

Практичне заняття № 21. **ЗАСОБИ, ЩО РЕГУЛЮЮТЬ
АРТЕРІАЛЬНИЙ КРОВ'ЯНИЙ ТИСК.
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ, ГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ. ЗАСОБИ,
ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КРОВООБІГ І МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ**

Актуальність теми. До ліків, що регулюють АКТ, відносять цілу групу фармакотерапевтичних засобів з різними механізмами дії (від центрального до периферичного). Їх дуже умовно можна поділити на 2 групи: гіпертензивні (що підвищують АКТ) і гіпотензивні (що знижують АКТ). Гіпертензивні підрозділяють на дві групи, що застосовуються при: а) гострому зниженні АКТ (прямі і непрямі адреноміметики); б) так званих нейроциркуляторних дистоніях за гіпотонічним типом (адаптогени, ГАМК-ергічні засоби, психостимулятори). Гіпотензивні, у свою чергу, підрозділяють на засоби, що діють системно, і тому застосовуються для лікування як первинної (есенціальної – гіпертонічної хвороби), так і вторинної (симптоматичної), і тих, що регулюють локальний кровообіг (мозковий, коронарний, периферичний). Найбільше практичне значення для лікаря мають антигіпертензивні засоби. Величина АКТ залежить від динамічної роботи серця (хвилинного, ударного об'єму), периферичного опору судин току крові, в'язкості крові, її електролітного балансу, еластичності судин тощо. Велике значення має об'єм циркулюючої крові. Регулюються ці чинники нервовою, ендокринною системами, станом обміну речовин, кількістю рідини і солей в організмі. Дія антигіпертензивних засобів може бути спрямована на різні ланки фізіологічної і біохімічної регуляції кров'яного тиску (нейротропні, міотропні, впливаючі на активність ренін-ангіотензивної системи та ін.).

На даний час відбувається «омолодження» судинної патології, що призводить до інвалідазації осіб працездатного віку. ЛЗ, що покращують мікроциркуляцію, нормалізують проникність судин, покращують метаболічні процеси в ендотелії судин, тканинах організму, широко застосовуються при лікуванні ангіопатій різного генезу: діабетичних, запальних, атеросклеротичних та ін. У останні десятиліття в комплексній терапії ІХС, гіпертонічній хворобі та іншій серцево-судинній патології знайшла широке застосування і навіть сентенційне призначення група гіполіпідемічних засобів. Первинна профілактика за допомогою цих препаратів супроводжується зменшенням летальності, але при цьому на аналогічну величину підвищується смертність від некардіальних захворювань, у тому числі за рахунок різноманітних тяжких небажаних ефектів, що торкаються практично усіх систем й органів. Тому призначення гіполіпідемічних засобів має строго визначатися типом гіперліпопротеїнемії, клінічною картиною захворювання, ефективністю і переносимістю препарату. Питання про ефективність цих препаратів, їх вплив на тривалість і «якість» життя хворих, що страждають на атеросклероз та іншу серцево-судинну патологію, продовжує залишатися предметом численних клінічних досліджень і наукових дискусій. Таким чином, незважаючи на досить великий арсенал ангіопротекторів

(гіполіпідемічні, антиагреганти та ін.), проблема лікування порушень системного і периферичного кровотоку залишається невирішеною.

I. Самостійна робота

Контрольні питання

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ (гіпотензивні)

1. Етіопатогенетичні чинники артеріальних гіпертензій.

2. Класифікація:

I. *Нейротропні* — транквілізатори (діазепам, тазепам, гідазепам та ін.), нейролептики (аміназин, дроперидол, еглоніл), психоседативні (валеріана, пустирник), солі магнію (магнію сульфат);

II. Засоби, що впливають на синаптичну передачу:

1) переважно центральної дії:

- центральні α_2 -адреноміметики — клонідин /клофелін, гемітон/, метилдопа, гуанфацин;
- селективні агоністи імідазолінових рецепторів — моксонідин, рилметидин;

2) переважно периферичної дії:

- β -адреноблокатори: неселективні — пропроналол, окспренолол, піндолол; кардіоселективні — атенолол, метопролол, бісопролол, ацебутолол;
- α -адреноблокатори: неселективні — піроксан; α_1 -адреноблокатори — празозин, доксазозин;
- α -, β -адреноблокатори — лабеталол, карведилол, проксодолол;
- симпатолітики — резерпін, раунатин, октадин;
- гангліоблокатори — бензогексонін, пентамін;
- блокатори серотонінових рецепторів — кетансерин, ритенсерин.

