

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:

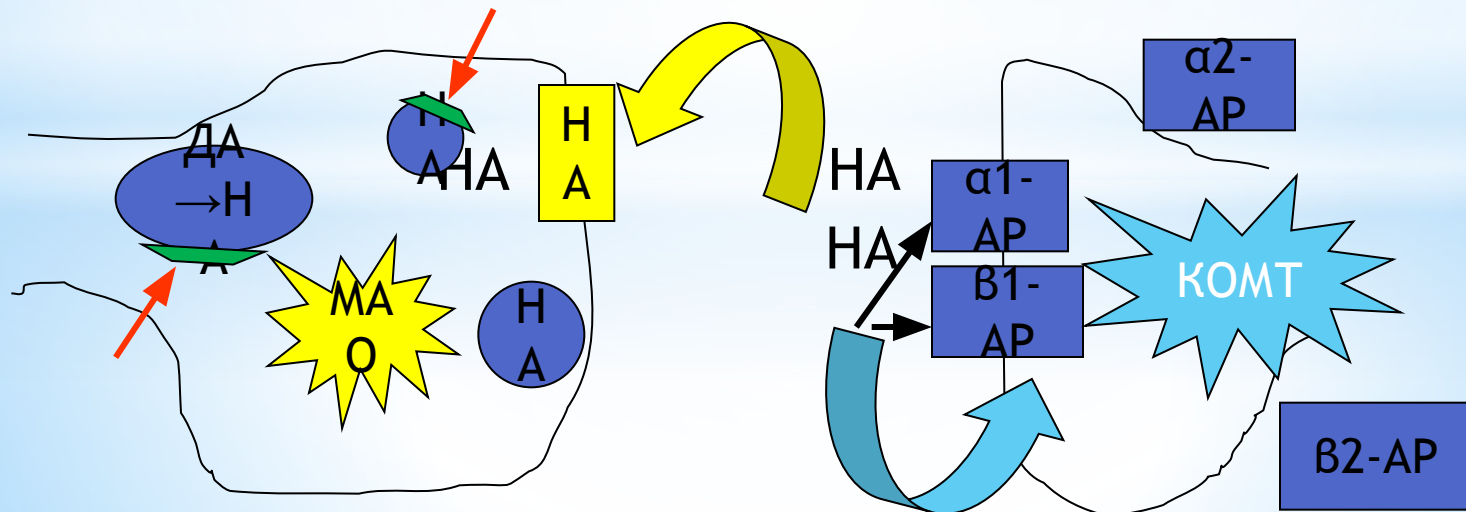
- * **Резерпин** (Reserpinum; рауседил; комб.: адельфан (дигидралазина+ гидрохлоротиазида , кристепин (Дигидроэргокристин + Клопамид + Резерпин), трирезид)
- * **Гуанетидин** (Guanethidinum; октадин - табл. 0,025, изобарин, исмелин)
- * **Раунатин** (раувазан - табл. 0,001-0,0025) сумма алкалоидов раувольфии: резерпин + аймалин (противоаритмик) + йохимбин (α_2 -АБ). При приеме внутрь - слабое гипотензивное и противоаритмическое д-е
- * **Бретилия тозилат** (орнид)

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:

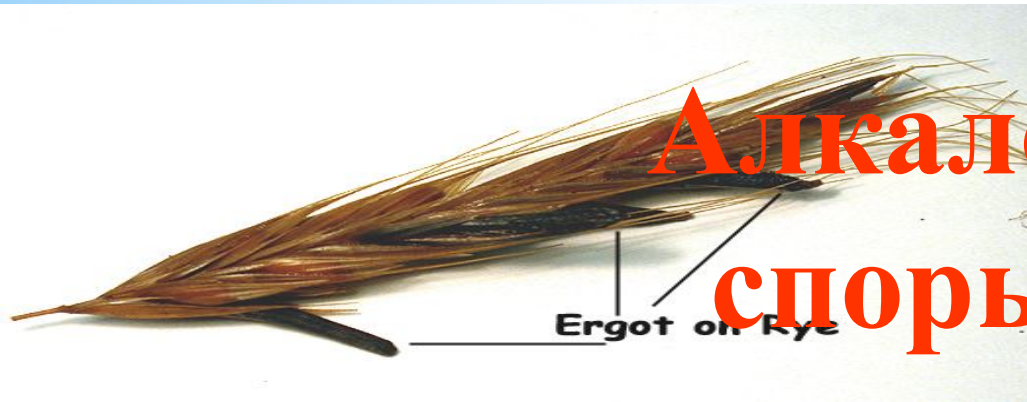
диспепсия, ↑ секреции желез желудка

миоз,

бронхоспазм,

α-Адреноблокаторы

α1	α2
празозин, доксазозин (16-18 ч), теразозин, буназозин Альфузозин, тамсулозин (омник) α _{1A}	
Агонисты - частичные антагонисты:	
дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин метансульфонат (дигидроэргокристин: <i>бринердин, кристепин, синепрес</i>), ницерголин (сермион - синтет. аналог алкалоидов спорыньи + никотиновая к-та), вазобрал (α-дигидроэргокриптин + кофеин),	
Синтетические:	
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-HT₂-рецепторы*).
- * **Дигидрированные алкалоиды** (по D-кольцу лизергиновой кислоты: **дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин**) – становятся более сильными α -АБ + теряют нежелательные кардиоваскулярные эффекты (Генри Дейл, 1906 г.)

Показания к применению:

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

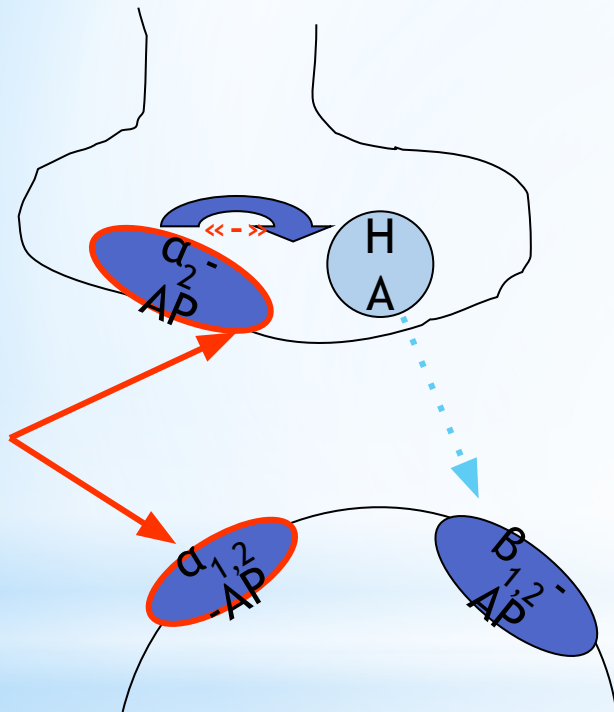
Основные эффекты α -АБл

- * 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 α_{1A} -АР мочеиспускательных путей (гл. мускулатуре предстательной железы, шейке мочевого пузыря). **Не нарушают половую функцию у мужчин!**
- * блокируют пресинаптические α_2 -АР → ↑ выделение НА → стимулирует β -АР (тахикардия, ↑ сократимости миокарда, потребления O_2 , секреции ренина!! **Ослабление гипотензивного эффекта !!**

Основные эффекты α -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-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 α -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** (α_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

β_1 β_2

Без ВСМА (урежают ЧСС!!)

Пропранолол (Анаприлин),
Соталол,
Тимолол

С ВСМА (не урежают ЧСС!!)

Пиндолол, Окспренолол,
Пенбутолол

**С вазодилатирующими
свойствами**

Карведилол (Акридиллол)

(α_1 , β_1 , β_2 , блокатор)

Селективные β_1 -

Без ВСМА (урежают ЧСС!!)

* Атенолол (Тенормин),

* Метопролол (Беталок),

* Бисопролол (Конкор).

С ВСМА (не урежают ЧСС!!)

* Ацебутолол

С вазодилатирующими свойствами

* Небиволол (Небилет) (β_1 -блокатор +
повышает продукцию NO);

* Целипролол (β_1 -блокатор; β_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.);

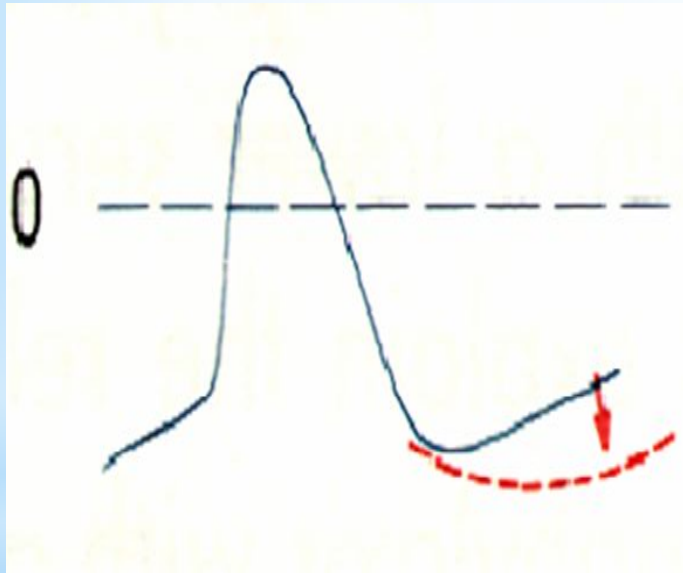
синдром удлиненного интервала QT.

