АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

АДРЕНОЛИТИКИ

Антиадренергические препараты

- **АДРЕНОБЛОКАТОРЫ** (Препараты, действующие на рецепторы)

Блокада рецепторов, препятствие действию медтатора НА и циркулирующего в крови Адр

преимущественно ***периферического*** *типа действия*

- **СИМПАТОЛИТИКИ**

(Препараты, действующие внутри нейрона)

Уменьшение выделения медиатора НА

- <u>резерпин</u>

- <u>гуанетидин</u> (октадин, исмелин)

- Бретилия тозилат (орнид)

Антиадренергические ЛС

(Antiadrenergica) — ЛС, предупреждающие или снимающие эффект раздражения адренергических (симпатических) нервов.

<u>2 возможности</u> (механизма действия) **уменьшить 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).

Антиадренергические ЛС

(классификация по механизму действия)

1. Симпатолитики

Исторически – это первые антиадренергические средства

2. Адреноблокаторы:

α- Адреноблокаторы

β- Адреноблокаторы

α, β - Адреноблокаторы

Различия между адреноблокаторами и симпатолитиками.

	Адреноблокаторы	Симпатолитики
Место действия	Адренергический рецептор на эффекторной клетке	Нейрон, пресинаптическая мембрана
Эффект стимуляции адренергических нервов	Блокада (менее полная)	Блокада (более выраженная)
Эффект введения адреналина	Блокирование эффектов	Нет блокирования, может быть потенцирование
Действие лекарств	Или α, или β (*исключение* лабеталол, карведилол)	Функция симпатической системы снижается не зависимо от типа рецептора
Примеры :	*α-рецепторы* - фентоламин *β-рецепторы* - пропранолол	Резерпин, гуанетидин, бретилий

Классификация адреноблокаторов

α-адреноблокаторы

α1α2-блокаторы
Неселективные
Синтетические
фентоламин
тропафен
феноксибензамин
пирроксан

α1 – блокаторы
селективные
празозин (адверзутен)
доксазозин (тонокардин, кардура)
теразозин
тамсулозин (омник)

α2-блокаторы
иохимбин

производные алкалоидов спорыньи
дегидроэрготамин
дигидроэргокриптин (+ кофеин=вазобрал)
ницерголин

β-адреноблокаторы

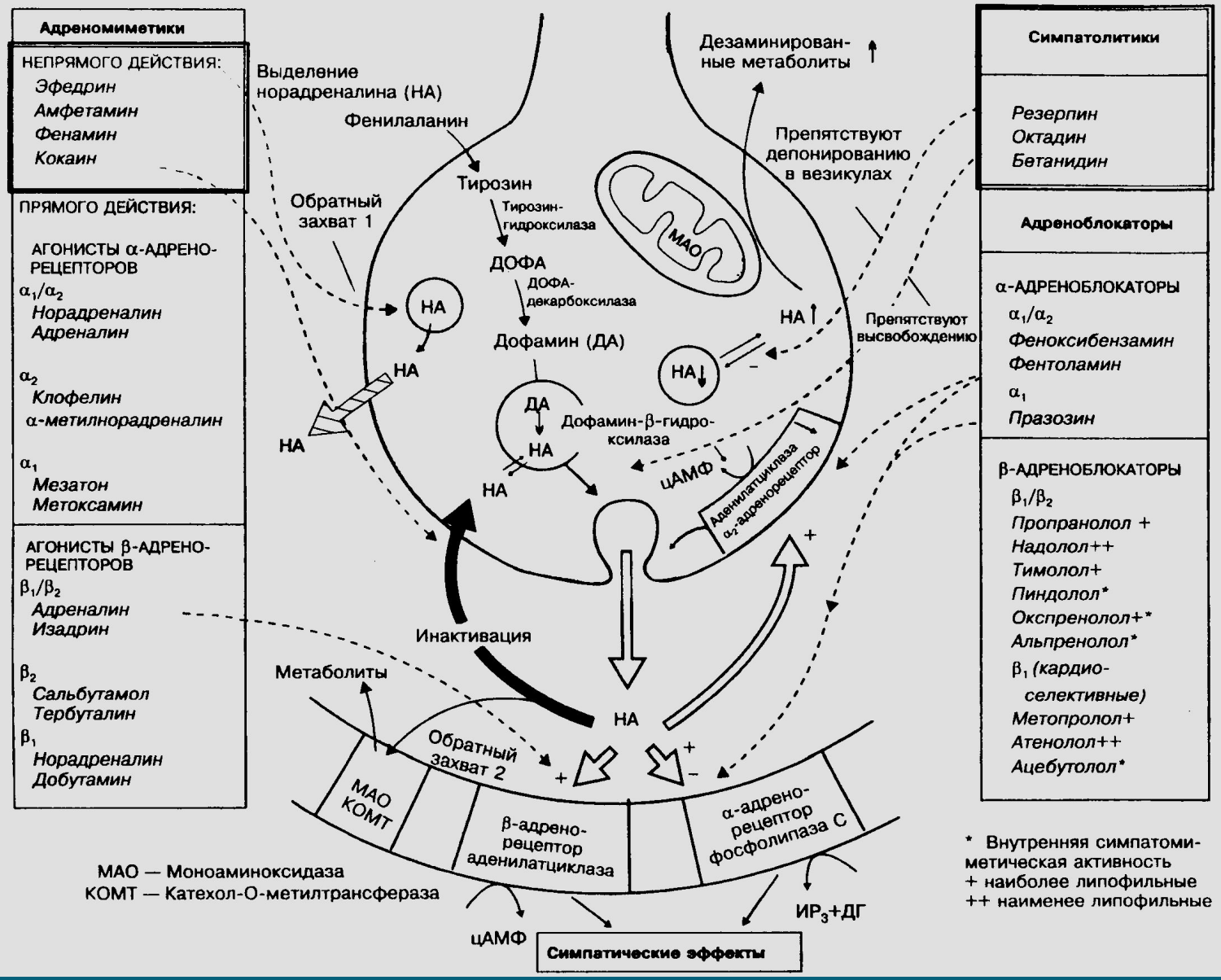
β1β2 -блокаторы
соталол
пиндолол
Пропранолол(анаприлин)
тимолол
надолол

