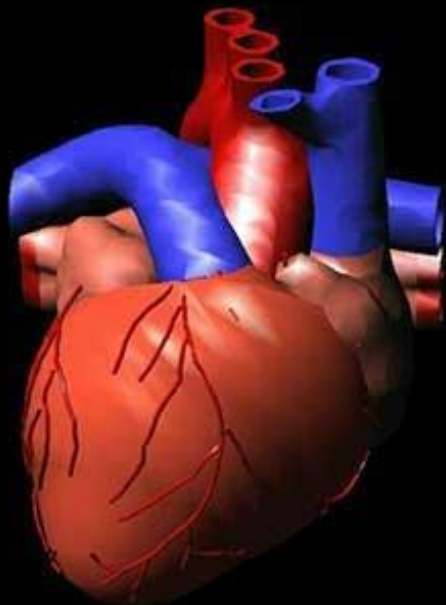


СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ



- 1. АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ
И АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ**
- 2. АДРЕНОМИМЕТИКИ**
- 3. А – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**
- 4. В – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**
- 5. СИМПАТОЛИТИКИ**

1. АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Адренергические нейроны расположены в ЦНС (голубое пятно среднего мозга, мост, продолговатый мозг) и в симпатических ганглиях.

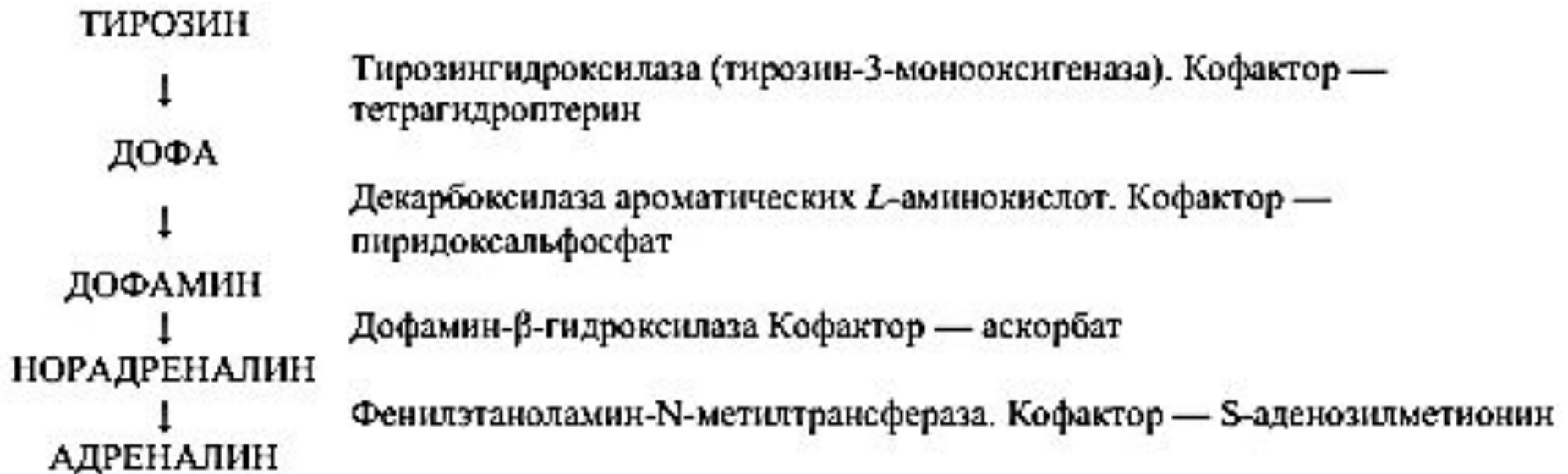
Периферические адренергические синапсы образованы варикозными утолщениями разветвлений постганглионарных симпатических волокон.

Медиатор адренергических синапсов — **норадреналин**. Его предшественник в биосинтезе **дофамин** выполняет медиаторную функцию в дофаминергических синапсах. **Адреналин** представляет собой гормон мозгового слоя надпочечников. Все три вещества относятся к группе **катехоламинов**, так как содержат гидроксилы в 3-м и 4-м положениях ароматического кольца.

