АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИ Е

СРЕДСТВА

Адреноблокаторы блокируют адреднорецепторы, препятствуя действию на них медиатора норадреналина, а также адреномиметических средств. На синтез норадреналина адреноблокаторы не влияют.

Адреноблокаторы делятся на 2 группы:

- 1) альфа-адреноблокаторы;
- 2) бета-адреноблокаторы.

Альфа адреноблокаторы

Альфа 1 и альфа 2 (пост- и пресинаптические , неизбирательные):

- Фентоламин (регитин)
- Тропафен
- Дигидроэрготоксин (редергин)
- Дигидроэрготомин
- Вазобрал (комбинация дигидроэргокриптина и кофеина)
- Пирроксан (централного и периферического действия)
- Ницерголин (сермион)

Альфа 1 (постсинаптические, избирательные):

- Алфузозин(далфаз)
- Прозазин(минипресс)
- Доксазазин(кардура)
- Тамсулозин(омник)
- Теразозин(сетегис, хайтрин)

Бета адреноблокаторы

Бета 1 адреноблокаторы (кардиоселективные)

c CMA:

- Ацебуталол(сектраль)
- Практолол (эралдин)

без СМА

- Метапролол(беталок)
- Атенолол(тенормин)
- Талинолол(корданум)

Бета 1 и бета 2 адреноблокаторы (некардиоселективные)

c CMA:

- Альпреналол (аптин)
- Бопиндолол(сандонорм)
- Окспреналол(тразикор)
- Пенбуталол(бетапрессин)
- Пиндолол(вискен)

без СМА

- Пропроналол(анаприлин, обзидан)
- Тимолол(тимоптик)
- Соталол(соталекс)
- Надолол(коргард)

Алфа и Бета адреноблокаторы

- Карведиол (акридиол, дилатренд)
- Лабеталол(албеталол, трандат)
- Проксодолол
- Урапидил(эбрантил)

СИМПАТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (симпатолитики)

По механизму действия:

Опустошение депо медиатора

• Резерпин, октадин

Припятствие выбросу медиатора

• Орнид

Нарушение синтеза медиатора

• Метилдофа

α адреноблокаторы

α адреноблокаторы неизбирательные Дигидроэрготоксин и дигидроэрготомин это препараты растительного происхождения, алколоиды спорыньи. Остальные неизбирательные α адреноблокаторы синтетического происхождения.

Механизм действия α адреноблокаторов неизбирательного типа действия

Гипотензивное действие обусловленно:

- Активацией в сосудодвигательном центре пресинаптических рецепторов дофамина и рецепторов серотонина, что приводит к торможению выделения норадреналина, угнетению сосудодвигательного центра и снижению центрального симпатического тонуса;
- Блокадой α₁ и α₂ адренорецепторов вен и артерий.

Другие эффекты:

- Сужение зрачков без изменеия аккомодации(при применении в глазных каплях)
- Усиливают перистальтику кишечника
- Повышают выработку желудочного сока.

- Фентоламин блокирует рецепторы серотонина и калиевые каналы мембран, уменьшает выделение гистамина из тучных клеток и тормозит секрецию инсулина.
- Пирроксан –блокируя центральные рецепторы препятствует вовлечению ядер гипоталамуса и симпатических центров в реакции стресса, уменьшает психическое напряжение и тревогу по типу эффектов дневных транквилизаторов, тормозит выброс гормонов гипофиза и глюкокортикоидов.

• Ницерголин оказывает не только адреноблокирующее действие, но и миотропное спазмолитическое действие (в молекуле присутствует никотиновая кислота). Избирательно расширяет сосуды головного мозга, улучшает мозговое кровообращение и пластические процессы в нейронах, увеличивает потребление мозгом кислорода и глюкозы, тормозит агрегацию тромбоцитов. Обладает ноотропным действием т.к. улучшает память и внимание.

<u>При нормальном АД не вызывает</u> <u>артериальную гипотензию.</u> Селективные постсинаптические – α₁адреноблокаторы – празозин, доксазозин, теразозин.

Блокируют рецепторы на уровне периферических артериол. Снижают сопротивление в периферических резистивных сосудах и оказывают небольшое влияние на объемные сосуды. Не изменяют величину минутного объема.

