

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

І.Ю. Висоцьки, Р.А. Храмова

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ
КУРСУ “ФАРМАКОЛОГІЯ”
З РОЗДІЛУ “ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЇ
ВИКОНАВЧИХ ОРГАНІВ”

для студентів спеціальності 7.110101
денної форми навчання

ЧАСТИНА 1

СУМИ ВИД-ВО СУМДУ 2004

ЛЕКЦІЯ 1 ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОРГАНИ ДИХАННЯ

Численні лікарські препарати, які використовують при гострих та хронічних захворюваннях органів дихання поділяють на такі групи:

- 1 Засоби, що застосовують при синдромі бронхіальної обструкції.
- 2 Відхаркувальні засоби.
- 3 Протикашльові засоби.
- 4 Стимулятори дихання.
- 5 Засоби, що застосовують при гострій дихальній недостатності.

ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ СИНДРОМІ БРОНХІАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ

Бронхообструктивним синдромом називають стани, які супроводжуються періодичними нападами експіраторної задухи (утруднений вдих) внаслідок спазму гладенької мускулатури бронхів, набряку її слизової оболонки, підвищення секреції бронхіальних залоз і зміни кількості секрету.

У 2/3 випадків причиною бронхообструктивного синдрому є бронхіальна астма.

Виділяють дві форми бронхіальної астми:

- атопічну (алергічну) форму;
- неатопічну, або інфекційну форму.

Засоби, які застосовують при синдромі бронхіальної обструкції, ділять на 3 групи:

- 1 Бронхолітики.
- 2 Препарати, які усувають набряк слизової оболонки бронхів:
 - глюкокортикоїди;
 - стабілізатори мембран тучних клітин.
- 3 Відхаркувальні та муколітичні засоби.

Бронхолітики (бронходилататори)

Тонус гладеньких м'язів бронхів підтримується за рахунок парасимпатичної нервової системи. Її збудження супроводжується спазмом гладеньких м'язів бронхів. Симпатична іннервація бронхів відсутня, однак у гладеньких м'язах є α - та β_2 -адренорецептори, до яких не підходять нервові волокна. Ці рецептори стимулюються катехоламінами, що циркулюють у крові або адреноміметичними

засобами, які введені в організм. Активація β_2 -адренорецепторів супроводжується розслабленням гладеньких м'язів бронхів, а активація α -адренорецепторів - їх спазмом.

Крім вегетативної іннервації тонус бронхів контролюється також співвідношенням концентрацій цАМФ/цГМФ у клітинах гладеньких м'язів. Підвищення концентрації цАМФ і зниження цГМФ супроводжується бронходилатацією.

Класифікація препаратів

I Препарати, які стимулюють β -адренорецептори бронхів:

1 Препарати прямої дії: адреналін, ізадрин, салбутамол, фенотерол, тербуталін.

2 Препарати непрямої дії: ефедрин і препарати, які його містять, - теофедрин, антастман, солутан та ін.

II М-холіноблокатори (антихолінергічні засоби): атропін, платифілін, іпратропію бромід (атровент), тровентол, окситропію бромід, совентол та ін.

III Спазмолітики міотропної дії: еуфілін, теофілін, амінофелін.

IV Блокатори α -адренорецепторів: фентоламін, реджитин, піроксан, празозин.

V Блокатори Ca^{2+} -каналів: фенігідин (ніфедипін) та ін.

VI Блокатори лейкотрієнових рецепторів: аколат (зафірлукаст).

Препарати, які стимулюють β -адренорецептори бронхів

Адреналін є $\alpha_{1,2}$ - та $\beta_{1,2}$ -адреноміметиком, однак чутливість у β -адренорецепторів до нього вища, ніж у α -адренорецепторів. Тому в певних дозах препарат при введенні в організм не впливає на α -адренорецептори і не спричиняє спазму судин та підвищення артеріального тиску.

Стимулюючи β_1 -адренорецептори, адреналін посилює роботу серця і збільшує частоту його скорочень, що супроводжується підвищенням потреби міокарда в кисні. Одночасно збільшується секреція реніну юкстагломерулярним апаратом нирок і активується система ренін-ангіотензин-альдостерон, що є причиною підвищення тону судин (вплив ангіотензину II) та збільшення об'єму циркулюючої крові (вплив альдостерону).

Збуджуючи β_2 -адренорецептори м'язових та тучних клітин бронхів, адреналін активує аденілатциклазу і тим самим сприяє утворенню цАМФ, який стимулює зв'язування вільного кальцію. Це супроводжується розслабленням гладеньких м'язів бронхів та зниженням вивільнення із тучних клітин серотоніну, гістаміну та інших біологічно активних речовин, які стимулюють скорочення бронхіальних м'язів.

Адреналін вводять парентерально, оскільки при прийманні всередину засіб руйнується у шлунково-кишковому тракті під впливом катехолортометилтрансферази (КОМТ). Оптимальним способом введення слід вважати внутрішньом'язовий, оскільки в судинах скелетних м'язів є β_2 -адренорецептори, стимуляція яких супроводжується розширенням судин і збільшенням швидкості всмоктування адреналіну з місця введення. При введенні під шкіру збуджуються переважно α -адренорецептори судин, що супроводжується вазоконстрикцією та уповільненням всмоктування препарату. Внутрішньоартеріально та внутрішньовенно препарат не вводять через небезпеку розвитку гангрени та аритмій.

Бронходиляційна дія при введенні у м'яз розвивається через 3-7 хвилин і триває близько 30-45 хвилин. Біотрансформація адреналіну відбувається в усіх тканинах організму шляхом метилювання і дезамінування. Метаболіти адреналіну проявляють β -адренолітичну активність, що є причиною розвитку швидкого звикання до препарату. Із побічних ефектів можливі підвищення артеріального тиску, тахікардія, збільшення хвилинного об'єму крові, гіперглікемія, тремор та ін.

Препарат показаний при бронхоспазмах, які неможливо купірувати введенням інших β -адреноміметиків або ефедрину.

Ефедрин - непрямий α - та β -адреноміметик (симпатоміметик). Препарат сприяє вивільненню норадреналіну із пресинаптичних закінчень постгангліонарних симпатичних нервових волокон, гальмує зворотнє захоплення медіатора і сенсibiliзує адренорецептори до дії катехоламінів.

При частому використанні ефедрину розвивається тахіфілаксія, причиною якої є виснаження запасів норадреналіну в пресинаптичних закінченнях.

Активність ефедрину менша, ніж у адреналіну, але дія препарату більш довготривала. Препарат призначають у вигляді ін'єкцій, інгаляцій та для приймання всередину після їди. Ефедрин не руйнується у

шлунково-кишковому тракту, добре всмоктується. При ентеральному введенні ефект розвивається через 40-60 хвилин, тривалість дії - близько 6 годин. При введенні препарату внутрішньом'язово ефект розвивається через 10-15 хвилин і триває близько 4 годин. Із побічних ефектів, окрім тих, що типові для адреналіну, спостерігаються збудження центральної нервової системи, безсоння, у дітей до 5 років - парадоксальна сонливість. Можливий розвиток психічної та фізичної залежності. Ефедрин показаний для купірування та профілактики бронхоспазмів.

Ізадрин опосередковано стимулює β_1 - та β_2 -адренорецептори. Препарат призначають у вигляді інгаляцій, сублінгвально та парентерально. Для усунення бронхоспазмів цей лікарський засіб використовують у вигляді інгаляцій. Максимальний ефект при такому використанні розвивається через 1-3 хвилини, продовжується не більше 1-1,5 години. При прийманні всередину ізадрин швидко руйнується. Сублінгвальний та внутрішньовенний способи введення препарату частіше використовують при лікуванні блокад та інших порушень серцевого ритму.

Навіть при інгаляційному введенні в зв'язку із впливом ізадрину на β_1 -адренорецептори серця можуть мати місце підвищення частоти та сили серцевих скорочень. Артеріальний тиск при такому способі введення ізадрину практично не змінюється.

Салбутамол (вентолін), фенотерол (беротек), тербуталін (бриканіл) та їх пролонговані форми савентол, сальметерол, формотерол та інші є селективними β_2 -адренореміметиками. Вони вибірково збуджують лише β_2 -адренорецептори, тому при їх використанні відсутні виражені ефекти стимуляції β_1 -адренореміметиків серця (тахікардія, порушення ритму, гіпертензія), тремор та інші побічні ефекти, характерні для неселективних β -адренореміметиків.

Всі препарати вводять парентерально (під шкіру, внутрішньом'язово, внутрішньовенно), інгаляційно (у вигляді аерозолів або порошкоподібних форм), а також призначають для приймання всередину. Біодоступність препаратів при прийманні всередину та у вигляді інгаляцій складає близько 50%. При інгаляціях хворий робить 1-2 вдихи препарату. При першому вдиху адренореміметик досягає проксимальних відділів бронхіального дерева і через кровоток яремних вен надходить у правий шлуночок серця і далі - в мале коло кровообігу. Під час другого вдиху препарат проникає більш глибоко, досягає дистальних відділів бронхів і надходить у лівий шлуночок, а потім - до великого кола кровообігу. Більша частина препарату, призначеного у

вигляді інгаляцій, “осідає” у верхніх відділах дихальних шляхів, звідки поступово потрапляє у шлунок, що є причиною розвитку небажаних системних побічних ефектів, як і при ентеральному способі введення.

При парентеральному введенні β -адреноміметики досягають всіх рівнів дихальних шляхів, де й проявляють бронхолітичний ефект. У крові препарати на 10-25% зв'язуються з білками плазми.

Ефект розвивається через 3-5 хвилин при інгаляційному введенні і через 20-30 хвилин при парентеральному введенні. При прийманні всередину бронхолітична дія розвивається через 1 годину.

Салбутамол у вигляді аерозолію призначають по 1-2 вдихи не більше 6 разів на добу. Цей же препарат у порошкоподібній формі може вводиться інгаляційно за допомогою спіньхайлера не більше 4 разів на добу. Порошкоподібна форма має ряд переваг порівняно з аерозольною. Це пов'язано з тим, що 15% хворих не можуть скоординувати акти вдиху препарату і його введення, тоді як використання спінхайлера цього не потребує. Недостатня ефективність терапії салбутамолом, короткий період напіввиведення, широка розповсюдженість нічних нападів у хворих бронхіальною астмою стали поштовхом для створення нової пролонгованої форми салбутамолу у вигляді таблеток, які забезпечують створення постійної концентрації препарату в плазмі крові протягом доби при двократному прийманні. Така таблетована форма отримала назву салбутамол SR.

Для фенотеролу (беротек) характерна дещо вища бронхолітична активність, ніж у салбутамолу, і більший період напіввиведення із організму. Призначають препарат у вигляді інгаляцій по 1-2 вдихи 2-3 рази в день.

Тербуталін (бриканіл) як бронхолітик призначають у вигляді інгаляцій 3-4 рази в день по 1-2 вдихи.

Створені пролонговані форми β_2 -адреноміметиків: формотерол, салметерол та інші. Бронхолітичний ефект цих препаратів триває близько 12 годин. Призначають їх 2 рази в день, що дозволяє використовувати препарати для попередження нападів бронхіальної астми в ранкові години.

Біотрансформація β -адреноміметиків відбувається в різних органах під впливом КОМТ і моноамінооксидази (МАО). Деякі препарати вступають в реакції кон'югації з сірчаною та глюкуроною кислотами. Екскреція препаратів і їх метаболітів відбувається через нирки. При інгаляційному способі введення важливе значення має виведення препаратів за допомогою легенів під час дихання.

Побічні ефекти

Необхідно пам'ятати, що селективні β_2 -адреноміметики у високих концентраціях можуть збуджувати β_1 -адренорецептори. Це супроводжується тахікардією, порушеннями кровопостачання міокарда, порушеннями мікроциркуляції у тканинах і органах, серцевою недостатністю, гіперглікемією, тремором, синдромом "рикошету" (поява або посилення бронхіальної обструкції). Тривале застосування β -адреноміметиків супроводжується зниженням чутливості β_2 -адренорецепторів і послабленням лікувальної дії. Відновлення чутливості потребує проведення спеціальних заходів: на певний час відміняють β -адреноміметики, призначають М-холіно-блокатори, глюкокортикоїди та ніші засоби.

Показання до застосування

При гострому бронхоспазмі під час бронхіальної астми β_2 -адреноміметики вводять парентерально. При помірно вираженому бронхоспазмі, для профілактики нападів, а також для посилення бронхолітичної дії еуфіліну, кромоглікату натрію або глюкокортикоїдів β_2 -адреноміметики призначають інгаляційно або всередину. Препарати пролонгованої дії (салмотерол, формотерол) застосовують для попередження нічних нападів задухи і астми фізичного навантаження.

М-холіноблокатори

Такі М-холіноблокувальні засоби, як препарати беладони, атропін, метацин та платифілін, були першими ефективними засобами для лікування бронхіальної астми. Препарати можна використовувати у вигляді аерозолів, призначати всередину та парентерально. Переважно коротка тривалість їх дії (близько 1,5-2 годин), переважне розширення верхніх відділів бронхіального дерева, загушення мокротиння та численні побічні ефекти з боку внутрішніх органів стали приводом для відмови від використання М-холіно-блокаторів при лікуванні бронхіальної астми. Однак атропін зберіг своє значення у випадках бронхоспазму, в патогенезі якого провідну роль відіграють інтоксикація антихолінестеразними засобами і М-холіноміметиками, вдихання парів подразнюючих речовин і т.д. Створені М-холіноблокатори для інгаляційного застосування - атровент (іпратропію бромід) і тровентол. За хімічною будовою це четвертинні сполуки, які малорозчинні у ліпідах і практично не всмоктуються через слизову оболонку бронхіального дерева у кров. Ці властивості зумовлюють вибірковий вплив препаратів на М-холіно-

рецептори бронхів і відсутність резорбтивної дії. Атровент застосовують інгаляційно у формі дозованого аерозолю та у вигляді порошку в капсулах для інгаляцій. Лікарська форма тровентолу представлена дозованим аерозолем. При інгаляційному використанні ефект розвивається через 20-40 хвилин і триває до 8 годин. Під час інгаляції частина препарату потрапляє у шлунково-кишковий тракт при ковтанні, але біозасвоєння при цьому складає близько 6%. Біотрансформація препаратів відбувається в печінці. Метаболіти екскретуються з сечею і частково - з калом.

Призначають атровент і тровентол для профілактики і лікування бронхоспазмів при хронічному обструктивному бронхіті, гострій і хронічній пневмоніях, бронхіальній астмі легкого і середнього ступеня тяжкості як додаткові засоби при терапії β -адреноміметиками. Ці препарати можуть бути використані для підготовки дихальних шляхів перед введенням у вигляді аерозолів антибіотиків, муколітиків, глюкокортикоїдів, кромолін-натрію. Ефективність препаратів вища у пацієнтів похилого віку (незалежно від форми бронхіальної астми). В деяких випадках спостерігається досить висока ефективність атровенту і тровентолу у хворих з так званою “психогенною” астмою.

Дані препарати добре переносяться хворими. Із побічних ефектів можуть мати місце сухість у ротовій порожнині, незначне порушення зору, підвищення в'язкості мокротиння.

У наш час фармацевтична промисловість виробляє комбіновані препарати: “Беродуал”, до складу якого входять атровент і фенотерол; “Дитек” - містить хромоглікат динатрію і фенотерол. Ефективність подібних комбінованих форм вища, ніж при використанні кожного їх компонента як самостійного лікарського засобу.

Спазмолітики міотропної дії

Із міотропних спазмолітичних засобів для лікування бронхіальної астми найчастіше призначають еуфілін, теофілін, амінофілін (відомих під загальною назвою як метилксантини). Незважаючи на те, що практична медицина використовує дані препарати вже більше 70 років, механізм їх дії дотепер ще не зовсім з'ясований. Протягом значного проміжку часу панувала точка зору про те, що дані препарати пригнічують активність фосфодіестерази - ферменту, який каталізує перетворення цАМФ у фізіологічно неактивний 5-аденозин-монофосфат. Зараз доведено, що міотропні спазмолітики поряд з такою дією проявляють й інші властивості: блокують аденозинові рецептори, тим самим впливаючи на пуринергічну гальмівну систему; посилюють

синтез і вивільнення ендогенних катехоламінів наднирковими залозами; покращують скоротливу активність “виснаженого” діафрагмального м’яза; стимулюють дихальний центр. Метилксантини також стабілізують мембрани тучних клітин і зменшують вивільнення медіаторів алергічних реакцій, які сприяють розвитку бронхоспазму.

На молекулярному рівні блокування активності фосфодіестерази і накопичення цАМФ супроводжуються пригніченням процесу надходження іонізованого кальцію у клітини. Одночасне блокування аденозинових рецепторів супроводжується зміною активності різних підтипів пуринових рецепторів. Аденозин є агоністом пуринових рецепторів A_1 і A_2 . При переважному збудженні рецепторів A_1 і низькій активності рецепторів A_2 розвивається бронхоспазм. У хворих бронхіальною астмою кількість рецепторів A_2 зменшена. Застосування метилксантинів супроводжується зростанням кількості рецепторів A_2 і зменшенням кількості A_1 -рецепторів, що й обумовлює бронходилатуючу дію препаратів.

Таким чином, основою терапевтичного ефекту метилксантинів є розслаблення мускулатури бронхів і гальмування вивільнення медіаторів алергії. Останнє, правда, має другорядне значення при призначенні препаратів у звичайних терапевтичних дозах.

Виявлено, що препарати гальмують виділення цитокінів - стимуляторів запалення (інтерлейкіну 1_β , 4, 5) і підвищують продукцію інтерлейкіну 10, який проявляє протизапальний ефект.

Крім того, не виключений вплив препаратів на мукоциліарний транспорт і набряк слизової оболонки.

Окрім перелічених ефектів, метилксантини стимулюють дихання і серцеву діяльність, знижують тиск у системі легеневої артерії, проявляють слабку сечогінну дію за рахунок посилення ниркового кровотоку, стимулюють центральну нервову систему і подразнюють слизову оболонку шлунка.

Фармакокінетика

Препарати вводять внутрішньовенно повільно (краще крапельно), внутрішньом’язово, всередину (перед їдою) і ректально. Біозасвоєння препаратів із шлунково-кишкового тракту складає приблизно 90%. Зв’язування з білками плазми крові - близько 50%. Препарати добре проникають через гематоенцефалічний бар’єр, плаценту, виділяються з молоком матері. Терапевтичні концентрації в крові підтримуються протягом 4-5 годин. Призначають препарати 4-6 разів на день.

Біотрансформація ксантинів на 90% відбувається в печінці шляхами окиснення і деметилування. У новонароджених, недоношених дітей та у

пацієнтів похилого віку біотрансформації зазнає лише 10-20% введеної дози метилксантину. У дітей віком від 1 до 10 років метаболізм ксантинів посилюється. Також він може прискорюватися під впливом деяких лікарських засобів (глюкокортикоїдів, барбітуратів, рифампіцину), при палінні, при вживанні з їжею великої кількості білків. Виводяться інактивовані ксантини разом з жовчю печінкою. Близько 10% дози препарату екскретується в незміненому вигляді через нирки. Кліренс ксантинів вище у чоловіків, ніж у жінок, тому у останніх вірогідність передозування і розвитку інтоксикації вища.

Показання до застосування

Препарати вводять парентерально для купірування астматичного статусу. При цьому вміст ампули розводять фізіологічним розчином хлориду натрію і нагрівають до температури тіла. Не можна вводити еуфілін, розводячи його розчином глюкози, оскільки при цьому уповільнюється біотрансформація ксантину в печінці, що сприяє накопиченню препарату. Застосовують метилксантини також для профілактики нападів бронхіальної астми.

Існують пролонговані форми теофіліну, які поділяють на два покоління:

- I покоління - теопек, теодур, дурофілін, ретафілін, теотард, вентакс (призначають 2 рази на добу - 1/3 дози - вранці і 2/3 - ввечері);
- II покоління - тео-24, уніфіл, філоконтин, еуфілонг (призначають 1 раз на добу, ввечері).

