 1964 году **Джеймсом Уайтом Блэком.**

Их достоинством является сочетание **гипотензивного, антиангинального и антиаритмического эффектов.**

При АГ β-АБ относятся к числу **препаратов 1-го ряда**, особенно у молодых пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения.

ПРЕПАРАТЫ;

β_{1,2} АБ:

Пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал)

Окспренолол (тразикор)

Пиндолол (вискен)

Надолол (коргард)

Клиническое значение имеет блокада β₁-АР

β₁ АБ (препараты кардиоселективного действия)

Ацебутолол (сектраль, ацекор))

Атенолол (атенолан, бетадур, тенормин)

Бетаксоллол (локрен)

Бисопролол (бисогамма, конкор)

Метопролол (беталок, вазокардин, карвитон,эгилок)

Практолол

Талинолол (корданум)

Целипролол – *частичный агонист β₂АР, оказывает миотропное спазмолитическое действие*

Флестолол *сверхкороткого действия, применяют в неотложной*

Эсмолол *кардиологии*

Небиволол (небилет)- расширяет сосуды, освобождая NO из эндотелия, как вазодилататор, снижает уровень триглицеридов; нормализует чувствительность тканей к инсулину у больных с СД 2 типа.

КЛАССИФИКАЦИЯ β АДРЕНОБЛОКАТОРОВ по продолжительности действия.

***ПРЕПАРАТЫ* длительного действия (период полуэлиминации –6-24 часа)**

Атенолол

Бетаксолол

Бисопролол

***ПРЕПАРАТЫ* средней длительности действия (период полуэлиминации –3-6 часа)**

Пропранолол

Метопролол

Целипролол

***ПРЕПАРАТЫ* короткого действия (период полуэлиминации –1-4 часа)**

Ацебутолол

***ПРЕПАРАТЫ* сверхкороткого действия (период полуэлиминации –9 мин)**

Флестолол

эсмолол

β-адреноблокаторы ослабляют влияние симпатической нервной системы и циркулирующего в крови адреналина на различные органы.

Препараты данной группы **снижают АД** за счет:

- Ослабления влияния СНС и циркулирующего адреналина на сердце и **уменьшения ССС и ЧСС, УО и МОС;**
- **вторичного** уменьшения тонуса сосудов и ОПСС, эффект возникает постепенно за счет
- **уменьшения высвобождения НА** из симпатических нервных окончаний;
- **уменьшения секреции ренина в почках;**
- **центрального действия β-адреноблокаторов (уменьшения симпатических влияний);**
- **NB!!! первоначально тонус сосудов может даже повыситься**, так как при блокаде β-АР преобладают констрикторные влияния с α-АР).
- **Умеренного мочегонного действия** вследствие торможения канальцевой реабсорбции натрия.

$$\downarrow\downarrow\text{МОС} + \downarrow\text{ОПСС} = \downarrow\text{АД}$$

β -блокаторы подразделяются по наличию или отсутствию **внутренней симпатомиметической активности.**

Имеется у

- ацебуталола (сектраля),
- талинолола (корданума).
- пиндолола (вискена),
- окспренолола (**тразикора**),

Благодаря особому взаимодействию с β -адренорецепторами (стимуляции их активных центров до физиологического уровня) эти препараты **в покое практически не уменьшают ЧСС и ССС, а их блокирующее влияние проявляется лишь при повышении уровня катехоламинов – при эмоциональных или физических нагрузках.**

Фармакокинетика.

β-адреноблокаторы различаются по способности растворяться в липидах.

Липофильные проникают в ЦНС и могут вызывать сонливость, вялость, заторможенность, метаболизируются печенью (не следует назначать больным с нарушением ее функции).

- Метопролол (беталок),
- пропранолол (анаприлин),
- окспренолол (тразикор) ,

Гидрофильные не проникают через ГЭБ и не вызывают побочных эффектов со стороны ЦНС; выделяются почками (не назначать при почечной недостаточности).

- Атенолол (тенормин),
- ацебуталол (сектраль),
- Пиндолол (вискен) занимает промежуточное положение.

Показания к применению.

- **ГБ и симптоматические АГ, особенно при гиперкинетическом типе кровообращения**

Особенности назначения.

- **Гипотензивный эффект достигает максимума в течение 1-2 недель.**
- **Отмена β -абл должна производиться постепенно, со снижением дозы в течение 1-1,5 недель, для уменьшения синдрома отмены.**
- **NB!!!** В современных условиях **преимущество отдается β -блокаторам кардиоселективного действия (β_1 -АБ)** как более безопасным и эффективным;

- **ИБС**
- **синусовая тахикардия, мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия**
- **гипертрофической кардиомиопатии,**
- **тиреотоксикозе (особенно при аллергии на мерказолил), мигрени, паркинсонизме.**
- **глаукома.**

Побочные эффекты.

