# **Фармакотерапия гипотонической болезни**

Лекарственные средства, повышающие тонус сосудов

ЛС центрального действия.

ЛС, стимулирующие периферическую нервную систему:

— стимуляторы альфа- и бета-адренорецепторов;

— стимуляторы альфа-адренорецепторов;

— стимуляторы альфа-, бета- и дофамин-рецепторов.

ЛС, обладающие преимущественно миотропным эффектом.

## Лекарственные средства центрального действия

К этой группе относятся психостимуляторы, аналептики и тонизирующие препараты, которые опосредованно могут повышать сосудистый тонус. Поскольку гипертензивное действие этих средств не характеризует основной фармакологический эффект, их клиническая фармакология не рассматривается в данном разделе.

## Лекарственые средства, стимулирующие периферическую нервную систему

#### Стимуляторы альфа- и бета-адренорецепторов

**АДРЕНАЛИН** (эпинефрин) — прямой симпатомиметик, действующий на альфа- и бета-адренорецепторы. В физиологических концентрациях адреналин влияет только на кровеносные сосуды, расширяя артерии скелетной мускулатуры, головного мозга, незначительно — сердца, что способствует адаптации к усиленной физической и умственной деятельности. В более высоких концентрациях также суживает артериолы и венулы в коже и органах брюшной полости, что обуславливает резкое, хотя и кратковременное повышение систолического и диастолического АД и увеличение венозного возврата. Являясь бета-адреностимулягором, препарат обладает выраженным бронхорасширяющим, положительным инотропным, хронотропным и батмотропным действиями, понижает тонус и ослабляет перистальтику ЖКТ, увеличивает гликогенолиз в печени и других тканях, ингибирует высвобождение инсулина из клеток поджелудочной железы, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови (табл. 1). При в/в введении нормотоникам отмечается рефлекторное замедление ЧСС.

Время начала действия, развития максимального эффекта и длительность действия зависят от дозировки и путей введения препарата. При длительном и частом его приеме развивается толерантность, которая исчезает при его отмене. В/а введение не рекомендуется, так как это может привести к гангрене из-за развивающейся выраженной вазоконстрикторной реакции. Описаны также некрозы тканей при введении адреналина п/к в одно и то же место. После п/к и в/м инъекций бронходилатация отмечается через 3-10 мин с максимумом — через 20 мин, после ингаляций — через 1 мин. При сублингвальном приеме действие наступает через 5-10 мин и продолжается до 2 ч. Мидриаз при закапывании в коньюнктивальный мешок отмечается через несколько минут и продолжается несколько часов. При открытоугольной глаукоме внутриглазное давление снижается в течение часа.

**Фармакокинетика**. Активности при оральном приеме не имеет из-за быстрого разрушения. Метаболизируется в окончаниях симпатических нервов, в печени и других тканях, переходя в неактивные субстанции (коньюгаты с серной кислотой и в меньшей степени — с глюкуроновой).

Таблица 1

Фармакологические эффекты симпатомиметиков

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стимуляция** | Локализация | **Эффект** | |
| Альфа-адренорецептор | мышцы бронхов | слабый бронхоспазм. | |
| крупные артерии | спазм (+) | (особенно сосуды кожи, почек, кишечника). |
| артериолы | спазм (++) |
| венулы | спазм (+++) |
| миометрий | сокращение. | |
| радужка | спазм радиальной мышцы (мидриаз). | |
| ЖКТ | снижение моторики и тонуса. | |
| мочевой пузырь | сокращение сфинктеров. | |
| селезенка | сокращение капсулы. | |
| тучные клетки | высвобождение гистамина, МРС-А. | |
| тромбоциты | увеличение агрегации. | |
| Бета1-адре­норецептор | миокард | положительный хроно-, ино-, батмо- и дромотропные эффекты. | |
| жировая ткань | липолиз. | |
| ЖКТ | снижение моторики и тонуса. | |
| почки | выброс ренина. | |
| Бета2-адренорецептор | мышцы бронхов | положительный хроно-, ино-, батмо- и дромотропные эффекты. | |
| артериолы | дилятация (особенно в скелетных мышцах, печени) | |
| скелетные мышцы | тремор, гликогенализ. | |
| печень | глихогенолиз. | |
| миометрий | расслабление. | |
| Pancreas | выброс инсулина. | |
| тучные клетки | снижение высвобождение гистамина, МРС. | |

**Показания**: артериальная гипотония с сохраненным ОЦК; бронхоспазм, не купируюшийся эфедрином или другими бета-стимуляторами; анафилактический шок; нарушения AV проводимости.

