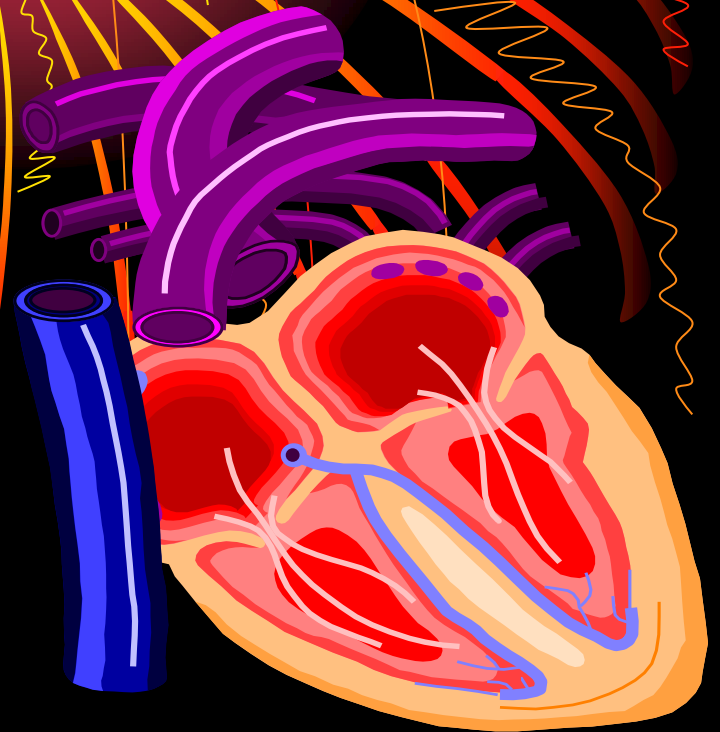


Адреноблокаторы, симпатолитики и дофаминоблокато ры



Классификация адреноблокаторов

α -адреноблокаторы

A. α_1, α_2 -

неселективные

- fentolamină
- fenoxibenzamină
- nicergolină
- proroxan
- dihidroergotamină
- dihidroergotoxină
- tropodifen
- butiroxan etc

B. α_1 –

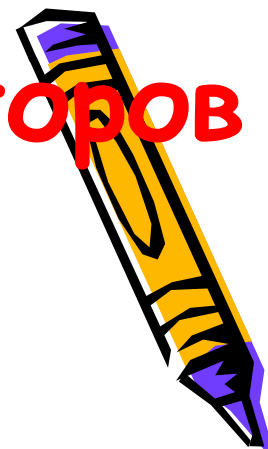
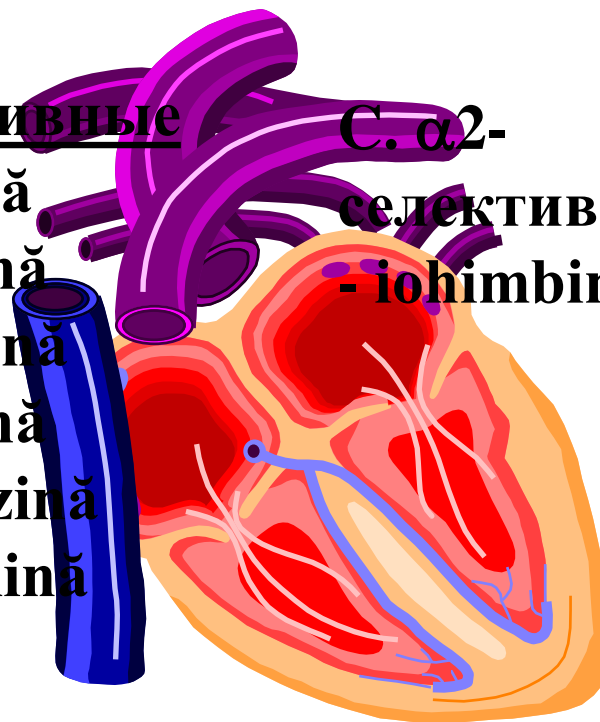
селективные

- prasosină
- terazosină
- doxasosină
- alfuzosină
- tamsulozină
- indoramină

C. α_2 -

селективные

- iohimbină



V. Бета-адреноблокаторы

β -АБ- неселективные

а) без ВСА

- propranolol
- nadolol
- sotalol
- timolol
- clorpropranolol

б) с ВСА

- oxprenolol
- bopindolol
- pindolol
- alprenolol

с) сосудорасширяющим действием

- carvedilol
- carteolol

β -АБ-селективные

а) без ВСА

- betaxolol
- bisoprolol
- esmolol
- flestolol

б) с ВСА

- acebutolol
- practolol
- metoprolol
- atenolol
- talinolol

с) судорасширяющим действием

- nebivolol
- celiprolol
- bevantolol

Классификация адреноблокаторов



- III. $\alpha\beta$ -АБ

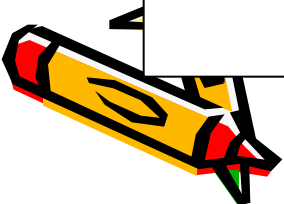
- labetalol
- carvedilol
- proxodolol

IV. симпатолитики

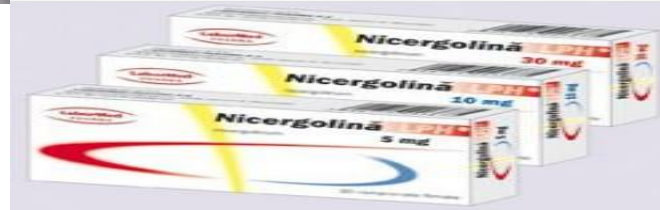
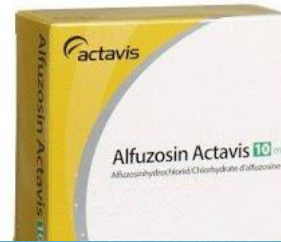
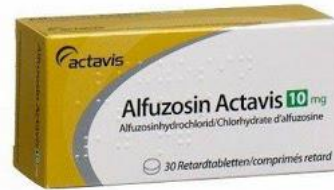
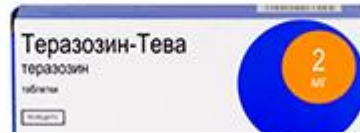
- Rezerpină (raunatină)
- guanetidină(octadină)
- Bretiliu (ornid)
- Metildopa (dopegit)

V. дофаминоблокаторы

- clorpromazină (aminazină)
- levomepromazină (tizercină)
- droperidol
- metoclopramidă (cerucal)
- domperidon



Алфа-адреноблокаторы



Классификация альфа-адреноблокаторов



А. α_1, α_2 - неселективные:

- **неконкурентные** - fenoxibenzamină
- **конкурентные** – fentolamină, tolazolina, proroخان, tropodifen, butiroخان
- **нейролептики** – clorpromazina, droperidol, levomepromazina
- **Алкалоиды спорыньи**–dihidroergotamină, dihidroergotoxină
- **Церебральные вазодилататоры**- nicergolină