III. *Міотропні (вазодилататори)*:

1) неселективні* (спазмолітики):

- інгібітори фосфодіестерази — похідні ізохіноліну (папаверин, дротаверин /но-шпа/);
- антагоністи аденозинових (пуринових) рецепторів і інгібітори фосфодіестерази — ксантини (теофілін, амінофілін);
- змішаного механізму дії — апресин /гідралазин/, дибазол, нікотинова кислота та її похідні (ксантинолу нікотинат /компламін/, нікошпан) та ін.

2) селективні:

- БКК — верапаміл, ніфедипін, амлодипін, дилтіазем**;
- активатори калієвих каналів — міноксидил, діазоксид;

* Повна класифікація неселективних міотропних наведена в темі № 23.

** Класифікація блокаторів кальцієвих каналів наведена в темі № 22.

— донатори оксиду азоту — нітропрусид натрію та ін.***

IV. Засоби, що регулюють водно-сольовий обмін і впливають на гуморальні механізми регуляції АКТ:

1) сечогінні;

2) інгібітори ренін-ангіотензинової системи (РАС):

а) інгібітори ангіотензин-І-перетворюючого ферменту (ІАПФ), які містять групу:

— сульфгідрильну — каптоприл, алацеприл, зофеноприл, ін.;

— карбоксильну — лізіноприл, еналаприл, периндоприл, раміприл, трандолаприл, цилазаприл, моексиприл, квінаприл та ін.;

— фосфорильну — фозиноприл, церонаприл;

— гідроксамову — ідраприл.

б) блокатори ангіотензивних (АТ₁) рецепторів (БРА):

— конкурентні (з швидкою зворотною блокадою ⇒ витісняються надлишком ангіотензину II) — лозартан, епросартан;

— неконкурентні (з повільно зворотною блокадою) — валсартан, кандесартан, ірбесартан, телмісартан;

в) прямі інгібітори реніну - аліскірен.

V. Препарати рослинного походження — глід, квіти липи, плід малини, квітки бузини чорної, трава сушениці топляної.

VI. Комбіновані препарати — адельфан (резерпін + гідралазин + гідрохлортіазид), синепрес (резерпін + дигідроерготоксин + гідрохлортіазид), кристепін (резерпін + дигідроергокринин + клопамід), капозид (каптоприл + гідрохлортіазид), ко-ренітек (еналаприл + гідрохлортіазид), папазол (папаверин + дибазол) та ін.

3. Порівняльна характеристика окремих груп.

4. Загальні принципи фармакотерапії артеріальних гіпертензій.

5. Надання допомоги при гіпертонічному кризі.

ГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ. Загальна характеристика. Класифікація:

— адреноміметики — адреналін, ефедрин, норадреналін, мезатон;

— дофаміноміметики — дофамін;

— глюкокортикостероїди — гідрокортизон, преднізолон;

— мінералокортикостероїди — ДОКСА;

— аналептики — кофеїн, кордіамін, сульфокамфокаїн;

— що впливають на РАС — ангіотензінамід;

— адаптогени — препарати елеутерококу, женьшеню, левзеї та ін.

Механізми дії. Показання і протипоказання. Небажані ефекти.

АНГІОПРОТЕКТОРИ

*** З клінічної точки зору, периферичні вазодилататори класифікують на: артеріолярні (БКК, активатори калієвих каналів, гідралазин /апресин/ та ін.); артеріолярні і венозні (α -адреноблокатори, гангліоблокатори, нітровоазодилататори (нітрогліцерин, нітропрусид натрію), но-шпа, папаверин та ін.).

1. Загальна характеристика. Причини порушень периферичного кровообігу (атеросклероз, цукровий діабет та ін.).

2. Класифікація:

1) Гіполіпідемічні (**антихолестеринемічні**) засоби:

- інгібітори всмоктування жовчних кислот — аніонообмінні смоли або секвестранти жовчних кислот (холестирамін, колестипол);
- інгібітор всмоктування жовчних кислот і холестерину — неоміцин, орлістат;
- інгібітори синтезу ліпідів (холестерину, тригліцеридів):
 - статини або інгібітори редуктази гідроксиметил-глутарового коферменту А (ГМГ-КоА-редуктази) — ловастатин, симвастатин, аторвастатин та ін.;
 - фібрати — фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил та ін.;
 - нікотинова кислота /ніацин, ендурацин/ і її похідні (ксантинолу нікотинат);
 - різні — антиоксиданти ліпопротеїнів (пробукол), бігуаніди;
- що *сприяють катаболізму й екскреції стеринів* — препарати ненасичені жирні кислоти (лінетол, ліпостабіл, омакор, омега-3 та ін.), есенціале, ліпоєва кислота, рослинні (поліспонін, препарати часнику) та ін.