При лечении необходим контроль за показателями центральной и периферической гемодинамики, ритмом сердца, уровнем глюкозы и молочной кислоты в плазме крови.

**Противопоказания**. При органических поражениях сосудов мозга, сердца, сахарном диабете, гипертензии, паркинсонизме, гипертиреозе назначать препарат можно только по жизненным показаниям и под строгим врачебным контролем.

**Побочные действия** проявляются головокружением, покраснением лица, тошнотой (реже рвотой), тремором, плохим сном, затруднением дыхания, увеличением потливости, слабостью.

Взаимодействие с альфа-адреноблокаторами, нитратами приводит к снижению прессорного эффекта адреналина. Общие анестетики усиливают чувствительность миокарда к препарату и при сочетанном назначении могут увеличить ЧСС. При сочетанном назначении с гипогликемизирующими средствами действие последних ослабевает, вследствие чего необходимо коррегировать их дозировку. Комбинированное назначение с трициклическими антидепрессантами усиливает прессорное действие адреналина.

**ЭФЕДРИН** (эфалон) — непрямой стимулятор альфа- и бета-адренорецепторов. Действие препарата связано с вытеснением норадреналина из пресинаптических окончаний симпатических нервов, торможением его обратного захвата, повышением чувствительности адренорецепторов к норадреналину и адреналину, высвобождением адреналина из коры надпочечников. Кроме того, он обладает незначительным прямым альфа-стимулирующим свойством. Может увеличивать пресинаптическое высвобождение ацетилхолина, тормозит высвобождение гистамина при реакции антиген-антитело.

**Фармакодинамика**. Стимулируя альфа-адренорецепторы (табл. 1), эфедрин слабее, но более длительно, чем адреналин, повышает систолическое АД. Повторное введение больших доз эфедрина (40-60 мг/сут в течение 3-4 дней) приводит к истощению запасов норадреналина и к развитию резистентности (тахифилаксии). В то же время дозы 10-20 мг даже при длительном применении не обуславливают развития резистентности, так как запасы катеходаминов в синапсах успевают восстановиться. Препарат оказывает расслабляющее влияние на гладкую мускулатуру бронхов. Бронхолитическое действие после в/м введения наступает через 10-15 мин и продолжается до 3 ч. При пероральном приеме эффект начинается позже — через 45-60 мин и продолжается до 5-6 ч. Длительность кардиальных и сосудистых эффектов также не превышает 4 ч. При в/в введении длительность кардиальных и прессорных эффектов составляет 1 ч. Оказывает слабое стимулирующее влияние на проведение импульсов в нервно-мышечном синапсе. Стимулирует ЦНС, воздействуя на ретикулярную систему. Вызывает мидриаз. Расслабляет гладкую мускулатуру матки, повышает тонус сфинктера мочевого пузыря (возбуждение альфа-адренорецепторов), расслабляет m. detnisor urinae. Суживает сосуды малого круга кровообращения, что может нарушать газообмен в легких. Повышает обмен веществ, мало влияет на уровень сахара в крови.

**Фармакокинетика**. Эфедрин хорошо всасывается после орального и в/м введения. Всасываемость увеличивается после приема пищи. Препарат сравнительно устойчив к действию фермента моноаминоксидазы (МАО), медленно метаболизируется в печени и преимущественно выделяется почками в неизменном виде, причем при кислой моче — до 90% за 24 ч, при щелочной — до 30%. Период полувыведения 3-6 ч (зависит от дозы и рН мочи, так, при рН=5 он составляет 3 ч, при рН=6 — 6 ч). При курсовом назначении эфедрина динамики фармакокинетических параметров не наблюдается, что свидетельствует о том, что резистентность развивается только в отношении фармакодинамических эффектов препарата.

**Показания**: профилактика и лечение бронхиальной астмы; купирование приступов бронхоспазма, сопровождающихся преимущественно симптомами набухания слизистой оболочки бронхов; в виде капель для симптоматического лечения насморка (при этом может быстро развиваться тахифилаксия и возможны системные эффекты); для профилактики и лечения гипотензии; для профилактики возникновения асистолии желудочков при AV блокаде, синдроме слабости синусового узла; при нарколепсии; при ночном энурезе; для лечения миастении; для уменьшения боли при дисменоррее; для расширения зрачка.

Оральная разовая доза колеблется от 25 до 50 мг, ее можно назначать до 6-8 раз в сутки. При в/м или п/к введении доза не должна быть выше 25-50 мг, при в/в (медленно) — не выше 25 мг.