Синаптические пузырьки в адренергических синапсах имеют под электронным микроскопом гранулярное строение, и поэтому получили название *гранулы*.

В гранулах норадреналин депонирован в связи с АТФ и белком хромогранином. В составе гранул обнаружены также ферменты и модулирующие нейропептиды.

СИНТЕЗ АДРЕНАЛИНА И НОРАДРЕНАЛИНА



диоксифенилаланин (ДОФА)

После диссоциации комплексов норадреналин — адренорецептор медиатор инактивируется при участии ряда механизмов:

- **нейрональный захват (захват-1) (80%)** — активный транспорт вначале через пресинаптическую мембрану (сопряжен с выходом ионов натрия), а затем через мембрану гранул под влиянием АТФ-зависимой протонной транслоказы (при входе в гранулы одной молекулы норадреналина в цитоплазму выходят 2 протона);
- **экстранейрональный захват (захват-2) (10%)** нейроглией, фибробластами, миокардом, эндотелием и гладкими мышцами сосудов;
- **инактивация ферментами (10%).** Ферменты инактивации катехоламинов — моноаминоксидаза (МАО) и катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ).

АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

В 1948 г. английский фармаколог Р. Алквист высказал гипотезу о двух типах адренорецепторов.

α-Адренорецепторы вызывают сужение сосудов, наиболее чувствительны к адреналину, меньше реагируют на норадреналин и очень слабо воспринимают действие изадрина (изопропилнорадреналин).

β-Адренорецепторы расширяют сосуды, обладают максимальной чувствительностью к изадрину, в 10 — 50 раз слабее возбуждаются адреналином и мало реагируют на норадреналин.

Адренорецепторы локализованы на постсинаптической, пресинаптической мембранах и в органах, не получающих адренергическую иннервацию.

Постсинаптические адренорецепторы имеют индексы 1 или 2, пресинаптические и внесинаптические адренорецепторы обозначаются индексом 2.

Внесинаптические адренорецепторы возбуждаются циркулирующими в крови норадреналином и адреналином.

Постсинаптические α_1 -адренорецепторы регулируют активность мембранных фосфолипаз и проницаемость кальциевых каналов L-типа. В гладких мышцах ионы кальция активируют кальмодулинзависимую киназу легких цепей миозина, что необходимо для образования актомиозина и сокращения. Только в желудке и кишечнике α_1 -адренорецепторы, открывая кальцийзависимые калиевые каналы, вызывают гиперполяризацию сарколеммы и расслабление гладких мышц.

ЭФФЕКТЫ ВОЗБУЖДЕНИЯ А1- АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ:

- **сокращение радиальной мышцы радужки с расширением зрачков (мидриаз; греч. amygdros — темный, неясный);**
- **сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, органов пищеварения, почек и головного мозга;**
- **повышение АД;**
- **сокращение капсулы селезенки с выбросом депонированной крови;**
- **сокращение сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря;**
- **уменьшение моторики и тонуса желудка и кишечника.**

А2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ СНИЖАЮТ АКТИВНОСТЬ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ.

- **Постсинаптические а2-адренорецепторы** суживают сосуды кожи и слизистых оболочек, тормозят моторику желудка и кишечника, уменьшают секрецию кишечного сока.
- **Пресинаптические а2-адренорецепторы** по принципу отрицательной обратной связи снижают выделение норадреналина из адренергических окончаний при избытке медиатора в синаптической щели (увеличивают калиевую проводимость мембран, блокируют кальциевые каналы L- и N-типов).
- **Внесинаптические а2-адренорецепторы** вызывают спазм сосудов, подавляют секрецию инсулина и повышают агрегацию тромбоцитов.

В-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЯ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗУ, ПОВЫШАЮТ СИНТЕЗ Ц-АМФ.

Для **постсинаптических β_1 -адренорецепторов** характерны следующие эффекты:

- возбуждение сердца — тахикардия, ускорение проведения потенциала действия по проводящей системе, усиление сокращений миокарда, рост потребности в кислороде (β_1 -адренорецепторы повышают фосфорилирование кальциевых каналов и белка фосфоламбана, прямо открывают кальциевые каналы в миокарде, что сопровождается увеличенным входом ионов кальция и мобилизацией их из саркоплазматического ретикулума);
- ослабление моторики кишечника;
- секреция ренина;
- цАМФ-зависимый липолиз в жировых депо.

ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ ИВНЕСИНАПТИЧЕСКИЕ В²- АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

- расширение сосудов сердца, легких и скелетных мышц;
- снижение АД;
- расширение бронхов и уменьшение секреторной функции бронхиальных желез;
- торможение моторики желудка и кишечника;
- расслабление желчного пузыря, мочевого пузыря, беременной и небеременной матки;
- усиление цАМФ-зависимых гликогенолиза и гликонеогенеза в печени, гликогенолиза в скелетных мышцах;
- повышение секреции инсулина.

ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ β_2 - АДРЕНорецепторы

осуществляют положительную обратную связь, стимулируя выделение норадреналина при его дефиците в синаптической щели.

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Адреномиметики **прямого** действия являются агонистами α - и β -адренорецепторов.

Адреномиметики **непрямого** действия возбуждают адренорецепторы опосредованно — освобождают норадреналин из пресинаптических окончаний, тормозят нейрональный захват норадреналина, ингибируют MAO.

АДРЕНАЛИН (ЭПИНЕФРИН)

В малых дозах и концентрациях возбуждает только β -адренорецепторы, в больших дозах действует на α - и β -адренорецепторы (наиболее чувствительны β_2 -адренорецепторы). В медицинской практике используют раствор адреналина гидрохлорида.

Влияние на ЦНС

Адреналин оказывает слабое влияние на функции головного мозга, так как имеет полярную, плохо проникающую через гематоэнцефалический барьер молекулу. Избирательно поступает в продолговатый мозг и гипоталамус. Адреналин тонизирует дыхательный центр продолговатого мозга, стимулирует центр теплопродукции гипоталамуса, в больших дозах вызывает головную боль, страх, беспокойство, тремор, рвоту.

ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЦЕ

- Адреналин, возбуждая β 1-адренорецепторы сердца, оказывает кардиостимулирующий эффект.
- Тахикардия (но может быть рефлекторная брадикардия).
- Повышает потребность сердца в кислороде, приводя в стенокардии, инфаркту миокарда.
- Аритмогенное действие (желудочковая экстрасистолия, фибрилляция желудочков).
- Повышает преднагрузку и постнагрузку сердца.

ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

При быстром внутривенном вливании адреналин изменяет среднее АД в четыре фазы:

- **1-я фаза** — быстрый подъем АД, обусловленный сужением богатых α -адренорецепторами сосудов кожи, слизистых оболочек и внутренних органов;
- **2-я фаза** — замедление роста АД на фоне рефлекторной брадикардии;
- **3-я фаза** — пик АД (до 400 мм рт. ст.) в результате усиления спазма сосудов;
- **4-я фаза** — снижение АД ниже нормы, вызванное расширением сосудов скелетных мышц, имеющих β_2 -адренорецепторы (адреналин быстро подвергается экстранейрональному захвату, инактивируется под влиянием КОМТ и МАО и в малых концентрациях оказывает β_2 -адреномиметический эффект).

ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНЫ С ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРОЙ

- Адреналин расширяет бронхи. При синдроме бронхиальной обструкции адреналин не только расширяет бронхи, но и устраняет отек их слизистой оболочки, препятствует цАМФ-зависимому освобождению гистамина, серотонина и лейкотриенов из тучных клеток, базофилов, альвеолярных макрофагов (β_2 -адренорецепторы).
- расслабляет мочевой пузырь, матку (β_2 -адренорецепторы);
- снижает тонус и тормозит перистальтику желудка и кишечника (все типы адренорецепторов);
- вызывает спазм сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря, мочеточников, сокращение капсулы селезенки (α_1 -адренорецепторы).

МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные эффекты адреналина обусловлены возбуждением постсинаптических α_1 -адренорецепторов:

- возникает спазм сосудов кожи и слизистых оболочек;**
- расширяются зрачки (сокращается радиальная мышца радужки);**
- уменьшается внутриглазное давление.**

ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗОРБТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ

1. Купирование гипогликемической комы при передозировке инсулина (под кожу для возбуждения β 2-адренорецепторов).
2. Оживление здорового сердца при травмах.
3. Купирование анафилактического шока (адреналин вливают в вену для усиления работы сердца, увеличения АД, расширения бронхов, стабилизации тучных клеток).
4. Диагностика скрытых форм малярии и сыпного тифа (адреналин при введении под кожу стимулирует выброс из селезенки депонированных эритроцитов, содержащих плазмодии малярии или риккетсии сыпного тифа).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ишемическая болезнь сердца,
- аритмии,
- сердечная недостаточность,
- артериальная гипертензия,
- атеросклероз,
- тиреотоксикоз,
- сахарный диабет.

НОРАДРЕНАЛИН (НОРЭПИНЕФРИН)

Является медиатором адренергических волокон в ЦНС и периферических синапсах. Лекарственный препарат норадреналин возбуждает α_1 - α_2 -, и β_1 -адренорецепторы.

Норадреналин вызывает брадикардию, усиливая парасимпатический барорефлекс. Увеличивает АД в 5 — 10 раз сильнее, чем адреналин, так как при его инфузии отсутствует заключительная гипотензивная фаза.

Ухудшает кровоток в головном мозге, легких, коже, органах пищеварения, почках, скелетных мышцах, усиливает гипоксию тканей, вызывая тяжелый коронароспазм, создает опасность инфаркта миокарда, имеет выраженное аритмогенное влияние.

Норадреналин **противопоказан** при коллапсе на фоне наркоза из-за опасности аритмии.

Основное применение норадреналина — купирование сосудистого коллапса при травмах, хирургических вмешательствах, интоксикациях.

МЕЗАТОН (ФЕНИЛЭФРИН)

Представляет собой избирательный α -адреномиметик, устойчив к инактивации под влиянием КОМТ, действует слабее и продолжительнее.

Мезатон добавляют к растворам местных анестетиков, используют для осмотра глазного дна, лечения конъюнктивита (глазные капли), ринита, гайморита (капли в нос), острого вирусного крупа (вдыхание с помощью ультразвуковых ингаляторов).

Резорбтивное действие мезатона проявляется рефлекторной брадикардией, умеренным, но длительным повышением АД.

Мезатон принимают внутрь, вводят под кожу и в мышцы при различных формах артериальной гипотензии, вливают в вену при нетяжелом коллапсе, в том числе на фоне наркоза (не вызывает аритмию).

Противопоказания к применению мезатона — артериальная гипертензия, атеросклероз, склонность к спазмам сосудов, тиреотоксикоз, хронические заболевания сердца.

КСИЛОМЕТАЗОЛИН (ГАЛАЗОЛИН) И НАФТИЗИН

- **а-адреномиметики, производные имидазола. Оказывают местное сосудосуживающее действие. Используются в виде капель в глаз и нос при конъюнктивите, рините, гайморите. Длительное местное назначение мезатона, ксилометазолина и нафтизина может вызывать атрофию слизистых оболочек.**
- **Ксилометазолин и нафтизин не применяют при артериальной гипертензии, тахикардии, атеросклерозе. Нафтизин пролонгированного действия выпускается в эмульсии под названием **САНОРИН.****

ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ β - АДРЕНОМИМЕТИКИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

ДОБУТАМИН (ДОБУЖЕКТ, ДОБУТРЕКС) представляет собой структурный аналог дофамина.

Он образует два энантиомера: R (—)-энантиомер является сильным агонистом α_1 -адренорецепторов. Напротив, S (+)-энантиомер эти рецепторы блокирует.

В итоге используемая в медицинской практике смесь энантиомеров действует только на β -адренорецепторы. β -Адреномиметический эффект S-энантиомера в 10 раз сильнее, чем R-изомера.

Добутамин усиливает сердечные сокращения без аритмии и выраженной тахикардии, умеренно повышает потребность миокарда в кислороде, снижает общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление, улучшает коронарный и почечный кровоток, стимулирует экскрецию почками ионов натрия и воды.