2) **Гіперальфаліпопротеїнемічні** засоби — дифенін, біофлавоноїди.

3) Речовини, **що стабілізують атерогенні ліпопротеїди** — гепарин, хонсурид, хондроїтинсульфат.

4) **Антиагреганти:**

- пригнічуючі синтез тромбоксану A_2 : інгібітори ЦОГ (ацетилсаліцилова кислота, аспірин-кардіо); інгібітори тромбоксантинсинтетази (дазоксiben);
- *блокатори рецепторів на тромбоцитах*: АТФ (тиклопідин, клопідогрель); чинника, що активує тромбоцити — ФАТ (кетотифен, гінкго білоба); серотоніну (кетансерин); глікопротеїнових типу ІІв/ІІа (реопро, ламіфібан, тирофібан, ксемілофібан та ін.);
- *аденозинергічні та інгібітори фосфодієстерази*: дипіридамо́л, пентоксифілін;
- *що підвищують активність простагліцинової системи*: епопростенол.

5) **Антиоксиданти:**

- *прямої дії*: жиророзчинні — токоферолу ацетат, аевіт, убіхінон, дибунол; водорозчинні — аскорбінова кислота, біофлавоноїди (рутин, кверцетин); тіолові — глутатіон, цистамін, ліпамід, ліпоєва кислота та ін.;
- *непрямої дії*: попередники глутатіону (глутамінова кислота, компламін), індуктори пероксидаз (натрію селеніт) та ін.;

6) **Ендотеліотропні** засоби:

- *що зменшують активність брадикініну* — пармідин /ангінін, продектин, верантерол/;

- *антигіалуронідазні* — етамзилат /дицинон/, кальцію добезилат, троксерутин /троксевазин, венорутон/;
- *рослинні* — екстракти плодів кінського каштана (есцин, ескузан), листя гінкго дволопастного (гінкго білоба, /танакан/) та ін.

7) **Блокатори кальцієвих каналів** — ніфедипін, амлодипін та ін.

3. Загальна характеристика окремих груп препаратів. Механізми дії. Небажані ефекти. Показання і протипоказання до застосування.

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ.

Етіопатогенетичні чинники. Класифікація препаратів:

- *міотронні* (спазмолітики) — препарати барвінку (вінпоцетин /кавінтон/ вінкамін), похідні ксантину (теофілін, пентоксифілін), похідні ізохіноліну (папаверин, дротаверин), дибазол, ніотинова кислота і її похідні (ксантинолу нікотинат /компламін/, нікошпан) та ін.;
- *α-адреноблокатори* — препарати алкалоїдів споришу (дигідроерготамін, дигідроерготоксин та ін.) ТА їх аналоги (ніцерголін /серміон/);
- *блокатори кальцієвих каналів* — церебровазотропні (німодипін, цинаризин, флунаризин);
- *антагоністи серотоніну* — метисергід, перитол, пізотифен /сандомігран/ та ін.;
- *покрощуючі метаболічні процеси* — ноотропи (амінолон, пірацетам, пікамілон), білковий гідролізат (церебралізін, актовегін);
- *тромболітики* (антиагреганти, антикоагулянти, фібринолітики) та *інгібітори фібринолізу* (кислота амінокапронова).

Загальна характеристика окремих груп препаратів. Механізми дії. Небажані ефекти. Показання і протипоказання до застосування.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ МІГРЕНІ. Етіопатогенетичні чинники. Класифікація препаратів :

— *для лікування нападів:*

- специфічної (антимігренозної) дії — 5-НТ₁-серотоніноміметики (суматриптан, золмітриптан та ін.); α-адреноблокатори і 5-НТ₁-серотоніноміметики (препарати алкалоїдів споришу — дигідроерготоксин, дигідроерготамін), кофеїн;
- неспецифічної (аналгезуючої) дії: НПЗЗ (парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, напроксен, індометацин), антиеметики (дофамінолітики — метоклопрамід та ін.);

— *для профілактики:* β-адреноблокатори (пропранолол), антиконвульсанти (карбамазепін, вальпроати), блокатори кальцієвих каналів (цинаризин, німодипін), антидепресанти, 5-НТ₂-серотоніноблокатори (метисергід, пізотифен, перитол та ін.), НПЗЗ, кофеїн, клофелін, магнію сульфат та ін.