- **Выраженная брадикардия,**
- **нарушение АВпроводимости,**
- **развитие СН (особенно для препаратов без внутренней симпатомиметической активности).**
- **Бронхиальная обструкция, неизбирательно блокирующих β -адренорецепторы).** (особенно для
- **устоляемость, снижение внимания, головная боль, нарушения сна, состояние возбуждения или депрессия, импотенция**
- **Ухудшение холестерина обмена.**
- **Гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе.**
- **Повышение уровня мочевой кислоты в крови.**
- **Спазм сосудов нижних конечностей**
- **Диспепсические явления.**
- **Повышение тонуса матки и брадикардия у плода при беременности.**
- **Редко вызывают аллергические реакции, конъюнктивит, слипчивый перитонит.**

Взаимодействия с другими препаратами.

Рациональные комбинации.

- **α -адреноблокаторами,**
- **нитратами**(особенно при сочетании АГ с ИБС; при этом усиливается гипотензивное действие, а брадикардия, вызываемая β -блокаторами, нивелируется тахикардией, вызываемой нитратами).
- **с мочегонными средствами** (действие последних усиливается за счет угнетения β -АБ высвобождения ренина в почках).
- **ингибиторами АПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов.**

Допустимые комбинации.

- Можно сочетать β -блокаторы в невысоких дозах с теми БКК из группы дигидропиридинов (нифедипин.).

Нерациональные и опасные комбинации.

- **с БКК (группы верапамила)**, поскольку при этом потенцируется уменьшение ЧСС и ССС ухудшение АВ проводимости; возможны чрезмерная брадикардия и гипотензия, АВ блокада, острая левожелудочковая недостаточность.
- **с симпатолитиками** — резерпином и октадином, из-за ослабления симпатических влияний на миокард.
- **с сердечными гликозидами** (усиливается риск брадиаритмий, блокад и даже остановки сердца),
- **с прямыми М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами**,
- **трициклическими антидепрессантами** (имипрамин) по тем же причинам.
- **с инсулином и пероральными сахароснижающими средствами** развивается чрезмерный гипогликемический эффект.
- β -блокаторы ослабляют действие салицилатов, бутадиона, антитромботическое действие непрямых антикоагулянтов (неодикумарина, фенилина)..

Альфа,бета-адреноблокаторы – *лабеталол (трандат), карведилол, проксодолол*

Артериальное давление снижается в основном за счет снижения ОПСС, в меньшей степени за счет уменьшения МОС.

Уменьшает активность ренина.

Применение: быстро купирует гипертонический криз, в том числе и при феохромоцитоме

Противопоказания: бронхиальная астма, АВ-блок, беременность.

Препараты миотропного действия.

Активаторы К-каналов

(миноксидил, diaзоксид, никорандил, пиноцидил)

открытие К-каналов

К⁺ выходит из клетки

гиперполяризация мембраны,

нарушение открытия потенциал-зависимых Са-каналов,

снижение поступления Са²⁺ в клетку

снижение тонуса сосудов

уменьшение ОПСС

снижение АД.

Показания к применению.

- Злокачественная гипертензия
- М. – увеличивает рост волос, связано с мощным раскрытием сосудов кожи головы, применяют при кругловидном облысении, местно (Ригейн),
- Вводят внутрь, действует до 1 суток.

Побочные эффекты:

- увеличивают выброс ренина
- вызывает задержку воды и натрия, отеки,
- боли за грудиной,
- сердечная недостаточность при перегрузке объемом,
- гипертрихоз (гирсутизм)

Диазоксид (эудемин)

- вводят в/в и внутрь, действие быстрое и выраженное при в/в введении
- действуют 12-18 ч,
- применяются для купирования кризов,
- угнетает работу сердца.

Побочные действия:

- гипергликемия,
- увеличение концентрации мочевой кислоты (для систематического применения не пригоден),
- отеки,
- тахикардия.

Апрессин (гидралазин) – оказывает прямое миотропное действие,

- ограничивает поступление кальция из вне- и внутриклеточных депо;
- снижение активности дофамингидролазы, превращающей дофамин в НА,
- расширяет артериолы и мелкие артерии □ снижает ОПСС и АД;
- снижает агрегацию тромбоцитов и риск тромбообразования;
- Увеличивает Ч и ССС, повышает потребность в кислороде.

Показания:

- АГ
- гипертонические кризы

Побочные эффекты:

- тахикардия,
- покраснение лица, головные боли,
- волчаночный синдром, анемия, лейкопения, желтуха,
- Увеличивает секрецию ренина, вызывает вторичный гиперальдостеронизм, задержку натрия и воды и отеки.

Натрия нитропруссид – мощный артерио-венозный периферический вазодилататор.

Действие перепарата обусловлено -NO □ активирует гуанилатциклазу □ увеличивается количество ц-ГМФ □ уменьшает вход Ca □ расслабление сосудов, как резистивных □ уменьшается ОПСС,

емкостных □ депонируется кровь □ снижается ОЦК и АД.