β1 -блокаторы
атенолол (бетадур)
метопролол
ацебутолол
проктолол
бисопролол(конкор)
бетаксолол
талинолол

α-β-адреноблокаторы *(α1, β1, β2)*

лабеталол
карведилол
проксодолол

Адренергические средства



α- Адреноблокаторы

1. α_1,α_2 антагонисты и частичные агонисты

Дигидроэрготоксин (Редергин),
Дигидроэрготамин, Вазобрал (..криптин)

2. Периферические α_1,α_2-АБ

Фентоламин, Тропафен

3. Центральные α_1,α_2-АБ

Бутироксан, Пророксан (Пирроксан),
Ницерголин (Сермион), Аминазин («абс. литик»)

4. α_1-АБ

Празозин (Адверзутен, Пратсиол)

5. α_1А-АБ

Тамсулозин, Альфузозин, Доксазозин и др.

ЭФФЕКТЫ α-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- **Снижение периферического сопротивления, венозного возврата, сердечного выброса → снижение АД, постуральная гипотония.**
- **Рефлекторная тахикардия.**
- **Миоз – блокада α-рецепторов радиальной мышцы глаза.**
- **Отечность слизистой носа – блокада α-рецепторов сосудов слизистой.**
- **Повышение перистальтики кишечника → диарея.**
- **Снижение почечного кровотока → снижение скорости фильтрации → задержка ионов натрия и воды в организме.**
- **Снижение потенции у мужчин.**

α1,α 2-АБ

Фентоламин – производное имидазола:

1. Блокатор α_1, α_2-адренорецепторов артерий и вен.

2. Активатор пресинаптических D_2 и 5-$ГТ_{1A}$ рецепторов –

 выделения НА, угнетение сосудодвигательного центра.

3. Блокатор пресинаптических α2-адренорецепторов –

 выделения НА, его нейронального и экстранейронального реаптейка, стимуляция β-адренорецепторов (тахикардия, стимуляция синтеза ренина).

Снижает тонус артерий и прекапиллярных сфинктеров МЦР.
В больших дозах – снижает АД по ортостатическому (постуральному) типу: в 2 раза больше в вертикальном положении, чем в горизонтальном (при резком подъеме – коллапс с потерей сознания).

Применение: болезнь Рейно (облитерирующий эндартериит)
Побочное действие: может выделение НА (тахикардия).

ФЕНТОЛАМИН

Блок - постсинаптические α1-адренорецепторы и внесинаптические и пресинаптические α2-адренорецепторы

ЭФФЕКТЫ

- Расширяет артериальных и венозных сосуды
- Снижает АД и ВД
- Тахикардия (рефлекторная)

Показания:

1. **Феохромацитома** (блок α1- и α2-адренорецепторы сосудов .. Омвн, выделяет в кровь адр и норадр=> пов. ад, тахикардия, аритмия) – гипотензивное действие
2. **Спазмы периферических сосудов, нарушения периферического кровообращения** – пасшир. сосуды, особенно артериолы и прекапилляры

Действует непродолжительно, назначают 3-4 р/день

ФЕНТОЛАМИН

Побочные действия:

1. Ортостатическая гипотензия
2. Тахикардия
3. Заложенность носа
4. Увеличение секреции желез (слюнных и желудка)
5. Диарея, увеличение секр. HCl желудка
6. Нарушение эякуляции

Тропафен

- **Сосудорасширяющее действие**
- **Снижение АД**
- **Тахикардия**

Показания:

1. Нарушение периферического кровообращения
2. Феохромацитома
3. Гипертензивные кризы

Действует продолжительнее фентоламина

α1,α 2-АБ и частичные агонисты

Алкалоиды спорыньи.

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

3 вида:

А. Гидрофильные (эргометрин) – стимулятор миометрия.

Б. Гидрофобные (эрготамин, эргокристин и др.) – угнетают сосудодвигательный центр + блокируют рецепторы триптамина (коронароспазм, брадикардия, синдром Рейно – спазм сосудов конечностей и кишечника).

В. Дигидрированные алкалоиды (по D-кольцу лизергиновой кислоты: дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин) – становятся более сильными α-АБ + теряют нежелательные кардиоваскулярные эффекты (Генри Дейл, 1906 г.)

Алкалоиды спорыньи наряду с адреноблокирующей активностью обладают способностью *повышать тонус миометрия и оказывают прямое сосудосуживающее действие.*

Дигидрированные алкалоиды спорыньи отличаются от природных алкалоидов

- **отсутствием стимулирующего влияния на матку,**
- **меньшим сосудосуживающим действием и**
- **большей α-адреноблокирующей активностью**.

