

**Міністерство охорони здоров'я України
Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж
Житомирської обласної ради**

**Освітньо-професійна програма «Фармація»
Освітній компонент «Фармакологія»
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітньо-професійний ступінь фаховий молодший бакалавр**

**НАВЧАЛЬНО- МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЛЕКЦІЙНОГО ЗАНЯТТЯ № 4
(МОДУЛЬ II)**

ТЕМА: Антигіпертензивні засоби, які знижують активність симпатичної нервової системи

1. Загальна характеристика та типи класифікацій антигіпертензивних засобів.
2. Лікарські засоби, що знижують активність симпатичної нервової системи: центральної (клонідину гідрохлорид) та периферичної дії (бісопролол, небіволол, бетаксоллол, доксазозин, теразозин, карведилол).

Література:

1. Дроговоз С. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник-довідник. Харків: Титул, 2017. 480 с. С.319 – 335.
2. Адренергічні засоби з центральним механізмом дії. Електронний ресурс. Режим доступу <https://compendium.com.ua/uk/atc/c02a/>
3. Адренергічні засоби з периферичним механізмом дії. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/c02c/>

Артеріальна гіпертензія залишається однією з головних причин летальності та інвалідизації населення у зв'язку з високою її поширеністю.

Артеріальна гіпертензія діагностується у 10 — 30 % дорослого населення багатьох промислово розвинутих країн, а серед людей похилого і старечого піку — більш ніж у 40 % населення.

Артеріальна гіпертензія — це один з основних чинників розвитку мозкового інсульту, інфаркту міокарда, недостатності серця, нирок. Медикаментозне лікування хворих починають, коли артеріальний тиск (АТ) перевищує 140/90 мм рт. ст.; у випадках недостатності серця, цукрового діабету - при АТ 130 - 135/85 - 89 мм рт. ст.

Антигіпертензивні засоби викликають зниження системного АТ. Препарати призначають хворим на гіпертензивну (гіпертонічну) хворобу, зокрема при підвищенні АТ. Рівень АТ залежить від динамічної роботи серця, тобто від систолічного та хвилинного об'єму крові, периферичного опору судин і в'язкості крові, електролітного балансу й еластичності стінки артерій, а систолічний об'єм — від сили скорочень серця, венозного притоку, периферичний опір — від просвіту капілярів та артеріол.

Значну роль у регуляції АТ відіграють нейрогуморальні чинники, що мають судинорозширювальний (азоту оксид — ендотеліальний чинник релаксації, простагліцин

— чинник гіперполяризації) та судинозвужувальний вплив (ендотелій І, простаглідин, ангіотензин ІІ). Установлено зв'язок між рівнем артеріального тиску і віком, статтю, расовими та етнічними особливостями, спадковістю, генетичними аспектами, особливостями неонатального періоду, метаболічного синдрому, аліментарних та психосоціальних чинників, соціально-економічного статусу, ожирінням, палінням, фізичною активністю.

Дія антигіпертензивних засобів може бути спрямована на різні ланки фізіологічної та біохімічної регуляції АТ. Важливу роль відіграють нейротропні речовини, які зменшують судинозвужувальний вплив. Вони можуть діяти на судинорухові центри й периферичні структури, що беруть

участь у судинній іннервації.

Крім того, під впливом засобів міотропної дії (судинорозширювачів) зменшується опір периферичних судин. Зниження об'єму циркулюючої крові, а також зміни електролітного балансу можуть відбуватися при змінах впливу неvroгуморальних механізмів, які регулюють АТ.

Класифікація антигіпертензивних засобів

I. Лікарські засоби, які знижують активність симпатичної нервової системи:

1. Переважно центральної дії (клофелін, моксонідин, естулік).
2. Периферичної дії (бісопролол, небіволол, бетаксоллол, доксазозин, теразозин, карведилол, раунатин).

II. Судинорозширюючі засоби:

(апресин, но-шпа, дибазол, папаверину гідрохлорид, магнію сульфат).

III. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та антагоністи ангіотензинових рецепторів (едніт, капотен, престаріум, діован).

IV. Блокатори кальцієвих каналів (ніфедіпін, норвакс, верапаміл, кетансерин).

V. Сечогінні засоби (діхлотіазид).

VI. Комбіновані засоби (адельфан, кристепін).

Клонідину гідрохлорид (клофелін) - ліпідofільна речовина, проникає в ЦНС.

Механізм дії пов'язаний зі збудженням післясинаптичних α_2 -адренорецепторів центральних адренергічних нейронів, що мають гальмуючий вплив на судиноруховий центр довгастого мозку, а також на судини. Гальмування симпатичної іннервації викликає зниження АТ, сповільнення скорочень серця, зниження периферичного тону судин нирок.