Период полуэлиминации добутамина составляет всего 2 — 3 мин вследствие быстрой инактивации под влиянием MAO. В течение 2 — 3 дней к добутамину развивается толерантность.

ИЗАДРИН (ИЗОПРЕНАЛИН, НОВОДРИН, ЭУСПИРАН) - химический аналог норадреналина, имеющий изопропильный радикал при аминогруппе, оказывает бронхолитическое влияние через 1 — 2 мин после ингаляции аэрозоля, действует в течение 1 — 2 ч.

ОРЦИПРЕНАЛИН (МЕТАРАМИНОЛ, АЛУПЕНТ, АСТМОПЕНТ) по строению близок изадрину, но имеет гидроксилы в 3-м и 5-м положениях ароматического кольца (резорцинол). Оказывает более избирательный β_2 -адреномиметический эффект, расширяет бронхи в 10 — 40 раз слабее изадрина через 30 — 60 с после вдыхания аэрозоля, длительность действия составляет 4 — 5 ч.

ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ В₂ АДРЕНОМИМЕТИКИ

Препарат	Коммерческие названия	Отношение возбуждения адренорецепторов β_2/β_1	Пути введения	Ингаляционное введение		
				начало действия, мин	максимум действия, мин	Продолжительность действия, ч
<i>Средства короткого действия</i>						
ГЕКСОПРЕНАЛИН	ГИНИПРАЛ ИПРАДОЛ		Ингаляционный (аэрозоль), в вену, внутрь	<4	30	4 — 6
САЛЬБУТАМОЛ	ВЕНТОЛИН САЛЬГИМ САЛЬТОКС	1375	Ингаляционный (аэрозоль, порошок), в вену, внутрь	<4	30	4 — 6
ТЕРБУТАЛИН	АИРОНИЛ БРИКАНИЛ		Ингаляционный (аэрозоль), под кожу, внутрь	<4	45	5 — 6
ФЕНОТЕРОЛ	БЕРОТЕК	120	Ингаляционный (раствор), в вену, внутрь	<4	45	5 — 6
<i>Средства длительного действия</i>						
КЛЕНБУТЕРОЛ	СПИРОПЕНТ		Ингаляционный (раствор), внутрь	>6	2 ч	8 — 10
САЛМЕТЕРОЛ	САЛМЕТЕР СЕРЕВЕНТ	85 000	Ингаляционный (аэрозоль, порошок)	>30	2 — 4 ч	12
ФОРМОТЕРОЛ	ФОРАДИЛ	400	Ингаляционный (порошок)	>6	2 ч	8 — 10

АДРЕНОМИМЕТИК НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

ЭФЕДРИН — алкалоид эфедры хвощевой (кузмичева трава), известной в народной медицине Китая 5 000 лет. ,отличается низкой полярностью и высокой липофильностью.

В механизме действия эфедрина сочетаются не прямые и прямые адреномиметические эффекты. Этот препарат:

- вытесняет норадреналин из гранул адренергических окончаний по конкурентному принципу (не происходит экзоцитоз других компонентов гранул);
- ингибирует МАО;
- тормозит нейрональный захват норадреналина;
- возбуждает адренорецепторы (преимущественно β -адренорецепторы).

О не прямом характере адреномиметического влияния свидетельствует феномен **тахифилаксии** (быстрое привыкание): при введении эфедрина через короткие интервалы времени гипертензивное действие утрачивается. Тахифилаксия обусловлена истощением фонда норадреналина в гранулах.

А- АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

а-Адреноблокирующей активностью обладают средства растительного происхождения (дигидрированные алкалоиды спорыньи) и синтетические препараты.

Спорынья, или маточные рожки — покоящаяся форма (склероций) грибка, паразита ржи — содержит «эрголиновые» (франц. ergot — петушиная шпора) водорастворимые и нерастворимые алкалоиды — производные тетрациклического соединения d-лизергиновой кислоты (6- метилэрголин).

Эргометрин стимулирует мускулатуру матки и применяется в акушерской и гинекологической практике для остановки маточных кровотечений.