- эффективен при в/в введении,
- начало действия 2-3 м.,
- продолжительность действия 5-15 м, на свету разлагается (темнеет),
- применяется для купирования криза, СН, феохромоцитоме.

Побочные эффекты

- слабость,
- смазанная речь,
- гиперрефлексия, судороги,
- гипотония, тахикардия,
- кома,

Разные сосудорасширяющие средства: Папаверина гидрохлорид, дибазол, дротаверин (но-шпа).

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Производные дигидропиридина (группа нифедипина)

I поколение

- нифедипин (коринфар, фенигидин, адалат, кордафен, кордафлекс) длительного действия – нифедипин ретард и нифедипин GITS (непрерывного действия)

II поколение

- амлодипин (норваск, нормодипин, стамло, амловас, амлодис)
- исрадипин (ломир)
- лацидипин (лаципил)
- фелодипин (плендил)
- никардипин (нердипин, локсен)
- нитрендипин (нитрепин, байпресс, люсопресс)
- нимодипин (нимотоп)

преобладает влияние на гладкие мышцы сосудов, меньше влияют на проводящую систему и сократимость миокарда;
нимодипин оказывает преимущественное влияние на сосуды головного мозга и применяется при нарушениях мозгового кровообращения

Производные бензотиазепина (группа дилтиазема)

I поколение

дилтиазем (дилзем, дилтиазем SR)

II поколение

клентиазем

примерно в равной мере влияют на сердце и на сосуды, но несколько слабее, чем группа нифедипина

Производные фенилалкиламина (группа верапамила)

I поколение

верапамил (изоптин, финоптин)

верапамил SR замедленного действия

II поколение

галлопамил (**прокорум**)

У препаратов данной группы **сильно выражено влияние на проводящую систему** сердца (на синусовый узел, где деполяризация зависит от входа кальция, и на предсердно-желудочковый узел, где имеет значение вход кальция и натрия; они практически не влияют на проводящую систему желудочков, где деполяризация обусловлена входом натрия). Отчетливо уменьшают препараты **сократимость миокарда, а действие на сосуды выражено гораздо слабее.**

Производные дифенилпиперазина (группа циннаризина)

I поколение

циннаризин (**стугерон**)

II поколение

флунаризин (**номигрейн**)

оказывают избирательное действие **на сосуды головного мозга**, поэтому применяются в основном при нарушениях мозгового кровообращения, мигрени, вестибулярных расстройствах; мало влияют на сосуды других бассейнов и на сердце

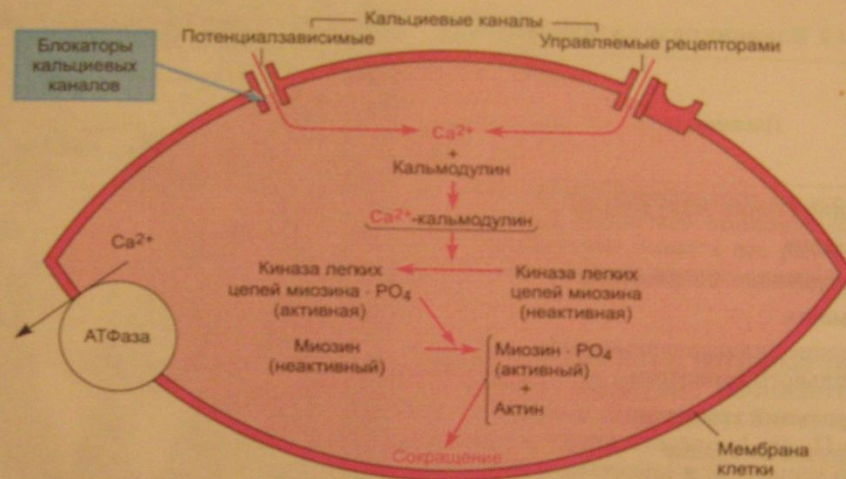


Рис. 14.8. Локализация действия блокаторов кальциевых каналов в гладких мышцах артерий.

Антиангинальный эффект блокаторов кальциевых каналов обеспечивается также выраженным расширением коронарных сосудов (в результате снижения поступления ионов кальция в гладкие мышцы сосудов), что повышает доставку к сердцу кислорода (схема 14.3). Блокаторы кальциевых каналов улучшают субэндокардиальный кровоток и, возможно, увеличивают коллатеральное кровообращение.

