

# Антиадренергические ЛС

«Средства, влияющие на эфферентную иннервацию»

**Антиадренергические ЛС (antiadrenergica) — ЛС, предупреждающие или снимающие эффект раздражения адренергических (симпатических) нервов**

**2 возможности (механизма действия) ↓ симпатические влияния на исполнительные органы:**

- 1. Влияние на уровне ВЕЗИКУЛ И ПРЕСИНАПТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ (симпатолитики).**
- 2. Воздействие на уровне РЕЦЕПТОРОВ, которое может иметь конкурентный и неконкурентный характер (адреноблокаторы конкурентного и неконкурентного типа действия).**

# Симпатолитики

это ЛС, □ количество НА, выделяющегося в окончаниях симпатических нервов, и → ↓ передачу адренергического возбуждения. Симпатолитики обычно не влияют на АР

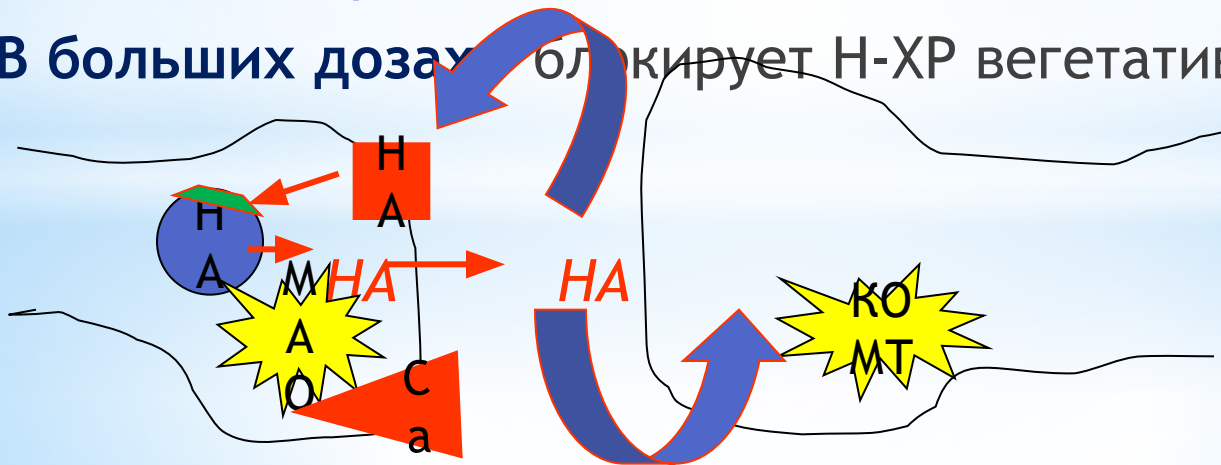
## Важнейшие представители:

- \* **Резерпин** (Reserpinum; рауседил; комб.: адельфан (дигидралазина+ гидрохлоротиазида , кристепин (Дигидроэргокристин + Клопамид + Резерпин), трирезид)
- \* **Гуанетидин** (Guanethidinum; октадин - табл. 0,025, изобарин, исмелин)
- \* **Раунатин** (раувазан - табл. 0,001-0,0025) сумма алкалоидов раувольфии: резерпин + аймалин (противоаритмик) + йохимбин ( $\alpha_2$ -АБ). При приеме внутрь - слабое гипотензивное и противоаритмическое д-е
- \* **Бретилия тозилат** (орнид)

# Гуанетидин

## Механизм действия:

1. Вытесняет НА из систем **обратного нейронального захвата** - вместо НА захватывается симпатическими нервными окончаниями с помощью **системы реаптейка НА**, проникает в везикулы и вытесняет оттуда НА, разрушаемый МАО.
2. Препятствует синтезу НА из ДА
3. Блокирует  $\text{Ca}^{2+}$  каналы пресинаптической мембраны - нарушает выделение НА в синаптическую щель.
4. Угнетает **нейрональное поглощение**
5. **В больших дозах** блокирует Н-ХР вегетативных ганглиев.