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

АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокада β_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 β_1 -адренорецепторов:

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

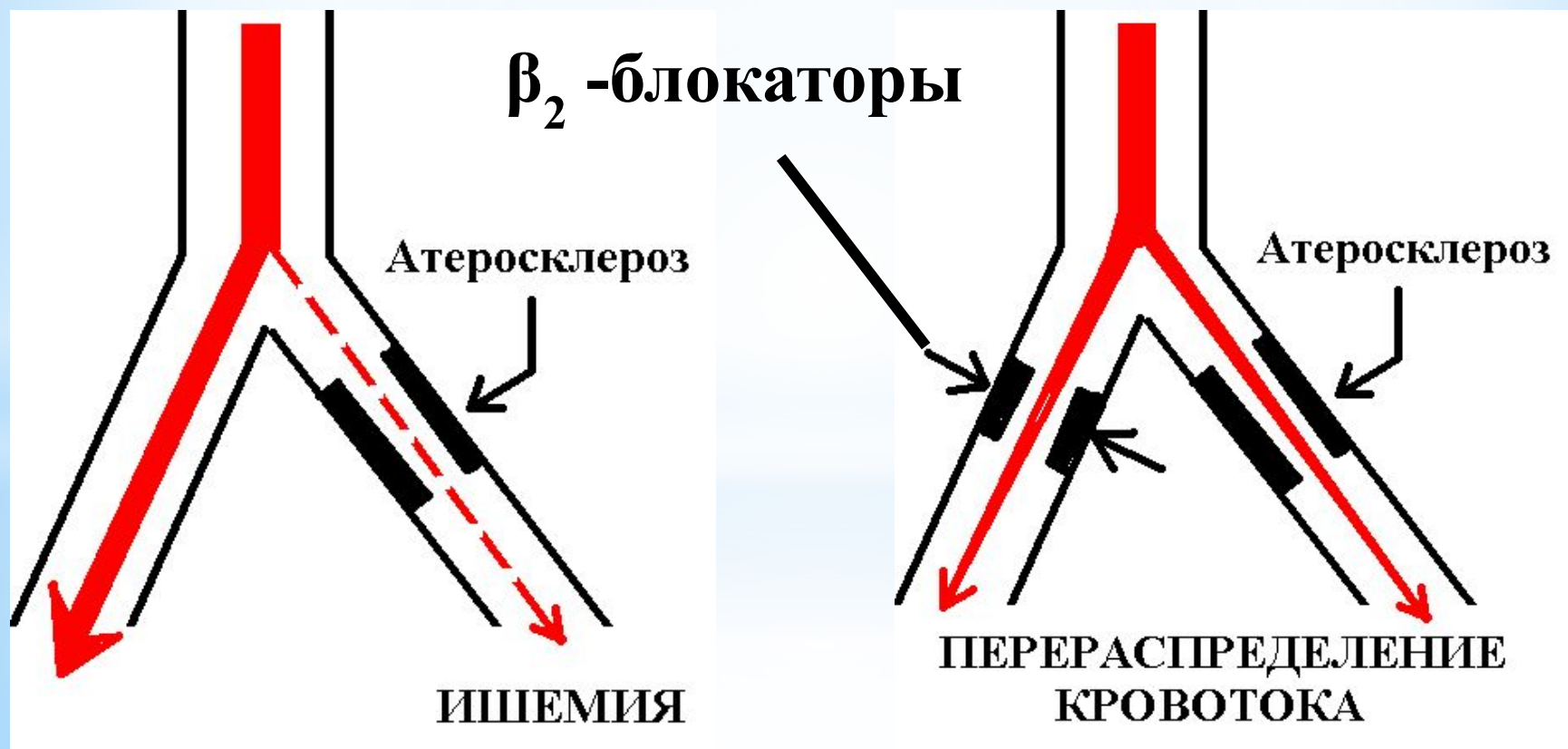
удлиняют диастолу → ↓ работы сердца

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

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

2. Блокада β_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 β_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 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, блокады
- * Сахарный диабет
- * Заболевания печени
- * Возраст до 18 лет

α и β -адреноблокаторы

«Гибридные адреноблокаторы», β_1 , β_2 , α_1 -АБ, ($\beta > \alpha$)

Лабеталол (Трандат) - β_1 , α_1 -АБ (7:1)

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

Проксодолол β_1 , β_2 , α_1 -АБ (100:1) + миотропный
спазмолитик

При АГ, ИБС, глаукоме. Противопоказан при СН

Карведилол - β_1 , β_2 , α_1 -АБ + БКК

Эффективнее пропранолола при АГ, ИБС и СН