Механізми дії. Небажані ефекти.

ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ. Загальна характеристика. Класифікація препаратів :

- *α-адреноблокатори* — тропафен, піроксан та ін.
- *міотропні* — похідні ксантину (амінофілін, інстенон, пентоксифілін /трентал/, ксантинолу нікотинат), похідні ізохіноліну (папаверин, дротаверин /но-шпа/), похідні бензофурану (фенікаберан), похідні імідазолу (дибазол), рослинного і тваринного походження (андекалін та ін.).
- *ангіопротектори* — антихолестеринемічні, ендотеліотропні та ін.

Поняття про ВЕНОТОНІЗУЮЧІ ЗАСОБИ: ендотеліотропні, препарати алкалоїдів споришу та ін. Показання і протипоказання до призначення.

Перелік практичних робіт. Виписати рецепти на препарати з вказівкою їх застосування (окремо від рецепта!):

№ п/п	Назва препарату	Форма випуску
1.	Клофелін (<i>Clophelinum</i>) син.: клонідин	Табл. по 0,000075, 0,00015, амп. 0,01 % р-ну по 1 мл
2.	Бісопролол (<i>Bisoprolol</i>) син.: конкор	Табл. по 0,005, 0,01
3.	Ніфедипін (<i>Nifedipinum</i>) син.: фенігідин	Табл. і капс. по 0,01 і 0,02
4.	Амлодипін (<i>Amlodipin</i>) син.: норваск	Табл. по 0,005, 0,01
5.	Дибазол (<i>Dibazolium</i>) син.: бендазол	Табл. по 0,004 і 0,02, амп. 0,5 і 1 % р-ну по 1, 2 і 5 мл
6.	Но-шпа (<i>Nospanum</i>) син.: дротаверин	Табл. по 0,04; амп. 2 % р-ну по 2 мл
7.	Папаверину гідрохлорид (<i>Papaverini hydrochloridum</i>)	Табл. по 0,04; амп. 2 % р-ну по 2 мл; суп. рект. по 0,02
8.	Магнію сульфат (<i>Magnesii sulfas</i>)	Амп. 20 % р-ну по 5 мл, 25 % р-ну по 10 і 20 мл
9.	Ксантинолу нікотинат (<i>Xantinoli nicotinas</i>)	Табл. по 0,15; амп. 15 % р-ну по 2 і 10 мл
10.	Каптоприл (<i>Captoprilum</i>)	Табл. по 0,025, 0,05, 0,1
11.	Лізіноприл (<i>Lisinopril</i>)	Табл. по 0,01, 0,02
12.	Еналаприл (<i>Enalaprilum</i>)	Табл. по 0,005, 0,01, 0,02
13.	Фозиноприл (<i>Fosinopril</i>) син.: моноприл	Табл. по 0,01, 0,02
14.	Лозартан (<i>Losartanum</i>)	Табл. по 0,05
15.	Фенофібрат (<i>Phenofibrate</i>)	Капс. по 0,1
16.	Ловастатин (<i>Lovastatinum</i>)	Табл. по 0,1, 0,2 і 0,4
17.	Цинаризин (<i>Cinnarizine</i>)	Табл. по 0,025, капс. 0,075

	син.: стугерон	
18.	Німодипін (<i>Nimodipine</i>)	Табл. по 0,03; фл. 0,02 % р-ну для інфузій
19.	Кавінтон (<i>Cavinton</i>) син.: вінпоцетин	Табл. по 0,005, амп. 0,5 % р-ну по 2 мл
20.	Суматриптан (<i>Sumatriptan</i>) син.: імігран	Табл. по 0,05, 0,1
21.	Дигідроерготамін (<i>Dihydroergotaminum</i>)	Табл. по 0,0025; амп. 0,1 % р-ну по 1 мл
22.	Троксевазин (<i>Troxevasin</i>) син.: троксерутин, венорутон	Капс. по 0,3, амп. 10 % р-ну по 3 мл
23.	Пентоксифілін (<i>Pentoxifylline</i>) син.: трентал	Табл. по 0,1, амп. 2 % р-ну по 5 мл

Завдання для самоконтролю. Виберіть правильні відповіді.