Фенигидин (нифедипин, адалат, коринфар) вызывает выраженное расширение коронарных сосудов, снижает артериальное давление. На сердце оказывает небольшое отрицательное инотропное действие, однако компенсируется рефлекторной тахикардией и поэтому не проявляется. Поэтому для фенигидина основой антиангинального эффекта является расширение коронарных сосудов. Кроме того, имеет значение уменьшение потребности в кислороде на сердце, что уменьшает его потребность в кислороде. Основным механизмом —

В мембранах клеток связываются с L-потенциалзависимыми кальциевыми каналами, по которым ионы кальция поступают во внутриклеточное пространство в сердечной мышце, проводящей системе сердца, гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также в гладких мышцах бронхов, ЖКТ, МПС, матки, тромбоцитах.

Фармакологические эффекты:

- **расслабление гладких мышц сосудов, что ведет к снижению ОПСС** уменьшению пост- и преднагрузки на сердце, улучшению коронарного и церебрального кровотока, микроциркуляции, снижению давления в малом круге кровообращения;
- **уменьшение сократимости миокарда**, что способствует **снижению МОС** и уменьшению потребности сердца в кислороде;
- **мочегонное действие** за счет угнетения реабсорбции натрия
 $\downarrow \text{ОПСС} + \downarrow \text{МОС} = \downarrow \text{АД}$
- **расслабление мускулатуры внутренних органов** (спазмолитический эффект);
- **замедление автоматизма клеток синусового узла**, угнетение эктопических очагов в предсердиях, снижение скорости проведения импульсов по атриовентрикулярному узлу (антиаритмическое действие);
- **торможение агрегации тромбоцитов и улучшение реологических свойств крови**, что важно для антиангинального действия, лечения болезни или синдрома Рейно.

Достоинства БКК

- **метаболически нейтральны** – нет неблагоприятного влияния на обмен углеводов, липидов, мочевой кислоты, что выгодно отличает эти препараты от β -адреноблокаторов, тиазидовых диуретиков;
- **улучшают выделительную функцию почек;**
- **не повышают тонус бронхов** (в отличие от β -АБл) рекомендуются при сочетании АГ с бронхообструктивными заболеваниями;
- **не снижают умственную, физическую и сексуальную активность** пациентов
- **не вызывают психическую депрессию**, оказывают антидепрессивное действие
- **уменьшают гипертрофию левого желудочка** (препараты II поколения)
- **хорошо переносятся пожилыми пациентами и улучшают качество жизни больных**

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БКК

- **гипертоническая болезнь и симптоматическая артериальная гипертония.** Нифедипин рекомендуется при гипертонических кризах (1 таблетка под язык, можно разжевать);
- **стенокардия напряжения, стенокардия Принцметала.** Если стенокардия сочетается с брадикардией, АВ блокадой, выраженной АГ, предпочтительно назначение препаратов группы нифедипина, особенно длительно действующих. Если же стенокардия сопровождается наджелудочковыми нарушениями ритма, тахикардией, то предпочтительны препараты группы верапамила (особенно прокорум) или дилтиазема.
- **Наджелудочковая (синусовая) тахикардия,** экстрасистолия, трепетание и мерцание предсердий (предпочтительны препараты из группы верапамила).
- **Острые нарушения мозгового кровообращения (особенно производные дигидропиридина, препарат выбора - НИМОТОП).** Хроническая цереброваскулярная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия, вестибулярные расстройства, укачивание в транспорте, мигрень (особенно стугерон, номигрейн).
- **Гипертрофическая кардиомиопатия**
- **Болезнь и синдром Рейно (производные дигидропиридина).**

Есть более узкие и менее известные показания к назначению БКК:

- профилактика холодового бронхоспазма,
- лечение заикания (т.к. эти препараты устраняют спастическое сокращение диафрагмы)
- Циннаризин (стугерон) обладает антигистаминным свойством и может применяться при аллергических реакциях немедленного типа – кожного зуда, крапивницы.
- в комплексном лечении болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, старческого слабоумия, алкоголизма.

Побочные эффекты и осложнения

(для группы нифедипина обусловлены в основном периферической вазодилатацией, а в группы верапамила преобладают побочные эффекты, вызванные влиянием на сердце).

- **Головная боль, головокружение; покраснение лица, чувство жара («приливы»), особенно в начале лечения, резкое снижение АД.**
«Приливы» обычно вызывает нифедипин.
- **Отеки ног в области стоп и лодыжек, рук в области локтей.**
- **Брадикардия** (особенно в ответ на верапамил).
- **Рефлекторная тахикардия в ответ на снижение тонуса сосудов** (особенно для нифедипина). *Препараты группы дигидропиридинов II поколения, обладающие длительным действием (особенно амло-, лацидинин), не вызывают тахикардию.*
- **Запоры** (чаще дает верапамил); редко – повышение активности трансаминаз в крови, желтуха, урежение мочеиспускания. Кожная сыпь.
- Изредка БКК могут вызывать развитие или усиление имеющегося **паркинсонизма** (особенно опасна в этом отношении группа циннаризина),
- **сердечную недостаточность** (особенно при передозировке или нерациональных сочетаниях с другими препаратами).