**Противопоказания**: гипертоническая болезнь, выраженный атеросклероз сосудов мозга, сердца, ИБС, гипертиреоз, бессонница, гипертрофия предстательной железы. Больные пожилого возраста имеют повышенную чувствительность к эфедрину. Частично препарат выводится с грудным молоком, что необходимо помнить при назначении его кормящим матерям. Больные, имеющие повышенную чувствительность к амфетаминам и биогенным аминам, гиперреактивны и к эфедрину.

**Побочные** **эффекты**: может вызывать легкий тремор и сердцебиение, аритмию. Препарат, обладая значительным влиянием на ЦНС, вызывает тревогу, беспокойство, бессонницу, возбуждение, тошноту и рвоту; у некоторых детей — парадоксальную сонливость; у пожилых мужчин — задержку мочи.

**Взаимодействие**. Образует нерастворимые соединения с сульфаниламидами, амидопирином, йодом, отваром корня солодки. С адреналином увеличивает длительность бронхолитического действия. При совместном назначении с ингибиторами МАО и резерпином возможно резкое увеличение АД; с бета-адреноблокаторами — уменьшение бронхолитического действия. Проявляет антагонизм к наркотическим, анальгезирующим и другим средствам, угнетающим ЦНС. Сочетание с альфа-адреноблокаторами устраняет прессорное действие эфедрина.

#### Стимуляторы альфа-адренорецепторов

**НОРАДРЕНАЛИНА ГИДРОТАРТРАТ** (Левартеренол) - агонист альфа-адренорецепторов сосудов и слабый агонист бета1-адренорецепторов сердца. Основное проявление фармакологического действия — повышение тонуса артериол, приводящее к увеличению ОПСС, АД, снижению почечного и печеночного кровотока. Умеренное влияние норадреналина как агониста бета^адренорецепторов объясняется малыми дозами препарата, поскольку введение его в больших количествах вызывает ишемические изменения в коже, мышцах, почках и других органах. Поэтому в тех дозах, в которых препарат вводится в качестве гипертензивного средства, он не изменяет или умеренно повышает сократимость миокарда, снижает ЧСС (особенно в начале введения), что обусловлено рефлекторной реакцией в ответ на повышение АД. Норадреналин действует однонаправленно с адреналином на ЦНС, обмен веществ, на гладкомышечные клетки, но степень его эффекта превосходит действие адреналина. Учитывая плохую абсорбцию и быстрое разрушение, препарат вводят в организм только в/в.

**Показания**: послеоперационный, посттравматический, инфекционный шок без волюмических нарушений. В связи с тем, что препарат вызывает выраженный ангиоспазм, его не рекомендуется применять при геморрагическом шоке. Крайне осторожно назначают при кардиогенном шоке, поскольку в тяжелых случаях у бальных с острым инфарктом миокарда ОПСС резко повышено, что отягощает работу сердца.

Наиболее часто норадреналин вводят капельно из расчета 1 мг (0,5 мл 0,2% раствора) на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия; число капель определяется уровнем АД. Действие препарата проявляется в первую минуту введения и прекращается при окончании его применения.

**Побочные действия** обусловлены в первую очередь фармакологическими эффектами и клинически проявляются некрозом тканей, аритмиями, реже наблюдаются головная боль и нарушение дыхания.

**МЕЗАТОН** (фенилэфрин) обладает преимущественно прямым стимулирующим действием на альфа-адрснорецепторы, также умеренно повышает выброс норадреналина из пресинаптических окончаний. На бета1-рецепторы сердца практически влияния не оказывает. Вызывая повышение АД, приводит к умеренной, недлительной брадикардии. Длительность эффекта при в/в введении составляет 20 мин, при п/к —до 1 ч.

**Показания**: артериальная гипотония, послеоперационный, травматический, инфекционный, кардиогенный шок (при нетяжелом их проявлении). Мезатон вводят п/к или в/в в дозе 1 мл 1% раствора (в/в на 100-200 мл изотонического раствора хлорида натрия). По силе эффекта он уступает адреналину, норадреналину, но превосходит их по длительности действия.

#### Стимуляторы альфа-, бета- и дофамин-рецепторов

**ДОФАМИН** (допамин) стимулирует альфа-, бета- и дофаминергические рецепторы симпатической нервной системы. Выраженность эффекта определяется вводимой дозой.