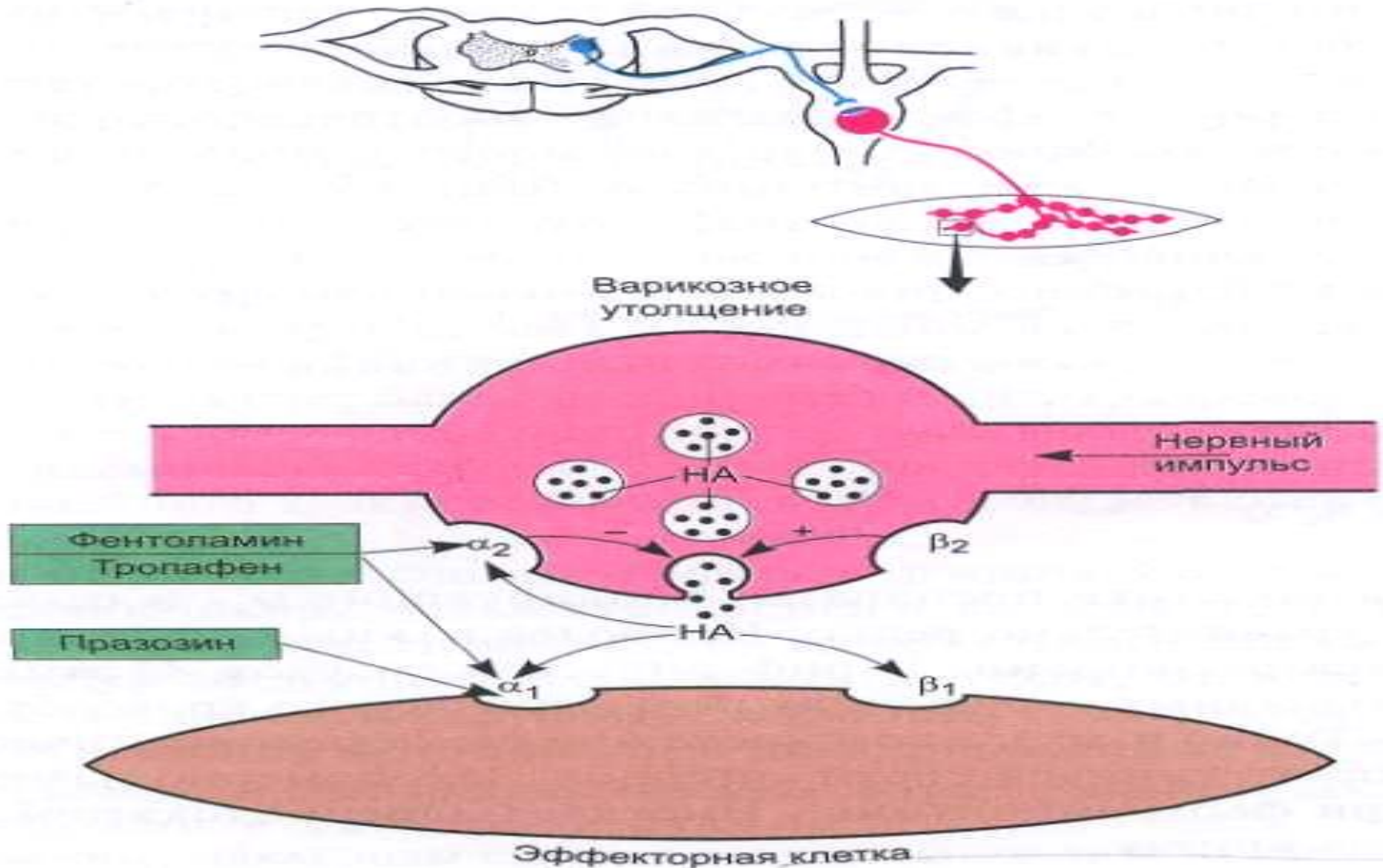
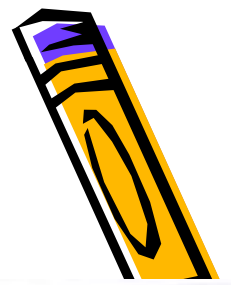
В. α_1 -селективные:

- prasosina., terasosina, doxasosina, alfusosina, tamsulosina;

С. α_2 -селективные: iohimbina



Локализация действия α -адреноблокаторов



Alfa-adrenoblocantele

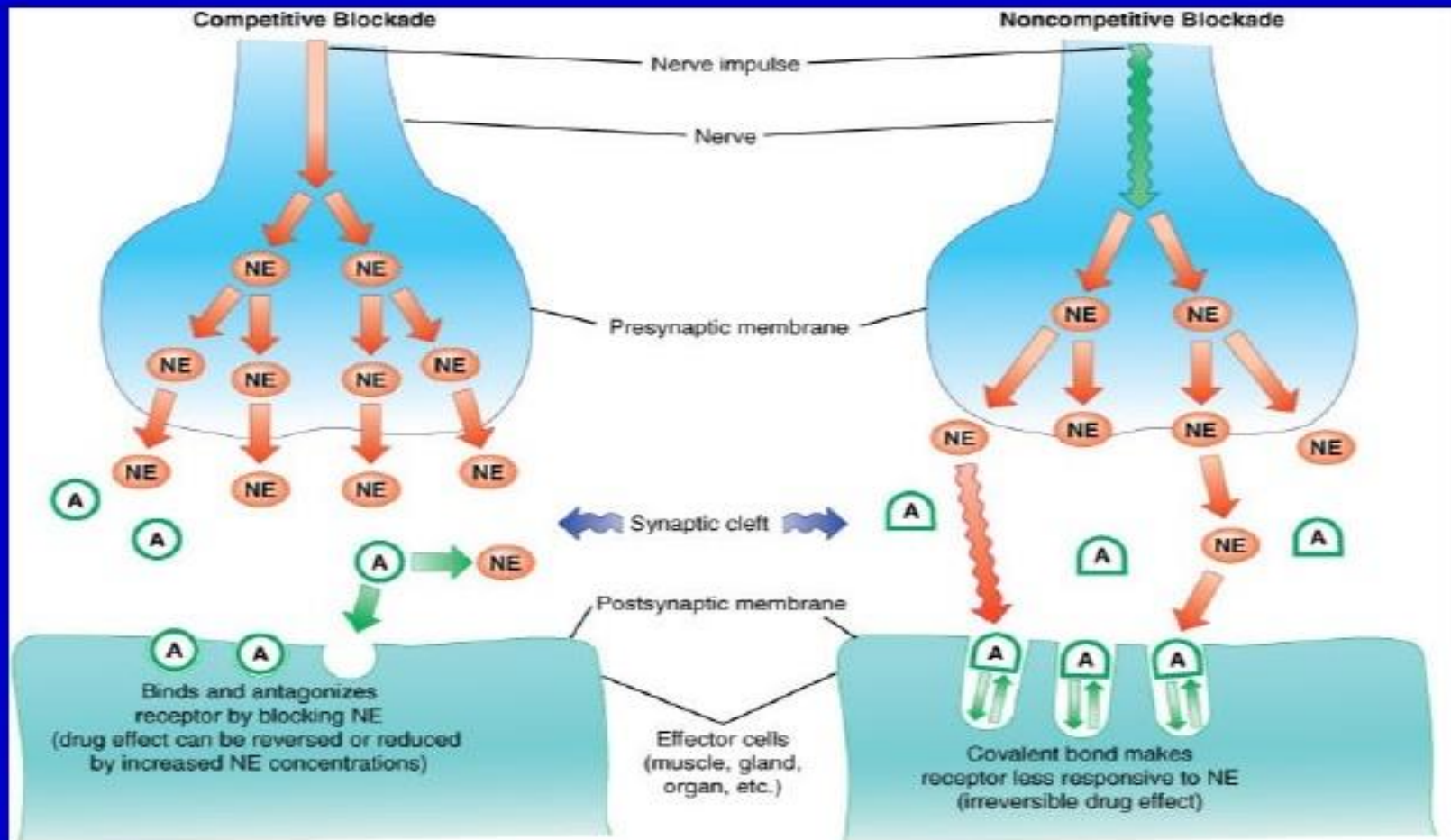
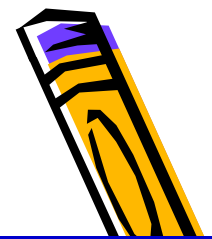
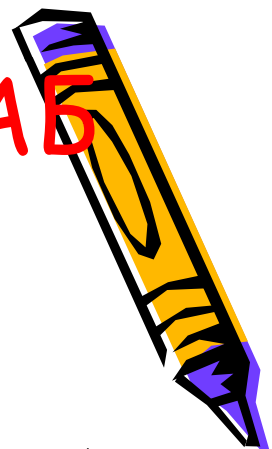