Празозин (минипресс)-селективный антагонист постсинаптических α1 адренорецепторов:

- Препарат ослабляет влияние катехоламинов на стенки резистивных сосудов, вызывая их дилатацию.
- Гипотензивный эффект празозина не сопровождается повышением активности ренина.
- Рефлекторная тахикардия выражена в основном только при первом приеме препарата.
- Празозин расширяет венозное русло, уменьшает преднагрузку, а также понижает системное сосудистое сопротивление.
- Празозин не влияет существенно на функцию почек и электролитный метаболизм, поэтому его можно принимать при почечной недостаточности.
- Обладает значительным гиполипидемическим свойством.
- Гипотензивный эффект препарата увеличивается при комбинации с тиазидными диуретиками

Доксазозин (кардура, тонокардин)относится к длительно действующим антагонистам α₁адренорецепторов.

Блокада α₁- адренорецепторов периферических сосудов приводит к вазодилатации.

- Снижение периферического сосудистого сопротивления вызывает снижение среднего артериального давления как в покое, так и при физической нагрузке. При этом не наблюдается увеличение ЧСС и сердечного выброса. Поэтому "эффект первой дозы" (гипотония с головокружением и обмороками) не выражен и проявляется преимущественно при подключении препарата к лечению диуретиками.
- Доксазозин вызывает снижение уровней общего холестерина, ЛПНП и ЛПОНП, незначительное увеличение ЛВП.
- Благоприятно влияет на фибринолиз ,тормозит агрегацию тромбоцитов.
- Поскольку α1-адренорецепторы представлены в простате, мочевом пузыре, наблюдается снижение сопротивления мочеточнику. Это преперат выбора для пациентов с сопутствующей гипертрофией предстательной железы.

Показания к применению α адреноблокаторов

- Нарушения внутриорганного кровообращения (кардиогенный, травматический, ожоговый шок, расстройства периферического кровообращения, трофические язвы, сосудистая патология глаза и органа слуха)
- Атеросклероз сосудов головного мозга, последствия тромбоза мозговых сосудов (препараты выбора- ницерголин, вазобрал)
- Мигрень (используется дигидроэрготоксин)

Показания к применению α адреноблокаторов

- Феохромоцитома (опухоль мозгового слоя надпочечников, выбрасывающая в кровь большое количество адреналина и норадреналина)
- Гипертонический криз, сопровождающийся гиперкатахоламинемией (отмена клофелина, «сырный криз» при лечении антидепрессантами – ингибиторами МАО)
- Диэнцефалные кризы симпатоадреналового типа, морская и воздушная болезни, морфиновый и алкогольный абстинентный синдромы(применяют пирроксан).

Показания к применению α адреноблокаторов

- Сердечная недостаточность, кроме случаев констриктивного перикардита, тампонады сердца и клапанных пороков (назначают избирателные α₁адреноблокаторы)
- Доброкачественная аденома предста тельной железы(алфузозин, прозазин, доксазазин, тамсулозин, теразозин)

- Ортостатическая гипотензия
- Тахикардия
- Повышение потребности сердца в кислороде (даже с приступами стенокардии)
- Сухость во рту
- Диспепсия
- Отеки конечностей
- Кожные аллергические реакции

Противопоказания к применению α адреноблокаторов

- Дети до 12 лет
- Гипотензивные состояния
- Беременность
- Лактация

Бета-адреноблокаторы

- **Бета-адреноблокаторами** называются препараты, которые обратимо (временно) блокируют различные виды (β_1 -, β_2 -, β_3 -) адренорецепторов.
- Значение бета-адреноблокаторов трудно переоценить. Они являются единственным классом препаратов в кардиологии, за разработку которого вручена Нобелевская премия по медицине. Присуждая премию в 1988 году, Нобелевский комитет назвал клиническую значимость бета-адреноблокаторов «величайшим прорывом в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад».
- Препаратами дигиталиса используются для лечения хронической сердечной недостаточности примерно с 1785 года.