Дигидроэрготамин - **блокируетя α-адренорецепторы**, вызывает расширение периферических сосудов и снижает артериальное давление.
Является **агонистом серотониновых 5-HT_1-рецепторов** - оказывает регулирующее влияние на тонус сосудов мозга.

Поэтому в основном он применяется для купирования острых приступов мигрени. Показан он также при нарушениях периферического кровообращения (болезнь Рейно).

ДИГИДРОЭРГОТАМИН

- Расширение периферических сосудов
- Снижение АД
- Регуляция тонуса сосудов мозга (антагонист серотониновых рецепторов)

Показания:

1. Купирование острых приступов мигрени
2. Нарушения периферического кровообращения

Дигидроэргокриптин+Кофеин (ВАЗОБРАЛ)

Показания:

1. Заболевания сосудов мозга
2. Восстановительный период после инсульта
3. Нарушение периферического кровообращения

НИЦЕРГОЛИН
аналог алколоидов спорыньи

- **α-адреноблокирующее действие**
- **<u>Миотропная спазмолитическая активность</u> (особенно сосудов мозга и периферических сосудов)**

Показания:

1. **ХНМК**
2. **Мигрени**
3. **Расстройства периферического кровообращения**

α1-АБ (не влияют на пресинаптические α2-АР)

Празозин-

1. **Селективный** (1000:1) постсинаптический **α_1-блокатор** +
2. **Ингибитор ФДЭ** (□ цАМФ) – миотропный спазмолитик □ пред- и постнагрузку, антиагрегант, □ ЛПНП, ХС и ТГ +
3. **Блокатор α1А-АР** мочеиспускательных путей (у мужчин).

Гипотензия – через 2-3 часа, при первом приеме – «эффект первой дозы» (ортостаз), эффект длится 10-72 часа.

Через 3-4 дня – ранняя толерантность (через 7-14 дней – поздняя) к гипотензивному эффекту (ухудшает почечный кровоток).

Применение:

1. **Аденома простаты** – для расслабления гладких мышц шейки мочевого пузыря, pars prostatica мочеиспускательного канала и капсулы простаты (но лучше – селективные α1А-АБ).
2. **Лечение АГ**.

ПРАЗОЗИН (6-8ч), теразозин (24ч), доксазозин (до 36ч)

Эффекты

- Расширение артериальных и венозных сосудов
- Снижение общего периферического сопротивления
- Снижение венозного возврата к сердцу
- Снижение АД и ВД
- Снижение общего холистерина и ЛПНП

ПРАЗОЗИН

Показания:

1. Артериальная гипертензия (действие 6-8ч)
2. Нарушение мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (блок α1А-адренорецепторов гладких мышц предстательной железы, простатической части уретры и шейки мочевого пузыря=>расслаблению гладких мышц и расширению просвета уретры, что улучшает отток мочи из мочевого пузыря)
3. Спазмы периферических сосудов

ПРАЗОЗИН

Побочные действия:

1. Ортостатическая гипотензия
2. Головная боль
3. Тахикардия (рефлекторная)
4. Учащенное мочеиспускание

ТАМСУЛОЗИН
(Омник)

Преимущественно блокирует α1-адренорецепторы гладких мышц предстательной железы, уретры, шейки мочевого пузыря (на сосуды и давление не влияет)

Показание: Доброкачественная гиперплазия мочевого пузыря

α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ
показания к применению

Неселективных α_1-, α_2 -адреноблокаторов:

- Купирование гипертензивных кризов и диагностика феохромоцитомы (фентоламин, тропафен).
- Длительное лечение феохромоцитомы (феноксибензамин).
- Нарушение периферического кровообращения.
- Вестибулярные расстройства (пирроксан).
- Купирование острых приступов мигрени (дигидроэрготамин и др. дигидрированные алкалоиды спорыньи).
- Заболеваниях сосудов мозга (вазобрал, ницерглдин).

Селективных α1-, α2 -адреноблокаторов:

- Артериальная гипертензия.
- Аденома предстательной железы (тамсулозин).
- Нарушение периферического кровообращения.

***

α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ
побочные эффекты

Неселективных α1-, α2 -адреноблокаторов:

- Ортостатическая гипотензия.
- Тахикардия
- Головокружение, покраснение кожи, заложенность носа
- Аритмии
- Диарея
- Повышение секреции хлористоводородной кислоты желудка

Селективных α1-, α2 -адреноблокаторов:

- Эффект первой дозы
- Головокружение, головная боль, бессонница
- Слабость, тошнота
- Рефлекторная тахикардия
- Учащенное мочеиспускание

***

Классификация β-адреноблокаторов

Неселективные (β1+β2):

- А. без внутренней симпатомиметической активности –
- ***пропранолол (анаприлин), соталол, тимолол;***
- Б. с внутренней симпатомиметической активностью –
- ***пиндолол, окспренолол, алпренолол;***

Кардиоселективные (β1): .

- А. без внутренней симпатомиметической активности –
- ***атенолол, метопролол, бисопролол, небиволол, бетаксолол, талинолол;***
- Б. с внутренней симпатомиметической активностью – ***ацебутолол, практолол;***

Селективные (β2):

- ***– бутоксамин (butoxamine)***

β-адреноблокаторы

I. Неселективные β_1 β_2 –блокаторы

(в скобках – относительная «**сила**» блокатора - степень β1 блокады)

1. Без ССА (урежают ЧСС)

Пропранолол (1) – гипот., а/ангин., а/аритмич.