Побічні ефекти

У терапевтичних дозах метилксантини можуть стати причиною нудоти, прискороного серцебиття, тремору, головного болю, порушення сну. У частини хворих існує небезпека загострення виразкової хвороби (за рахунок посилення шлункової секреції).

При застосуванні метилксантинів у великих дозах можуть мати місце ознаки отруєння. Для зменшення симптомів інтоксикації вводять внутрішньовенно повільно рибоксин, розведений фізіологічним розчином хлориду натрію; протисудомні засоби, діуретики. У тяжких випадках проводять гемосорбцію або гемодіаліз і призначають симптоматичну терапію.

Блокатори α -адренорецепторів

Празозин, фентоламін, реутитин, піроксан блокують α_1 -адренорецептори передальвеолярних жомів, що сприяє бронхіальній

прохідності. Бронхолітична активність цих препаратів значно нижча, ніж у адреноміметиків. Однак α_1 -адреноблокатори можуть бути використані у випадку розвитку тахіфілаксії до адреноміметиків або у хворих із супутньою артеріальною гіпертензією чи хронічною серцевою недостатністю.

Блокатори кальцієвих каналів (БКК)

Група блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін та ін.) знаходить все більше застосування у лікуванні бронхіальної астми. Препарати зменшують надходження іонів кальцію до гладеньких м'язових клітин бронхів. Значення кальцію в патогенезі бронхоспазмів відоме. Іони кальцію необхідні для стимулювання секреції медіаторів тучними клітинами, клітинної адгезії і епітеліальної проникності, для нормального функціонування ферментних систем (наприклад, аденілатата гуанілатциклази та ін.), проведення нервових імпульсів та процесів скорочення - розслаблення м'язів. Однак місце блокаторів кальцієвих каналів у терапії бронхоспазмів до кінця не з'ясовано. Є відомості про ефективне застосування препаратів цієї групи (а саме ніфедипіну) для попередження нападів у хворих бронхіальною астмою фізичного навантаження.

Блокатори лейкотрієнових рецепторів

Блокатори лейкотрієнових рецепторів - новий клас протиастматичних препаратів. Аколат (зафірлукаст) блокує лейкотрієнові рецептори C_4 , E_4 і D_4 і таким чином попереджає розвиток ефектів відповідних лейкотрієнів. Аколат усуває бронхоспазм, зменшує проникність судин і пригнічує виділення бронхіального секрету. Таким чином, він впливає на різні етапи розвитку синдрому бронхіальної обструкції.

Препарат призначають всередину за 1,5-2 години до їди 2 рази в день. Ступінь зв'язування аколату з білками плазми досягає 99%. Стійкий клінічний ефект спостерігається через тиждень від початку приймання. Виводиться препарат із організму головним чином через печінку (90%). Аколат легко проникає через плаценту, екскретується з молоком матері. Не можна призначати аколат разом з теофіліном.

Показання до застосування

Препарат застосовують для профілактики і базисної терапії atopічної та "аспіринової" бронхіальної астми, астми фізичного навантаження та індукованої холодним повітрям.

Аколат можна комбінувати з глюкокортикоїдами, β -адрено-міметками і стабілізаторами мембран тучних клітин.

Препарат слід приймати регулярно, навіть в ті періоди, коли симптоми бронхіальної астми відсутні. Особливо необхідно дотримуватися регулярності приймання аколату в періоди загострення захворювання. Навіть при постійному прийманні препарату протягом року він не втрачає своєї ефективності. Відміна аколату не супроводжується погіршенням стану.

Близькими до аколату є препарати пранлукаст і монтелукаст (сингуляр). Останній призначають 1 раз на добу.

Останнім часом у клінічній практиці лікування бронхіальної астми почали використовувати препарат зілетон. Він блокує фермент 5-ліпоксигеназу, яка каталізує перетворення арахідонової кислоти у лейкотрієни A₄, B₄, C₄, D₄ і E₄. Препарат призначають 4 рази на добу.

Засоби, які усувають набряк слизової оболонки бронхів

Глюкокортикоїди

Особливе місце в терапії бронхіальної астми займають глюкокортикоїди (беклометазон, флунісолід, будесонід, флютиказон та ін.), які впливають на різні ланки патогенезу захворювання. Вони є незамінними в усіх випадках тяжкого перебігу астми. Механізм дії глюкокортикоїдів при синдромі бронхіальної обструкції до кінця не з'ясовано. Доведено, що глюкокортикоїди гальмують процеси ексудації і тим самим обмежують набухання слизових оболонок бронхів. Цей ефект зумовлений зменшенням синтезу медіаторів запалення, у тому числі простагландинів; потенціюванням ефекту катехоламінів за рахунок збільшення кількості і активності цАМФ; пригніченням М-холінергічної стимуляції за рахунок зменшення кількості і активності цГМФ; протиалергічною дією (глюкокортикоїди в першу чергу пригнічують гіперреактивність алергічних реакцій сповільненого типу і тільки в процесі тривалого використання - гіперреактивність негайного типу); прямою дією на гладенькі м'язові волокна бронхів. Глюкокортикоїди призначають інгаляційно, всередину, внутрішньом'язово та внутрішньовенно. Введення глюкокортикоїдів всіма шляхами, крім першого, може супроводжуватися багатьма побічними ефектами. Використання спеціальних інгаляційних форм (дозованих аерозолів) дозволяє уникнути більшості небажаних реакцій. Аерозолі проявляють протинабряковий ефект, попереджають розвиток

бронхоспазмів і дещо покращують евакуацію густого, в'язкого мокротиння.

При вдиханні аерозолів лише 10-20% їх надходить безпосередньо до легенів, основна кількість потрапляє до шлунка при ковтанні. Але значної резорбтивної дії при цьому препарати не виявляють. Біотрансформація препаратів відбувається у печінці. Метаболіти виводяться із організму з жовчю (близько 70%) та із сечею (близько 20%).

При використанні інгаляційних глюкокортикоїдів відновлюється реакція хворого на бронходилататори, зменшується частота використання останніх.

Показання до застосування

Використання інгаляційних форм глюкокортикоїдів не супроводжується швидким розвитком ефекту. В зв'язку з цим їх застосовують лише при хронічній бронхіальній астмі. Препарати не ефективні, і їх не призначають при астматичних станах, які вимагають невідкладного втручання. Для ліквідації нападів задухи при гормональнозалежній бронхіальній астмі та при астматичному статусі глюкокортикоїди необхідно вводити парентерально або призначати всередину (у більш легких випадках). Дози підбирають суворо індивідуально, кратність призначення - 2-4 рази в день. Як при використанні системних глюкокортикоїдів, так і при застосуванні їх інгаляційних форм користуються ступінчастим підходом, суть якого полягає в призначенні на початку лікування великої дози, яку зменшують після досягнення ефекту. Призначають інгаляційні препарати, як правило, в першій половині дня, враховуючи циркадний ритм їх виділення із надниркових залоз.

Побічні ефекти

При використанні препаратів можуть мати місце осиплість голосу, кашель. Іноді розвивається парадоксальний бронхоспазм, який легко попередити попереднім введенням бронходилататорів. Можуть загострюватися гастрит, виразкова хвороба. Іноді з'являються рожеві вугрі. Слід пам'ятати про можливість розвитку кандидозу порожнини рота. З метою його попередження необхідно добре полоскати рот та глотку, а при появі початкових ознак кандидозу застосовувати ністатин, леворин. При цьому терапію глюкокортикоїдами продовжують.

Стабілізатори мембран тучних клітин

До даної групи відносять такі препарати, як кромоглікат-натрій, недокроміл-натрій, кетотіфен. Ці препарати застосовують лише для профілактики нападів бронхоспазму або для систематичного лікування бронхіальної астми (в основному алергічної природи). Препарати не придатні для купірування нападів бронхоспазму.

Механізм дії

Стабілізатори мембран тучних клітин пригнічують фосфодіестеразу, запобігають проникненню іонів кальцію у тучні клітини (блокують відкриття кальцієвих каналів). Цим самим вони обмежують вивільнення гістаміну і лейкотрієнів. Крім того, препарати підвищують активність β -адренорецепторів, усуваючи їх тахіфілаксію до катехоламінів.

Останніми роками доведено, що дана група препаратів блокує хлорні канали мембран тучних клітин. Відомо, що транспорт іонів хлору в цитоплазму тучних клітин є причиною гіперполяризації мембрани, яка є необхідною умовою для надходження іонів кальцію. Вихід іонів хлору із нейронів стимулює деполяризацію нервових закінчень, яка підвищує активність блукаючого нерва. В результаті цього розвивається бронхоспазм. Таким чином, блокування хлорних каналів є основою протизапального і протиалергічного ефектів стабілізаторів мембран тучних клітин. Препарати переважно впливають на патохімічну стадію реакцій гіперчутливості негайного типу. Крім того, вони проявляють ефективність при алергічних реакціях сповільненого типу. Ці препарати ліквідують набряк слизової оболонки бронхів, попереджають (але не усувають) спазм гладеньких м'язів.

Кромоглікат-натрій і недокроміл-натрій застосовують у вигляді рідин або порошків для інгаляцій. Лише 10% введеної дози препарату досягає дистальних відділів дихальних шляхів. Більша частина препарату при інгаляційному використанні осідає на слизовій оболонці ротової порожнини, глотки, потрапляє в шлунок при ковтанні (препарат не всмоктується і виводиться із організму разом із фекаліями). При надходженні до системного кровотоку зв'язування з білками плазми коливається в межах від 65 до 90%. Із організму препарати виводяться в незміненому вигляді з сечею та жовчю. Максимальний ефект після інгаляції спостерігається через 2 години і триває близько 4-6 годин. Препарати призначають 2-4 рази на добу.

Показання до застосування

Стабілізатори мембран тучних клітин використовують при лікуванні atopічної бронхіальної астми. Виразний ефект розвивається через 2-8 тижнів від початку лікування. Великою перевагою цих препаратів є можливість на фоні їх приймання зменшити дозу або навіть повністю відмінити глюкокортикоїди. Стабілізатори мембран тучних клітин часто комбінують з бронходилататорами і відхаркувальними засобами.

Протизапальна активність недокроміл-натрію в 10 разів вища, ніж у кромоглікат-натрію. Недокроміл-натрій ефективний при бронхіальній астмі алергічного та неалергічного походження. Максимальна терапевтична активність препарату проявляється через 5-7 днів після початку застосування. Призначають його 2 рази в день.

Розроблені спеціальні форми кромоглікат-натрію і недокроміл-натрію для лікування алергічних ринітів (ломусол, ринакром, тилорин) і кон'юнктивітів (оптикрил, тилавіст). А також ефективна форма кромоглікат-натрію для лікування харчової алергії - налкром.

Механізм дії кетотифену аналогічний до попередніх препаратів. Крім того, кетотифен здатний блокувати H_1 -гістамінові рецептори. Препарат призначають всередину після їди. Він добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту (близько 90% прийнятої дози). Ступінь зв'язування з білками плазми - близько 75%. Терапевтична концентрація в крові накопичується через 2 години після приймання і зберігається протягом 12 годин. Препарат призначається 1-2 рази в день. Біотрансформація кетотифену проходить в печінці, метаболіти виводяться з сечею та жовчю.

Іноді при прийманні кетотифену можуть спостерігатися сухість у роті, зниження секреції бронхіальних залоз, осиплість голосу. Кетотифен може стати причиною сонливості, підвищеного апетиту.

При інгаляції порошоків препарату іноді може розвиватися бронхоспазм, для профілактики якого попередньо призначають бронходилататори.

ВІДХАРКУВАЛЬНІ ЗАСОБИ

До групи відхаркувальних засобів входить велика кількість препаратів, які зменшують в'язкість мокротиння і полегшують його

відділення. Відхаркувальні засоби необхідно використовувати як засіб симптоматичної терапії тяжкого кашлю із незначною кількістю в'язкого мокротиння при гострих респіраторних захворюваннях у дорослих і дітей, при плевриті, коклюші та інших захворюваннях. Ці препарати призначають для зниження в'язкості мокротиння і полегшення його відділення, підвищення активності епітелію слизової бронхів. Відхаркувальні засоби знижують вміст у бронхах інфекційних агентів за рахунок покращання дренажу та покращують газообмін, зменшують запальні явища і подразнення чутливих закінчень у слизовій оболонці.

Класифікація відхаркувальних засобів

1 Відхаркувальні засоби прямої дії: *настій кореня алтеї, мукалтин, настій листя подорожника, йодиди або броміди натрію і калію, натрію гідрокарбонат, "грудні" лікарські збори.*

2 Препарати рефлекторної дії: *настій трави термопсису, відвар кореня китятки, настій блювотного кореня та інші.*

3 Муколітичні засоби: *ацетилицистеїн, месна, бромгексин, амброксол та інші.*

Відхаркувальні засоби прямої дії

Дана група в основному представлена препаратами рослинного походження. Прийнято вважати, що препарати цієї групи, всмоктуючись у кров, частково виділяються бронхіальними залозами і чинять на слизову оболонку бронхів обволікаючу, пом'якшувальну і протизапальну дію, дещо збільшують продукцію рідкої складової секрету. До складу мукалтину (більш активного препарату) входить суміш полісахаридів трави алтеї. Призначають препарат у таблетках для приймання всередину.

Оскільки розріджувальний ефект у рослинних препаратів виражений недостатньо або відсутній, до складу їх мікстур часто вводять йодиди, броміди, терпінгідрат, натрію бензоат, натрію гідрокарбонат та ін. Іони йоду та броміду секретуються бронхіальними залозами і збільшують виділення води, прискорюючи розрідження мокротиння. Відхаркувальний ефект натрію гідрокарбонату при прийманні всередину у малих дозах (0,25 г) сумнівний, оскільки препарат нейтралізується соляною кислотою шлунка. Більш мотивованим є призначення натрію гідрокарбонату (3-5 г) з гарячим молоком та медом і 2-3 краплями розчину йоду. Суттєво збільшує секрецію залоз велика кількість випитої рідини.

Більш результативним є поєднання перорального приймання відхаркувальних препаратів з інгаляційною терапією. Основним

компонентом звичайного розчину для інгаляцій є натрію гідрокарбонат, який проявляє нейтралізуючий та розпушувальний ефекти відносно кислих мукополісахаридів мокротиння і зменшує його в'язкість. До складу розчину можна додавати броміди або йодиди і натрію хлорид. При звичайних парових інгаляціях ефективні рослинні ефірні олії (анісова, евкаліптова, тим'янова та ін.) як у складі содового розчину, так і самостійно. Вони проявляють пом'якшувальну та протизапальну дії.

Відхаркувальні засоби рефлекторної дії

До цієї групи відносять препарати рослинного походження, які містять сапоніни. Останні у великих дозах збуджують центр блювання. Для відхаркувального ефекту рослинні засоби (настій трави термопсису, китятки, оману, синюхи, блювотного кореня та ін.) приймають всередину. При цьому вони подразнюють слизову оболонку шлунка і рефлекторно сприяють слабкій, але тривалій активації центру блювання. Дози цих препаратів нижчі від порогових, тому блювання і вираженої нудоти вони не спричиняють. Але легка нудота рефлекторно активує парасимпатичну нервову систему, що супроводжується посиленням секреції слинних, шлункових і бронхіальних залоз, розрідженням мокротиння і полегшенням його відходження. Активність війчастого апарату миготливого епітелію збільшується. Вивільнення лізосомальних ферментів із келихоподібних клітин епітелію сприяє протеолізу білкових компонентів мокротиння. Застосування відхаркувальних засобів даної групи покращує відділення в'язкого слизького мокротиння. Препарати цієї групи ефективні при гострих респіраторних захворюваннях з бідним слизьким секретом.

Муколітичні засоби

До групи муколітичних засобів відносять ацетилцистеїн (АЦЦ, мукогель), месна, бромгексин, амброксол (лазолван) та інші.

Молекула ацетилцистеїну містить у своїй структурі вільну сульфгідрильну групу. Завдяки цьому препарат здатний відновлювати дисульфідні зв'язки глікопротеїдів. Розривання дисульфідного зв'язку супроводжується деполімеризацією білкових компонентів мокротиння до фрагментів, які легко відділяються і розчиняються. Одночасно збільшується кількість рідкого компонента бронхіального секрету.

На відміну від протеолітичних ферментів (трипсин, хемотрипсин та ін.) ацетилцистеїн не впливає агресивно на епітелій і не збільшує розміри дефектів у слизовій оболонці. У наш час препарат є одним із основних муколітиків при лікуванні хронічних бронхітів, пневмоній,

бронхоектатичної хвороби і т.д. Призначають ацетилцистеїн у вигляді аерозольних інгаляцій по 4-8 мл 10% розчину до 3-6 разів на добу. Процедура триває 15-20 хвилин з активним відкашлюванням в її процесі. Після ліквідації гострих явищ переходять на підтримуючу терапію (1-2 інгаляції на тиждень). За спеціальними показаннями ацетилцистеїн можна вводити внутрішньовенно або внутрішньо-м'язово. Препарат протипоказаний хворим на бронхіальну астму.

Месна - аналогічний до ацетилцистеїну засіб для інгаляційного застосування.

Препарати бромгексин і амброксол збільшують активність лізосом келихоподібних клітин епітелію; сприяють секреції ферментів, які гідролізують білкові, мукополісахаридні компоненти мокротиння, розріджуючи його. Крім того, ці препарати посилюють утворення в легеневій тканині сурфактанта. Це речовина білково-ліпідно-мукополісахаридної природи, яка синтезується в альвеолах і забезпечує еластичність легеневої тканини, сприяє виділенню мокротиння із дихальних шляхів. Одночасно бромгексин і амброксол підвищують синтез імуноглобуліну G, A, лізоциму. Для обох препаратів характерна слабка протикашльова активність.

Застосовують бромгексин у вигляді аерозолів для інгаляцій, у розчині і таблетках для приймання всередину 3-4 рази в день. Ефект розвивається через добу, а максимальна дія спостерігається на 5-10-й день від початку лікування. Препарат добре переноситься, його приймання не супроводжується астматичними реакціями.

Амброксол призначають всередину 2-3 рази в день. Препарат малотоксичний, іноді може стати причиною нудоти та блювання.

ПРОТИКАШЛЬОВІ ЗАСОБИ

Протикашльові засоби - це препарати, здатні пригнічувати кашльовий рефлекс у результаті пригнічення кашльового центру або зниження чутливості нервових закінчень у дихальних шляхах.

Надмірний, виснажливий кашель сприяє подразненню слизових оболонок, їх гіперемії, погіршує загальний стан хворого. Напади кашлю у таких випадках непродуктивні, вони не супроводжуються відділенням мокротиння.

Надмірне пригнічення кашльового центру протикашльовими засобами також недопустиме, оскільки при цьому порушується виділення мокротиння. Тому дози протикашльових засобів при бронхітах, пневмоніях, бронхоектатичній хворобі повинні усувати

надмірне подразнення кашльового центру і не повинні погіршувати дренаж дихальних шляхів.

Класифікація протикашльових засобів

1 Засоби центральної дії, які пригнічують кашльовий центр:

а) наркотичні анагетика (*кодеїн, етилморфін*);

б) ненаркотичні протикашльові засоби (*гладуцин, тусупрекс, окселадин*).

2 Засоби периферичної дії, які блокують чутливі нервові закінчення кашльових рефлексогенних зон: *лібексин*.

Кодеїн є алкалоїдом опію. Препарат проявляє помірну анагетичну активність і виражену протикашльову дію. Тривалість ефекту - 3-4 години. У терапевтичних дозах кодеїн не пригнічує дихальний центр, при тривалому застосуванні може стати причиною запору, затримки сечовипускання. Препарат протипоказаний дітям до 2 років. Головною перешкодою для широкого застосування кодеїну є небезпека розвитку лікарської залежності.