- Все бета-адреноблокаторы делятся на неселективные и селективные.
- Селективность (кардиоселективность) способность блокировать только бета1-адренорецепторы и не влиять на бета2-рецепторы, поскольку полезное действие бета-адреноблокаторов обусловлено преимущественно блокадой бета1-рецепторов, а основные побочные эффекты бета2-рецепторов.
- Другими словами, селективность это избирательность, выборочность действия (от англ. *selective* выборочный).

Однако эта кардиоселективность лишь относительная — в больших дозах даже селективные бета-адреноблокаторы могут частично блокировать и бета2-адренорецепторы.

Кардиоселективные препараты сильнее **снижают диастолическое (нижнее) давление**, чем неселективные.

- У некоторых бета-адреноблокаторов имеется так называемая ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность *(СМА)*). Реже ее называют ССА (собственная симпатомиметическая активность). ВСА это способность бета адреноблокатора частично стимулировать подавляемые им бетаадренорецепторы, что уменьшает побочные эффекты («смягчает» действие препарата).
- Например, бета-адреноблокаторы с ВСА в меньшей степени снижают ЧСС, а если частота сердечных сокращений исходно низкая, то даже иногда могут ее повысить.

Схема регуляции сердечной деятельности.

Адренорецепторы и действующие на них катехоламины [адреналин, норадреналин, дофамин], а также надпоченики, выделяющие адреналин и норадреналин прямо в кровеносное русло, объединяют в симпатоадреналовую систему(САС). Активация симпатоадреналовой системы происходит:

- у здоровых людей при стрессе,
- у больных при ряде заболеваний:
 - инфаркт миокарда,
 - острая и хроническая сердечная недостаточность (сердце не справляется перекачивать кровь. При ХСН возникают одышка (у 98% больных), утомляемость (93%), сердцебиение (80%), отеки, кашель),
 - артериальная гипертензия и др.

Бета1-адреноблокаторы ограничивают эффекты адреналина и норадреналина в организме, тем самым приводя к 4 важнейшим эффектам:

- уменьшению силы сокращений сердца,
- снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС),
- уменьшению проводимости в проводящей системе сердца,
- снижению риска аритмий.

Уменьшение силы сердечных сокращений

Уменьшение силы сердечных сокращений приводит к тому, что сердце выталкивает кровь в аорту с меньшей силой и создает там меньший уровень систолического (верхнего) давления. Снижение силы сокращений уменьшает работу сердца и, соответственно, потребность миокарда в кислороде.

Снижение ЧСС

Снижение ЧСС позволяет сердцу больше отдыхать. Это, пожалуй, важнейший из законов работы сердца. Во время сокращения (систолы) мышечная ткань сердца не кровоснабжается, поскольку коронарные сосуды в толще миокарда пережаты. Кровоснабжение миокарда возможно только в период его расслабления (диастолу). Чем выше ЧСС, тем меньше общая продолжительность периодов расслабления сердца. Сердце не успевает полноценно отдыхать и может испытывать ишемию (недостаток кислорода).

бета-адреноблокаторы уменьшают силу сердечных сокращений и потребность миокарда в кислороде, а также удлиняют период отдыха и кровоснабжения сердечной мышцы(оказывают выраженное противоишемическое действие и используются для лечения стенокардии, которая является одной из форм ИБС. Противоишемическое действие также называют антиангинальным. (т.е. антиангинальное действие бета-адреноблокаторов).

Эффекты Бета-

бета-адреновленаторы без всех снижают ЧСС (частоту сердечных сокращений). По этой причине при сердцебиении и тахикардии (ЧСС выше 90 в минуту) в первую очередь назначаются именно они.

Поскольку бета-блокаторы снижают работу сердца и артериальное давление, они **противопоказаны** в ситуациях, когда сердце не справляется со своей работой:

- тяжелая **артериальная гипотония** (АД меньше 90-100 мм рт. ст.),
- острая сердечная недостаточность (кардиогенный шок, отек легких и др.),
- XCH (*хроническая сердечная недоставточность*) в стадии **декомпенсации**.

Бета-блокаторы защищают сердце от чрезмерной активации симпатоадреналовой системы и увеличивают продолжительность жизни пациентов.