– англ. фармаколог Джеймс Уайт Блэк, 1964 г. (Нобелевская премия – 1988 г.)

Тимолол (6,0) + □синтез внутриглазн.жидкости

Соталол (0,3)

2. С ССА (частичные β_2-агонисты, не урежают ЧСС)

Пиндолол (6,0) + самая сильная ССА

Подчеркнуты – Жизненно Важные ЛС, зарегистрированные в РФ,

β-адреноблокаторы

II. Селективные β_1 - блокаторы

1. Без ССА (урежают ЧСС) - более селективны:

Бисопролол (10,3),

Небиволол (max.селективн.) – Небилет + □ синтез NO

Атенолол (1,0) – действует несколько суток, можно при ХПН,

Метопролол (1,0) – действует несколько часов,

Эсмолол (0,02)

2. С ССА (не урежают ЧСС) - менее селективны:

Целипролол (9,4) + вазодилататор, можно при ХПН,

Ацебутолол (0,3)

Фармакологические эффекты β-адреноблокаторов

- Гипотензивный.
- Антиангинальный
- Антиаритмический
- ***Глаз*** – снижение секреции внутриглазной жидкости. Не изменяется размер зрачка и аккомодация. Применяется при лечении глаукомы.

…….

- **ЦНС -** седация, сонливость, заторможенность, депрессивные сосотояния.
- Половая функция- снижение либидо, снижение потенции.

Фармакологические эффекты β-адреноблокаторов

Неселективные так же вызывают:

- Бронхоспазм
- Повышение тонуса матки
- Вазоконстрикция периферических сосудов
- Ингибируют гликогенолиз, что приводит к гипогликемии, особенно на фоне приема инсулина, но снижают чувствительность рецепторов периферичесих тканей к инсулину и могут вызывать гипергликемию у больных с сахарным диабетом II типа.
- Блокируют стимулированный липолиз и повышают содержание свободных жирных кислот, тригицеридов и отношение ЛПНП/ЛПВП (ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВН – липопротеины высокой плотности) в плазме.

ЭФФЕКТЫ

Основные эффекты	Основные механизмы развития терапевтических эффектов	Показания к применению
Антигипертензивный	Снижение сердечного выброса, восстановление барорецепторного деп-рессорного рефлекса, уменьшение секреции ренина (уменьшается синтез ангиотензина II)	Гипертоническая болезнь
Антиангинальный	Снижение частоты и силы сердечных сокращений — уменьшение работы сердца — в результате снижение пот ребности миокарда в кислороде	Стенокардия напряжения

ЭФФЕКТЫ (2)

1	2	3
Антиаритмический	Угнетение автоматизма синусного узла, автоматизма и проводимости атри овентрикулярного узла.	Наджелудочковые тахиарит-мии
	Угнетение автоматизма эктопических очагов	Экстрасистолии
Снижение внутри глазного давления	Уменьшение образования внутриглазной жидкости ресничным эпителием	Открытоугольная глаукома (тимолол, бетаксолол)

Эффекты β-адреноблокаторов:

Блокада β_1-адренорецепторов:

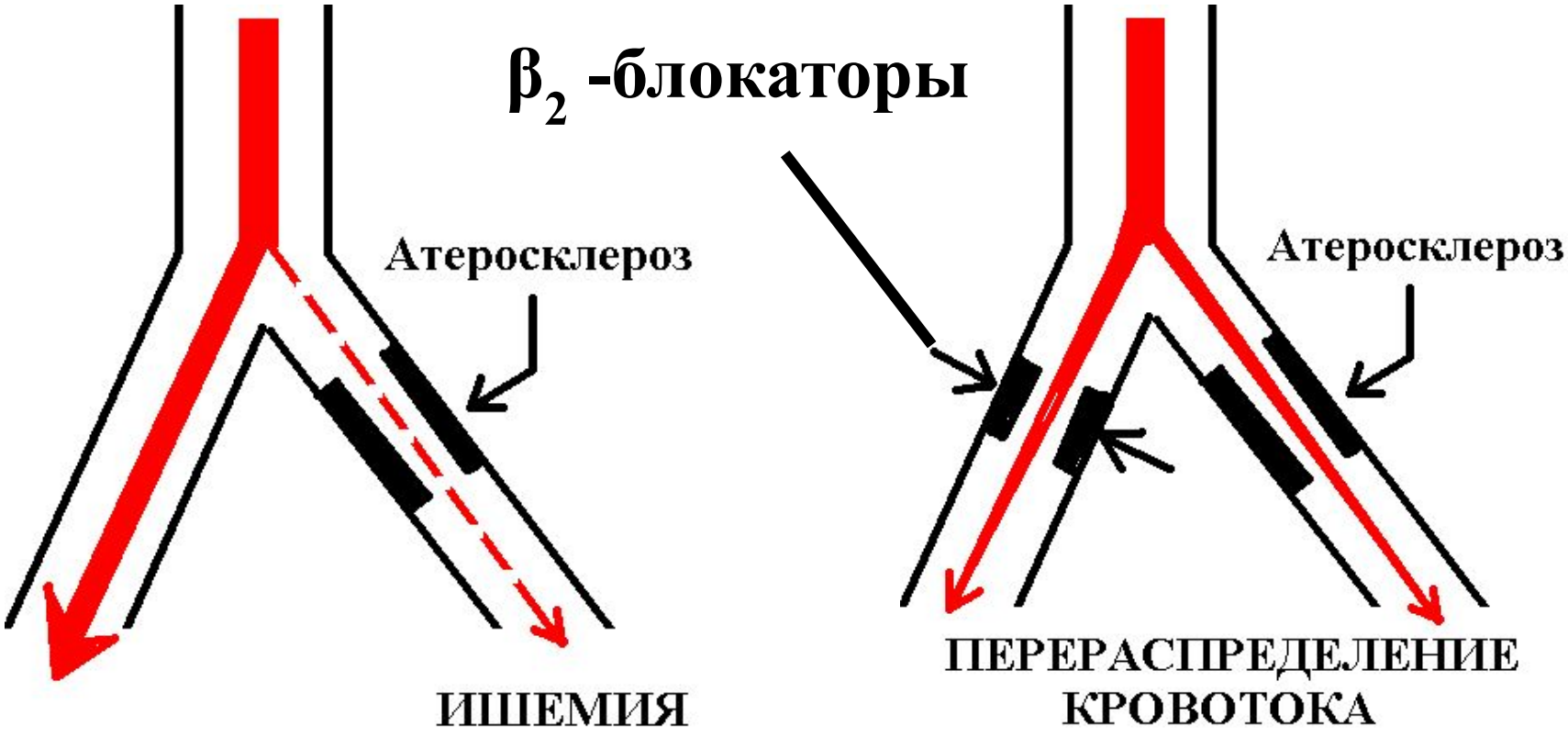
Уменьшение частоты и силы сердечных сокращений (уменьшение потребности миокарда в кислороде).