1. Якому гіпотензивному характерні аналгетичний, гіпотермічний, седативний, ноотропний, М-холіноблокуючий ефекти?
 - А. Каптоприл
 - В. Ніфедипін
 - С. Дибазол
 - Д. Метопролол
 - Е. Клофелін
2. Відмітьте ефекти, властиві БКК?
 - А. Спазмолітичний ефект
 - В. Утеротонічна дія (посилення скорочень матки)
 - С. Атерогенна дія
 - Д. Нейропротекторна, сечогінна дія
 - Е. Антиагрегантний ефект
3. Вкажіть БКК, що викликає рефлекторну тахікардію?
 - А. Верапаміл
 - В. Ніфедипін
 - С. Амлодипін
 - Д. Цинаризин
 - Е. Німодипін
4. Які небажані ефекти можуть виникати при застосуванні ІАПФ?
 - А. Сухий кашель
 - В. Гіпокаліємія
 - С. Порушення функції нирок
 - Д. Порушення зору
 - Е. Порушення статевої функції
5. Відмінними рисами БРА від ІАПФ є:

- A. Зменшують гіпертрофію лівого шлуночка серця
- B. Не змінюють рівень калію в крові
- C. Впливають на рівень брадикініну, простагландинів, простацикліну в крові
- D. Сечогінна, нефропротекторна дія
- E. Ангіопротекторна дія

1. *Вкажіть представника групи гіполіпідемічних засобів, при застосуванні яких можуть виникати такі серйозні небажані ефекти, як міопатії, рабдоміоліз, гепатити, васкуліти, гемолітична анемія, алопеція та ін.*

- A. Фенофібрат
- B. Ловастатин
- C. Нікотинова кислота
- D. Холестирамін
- E. Лінолеамід

2. *Який препарат дає гіпохолестеринемічний ефект без резорбтивної дії?*

- A. Ловастатин
- B. Нікотинова кислота
- C. Холестирамін
- D. Фенофібрат
- E. Пробукол

3. *Який препарат, що застосовується в реабілітаційному періоді після черепно-мозкової травми, не впливає на мнестичні функції головного мозку?*

- A. Цинаризин
- B. Ноотропіл
- C. Ксантинолу нікотинат
- D. Кавінтон
- E. Дротаверин

4. *Вкажіть антиагрегант, що має антиангінальну дію:*

- A. Танакан
- B. Ацетилсаліцилова кислота
- C. Дипіридамоп
- D. Клопідогрель
- E. Реопро

5. *Вкажіть ендотеліотропний препарат рослинного походження, що має антиагрегаційну дію:*

- A. Пармідин
- B. Пентоксифілін
- C. Ескузан
- D. Танакан
- E. Етамзилат

II. Аудиторна робота

1. Ознайомитися з колекцією препаратів.
2. Робота з тестами (Крок-1).
3. Виписати рецепт і обґрунтувати вибір препарату:
 - 1) для купірування гіпертонічного кризу;
 - 2) для лікування гіпертонічної хвороби із супутнім захворюванням ІХС;
 - 3) блокатор кальцієвих каналів пролонгованої дії;
 - 4) для лікування гіпертонічної хвороби із супутнім захворюванням пієлонефрит;
 - 5) гіпотензивне, що викликає ортостатичний колапс;
 - 6) гіпотензивне, при введенні якого з'являється відчуття жару, почервоніння обличчя, що проходять самостійно через 20-30 хвилин;
 - 7) вазодилататор, що покращує нервово-м'язову передачу;
 - 8) міотропний, що має імуностимулюючу дію;
 - 9) ІАПФ, який є ліпофільним проліком;
 - 10) ІАПФ тривалої дії, який практично не метаболізується;
 - 11) гіпотензивне — конкретний блокатор АТ₁-рецепторів;
 - 12) при гострій гіпотонії.
 - 13) БКК в постінсультному періоді;
 - 14) препарат барвінку при атеросклеротичних змінах судин головного мозку;
 - 15) після черепно-мозкової травми;
 - 16) антиатеросклеротичний, до небажаних ефектів якого відносять алергічні реакції, болі в м'язах, м'язова слабкість, холестатичний гепатит та ін.;
 - 17) конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази;
 - 18) похідне ксантинів для лікування діабетичної ангіопатії;
 - 19) для комплексного лікування варикозного розширення вен, стабілізатор гіалуронової кислоти, що має Р-вітамінну активність;
 - 20) для купірування нападу мігрені.

Список літератури:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