Эффекты Бетаадреноблокаторов Снижение проводимости

Снижение проводимости (снижение скорости проведения электрических импульсов по проводящей системе сердца) как один из эффектов бета-блокаторов также имеет большое значение.

При некоторых условиях бета-блокаторы могут нарушить предсердно-желудочковую проводимость (замедлится проведение импульсов от предсердий к желудочкам в **AV-узле**), что станет причиной атриовентрикулярной блокады (AV-блокады) различной степени (от I до III).

Снижение риска аритмий

- Прием бета-адреноблокаторов приводит к снижению возбудимости миокарда. В сердечной мышце становится меньше очагов возбуждения, каждый из которых способен привести к сердечной аритмии. По этой причине бета-блокаторы эффективны при лечении экстрасистолии, а также для профилактики и лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма. Потому активно используются для профилактики внезапной смерти, в том числе при патологическом удлинении интервала Q—Т на ЭКГ.
- Любой инфаркт миокарда из-за болей и некроза (отмирания)
 участка мышцы сердца сопровождается выраженной
 активацией симпатоадреноловой системы. Назначение бета блокаторов при инфаркте миокарда (если нет
 противопоказаний) существенно снижает риск внезапной
 смерти.

Показания к применению бета-блокаторов:

- ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность),
- профилактика аритмий и внезапной смерти,
- артериальная гипертензия (лечение повышенного АД),
- другие заболевания с повышением активности катехоламинов [адреналин, норадреналин, дофамин] в организме:
 - тиретоксикоз (гиперфункция щитовидной железы),
 - алкогольная абстиненция (<u>лечение запоя</u>) и др.

Часть побочных эффектов обусловлена **чрезмерным действием бета-адреноблокаторов** на сердечно-сосудистую систему:

- резкая брадикардия (ЧСС ниже 45 в мин.),
- атриовентрикулярные блокады,
- артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90-100 мм рт. ст.) чаще при внутривенном введении бета-адреноблокаторов,
- усиление сердечной недостаточности вплоть до отека легких и остановки сердца,
- ухудшение кровообращения в ногах при снижении сердечного выброса чаще у пожилых людей с атеросклерозом периферических сосудов или эндартериитом.

- Если у пациента имеется феохромоцитома (доброкачественная опухоль мозгового слоя надпочечников или узлов симпатической вегетативной нервной системы, выделяющая катехоламины; встречается у 1 на 10 тыс. населения и до 1% пациентов с гипертонией), то бета-блокаторы могут даже повысить артериальное давление за счет стимуляции α₁-адренорецепторов и спазма артериол. Для нормализаций АД бета-блокаторы нужно комбинировать с альфа-адреноблокаторами.
 - Бета-блокаторы сами по себе проявляют **противоаритмический эффект**, но в комбинации с другими антиариатмическими препаратами возможно провоцирование **приступов желудочковой тахикардии** или**желудочковой бигеминии** (постоянная поочередная смена нормального сокращения и желудочковой экстрасистолы, от лат. bi два).

Сужение бронхов и бронхоспазм

Бета2-адренорецепторы расширяют бронхи. Соответственно, бета-блокаторы, действующие на бета2-адренорецепторы, суживают бронхи и могут спровоцировать бронхоспазм. Это особенно опасно пациентам с бронхиальной астмой, курильщикам и другим людям с болезнями легких. У них усиливается кашель и одышка. Для профилактики этого бронхоспазма нужно учитывать факторы риска и обязательно применять только кардиоселективные бета-блокаторы, которые в обычных дозах не действуют на бета2-адренорецепторы.