Особенности фармакокинетики

- БКК можно вводить внутрь, сублингвально и парентерально.
- Практически все БКК хорошо (более 90 %) всасываются из ЖКТ,
- при первом прохождении через печени разрушаются (пресистемная элиминация).
- Только метаболиты верапамила и дилтиазема фармакологически активны (остальные БКК разрушаются с образованием неактивных метаболитов).

Средства, влияющие на РААС.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ИАПФ)

Первый препарат данной группы (каптоприл) появился около 30 лет назад

I поколение – каптоприл (капотен)*

II поколение – эналаприл (энам, ренитек)

квинаприл (аккупро)

лизиноприл (диротон, привинил, лизорил)*

рамиприл (тритаце)

периндоприл (престариум)

моксиприл (моэкс)

фозиноприл (моноприл)

цилазаприл (инхибейс)

Имеются также готовые комбинации ингибиторов АПФ с тиазидовыми диуретиками – например, каптоприла с гидрохлортиазидом (капозид), эналаприла с гидрохлортиазидом (энап-Н, энап-НЛ), с индапамидом (нолипрел).

**Из всех препаратов только каптоприл и лизиноприл угнетают АПФ непосредственно сами, а остальные являются «пролекарствами», т.е. превращаются в печени в активные метаболиты, которые и угнетают фермент.*

Механизм антигипертензивного действия. Ингибиторы АПФ нарушают образование самого мощного вазоконстриктора - ангиотензина-II:



В результате снижения образования ангиотензина-II ослабляются его

- **прессорное действие на сосуды;**
 - **активация симпатической нервной системы;**
 - **гипертрофия кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов;**
 - **повышенное образование альдостерона в надпочечниках, задержка натрия и воды;**
 - **усиленная секреция вазопрессина, АКТГ, пролактина в гипофизе;**
- Функцией АПФ является не только образование ангиотензина-II, но и разрушение брадикинина, сосудорасширяющего вещества, поэтому при угнетении АПФ
- **накапливается брадикинин и понижается тонус сосудов;**
 - **уменьшается разрушение натрийуретического гормона.**

В результате действия ингибиторов АПФ

- **↓ ОПСС;**
- **снижается пред- и постнагрузка на миокард;**
- **усиливается кровоток в сердце, головном мозге, почках;**
- **умеренно увеличивается диурез;**
- **уменьшается гипертрофия миокарда и стенки сосудов (ремоделирование).**