Етилморфін - препарат, який виготовляють синтетичним шляхом із морфіну. Він у 1,5-2 рази перевищує кодеїн за протикашльовою активністю. Інші сторони фармакодинаміки аналогічні до кодеїну.

Важливим досягненням у розробленні протикашльових засобів є введення у практику препаратів, які вибірково пригнічують кашльовий центр і не спричиняють розвитку лікарської залежності (*гладуцин*). Їх називають ненаркотичними протикашльовими засобами. Сила дії та терапевтична ефективність цих препаратів приблизно така, як у кодеїну. Суттєвою відмінністю є спазмолітична дія на гладенькі м'язи порожнистих органів. Звикання та лікарська залежність до препарату не розвиваються. Гладуцин проявляє помірно виражений протикашльовий ефект і зменшує набряк слизової оболонки бронхів. Препарат добре переноситься дорослими та дітьми (старше 2 років), іноді можуть спостерігатися побічні ефекти (сонливість, запаморочення, слабкість).

Лібексин є протикашльовим препаратом периферичної дії. Основою його протикашльового ефекту є місцевоанестезуючі властивості. Крім того, препарат чинить подібно до кокаїну міотропну спазмолітичну дію на бронхи, яка перевищує ефект папаверину; помірну Н-холіноміметичну дію на аферентні хеморецептори бронхів і легенів. Припускають, що лібексин проявляє слабо виражений вибірковий вплив на кашльовий центр. Препарат добре переноситься дорослими і дітьми. Призначають його всередину 3-4 рази в день. Лікарська залежність до лібексину не розвивається.

ЛЕКЦІЯ 2 КАРДІОТОНІЧНІ ЗАСОБИ

Кардіотонічними засобами називають лікарські препарати, які підвищують скоротливу активність міокарда і нормалізують функції серця. Ці препарати поділяють на дві групи: серцеві глікозиди та препарати “неглікозидної” природи.

СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ

Серцеві глікозиди - це безазотисті сполуки рослинного походження, яким властива кардіотонічна дія. Глікозиди містяться в деяких видах наперстянки (шерстистої, пурпурової, іржавої та ін.), у конвалії травневої, горицвіті весняному, строфанті, олеандрі, морській цибулі та інших рослинах. Всього відомо більше 15 видів рослин, які містять серцеві глікозиди і можуть застосовуватися у клінічній практиці. Однак у наш час основними, найбільш вивченими препаратами є:

- *дигітоксин* - основний глікозид із листя наперстянки пурпурової;
- *дигоксин, целанід (ізоланід)* - глікозиди із листя наперстянки шерстистої;
- *строфантин* - глікозид із насіння африканської рослини строфант;
- *корглікон* - новогаленовий препарат із листя травневої конвалії (містить групу глікозидів, основним із яких є конваліатоксин).

Вміст серцевих глікозидів у рослинах коливається в широких межах залежно від умов росту, способу висушування та інших факторів. Враховуючи це, препарати серцевих глікозидів проходять біологічну стандартизацію. Основним об'єктом досліджень є жаби, іноді використовують котів. В основі стандартизації глікозидів лежить їх здатність зупиняти роботу серця під час систоли (у холонокровних тварин - жаб) або під час діастоли (у теплокровних тварин - котів). Активність досліджуваного препарату порівнюють із стандартом і виражають відповідно у “жаб'ячих” (ЖОД) або “котячих” (КОД) одиницях дії. Наприклад, 1 г дигітоксину містить 8000-10000 ЖОД (або 1911-2271 КОД), 1 г строфантину - 43000-58000 ЖОД (або 5800-7100 КОД).

Фармакологічні ефекти серцевих глікозидів

Серцеві глікозиди впливають на серцево-судинну, сечовивідну та нервову системи.

Кардіальні ефекти серцевих глікозидів

1 Позитивна інотропна дія (систолічна) - посилення і укорочення систоли, збільшення ударного та хвилинного об'ємів, зменшення кількості залишкової крові у порожнині серця.

2 Позитивна тонотропна дія - підвищення тону м'язу міокарда, зменшення меж дилятованого серця. Цей ефект сприяє більш повному зганянню крові із шлуночків.

3 Негативна хронотропна дія (діастолічна) - зменшення частоти серцевих скорочень, подовження діастоли. Це створює умови для більш ефективного кровопостачання серця.

4 Негативна дромотропна дія - сповільнення швидкості проведення імпульсів по провідній системі міокарда, в основному у атріовентрикулярному вузлі.

5 Позитивна батмотропна дія - підвищення збудливості міокарда, що сприяє розвитку шлуночкових аритмій.

Перші три ефекти є основою терапевтичної дії препаратів. Два останніх ефекти є несприятливими для терапії і проявляються в основному в діапазоні токсичних доз.

Механізм дії серцевих глікозидів

Згідно з так званою унітарною теорією серцеві глікозиди взаємодіють із Na^+, K^+ -АТФазою мембрани, пригнічуючи її. З участю цього ферменту відбувається виведення натрію із клітини у фазу реполяризації. В результаті взаємодії препарату з АТФазою відбувається часткове блокування активності ферменту. При цьому збільшується концентрація внутрішньоклітинного Na^+ , а вміст K^+ зменшується. На цьому фоні зменшується виведення іонів кальцію в зв'язку із активацією $\text{Na}^+, \text{Ca}^{2+}$ -обмінного механізму в фазу розслаблення. Кальцій усуває тропоміозинову депресію актоміозину, активуючи АТФазу міозину. Внаслідок цього збільшується сила скорочень міокарда і розвивається позитивний інотропний ефект.

Підвищенню вмісту іонів кальцію в кардіоміоцитах додатково сприяє утворення комплексів серцевих глікозидів з фосфоліпідами, білками і вуглеводами зовнішньої мембрани кардіоміоцитів і ендоплазматичної сітки, що підвищує їх проникність для Ca^{2+} .

При застосуванні серцевих глікозидів більш продуктивно використовується енергія АТФ. Збільшення кількості іонів Ca^{2+} у фазі діастоли сприяє підтриманню тону серцевого м'яза, тобто проявляється позитивний тонотропний ефект.

Позитивний терапевтичний ефект серцевих глікозидів зумовлений пригніченням Na^+, K^+ -АТФази приблизно на 35%, при зменшенні гальмівного впливу препаратів ефект зникає, а при пригніченні активності ферменту більш ніж на 60% розвиваються токсичні ефекти.

Проявляється позитивний вплив серцевих глікозидів у вигляді збільшення швидкості розвитку напруження міокарда, величини та швидкості скорочень м'яза, збільшення ударного об'єму. Всі фази систоли стають коротшими. Зменшується кількість залишкової крові у порожнинах шлуночків. На електрокардіограмі спостерігаються підвищення зубця R, звуження комплексу QRS.

Подовження діастоли і зменшення частоти скорочень серця (негативна хронотропна дія) розвиваються в результаті активації вагусних впливів на серце (вплив на синусовий вузол). Посилення скорочень міокарда супроводжується збільшенням ударного об'єму, подразненням барорецепторів дуги аорти, каротидного клубочка, пресорних рецепторів міокарда, які реагують на сильне скорочення шлуночків.

Збудження з рецепторів передається по аферентних нервових волокнах у ЦНС на центри *n. vagus*, і це спричиняє зниження збудливості і автоматизму синусового вузла, зменшення частоти скорочень серця. В результаті зменшується потреба міокарда в кисні, покращуються його обмінні процеси під час діастоли, що сприяє більш повному відновленню енергетичних ресурсів. У свою чергу, покращання енергетичного обміну супроводжується нормалізацією роботи іонних каналів, які забезпечують видалення іонів кальцію із цитоплазми у позаклітинний простір, саркоплазматичний ретикулум та мітохондрії. На ЕКГ реєструється подовження інтервалу PP.

При лікуванні серцевими глікозидами уповільнюється провідність через атріовентрикулярний вузол (негативний дромотропний ефект), що в основному зумовлено підвищенням тону блукаючого нерва. Негативний дромотропний ефект більш типовий для препаратів наперстянки. При тривалому застосуванні серцевих глікозидів основною причиною уповільненого проведення стають зміни електролітного балансу у клітинах провідної системи серця. Ця дія серцевих глікозидів проявляється в діапазоні максимальних допустимих доз, які близькі до токсичних. На ЕКГ має місце збільшення інтервалу P-Q.

Позитивний батмотропний ефект серцевих глікозидів - це здатність препаратів у токсичних дозах підвищувати збудливість клітин провідної системи у передсердях та шлуночках, що є причиною виникнення гетеротопічних осередків збудження. Цей ефект є результатом значних

електролітних змін у клітинах, які розвиваються у діапазоні токсичних доз. На ЕКГ при цьому реєструють екстрасистоли.

Крім кардіальних, серцеві глікозиди спричиняють ряд екстракардіальних ефектів. При серцевій недостатності серце не виконує своєї “насосної” функції, і це є причиною зменшення хвилинного об'єму циркулюючої крові і венозного застою. Застосування глікозидів супроводжується збільшенням об'єму циркулюючої крові і зниженням венозного тиску. Об'єм крові у венах і портальній системі також зменшується. Артеріальний тиск нормалізується. У хворих з низьким артеріальним тиском він може дещо підвищуватися в результаті збільшення ударного та хвилинного об'ємів циркулюючої крові. Загальний та мозковий кровоток покращуються. Зменшуються киснева недостатність, концентрація вуглекислоти, збудливість дихального і судинорухового центрів, задишка. В результаті посилення кровотоку та клубочкової фільтрації в нирках збільшується діурез. Крім того, серцевим глікозидам властива пряма дія на ниркові каналці: препарати блокують K^+ , Na^+ -залежну АТФазу і зменшують реабсорбцію натрію і еквівалентної кількості води. При застосуванні серцевих глікозидів зникають або зменшуються набряки. На центральну нервову систему серцеві глікозиди діють заспокійливо. Препарати конвалії та горищівіту часто вводять до складу мікстур поряд із седативними засобами. Дигоксину притаманна протисудомна дія. Серцеві глікозиди стимулюють гладенькі м'язи: підвищують перистальтику кишечника і тонус жовчного міхура, бронхів, матки і діафрагми.

Показання до застосування

- 1 Лікування хронічної систолічної форми серцевої недостатності.
- 2 Суправентрикулярна тахікардія (перевага надається призначенню препаратів наперстянки).
- 3 Профілактика розвитку серцевої недостатності.
- 4 Гостра серцеве недостатність. Останніми роками при даній патології серцеві глікозиди застосовують. Це зумовлено появою в практичній медицині препаратів інших фармакологічних груп, безпечність застосування яких значно вища, ніж у серцевих глікозидів (амрінон, дофамін, добутамін та ін.).

Фармакокінетика

Хімічна структура всіх серцевих глікозидів принципово однакова. Молекула складається із двох частин: цукристої частини (глікону) та нецукристої (аглікону). Глікон зумовлює фармакокінетичні властивості серцевих глікозидів: розчинність, здатність проникати через біологічні

мембрани, зв'язування з білками плазми крові, кумуляцію, стійкість у лужному чи кислому середовищах та ін. Структурні особливості аглікону визначають кардіотропну активність препаратів, їх біологічну активність. В структурі аглікону розрізняють стероїдну (циклопентанпергідрофенантронову) та лактонну частини. Залежно від кількості кетонних і спиртових груп у структурі глікону препарат може бути полярним (містить 4-5 груп) - строфантин, коргліккон; відносно полярним (2-3 групи) - дигоксин, целанід, глікозиди горицивіту; неполярним (1 група) - дигітоксин. Чим більш полярна молекула, тим краще вона розчинна у воді і гірше - у ліпідах. Це суттєво впливає на фармакокінетику препаратів. Полярні сполуки погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, не зазнають метаболічних змін і виводяться із сечею. Неполярні серцеві глікозиди добре всмоктуються у кишечнику, зв'язуються з білками плазми, зазнають метаболічних змін у печінці і виводяться переважно через кишечник. У неполярних препаратів виражена здатність до кумуляції. Відносно полярні сполуки займають проміжне положення. Серцеві глікозиди проникають практично у всі тканини організму.

Відповідно до фармакокінетичних властивостей виділяють три групи серцевих глікозидів:

1) препарати з швидким та відносно короткочасним ефектом і незначною здатністю до кумуляції - строфантин, коргліккон;

2) глікозиди з середньою швидкістю розвитку ефекту, його середньою тривалістю і помірною здатністю кумулювати - дигоксин, целанід;

3) глікозиди з повільним розвитком ефекту і значною його тривалістю та вираженою здатністю до кумуляції - дигітоксин.

Глікозиди першої групи (строфантин та коргліккон) переважно використовують при гострій серцевій недостатності. Вводять їх внутрішньовенно. Перед введенням ампульований розчин препарату розводять у 10-20 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або 5% розчину глюкози. Препарат вводять повільно (3-5 хвилин), щоб забезпечити розведення препарату в циркулюючій крові.

При швидкому внутрішньовенному введенні існує небезпека розвитку спазму судин і збільшення перед- та постнавантаження на серце, спазму коронарних судин.

Глікозиди третьої групи (дигітоксин) призначають для приймання всередину та ректально при хронічній серцевій недостатності. Всередину рекомендують приймати препарат з інтервалом 2-3 години через 1-1,5 години після їди.

Глікозиди другої групи (дигоксин, целанід) займають проміжне положення: їх вводять як внутрішньовенно, так і призначають для приймання всередину при гострій і хронічній серцевій недостатності.

Ефект строфантину проявляється через 5-10 хвилин, максимально виражений через 30-90 хвилин. 85-90% препарату зазнає елімінації протягом першої доби. Повне виведення препарату - через 1-3 доби.

Дигітоксин при прийманні всередину починає діяти через 2 години, максимум ефекту спостерігається через 12 годин. Протягом доби виводиться 7-10% введеної дози. Повністю препарат виводиться із організму через 2-3 тижні.

Ефекти дигоксину і целаніду при внутрішньовенному введенні розвиваються через 30 хвилин - 2 години. Максимум дії проявляється через 1-5 годин, повністю препарати виводяться через 2-7 днів.

Дозування серцевих глікозидів

Величину добової екскреції глікозидів характеризує коефіцієнт елімінації, який для дигітоксину дорівнює 7-10%, для дигоксину - 20-30%, строфантину - 40-50%. Цей коефіцієнт необхідно враховувати при дозуванні серцевих глікозидів.

Лікування хронічної серцевої недостатності передбачає проведення 2 фаз: фази насичення, або початкової дигіталізації, і підтримуючої фази. Проведення фази насичення є відповідальним завданням, оскільки чутливість хворих до глікозидів індивідуальна, а ефективні дози препаратів близькі до токсичних. Насичення можна проводити з різною швидкістю. Найчастіше застосовують середній (за 3 дні) або повільний (за 8 днів) темп насичення. Швидкий темп дигіталізації (протягом одного дня призначають не менше 6 прийомів препарату) створює найбільшу загрозу інтоксикації. Швидку дигіталізацію проводять лише в умовах стаціонару під контролем ЕКГ.

Схема проведення дигіталізації за 3 дні:

- в перший день призначають $\frac{1}{2}$ частину дози насичення, розрахованої для даного хворого, яку розподіляють на 3-4 прийоми;
- другого дня призначають $\frac{1}{4}$ частину дози насичення (у 2 прийоми) плюс ту кількість препарату, яка зазнала елімінації першого дня (тобто коефіцієнт елімінації від дози, прийнятої першого дня);
- третього дня призначають $\frac{1}{4}$ частину дози насичення (у 2 прийоми) і ту частину дози, яка зазнала елімінації протягом двох діб.

На другому етапі хворого переводять на підтримуючу дозу. Її розраховують, зважаючи на коефіцієнт елімінації (Кел) даного препарату. Розрахунок проводять за формулою

$$\text{підтримуюча доза} = \text{доза насичення} \cdot \text{Кел.}$$

Добову підтримуючу дозу не розділяють на кілька прийомів.

Ускладнення при лікуванні серцевими глікозидами

Найчастіше (у 90-95 хворих із глікозидною інтоксикацією) спостерігаються порушення серцевого ритму. Вони можуть бути наслідком високої індивідуальної чутливості хворого, передозування препарату або недостатку калію. Найбільш типовими є шлуночкові аритмії: екстрасистоли, пароксизмальна шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків. Причиною цих аритмій є зниження концентрації іонів калію та надлишок іонів кальцію у кардіоміоцитах. Такі електролітні зміни супроводжуються формуванням ектопічних осередків збудження. Іншим проявом передозування серцевих глікозидів може бути порушення провідності (часткова або повна блокада).

До менш небезпечних ускладнень відносять диспепсичні розлади (нудота, блювання, болі в епігастрії), порушення кольорового зору (хворий бачить предмети в жовто-зеленому або блакитно-сірому кольорах), підвищена стомлюваність, м'язова слабкість, психічні розлади (збудження, галюцинації), головний біль, алергічні висипання.

При появі симптомів передозування глікозид відмінюють. Замість нього призначають інший кардіотонічний засіб. Наприклад, дофамін або добутамін, інколи - глюкагон.

Слід призначити препарати, які зв'язують глікозиди і зменшують їх циркуляцію у крові. Це можуть бути препарати, які зменшують надходження серцевих глікозидів із шлунково-кишкового тракту в кров: танін, холестирамін, активоване вугілля, проносні засоби. Їх призначають незалежно від шляху введення кардіотоніків, оскільки серцеві глікозиди зазнають ентерогепатичної циркуляції. Із препаратів, які зв'язують серцеві глікозиди в крові, призначають унітіол, диджібайн (антитіла або їх F_{ab} -фрагменти до дигіталісних глікозидів). Слід призначити препарати калію і магнію - калію хлорид, панангін, аспаркам, поляризуючу суміш (калію хлорид, інсулін і глюкоза), магнію сульфат; а також трилон Б. Препарати калію і магнію гальмують проведення збудження, тому їх не призначають хворим із брадикардією і атріовентрикулярною блокадою. Внутрішньовенне введення препаратів калію для своєчасного попередження калієвої інтоксикації проводять під обов'язковим контролем ЕКГ. Для боротьби з порушенням ритму

можуть бути застосовані такі протиаритмічні засоби, як лідокаїн, дифенін, етмозин. В окремих випадках ослабити синусову брадикардію і попередити атріовентрикулярну блокаду можна за допомогою атропіну.

КАРДІОТОНІЧНІ ЗАСОБИ НЕГЛІКОЗИДНОЇ ПРИРОДИ

Серцеві глікозиди є високоефективними препаратами для лікування серцевої недостатності. Але їх широке використання обмежене через незначну широту терапевтичної дії, значну кількість побічних ефектів і протипоказань. У наш час в клінічну практику впроваджені синтетичні нестероїдні препарати з кардіотонічними властивостями.

Класифікація кардіотонічних засобів неглікозидної природи

За механізмом дії кардіотонічні засоби неглікозидної природи поділяють на такі групи.

- 1 Засоби, що стимулюють β_1 -адренорецептори: *дофамін, добутамін*.
- 2 Інгібітори фосфодіестерази: *амринон, мілринон, сальмазол*.
- 3 Препарати з різними механізмами дії: *левосимендан, веснарінон*.

Найбільший інтерес як стимулятори серцевої діяльності мають дофамін і добутамін. Дофамін є попередником норадреналіну. У середніх терапевтичних дозах він стимулює дофамінові рецептори і β_1 -адренорецептори. У результаті цього посилюються скорочення серця. Препарат розширює ниркові та мезентеріальні судини, що є результатом збудження дофамінових рецепторів гладеньких м'язів судин. У великих дозах дофамін може збуджувати α -адренорецептори. Застосовують дофамін при тяжкій серцево-судинній недостатності, при шоківих станах, тяжких формах артеріальної гіпотензії, для підвищення діурезу.