Fig. 18-1. Mechanisms for α -adrenergic competitive and noncompetitive blockade by α -blockers. A, α -blocker; NE, norepinephrine.

Mosby items and derived items © 2007, 2005, 2002 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

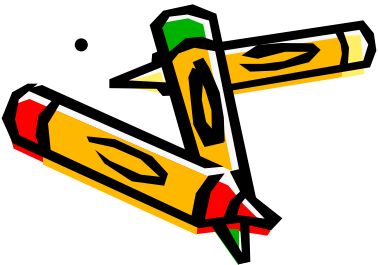
Фармакодинамика фльфа-АБ

- Расширение артерий и вен, → ↓ ОПСС и ↓ АД;
- Улучшение микроциркуляции;
- Рефлекторная тахикардия → ↓ АД и ↑ освобождения катехоламинов из пресинаптической мембраны за счет блокады пресинаптических α_2 -рец.;
- α_1 -АБ селективные реже вызывают рефлекторную тахикардию → ↓ АД;
- Непрямое действие на сердце ↓ ОПСС, ↓ преднагрузки и давления в малом круге, ↓ постнагрузки → ↓ нагрузки на сердце и потребности миокарда в кислороде;
- Бронхолитическое действие (расслабление преальвеолярных сфинктеров, а также ↑ чувствительности β_2 -рец.);
- Расслабление сфинктеров ЖКТ и мочевого пузыря;
- ↓ концентрации атерогенных липопротеидов при длительном применении

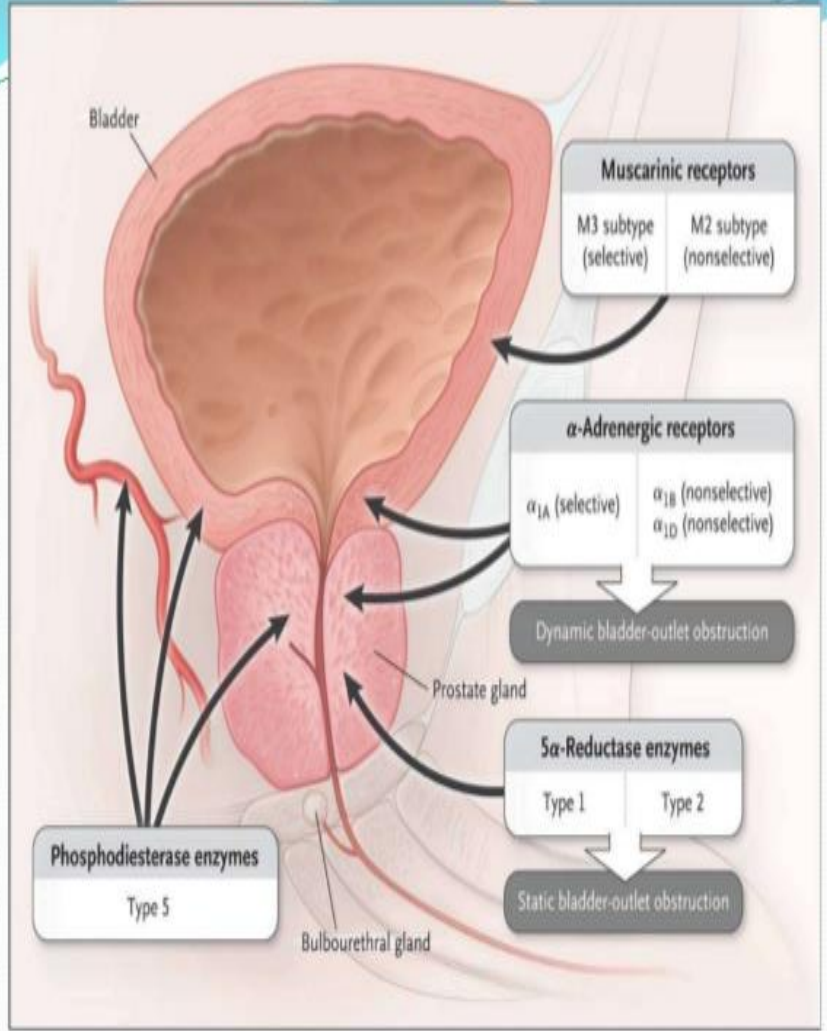
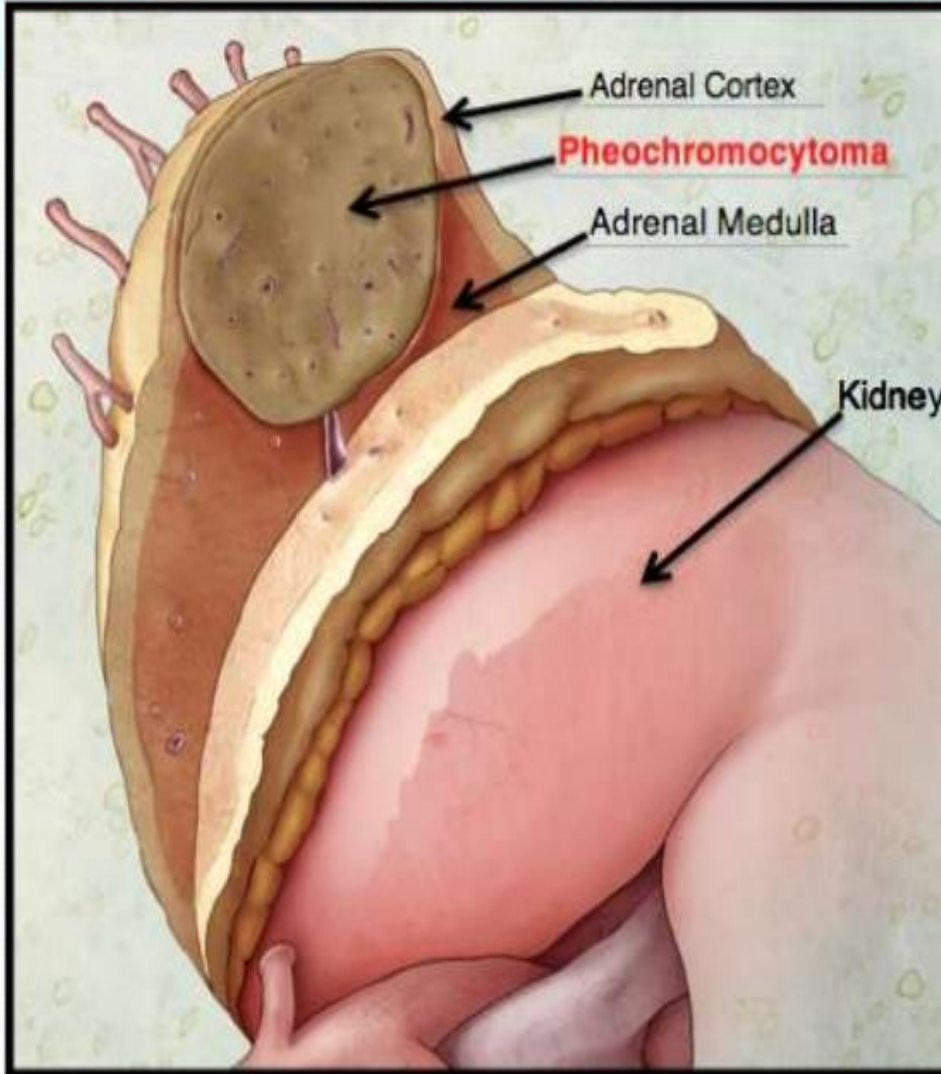
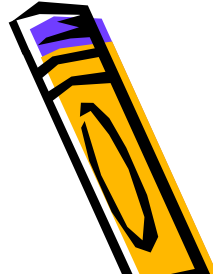