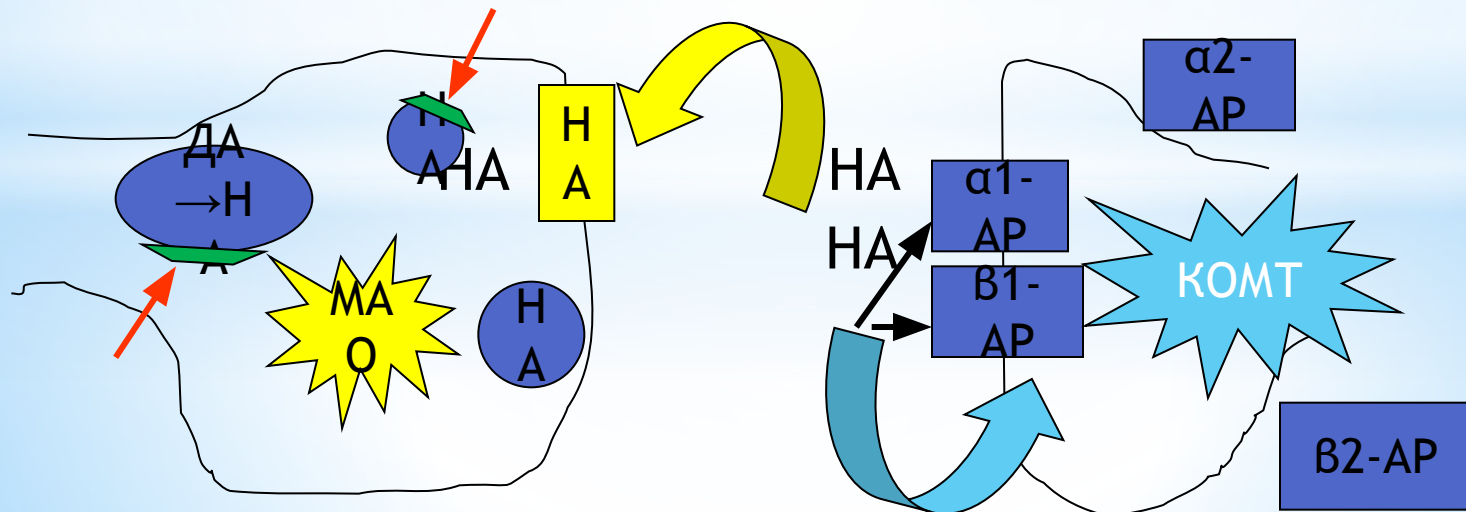


# Резерпин

## Механизм действия:

- А. Резерпин накапливается в мембранах адренергических везикул и препятствует депонированию ДА (□ синтез НА) и обратному захвату везикулами НА,
- Б. Необратимо вытесняет из везикул НА и ДА,
- В. НА и ДА в аксоплазме медленно инактивируются МАО → ↓ запасы НА,
- Г. □ выделение НА в ответ на нервные импульсы,
- Д. Обладает свойствами миотропного спазмолитика.

*Эффект - через 1-3 недели (при в/в - через 2-4 часа),  
продолжается до образования новых везикул (2 недели):*





# Основные эффекты

## резерпина

### ССС:

расширение сосудов

уменьшение сердечного выброса → гипотензивное и кардиодепрессивное действие

### ЦНС:

↓ содержание ДА, НА и 5-ГТ → оказывает седативное и антипсихотическое (медленное) действие

### Показания к применению резерпина:

Артериальная гипертензия (мягкая и умеренная), тиреотоксикоз, невроз, психоз, поздний гестоз, психомоторное возбуждение у больных шизофренией, маниакальное возбуждение в рамках циклоидного психоза и циркулярной формы шизофрении, депрессивно-ажитированное состояние у больных с пресенильным психозом - в составе комбинированной терапии.

## гуанетидина

- \* Снижает диастолическое давление (превосходит резерпин);
- \* ↓ АД в 2 фазы: вначале возможно развитие транзиторной вазоконстрикторной реакции с тахикардией и увеличением сердечного выброса (до нескольких часов), которая затем сменяется стойкой вазодилатацией и кардиодепрессией;
- \* Кардиодепрессивное действие;
- \* Кратковременное ганглиоблокирующее;
- \* Местноанестезирующее действие;
- \* Не оказывает влияния на ЦНС

# Побочное действие

## резерпина

### ССС:

- \* Брадикардия
  - \* гиперемия слизистых оболочек глаз,
  - \* отек слизистых оболочек носа
- ↑ **парасимпатического тонуса - ЖКТ:** диспепсия, ↑ секреции желез желудка