Більш вибірково діючим препаратом є β_1 -адреноміметик добутамін. Препарат стимулює роботу серця, не впливаючи на тонус судин. Використовують добутамін при гострій декомпенсації функції серця.

Вводять дофамін і добутамін внутрішньовенно крапельно.

Останнім часом у медичній практиці застосовують синтетичні препарати, у яких інотропна дія поєднується зі сприятливим впливом на коронарний кровообіг. До таких препаратів відносять амринон, який блокує активність фосфодіестерази і сприяє накопиченню цАМФ у міокарді. Це супроводжується виходом кальцію із ендоплазматичного ретикулуму кардіоміоцитів, активацією натрій-кальцієвого обміну, інактивацією аденозинових (A_1) рецепторів. Застосовують препарат при серцевій недостатності, яка резистентна до терапії серцевими глікозидами. Призначають його для приймання всередину і

внутрішньовенного введення. Ефект препарату триває близько 4-7 годин. Однак амринон часто може стати причиною побічних ефектів: тромбоцитопенії, диспепсичних розладів, гіпотензії, аритмій, порушення функції нирок, подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

Механізмом дії мілринону такий же, як у амринону, але активність препарату у 20 разів вища. Крім того, застосування препарату не супроводжується такою кількістю побічних ефектів (не спричиняє розвиток тромбоцитопенії). Вводять мілринон внутрішньовенно. Тривалість ефекту коливається в межах 48-72 годин. Застосовують мілринон з метою короточасної терапії гострої серцевої недостатності.

Сульмазол пригнічує активність фосфодіестерази і блокує A_1 -аденозинові рецептори у міокарді, що супроводжується збільшенням сили серцевих скорочень. Крім того, препарат підвищує активність міофібрилярної АТФази.

Останнім часом у клінічну практику терапії судинної недостатності впроваджуються препарати левосимендан, який підвищує активність Ca^{2+} -залежної АТФази ендоплазматичного ретикулулу кардіоміоцитів, і веснарінон, який впливає на активність цитокінів.

ЛЕКЦІЯ 3 АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

Антигіпертензивними називають лікарські засоби різної хімічної будови, які здатні знижувати підвищений артеріальний тиск.

Гіпертонічна хвороба - найбільш поширене захворювання серцево-судинної системи. Нею страждає 10-30% населення світу, причому частота захворювання вища в Японії та у високорозвинених країнах Європи і Америки. Близько 80% всіх випадків підвищеного артеріального тиску припадає на частку есенціальної (первинної) гіпертензії, інші 20% складають симптоматичні гіпертензії (ниркові, ендокринні та інші).

Існують різні точки зору про первинні механізми гіпертонічної хвороби. Найчастіше етіотропними факторами є психоемоційні перевантаження і вікові зміни в діенцефалогіпоталамічних структурах. Важливу роль відіграє також спадковий фактор. На початкових стадіях захворювання має місце надмірна активація симпатoadреналової системи. Це супроводжується збільшенням серцевого викиду, підвищенням тону судин, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зміни в нирках супроводжуються зменшенням виведення натрію і води із організму. Як результат - збільшення об'єму

циркулюючої крові і накопичення натрію у судинних стінках, що супроводжується набряком і потовщенням останніх. Одночасно у клітинах гладеньких м'язів судин підвищується вміст іонізованого кальцію. Все це є причиною підвищення чутливості м'язових клітин судин до дії ендогенних пресорних речовин (катехоламінів, ангіотензину II та ін.). Поступово розвивається гіпертрофія м'язового шару. Дані процеси виражені переважно у дрібних артеріолах.

Класифікація антигіпертензивних засобів

За ефективністю та значенням у лікуванні гіпертонічної хвороби велику кількість антигіпертензивних засобів можна розділити на основні та допоміжні засоби. До групи основних антигіпертензивних засобів відносять:

- 1 β -Адреноблокатори.
- 2 Блокатори кальцієвих каналів.
- 3 Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II.

4 Сечогінні засоби.

До групи допоміжних антигіпертензивних засобів відносять:

- 1 α -Адреноблокатори.
- 2 Центральні α_2 -адреноміметики.
- 3 Гангліоблокатори.
- 4 Симпатолітики.
- 5 Міотропні спазмолітики.
- 6 Агоністи імідазолінових рецепторів.

ОСНОВНІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

β -Адреноблокатори

До β -адреноблокаторів відносять такі лікарські засоби, як пропранолол (анаприлін, обзидан, індерал), надолол (коргард), алпренолол, окспренолол (тразикор), піндолол (віскен), соталол (соталекс), атенолол (тенормін), метопролол (беталок), талінолол (корданум), небіволол (небілет), ацебуталол (сектрал).

Завдяки подібності хімічної структури β -адреноблокаторів і катехоламінів препарати даної групи взаємодіють з β -адрено-рецепторами постсинаптичних мембран і усувають вплив катехоламінів на серце та судини. β -Блокатори поділяють на окремі групи на основі тих чи інших характерних властивостей.

1 Відповідно до спорідненості до типу β -адренорецепторів виділяють селективні β_1 - та неселективні $\beta_{1,2}$ -адреноблокатори. Але при застосуванні β_1 -адреноблокаторів у великих дозах вибірковість дії втрачається, і препарати блокують також β_2 -адренорецептори. Тому важливе значення має правильне дозування β -адреноблокаторів.

2 Препарати з “внутрішньою симпатоміметичною активністю” та препарати, що не мають такої активності. Препарати з внутрішньою симпатоміметичною активністю мають в хімічній структурі молекули аміно- або гідроксильні групи у боковому ланцюгу ароматичного кільця, що зумовлює здатність цих препаратів поряд з блокувальною дією стимулювати активні центри β -адренорецепторів у фізіологічних межах. Завдяки цьому частота серцевих скорочень міокарда у спокої суттєво не знижується, а β -блокувальний вплив на активність синусового вузла проявляється при фізичних та емоційних навантаженнях (тобто в умовах підвищеної активності катехоламінів).

β_1 -Адренорецептори містяться у клітинах міокарда і провідної системи серця, клітинах юктагломерулярного апарата нирок та у жировій тканині. β_2 -Адренорецептори в значних кількостях зосереджені у клітинах гладеньких м'язів бронхів, деяких судинних ділянок (в основному скелетних м'язів), вагітної матки, печінки, скелетних м'язів, підшлунковій залозі; а також на мембранах пресинаптичних закінчень адрено- та холінергічних волокон. У центральній нервовій системі є обидва типи β -адренорецепторів.

Враховуючи здатність препаратів блокувати той чи інший тип β -адренорецепторів та наявність у них симпатоміметичної активності, β -адреноблокатори поділяють на такі групи.

1 Некардіоселективні препарати:

- а) без “внутрішньої симпатоміметичної активності”: пропранолол (анаприлін), надолол (коргард);
- б) із “внутрішньою симпатоміметичною активністю”: піндолол (віскен, окспренолол (тразикор), соталол (соталекс).

2 Кардіоселективні препарати:

- а) без “внутрішньої симпатоміметичної активності”: метопролол (вазокардин), атенолол (тенормін), небіволол (небілет), бетаксоллол (локрен).
- б) із “внутрішньою симпатоміметичною активністю”: ацебуталол (сектрал), талінолол (корданум), цемпролол (цемерол).

3 Препарати з мембраностабілізуючою активністю та без неї. Мембраностабілізуюча активність β -блокаторів зумовлена зниженням

проникності мембран для іонів Na^+ та K^+ (у провідній системі серця та робочому міокарді) та сприяє протиаритмічній дії препаратів. Даний вид активності виражений у пропранололу, окспренололу, ацебуталолу; меншою мірою - у надололу, алпренололу, піндололу і метопрололу.

4 Також β -блокатори відрізняються ступенем ліпофільності молекул та здатністю проникати через різні мембрани, у тому числі через гематоенцефалічний бар'єр. Із препаратів, які проявляють виражені гідрофільні властивості та не проникають до центральної нервової системи, заслуговує на увагу атенолол. Препарат позбавлений седативного ефекту, повільно всмоктується у кишечнику і характеризується значною тривалістю дії. Атенолол призначають, як правило, 1 раз на добу.

Останніми роками широко застосовується у клінічній практиці новий препарат із групи β -адреноблокаторів - небіволол (небілет). Крім властивостей, притаманних іншим β -блокаторам, небілет стимулює синтез оксиду азоту, що сприяє покращанню коронарного кровотоку і зниженню периферичного опору судин.

Механізм антигіпертензивної дії β -адреноблокаторів

Антигіпертензивний ефект β -блокаторів зумовлений блокуванням β_1 -адренорецепторів серця, в результаті чого зменшуються частота та сила серцевих скорочень, хвилинний об'єм циркулюючої крові, адренергічні реакції на фізичні навантаження. Також зменшується потреба міокарда у кисні. Хвилинний об'єм циркулюючої крові зменшується на 10-25% при однократному введенні препарату, а при подальшому регулярному застосуванні ця величина складає близько 5-15%. Препарати з "внутрішньою симпатоміметичною активністю" проявляють менший вплив на хвилинний об'єм циркулюючої крові, але їх гіпотензивна активність від цього не знижується.

Важливе значення для гіпотензивного ефекту має здатність препаратів блокувати β -адренорецептори клітин юкстагломерулярного апарата нирок і, таким чином, зменшувати секрецію реніну. В результаті знижуються утворення ангіотензину II і продукція альдостерону.

β -Адреноблокатори з ліпофільними властивостями проникають через гематоенцефалічний бар'єр і заспокійливо впливають на центральну нервову систему. Тривале застосування цих препаратів супроводжується пригніченням центральних ланок регуляції тонуусу симпатичної нервової системи.

У гіпотензивній дії неселективних β -адреноблокаторів має значення блокування пресинаптичних β_2 -адренорецепторів, що супроводжується

зменшенням секреції норадреналіну в синапсах та зниженням стимуляції адренорецепторів судин та серця.

Фармакокінетика

Більшість β -адреноблокаторів вводять парентерально та призначають всередину. Більшість препаратів швидко всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, вступають в зв'язок із білками плазми, зазнають біотрансформації і виводяться через печінку (анаприлін, окспренолол та ін.). Ці препарати призначають 3 рази в день. Препарати з гідрофільними властивостями (піндолол, атенолол, надолол та ін.) погано розчиняються у ліпідах, повільно всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, незначною мірою зв'язуються з білками плазми, виводяться із організму у незміненому вигляді через нирки. Призначають ці препарати 1-2 рази на добу.

Показання до застосування

β -Адреноблокатори показані при есенціальній і симптоматичній артеріальній гіпертензії. Початковий гіпотензивний ефект розвивається через кілька годин з моменту приймання. Стабільно виражене зниження артеріального тиску спостерігається протягом тривалого строку, в зв'язку з чим ефективність β -блокаторів доцільно оцінювати через 3-4 тижні від початку приймання. Доцільніше призначати β -адреноблокатори хворим із гіперкінетичним синдромом, який розвивається у відповідь на фізичне навантаження. Препарати даної групи у більшості випадків використовують не як засоби монотерапії, а в комбінації з іншими гіпотензивними препаратами. Широко застосовують у клінічній практиці комбінацію β -блокаторів із діуретиками ("Тенорік" та ін.), що значно підвищує ефективність лікування.

Крім того, β -адреноблокатори застосовують для лікування тахіаритмій (переважно надшлуночкової локалізації); стенокардії напруження, не чутливої до терапії нітратами; гіпертрофічних кардіоміопатій; тиреотоксикозів; для стимулювання пологової активності у породіль із гіпертензією та іншими видами екстрагенітальної патології; при паркінсонізмі судинного походження з переважанням клініки тремтячого гіперкінезу.

Побічні ефекти

Основними побічними ефектами, які обмежують застосування β -адреноблокаторів невивіркованої дії, є бронхоспазм і розлади

периферичного кровообігу (похолодіння кінцівок, симптоми переміжної кульгавості).

Крім того, при терапії β -блокаторами можуть мати місце брадикардія, порушення атріовентрикулярної провідності. Як виявилось, серцева недостатність при застосуванні β -адреноблокаторів розвивається в меншій кількості випадків, ніж очікувалось, оскільки зниження артеріального тиску полегшує роботу серця до такого ступеня, що робота серця не погіршується навіть за умови зменшеного серцевого викиду. Відчуття втоми пов'язане зі зменшенням церебрального кровотоку і може мати місце при терапії будь-яким препаратом даної групи. β -Адреноблокатори, які проникають у центральну нервову систему, можуть бути причиною безсоння, тривожних снів, галюцинацій.

При призначенні β -адреноблокаторів хворим із цукровим діабетом іноді має місце гіпоглікемія, зумовлена пригнічувальним впливом препаратів на процеси гліколізу. Крім того, терапія β -адреноблокаторами супроводжується погіршенням ліпідного обміну, збільшенням кількості ліпопротеїнів низької і дуже низької густини, що сприяє розвитку атеросклерозу.

Не рекомендують призначати β -адреноблокатори вагітним, оскільки препарати підвищують тонус матки.

Ще одним ускладненням при систематичній терапії β -адреноблокаторами є “феномен віддачі”, який розвивається при раптовому припиненні приймання препарату. Він проявляється гіпертонічними кризами і нападами стенокардії та тахіаритмії. Поступова відміна препарату і перехід на інші схеми лікування є найбільш простим і надійним способом попередження “феномену віддачі”.

Блокатори кальцієвих каналів

Препарати, які відносять до групи блокаторів кальцієвих каналів (БКК), поділяють на 3 покоління:

I покоління: верапаміл (ізоптин), ніфедипін (фенігі-дин), дилтіазем.

II покоління:

а) група верапамілу: галопаміл, аніпаміл, фаліпаміл;

б) група ісрадипін, амлодипін, фелодипін, нітрендипін, ніфедипіну: німодипін, нікардипін та ін.;

в) група дилтіазему: клентіазем.

III покоління: нафтопідил, емопаміл.

Основні відмінності препаратів другого покоління від першого - це більша тривалість дії, більш висока тканнна специфічність, менша кількість небажаних ефектів. III покоління - це БКК, у яких додатково виражені особливі властивості: α -адреноміметична активність у нафтопідилу; симпатоміметична активність - у емопамілу.

Механізм дії

БКК блокують потенціалзалежні кальцієві канали у мембранах кардіоміоцитів та гладеньких м'язів судин. Це супроводжується зниженням загального периферичного опору судин і зменшенням скоротливості міокарда. Крім того, препарати зменшують агрегацію тромбоцитів, пригнічують автоматизм клітин синусового вузла та ектопічних осередків у передсердях і уповільнюють проведення через атріовентрикулярний вузол.

Розрізняють кілька типів потенціалзалежних кальцієвих каналів: T, N, P та L. БКК впливають на повільні канали L-типу. Приймання препаратів цієї групи супроводжується значним зниженням концентрації цитоплазматичного кальцію і розслабленням клітин гладеньких м'язів артерій. Доведено, що вміст внутрішньоклітинного кальцію у хворих гіпертонічною хворобою підвищений, що є причиною схильності до генералізованої вазоконстрикції. Ефект БКК відносно венонних судин виражений незначною мірою.

На відміну від клітин гладеньких м'язів судин, деполяризація мембран м'язових волокон передсердь і шлуночків пов'язана з рухом іонів натрію через "швидкі" натрієві канали і іонів кальцію через "повільні" кальцієві канали L-типу. В синоатріальному і атріовентрикулярному вузлах деполяризація більшою мірою залежить від швидкості входу іонів кальцію через "повільні" канали. Протягом останніх 15 років вченими досліджуються можливості синтезу БКК з переважною дією на коронарні, мозкові та інші периферичні судини.

Зменшуючи скоротливу функцію міокарда, БКК сприяють регресу гіпертрофії лівого шлуночка. На відміну від інших груп антигіпертензивних препаратів, призначення БКК не супроводжується явищами ортостатичної гіпотензії. Препарати в терапевтичних дозах не впливають на нормальний рівень артеріального тиску, не проявляють негативної дії на вуглеводний і ліпідний обмін, що дозволяє призначати їх хворим на цукровий діабет. БКК не впливають на бронхи і не зменшують кровотоку в кінцівках, не впливають на фізичну витривалість. Препарати здатні посилювати виведення води та іонів натрію із організму.

Фармакокінетика

БКК вводять парентерально, призначають для приймання всередину та сублінгвально. Препарати добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, зв'язуються з білками крові, проникають у різні тканини та органи, в тому числі і центральну нервову систему. Тривалість дії препаратів I покоління - 4-6 годин, II - до 12 годин.

Препарати майже повністю біотрансформуються печінкою, виводяться в основному через нирки.

Показання

Основні показання для призначення БКК - це гіпертонічна хвороба, гіпертонічні кризи (коринфар та його аналоги), гіпертонічна хвороба в поєднанні з ішемічною хворобою серця або при схильності до пароксизмальної суправентрикулярної тахіаритмії, нефрогенна гіпертонія, гіпертонія з порушенням мозкового кровообігу та ін.

При монотерапії артеріальної гіпертонії легкого і середнього ступеня тяжкості високоефективні такі препарати, як ніфедипін, фелодипін, верапаміл та дилтіазем. Стабільний ефект розвивається через 1-2 тижні після початку регулярного приймання препарату в індивідуально підібраній дозі. Підвищення частоти серцевих скорочень спостерігається на початку терапії і виражене у пацієнтів молодого віку. При тяжкій формі гіпертонії БКК комбінують з β -адрено-блокаторами або інгібіторами ангіотензинконвертуючого ферменту.

Останнім часом БКК з коротким періодом дії все більше поступаються місцем препаратам з тривалим ефектом (нітрендипін, фелодипін, алодипін та ін.). Активність нітрендипіну в 3 рази вища, ніж у ніфедипіну. Окрім системної вазодилатації зі зменшенням периферичного опору судин, препарат розширює ниркові судини, збільшує виведення іонів натрію і води, підвищує вміст у крові натрійуретичного гормону. Найбільш виражений ефект спостерігається у пацієнтів похилого віку з гіпертонією на фоні низького рівня реніну. Препарат призначають 1 раз на добу. При тривалому прийманні нітрендипін сприяє зворотному розвитку гіпертрофії міокарда. При гіпертонічних кризах препарат можна приймати під язик.

Фелодипін характеризується вираженим впливом на судини. Препарат не має негативної інотропної дії на міокард і не впливає на провідність. Фелодипін ефективний при гіпертонії будь-якого ступеня тяжкості, включаючи хворих похилого віку з нирковою гіпертензією. Порівняно з ніфедипіном препарат має вищу ефективність при

призначенні у комбінації з сечогінними засобами і β -адрено-блокаторами.

Побічні ефекти

БКК при тривалому застосуванні можуть стати причиною головного болю, запаморочення, припливів (почервоніння шкіри обличчя). У перші дні лікування БКК можуть розвиватися набряки стоп, гомілок, ліктів внаслідок стазу судин і порушення місцевої мікроциркуляції. Спостерігається брадикардія (частіше при призначенні верапамілу), іноді - рефлекторна тахікардія (при призначенні ніфедипіну). Приймання БКК може супроводжуватися запорами.

Блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту

Блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) поділяють на два покоління.

I покоління: каптоприл (капотен).

II покоління: еналаприл, лізіноприл, раміприл, беназеприл, фозиноприл, трандолаприл та ін.

Для препаратів II покоління характерні більш висока активність; відсутність у хімічній структурі молекул сульфгідрильних груп, здатних аутоімунізувати організм, більша тривалість дії, менша частота розвитку побічних ефектів.