Блокада β_2-адренорецепторов:

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

Блокада β_2-адренорецепторов:

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



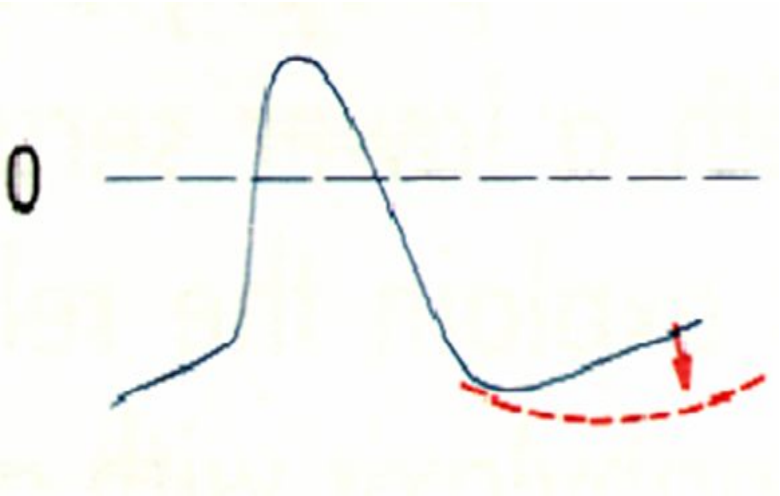
Фармакодинамика β-блокаторов

1. АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- Блокада β_1-рецепторов сердца:

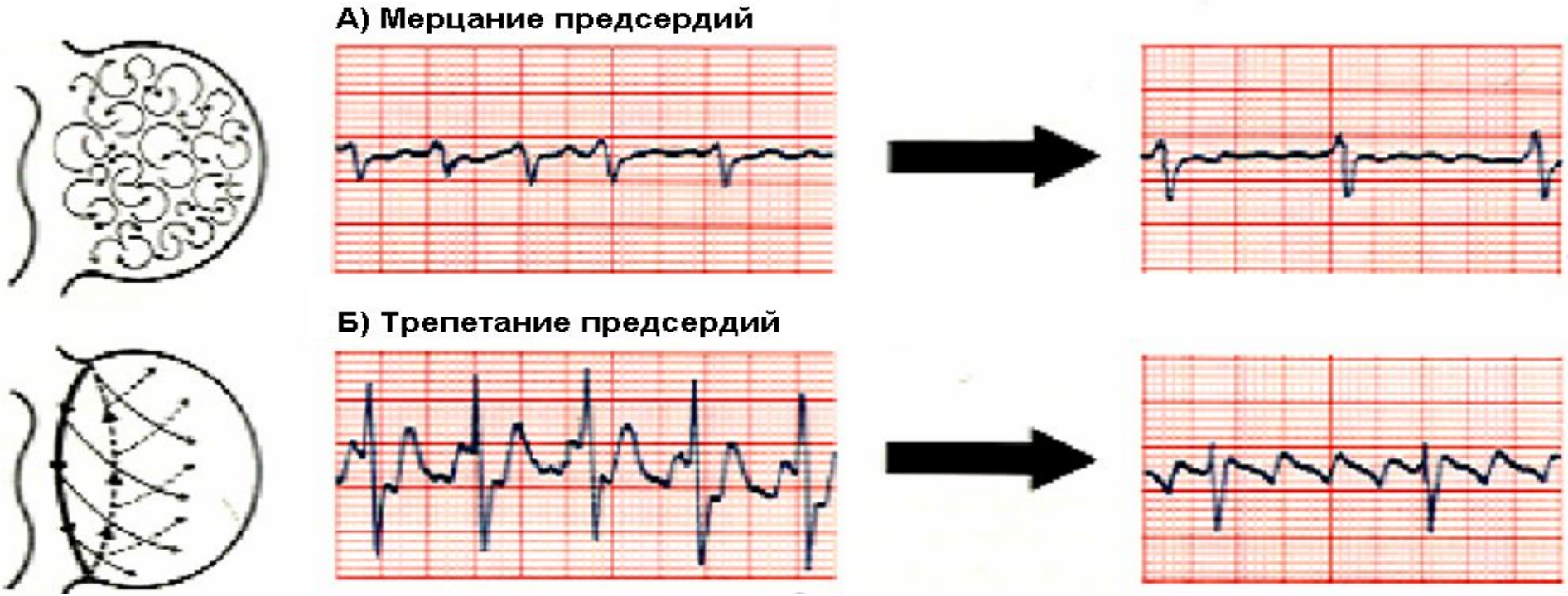
- Ускорение выходящего тока K^+

-Угнетение входящего тока Ca^{++}



- Замедление спонтанной диастолической деполяризации
- Ускорение реполяризации
- Замедление деполяризации в тканях с быстрым ответом (в высоких концентрациях)
- Замедление деполяризации и возрастание рефрактерных периодов в тканях с медленным ответом

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ББ: □ ЭРП АВУ и □ ЧСС



Доп.эффект - коррекция тахисистолического действия хинидина

2. АНТИАНГИНАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ББ:

- □ частоты и силы СС →
- □ потребности миокарда в О2 →
- □ повышение толерантности к физической нагрузке

3. <u>Гипотензивный эффект ББ</u>

 сердечного выброса

активности ренина плазмы→

ангиотензина II

 активность сосудодвигательного центра и симпатические влияния на сердце и сосуды

 влияние катехоламинов на β_2-АР (пресинаптические)→ выделение НА

 сердечного выброса→восстановление барорецепторного депрессорного рефлекса (который нарушен у гипертоников)

седативное действие

Применение β-блокаторов

1. **Артериальная гипертензия**
2. **Ишемическая болезнь и ХЗСН**
3. **Наджелудочковые аритмии**
   - Мерцание и трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии (замедление ритма желудочков)
   - Профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии и АВ-тахикардии при синдроме WPW
4. **Желудочковые аритмии**
   - Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ
   - Желудочковые аритмии при синдроме удлиненного QT
   - У постинфарктных больных с целью снижения риска фибрилляции (мерцания) желудочков и ВКС
5. **Тремор** (являются допингом. Запрещены ВАДА с 01.01.2007 г.)

Показания

- Артериальная гипертензия !
- Ишемическая болезнь сердца (лечение и профилактика) !
- Тахиаритмии !
- Глаукома (тимолол, проксодолол)
- Усиление родовой деятельности, остановка маточных кровотечений
- Профилактика некоторых форм тремора

***

Побочные эффекты ББ

1. Кардиальные

- Гипотензия
- Брадиаритмии (синусовая брадикардия, СА-блокада, АВ-блокада) < 50уд/мин
- Прогрессирование НК
- Синдром отмены (тахикардия, аритмия, гипотония, ишемия).

2. Внесердечные

- Усугубление бронхообструкции
- Синдром Рейно
- □ риска гипокалиемии при сахарном диабете I типа
- □ качества жизни на 13%: □ умственной работоспособности и импотенция

(при этом □ продолжительность жизни – до 25 лет при □ АД со 140/90 до 115/75)

Побочные эффекты ББ

- Гипотония.
- Брадикардия.
- Обострение хронических обструктивных легочных заболеваний, провоцирование обострения бронхиальной астмы.
- Гипогликемия на фоне введения препаратов инсулина.
- Гипергликемия у больных ИНЗСД.

Побочные эффекты ББ (2)

Нарушение профиля липидов в крови.

Кардиоселективные β-блокаторы и блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью не изменяют липидного профиля плазмы крови.

Инфаркт миокарда.

Полная блокада проводящей системы сердца.

Утомляемость и снижение работоспособности.

Нарушение периферического кровообращения.

Нарушения со стороны ЖКТ, ночные кошмары и другие.

Пропранолол - Propranolol

Показания: аритмии, АГ, ИБС, гипертрофическая кардиомиопатия, миокардиодистрофия, нейроциркуляторная дистония, тиреотоксикоз, цирроз печени, абстинентный синдром, мигрень (профилактика), слабость родовой деятельности.

Противопоказания: больным с синусовой брадикардией, неполной или полной АВ-блокадой, при выраженной право- и левожелудочковой СН, при БА и склонности к бронхоспазмам, сахарном диабете с кетоацидозом, беременности, нарушениях МЦР.

Нежелательно назначать пропранолол при спастическом колите.

Осторожность нужна при одновременном применении гипогликемических (понижающих уровень сахара в крови) средств (опасность гипогликемии /снижения уровня сахара в крови ниже нормы/). У больных СД лечение должно проводиться под контролем содержания глюкозы в крови.

Побочное действие - в виде тошноты, рвоты, диареи, брадикардии, слабости, головокружений; аллергические реакции (кожный зуд),

Меры предосторожности - при инфаркте миокарда, нарушении функции печени и почек.

Способ применения и дозы

Обычно внутрь (независимо от времени приема пищи).

Начинают (у взрослых) с дозы 20 мг (0,02 г) 3-4 раза в день.

При недостаточном эффекте и хорошей переносимости постепенно повышают дозу на 40-80 мг в сутки (с промежутками 3-4 дня) до обшей дозы 320-480 мг в сутки (в отдельных случаях до 640 мг) с назначением равными дозами в 3-4 приема.