Показания Альфа-АВ

- **Гипертоническая болезнь (преимущественно $\alpha 1$ -АБ);**
- **Купирование гипертонических кризов;**
- **Лечение травматического, кардиогенного, ожогового шока (только после нормализации АД);**
- **Диагностика, лечение и подготовка к оперативному лечению больных с феохромоцитомой;**
- **Острая и хроническая сердечная недостаточность (преимущественно $\alpha 1$ -АБ);**
- **Отек легких с повышенным давлением в малом круге;**
- **Трофические язвы голени;**
- **Профилактика и лечение тромбозов;**
- **Эндартерииты, болезнь Рейно;**
- **Комплексное лечение послеоперационной атонии кишечника;**
- **Остановка маточных кровотечений в послеродовом периоде;**
- **Комплексное лечение бронхиальной астмы;**
- **Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (преимущественно $\alpha 1$ -АБ).**



Показания Альфа-АВ



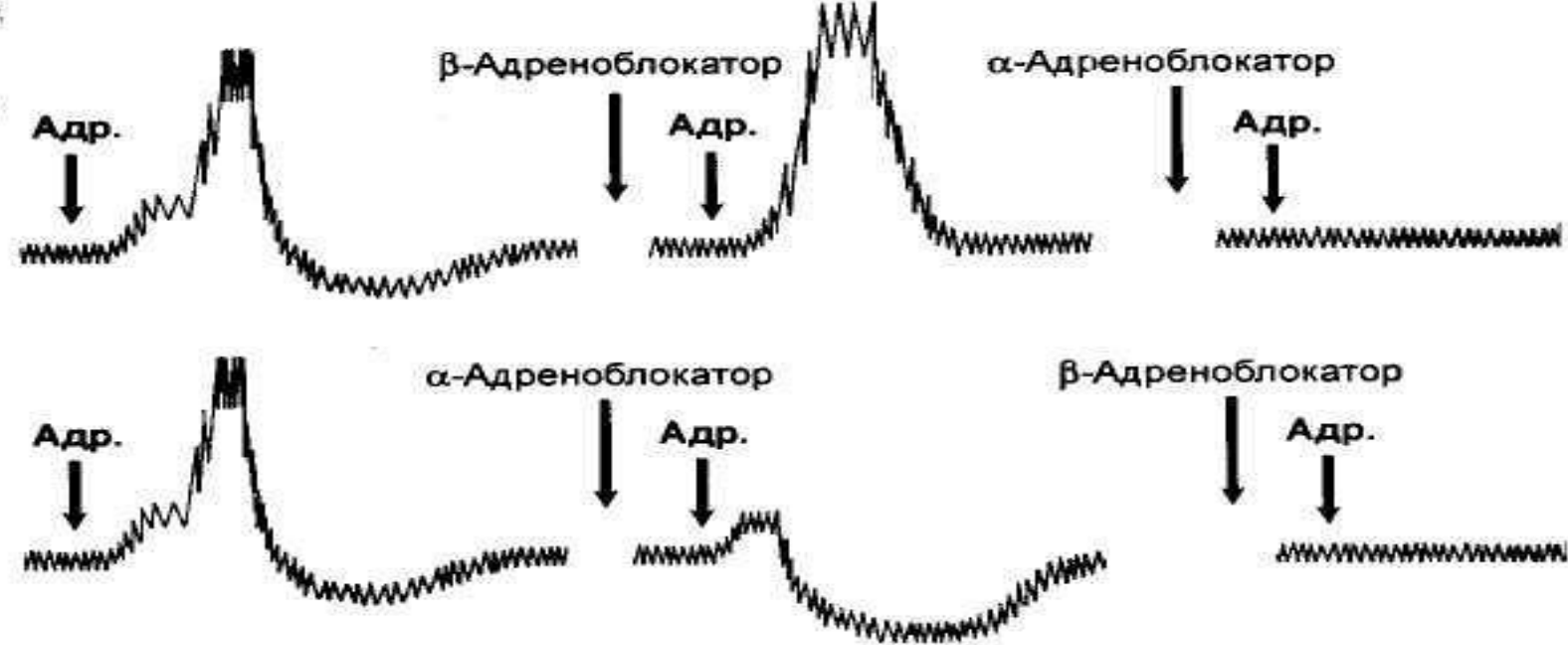


Рис. 21. Влияние адреналина на артериальное давление на фоне α - и β -адреноблокаторов. Адр. – адреналин.