Снижение уровня сахара и ухудшение липидного профиля

- Поскольку стимуляция бета2-адренорецепторов вызывает расщепление гликогена и рост уровня глюкозы, то бета-блокаторы могут понижать уровень сахара в крови с развитием умеренной гипогликемии. Людям с нормальным углеводным обменом бояться нечего, а пациентам с сахарным диабетом, получающим инсулин, следует быть осторожнее. Кроме того, бета-блокаторы маскируют такие симптомы гипогликемии, как тремор (дрожание) и сердцебиение (тахикардию), обусловленные чрезмерной активацией симпатической нервной системы из-за выброса контринсулярных гормонов при гипогликемии.
- Пациентов с сахарным диабетом, находящихся на инсулине, необходимо информировать о повышенном риске развития <u>гипогликемической комы</u> при использовании бета-адреноблокаторов. Для таких больных предпочтительны **селективные бета-блокаторы**, не действующие на бета2-адренорецепторы. Пациентам с сахарным диабетом в нестабильном состоянии (плохо предсказуемые уровни глюкозы крови) бета-блокаторы не рекомендуются, в других случаях пожалуйста.
- В первые месяцы приема возможен умеренный подъем уровня уровня триглицеридов (липидов), а также ухудшение соотношения «хорошего» и «плохого» холестерина в крови.

- Сексуальные нарушения
- Возможно развитие **импотенции** (современное название эректильная дисфункция), например, при приеме пропранолола в течение 1 года она развивается в 14% случаев. Также отмечалось развитие фиброзных бляшек в теле полового члена с его деформацией и затруднением эрекции при приеме пропранолола и метопролола. Сексуальные нарушения чаще бывают у лиц с атеросклерозом (то есть проблемы с потенцией при приеме бета-блокаторов возникают обычно у тех, у кого они возможны и без лекарств).
- Бояться импотенции и по этой причине не принимать лекарства при артериальной гипертензии ошибочное решение. Ученые выяснили, что длительно повышенное АД приводит к эректильной дисфункции независимо от наличия сопутствующего атеросклероза. При высоком АД стенки сосудов утолщаются, становятся плотнее и не могут снабжать внутренние органы нужным количеством крови.

Другие побочные эффекты при приеме бета-блокаторов:

- со стороны желудочно-кишечного тракта (в 5-15% случаев): запоры, реже диарея и тошнота.
- со стороны **нервной системы**: депрессия, нарушения сна.
- со стороны кожи и слизистых: сыпь, крапивница, покраснение глаз, снижение секреции слезной жидкости (актуально для пользующихся контактными линзами) и др.
- при приеме пропранолола изредка
 бывает ларингоспазм (затрудненный шумный, свистящий
 вдох) как проявление аллергической реакции.
 Ларингоспазм возникает как реакция на искусственный
 желтый краситель тартразин в таблетке примерно через
 45 минут после приема препарата внутрь.

Синдром отмены

- Если принимать бета-блокаторы длительное время (несколько месяцев или даже недель), а потом внезапно прекратить прием, возникает **синдром отмены**.
- В ближайшие после отмены дни возникает сердцебиение, беспокойство, учащаются приступы стенокардии, ЭКГ ухудшается, возможно развитие инфаркта миокарда и даже внезапная смерть.
- Развитие синдрома отмены обусловлено тем, что за время приема бета-блокаторов организм приспосабливается к сниженному влиянию (нор)адреналина и повышает количество адренорецепторов в органах и тканях. Кроме того, поскольку пропранолол замедляет превращение гормона щитовидной железы тироксина (Т₄) в гормонтрийодтиронин (Т₃), то некоторые признаки синдрома отмены (беспокойство, дрожание, сердцебиение), особенно выраженные после отмены пропранолола, могут быть вызваны избытком гормонов щитовидной железы.
- Для профилактики синдрома отмены рекомендуется **постепенная отмена препарата в течение 14 дней**

Передозировка бета-адреноблокаторов

Симптомы передозировки бета-блокаторов:

- резкая брадикардия (ЧСС ниже 45 в минуту),
- головокружение вплоть до потери сознания,
- аритмия,
- акроцианоз (посинение кончиков пальцев),
- если бета-блокатор жирорастворим и проникает в головной мозг (например, пропранолол), то могут развиться кома и судороги.

Помощь при передозировке бетаблокаторов зависит от симптомов:

- при **брадикардии** *атропин* (блокатор парасимпатического воздействия),
- β₁-стимуляторы (добутамин, изопротеренол, дофамин),
- при **сердечной недостаточности** *сердечные гликозиды и мочегонные*,
- при **низком АД** (гипотонии ниже 100 мм рт. ст.) *адреналин, мезатон* и др.
- при **бронхоспазме** *аминофиллин* (эфуфиллин), изопротеренол.