Механізм дії

Ренін синтезується у кірковому шарі нирок (у клітинах юкстагломерулярного апарата) під впливом симпатичної імпульсації, а також при зменшенні ниркового кровотоку, зниженні артеріального тиску або збільшенні концентрації натрію в дистальних канальцях. Ренін, діючи на ангіотензиноген, відщепляє від нього ангіотензин I. Останній під впливом АПФ (кінази II) перетворюється в ангіотензин II. Процес утворення ангіотензину II відбувається у тканинах серця, головного мозку, легенів та інших органів. Висока концентрація АПФ виявлена в ендотелії судин. Із ангіотензину II у надниркових залозах утворюється ангіотензин III. Ангіотензини II і III стимулюють вивільнення альдостерону, який підвищує реабсорбцію натрію і еквівалентних кількостей води в нирках, а також стимулює секрецію калію. Ангіотензини II і III сприяють підвищенню судинної "жорсткості" і стимулюють синтез колагену, сприяючи фіброзу міокарда.

У різних тканинах виявлено 4 типи рецепторів для ангіотензину II. Основні серцево-судинні ефекти зумовлені стимуляцією

ангіотензинових рецепторів першого типу (АТ₁). Для ангіотензину II характерні надзвичайно виражена судинозвужувальна дія і кардіостимулювальний вплив. Крім того, ангіотензин II виконує функції ростового фактора кардіоміоцитів і клітин гладеньких м'язів судин, збільшує секрецію вазопресину, адренкортикотропного гормону і пролактину.

Важливо зазначити, що АПФ, крім перетворення ангіотензину I у ангіотензин II, каталізує реакції інактивації брадикініну та енкефалінів, які розширюють судини, знижують артеріальний тиск, збільшують виведення натрію і води із організму, знижують агрегацію тромбоцитів.

Блокатори АПФ зменшують утворення ангіотензину II і тим самим попереджають розвиток його ефектів. Крім того, інгібітори АПФ сприяють збереженню брадикініну та енкефалінів, посилюючи їх ефекти. В результаті зменшується тонус артеріальних і венозних судин; знижується артеріальний тиск; зменшуються перед- та постнавантаження на серце; збільшується кровоток у серці, нирках та інших органах; збільшується діурез. Застосування інгібіторів АПФ супроводжується зменшенням гіпертрофії серцевого м'яза і судинної стінки.

Фармакокінетика

Препарати групи блокаторів АПФ призначають всередину. Лише лізиноприл і вазотек можна вводити внутрішньовенно. Препарати добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Приймання препаратів не залежить від їди (крім каптоприлу, який призначають за 2-3 години до їди). У крові препарати зв'язуються з білками плазми. Виключення становлять каптоприл і лізиноприл, ступінь зв'язування з білками яких становить 20-30%. Препарати добре проникають в усі тканини. Терапевтичний ефект каптоприлу розвивається через 1 годину, інших препаратів - через 2 години. Тривалість дії каптоприлу - 6 годин, інших препаратів - 24 години. Через це каптоприл призначають 4 рази на добу, а всі інші - 1 раз. Елімінують блокатори АПФ переважно через нирки. Виключеннями є раміприл, беназеприл, периндаприл, які на 60% виводяться печінкою.

Показання до застосування

Препарати ефективні при легкій, помірно тяжкій і рефрактерній до інших гіпотензивних засобів гіпертонічній хворобі. При сублінгвальному прийманні каптоприл може купірувати гіпертензивний

криз. Препарати комбінують з гіпотензивними засобами центральної дії, БКК, β -адреноблокаторами, діуретиками.

Блокатори АПФ збільшують кровоток у міокарді, печінці, мозку, нирках, не впливаючи на об'єм циркулюючої крові. У цілому ефективність препаратів пропорційна концентрації реніну у крові, хоча інгібітори АПФ знижують артеріальний тиск і у хворих з нормальною активністю реніну у плазмі (ефективність препаратів при цьому менша).

У наш час блокатори АПФ призначають також для лікування хронічної серцевої недостатності. Завдяки зниженню тонуусу артеріол і вен препарати зменшують перед- і постнавантаження на серце, тиск у правому і лівому шлуночках. Через 3 місяці від початку приймання блокаторів АПФ суттєво зменшується гіпертрофія лівого шлуночка.

Застосовують інгібітори АПФ при постінфарктному кардіосклерозі. При діабетичній нефропатії препарати розширюють еферентну артерію і зменшують внутрішньоклубочкову гіпертензію (основну причину розвитку гломерулосклерозу).

Побічні ефекти

При застосуванні інгібіторів АПФ можлива надмірна гіпотензія, розвиток якої більш імовірний у хворих, що раніше приймали високі дози діуретиків. Лікування препаратами часто супроводжується сухим кашлем, який не купірується за допомогою протикашльових засобів. Причиною кашлю є пригнічення інактивації брадикініну і підвищення синтезу простагландину E_2 у бронхах. Результатом такої дії може стати і розвиток ангіоневротичного набряку. Інгібітори АПФ можуть бути причиною алергічних шкірних висипів, нейтропеній, порушення смакових відчуттів (втрата смаку, металічний смак у роті), головного болю, запаморочення.

Незважаючи на значну кількість побічних ефектів, блокатори АПФ не мають вікових обмежень при призначенні, не викликають розвиток феномену “віддачі”. Однак їх призначення супроводжується повільним розвитком звикання.

Частина хворих резистентна до гіпотензивної терапії інгібіторами АПФ. Це зумовлено тим, що утворення ангіотензину II регулюється не тільки АПФ, але й іншими ензимами (хімазами, катепсином та ін.). Тому більш повного “виключення” ренін-ангіотензинової системи можна досягнути лише за допомогою блокаторів ангіотензинових рецепторів.

Блокатори ангіотензинових рецепторів

Дана група представлена такими препаратами, як лозартан (козаар), ірбезартан, валзартан (діован), золарзартан та інші.

Родоначальником даної групи препаратів є саралазин, який на сьогодні втратив своє значення і не застосовується в клінічній практиці. У 1992 році в медичну практику був впроваджений лозартан (козаар). Пізніше були розроблені такі препарати, як ірбезартан, валзартан, золарзартан, епрозартан.

Механізм дії

Препарати блокують ангіотензинові рецептори в судинах, надниркових залозах та інших органах, знижують рівень альдостерону і норадреналіну в крові. В результаті зменшується загальний периферичний опір судин, знижуються системний артеріальний тиск і тиск у малому колі кровообігу. Крім того, препарати проявляють натрійуретичну та діуретичну дію. Блокатори ангіотензинових рецепторів не впливають на метаболізм брадикініну. Гіпотензивна активність препаратів не нижча, ніж у інгібіторів АПФ.

Фармакокінетика

Препарати призначають ентерально незалежно від приймання їжі. Біодоступність складає близько 30%. Блокатори ангіотензинових рецепторів проникають у різні тканини і органи, зв'язуються з білками плазми. Антигіпертензивний ефект розвивається протягом 6 годин, зберігається до 24 годин. Призначають препарати 1 раз на добу. Максимальний ефект спостерігається через 3-6 тижнів постійного приймання і зберігається тривалий час після відміни препарату. Виводяться блокатори ангіотензинових рецепторів та їх метаболіти через печінку.

Показання

Препарати призначають при гіпертонічній хворобі, реноваскулярній гіпертензії, для діагностики підвищеної активності ренін-ангіотензинової системи. Зараз досліджується можливість застосування препаратів при лікуванні серцевої недостатності.

Побічні ефекти

Приймання блокаторів ангіотензинових рецепторів може супроводжуватися головним болем, ортостатичною гіпотензією,

тахікардією, гіперкаліємією, кашлем. Перелічені побічні ефекти не мають постійного характеру. Препаратам даної групи властива тератогенна дія, у зв'язку з чим вони протипоказані при вагітності.

Інгібітори вазопептидаз

Останнім часом у клінічній практиці з'явився гіпотензивний препарат нового класу - інгібітор вазопептидаз *омапатрилат*.

Вазопептидази представлені двома ферментами клітинних мембран: ангіотензинперетворюючим ферментом (АПФ) і нейтральною ендопептидазою. Останній фермент каталізує інактивацію судинорозширювальних пептидів (натрійуретичного гормону, брадикініну і адренomedуліну).

Механізм дії

Омапатрилат пригнічує активність АПФ і нейтральної ендопептидази. Це супроводжується зниженням рівня ангіотензину II і підвищенням активності вазодилатуючих пептидів. У результаті зменшуються периферичний опір судин і об'єм циркулюючої крові, знижуються артеріальний тиск і постнавантаження на міокард. Крім того, препарат проявляє кардіопротекторну дію.

Фармакокінетика

Омапатрилат призначають всередину. Препарат добре всмоктується із кишечника, біодоступність його близько 30%. У крові омапатрилат вступає в зв'язок з білками. Метаболізм препарату відбувається в печінці, основний шлях елімінації - нирки. Тривалість дії омапатрилату - близько 24 годин. Призначають його 1 раз на добу.

Показання

Омапатрилат призначають для лікування артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності.

Побічні ефекти

Приймання препарату може супроводжуватися головним болем, кашлем, диспепсичними розладами, шкірними висипаннями.

Діуретики

До сечогінних засобів відносять такі, як *фуросемід, дихлотіазид, оксодолін, клопамід, спіронолактон, тріматерен* та ін.

Дія діуретиків на нефрон супроводжується зменшенням реабсорбції натрію і води та зниженням об'єму екстрацелюлярної рідини. Сечогінні

засоби мають гіпотензивний ефект на різних етапах захворювання і суттєво потенціюють дію препаратів інших груп. Діуретики широко застосовують для монотерапії початкової стадії гіпертонічної хвороби. Для лікування гіпертонічної хвороби застосовують в основному препарати тiazидної та нетiazидної природи з середньою силою діуретичної дії (дихлотiazид, оксодолін, клопамід) і калійзберігаючі препарати із слабкою діуретичною дією (спіронолактон, тріматерен). З метою посилення ефекту та зменшення побічної дії часто діуретики комбінують між собою. При лікуванні загострень гіпертонічної хвороби II і III стадій та для екстреної терапії гіпертонічних кризів використовують потужні “петлеві” діуретики (фуросемід та ін.). Препарати з середньою та слабкою діуретичною активністю не впливають на рівень артеріального тиску у здорових людей.

Механізм дії

Початкове зниження артеріального тиску при застосуванні діуретиків є наслідком збільшення екскреції натрію і води із організму та зменшення об'єму циркулюючої крові. Через 6-8 тижнів після початку терапії сечогінними засобами діуретичний ефект препаратів поступово зменшується і серцевий викид нормалізується. Це пояснюється тим, що зменшення об'єму плазми і зниження артеріального тиску супроводжуються підвищенням активності реніну і альдостерону в крові, які попереджають подальшу втрату організмом рідини і солей. За цих умов гіпотензивний ефект діуретиків пов'язують зі зменшенням периферичного опору судин. Ймовірно, зниження судинного тонузу зумовлено поступовим “вимиванням” внутрішньоклітинного натрію і зростанням концентрації іонів калію у судинних стінках. Незважаючи на підвищену активність ренін-ангіотензинової системи, опір периферичних і ниркових судин зменшується. Діуретики знижують як систолічний, так і діастолічний тиск, зберігають (або навіть збільшують) об'єм серцевого викиду. Терапія діуретиками не супроводжується ортостатичною гіпотензією.

Найбільш широкого використання в лікуванні гіпертонічної хвороби набув дихлотiazид (гіпотiazид), який, як правило, призначають 2 рази в день, підбираючи для кожного хворого індивідуальну дозу. Останнім часом перевагу надають препаратам тривалої дії (оксодоліну і клопаміду), які призначають 1 раз на день або через 1-2 дні.

При надмірному сечогінному ефекті з'являються м'язова слабкість (результат втрати калію), спрага, сухість у ротовій порожнині, парестезії. Для профілактики гіпокаліємії призначають препарати калію (калію

хлорид, “Аспаркам”, “Панангін”) або комбінують тiazидні діуретики з калійзберігаючими препаратами.

ДОПОМІЖНІ ГІПОТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

α -Адреноблокатори

До α -адреноблокаторів відносять празозин, доксазозин (α_1 -адреноблокоатори), фентоламін, тропафен, піроксан ($\alpha_{1,2}$ -адреноблокатори).

Механізм дії

Неселективні α -адреноблокатори розширюють кровоносні судини в результаті блокування α_1 - і α_2 адренорецепторів. Але ці препарати не застосовують для систематичного лікування артеріальної гіпертензії, оскільки вони не забезпечують тривалого гіпотензивного ефекту. Короткочасність дії зумовлена блокуванням α_2 -адренорецепторів пресинаптичних мембран, які регулюють зворотній негативний зв'язок. Блокування цих рецепторів супроводжується надмірним вивільненням норадреналіну в синаптичні щілини. Це сприяє відновленню адренергічної передачі, що є причиною нестійкого блокування постсинаптичних α -адренорецепторів. Неселективні α -адрено-блокатори використовують при підвищенні артеріального тиску на фоні високого рівня в крові адреналіну (при феохромоцитомі) і для купірування гіпертензивних кризів.

Стійке і тривале блокування постсинаптичних α -адренорецепторів спостерігається при призначенні селективних α_1 -адреноблокаторів (празозин, доксазозин та ін.), оскільки препарати не порушують функціонування зворотного негативного зв'язку в адренергічних синапсах. Блокування α_1 -адренорецепторів судин супроводжується зниженням загального периферичного опору, венозного повернення крові та навантаження на лівий шлуночок. Антигіпертензивний ефект α_1 -адреноблокаторів не супроводжується тахікардією та підвищенням хвилинного об'єму. Припускають, що, крім адренолітичної дії, празозин і доксазозин справляють помірний міотропний спазмолітичний вплив на гладенькі м'язи судин. Для обох препаратів типова також протисклеротична дія. Вони знижують рівень ліпопротеїнів низької і дуже низької густини, дещо підвищують рівень ліпопротеїнів високої густини. Цей ефект особливо корисний у випадках поєднання артеріальної гіпертензії і гіперліпідемії.

Фармакокінетика

При прийманні всередину препарати добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Екскретуються препарати в основному з фекаліями, лише незначна частина введеної дози виводиться із організму із сечею. Празозин призначають 2 рази в день, доксазозин - 1 раз.

Показання

α_1 -Адреноблокатори призначають для лікування гіпертонічної хвороби різного ступеня. Завдяки здатності зменшувати перед- та постнавантаження препарати застосовують у хворих з явищами серцевої та ниркової недостатності, застою у легневих судинах. Відсутність суттєвого впливу на вуглеводний обмін дозволяє призначати α_1 -адреноблокатори хворим на цукровий діабет без коригування доз інсуліну. Празозин показаний при гіпертонії вагітних.

Побічні ефекти

При прийманні перших доз препаратів можливі головний біль, надмірна гіпотензія, сонливість. Іноді терапія α_1 -адреноблокаторами супроводжується сухістю в роті, закладеністю носа, проносами, шкірними висипаннями, поліартритом.

Центральні α_2 -адреноміметики

Клофелін і метилдофа збуджують α_2 -адренорецептори на тілах і дендритах нейронів мозку (у тому числі судинорухового центру), що супроводжується гальмівним ефектом. Антигіпертензивний ефект зумовлений пригніченням пресорного відділу судинорухового центру, загальним зменшенням тонуусу симпатичної іннервації. Це супроводжується зменшенням периферичного судинного опору і частоти серцевих скорочень, зниженням секреції катехоламінів наднирковими залозами і тимчасовим зниженням продукції реніну.

Клофелін є одним із найбільш потужних і швидкодіючих антигіпертензивних препаратів. Стійкій гіпотензії може передувати короткочасне (до проникнення препарату у ЦНС) підвищення артеріального тиску внаслідок збудження α_2 -адренорецепторів на постсинаптичних мембранах клітин гладеньких м'язів судин. Дана фаза триває 5-10 хвилин. Гіпотензивний ефект клофеліну триває 10-12 годин. Як правило, терапію клофеліном починають з невеликих доз, які приймають 2-4 рази на добу. Поступово дозу препарату збільшують. Через 18-36 годин після раптової відміни клофеліну розвивається синдром "віддачі" тривалістю від 1 до 5 днів. Він проявляється

гіпертензією, аж до гіпертензивних кризів; енцефалопатією, тахікардією, порушеннями серцевого ритму, болями у животі. Синдром “віддачі” є результатом розгальмовування симпатичних центрів і купірується невеликими дозами клофеліну в комбінації з β -адрено-блокаторами. Поступове зменшення дози клофеліну наприкінці курсу лікування попереджає розвиток синдрому “віддачі”. Період поступової відміни препарату триває не менше 7 днів.

Клофелін призначають всередину і парентерально. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, виводиться із організму нирками. Призначають клофелін при гіпертонічній хворобі і гіпертензивних кризах. Відносно ЦНС препарат проявляє седативний і снодійний ефекти, знижує температуру тіла. Клофелін потенціює дію етилового спирту, снодійних і психотропних засобів пригнічувальної дії. Препарат підвищує апетит, зменшує секрецію слинних залоз (сухість у роті). Терапія клофеліном може супроводжуватися появою запорів, затримкою сечовипускання, порушеннями зору. Препарат затримує в організмі іони натрію і воду. Тривале приймання клофеліну супроводжується розвитком звикання, тому в процесі лікування дозу препарату доводиться збільшувати у 2-5 разів. У хворих, які приймають клофелін, при зміні положення тіла може розвинути ортостатичний колапс. Клофелін зменшує нирковий кровоток, що зумовлено гіперпродукцією реніну. Уповільнення кровотоку в судинах мозку, сітківки, нижніх кінцівок сприяє тромбоутворенню.

Метилдофа в організмі перетворюється в α -метилнорадреналін, який стимулює постсинаптичні α_2 -адренорецептори центральної нервової системи, пригнічуючи активність судинорухового центру. Гіпотензія пов'язана із розширенням судин і зниженням загального периферичного опору. На початку ефекту зменшується також серцевий викид. Препарат розширює ниркові судини та збільшує діурез. Вплив метилдофи на ЦНС проявляється також седативним і снодійним ефектами. Призначають препарат всередину та парентерально 1 раз у день.

Побічні ефекти

Іноді при лікуванні метилдофою розвиваються в'ялість, підвищена втомлюваність, порушення уваги, сонливість. Часто спостерігаються сухість у роті, закладеність носа, запаморочення, диспепсія, шкірні висипання. Іноді приймання метилдофи може супроводжуватися розвитком агранулоцитозу, гемолітичної анемії, тромбоцитопенії. Ортостатична гіпотензія менш характерна, ніж при прийманні

клофеліну. Всі побічні ефекти частіше мають місце у пацієнтів похилого віку. До препарату швидко розвивається звикання.

Гангліоблокатори

До групи гангліоблокаторів відносять такі препарати, як пентамін, бензогексоній, пірилен та інші. Блокуючи N_n -холінорецептори у симпатичних гангліях, препарати перешкоджають надходженню судинозвужувальних імпульсів. Введення гангліоблокаторів супроводжується значним розширенням дрібних артерій, капілярів, венул і зниженням артеріального тиску. У зв'язку з пригніченням рефлекторних механізмів, які підтримують постійний рівень артеріального тиску при зміні положення тіла, можливий ортостатичний колапс. Серцевий викид і ударний об'єм зменшуються в основному за рахунок зменшення венозного повернення крові до серця. Розширення венозного русла супроводжується зниженням переднавантаження. Відбувається депонування крові у розширених судинах брижейки, нижніх кінцівок. Знижується тиск у малому колі кровообігу і у правому шлуночку. Зменшується об'єм циркулюючої крові. У результаті розширення резистивних судин зменшується периферичний судинний опір і навантаження на лівий шлуночок (постнавантаження).

Гангліоблокатори застосовують для керованої гіпотонії при проведенні хірургічних операцій, лікування набряку легенів і мозку. Препарати можуть бути використані для купірування гіпертензивних кризів. Широкого застосування для лікування гіпертонічної хвороби гангліоблокатори не знайшли, оскільки їх введення супроводжується значною кількістю побічних ефектів: зменшення тонуусу шлунково-кишкового тракту і сечового міхура, розвиток запорів аж до паралітичної непрохідності кишечника, порушення акомодатії, сухість у роті. Найбільш небезпечним ускладненням при застосуванні гангліоблокаторів є ортостатична гіпотензія. При регулярному прийманні до препаратів швидко розвивається звикання.