Эссенциальная гипертензия

Фентоламин



Феохромоцитома

Фентоламин



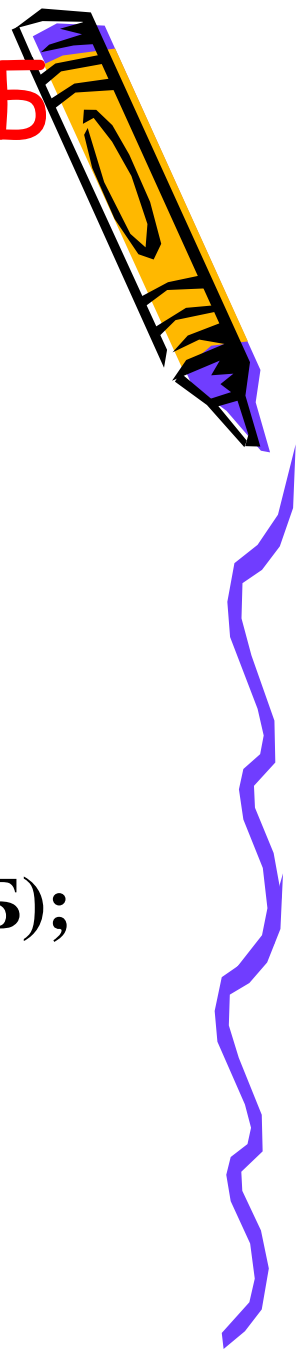
Фентоламин

Адреналин



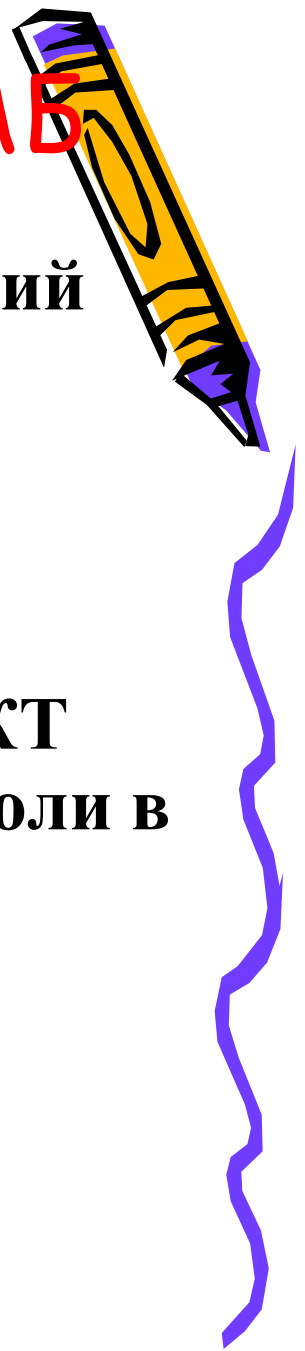
Противопоказания Альфа-АБ

- Органические поражения сердца;
- Гастриты и язва желудка и 12-кишки (с осторожностью);
- Инфаркт миокарда, стенокардия;
- Артериальная гипотензия;
- Нарушения мозгового кровообращения;
- Митральный и аортальный стеноз ($\alpha 1$ -АБ);
- Легочная эмболия ($\alpha 1$ -АБ);
- Повышенная чувствительность



Побочные эффекты Альфа-АБ

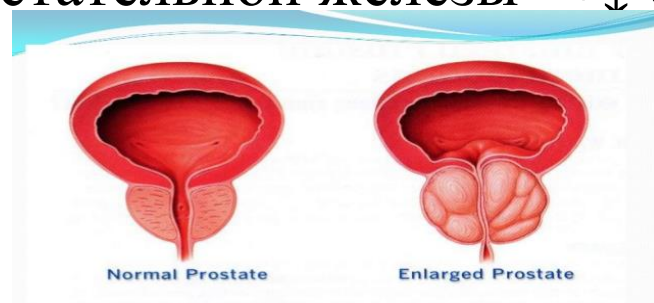
- Артериальная гипотензия и ортостатический коллапс;
- Постуральные эффекты: головокружение, головные боли, сонливость, слабость
Рефлекторная тахикардия;
- Повышение перистальтики и секреции ЖКТ (тошнота, рвота, понос, обострение язвы, боли в животе);
- гипогликемия;
- Эффект “первой дозы” ($\alpha 1$ -АБ);



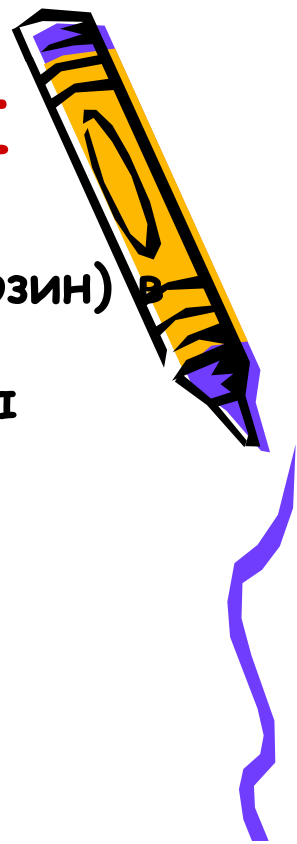
ФАРМАКОДИНАМИКА $\alpha 1$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ



- дилатация артерий и вен \rightarrow \downarrow ОПСС и АД.
- может развиваться рефлекторная тахикардия,
- вызывают небольшое, но достоверное снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и особенно триглицеридов (до 30%), одновременно повышая содержание ЛПВП.
- при длительном применении приводят к \downarrow уровня гликемии и инсулина вследствие повышения чувствительности тканей к глюкозе и инсулинзависимой утилизации глюкозы тканями
- расслабление мышечного тонуса уретры ($\alpha 1c$ -рец.) \rightarrow \downarrow мышечного тонуса уретры \rightarrow \downarrow сопротивления току мочи и улучшению мочеиспускания у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.
- неспецифическая блокада $\alpha 1c$ -рец. вызывает дозо-зависимое расслабление мускулатуры предстательной железы \rightarrow \downarrow ее гиперплазию.



