

**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 № 5
(МОДУЛЬ II)**

Тема: Периферичні судинорозширювальні засоби. Комбіновані антигіпертензивні препарати.

План:

1. Судинорозширювальні засоби периферичної дії:
 - периферичні вазодилататори ;
 - активатори калієвих каналів (міноксидил);
 - інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл, каптоприл, лізиноприл);
 - антагоністи ангіотензинових рецепторів (лозартан калію, валсартан);
 - селективні блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, ніфедипін);
 - спазмолітичні засоби (папаверину гідрохлорид, дротаверин, бендазол, магнію сульфат);
 - сечогінні (гідрохлортіазид, індапамід, торасемід).
2. Фармакодинаміка, показання до застосування, побічні ефекти та фармакобезпека антигіпертензивних засобів.
3. Комбіновані антигіпертензивні препарати, загальна характеристика, класифікація, принципи застосування.

Література:

1. Дроговоз С. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник-довідник. Харків: Титул, 2017. 480 с. С.319 – 335.
2. Заосби, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.
Електронний ресурс. Режим доступу
<https://compendium.com.ua/uk/atc/c09/>

СУДИНОРОЗШИРЮВАЛЬНІ ЗАСОБИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ДІЇ

ПЕРИФЕРИЧНІ ВАЗОДИЛАКТАТОРИ

Апресин (гідралазин, депресин) – артеріальний судинорозширювальний засіб. Механізм дії пов'язаний переважно з блокадою фосфодіестерази, накопиченням цАМФ, незначною симпатолітичною та адреноблокуючою активністю. Апресин зменшує тонус артерій серця, нирок, внутрішніх органів, мозку, черевної порожнини, шкіри, м'язів. Зменшує навантаження на міокард і збільшує систолічний об'єм крові. Поліпшує ниркову гемодинаміку, підвищує нирковий кровообіг. Апресин є антиагрегантним засобом: пригнічує утворення тромбоксану А₂.

Показання: гіпертензивна (гіпертонічна) хвороба переважно I —II ступеня. Апресин часто комбінують з іншими антигіпертензивними засобами (адельфан, трирезид та ін.).

Протипоказання: ідіосинкразія, червоний системний вовчак, периферичний неврит, значні атеросклеротичні зміни судин серця.

Побічна дія: тахікардія, напади стенокардії (вводити з β -адреноблокаторами), пульсуючий головний біль, гіперемія лиця (внаслідок виділення гістаміну), нудота, блювання, діарея, гіперсекреція залоз шлунка, анемія, лейкопенія, тремор, парестезії, поліневрит — при тривалому застосуванні. Тяжкі ускладнення — гідралазиновий синдром (подібний до системного червоного вовчака), ревматоїдний артрит (внаслідок аутоімунної реакції). Іноді розвивається непереносність (гарячка, шкірний висип, поліневрит, кровотеча з травного каналу, анемія). Тяжкі ускладнення потребують відміни препарату.

Діазоксид — похідна сполука тіазиду. Переважно впливає на артеріоли, розслаблює гладкі м'язи стінки кишок, міометрій, гальмує клубочкову фільтрацію та секрецію сечової кислоти у канальцях нирок, затримує натрій і воду. Механізм дії — активація калієвих каналів.

Показання: гіпертензивний криз.

Протипоказання: гострі порушення мозкового кровообігу, гострий період інфаркту міокарда, підвищення чутливості до препарату.

Побічна дія пов'язана з розширенням артеріол і компенсаторним підсиленням роботи серця — тахікардія, стенокардія, ядуха. У випадках тривалого введення розвивається картина цукрового діабету (знижується секреція інсуліну), гірсутизм, гіперурикемія, набряки. Може пригнічуватися перистальтика кишок (закреп).

Міноксидил, пінацидил за механізмом дії подібні до діазоксиду.

Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему (інгібітори АПФ)

Ренін — це фермент, який синтезується в нирках. У крові впливає на ангіотензин, Р- глобулін, внаслідок чого утворюється неактивний декапептид ангіотензин І.

Ангіотензин І під впливом ангіотензинперетворювального ферменту метаболізується на октапептид — ангіотензин ІІ, який є одним з найактивніших ендогенних судинозвужувальних речовин. Ангіотензин ІІ стимулює виділення альдостерону наднирковими залозами, затримує завдяки цьому Na^+ і воду в організмі, підвищує секрецію K^+ . Тобто накопичення в організмі ангіотензину ІІ і секреція альдостерону є результатом дії ангіотензинперетворювального ферменту.

Ангіотензинперетворювальний фермент бере участь не тільки в активації ангіотензину, а також в інактивації брадикініну, одного з найактивніших судинорозширювачів. Активізуючи накопичення ангіотензину ІІ й альдостерону, цей фермент сприяє підвищенню судинного тону. З іншого боку, ангіотензин ІІ сприяє інактивації брадикініну, активізуючи дію ендогенної судинорозширювальної речовини — інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту.

Класифікація. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) поділяють на засоби, що містять:

- 1) сульфгідрильну групу (каптоприл);
- 2) карбонільну групу (еналаприл, лізиноприл);
- 3) фосфорильну групу (фозиноприл — моноприл).

Із препаратів 2 — 3-ї груп, крім лізиноприлу, всі інші є пролікарськими засобами, тобто в організмі перетворюються на активні сполуки, які є інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. Каптоприл належить до короткодійних засобів, інші — до тривалодійних. Водорозчинним препаратом, який в організмі не перетворюється, є лізиноприл. Він має тривалу дію (до 36 год). Фозиноприл, на відміну від інших, може біотрансформуватися в печінці й нирках, що дає змогу розширити спектр показань до застосування.

Еналаприл — є попередником ліків, відрізняється від каптоприлу більшою активністю і тривалішою дією, тому що в організмі повільно перетворюється на активну сполуку еналаприлат (призначається 1 раз на добу). Антигіпертензивна дія настає через годину і триває 24 години. При тривалому застосуванні препарату зменшується розміри серця. У еналаприлу менше побічних ефектів.

Каптоприл (капотен) — перший інгібітор, який конкурентно пригнічує

АПФ, що уповільнює перетворення неактивного ангіотензину I на активний — ангіотензин II.

Під впливом каптоприлу внаслідок зменшення активної концентрації у крові ангіотензину II знижується периферичний опір судин та артеріальний тиск. Зниженню АТ сприяє те, що на фоні пригнічення АПФ відбувається накопичення в крові брадикініну. Зниження секреції альдостерону зумовлює підвищене виведення з організму води й натрію, при цьому може зростати рівень калію в крові.

Каптоприл також знижує рівень інших судинозвужувальних речовин (ендотелін I, норадреналін) і підвищує — судинорозширювальних (азоту оксид, простагліцин).

Завдяки наявності в хімічній структурі SH-групи препарат не тільки швидко зв'язується з атомом цинку в молекулі ангіотензинперетворювального ферменту, а й забезпечує кардіопротекторну дію.

Показання: гіпертензивна хвороба, недостатність серця.

Побічна дія: шкірний висип, свербіння, порушення смакової чутливості, гарячка тощо. Серйозні ускладнення спостерігаються з боку нирок: протеїнурія, нефротичний синдром. У випадках протеїнурії знижують дозу каптоприлу або відміняють його, агранулоцитоз. Нейтропенія розвивається у хворих, які до лікування каптоприлом страждали на порушення функції нирок, системне захворювання сполучної тканини (колагеноз) або приймали імунодепресанти. У зв'язку зі зниженням рівня альдостерону розвивається гіперкаліємія (доцільно призначати з калійзберігаючими діуретичними засобами). Може виникати кашель, спазм бронхів.