### ЦНС: Экстрапирамидные расстройства

- нарушения координации движений с ↓ их объема и тремором (дрожанием).
- , головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, тревожность, повышенная утомляемость, депрессия, гипорефлексия, снижение способности к концентрации внимания; диспепсия, тошнота, рвота, **диарея**, боль в животе, желудочно-кишечное кровотечение, снижение аппетита; сухость во рту, брадикардия, аритмии, торакалгия; периферические отеки, отечность и сухость слизистых оболочек носа, задержка мочи, учащение мочеиспускания; снижение потенции и/или либидо, **герпес**, кожный зуд, гиперемия слизистой оболочки глаз, увеличение массы тела, аллергические реакции. Передозировка. Симптомы: "кошмарные" сновидения, паркинсонизм, стенокардия; при длительном применении в высоких дозах - нарушение функции печени.

При АГ: 0.1 мг 2 р/сут (утром и вечером), до 0.25-0.5 мг/сут в 2-3 приема.

При психических заболеваниях начальная доза - 0.25 мг, с постепенным увеличением до 10-15 мг/сут; курс лечения - 3-6 мес. Максимальная разовая доза - 1 мг, суточная - 10 мг. Детям 2-3 лет - 0.08-0.15 мг/сут; 4-7 лет - 0.15-0.25 мг/сут; 8-14 лет - 0.25-0.4 мг/сут; 15-18 лет - 0.5-1 мг/сут; кратность назначения - 2-4 раза в сутки.

## гуанетидина

### ССС:

- \* Брадикардия;
- \* Тяжелый ортостатический коллапс;
- \* Головокружение;
- \* Рефлекторная задержка жидкости в организме;
- \* Набухание слизистой носа;

### ↑ парасимпатического тонуса:

диспепсия, ↑ секреции желез желудка

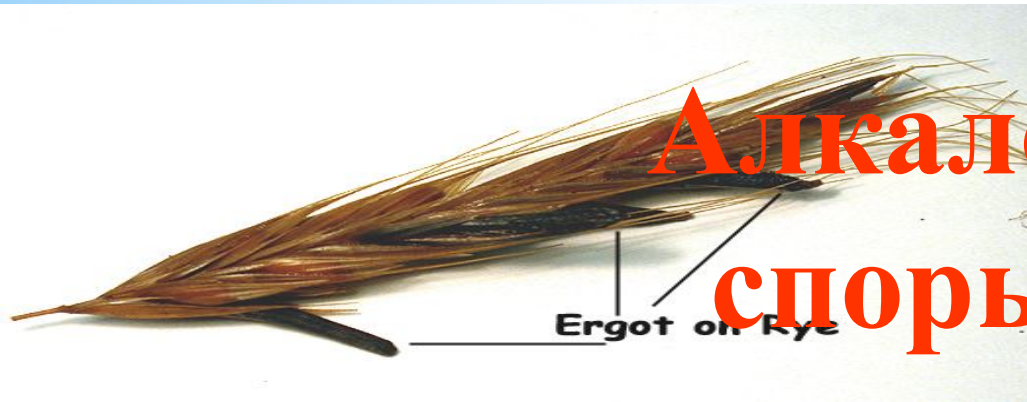
миоз,

бронхоспазм,

# α-Адреноблокаторы

| α1   | α2 |
|--|----|
| празозин, доксазозин (16-18 ч),<br>теразозин, буназозин<br>Альфузозин, тамсулозин (омник) α <sub>1A</sub>  |    |
| <b>Агонисты - частичные антагонисты:</b>   |    |
| дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин метансульфонат<br>(дигидроэргокристин: <i>бринердин, кристепин, синепрес</i> ),<br>ницерголин ( <i>сермион</i> - синтет. аналог алкалоидов спорыньи + никотиновая к-та ),<br>вазобрал (α-дигидроэргокриптин + кофеин), |    |
| <b>Синтетические:</b>  |    |
| бутироксан, пророксан (пирроксан), урапидил (эбрантил)   |    |
| фентоламин, тропafen   |    |





# Алкалоиды спорыньи



Покоящаяся форма (склероций) грибка «маточные рожки» (паразита сырых злаков) содержит «эрголиновые» (фр. *ergot* – петушиная шпора) гидрофильные и гидрофобные алкалоиды, производные *d*-лизергиновой кислоты (6-метилэрголин):