Симпатолітики

До групи симпатолітиків відносять такі препарати, як октадин та резерпін. Вони пригнічують передачу збудження на рівні пресинаптичних мембран адренергічних волокон. Дані препарати зменшують запаси норадреналіну, в результаті у відповідь на нервові імпульси кількість медіатора, що виділяється у синаптичну щілину, зменшується.

Резерпін - алкалоїд раувольфії. Препарат порушує депонування норадреналіну у везикулах, що сприяє інактивації медіатора під дією цитоплазматичної моноамінооксидази. Гіпотензивна дія резерпіну зумовлена переважно його периферичними ефектами (розширення судин, зниження загального периферичного опору, зменшення серцевого викиду в результаті брадикардії). Однак резерпін здатний також виснажувати депо катехоламінів і у центральній нервовій системі. Внаслідок цього препарат проявляє пригнічувальну дію на ЦНС, що супроводжується зниження реактивності судинорухового центру, лімбічної системи, ретикулярної формації стовбура мозку. Така дія є основою психоседативного ефекту, зумовлює сонливість і депресії. Резерпін призначають для приймання всередину 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект розвивається через 1-2 тижні після початку приймання, оскільки саме цей час необхідний для виснаження фонду катехоламінів. Гіпотензивний ефект стабільний і зберігається протягом 3-4 тижнів після відміни препарату. Феномен “віддачі” відсутній. Загалом резерпін - слабкий гіпотензивний засіб і, як правило, є компонентом у комбінованих препаратах (“Адельфан” та ін.). Препарат не викликає розвитку ортостатичного колапсу.

Побічні ефекти резерпіну зумовлені його механізмом дії. Так, тривале приймання препарату у прийнятих гіпотензивних дозах (1 мг на добу), особливо пацієнтами похилого віку, може супроводжуватися депресією і явищами паркінсонізму, що є результатом виснаження запасів дофаміну у ядрах стовбура мозку. Підвищення тонузу парасимпатичних центрів супроводжується збільшенням секреції залоз і моторики шлунково-кишкового тракту (загострення виразкової хвороби, проноси), підвищенням тонузу бронхів (загострення бронхіальної астми), брадикардією, набуханням слизової оболонки носа і т.д.

Октадин порушує процес вивільнення норадреналіну і запобігає його зворотному нейрональному захопленню адренергічними волокнами. Препарат погано розчинний у ліпідах, тому він не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і позбавлений центральної дії. На початку лікування октадин знижує серцевий викид, а при тривалому прийманні знижується периферичний опір і зменшується венозне повернення крові до серця. На фоні приймання октадину можливий розвиток ортостатичної гіпотензії. Призначають октадин 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект розвивається через 4-7 діб і може зберігатися протягом 1-2 тижнів після відміни октадину.

Крім ортостатичного колапсу, октадин може бути причиною брадикардії, порушення провідності через атріовентрикулярний вузол, підвищення тонуусу бронхів, проносів, набухання слизових оболонок.

Активатори калієвих каналів

Препарати активують (відкривають) у мембранах калієві канали і сприяють виходу іонів калію із клітини. Це супроводжується гіперполіризацією мембрани і затримкою активації кальцієвих каналів. Чутливість гладеньких м'язів до судинозвужувальних агентів (катехоламіни, ангіотензин II та ін.) різко зменшується. Препарати даної групи розширюють тільки артеріоли. Їх гіпотензивний ефект зумовлений зменшенням загального периферичного опору судин.

Міноксидил - один із найбільш активних препаратів цієї групи. Використовують міноксидил для лікування найбільш тяжких і злоякісних форм гіпертонічної хвороби, які резистентні до звичайних гіпотензивних засобів і їх комбінацій. Препарат значно знижує артеріальний тиск і зменшує постнавантаження. Призначають міноксидил для приймання всередину. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, основний шлях елімінації - нирки. Гіпотензивний ефект триває 24 години. Із побічних ефектів типові гірсутизм обличчя, ушкодження перикарда, шкірні висипання, головні болі. Міноксидил затримує в організмі іони натрію і воду.

Діазоксид проявляє більшу гіпотензивну активність, ніж міноксидил. Препарат в основному вводять внутрішньовенно для купірування гіпертензивних кризів. Ефект розвивається через 2-5 хвилин і триває 6-10 годин. При ентеральному введенні препарату зниження артеріального тиску відбувається поступово. Крім зменшення тонуусу артеріол, діазоксид пригнічує роботу серця. Препарат гальмує секрецію інсуліну і підвищує рівень цукру у крові. Із побічних ефектів слід назвати затримку в організмі іонів натрію і води, підвищення рівня сечової кислоти у крові.

Донатори оксиду азоту

Натрію нітропрусид - гіпотензивний засіб, що впливає на резистивні і ємнісні судини. Ефект препарату не супроводжується збільшенням серцевого викиду. Механізм дії натрію нітропрусиду подібний до механізму нітрогліцерину. У організмі із препарату вивільняється оксид азоту, який стимулює цитозольну гуанілатциклазу. В результаті підвищується рівень цГМФ, зменшується концентрація вільних іонів кальцію. Тонус гладеньких м'язів судин зменшується.

Натрію нітропрусид вводять внутрішньовенно крапельно при гіпертензивних кризах, для керованої гіпотензії. Ефект препарату розвивається через 2-3 хвилини. Введення препарату може супроводжуватися тахікардією, головним болем, диспепсичними розладами, м'язовими посмикуваннями.

Різні міотропні засоби

Апресин (гідралазин) помірно розширює резистивні судини, зменшує загальний периферичний опір судин, знижує артеріальний тиск. Препарат призначають всередину. Апресин добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, зв'язується з білками плазми. Швидкість метаболізму апресину у різних людей не однакова, що слід враховувати при дозуванні препарату. В середньому ефект апресину триває 6-8 годин. Побічні ефекти: тахікардія, болі у серці, аритмії, інфаркт міокарда, головний біль, порушення водно-сольового обміну, аутоімунні реакції (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.), диспепсичні розлади.

Дибазол проявляє спазмолітичну дію відносно всіх органів, що містять гладенькі м'язи. Препарат розширює судини, знижує артеріальний тиск за рахунок зменшення загального периферичного опору і серцевого викиду. Гіпотензивна активність дибазолу помірно виражена і не тривала. При лікуванні гіпертонії дибазол зазвичай комбінують з іншими гіпотензивними препаратами. При гіпертонічних кризах, особливо з явищами енцефалопатії, препарат вводять внутрішньовенно. Переноситься дибазол добре. Побічні ефекти спостерігаються рідко.

Магнію сульфат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно при гіпертонічних кризах. Крім прямої міотропної дії, магнію сульфат порушує передачу збудження у вегетативних гангліях. У великих дозах препарат пригнічує судиноруховий центр. Відносно центральної нервової системи магнію сульфат проявляє заспокійливий, а у великих дозах - наркотичний ефекти. Препарат пригнічує судоми. Широта терапевтичної дії невелика. При передозуванні магнію сульфату пригнічується дихання. Антагоністами іонів магнію є іони кальцію, тому при передозуванні магнію сульфату вводять кальцію хлорид.

Агоністи імідазолінових рецепторів

Дана нова група препаратів представлена моксонідином і рилменідином.

Моксонідин (фізіотенс) стимулює α_2 -адренорецептори і I_1 - (імід-азолінові) рецептори. Препарат проявляє високу гіпотензивну активність. Кількість побічних ефектів значно менша, ніж у клофеліну. Рилменідин має більшу, ніж моксонідин, гіпотензивну активність.

ЛЕКЦІЯ 4 ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (АНТИАНГІНАЛЬНІ ЗАСОБИ)

Антиангінальні засоби усувають невідповідність між кисневим запитом міокарда і можливістю його постачання. В результаті цього препарати купірують напади стенокардії і полегшують перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС).

Згідно з даними ВООЗ за останні 40 років частота ІБС у світі зросла більше ніж у 10 разів. Тенденція до зростання зберігається в основному за рахунок вікової категорії 35-40 років. Існує ряд клінічних форм ІХС: стенокардія (angina pectoris), інфаркт міокарда, коронарний (атеросклеротичний) кардіосклероз.

Класифікація антиангінальних засобів

I Засоби, які зменшують потребу міокарда у кисні і покращують його кровопостачання.

1 Органічні нітрати: нітрогліцерин, сустак, тринітролонг, ериніт, нітросорбід, ізосорбїду динітрат, ізосорбїду мононітрат.

2 Блокатори кальцієвих каналів: ніфедипін, дилтіазем, верапаміл, амлодипін, нікардипін, нісолдипін.

3 Активатори калієвих каналів: пінацидил, нікорандил.

4 Різні засоби: аміодарон, молсидомін.

II Засоби, які зменшують потребу міокарда у кисні.

1 β -Адреноблокатори: анаприлін, піндолол, надолол, метопролол, атенолол, талінолол.

2 Брадикардичні препарати: алінідин, фаліпаміл.

III Коронаролітичні засоби.

1 Міотропні коронаролітики: дипіридамо́л, папаверину гідрохлорид, но-шпа.

2 Коронаролітики рефлекторної дії: валідол.

3 Кардіопротектори: предуктал (триметазидин).

Слід пам'ятати, що лікування ІХС комплексне і обов'язково містить, крім антиангінальних, препарати інших груп: транквілізатори, антиагреганти і антикоагулянти, вітаміни, анаболічні засоби, антисклеротичні засоби та інші.

Основними антиангінальними засобами є препарати трьох фармакологічних груп: органічні нітрати, блокатори кальцієвих каналів, β -адреноблокатори.

ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ ПОТРЕБУ МІОКАРДА В КИСНІ І ПОКРАЩУЮТЬ ЙОГО КРОВОПОСТАЧАННЯ

Органічні нітрати

Нітрогліцерин був запропонований для лікування ІХС у 1876 році і до сьогодні є основним препаратом, зважаючи на надійність дії і частоту застосування.

Механізм дії

Нітрати взаємодіють із сульфгідрильними групами ендогенних “нітратних” рецепторів, які розташовані в ендотеліальних клітинах судин. Як рецептор функціонує цистеїн. При взаємодії цистеїну з нітратами утворюється нітросоцистеїн і вивільняється NO_2 , який потім перетворюється в NO . Останній дифундує у клітини гладеньких м'язів судин і, стимулюючи гуанілатциклазу, підвищує рівень цГМФ, який з участю цГМФ-залежної протеїнкінази втручається в процеси м'язового скорочення. Дефосфорилуються легкі ланцюги міозину і гладенькі м'язи розслабляються. Крім того, нітрати стимулюють синтез простагландинів і пригнічують утворення тромбоксану A_2 , що є причиною зменшення агрегації і адгезії тромбоцитів і покращання мікроциркуляції.

Крім периферичної, у нітратів виражена також центральна дія. Препарати зменшують адренергічну імпульсацію до серця і судин, що також сприяє судинорозширювальній дії.

Основним фактором протиішемічної дії є здатність нітратів зменшувати венозне повернення до серця в результаті розширення ємнісних судин і депонування крові в них. Менш вираженим, але також корисним, є зниження тонуусу артеріол, у результаті чого зменшується опір на виході крові із серця в фазу систоли. В результаті зменшуються перед- і постнавантаження на серце, що супроводжується зниженням роботи серця і зменшенням кисневого запиту.

Покращання коронарного кровотоку відіграє другорядне значення. Однак нітрати, на відміну від інших коронаролітиків, мають свої

особливості. Препарати розширюють крупні вінцеві артерії, сприяючи збільшенню перфузійного тиску на вході у склерозовані сегменти судин. Швидкість кровотоку в ішемізованій зоні зростає і стає більшою, або такою ж, як і у здорових ділянках. Для нітратів не типовий феномен “обкрадання”.

У механізмі коронаролітичної дії нітратів має значення ще й той факт, що розподіл внутрішньокордiального кровотоку відбувається на користь найбільш вразливих субендокардiальних ділянок.

Нітрати розширюють також судини мозку, внутрішніх органів, сітківки. Будучи спазмолітиками міотропної дії, вони зменшують тонуc гладеньких м'язів внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, бронхіол та ін.).

Фармакокінетика

Лікарські форми, у вигляді яких використовують нітрати, визначають шлях введення, швидкість розвитку і тривалість антиангінального ефекту. У випадках призначення засобу з метою попередження нападів стенокардії швидкість розвитку ефекту не має вирішального значення. Але при купіруванні нападів це вирішальний фактор. Для купірування стенокардії використовують ряд лікарських форм нітрогліцерину для сублінгвального використання: таблетки, спиртовий і олійний розчини (дозують краплями), аерозолі для зрошення ротової порожнини, капсули. Дані лікарські форми не можна ковтати, оскільки засіб руйнується при першому проходженні через печінку. Розроблена і застосовується лікарська форма нітрогліцерину для внутрішньовенного введення.

При сублінгвальному застосуванні препарат всмоктується із ротової порожнини у систему верхньої порожнистої вени і, минаючи печінку, відразу надходить у системний кровоток. Даний шлях введення забезпечує високу біодоступність засобу (більше 90%). Слід зазначити, що засвоєння нітрогліцерину суттєво залежить від інтенсивності секреції слини. При сухості у роті біозасвоєння значно зменшується. Тому у хворих із порушенням салівації перевагу надають використанню аерозолу.

При сублінгвальному прийманні максимальна концентрація нітрогліцерину в кровноносному руслі створюється через 2-3 хвилини, а через 20 хвилин у крові визначають лише сліди препарату. Ефект препарату триває лише 15-20 хвилин і зумовлений впливом активного метаболіту нітрогліцерину - динітрогліцерину. Біотрансформація

нітрогліцерину у печінці проходить шляхом кон`югації з глутатіоном. Утворені ди- і мононітрати малоактивні. Екскреція цих метаболітів проходить у незміненому вигляді або у вигляді ефірів з глюкуроною кислотою через нирки і легені (близько 25%).

Для попередження нападів стенокардії застосовують препарати нітрогліцерину пролонгованої дії (спеціальні мікрокапсульовані форми, які містять гранули з різною швидкістю всмоктування), що дозволяє призначати їх від 1 до 3-4 разів на добу. Одним із таких препаратів є сустак (призначають у таблетках для приймання всередину). Близьким до нього за тривалістю дії є тринітролонг, який у вигляді полімерних плівок накладається на слизову ясен. Для наскірнього застосування призначають препарати нітрогліцерину у вигляді мазей, аерозолів, пластирів-дисків. Ефект при використанні наскірніх форм розвивається повільно і триває 8-24 години.

До групи нітратів тривалої дії відносять нітросорбід, ериніт, ізосорбиду мононітрат, ізосорбиду динітрат. Їх ефективність дещо менша, ніж пролонгованих форм нітрогліцерину.

Показання до застосування

Нітрати застосовують для купірування і попередження нападів стенокардії. У наш час препарати з успіхом застосовують при лікуванні інфаркту міокарда в гострій фазі (вводять внутрішньовенно крапельно).

Ускладнення

Найбільш небезпечним ускладненням при застосуванні нітратів є ортостатична гіпотензія. Іноді розвивається рефлекторна тахікардія. Як наслідок розширення судин оболонки мозку може підвищуватися внутрішньочерепний тиск, що супроводжується головними болями. Описані випадки геморагічного інсульту. Нітрати розширюють судини ока без підвищення внутрішньоочного тиску. Приймання препаратів супроводжується відчуттям жару, гіперемією обличчя. Через 1,5-2 місяці регулярного приймання нітрогліцерину у 58% випадків розвивається толерантність. Раптове припинення тривалої терапії нітратами часто супроводжується феноменом “віддачі” - посилюються болі за грудниною, частішають напади стенокардії. Може розвинутися інфаркт міокарда або раптова смерть. Тому припинення тривалої терапії нітратами повинно проводитися шляхом поступового зниження доз і частоти приймання.

Блокатори кальцієвих каналів

Класифікація препаратів

I покоління: верапаміл (ізоптин), ніфедипін (фенігідин), дилтіазем.

II покоління: галопаміл, амлодипін, фелодипін, нітрендипін, нікардипін, пімодипін.

III покоління: нафтопідил, емопаміл.

Препарати II покоління порівняно з I характеризуються більшою тривалістю дії і більш вибірковим впливом на кальцієві канали судин. III покоління - це препарати з додатковими властивостями: нафтопідил проявляє α -адренолітичну, а емопідил - симпатолітичну активність. Препарати всіх поколінь проявляють антиангінальну, протиаритмічну і антигіпертензивну дії.

Механізм дії

БКК порушують проникнення іонів кальцію через повільні кальцієві канали L-типу із екстрацелюлярного простору у м'язові клітини серця і судин. Зменшення концентрації вільних іонів Ca^{2+} у міокардіоцитах супроводжується зниженням затрати енергії АТФ для механічної роботи серця. Сила серцевих скорочень зменшується. Це супроводжується зниженням потреби міокарда у кисні. Зменшення роботи серця також є наслідком розширення периферичних артерій і зниженням постнавантаження. Антиангінальному ефекту сприяє також розширення коронарних судин, яке зумовлене зниженням надходження іонів кальцію у клітини гладеньких м'язів. У результаті зростає постачання міокарда киснем.

БКК покращують субендокардіальний кровоток і, ймовірно, збільшують колатеральний кровообіг.

Фармакокінетика

БКК вводять парентерально, призначають всередину і сублінгвально. Препарати добре (більше 90%) і швидко всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, але при першому проходженні через печінку зазнають пресистемної елімінації. Біодоступність БКК приблизно 35% (для ніфедипіну, нітрендипіну і амлодипіну вона коливається від 65 до 90%). Близько 90% кількості препаратів, що надходить у системний кровоток, зв'язується з білками плазми. БКК добре проникають у різні органи і тканини, у тому числі і в ЦНС. Тривалість дії препаратів I покоління 4-6 годин, II покоління - 12 годин. БКК майже на 100% біотрансформуються печінкою з утворенням

неактивних метаболітів. Виключенням є верапаміл і дилтіазем, метаболіти яких проявляють деяку фармакологічну активність. Екскреція препаратів проходить за допомогою нирок (80-90%) і частково - печінки.

Показання до застосування

Препарати показані для лікування всіх видів стенокардії (варіантною і стенокардії напруження). Якщо стенокардія супроводжується суправентрикулярними порушеннями ритму (тахікардією), то перевагу надають препаратам групи верапамілу або дилтіазему. При брадикардії, порушенні атріовентрикулярної провідності і артеріальній гіпертензії показані ніфедипін та його препарати.

Крім того, БКК використовують при лікуванні гіпертонічної хвороби, надшлуночкових тахіаритмій, трепетанні та миготливій аритмії передсердь, для усунення судинних порушень кровопостачання, для попередження холодового бронхоспазму.

Побічні ефекти

Терапія БКК може супроводжуватися головними болями, запамороченням, артеріальною гіпотензією, приливами (частіше при призначенні ніфедипіну). В перші дні лікування можуть набрякати ступні та гомілки, розвиватися запори. При застосуванні верапамілу відмічається брадикардія. Терапія ніфедипіном може супроводжуватися рефлекторною тахікардією.

Активатори калієвих каналів

Пінацидил і нікорандил відкривають калієві канали і сприяють виходу іонів калію із клітин гладеньких м'язів, що супроводжується гіперполяризацією мембрани. В результаті потенціалзалежні кальцієві канали не відкриваються і зменшується концентрація кальцію всередині клітин. Тонус гладеньких м'язів судин зменшується.