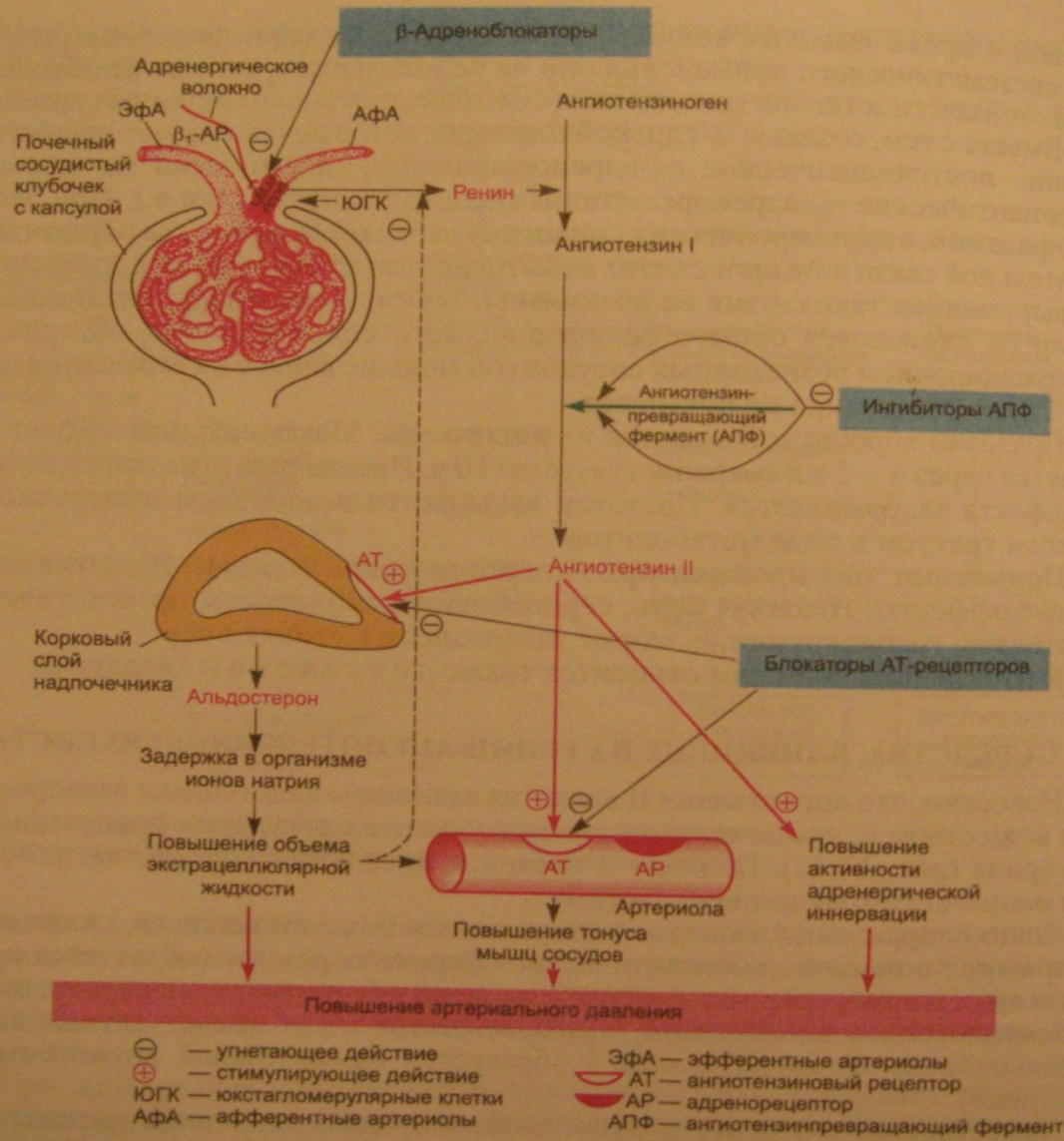


Рис. 14.12. Значение ренин-ангиотензиновой системы в регуляции артериального давления и локализация действия ряда гипотензивных средств.

Каптоприл

Рис. 14.13. ↑ — повышение

влияния н
нус резис
рение вен
что приво
объема эк
шего пер
ных сокр
няться пр
След
(кининаз
сосудора
вует выс
лазамент

Показания к применению.

- эссенциальная и реноваскулярная гипертензия;
- систолическая форма хронической сердечной недостаточности;
- диабетическая нефропатия,

Моэксиприл повышает плотность костной ткани, показан при остеопорозе, особенно женщинам в менопаузе.

Периндоприл способствует уменьшению синтеза коллагена, склеротических изменений миокарда.

У ИАПФ :

- отсутствует синдром отмены;
- не угнетают ЦНС, половую функцию;
- уменьшают гипертрофию левого желудочка (фактор риска ИБС)
- не влияют на обмен углеводов
- повышают качество жизни больных АГ

Фармакокинетика.

- хорошо всасываются в ЖКТ, принимают *per os*, лизиноприла и эналаприла (вазотек) - парэнтерально.
- у каптоприла короткая продолжительность действия, назначают 3-4 раза в день (за 2 часа до еды); ИАПФ II поколения имеют бóльшую активность и продолжительность действия (назначают 1 раз в день, независимо от приема пищи);

Побочные эффекты

После первых приемов препарата может развиваться

- **головокружение**
- **рефлекторная тахикардия** (особенно у каптоприла)
- **диспепсия** в виде незначительной сухости во рту, изменения вкусовых ощущений, рвота, боли в животе, понос, запор
- **повышение активности печеночных трансаминаз**
- **сухой кашель**, не поддающийся коррекции (особенно часто на каптоприл вследствие наличия сульфгидрильных групп и накопления брадикинина, который сенсibiliзирует рецепторы кашлевого рефлекса), преобладает у женщин
- **кожная сыпь, зуд, набухание слизистой оболочки носа (каптоприл)**
- **гиперкалиемия и протеинурия** (при исходном нарушении функции почек).

Противопоказания.

- **гиперкалиемия** (уровень калия в плазме крови более 5,5 ммоль/л),
- **стеноз (тромбоз) почечных артерий**
- **нарастающая азотемия,**
- **беременность** (2 и 3 триместры из-за риска тератогенного действия) и **лактация**
- **лейкопения, тромбоцитопения** (особенно для каптоприла).

Рациональные комбинации ИАПФ

- С БКК;
- β -адреноблокаторами;
- фуросемидом, тиазидовыми диуретиками;
- с α -адреноблокаторами;
- При сердечной недостаточности с сердечными гликозидами.

Нерациональные и опасные комбинации.

- с препаратами калия;
- калийсберегающими диуретиками;
- глюкокортикоиды и НПВС ^{т.к.} эти средства нарушают синтез ПГ, через которые действуют БК.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

Первым препаратом был **саралазин**, созданный более 30 лет назад, в настоящее время **не применяется**,

Синтезированы удобные в применении **непептидные ингибиторы АР:**

- **лозартан (козаар)**, созданный в 1988 г
- **валзартан**,
- **иберзартан**

Снижают активность РААС

- **препятствуют** влиянию ангиотензина-II на рецепторы АТ 1 в сосудах, сердце, почках и других органах и **устраняют его эффекты**.

Основной эффект – гипотензивный.