В низких дозах — 0,5-2 мкг/кг/мин влияет преимущественно на дофаминергические рецепторы, что приводит к расширению сосудов почек и кишечника. В дозах 2-10 мкг/кг/мин оказывает положительное инотропное действие вследствие стимуляции бета1-адренорецепторов сердца и непрямого действия за счет ускоренного высвобождения норадреналина из гранул запаса. Оба фактора приводят к повышению сократимости миокарда, увеличению работы сердца, увеличению систолического и пульсового АД при малом изменении диастолического давления. Коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде возрастают.

В дозах выше 10 мгк/кг/мин дофамин стимулирует альфа-адренорецепторы, что приводит к увеличению ОПСС, сужению почечных сосудов, уменьшению фракции выброса у больных с ХНК. У людей с нормальной сократимостью миокарда повышается систолическое и диастолическое АД, сократимость, сердечный и ударный выброс крови. Бесспорно, указанные дозы — условны, они зависят также от чувствительности системы. Главное — это ступенчатость влияния дофамина на различные рецепторные зоны.

**Фармакокинетика**. Метаболизм дофамина происходит в печени, почках, плазме и характеризуется его превращением в неактивные соединения под влиянием МАО и катехолортометилтрансферазы. Около 24% вводимой дозы метаболизируется в норадреналин в нервных окончаниях. В неизменном виде выводится с почками лишь незначительное количество.

**Показания**. Шок, развившийся на фоне инфаркта миокарда, травмы, септикопиемии, операции на открытом сердце, печеночной и застойной сердечной недостаточности

Препарат вводят только в/в перед началом инфузии необходимо скоррегировать гиповолемию. Скорость введения и общая доза определяются гемодинамическим ответом. После начала введения контролируют основные показатели гемодинамики. Начинают введение с небольшой дозы 0,5-1 мкг/кг/мин; через 2-5 мин определяют ее адекватность. Действие препарата прекращается через 10-15 мин после окончания введения. Если при введении препарата в дозе свыше 10 мкг/кг/мин эффект отсутствует, необходимо вводить более мощный вазопрессор. Введение дофамина прекращают постепенно во избежание реакции отмены.

**Противопоказания**. Феохромоцитома. С осторожностью назначают при оккюлионных заболеваниях сосудов, болезни Бюргера, Рейно и некоррегированных тяжелых нарушениях ритма.

**Побочные действия**: боль в грудной клетке, затруднение дыхания, беспокойство, сердцебиение, головная боль, рвота. Больные с повышенной чувствительностью к симпатическим аминам чрезвычайно бурно реагируют и на дофамин.

**Взаимодействие**. Сочетанным назначением с альфа-адреноблокаторами можно предотвратить повышение ОПСС. Совместное применение с общими анестетиками может привести к развитию желудочковых аритмий, совместное применение с диуретиками — к взаимному усилению почечных эффектов. Алкалоиды спорыньи усеивают вазоконстрикцию на фоне применения дофамина. Гуанетидин и трициклические антидепрессанты могут усиливать вазоконстрикторный эффект препарата.

## Лекарственные средства, обладающие преимущественно миотропным эффектом

**АНГИОТЕНЗИНАМИД** (пипертензин) является амидом естественного прессорного вещества ангиотензина II. Обладая прямым миотропным действием, вызывает сужение сосудов внутренних органов, кожи (особенно на уровне прекапилляров), усиливает сокращение гладкой мускулатуры матки, кишечника, мочевого пузыря. На коронарный кровоток, кровообращение в поперечнополосатых мышцах и на тонус вен существенного влияния не оказывает. Повышает секрецию адреналина в мозговом слое и альдостерона в клубочковой зоне надпочечников.

**Показания**. Посттравматический, послеоперационный и инфекционный шок, вазомоторный коллапс. При кардиогенном шоке применяют осторожно, так как он может резко повышать ОПСС. По выраженности прессорного эффекта во много раз превосходит норадреналин. Вводится в/в. Гипертензивный эффект наступает через несколько минут после начала введения. Поскольку препарат быстро инактивируется ангиотензиназами крови, его вводят длительно, капельно, число капель определяется уровнем АД. Начинают введение с дозы 5 мкг/мин и при необходимости увеличивают до 60 мкг/мин. После отмены препарата длительность гипертензивного действия не превышает 5-10 мин. Учитывая, что при длительной инфузии отмечается сужение сосудов почек, необходимо следить за их функциональным состоянием. Возникающая брадикардия является реакцией на повышение АД. Не рекомендуется применять при гиповолемическом шоке.