- \* **Гидрофильные** (эргометрин) – стимулятор миометрия.
- \* **Гидрофобные** (эрготамин, эргокрестин и др.) – угнетают СДЦ + блокируют рецепторы триптамина (*коронароспазм, брадикардия*), синдром Рейно (*спазм сосудов конечностей и кишечника, 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы*).
- \* **Дигидрированные алкалоиды** (по D-кольцу лизергиновой кислоты: **дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин**) – становятся более сильными  $\alpha$ -АБ + теряют нежелательные кардиоваскулярные эффекты (Генри Дейл, 1906 г.)

# Показания к применению:

- \* Острые приступы мигрени, головная боль, обусловленная вазомоторными расстройствами (5-HT<sub>1D</sub>-рецепторы);
- \* Нарушение мозгового кровообращения
- \* Деменция
- \* Коронароспазм,
- \* Расстройства периферического кровообращения, болезнь Рейно
- \* Сосудистые нарушения в оболочках глаза
- \* Вестибулярные и лабиринтные нарушения сосудистого генеза

# Основные эффекты $\alpha$ -АБл

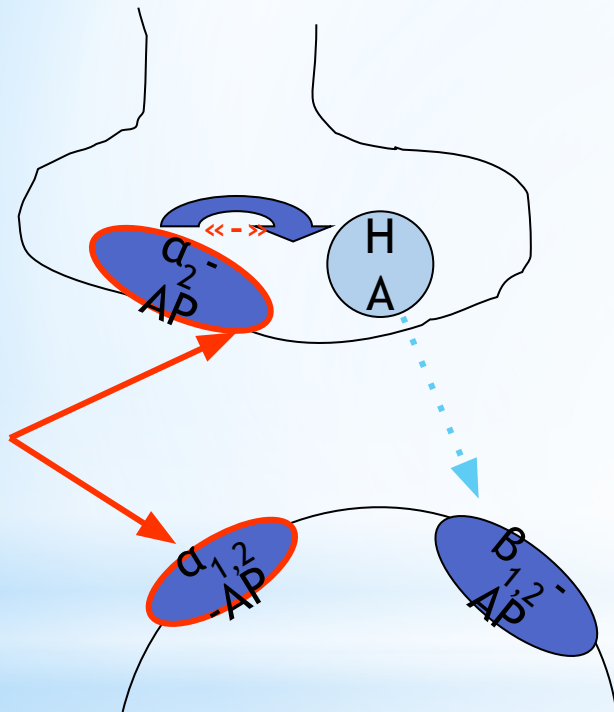
- \* Расширяют периферические сосуды, снимая спазмы артериол и прекапилляров → улучшают кровообращение мышц, кожи, слизистых → ликвидирует гипоксию тканей;
- \* в больших дозах расширяют венозные сосуды → ↓ АД по ортостатическому типу; Расширение вен и депонирование в них крови → ↓ АД в малом круге кровообращения;
- \* Облегчение диуреза из-за блока  $\alpha_{1A}$ -АР мочеиспускательных путей (гл. мускулатуре предстательной железы, шейке мочевого пузыря). Не нарушают половую функцию у мужчин!
- \* блокируют пресинаптические  $\alpha_2$  -АР → ↑ выделение НА → стимулирует  $\beta$  -АР (тахикардия, ↑ сократимости миокарда, потребления  $O_2$ , секреции ренина!! Ослабление гипотензивного эффекта !!

# Основные эффекты $\alpha$ -АБл

- \*  $\uparrow$  секрецию **инсулина**,  $\uparrow$  чувствительность тканей к инсулины
- \*  $\downarrow$  ТГ и холестерин в составе ЛПНП и  $\uparrow$  ЛПВП  $\rightarrow$  **улучшают липидный состав крови**
- \* Седативное, успокаивающее действие на ЦНС;  
**ЦНС** (пророксан, бутироксан)
- \* угнетение СДЦ (активатор пресинаптических  $D_2$  и  $5\text{-HT}_{1A}$  рецепторов -  $\square$  выделения НА);
- \*  $\downarrow$  депрессивные состояния
- \*  $\downarrow$  психическое напряжение, тревогу, эмоциональный стресс  $\rightarrow$  комплексное лечение наркоманий и токсикомании
- \* противотошнотное, противорвотное