- **Уменьшают** прессорное действие АТ-II
- **снижают ОПСС и уменьшают** постнагрузку на миокард и **давление в малом круге кровообращения**.

Применяют в лечении АГ и при хронической сердечной недостаточности.

- **действует длительно (около 24 часов)**, поэтому назначается 1 раз в сутки (независимо от приема пищи).
- **Гипотензивное действие** его развивается в течение **5-6 ч, максимум через 3-4 недели** лечения.
- **выведение препарата и его метаболитов через печень (с желчью)**, поэтому **даже при почечной недостаточности он не кумулирует** и может назначаться в обычной дозировке, но при патологии печени дозы необходимо **уменьшать**.
- **Метаболиты лозартана снижают** уровень мочевой кислоты в крови, который нередко **повышают диуретики**.

Показания.

- Гипертоническая болезнь (особенно при плохой переносимости ингибиторов АПФ),
- реноваскулярная артериальная гипертензия;
- Хроническая сердечная недостаточность.

Побочные эффекты.

- головокружение, головная боль;
- ортостатическая гипотензия, тахикардия (зависят от дозы);
- гиперкалиемия, повышаться активность трансаминаз;
- сухой кашель очень редко;
- тератогенное действие.

Противопоказания.

- **Беременность и лактация,**
- детский возраст.
- **заболевания печени** с нарушением функции (даже в анамнезе)

Взаимодействия с другими препаратами.

Блокаторы АТР несовместимы с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками (угроза гиперкалиемии).

Действие **сульфата магния** зависит от пути введения:
при парэнтеральном введении оказывает

- антигипертензивное,
- противосудорожное,
- наркотное,
- седативное действие (в зависимости от дозы)
- токолитическое.

Антигипертензивное действие обусловлено:

- седативным эффектом, связанным с влиянием на кору,
- снижением активности СДЦ,
- ганглиоблокирующим,
- прямым миотропным действием на сосуды.

Показания

- гипертонический криз,
- эклампсия беременных.

Опасности:

нарушают нервно-мышечную передачу, может привести к остановке дыхания

При введении внутрь

- солевое слабительное – увеличивает осмотическое давление в кишечнике.
- желчегонное действие.

Ганглиоблокаторы
пентамин, бензогексоний, гизроний, пирилен

ПФР и механизм антигипертензивного действия.

В терапевтических дозах по типу конкурентного антагонизма с АХ избирательно блокируют Н-холинорецепторы.

Антигипертензивное действие связывают с блокадой симпатических ганглиев и уменьшением потока симпатических импульсов на сердце и сосуды.

- **снижают тонус резистивных сосудов, уменьшают ОПСС и постнагрузку;**
- **снижают тонус емкостных сосудов, увеличивает депонирование в них крови и уменьшает ОЦК.**
- **снижает работу сердца (уменьшение симпатических влияний, ГДРМ) и уменьшает МОС.**
- **снижение ОПСС, МОС и ОЦК = снижение АД.**

Высоко эффективны, могут уменьшать не только повышенное АД, но и нормальное АД (применяются для управляемой гипотонии).

Показания к применению

Для лечения АГ используются редко.

- **управляемая гипотония (гигроний);**
- **для купирования кризов;**
- **при резистентности к другим лекарственным средствам;**
- **Следует избегать лечения курсами, ГБ имеют большие колебания индивидуальной переносимости, поэтому в первый раз их назначают в условиях стационара.**

Побочные эффекты.

- **ортостатическая гипотония и коллапс** (после приема ГБ следует лежать 2 ч.).
- сухость во рту
- дисфагия, дизартрия
- задержка мочеиспускания
- паралитический илеус, запоры
- снижение остроты зрения (паралич аккомодации, расширение зрачка)

Противопоказания.

- Абсолютное – феохромоцитома
- ЗУГ
- артериальная гипотензия
- выраженный атеросклероз, тромбоз
- недавно перенесенные инфаркт миокарда ишемический инсульт
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность
- беременность (пахикарпин)
- пациенты старше 60 лет (риск усиления тромбообразования)

Симпатолитики – резерпин, октадин.

ПФР и механизм антигипертензивного действия.

- Нарушают обратный захват, связывание и депонирование моноаминов и истощают лабильную фракцию НА в везикулах окончаний СНС;
- уменьшают симпатические влияния на сердце и сосуды, преобладает тонус ПНС.
- уменьшают выделение ренина;
- снижается тонус сосудов и ОПСС;
- уменьшается ЧСС и ССС, что ведет к снижению МОС;
- снижение ОПСС + МОС = снижение АД.
- оказывает седативное действие (резерпин).
- вызывают задержку воды и натрия в организме (рациональна комбинация с диуретиками).
- Стойкое снижение АД при использовании Р. наблюдается через 1-3 дня и сохраняется в течение 2-3 недель после отмены.

Показания к применению.