Пінацидил розширює як периферичні, так і коронарні судини, зменшує постнавантаження на серце. Введення препарату супроводжується рефлекторною тахікардією. Крім того, пінацидил знижує вміст у крові холестерину і тригліцеридів. Із побічних ефектів можливі набряки, головний біль, прискорене серцебиття, тахікардія, гіпертрихоз та ін. Препарат показаний при вазоспастичній формі стенокардії і при серцевій недостатності.

Нікорандил розширює судини не тільки за рахунок активації калієвих каналів, але і шляхом утворення NO (нітратоподібна дія). Введення препарату супроводжується розширенням коронарних,

резистивних і емнісних судин, завдяки чому зменшується перед- і постнавантаження на міокард. Дія препарату супроводжується рефлекторною тахікардією. Показаний нікорандил при стабільній і вазоспастичній формах стенокардії, гіпертонічній хворобі. Із побічних ефектів можливі головний біль, прискорене серцебиття, диспепсичні явища.

Різні засоби

Аміодарон проявляє протиішемічну і протиаритмічну дію. Основою механізму дії препарату є блокування калієвих, а також (частково) кальцієвих і натрієвих каналів. Крім того, аміодарону притаманна β - та α -адреноблокувальна активність. Препарат є антагоністом глюкагону. Все це супроводжується зменшенням частоти серцевих скорочень, зниженням артеріального тиску, підвищенням коронарного кровотоку. Таким чином, зменшується потреба міокарда у кисні. Препарат також покращує коронарний кровоток.

Із шлунково-кишкового тракту всмоктується приблизно 50% прийнятої дози аміодарону. Метаболізм препарату відбувається у печінці, основний шлях виведення із організму - кишечник. Препарат показаний для профілактики нападів стенокардії, профілактики і лікування суправентрикулярних і шлуночкових аритмій. Виражений терапевтичний ефект розвивається через кілька тижнів від початку приймання.

Тривалі курси лікування аміодароном можуть супроводжуватися відкладанням мікрокристалів препарату у рогівці ока, пігментацією шкіри, фотодерматозами, дисфункцією щитовидної залози, брадикардією, гіпотонією.

Молсидомін (корватон) подібно до нітратів сприяє утворенню оксиду азоту. Однак при тривалому застосуванні препарату толерантність не розвивається, оскільки молсидомін не взаємодіє з SH-групами білків. Метаболіт молсидоміну зазнає подальшого пасивного перетворення з вивільненням газоподібного оксиду азоту. Препарат проявляє вибірково периферичну веноділятуючу дію, зменшує агрегацію і адгезію тромбоцитів і збільшує еластичність крупних артерій. Молсидомін зменшує перед- і постнавантаження на

серце, знижує потребу міокарда в кисні та збільшує коронарний кровоток.

Препарат вводять парентерально, приймають сублінгвально та всередину. Із шлунково-кишкового тракту всмоктується близько 60% прийнятої дози. Препарат не взаємодіє із білками плазми. Ефект розвивається через 20-30 хвилин при прийманні всередину, а при сублінгвальному введенні - через 5 хвилин. Тривалість ефекту 6-8 годин. Біотрансформація відбувається у печінці. Виводяться метаболіти нирками та печінкою.

Молсидомін показаний для купірування та профілактики нападів стенокардії, для лікування хронічної серцевої недостатності.

Побічні ефекти: ортостатична гіпотензія, головний біль, гіперемія обличчя, нудота, м'язові спазми та ін.

ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ ПОТРЕБУ МІОКАРДА В КИСНІ

β-Адреноблокатори

β-Адреноблокатори (анаприлін, піндолол, надолол, метопролол, атенолол, талінолол та ін.) є основними препаратами терапії у більшості випадків ІХС.

Механізм дії

Блокуючи β-адренорецептори в серці, препарати зменшують надмірний вплив на серцево-судинну систему стресових ситуацій та негативних емоцій. Під впливом β-адреноблокаторів зменшуються сила та частота скорочень серця, в результаті чого зменшується його потреба в кисні. β-Блокатори негативно впливають на коронарний кровоток. Причиною цього є блокування β₂-рецепторів коронарних судин (для неселективних препаратів), зменшення ударного та хвилинного об'ємів циркулюючої крові. Висока ефективність β-бло-каторів при ІХС зумовлена виключно значним зменшенням роботи серця.

Тривала терапія β-блокаторами (місяці і роки) у індивідуально підібраних дозах знижує в 2 (і більше) рази частоту раптової смертності хворих на ІХС і пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда; полегшує стан хворих, підвищує витривалість до фізичних навантажень, значно зменшує частоту і тяжкість нападів стенокардії.

У цілому перевагу надають селективним β_1 -адреноблокаторам, оскільки вони не блокують β_2 -адренорецептори і меншою мірою редукують коронарний і периферичний кровоток. Крім того, при супутній патології органів дихання ці препарати мало підвищують ризик розвитку бронхоспазму.

β -Адреноблокатори з внутрішньою симпатоміметичною активністю (піндолол та ін.) меншою мірою зменшують скоротливу активність міокарда, у зв'язку з чим їм надають перевагу при лікуванні хворих з ослабленим серцем і у постінфарктному періоді.

Фармакокінетика

β -Адреноблокатори вводять парентерально і призначають всередину. Більшість препаратів добре (на 70-90%) всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність β -блокаторів складає близько 50%. Біотрансформація їх відбувається в печінці. Ступінь зв'язування з білками плазми для різних препаратів значно коливається (від 5% до 90%). β -Блокатори добре проникають у різні тканини. Тривалість ефекту більшості препаратів - близько 8 годин, метопрололу - 12 годин, атенололу і піндололу - 24 години. Ліпофільні β -блокатори в основному виводяться через печінку, гідрофільні - через нирки.

Показання до застосування

β -Адреноблокатори найчастіше використовують для лікування стенокардії напруження у хворих з тенденцією до підвищення артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Як правило, використовують селективні β -блокатори у комбінації з препаратами інших фармакологічних груп. Хворим із брадикардією або схильністю до неї, з прихованими проявами серцевої недостатності краще призначати β -блокатори з внутрішньою симпатоміметичною активністю.

β -Адреноблокатори призначають для лікування гіпертонії, надшлуночкових аритмій, екстрасистолій, тиреотоксикозу.

Побічні ефекти

При терапії β -адреноблокаторами можуть мати місце брадикардія, порушення провідності, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність, бронхоспазм, погіршення ліпідного спектра (препарати збільшують кількість атерогенних ліпопротеїдів), пригнічення центральної нервової системи, гіпоглікемія, спазм судин кінцівок, диспепсичні розлади.

Для препаратів характерний синдром відміни. Тому β -блокатори відміняють поступово, зменшуючи дозу протягом тижня або більше.

Брадикардичні препарати

Алінідин і фаліпаміл значно зменшують частоту серцевих скорочень і потребу міокарда в кисні. Препарати практично не впливають на інші показники серцевої діяльності і гемодинаміки. Брадикардія зумовлена прямим пригнічувальним впливом препаратів на автоматизм синусового вузла (уповільнюється фаза діастолічної деполаризації). Крім антиангінальної, у препаратів також виражена протиаритмічна дія.

Засоби, що збільшують доставку кисню

Міотропні коронаролітики

До цієї групи входять препарати (дипіридабол, папаверину гідрохлорид, но-шпа), які розширюють коронарні судини і усувають коронарспазм.

Дипіридабол (курантил) впливає на мікроциркуляцію крові у міокарді, знижуючи опір дрібних резистивних судин. Препарат пригнічує зворотне поглинання аденозину клітинами міокарда і еритроцитами, а також блокує фермент аденозиндезаміназу. Як відомо, аденозин виділяється при ішемії міокарда і проявляє виражену коронаророзширювальну дію. Одночасно курантил гальмує агрегацію тромбоцитів, покращуючи мікроциркуляцію. Загальний периферичний опір препарат не змінює. Показаний дипіридабол при стенокардії без явищ атеросклерозу коронарних судин. При атеросклеротичному ураженні коронарних артерій дипіридабол не покращує доставку кисню до ішемізованої ділянки, а навіть може погіршити його кровопостачання. Це пояснюється тим, що в ішемізованій ділянці міокарда в умовах гіпоксії дрібні коронарні судини розширені максимально (компенсаторна реакція). При введенні дипіридаболу відбувається розширення артеріол і капілярів у незмінній ділянці міокарда. Це сприяє зменшенню припливу крові і кисню до ішемізованої ділянки. Розвивається синдром “обкрадання”. Даний ефект іноді використовують для виявлення прихованої коронарної недостатності.

Препарат призначають всередину. Із побічних ефектів можуть мати місце диспепсичні явища, головний біль, гіпотензія.

Папаверину гідрохлорид - алкалоїд опію. Для нього характерна відносно невисока коронаролітична активність, що зумовлено короткочасністю дії. Препарат пригнічує фермент фосфодіестеразу. При цьому підвищується рівень цАМФ, зменшується концентрація іонів кальцію у гладеньких м'язах судин і збільшується в

кардіоміоцитах. Одночасно препарат незначною мірою пригнічує захоплення аденозину клітинами міокарда. Розширення коронарних судин супроводжується посиленням скорочень міокарда. Крім того, папаверин зменшує системний артеріальний тиск, тонус судин мозку і розслабляє гладенькі м'язи внутрішніх органів. Значення папаверину для лікування ІХС обмежене.

Но-шпа має подібні до папаверину хімічну структуру і фармакологічні властивості, але спазмолітична активність у препараті виражена краще і коронаролітична дія більш тривала.

Коронаролітики рефлекторної дії

Валідол - це 25-30-процентний розчин ментолу у ментоловому ефірі ізовалеріанової кислоти. Препарат використовують для купірування нападів стенокардії легкого ступеня. Приймають препарат під язик (таблетку, капсулу або краплі на шматочку цукру). Подразнюючи холодкові рецептори ротової порожнини, валідол рефлекторно покращує коронарний кровоток. У цілому ефективність препарату як антиангінального засобу низька. Якщо через 2-3 хвилини біль не купірується, можна вважати, що валідол не діє, і слід замінити його нітрогліцерином. Крім того, препарат проявляє седативні властивості.

Кардіпротекторні засоби

Предуктал (триметазидин) безпосередньо впливає на кардіоміоцити в зоні ішемії і нормалізує їх енергетичний баланс. Це не супроводжується змінами з боку загальної гемодинаміки. Припускають, що дія препарату пов'язана з блокування ферменту 3-кетоацил-КоА-тіолази, в результаті чого пригнічується окислення жирних кислот. На цьому фоні активується окислення глюкози, що сприятливо впливає на функції міокарда. Препарат призначають 3 рази в день. Предуктал МВ - нова лікарська форма, для якої характерна більша тривалість дії. Призначають предуктал МВ 2 рази в день. Препарат добре всмоктується із кишечника, метаболізується у печінці, виводяться метаболіти через нирки. Терапія предукталом практично не супроводжується побічними ефектами.

ЛЕКЦІЯ 5 ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ

Залежно від локалізації патологічного осередку аритмії поділяють на надшлуночкові (суправентрикулярні) і шлуночкові. За характером порушень розрізняють тахіаритмії (екстрасистолії, пароксизмальна тахікардія, тріпотіння, фібриляція передсердь або шлуночків та ін.) і брадіаритмії (різні типи блокад, синдром слабкості синусового вузла). Найбільш небезпечні аритмії шлуночкового походження, які вимагають невідкладної терапії.

Безпосередні причини порушень ритму досить різноманітні. Але найбільш загальними, очевидно, є місцеві порушення електролітного обміну (дефіцит іонів K^+ і Mg^{2+} , надлишок іонів Na^+ , Ca^{2+}), які розвиваються в міокарді в умовах гіпоксії, запального процесу, токсичного або аутоімунного ушкодження, підвищення тону симпатичної іннервації, надлишку гормонів щитовидної залози і т.п.

Графічно процес формування потенціалу дії має такий вигляд.

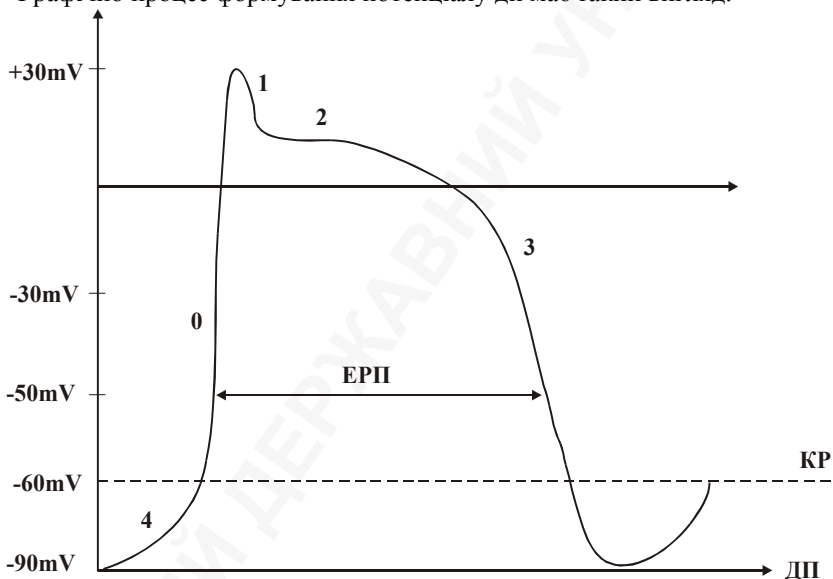


Рисунок 1 - Потенціал дії клітин міокарда і синусового вузла:

- 4 - фаза спонтанної діастолічної деполаризації;
 - 0 - фаза швидкої деполаризації;
 - 1 - фаза початкової швидкої реполаризації;
 - 2 - фаза "плато";
 - 3 - фаза кінцевої швидкої реполаризації;
- ДП - діастолічний потенціал;
ЕРП - ефективний рефрактерний період;
КР - критичний рівень деполаризації

Фізіологічним водієм ритму серця є синусовий вузол, розміщений у стінці правого передсердя. Від синусового вузла імпульси передаються на атріовентрикулярний вузол, потім - на пучок Гіса і його гілочки, далі - на волокна Пуркінє. Зазначені структури утворюють провідну систему серця, по якій імпульси досягають м'язових волокон шлуночків.

Клітини синусового вузла здатні спонтанно повільно деполяризуватися (явище автоматизму) в період діастоли (фаза 4). В інших ділянках провідної системи за нормальних умов автоматизм виражений меншою мірою і пригнічений автоматизмом синусового вузла. Фаза 4 у синусовому вузлі зумовлена проникненням іонів Ca^{2+} (і незначної кількості іонів Na^+) через повільні кальцієві канали всередину клітин під час діастоли. Після досягнення критичного рівня деполяризації відкриваються “швидкі” канали і проникність клітинної мембрани для іонів Na^+ і Ca^{2+} різко зростає (швидка деполяризація, фаза 0). Хвиля збудження розповсюджується на сусідні ділянки мембрани. Після фази 0 починаються процеси реполяризації. Швидка реполяризація (фаза 1) зумовлена виходом іонів K^+ із клітини. Під час фази “плато” у клітину проникають іони Ca^{2+} і Na^+ , а іони K^+ в цей же час виходять із клітини. Фаза 3 (кінцева швидка реполяризація) зумовлена роботою натрій-калієвого насоса, який відновлює початкове співвідношення концентрацій іонів поза та всередині клітини (викачує із клітини іони Na^+ в обмін на іони K^+). Паралельно з натрій-калієвим функціонує кальцієвий насос, який викачує надлишок іонів Ca^{2+} із клітини.

Під час фаз 0, 1 і 2 клітина не здатна відповідати на нові сигнали, якщо такі до неї надходять. Цей час називають абсолютним рефрактерним періодом. Тільки наприкінці фази 3 імпульс підвищеної сили здатен спричинити збудження клітини. Час від початку потенціалу дії до моменту, коли стає можливим нове збудження клітини, називають ефективним рефрактерним періодом. Рефрактерність є захисним механізмом від надто швидкого повторного збудження, яке могло б порушити скоротливу функцію міокарда.

Швидкість діастолічної деполяризації у клітинах міокарда і провідної системи серця залежить від функціонування вегетативної нервової системи. Підвищення тонусу симпатичної іннервації супроводжується збільшенням кальцієвої (і натрієвої) проникності мембрани і прискоренням спонтанної деполяризації. Активація парасимпатичної нервової системи супроводжується виходом іонів K^+ і гіперполяризацією клітинної мембрани, що уповільнює спонтанну деполяризацію: частота скорочень міокарда зменшується.

Класифікація протиаритмічних засобів

I Засоби для лікування тахіаритмій.

1 Мембраностабілізуючі засоби (блокатори натрієвих каналів).

а) підгрупа IA (хінідину): хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, етмозин;

б) підгрупа IB: лідокаїн, дифенін;

в) підгрупа IC: аймалін, етацизин, пропафенон.

2 β -Адренолітики: пропранолол (анаприлін), окспренолол, піндолол, метопролол, талінолол та ін.

3 Препарати, які уповільнюють реполяризацію: аміодарон, орнід.

4 Блокатори кальцієвих каналів: верапаміл, дилтіазем.

5 Різні засоби: аденозин, калію хлорид, препарати магнію, дигоксин.

II Засоби для лікування брадіаритмій.

1 М-холіноблокатори: атропін.

2 Адреноміметики: адреналін, ізадрин, ефедрин.

3 Гормональні засоби: глюкагон.

Мембраностабілізуючі засоби IA групи (хінідиноподібні засоби)

Засоби зменшують проникність клітинної мембрани для іонів Na^+ через “повільні” канали ектопічних осередків автоматизму, тим самим гальмуючи швидкість спонтанної деполяризації натрієвого типу (фаза 4). Крім того, у клітинах, здатних до автоматизму, препарати зазначеної групи пригнічують проникнення іонів Na^+ і Ca^{2+} через “швидкі” канали (фаза 0) і вихід іонів K^+ із клітини під час реполяризації (фаза 2), тобто продовжують ефективний рефрактерний період. У результаті вирівнюється тривалість рефрактерного періоду в ектопічному осередку і в нормальних ділянках робочого міокарда. Хінідиноподібні засоби на кардіограмі збільшують тривалість інтервалів P-Q, QRS, QT. Препарати пригнічують скоротливу функцію лівого шлуночка і знижують артеріальний тиск. Під впливом хінідину, дизопіраміду і етмозину частота серцевих скорочень зростає в результаті блокування препаратами М-холінорецепторів. Зазначені лікарські засоби сприяють атріовентрикулярній провідності.

Хінідин призначають в основному перорально, іноді - внутрішньовенно. Останній шлях введення застосовують рідко через небезпеку значного зниження артеріального тиску і розвитку серцевої

недостатності. Біодоступність препарату із шлунково-кишкового тракту коливається від 44% до 89%, що зумовлено різною швидкістю біотрансформації у печінці при першому проходженні через неї. Ступінь зв'язування з білками плазми у хінідину - 70-80%. Дія препарату при прийманні всередину починається через 1-2 години, тривалість її - 8 годин. Призначають хінідин 3-5 разів у день. Основний шлях виведення із організму - нирки. Показаний препарат при суправентрикулярних і шлуночкових аритміях. Максимальну ефективність проявляє при передсердних формах, особливо при пароксизмальній і миготливій аритміях, фібриляції передсердь. При терапії хінідином можуть мати місце диспепсичні розлади, загострення серцевої недостатності, артеріальна гіпотензія, порушення зору, дзвін у вухах, зниження слуху, головні болі, тромбоцитопенія, гепатотоксичність.

Новокаїнамід вводять парентерально (внутрішньом'язово і внутрішньовенно) і призначають всередину. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність його близько 85%. Ступінь зв'язування з білками плазми - 15-20%. Виводиться новокаїнамід і його ацетильовані метаболіти (біотрансформується в печінці близько 70% введеної дози) в основному нирками. Призначають препарат 4-6 разів на добу. Новокаїнамід найбільш ефективний при шлуночкових аритміях, особливо при екстрасистоліях і пароксизмальній шлуночкової тахікардії. Препарат не призначають при хронічних формах аритмій. Терапія новокаїнамідом може супроводжуватися диспепсичними розладами, гіпотензією; при тривалому застосуванні - синдромом червоного вовчка, агранулоцитозом, міалгіями і артралгіями; при швидкому внутрішньовенному введенні можливі колапс, судоми.