Брадикардія внаслідок введення клофеліну пов'язана із зниженням симпатичного і підвищенням парасимпатичного тону (n. vagus).

У перші хвилини при в/в введенні препарату може спостерігатися короткочасне підвищення АТ (внаслідок стимулюючого впливу на післясинаптичні α -адренорецептори судин). Накопичення натрію зумовлює затримку води в організмі, набряки, хоча підвищення рівня позаклітинної рідини підтримує систолічний об'єм крові. Тому доцільно приймати клофелін у поєднанні з діуретиками — похідними тіазиду.

Клофелін підвищує опір судин головного мозку й уповільнює мозковий кровообіг. Функція ЦНС зазнає переважно пригнічувального впливу. Спостерігається анальгезуючий, седативний, снодійний ефект, знижується температура тіла. Апетит внаслідок підвищення центральної дії препарату зростає, можливе підвищення рівня соматотропіну.

Завдяки адреноміметичній дії клофелін знижує ВОТ у хворих на глаукому, що пов'язано із звуженням судин очного дна, пригніченням секреції, поліпшенням притоку водянистої вологи, знижує секреторну активність слинних і шлункових залоз.

Показання: артеріальна гіпертензія, гіпертензивний криз, мігрень, депресивні стани; алкоголізм, неінгаляційний наркоз.

З обережністю призначають хворим з недостатністю серця, затримкою натрію в організмі, водіям транспорту, особам, що виконують роботу, пов'язану з потребою швидкої фізичної та психічної реакції. Під час лікування хворим забороняється вживати спиртні напої.

Протипоказання: атеросклероз судин головного мозку; зниження мозкового кровотоку, призначення разом з антидепресантами (зниження антигіпертензивної дії), із снодійними і психотропними засобами (можливе потенціювання центральної дії).

Побічна дія. Після введення клофеліну, особливо парентерального, виникає ортостатична артеріальна гіпотензія, в перші хвилини нетривале підвищення артеріального тиску. На початку лікування розвивається сухість у роті внаслідок пригнічення секреції слинних залоз, через 4 — 6 тижнів цей ефект знижується, іноді зникає. Гіпосекреція шлункового соку й кислоти хлороводневої призводить до запору, особливо на початку лікування.

З пригнічувальним впливом на ЦНС пов'язана поява сонливості, загальної слабкості, втоми, посилення впливу алкоголю, барбітуратів, іноді розвивається депресія, статеві слабкості.

Клофелін може потенціювати гіпоглікемію, тому його слід обережно призначати хворим на цукровий діабет. Однак слід пам'ятати, що препарат у деяких випадках здатний провокувати гіперглікемію.

Після парентерального введення, щоб уникнути ортостатичного колапсу, хворим слід полежати 1,5 — 2 год. Введення препарату не можна припиняти раптово внаслідок небезпеки розвитку гіпертензивного кризу (синдром відміни). У таких випадках знову вводять клофелін або блокатори β -адренорецепторів із празозином.

Для зменшення побічної дії клофелін призначають з іншими антигіпертензивними засобами (судинорозширювальними — апресин, резерпін тощо).

Моксонідин (Фізіотенс) — стимулює α_2 -адренорецептори та імідазолінові. Моксонідин відрізняється від інших симпатолітичних антигіпертензивних засобів відносно низькою спорідненістю з відомими α_2 -адренорецепторами порівняно з імідазоліновими рецепторами. Завдяки цьому седативний ефект і сухість у роті при застосуванні моксонідину виникають рідко.

Має більшу антигіпертензивну активність і меншу побічну дію порівняно з клофеліном.

Гуанфацину гідрохлорид — діє більш тривало, призначають 1 раз на добу, не затримує натрій в організмі.

β -адреноблокатори

β -Адреноблокатори (бісопролол, небіволлол, бетаксоллол та ін.) широко застосовують для лікування хворих на гіпертензивну хворобу, особливо на ранніх стадіях, коли значно підвищується активність симпатичної нервової системи, а також хворих з гіперкінетичним типом кровообігу з різко підвищеним систолічним об'ємом крові і тахікардією, хворих на стенокардію. У механізмі антигіпертензивної дії β -адреноблокаторів має значення блокада

β₁ -адренорецепторів, протиренінова дія, пригнічувальний вплив на ЦНС, вторинне зниження систолічного об'єму крові

У клінічній практиці почали застосовувати новий β -адреноблокатор небіволол, у механізмі антигіпертензивної дії якого крім перерахованих є властивість стимулювати синтез азоту оксиду. Треба враховувати, що ці засоби знижують глікогеноліз і після введення інсуліну можуть викликати гіпоглікемію.