Группа дигидрированных алкалоидов спорыньи включает следующие препараты:

- **ДИГИДРОЭРГОТОКСИН (РЕДЕРГИН)** — смесь дигидрированных форм эргокриптина, эргокристина и эргокорнина;
- **ДИГИДРОЭРГОТАМИН**— дигидрированный алкалоид эрготамин;
- **ВАЗОБРАЛ**— комбинация дигидроэргокриптина мезилата и кофеина.

К СИНТЕТИЧЕСКИМ А-АДРЕНОБЛОКАТОРАМ ОТНОСЯТСЯ

- **ФЕНТОЛАМИН (РЕГИТИН)** — производное имидазола;
- **ТРОПАФЕН**— эфир аминоспирта тропина;
- **ПИРРОКСАН (ПРОРОКСАН)** — производное пирролидина;
- **НИЦЕРГОЛИН (НИЦЕЛИН, СЕРМИОН)** — синтетический аналог алкалоидов спорыньи, содержит остатки лизергиновой и никотиновой кислот.

α-Адреноблокаторы расширяют артерии и расслабляют прекапиллярные сфинктеры. Это улучшает внутриорганный кровообращение, ликвидирует гипоксию тканей, усиливает аэробные процессы биоэнергетики и синтез АТФ.

В больших дозах α-адреноблокаторы, расширяя емкостные вены, снижают АД по ортостатическому (постуральному) типу.

α-Адреноблокаторы суживают зрачки без изменения аккомодации (при применении в глазных каплях), усиливают перистальтику кишечника, повышают секрецию желудочного сока.

Блокада пресинаптических α_2 -адренорецепторов увеличивает выделение норадреналина, а также нарушает его нейрональный и экстранейрональный захват. Медиатор, возбуждая β -адренорецепторы, вызывает тахикардию, повышает сократимость миокарда, его потребность в кислороде, стимулирует секрецию ренина. В итоге ослабляется гипотензивный эффект.

Недостатки α -адреноблокаторов, связанные с их влиянием на пресинаптические α_2 -адренорецепторы, побудили к созданию избирательных блокаторов постсинаптических α_1 -адренорецепторов. В этой группе препаратов наиболее известны:

- **ПРАЗОЗИН** (АДВЕРЗУТЕН, ПОЛЬПРЕССИН, ПРАТСИОЛ)
- **АЛЬФУЗОЗИН** (ДАЛЬФАЗ)
- **ДОКСАЗОЗИН** (КАРДУРА, ТОНОКАРДИН)
- **ТАМСУЛОЗИН** (ОМНИК)
- **ТЕРАЗОЗИН** (СЕТЕГИС, ХАЙТРИН)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 1. Нарушения внутриорганного кровообращения (кардиогенный, травматический, ожоговый шок, расстройства периферического кровообращения, трофические язвы, сосудистая патология глаза и органа слуха).**
- 2. Атеросклероз сосудов головного мозга, последствия тромбоза мозговых сосудов (препараты выбора — ницерголин, вазобрал).**
- 3. Мигрень (используют дигидроэрготоксин).**
- 4. Феохромоцитома (опухоль мозгового слоя надпочечников, выбрасывающая в кровь большое количество адреналина и норадреналина).**

5. Гипертонический криз, сопровождающийся гиперкатехоламинемией (отмена клофелина).

6. Диэнцефальные кризы симпатoadреналового типа, морская и воздушная болезни, морфиновый и алкогольный абстинентный синдромы (применяют пирроксан).

7. Сердечная недостаточность, кроме случаев констриктивного перикардита, тампонады сердца и клапанных пороков (назначают избирательные α_1 -адреноблокаторы).

8. Доброкачественная аденома предстательной железы (назначают альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин).

Побочные эффекты α -адреноблокаторов:

- ортостатическая гипотензия,
- тахикардия,
- повышение потребности сердца в кислороде (даже с приступами стенокардии),
- сухость во рту,
- диспепсия,
- отеки конечностей,
- кожные аллергические реакции.

А-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРОТИВОПОКАЗАНЫ ПРИ

- **ГИПОТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ,**
- **беременности,**
- **лактации,**
- **детям до 12 лет.**

В -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β -Адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами норадреналина и адреналина в отношении β -адренорецепторов. Клиническое значение имеет блокада β_1 -адренорецепторов.