Альфа-1-адреноблокаторы

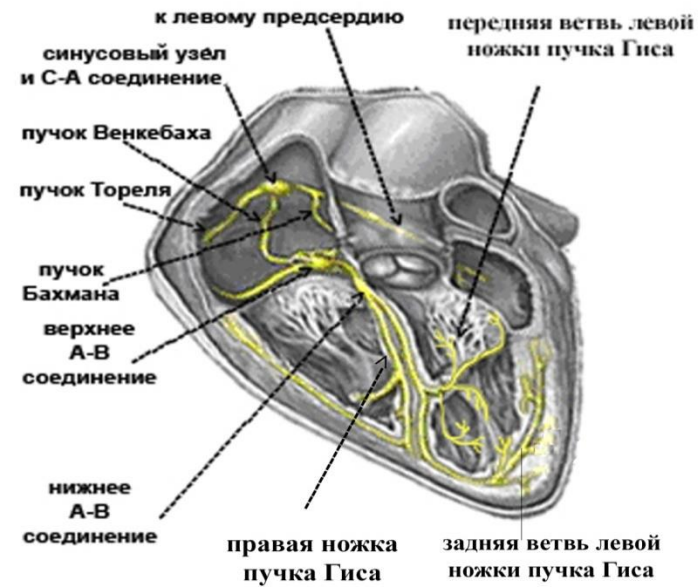
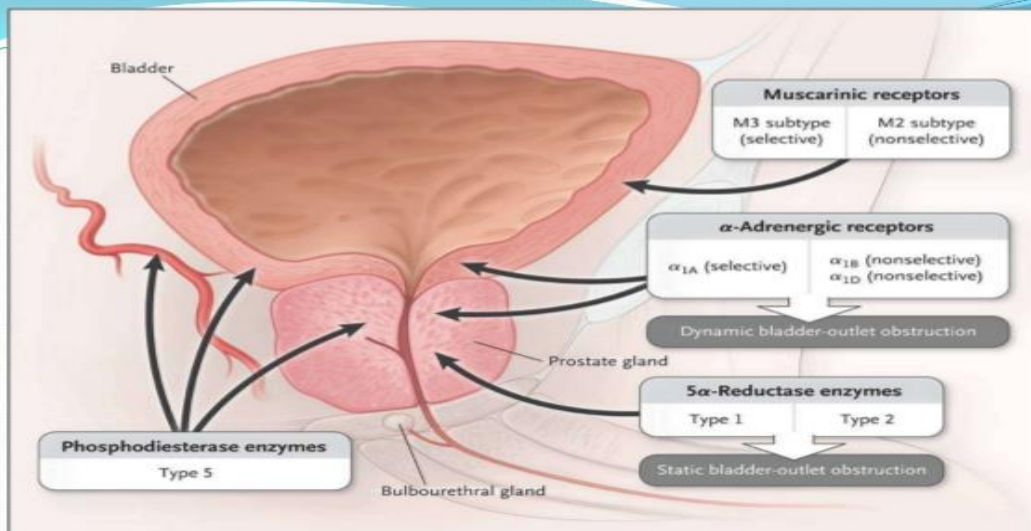


Показания:

- Гипертоническая болезнь (празозин, теразозин, доксазозин) в качестве препаратов 2 ряда,
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы (альфузозин, тамсулозин).
- Нарушения периферического кровообращения

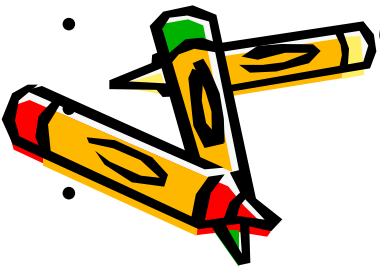
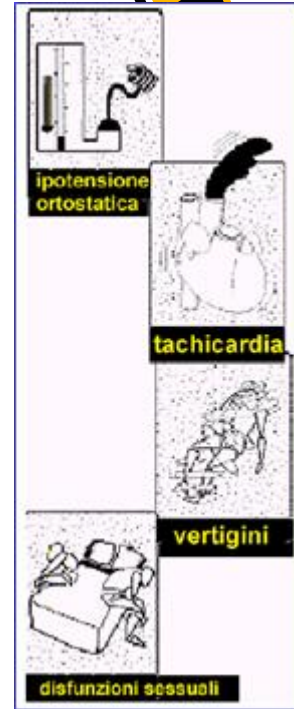
Противопоказания:

- гиперчувствительность, Артериальная гипотензия,
- Митральный и аортальный стеноз ($\alpha 1$ -АБ);
- Легочная эмболия ($\alpha 1$ -АБ); беременность (категория C), кормление грудью, детский возраст.



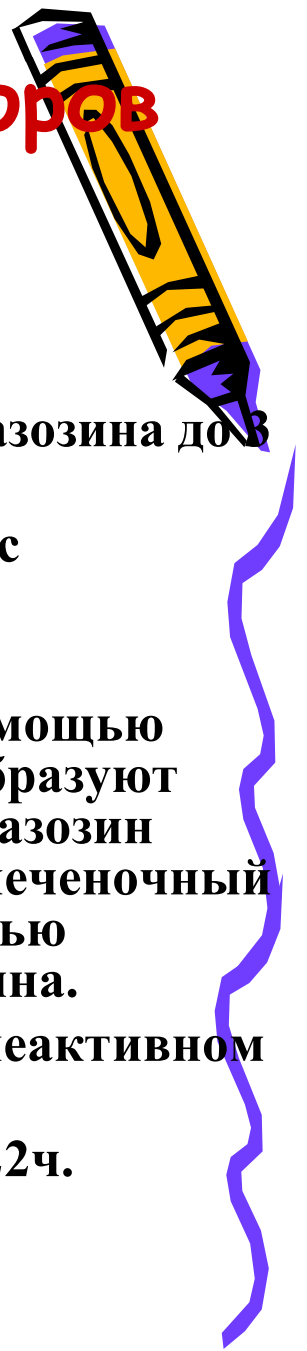
Побочные эффекты α_1 -адреноблокаторов

- Постуральная гипотензия и ортостатический коллапс, чаще после приема первой дозы празозина, чем terazозина и доксазозина, (эффект «первой дозы»)
- постуральные эффекты - головокружение, головная боль, сонливость, усталость,
- Резкий вазодилатирующий эффект может быть причиной обострения ИБС и стенокардии.
- Отеки, отек слизистой носа (заложенность носа, явления ринита).
- Рефлекторная тахикардия
- синдром отмены при прекращении приема α_1 -АБ
- быстрое развитие толерантности

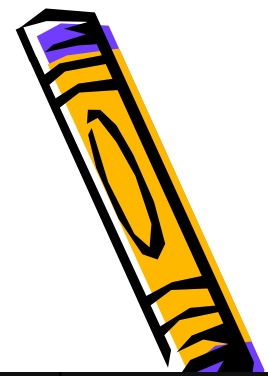


Фармакокинетика α_1 -адреноблокаторов

- являются липофильными препаратами. .
- хорошо и полностью всасываются после приема внутрь;
- биодоступность составляет 50-90%.
- Время достижения максимальной концентрации от 1 ч у празозина до 3 ч у доксазозина,
- связываются с белками плазмы (90-99%), преимущественно с альбуминами и α_1 -кислым гликопротеином
- имеют большой объем распределения ()
- подвергаются активной печеночной биотрансформации с помощью микросомальных ферментов (цитохрома P450), некоторые образуют активный метаболит (празозин) гипотензивном действии. Празозин имеет высокий печеночный клиренс (в т.ч. пресистемный), печеночный клиренс доксазозина и теразозина не коррелирует со скоростью печеночного кровотока и значительно меньше, чем у празозина.
- Экскретируются преимущественно с желчью (более 60%) в неактивном виде;.
- $T_{1/2}$ у празозина 2-3 ч., у теразозина -12ч, доксазозина – 19-22ч.