Бета - адреноблокатори виявляють антигіпертензивний ефект після тривалого лікування. Ранньому прояву їх антигіпертензивної дії перешкоджають вивільнення катехоламінів із надниркових залоз та судинозвужувальних медіаторів у відповідь на негативний інотропний ефект. Вибір β-адреноблокаторів визначається їхньою кардіоселективністю). Кардіоселективні β- адреноблокатори мають менше побічних ефектів.

Бісопролол - показаний для лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (стенокардії). Рекомендована доза становить 5 мг (1 таблетка препарату по 5 мг) на добу. При артеріальній гіпертензії II ступеня (діастолічний артеріальний тиск до 105 мм рт.ст.) на початку лікування може бути призначена доза, яка становить 2,5 мг препарату (1/2 таблетки препарату по 5 мг) на добу.

За необхідності добова доза може бути підвищена до 10 мг (1 таблетка по 10 мг) на добу. Збільшення дози допускається лише в окремих випадках. Максимальна добова доза – 20 мг препарату на добу.

Бетаксол (**локрен**) – виявляє антигіпертензивний, антиангінальний, антиаритмічний, мембраностабілізуючий ефект ; знижує ВОТ. Застосовують: при гіпертонічній хворобі, для профілактики стенокардії .

Небіволол (**небілет**) – чинить антигіпертензивну, антиангінальну, антиаритмічну дію. Призначають для лікування гіпертонічної хвороби, ІХС, хронічної серцевої недостатності, тахіаритмії.

Блокатори α-адренорецепторів

Доксазозин (кардура) – знижує артеріальний тиск на 24 години, позитивно

впливає на вміст ліпідів крові, підвищує рівень ЛПВЩ та знижує загальний холестерин та рівень тригліцеридів. Запобігає гіпертрофії лівого шлуночка міокарда, пригнічує агрегацію тромбоцитів, підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну.

Теразозин – розширює артеріоли та венули знижує ЗПОС, знижує АТ протягом 24 годин, нормалізує ліпідний обмін.

Лабетолол є α та β -адреноблокатором. Має селективну α -адреноблокуючу дію і неселективний β -блокуючий ефект. Антигіпертензивний ефект лабетололу пов'язують переважно з його β -адреноблокуючою дією, яка в 4 рази перевищує α -адреноблокуючу (може розширювати також дрібні артерії).

Карведолол – є α і β - адреноблокатори. Виявляє антигіпертензивну, кардіопротекторну, антиоксидантну дію, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

Застосовується для лікування артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності, ІХС, кардіоміопатії та профілактики інфаркту міокарда.

Раунатин – є симпатолітиком який виявляє, алкалоїд раувольфії, зменшує вміст біогенних моноамінів (норадреналіну, дофаміну, серотоніну) у ЦНС (кортико-гіпоталамічних структурах, особливо задньої частини гіпоталамусу); порушуючи процеси депонування медіатора у везикулах пресинаптичної мембрани периферичних (адренергічних) нервових закінченнях, судинній стінці, мозковому шару наднирникових залоз, препарат блокує адренергічну передачу в цілому, що приводить до поступового зниження АТ; нейролептична та седативна дія алкалоїдів проявляється в зниженні рухової активності, зменшенні нервового напруження, розвитку та подовженні природного сну; збільшує нирковий кровообіг, підсилюючи клубочкову фільтрацію; препарат має також антиаритмічну дію; терапевтичний ефект препарату розвивається поступово до 10-14 дня після початку його застосування і зберігається протягом 2-3 місяців.

Побічна дія:

- набряки, припливи, брадикардія, у хворих на стенокардію можливе посилення болю у ділянці серця;
- при тривалому застосуванні можливе збільшення частоти нападів стенокардії;
- головний біль, сонливість, пітливість, депресія, загальна слабкість;
- поява кошмарних сновидінь, розвиток симптомів паркінсонізму;
- міоз;
- нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення або зниження апетиту, слинотеча, сухість у роті, підвищення секреції шлункового соку;
- при тривалому застосуванні у високих дозах можливе порушення функції печінки;
- дизурія, імпотенція;
- зниження лібідо, затримка натрію, підвищення секреції пролактину, галакторея, гінекомастія, набухання молочних залоз, збільшення маси тіла; шкірні висипання, свербіж, сухість слизових оболонок, набряк слизової оболонки носа;
- тромбоцитопенічна пурпура.