Дизопірамід (ритмілен) призначають для приймання всередину і для парентерального введення (внутрішньом'язово, внутрішньовенно). Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, біодоступність складає 70-85%. Ступінь зв'язування з білками плазми - 20-30%, тривалість дії - 4-5 годин. Призначають дизопірамід 3-4 рази в день. Приблизно 50% введеної дози зазнає біотрансформації у печінці. Виводиться препарат і його метаболіти через нирки. Дизопірамід показаний при шлуночкових екстрасистоліях, пароксизмах суправентрикулярної і шлуночкової тахікардії, для профілактики аритмій під час хірургічних операцій на серці і крупних судинах. Ускладнення в основному зумовлені М-холіноблокувальною активністю препарату: сухість у роті, порушення акомодатії, підвищення

внутрішньоочного тиску, тахікардія, диспепсія. Іноді препарат може бути причиною агранулоцитозу і фотосенсибілізації.

Етмозин призначають всередину і вводять внутрішньовенно крапельно. Із шлунково-кишкового тракту препарат добре всмоктується, біодоступність близько 38%. Не більше 10% препарату зв'язується з білками плазми. Ефект розвивається через 10-20 хв при внутрішньовенному введенні і через 2-3 дні при прийманні всередину. Препарат майже повністю метаболізується у печінці, виводиться через нирки. Показаний етмозин при тяжких шлуночкових аритміях на фоні стенокардії, при тріпотінні та мерехтінні передсердь. Для препарату типові побічні ефекти, зумовлені блокуванням М-холінорецепторів. Крім того, при терапії етмозином можливі болі у шлунку, шкірний свербіж, оніміння язика, запаморочення.

Протиаритмічні засоби ІВ групи

Фармакодинаміка лідокаїну і дифеніну відрізняється тим, що, крім блокування натрієвих каналів (уповільнення переважно фази 4), препарати підвищують мембранну проникність для іонів K^+ , полегшуючи їх вихід із клітин. Результатом цього є укорочення фази 2 реполяризації мембрани. Препарати зменшують тривалість ефективного рефрактерного періоду і потенціалу дії. На ЕКГ спостерігається збільшення тривалості періоду P-Q і комплексу QRS. Тривалість інтервалу Q-T препарати групи ІВ зменшують. Скоротлива активність лівого шлуночка при застосуванні препаратів не страждає.

Лідокаїн вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно крапельно і призначають всередину. В зв'язку із значною біотрансформацією препарату при першому проходженні через печінку біодоступність із шлунково-кишкового тракту менше 30%. Значна частина введеної дози лідокаїну зв'язується з альбумінами (10-40%) і з кислими глікопротеїнами. В результаті біотрансформації утворюються токсичні метаболіти. Тому тривала інфузія лідокаїну часто супроводжується небажаними ефектами. Лідокаїн є препаратом вибору для лікування і профілактики шлуночкових аритмій при інфаркті міокарда, у післяопераційному періоді. У більшості випадків хворі переносять лідокаїн добре. Токсична дія препарату може проявлятися у вигляді гіпотензії, сонливості, запаморочення, слабості, неспокою, оніміння язика та губ.

Дифенін частіше призначають всередину, але препарат можна вводити і внутрішньовенно. Всмоктується дифенін із шлунково-

кишкового тракту повільно, біодоступність дуже висока - 98%. Близько 87-93% введеної дози препарату зв'язується з білками крові. 90% дози препарату зазнає біотрансформації у печінці. Метаболіти виводяться в основному через нирки, частково - через печінку. Дифенін ефективний лише при шлуночкових аритміях на фоні передозування серцевих глікозидів. Це єдиний препарат, який здатний суттєво покращити проведення імпульсів через атріовентрикулярний вузол. Дифенін проявляє протиаритмічну дію в умовах гіпокаліємії і не зменшує силу скорочень міокарда. При використанні препарату можливі неврологічні розлади (ністагм, атаксія, дизартрія, підвищена збудливість чи загальмованість). При призначенні великих доз можливі брадикардія і гіпотензія.

Протиаритмічні засоби ІС групи

Механізм дії аймаліну, етацизину і пропафенону подібний до механізму дії препаратів групи ІА. Препарати зменшують проникність клітинної мембрани для іонів Na^+ і уповільнюють діастолічну деполяризацію (фаза 4). Але препарати не впливають на мембранну проникність для іонів K^+ (фаза 2). Необхідно зазначити, що аймалін має симпатоміметичну, етацизин - М-холінолітичну, а пропафенон - β -адренолітичну активність. Введення препаратів групи ІС супроводжується такими змінами ЕКГ: збільшується тривалість інтервалу P-Q і комплексу QRS. Тривалість інтервалу QT не змінюється. Препарати зменшують скоротливу здатність міокарда і дещо знижують артеріальний тиск. Аймалін і пропафенон зменшують, а етацизин збільшує частоту серцевих скорочень.

Аймалін вводять парентерально призначають всередину. Із шлунково-кишкового тракту препарат всмоктується погано, незначною мірою зв'язується з білками плазми. Аймалін майже повністю зазнає біотрансформації у печінці, метаболіти виводяться через нирки. Призначають препарат 3-6 разів на добу. Застосовують препарат тільки при шлуночкових аритміях. При терапії аймаліном можуть мати місце такі побічні ефекти, як диспепсичні розлади, гіпотензія, асистолія, холестаза, цирозоподібні зміни печінки.

Етацизин вводять внутрішньовенно і призначають всередину. Він добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, але біодоступність при цьому складає 40%, оскільки значна кількість препарату інактивується при першому проходженні через печінку. Ступінь зв'язування з білками плазми дуже низький. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через 10-15 хвилин, а при прийманні

всередину - через 1-2 дні. Біотрансформація етацизину відбувається у печінці з утворенням неактивних метаболітів, які виводяться через нирки. Препарат показаний при шлуночкових і суправентрикулярних аритміях. Етацизин може стати причиною таких небажаних ефектів, як нудота, оніміння язика, запаморочення, порушення акомодатії. Препарат проявляє аритмогенні властивості. Внутрішньовенне введення може супроводжуватися шумом у вухах, онімінням різних частин тіла, “сіткою” перед очима.

Пропафенон вводять внутрішньовенно і призначають всередину. При ентаральному введенні таблетку не можна розжовувати, оскільки при цьому розвивається поверхнево-анестезувальний ефект і з'являється виразний гіркий смак у роті. Біодоступність препарату із шлунково-кишкового тракту складає 50%. При прийманні всередину ефект розвивається через 1 годину і триває 6-7 годин. Ступінь зв'язування препарату з білками крові високий - 95%. Виводиться пропафенон із організму через нирки і печінку. Призначають його 4 рази на день при шлуночкових і суправентрикулярних аритміях на фоні міокардіодистрофій, пороків серця та інших патологічних станів.

β-Адреноблокатори

Основою протиаритмічної дії анаприліну, окспренололу, піндололу, метопрололу, талінололу та ін. є блокування β_1 -адренорецепторів у серці і усунення аритмогенного впливу катехоламінів. Крім того, деякі препарати (анаприлін) впливають на натрієву провідність у фазах 4 і 0 (“хінідиноподібний” мембраностабілізуючий ефект). Однак цей ефект добре виражений лише при призначенні великих доз препаратів, а у діапазоні звичайних доз має другорядне значення. β -Адреноблокатори зменшують потребу міокарда в кисні. Тим самим препарати усувають гіпоксію і пов'язані з нею порушення енергетичного обміну і функціональних властивостей клітинних мембран, патологічні зміни електролітного балансу. β -Блокатори дещо прискорюють вихід іонів K^+ із клітин і укорочують фазу 2 реполяризації, зменшуючи ефективний рефрактерний період. У результаті зменшення впливу катехоламінів на діастолічну деполаризацію пригнічується автоматизм синусового вузла і активність ектопічних осередків збудження. Провідність через атріовентрикулярний вузол під впливом β -адреноблокаторів уповільнюється. На ЕКГ спостерігається подовження інтервалу P-Q.

Застосовують β -адреноблокатори при суправентрикулярних і шлуночкових тахіаритміях, зумовлених високим симпатoadреналовим тонусом (нейрогенні, гормональні порушення ритму, початковий період інфаркту міокарда і т.п.).

Одним із найбільш серйозних побічних ефектів β -адрено-блокаторів є пригнічення скоротливої здатності міокарда аж до гострої серцевої недостатності. Через це застосування β -блокаторів є небезпечним у гострому періоді інфаркту міокарда за наявності ознак серцевої недостатності. Крім того, при прийманні препаратів можливі атріовентрикулярні блокади. Препарати неселективної дії (анаприлін, окспренолол, надолол та ін.) за рахунок блокування β_2 -адренорецепторів можуть викликати бронхоспазм, порушення кровопостачання кінцівок, головний біль та ін. Селективні β_1 -адрено-блокатори (метопролол, талінолол, атенолол) подібних побічних ефектів не викликають.

Препарати, які уповільнюють реполяризацію

Найбільш цікавим із препаратів цієї групи є аміодарон (кордарон). Препарат проявляє широкий спектр протиаритмічної активності. Аміодарон блокує калієві канали і уповільнює швидкість реполяризації провідних волокон у фазу 3, подовжує потенціал дії і значно збільшує тривалість ефективного рефрактерного періоду. Аміодарону властива помірно виражена блокувальна дія відносно натрієвих каналів, α - та β -адренорецепторів. Також препарат незначною мірою блокує кальцієві канали. Аміодарон повністю усуває стимулювальну дію глюкагону на міокард за рахунок повного блокування глюкагонових рецепторів. На ЕКГ збільшується тривалість інтервалів QT і P-Q.

Призначають аміодарон внутрішньовенно і всередину. Препарат погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту, зазнає пресистемної біотрансформації у стінці кишечника та у печінці. Біодоступність його при прийманні всередину складає 20%. Ступінь зв'язування з білками плазми крові більше 90%. Елімінація препарату відбувається через печінку. Призначають аміодарон 1 раз на добу. При прийманні всередину ефект розвивається через 1-2 тижні та зберігається 15-20 днів після відміни препарату.

Показаний аміодарон при різних видах суправентрикулярних та шлуночкових аритмій, стенокардії напруження.

При тривалому прийманні аміодарону у рогівці ока утворюється жовто-коричневий мікроосад, який зникає після відміни препарату.

Можливі також ніші побічні ефекти: диспепсичні розлади, головний біль, атаксія, парестезії, порушення функції щитовидної залози (препарат містить йод), дифузна інтерстиціальна пневмонія, фіброз легенів, гепатоцелюлярний некроз.

Орнід (бретилій) зменшує проникність клітинної мембрани для іонів Ca^{2+} (входження в клітину) під час фази 2. Крім того, препарату властива симпатолітична активність: він зменшує вивільнення катехоламінів із пресинаптичних закінчень. Вводять орнід внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Із шлунково-кишкового тракту препарат не всмоктується. При введенні у м'яз протиаритмічний ефект розвивається через 30 хвилин і зберігається протягом 12 годин. Препарат виводиться через нирки у незміненому вигляді.

Показаний орнід тільки при шлуночкових формах аритмій, особливо у гострий період інфаркту міокарда або у випадках, рефрактерних до терапії лідокаїном.

Побічні ефекти проявляються у вигляді відчуття жару, хворобливості та напруження литкових м'язів, нудоти, набухання слизової оболонки носа, тимчасового погіршення зору, вираженого зниження артеріального тиску.

Блокатори кальцієвих каналів

Механізм протиаритмічної дії верапамілу та дилтіазему полягає у блокуванні "повільних" кальцієвих каналів L-типу. Препарати порушують транспорт іонів Ca^{2+} всередину клітин і уповільнюють кальційзалежну деполяризацію (фаза 4, частково - фаза 0) у синусовому та атріовентрикулярному вузлах. У результаті пригнічується автоматизм та уповільнюється атріовентрикулярна провідність. БКК майже не впливають на волокна Пуркіньє. На ЕКГ збільшується тривалість інтервалу P-Q. Препарати зменшують скоротливу функцію лівого шлуночка, частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск.

Верапаміл є блокатором кальцієвих каналів, який частіше за інші використовують для лікування аритмій. Вводять препарат внутрішньовенно і всередину. Верапаміл добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту (90%). Біодоступність препарату близько 20%. Ступінь зв'язування з білками плазми - 90%. Виводиться препарат із сечею (80%) та жовчю. Призначають верапаміл 3-4 рази на день.

Верапаміл показаний при суправентрикулярних аритміях (пароксизмальній та миготливій аритмії) і стенокардії.

При терапії верапамілом можливі гіпотензія, посилення серцевої недостатності, атріовентрикулярні блокади, диспепсичні розлади, запори, набряки на ногах, головні болі, підвищена стомлюваність.

Дилтіазему властива дещо менше виражена протиаритмічна активність. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Дія його розвивається через 30 хвилин і триває 6 годин. Дилтіазем активно ацетилується у печінці і виводиться переважно через кишечник.

Побічні ефекти дилтіазему аналогічні до попереднього препарату.

Різні засоби, що проявляють протиаритмічну активність

До даної групи препаратів відносять аденозин, препарати калію (калію хлорид та ін.) та магнію, дигоксин.

Аденозин - нуклеотид, який утворюється при розкладанні АТФ. Він виконує функції медіатора пуринергічних синапсів і локального гормону. Аденозин взаємодіє з аденозиновими рецепторами типів A_1 - A_4 , які через G-білки стимулюють або пригнічують аденілатциклазу. Препарат уповільнює атріовентрикулярну провідність і пригнічує скоротливу активність міокарда (вплив на A_1 -рецептори), розширяє коронарні судини і зменшує агрегацію тромбоцитів (вплив на A_2 -рецептори). Крім того, аденозин підвищує тонус бронхіол (A_1 -рецептори), стимулює вихід біологічно активних речовин із базофілів (A_3 -рецептори), пригнічує центральну нервову систему. Вводять аденозин внутрішньовенно. Тривалість дії препарату близько 30 секунд. Аденозин показаний для купірування суправентрикулярних тахіаритмій. Ефект зумовлений пригніченням атріовентрикулярної провідності. Введення препарату супроводжується такими небажаними явищами, як почервоніння обличчя, порушення дихання, короткочасна атріовентрикулярна блокада.

Препарати калію (калію хлорид, “Аспаркам”, “Панангін”, поляризувальна суміш) використовуються при аритміях, що супроводжуються зменшенням концентрації іонів K^+ у плазмі крові та у міокарді (в тому числі при інтоксикації препаратами наперстянки, пароксизмах миготіння передсердь, “свіжій” шлуночкової екстрасистолії, інфаркті міокарда та ін.). Іони калію впливають на міокард подібно до ацетилхоліну: зменшують частоту серцевих скорочень, пригнічують провідність, автоматизм і збудливість. Малі концентрації іонів K^+ розширюють коронарні судини, а великі - звужують. Призначають препарати калію всередину і внутрішньовенно. Із шлунково-кишкового тракту препарати всмоктуються добре.

Протиаритмічна активність властива також препаратам магнію (магнію сульфат, магнію оротат, магнію аспарагінат). Особливо ефективні ці препарати при гіпомагніємії. Як допоміжні засоби можуть використовуватися при шлуночковій тахікардії і фібриляції.

Дигоксин - препарат із групи серцевих глікозидів, який використовують при суправентрикулярних формах тахіаритмії. Активність препарату зумовлена підвищенням тону блукаючого нерва, внаслідок чого уповільнюється провідність через атріовентрикулярний вузол. У результаті утруднюється проведення надмірно частих імпульсів до шлуночків.

ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРАДІАРИТМІЙ

Причинами брадіаритмії можуть бути атріовентрикулярна і синоатріальна блокади, блоки проведення по пучку Гіса, передсердна асистолія. Така патологія розвивається при інфаркті міокарда; гострих запальних і дистрофічних процесах у міокарді; інтоксикації серцевими глікозидами, холіноміметиками, солями калію та ін. Крайнім випадком брадикардії є напади тимчасової асистолії з припиненням кровообігу і втратою свідомості тривалістю до 5 секунд і більше (напади Морган`і-Адамса-Стокса).

М-холіноблокатори

За наявності блокад у різних відділах провідної системи з явищами брадисистолії покращити автоматизм і провідність можна шляхом зменшення гальмівного впливу блукаючого нерва. З цією метою застосовують М-холіноблокатор атропін. Препарат вводять парентерально і всередину. Атропін добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Ступінь зв'язування з білками плазми - 50%. Атропін добре проникає у різні тканини і органи. Показаний атропін при синусовій брадикардії, синоатріальній і атріовентрикулярній блокадах, при інтоксикації серцевими глікозидами. Побічні ефекти зумовлені М-холіноблокувальною активністю: сухість слизових оболонок, запори, тахікардія, підвищення внутрішньочного тиску, порушення акомодатції, зниження тону сечового міхура, порушення тепловіддачі.

Адреноміметики

Адреналін, ізадрин і ефедрин збуджують β_1 -адрено-рецептори серця, в результаті чого підвищується автоматизм та полегшується провідність. Застосування адреноміметиків є більш ефективним при лікуванні брадіаритмії. Ізадрин призначають сублінгвально 4-6 разів на

день. Ефедрин, як правило, призначають всередину. У найбільш тяжких випадках брадикардії показано внутрішньовенне введення ізадрину або адреналіну. Взагалі, через здатність значно підвищувати потребу міокарда в кисні, при атріовентрикулярних блокадах, нападах Морган`ї-Адамса-Стокса адреналін використовують тільки у крайніх випадках.

Глюкагон

Глюкагон стимулює глюкагонові рецептори в міокарді і провідній системі серця. В результаті збільшується вивільнення кальцію із внутрішньоклітинних депо, що супроводжується підвищенням автоматизму клітин синусового вузла, полегшенням провідності через атріовентрикулярний вузол, посиленням скоротливої здатності міокарда. Вводять глюкагон внутрішньовенно, іноді - внутрішньом`язово або під шкіру. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через 1-4 і триває 20-30 хвилин. Препарат показаний при застійній серцевій недостатності з тяжкою брадикардією, серцевій недостатності при повній атріовентрикулярній блокаді і фібриляції шлуночків, при гострій серцевій недостатності, кардіогенному шоці, отруєннях β -адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів і серцевими глікозидами, тяжкій гіпоглікемії. Терапія глюкагоном може супроводжуватися диспепсичними розладами, погіршенням коронарного кровообігу, гіпертонічними кризами, алергічними реакціями, зниженням тону сфінктера стравоходу.

Тяжка і тривала брадисистолія потребує невідкладних заходів із застосуванням штучного водія ритму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фармакологія / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін. / За ред. І.С. Чекмана. - К.: Вища школа, 2001. - 598 с.
2. Харкевич Д.А. Фармакологія. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 664 с.
3. Фармакологія / Под ред. В.М. Виноградова. - Л., 1985. - 515 с.
4. Фармакологія с общей рецептурой / В.В. Бабак, В.В. Бондур, И.А. Борзенко и др. / Под ред. И.С. Чекмана. - К., 1999. - 456 с.
5. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакологія с рецептурой. - Санкт-Петербург: Спецлит, 2000. - 831 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т. 1. - 560 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т. 2. - 592 с.
8. Компендіум 1999/2000 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОРІОН, 1999. - 1200 с.
9. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: ОУПЕЕ - Астрафармсервис, 2000.- 1408 с.
10. Лекарственные средства: Справочник / Под ред. М.А. Ключева. - Москва: АО «Книжный Дом Локус», 1996. - 568 с.
11. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Пер. с англ. - М.; СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998. - Т. 1. - 612 с.