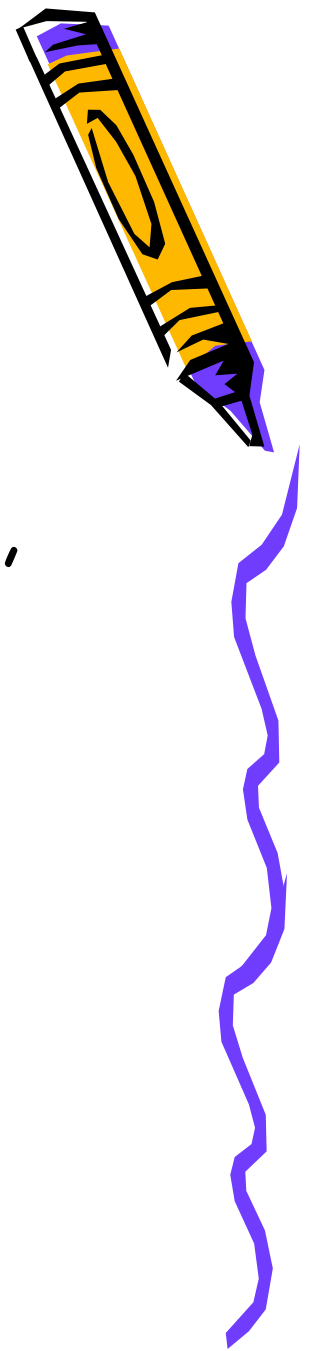
Сравнительная фармакокинетика α_1 -адреноблокаторов



Препарат	Биодоступность (%)	Связь с белками (%)	T_{max} (ч)	Время максимального действия (ч)	Длительность действия (ч)	Биотрансформация в печени	$T_{1/2}$ (ч)	Элиминация желчь/почка (% в неизменном виде)
Празозин	50–85	97	1–3	2–4	7–10	+* (активные метаболиты)	2–3	90 (5–11%)/6–10
Теразозин	90	90–94	1	2–3	24	+ (активный метаболит)	12	60 (20%)/40(10%)
Доксазозин	65	98–99	1,5–3,6	5–6	24	+ (активные метаболиты)	19–22	63–65 (5%)/9

Альфа-2-АБ йохимбин

- Сердечно-сосудистые эффекты - центральные и периферические;
- Блокирует и рецепторы серотонина, дофамина;
- Увеличивает выделение АДГ;
- Усиливает половую активность;
- Применение: депрессия, ожирение



Бета-адреноблокаторы



Атенолол

Бисопролол

Небиволол

NADOLOL 40MG TAB



YELLOW ROUND SCORED TABLET (M 171)



Пропранолол
Актавис 20 mg табл
Пропранололов гидрохлорид



Сотагексал Таблетки 80 мг

Действующее вещество: сотагол (Sotagal) 80 мг
Антиаритмическое средство

β_1 - β_2

адреноблокаторы

Метопролол



Небилет®

Небиволол гидрохлорид · Блокатор β -рецепторов

14 таблеток · Для приема внутрь

BERLIN-CHEMIE
MUNICH GROUP

Пропранолол



таблетки
Метопролол-Акри®
МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТ
 β_1 -адреноблокатор селективный

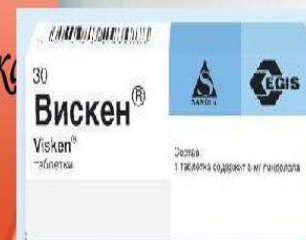


PROPRANOLOL - HCl
40 mg



Тимолол
ТИМОЛОЛ-АКОС
КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
0,5%

Тимолол
ТИМОЛОЛ-АКОС
КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
0,25%



30
Вискен®
Visken®
таблетки



Состав: 1 таблетка содержит 6 мг гандолато



Сотагексал Таблетки 160 мг

Действующее вещество:
прохлорид 160 мг

антиаритмическое
средство

20 таблеток



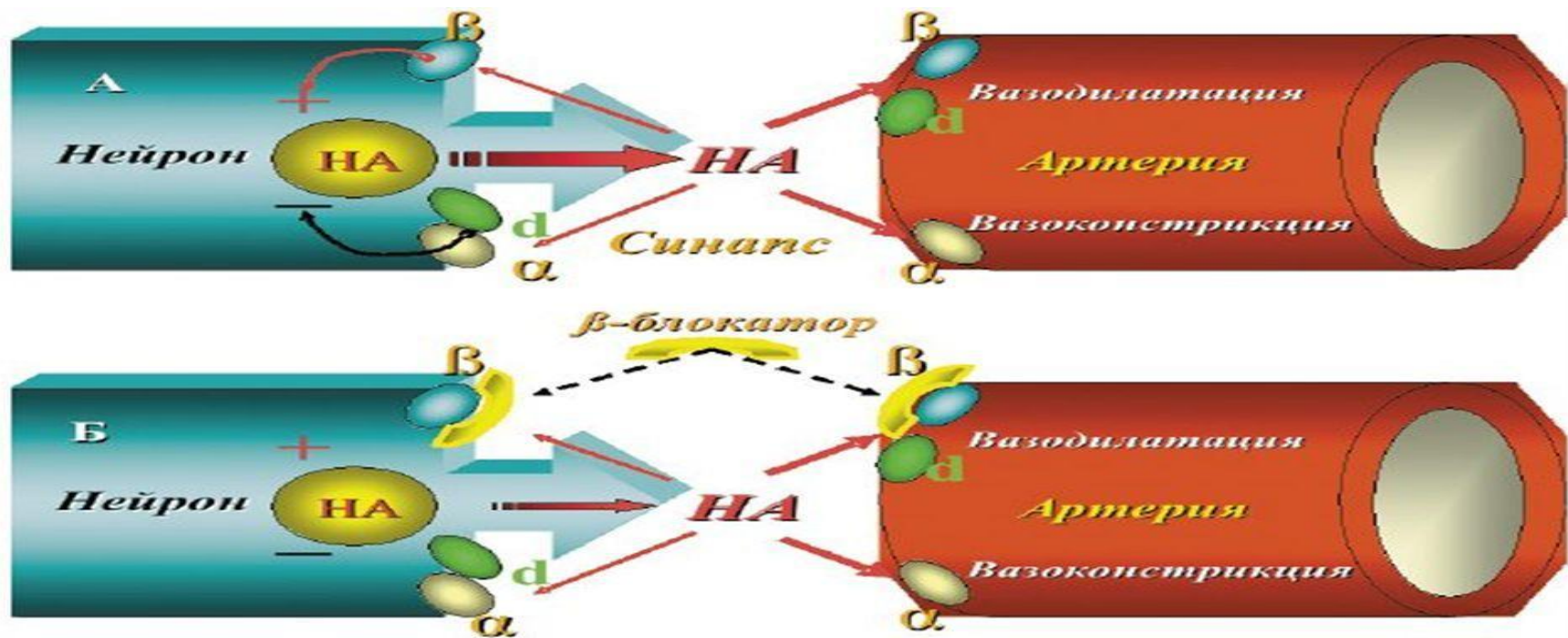
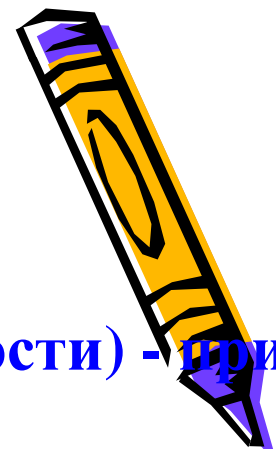