# Побочные эффекты:



- \* Ортостатическая гипотензия , эффект (при резком подъеме - коллапс с потерей сознания); «Эффект первой дозы» (ортостаз в 2 раза больше в вертикальном положении, чем в горизонтальном);
- \* Тахикардия, нарушение ритма, повышение потребности в кислороде (с приступами стенокардии);
- \* Задержка жидкости, отеки конечностей;
- \* Развитие толерантности ранней (на 3-5 день) или поздней (празозин) - (ухудшает почечный кровоток).
- \* Слабость, утомляемость, снижение внимания



# Противопоказания

- \* Гипотензивные состояния;
- \* Высокая ЧСС (для неселективных);
- \* Брадикардия (пирроксан)
- \* Выраженный атеросклероз коронарных и мозговых артерий;
- \* Беременность;
- \* Лактация;
- \* Дети до 12 лет.

# Показания к применению $\alpha$ -адреноблокаторов

- \* Нарушения **внутриорганного кровообращения** (кардиогенный, травматический, ожоговый шок и т.п.);
- \* Расстройства **периферического кровообращения** (болезнь Рейно, эндартериит, атеросклеротическая гангрена, сосудистая патология глаза), трофические язвы, ожоги;
- \* Артериальная **гипертензия, гипертонический криз**;
- \* Диагностика и лечение **катехоламинпродуцирующих опухолей**: феохромоцитомы, феохромобластома (**тропафен**)
- \* Начальные стадии атеросклероза сосудов головного мозга, последствия тромбоза **мозговых сосудов** (**ницерголин, вазобрал**);
- \* Спастическая мигрень (**дигидроэрготамин**);
- \* Острая и застойная **сердечная недостаточность** ( $\alpha_1$ -адреноблокаторы);
- \* Доброкачественная **аденома предстательной железы** (**альфузозин, тамсулозин**)
- \* **Диэнцефальные кризы** симпато-адреналового типа, вегетативные дисфункции, морская и воздушная болезни, морфиновый и алкогольный абстинентный синдром (пропоксан

# В-Адреноблокаторы

**B1** (индекс селективности)

**B1B2**

**Без ВСМА**

Метопролол 25, атенолол 15  
бисопролол 26 бетаксолол,  
эсмолол

Пропранолол 1,9,  
тимолол, соталол,  
надолол

**С ВСМА**

талинолол (корданум),  
ацебутолол (сектраль)

окспренолол, алпренолол,  
пиндолол (вискен),  
бопиндолол

**С вазодилатирующей активностью**

Небивалол 293  
целипролол

# В - блокаторы классификация

$\beta_1$   $\beta_2$

Селективные  $\beta_1$  -

**Без ВСМА (урежают ЧСС!!)**

Пропранолол (Анаприлин),  
Соталол,  
Тимолол

**С ВСМА (не урежают ЧСС!!)**

Пиндолол, Окспренолол,  
Пенбутолол

**С вазодилатирующими  
свойствами**

Карведилол (Акридиллол)

( $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , блокатор)

**Без ВСМА (урежают ЧСС!!)**

\* Атенолол (Тенормин),

\* Метопролол (Беталок),

\* Бисопролол (Конкор).

**С ВСМА (не урежают ЧСС!!)**

\* Ацебутолол

**С вазодилатирующими свойствами**

\* Небиволол (Небилет) ( $\beta_1$ -блокатор +  
повышает продукцию NO);

\* Целипролол ( $\beta_1$ -блокатор;  $\beta_2$  агонист  
)



- \* Препараты, у которых есть внутренняя симпатомиметическая активность, характеризуются следующими свойствами:
- \* эти бета-блокаторы в меньшей степени замедляют частоту сердечных сокращений
- \* они не так существенно снижают насосную функцию сердца
- \* в меньшей степени повышают общее периферическое сопротивление сосудов
- \* меньше провоцируют атеросклероз, потому что не оказывают значительного влияния на уровень холестерина в крови
- \* **липофильные бета-адреноблокаторы эффективнее снижают смертность пациентов с ишемической болезнью сердца. В то же время, они вызывают больше побочных эффектов со стороны центральной нервной системы:**
- \* депрессия;
- \* расстройства сна;
- \* головные боли.
- \* Как правило, на активность жирорастворимых бета-блокаторов не влияет прием пищи. А гидрофильные препараты желательно принимать перед едой, обильно запивая водой.
- \* Лекарство **бисопролол (конкор)** примечательно тем, что обладает способностью растворяться как в воде, так и в липидах (жирах). Если печень или почки работают плохо, то задачу выведения бисопролола из организма автоматически берет на себя та система, которая более здоровая.