Интересно знать

- При **местном применении** (закапывании в глаза) бетаблокаторы **уменьшают образование и секрецию водянистой влаги**, что снижает внутриглазное давление.
- Местные бета-блокаторы (*тимолол, проксодолол, бетаксолол* и др.) используются для **лечения глаукомы** (заболевание глаз с постепенным <u>сужением полей зрения</u> из-за повышенного внутриглазного давления).
- Возможно развитие системных побочных эффектов, обусловленных попаданием антиглоукомных бетаблокаторов по слёзно-носовому каналу в нос и оттуда в желудок с последующим всасыванием в ЖКТ.
- Бета-блокаторы учитываются как возможный допинг и спортсменами должны использоваться **с серьезными ограничениями**.

СИМПАТОЛИТИКИ

• Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне варикозных утолщений адренергических волокон, то есть действуют пресинаптически. При этом на адренорецепторы симпатолитики не влияют.

• Симпатолитики — резерпин, октадин — тор мозят передачу возбуждения с окончаний постганглионарных адренергических волокон на эффекторные органы путем уменьшения количества медиатора норадреналина в варикозных утолщениях. При этом уменьшается выделение норадреналина адренергическими нервными окончаниями. В результате устра няется влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды уменьшается частота и сила сердечных сокращений, сосуды расширяются, арте риальное давление снижается.

- Выраженными симпатолитическими свойствами обладает резерпин -алкалоид раувольфии (Rauwolfla serpentina Benth.) растения, произрастающего в Индии
- Механизм действия нарушение захвата и депонирования НА в везикула). Снижение АД под влиянием резерпина является следствием уменьшения ОПС и МОК.
- Резерпин не снижает тонус вен, поэтому не дает ортостатических реакций.
- Препарат легко проникает в ЦНС, где истощает запасы катехоламинов, дофамина, серотонина, тем самым оказывая нейролептический эффект (глубокое седативное действие).
- Такое двоякое действие : периферическое симпатолитическое и центральное нейролептическое - играет безусловно положительную роль в лечении больных с ГБ.

К резерпину обычно не развивается <u>толерантность и</u> <u>привыкание.</u>

Препарат слабее октадина, но имеет меньше <u>побочных</u> <u>эффектов:</u>

- поносы, заложенность носа, снижение настроения, ульцерогенный эффект, паркинсонизм.
- У больных бронхиальной астмой снижение концентрации катехоламинов может вызвать бронхоспазм.
- Резерпин используют при легких и средних степенях тяжести ГБ (до III стадии) любого происхождения
- Резерпин входит в состав многих комбинированных средств (<u>адельфан, бринердин, трирезид</u> и др.).
- Препарат абсолютно противопоказан грудным и новорожденным детям.

- ОКТАДИН (исмелин, изобарин, гуанетидин) очень активно вытесняет НА из везикул пресинаптических окончаний симпатических нервов в цитоплазму, где медиатор быстро инактивируется моноаминооксидазой. В результате запасы медиатора истощаются, тем самым ослабляется симпатическая импульсация к артериолам, венулам и к сердцу. Это снижает общее периферическое сопротивление (ОПС) сосудов, уменьшает частоту сокращений сердца и выделение ренина юкстагломерулярной тканью почек, в результате чего АД снижается. Эффекты препарата обусловлены периферическим действием, в ЦНС октадин не проникает.
- Антигипертензивный эффект развивается медленно (стойкий эффект развивается через 1-3 дня), что связано с постепенным истощением запасов НА. Однако длительность действия высока.

Побочные эффекты:

- 1. Очень тяжелые ортостатические реакции (коллапс, обморок).
- 2. Преобладание парасимпатической иннервации (повышение перистальтики кишечника, секреции желез ЖКТ, поносы, заложенность носа).
- 3. Нарушение половой функции.

Препарат трудно дозировать. Октадин обычно назначают 1 раз в сутки, утром после еды. Дозу иногда делят на 2-3 приема. В связи с высокой активностью препарат используют у больных с тяжелыми формами ГБ (ІІб и ІІІ стадии) и злокачественной гипертензией (реноваскулярной).