- **Резерпин** малоэффективное АГТС, используют в начальной стадии эссенциальной гипертензии, сочетающейся с синусовой тахикардией, нервно-психическими расстройствами, при гипертиреозе.
- **Октадин** эффективен при любом течении заболевания

Побочные эффекты.

- сонливость, депрессии, паркинсонизм, импотенцию, гинекомастию, снижение фертильности, связанные с усилением выделения пролактина гипофизом (резерпин).
- ортостатический коллапс (октадин)
- гиперацидное состояние, язвеногенное действие, диарею, набухание слизистых оболочек носа, бронхоспазм,
- отеки, брадикардия, замедление АВ –проводимости, снижают коронарный, мозговой, почечный кровоток.
- У детей угнетает безусловные рефлексы (сосания, глотания), дыхание.

Альфа 1,2-адреноблокаторы фентоламин, тропafen, пирроксан

- блокируют рецепторы и передачу сосудосуживающих импульсов;
- вызывает снижение тонуса сосудов, ОПСС и АД (действуют преимущественно на артериолы и капилляры);
- расширяют вены и снижают преднагрузку и давление в малом круге кровообращения;
- из-за кратковременного действия применяют только при гипертонических кризах и для лечения и диагностики феохромоцитомы (в/в введение 0,5% Ф. или 1% Т – вызывает снижение АД на 35/20 мм рт. Ст. через 2-5 мин с восстановлением через 15-20 мин).

Побочные эффекты:

- ортостатическая гипертензия;
- рефлекторная тахикардия, повышение потребления миокардом кислорода;
- головокружения;
- покраснение и зуд кожи;
- набухание слизистой оболочки носа;
- тошнота, рвота, понос, обострение ЯБЖ;
- бронхоспазм.

α1 – адреноблокаторы
Празозин (минипресс), доксазозин (кардура), теразозин

- селективные блокаторы постсинаптических α₁-АР, не нарушают механизм обратной отрицательной связи, не увеличивают ЧСС и повышения потребности миокарда в кислороде, можно применять при ИБС и ХСН;
- снижают тонус резистивных и емкостных сосудов, что приводит к снижению ОПСС, ОЦК и АД;
- уменьшает пре- и постнагрузку на сердце, давление в бассейне легочной артерии и желудочках сердца;
- обладает гипохолестеринемическим действием;
- уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Показания к применению.

- АГ при сочетании с аденомой предстательной железы;
- сердечная недостаточность.

Побочные эффекты:

- ортостатическая гипотензия – «феномен первой дозы»;
- Ранняя (3-4 дня) и поздняя толерантность (несколько недель);
- диспептические явления;
- сухость во рту;
- головная боль, головокружения;
- сердцебиения;
- сонливость;
- отеки.

ПРЕПАРАТЫ для купирования ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

Нитропруссид натрия	0,25-10 мкг/(кг-мин) в/в инфузия	Немедленное / 2-5 мин
Нитроглицерин	5-100 мкг/мин, в/в инфузия	2-5 мин/3-5 мин
Эналаприлат	1,25-5 мг каждые 6 ч, в/в	15-30 мин / 6 ч
Гидралазина гидрохлорид	10-20 мг в/в, инфузия 10-50 мг в/м	10-20 мин 20-30 мин / 3-8 ч
Диазоксид	50-300 м г в/в, болюс, можно повторно или 15-30 мг/мин в/в инфузия	2-4мин / 6-12ч
Фентоламин	5-15 мг в/в	1-2 мин / 3-10 мин
Фуросемид	20-40 мг в/в или в/м	5 мин / 2-3 ч
Пентамин,	0,2-0,5-0,75 мл в 20 мл р-ра; в/м 0,3-1 5 % р-ра в/м	5-15мин / 3-4ч
Клонидин	0,1-0,2мг в/в медл.; в/м 0,1 мг	3-6 мин/2-8 ч
Клонидин	0,15-0,3 мг перорально сублингвально	30-60 мин 15-20 мин / 8-12 ч
Нифедипин	5-20 мг перорально сублингвально	5-10 мин 15-20 мин/4-6 ч
Каптоприл	6,25-50 мг перорально	15-60 мин/4-6 ч

Выбор препарата зависит

- **от нозологической формы заболевания,**
- **состояния функций миокарда,**
- **наличия сопутствующих заболеваний,**
- **частоты побочных эффектов,**
- **лекарственного взаимодействия.**

ВОЗ рекомендует следующие наиболее рациональные комбинации гипотензивных средств (позволяет уменьшить дозы и влияние на внутренние органы):

- **β -адреноблокатор и мочегонный препарат**
- **β -адреноблокатор и блокатор кальциевых каналов (только дигидропиридинового ряда!)**
- **β -адреноблокатор и ингибитор АПФ**
- **ингибитор АПФ и диуретик**
- **блокатор ангиотензиновых рецепторов и мочегонный препарат**

БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!