Протипоказання: гіперчутливість до препарату.

Лізиноприл (ліприл) – за структурою та дією близький до еналаприлу. Виявляє тривалу антигіпертензивну дію (близько 36 годин). Стабілізація ефекту спостерігається через 3 – 4 тижні.

Периндоприл – є інгібітором АПФ другої генерації. При тривалому застосуванні відновлює еластичність великих артеріальних судин, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Знижує АТ через 4 – 6 годині ефект триває більше 24 годин.

Блокатори рецепторів ангіотензину II.

У гладких м'язах стінки кровоносних судин, надниркових залоз, нервовій тка нині виявлено специфічні рецептори, чутливі до ангіотензину II.

Класифікація.

Механізм антигіпертензивного ефекту блокаторів рецепторів ангіотензину II (типу АТ II₂) пов'язують із зниженням загального периферичного судинного опору.

Від інгібіторів АПФ блокатори рецепторів АТ II₂ відрізняються:

- 1) відсутністю побічної дії, зумовленої підвищенням вмісту брадикініну і речовини Р (кашель, ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія);
- 2) більшою селективністю до рецепторів — усуванням усіх ефектів ангіотензину II незалежно від механізму продукції його у тканинах; м'якшим впливом на ниркову гемодинаміку, без впливу на внутрішньониркову кінінову систему;
- 3) посиленням впливом ангіотензину II на АТ П2-рецептори, що забезпечує регуляцію процесів репарації та інші лікувальні ефекти.

Лозартан має високу спорідненість з рецепторами АТ II. Завдяки цьому препарат має антигіпертензивний вплив, зменшує резорбцію натрію в ниркових канальцях, викликає регрес патологічно ремодульованого міокарда та судинної стінки.

Показання: артеріальна гіпертензія.

Побічна дія: головний біль, запаморочення, рідко тахікардія, ортостатичний колапс, гіперкаліємія, дуже рідко кашель.

Епрозартан, ірбезартан, вальзартан за активністю і тривалістю дії перевищують лозартан калію.

Лозартан калію — за антигіпертензивною дією аналогічний інгібіторам АПФ. Володіє гіпотензивною, діуретичною, урикозуричною дією. Гіпотензивна дія сильна та тривала.

Кандесартан целексетил — є проліками що перетворюються в кандесартан. Ефект зберігається до 36 годин. Застосовуються при серцевій недостатності, при гіпертрофії лівого шлуночка, при фібриляції передсердь, пароксизмальній тахікардії, після перенесеного інфаркту міокарда, при наявності побічних ефектів (кашель) у разі застосування інгібіторів АПФ.

Селективні блокатори кальцієвих каналів

Антагоністи кальцію впливаючи на периферичні судини, викликають системне розширення артерій, знижують периферичний опір, систолічний артеріальний тиск, потребу міокарда в кисні.

Верапаміл знижує тонус периферичних судин, головним чином артерій, викликає брадикардію, що сприяє розвитку анти-гіпертензивного ефекту. Розширює вінцеві судини, збільшуючи вінцевий кровообіг, знижує потребу міокарда в кисні. Верапаміл призначають при артеріальній гіпертензії (разом з антигіпертензивними засобами — метилдофа, анаприліном).

Ніфедипін (коринфар, фенігидин) є ефективним антигіпертензивним засобом. Порівняно з верапамілом активніше діє на судини, знижує діастолічний тиск, зменшує периферичний опір судин, знижує потребу міокарда в кисні. Розширює вінцеві судини. Препарат короткочасної дії призначають для зняття гіпертензивного кризу, подовженої — для лікування

при артеріальній гіпертензії.

Амлодипін, фелодипін, лацидипін абсорбуються повільніше, ніж інші дигідропіридинові похідні, мають тривалішу дію, практично не викликають тахікардію.

Дилтіазем має менший судинорозширювальний ефект порівняно з похідними дигідропіридину.