Первый препарат этой группы, не потерявший значение до настоящего времени, — **АНАПРИЛИН (ПРОПРАНОЛОЛ, ИНДЕРАЛ, ОБЗИДАН) создан в 1964 г. Английским фармакологом Джеймсом Уайтом Блэком.**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

- **Антиангинальное**
- **Антиаритмическое**
- **Антигипертензивное**
- **Психотропное**

АНТИАНГИНАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангинальное действие β -адреноблокаторов обусловлено снижением потребности сердца в кислороде.

Лекарственные средства этой группы:

- **уменьшают частоту сердечных сокращений;**
- **ограничивают окисление в сердце свободных жирных кислот, подавляя липолиз в жировой ткани (окисление жирных кислот требует большого количества кислорода);**
- **удлиняют диастолу.**

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

β-Адреноблокаторы уменьшают возбудимость и автоматизм синусного, атриовентрикулярного узлов, гетеротопных и эктопических очагов (в большей степени в желудочках).

Средства этой группы применяют для купирования и курсового лечения синусовой тахикардии, экстрасистолии, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии, трепетания предсердий, тахисистолической формы фибрилляции предсердий, особенно у больных с высоким симпатическим тонусом (тиреотоксикоз, ревматизм, наркоз, отравление сердечными гликозидами).

ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Механизм гипотензивного влияния β -адреноблокаторов остается неясным. Средства этой фармакологической группы:

- уменьшают минутный сердечный выброс на 15 — 20%;
- снижают возбудимость сосудодвигательного центра и структур головного мозга, участвующих в регуляции АД при психоэмоциональных воздействиях, — гипоталамуса и лимбической системы;
- тормозят на 60 % секрецию ренина юктагломерулярным аппаратом почек;
- стимулируют образование простаглицлина.

ПСИХОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анаприлин и другие липофильные β -адреноблокаторы как дневные транквилизаторы уменьшают страх, тревогу, панические состояния и патологическую агрессивность, ослабляют центральные звенья активации сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке и эмоциональном стрессе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫХ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- 1. Угнетают сердце в покое — вызывают брадикардию, блокаду атриовентрикулярного узла и других отделов проводящей системы сердца, сердечную недостаточность, артериальную гипотензию, отеки.**
- 2. Блокируют β_2 -адренорецепторы гладких мышц — вызывают бронхоспазм, спазм коронарных и периферических сосудов (до ишемической гангрены конечностей), сокращение беременной матки, усиливают перистальтику кишечника.**
- 3. Блокируют β_2 -адренорецепторы печени — тормозят гликогенолиз, нарушают секрецию инсулина и у больных инсулинзависимым сахарным диабетом вызывают гипогликемию, маскируют важные симптомы гипогликемии — тахикардию и тремор; у больных сахарным диабетом типа 2 повышают уровень глюкозы в крови в результате развития инсулинорезистентности тканей на фоне сужения артерий.**

4. Изменяют метаболизм липидов — в первые два месяца терапии увеличивают в крови содержание триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, снижают уровень липопротеинов высокой плотности, не изменяя концентрацию холестерина.

5. В ближайшие дни после прекращения приема β -адреноблокаторов может развиваться синдром отдачи с усилением ишемии миокарда (приступы стенокардии, отрицательная динамика на ЭКГ, инфаркт миокарда и даже внезапная смерть).

Достаточно назначения β -адреноблокаторов в течение трех месяцев, чтобы после резкого отказа от лечения развился **синдром отдачи** на протяжении последующих 1 — 21 дня (наиболее выраженные нарушения в первые 7 дней).

Патогенез синдрома отдачи — реадaptация реакций метаболизма, на которые воздействуют β -адреноблокаторы.

КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЕ β_1 - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- **АТЕНОЛОЛ** (АТЕНОЛАН, БЕТАДУР, ТЕНОРМИН)
- **АЦЕБУТОЛОЛ** (АЦЕКОР, СЕКТРАЛ)
- **БЕТАКСОЛОЛ** (ЛОКРЕН)
- **БИСОПРОЛОЛ** (БИСОГАММА, КОНКОР)
- **МЕТОПРОЛОЛ** (БЕТАЛОК, ВАЗОКАРДИН, КОРВИТОЛ, СПЕСИКОР, ЭГИЛОК)
- **ЭСМОЛОЛ** (БРЕВИБЛОК)

А, В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Оба типа адренорецепторов неизбирательно блокируют следующие лекарственные средства:

- **КАРВЕДИЛОЛ** (АКРИДИЛОЛ, ДИЛАТРЕНД)
- **ЛАБЕТОЛОЛ** (АЛБЕТОЛ, ТРАНДАТ)
- **ПРОКСОДОЛОЛ**
- **УРАПИДИЛ** (ЭБРАНТИЛ)

КАРВЕДИЛОЛ

Блокирует α_1 -адренорецепторы, оба типа β -адренорецепторов и потенциалозависимые кальциевые каналы, оказывает антиоксидантный, кардиопротективный и противоатеросклеротический эффекты.

Карведилол уменьшает апоптоз кардиомиоцитов, препятствует пролиферации соединительной ткани в миокарде и его ремоделированию, тормозит формирование гипертрофии гладких мышц и дисфункции эндотелия артерий, ослабляет секрецию ренина.

НЕБИВОЛОЛ (НЕБИЛЕТ)

Наиболее избирательно блокирует β_1 -адренорецепторы и расширяет сосуды, освобождая **NO из эндотелия**. Препарат как мощный вазодилататор снижает уровень триглицеридов в крови, нормализует у больных сахарным диабетом чувствительность периферических тканей к инсулину.

СИМПАТОЛИТИКИ

Симпатолитики истощают ресурсы норадреналина в адренергических нервных окончаниях.

ОКТАДИН (ГУАНЕТИДИНА СУЛЬФАТ, ИЗОБАРИН, ИСМЕЛИН) представляет собой стереоструктурный аналог норадреналина. Он тормозит функцию адренергических синапсов, конкурируя с норадреналином за систему нейронального захвата через пресинаптическую мембрану. Октадин включается в гранулы как ложный медиатор. Норадреналин, вытесненный из гранул, постепенно подвергается окислительному дезаминированию при участии MAO. Кроме того, октадин, блокируя кальциевые каналы пресинаптической мембраны, нарушает выделение норадреналина в синаптическую щель. Октадин не проникает в ЦНС и оказывает только периферическое симпатолитическое влияние. В больших дозах блокирует Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев.

РЕЗЕРПИН (РАУСЕДИЛ)

Алкалоид корня лианы раувольфия змеевидная, произрастающей в Индии, Шри-Ланке, на о. Ява и Малайском п-ове.

Резерпин является производным индола. Он пассивной диффузией поступает в гранулы и вытесняет из них дофамин и норадреналин. Медиаторы медленно инактивируются в аксоплазме под влиянием MAO. Резерпин обладает также свойствами миотропного спазмолитика. Он снижает активность ренина в крови, улучшает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, проявляет противоатеросклеротические свойства. Расширяет преимущественно артерии и редко вызывает ортостатические явления.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СИМПАТОЛИТИКОВ

- сильно угнетают сердце, снижая количество норадреналина в миокарде, — вызывают брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, стенокардию, при длительном применении — сердечную недостаточность с ухудшением кровотока в почках, увеличением объема циркулирующей крови и ослаблением гипотензивного действия (необходима комбинация с мочегонными средствами).
- повышают парасимпатический тонус на фоне снижения симпатического тонуса — вызывают сужение зрачков, спазм аккомодации (искусственная близорукость), бронхоспазм, сокращение матки, повышают перистальтику кишечника.
- октадин вызывает ортостатический коллапс, боль в околоушной слюнной железе.
- резерпин вызывает устойчивую к терапии депрессию, сонливость, кошмарные сновидения, паркинсонизм, язвенную болезнь, нарушает дыхание носом (освобождает гистамин и простагландины).
- при длительном применении симпатолитиков возможна половая дисфункция.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