Отмену препарата производят постепенно.

Условия хранения

Список Б. В защищенном от света месте.

Срок годности

табл. : 5 лет

Форма выпуска

Таблетки по 0,01 и 0,04 г (10 и 40 мг); 0,25% раствор в ампулах по 1 мл.

ПРОПРАНОЛОЛ
(Анаприлин, Обзидан)

Показания:

1. Гипертоническая болезнь
2. Стенокардия напряжения
3. Аритмии
4. Тиреотоксикоз (снижение ЧСС)
5. Мигрень
6. Глаукома

ПРОПРАНОЛОЛ

Противопоказания:

1. Бронхиальная астма
2. Нарушение АВ проводимости
3. Сердечная недостаточность
4. Артериальная гипертензия
5. Заболевания периферических сосудов

ТИМОЛОЛ

В офтальмологии:

Снижение внутриглазного давления

(Арутимол, Офтан тимолол)

ПИНДОЛОЛ, ОКСПРЕНОЛОЛ

Оказывают слабое стимулирующее действие на β1- и β2-адренорецепторы, так как по существу являются не блокаторами, а частичными агонистами

на фоне повышенного влияния симпатической иннервации действуют подобно истинным β-адреноблокаторам

применяют при

- гипертензии,
- стенокардии.

Не вызывают выраженной брадикардии.

в меньшей степени влияют на тонус бронхов, периферических сосудов и действие гипогликемических средств

МЕТОПРОЛОЛ (6-8ч) (Беталок, Эгилок)

Показания: см. Пропранол

Действует 6-8ч.

Внутрь, в/в

АТЕНОЛОЛ

Показания:

1. Гипертоническая болезнь
2. Стенокардия напряжения
3. Аритмии

Действует до 24 ч

Плохо проникает через ГЭБ, не действует на ЦНС

БЕТАКСОЛОЛ (до 36ч)

Показание:

Гипертоническая болезнь

В виде глазных капель – **Бетоптик**

Открытоугольная глаукома

α и β-адреноблокаторы

«Гибридные адреноблокаторы», β1, β2, α1-АБ, (β>α)

Карведилол (10) - Дилатренд - β1, β2, α1-АБ + БКК

Классиф. ВКНЦ – неселективный ББ без ВСА (в а/аритмических дозах)

Эффективнее пропранолола при АГ, ИБС и СН

Лабеталол (Трандат) – β1, α1-АБ + β2-АМ

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

Проксодолол β1, β2, α1-АБ + миотропный спазмолитик

При АГ, ИБС, глаукоме. Противопоказан при СН

Урапидил (Эбрантил) - β1, β2, α1-АБ + α2-АМ + 5-$ГТ_{1А}$-М

При АГ и СН

Карведилол - Carvedilol

Показания: АГ, ИБС, ХСН.

Противопоказания: гиперчувствительность, декомпенсированная СН (IV ФК), выраженная брадикардия, AV блокада II-III степени, синоатриальная блокада, синдром слабости синусного узла, шок, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, тяжелые поражения печени, беременность, кормление грудью (на период лечения необходим отказ от грудного вскармливания), детский и юношеский возраст (до 18 лет).

Побочное действие: головокружение, головная боль, слабость, синкопальные состояния (редко и, как правило, только в начале лечения), расстройства сна, депрессия, парестезии, брадикардия, нарушение AV проводимости, постуральная гипертония, отеки, ухудшение периферического кровообращения, прогрессирование сердечной недостаточности, острая почечная недостаточность, заложенность носа, бронхоспастические реакции, тошнота, боли в животе, диарея, обстипация, рвота, боли в конечностях, ксерофтальмия, повышение уровня трансаминаз в крови, тромбоцитопения, лейкопения, гипергликемия, увеличение массы тела, кожные аллергические высыпания.

Взаимодействие: с сердечными гликозидами или дилтиаземом - возможно замедление AV проводимости. Увеличивает содержание дигоксина в сыворотке крови. Анестетики усиливают отрицательный инотропный и гипотензивный эффекты карведилола. Фенобарбитал, рифампицин ускоряют метаболизм и снижают концентрацию в плазме. Диуретики и ингибиторы АПФ потенцируют гипотонию. Несовместим с в/в введением антагонистов кальция.

Меры предосторожности: с осторожностью следует применять у лиц пожилого возраста (назначаются половинные дозы), при сахарном диабете (маскирует клинические проявления гипогликемии), недавнем ухудшении течения сердечной недостаточности.
Во всех случаях лечение начинают низкими дозами с последующим медленным подбором их до эффективной.
При прогрессировании сердечной недостаточности на фоне лечения рекомендуется увеличить дозу диуретиков, а при почечной недостаточности дозу регулируют в зависимости от функционального состояния почек.
Для предотвращения развития синдрома отмены дозу следует снижать постепенно.
При комбинированной терапии сердечной недостаточности в случае выраженного понижения АД рекомендуется первоначально снизить дозу диуретиков или ингибиторов АПФ.
В период лечения исключается употребление алкоголя. С осторожностью назначают пациентам, работа которых связана с необходимостью повышенного внимания и скорости реакции.

Способ применения и дозы:
Внутрь. При артериальной гипертензии - 25-50 мг 1 раз в сутки (начальная доза в первые 2 суток может составлять 12,5 мг), при стенокардии - по 25-50 мг 2 раза/сутки, при хронической сердечной недостаточности - по 12,5-25 мг 2 раза/сутки (максимально - до 100 мг/сут).