Для підвищення антигіпертензивної дії і зменшення ускладнень при лікуванні хворих на гіпертензивну хворобу використовують верапаміл, ніфедипін, дилтіазем тривалої дії з повільним вивільненням лікарської речовини (ретардні форми).

Амлодипін – має пролонговану дію, не викликає тахікардії, знижує постнавантаження на серце, зменшує потребу міокарда в кисні, знижує АТ протягом 24 годин. Не викликає вираженої артеріальної гіпотензії.

Ніфедипін – має більш виражені периферичні ніж кардіальні ефекти, володіє слабкою антиаритмічною дією, активніше діє на судини, ніж верапаміл. Препарат знижує діастолічний тиск та потребу міокарда в кисні.

Спазмолітичні засоби

До спазмолітичних засобів, які розширюють артерії і вени, належать також дибазол, папаверину гідрохлорид, но-шпа, магнію сульфат.

Папаверину гідрохлорид – Блокує активність фосфодіестерази та креатинфосфокінази, змінює конформацію скоротливих білків, знижує тонус гладких м'язів стінки судин і внутрішніх органів, внаслідок чого знижується артеріальний тиск.

Показання: спазм гладких м'язів органів черевної порожнини, сечових шляхів, периферичних судин, судин мозку, гіпертензивний криз — у поєднанні з іншими препаратами (папазол, ніковерин).

Побічна дія: гіперемія обличчя.

Но-шпа має порівняно з папаверином більш виразну і тривалу спазмолітичну дію. Входить до складу таблеток нікошпану.

Як і папаверину гідрохлорид, викликає ускладнення дуже рідко.

Бендазол (дибазол) – має пряму спазмолітичну дію на гладкі м'язи стінки судин, внутрішніх органів, у зв'язку з чим знижує артеріальний тиск. Дибазол стимулює функції спинного мозку, синтез інтерферону.

Показання: артеріальна гіпертензія, гіпертензивний криз.

Побічна дія: зменшення систолічного об'єму крові, погіршення показників ЕКГ.

Магнію сульфат має антигіпертензивну дію, центральну (заспокійливу) та периферичну міотропну (конкуренція з кальцієм). Крім того, магнію сульфат пригнічує проведення імпульсів в автономних вузлах. При введенні всередину

анти-гіпертензивна дія не виявляється, оскільки препарат практично не абсорбується у травному каналі.

Показання: гіпертензивний криз.

Сечогінні лікарські засоби

До цієї групи антигіпертензивних засобів належать салуретики, їх застосовують як самостійно, так і в поєднанні з антигіпертензивними засобами інших груп.

Застосовують похідні тіазиду (дихлотіазид), нетіазидний сульфаніламід індапамід (арифон), «петльові» сечогінні (фуросемід), калійзберігаючі, зокрема антагоністи альдостерону спіронолактон).

При гіпертензивних кризах краще застосовувати «петльові» сечогінні у поєднанні з β -адреноблокаторами.

Гідрохлортіазид – тіазидний діуретик не пролонгованої дії, виявляє діуретичну, антигіпертензивну дію, знижує ВОТ.

Індепамід (арифон) – є похідним індолу. Гальмує синтез тромбоксана та стимулює синтез простагліну. Виявляє діуретичну, протаксичну дію.

Торасемід - є петльовим діуретиком; при низьких дозах, що використовуються для антигіпертензивного лікування, проявляє слабку діуретичну та салуретичну дію. При вищих дозах торасемід спричиняє посилений діурез дозозалежним чином. Торасемід проявляє максимальну діуретичну активність через 2–3 години після застосування внутрішньо.

Показання до застосування:

Артеріальна гіпертензія.- *по 5 мг в таблетках*

Набряки, спричинені серцевою недостатністю - *по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – в таблетках*
Набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності - *по 50 мг або 100 мг, або 200 мг в таблетках*