# Основные эффекты В-АБ:

ВСМА – способность оказывать стимулирующее влияние на В-АР. Эти препараты **не снижают** или незначительно снижают **ЧСС в покое**, но препятствуют увеличению ЧСС при физической нагрузке или под действием В-АМ.

1. Антиаритмический эффект
2. Антиангинальный эффект
3. Гипотензивный эффект
4. Снижение внутриглазного давления
5. Кардиопротективное действие

# Место в терапии

(являются допингом. Запрещены ВАДА с 01.01.2007 г.)

1. Артериальная гипертензия
2. Стабильная стенокардия, инфаркт миокарда
3. ХЗСН, но не в стадии декомпенсации
4. Наджелудочковые аритмии (Фибрилляция и трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии, мерцательная тахиаритмия, экстрасистолия).
5. Желудочковые аритмии (Желудочковая экстрасистолия)
6. Облегчение симптомов тиреотоксикоза, тремор
7. Глаукома (тимолол, левобунолол)
8. Первичная слабость родовой деятельности (пропронолол ↑ спонтанные и вызванные утеротоническими средствами сокращение матки, ↓ кровотечение
9. при родах и в постоперационный период)

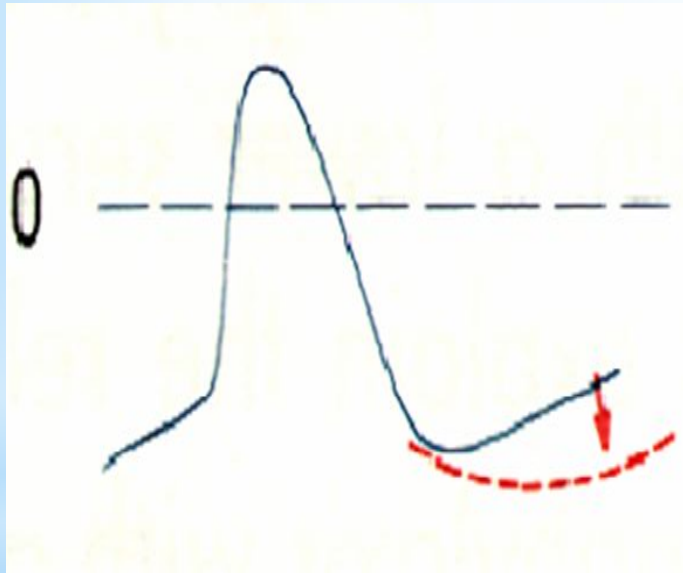
Основные показания к назначению бета-блокаторов в кардиологической практике: артериальная гипертензия, в т. ч. вторичная (из-за поражения почек, повышенной функции щитовидной железы, беременности и других причин); сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; аритмии (экстрасистолия, фибрилляция предсердий и др.); синдром удлиненного интервала QT.

Кроме того, бета-блокаторы иногда назначают при вегетативных кризах, пролапсе митрального клапана, абстинентном синдроме, гипертрофической кардиомиопатии, мигрени, аневризме аорты, синдроме Марфана.

# АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

## Блокада $\beta_1$ -рецепторов сердца:

- $\uparrow$  выходящего тока  $K^+$
- $\downarrow$  входящего тока  $Ca^{++}$



## Снижают возбудимость:

- $\downarrow$  автоматизма СУ (МДД), возбудимости АВ узла;
- $\downarrow$  возбудимости гетеротропных и эктопических очагов.