ЛАБЕТАЛОЛ (8-12ч)

- Блокада α1-адренорецепторов – расширение периферических сосудов и снижение общего периферического сопротивления
- Блокада β1– снижение частоты и силы сердечных сокращений
- Блокада β2– повышение тонуса бронхов

Основное показание: Гипертоническая болезнь

При кризах в/в.

Симпатолитики

это ЛВ, □ количество НА, выделяющегося в окончаниях симпатических нервов, и тормозящие таким образом передачу адренергического возбуждения.

Симпатолитики обычно не влияют на адренорецепторы

Важнейшие представители:

Резерпин (Reserpine) – Рауседил (комб.: Адельфан, Кристепин, Трирезид)

Гуанетидин (Guanethidine) – Октадин (таб. 0,025), Изобарин, Исмелин

Раунатин - Раувазан (таб. 0,001-0,0025),

Бретилия тозилат - Орнид

Симпатолитики

Тормозят передачу возбуждения с окончаний постганглионарных адренергических волокон на эффекторные органы путем уменьшения количества медиатора норадреналина в варикозных утолщениях

РЕЗЕРПИН (алкалоид раувольфии)

Нарушает депонирование норадреналина и дофамина в везикулах -> Истощение запасов норадреналина в окончаниях адренергических волокон -> Нарушение передачи возбуждения в адренергических синапсах => Расширение сосудов, уменьшение сердечного выброса => СНИЖЕНИЕ АД

Входит в состав комплексных препаратов: Адельфан, Бринердин

Резерпин – пр.индола, один из 50 алкалоидов корня лианы Rauwolfa Serpentina

В Др.Индии (Аюрведа -при укусах змей, бессоннице, АГ). 1582 г. – описал немецкий ботаник Леонард Раувольф. 1931 г. – в IMJ описан антипсихотический и гипотензивный эффект этого корня.

1. <u>В гипотензивных дозах</u> (1-2,5 дмг) – методом пассивной диффузии депонируется в гранулах адренергических везикул

Эффект – через 2-3 недели (при в/в – через 2-4 часа), действует до образования новых везикул (2 недели):

А. Необратимо вытесняет из везикул НА и ДА (□ синтез НА),

Б. Тормозит обратный захват НА и ДА везикулами (□ содержание),

В. НА и ДА в аксоплазме медленно инактивируются МАО,

Г. □ выделение НА в ответ на нервные импульсы - □ АД,

Д. Обладает свойствами миотропного спазмолитика – также □АД.

2. <u>В 2-3 раза >□дозах</u>: □ высвобождение <u>ВСЕХ КА</u> (НА, ДА, <u>5-ГТ</u>) из гранул пресинаптических нервных окончаний:

А. Дальнейшее □ адренергических влияний на ЦНС, сердце, сосуды, хромаффинную ткань надпочечников – □ $V_{серд.}$ и ОПСС,

Б. □ почечный кровоток - □ активность ренина в плазме,

Б. Оказывает седативное и антипсихотическое (медленное) действие.

Показания к применению резерпина

Внутрь - мягкая и умеренная АГ, в т.ч. при тиреотоксикозе

В/м и в/в – при гипертоническом кризе (сейчас это не используется).

Способ применения и дозы

Внутрь в виде таблеток (**после еды**).

Дозы и длительность лечения подбирают индивидуально.

Побочное действие

Гиперемия (покраснение) слизистых оболочек глаз,
кожные высыпания, **диспепсия** (расстройства пищеварения),
брадикардия (редкий пульс), слабость, головокружение, одышка.
У пожилых - чувство тревоги, **депрессия (до суицида)**, бессонница,
явления паркинсонизма - нарушения координации движений с □ их объема и тремором (дрожанием).

Противопоказания

Тяжелые органические заболевания ССС,
язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и 12-перстной кишки,
заболевания почек с нарушением функции (ОПН, ХПН).

Раунатин – амбулаторное ЛС, сумма алкалоидов раувольфии:
резерпин + аймалин (противоаритмик) + йохимбин (α_2-АБ).
При приеме внутрь - слабое гипотензивное и противоаритмическое д-е.

Гуанетидин- стереоструктурный аналог НА («ложный медиатор»)
Действует также длительно (эффект – через 2-3 дня), ухудшает МЦР в почках, печени и мозге, задерживает Na^+ и воду (нужны диуретики), «госпитальное» ЛС.

Механизмы действия:
1. Как и резерпин - захватывается симпатическими нервными окончаниями с помощью системы реаптейка НА, проникает в везикулы и вытесняет оттуда НА, разрушаемый МАО.
2. **Блокирует Ca^{2+} каналы** пресинаптической мембраны – нарушает выделение НА в синаптическую щель.
3. **В больших дозах** – блокирует Н-ХР вегетативных ганглиев.
Показания - тяжелая злокачественная АГ (с мониторингом АД).

Побочные эффекты:
тяжелый ортостатический коллапс (у пожилых в жару, с алкоголем, с физич.нагрузкой) – надо лежать 2-3 ч. после приема внутрь; головокружение; □ желудочной секреции; □ парасимпатического тонуса (миоз, бронхоспазм, брадикардия, понос); импотенция.
Противопоказания:
феохромоцитома (□АД при □ выброса Адр.), БА, СН, АВБ, ХПН.