Снижают скорость проведения возбуждения в предсердиях и АВ узле

# АНТИАНГИНАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

## 1. Блокада $\beta_1$ -адренорецепторов:

□ частоты и силы СС (исключение с ВСМА)  
→ ↑ диастолы → - *восстановление перфузии субэндокардиальных слоев миокарда*

удлиняют диастолу → ↓ работы сердца

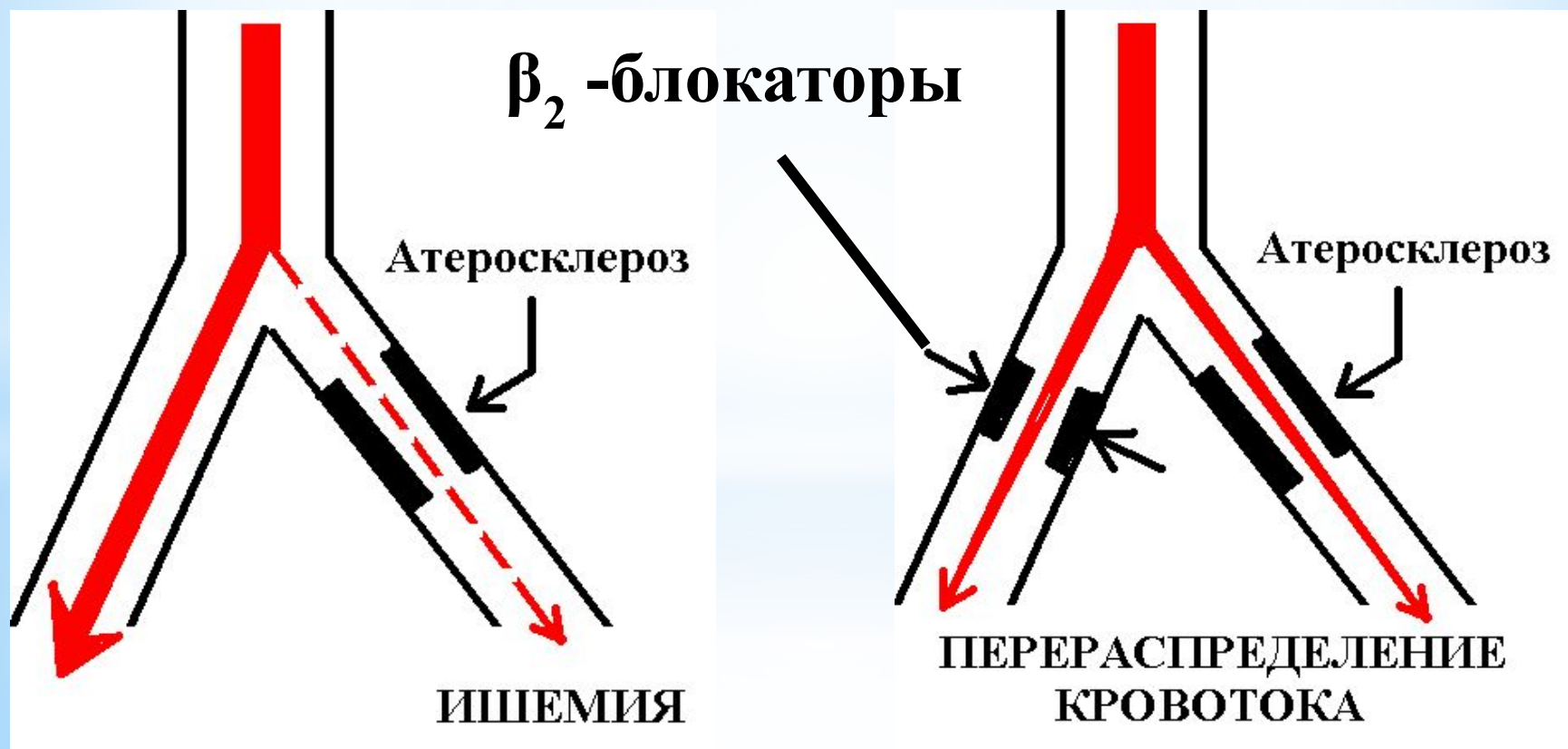
□ окисление в сердце свободных ЖК, подавляя липолиз в жировой ткани

↓ **ПОТРЕБНОСТИ МИОКАРДА В  $O_2$**  → □  
толерантности к физической нагрузке;



## 2. Блокада $\beta_2$ -адренорецепторов:

Повышение тонуса неповрежденных коронарных сосудов - перераспределение крови в пользу ишемизированных участков



# ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

## Первоначально

- \* □ сердечного выброса

## Через неделю применения

- \* □ сердечного выброса → восстановление барорецепторного рефлекса (который нарушен у гипертоников)
- \* □ активности ренина плазмы → ↓АТ-II
- \* □ влияние катехоламинов на пресинаптические  $\beta_2$ -АР →
  - выделение НА
- \* □ активность СДЦ и симпатические влияния на сердце и сосуды
- \* седативное действие

# Хроническая застойная сердечная недостаточность

(назначают в малых дозах под контролем сократительной функции миокарда)

- \* Урежая ЧСС, способствуют секвестрации  $\text{Ca}^{2+}$  (↓ гиперконтрактильность, кардиомиопатию перегрузки) → **обеспечивают полноценную диастолу** (↓ повреждение мембран и гибели кардиомиоцитов)
- \* Восстановление резервной сократительной способности миокарда
- \* Восстановление локальной нейрогуморальной регуляции - РААС и САС, восстановление чувствительности В-АР

# Снижение внутриглазного давления

Уменьшение образования внутриглазной жидкости ресничным эпителием

Показания:

- \* хр. открытоугольная глаукома,
- \* острое повышение офтальмотонуса - давление оказываемое содержимым глазного яблока на его наружную оболочку

*Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения препаратами этой группы возможно уменьшение продукции слезной жидкости!*

# Побочные эффекты ББ

## Кардиальные

- \* Брадикардия < 50 уд/мин
- \* Брадиаритмии
- \* АВ-блокада
- \* Синдром отмены (тахикардия, аритмия, гипотония, ишемия).

## Внесердечные

- \* бронхообструкция;
- \* Гипотензия, головокружение;
- \* ↑ ОПСС и сосудистое сопротивление в почках,
- \* нарушение мозгового кровообращения;
- \* □ риска гипогликемии при сахарном диабете I типа (↓ глюконеогенез и гликогенолиз);
- \* Изменяют метаболизм липидов: ↑ в крови содержание ТГ, ЛПОНП, ↓ ЛПВП, не изменяют концентрацию ХС
- \* □ качества жизни на 13%: бессонница, депрессия, □ умственной работоспособности и импотенция
- \* (при этом □ продолжительность жизни - до 25 лет (110/90) - 115 (75)



- \* карведилол, бисопролол (конкор) и небиволол (небилет) не то что не ухудшают, а даже повышают чувствительность тканей к действию инсулина. В то же время, атенолол достоверно ухудшал инсулинорезистентность. В исследовании 2010 года было показано, что карведилол не уменьшал сосудистую чувствительность к инсулину, а метопролол ухудшал ее.
- \* Под влиянием приема бета-блокаторов у пациентов может увеличиваться масса тела. Это происходит из-за повышения инсулинорезистентности, а также по другим причинам. Бета-блокаторы снижают интенсивность обмена веществ и препятствуют процессу распада жировой ткани (ингибируют липолиз). В этом смысле, плохо себя проявили атенолол и метопролола тартрат. В то же время, по результатам исследований прием карведилола, небиволола и лабеталола не ассоциировался с достоверным увеличением массы тела у пациентов.
- \* Прием бета-блокаторов может влиять на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Эти препараты способны подавлять первую фазу секреции инсулина. В результате чего основным инструментом нормализации сахара в крови оказывается вторая фаза выброса инсулина поджелудочной железой.

# Противопоказания В-АБл

- \* Бронхиальная астма
- \* Острая сердечная недостаточность
- \* Ангиоспастическая стенокардия
- \* Облитерирующие заболевания периферических сосудов
- \* Кардиогенный шок
- \* Брадикардия, синдром слабости синусового узла, блока
- \* Сахарный диабет
- \* Заболевания печени
- \* Возраст до 18 лет

# $\alpha$ и $\beta$ -адреноблокаторы

«Гибридные адреноблокаторы»,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ -АБ, ( $\beta > \alpha$ )

**Лабеталол** (Трандат) -  $\beta_1$ ,  $\alpha_1$ -АБ (7:1)

Слабее пропранолола в 5-18 раз,  
слабее фентоламина в 2-7 раз

**Проксодолол**  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ -АБ (100:1) + **миотропный спазмолитик**

При АГ, ИБС, глаукоме. Противопоказан при СН

**Карведилол** -  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ -АБ + **БКК**

Эффективнее пропранолола при АГ, ИБС и СН