Рис. 2. Схема протекторного и блокирующего действия бета-блокаторов

Фармакодинамика бета-АБ



- Отрицательный хронотропный эффект (↓ ЧСС);
- Отрицательный инотропный эффект(↓ сократимости) - при ↑ доз и проявляется в интактных зонах;
- Отрицательный дромотропный эффект(↓ проводимости);
- Отрицательный батмотропный эффект(↓ автоматизма и возбудимости);
- Кардиопротекторный эффект – ↓ эффекты катехоламинов на сердце;
- Умеренное психо-седативное действие → устраняет страх, возбуждение, бессоницу, отрицательные переживания;
- Угнетает липолиз и гликогенолиз;
- Увеличивает сократительную способность миомерия.



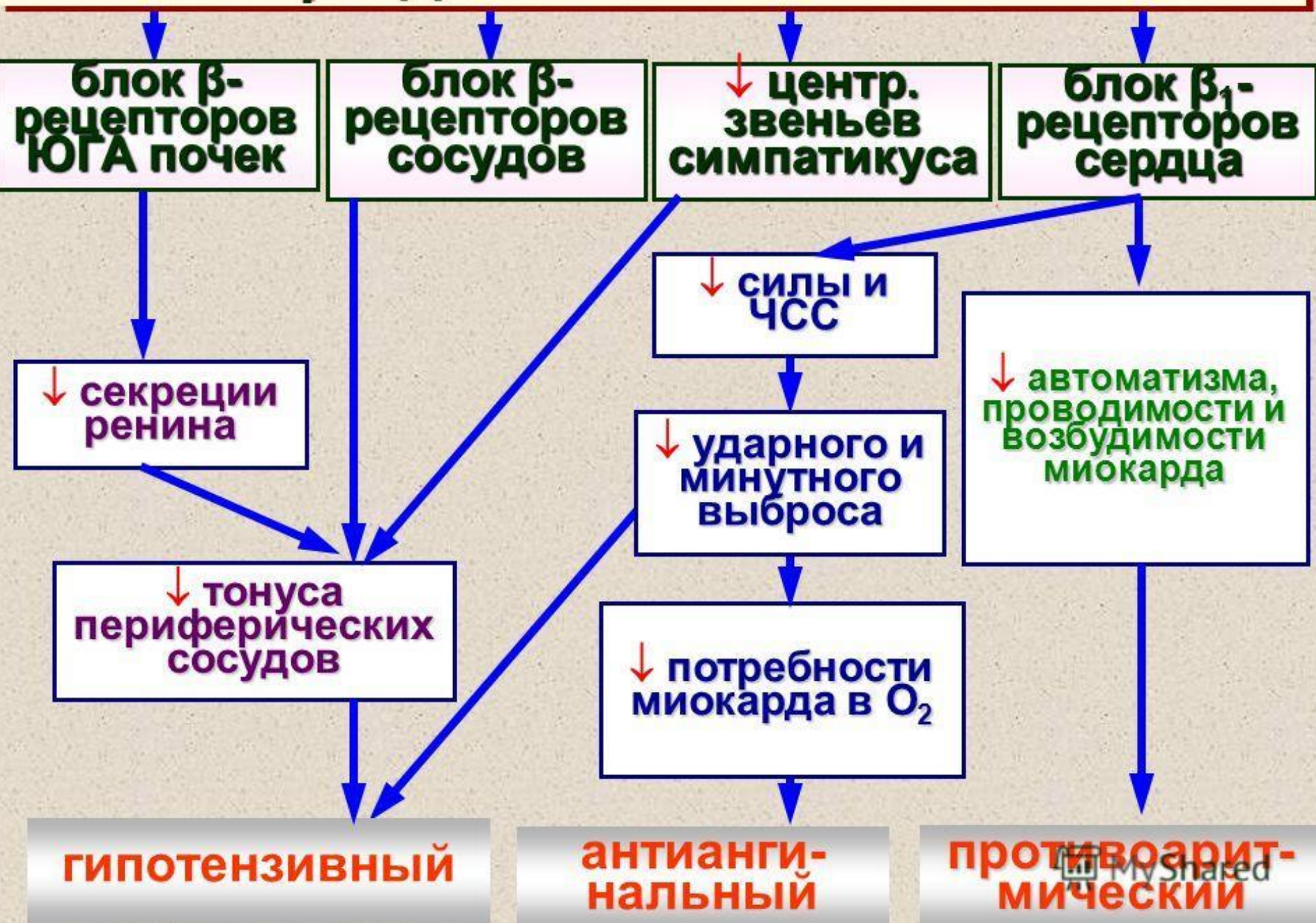
Клинические эффекты бета-АБ



- **Противоаритмическое действие** («-» батмотропный эффект);
- **Антиангинальное/противоишемическое действие** «-» хронотропный эффект (\downarrow ЧСС); ;
- **Гипотензивное действие:**
 - a) \downarrow работы сердца;
 - b) Блокада β -рецепторов пресинаптической мембраны \rightarrow \downarrow освобождение медиаторов;
 - c) Угнетение секреции ренина \rightarrow \downarrow снижение образования ангиотензина II и альдостерона;
- **Вторичные эффекты:** антиоксидантный, антиагрегантный, антипролиферативный, антиапоптотический, изменение экспрессии генов и др.



β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ



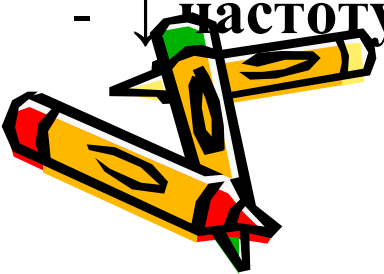
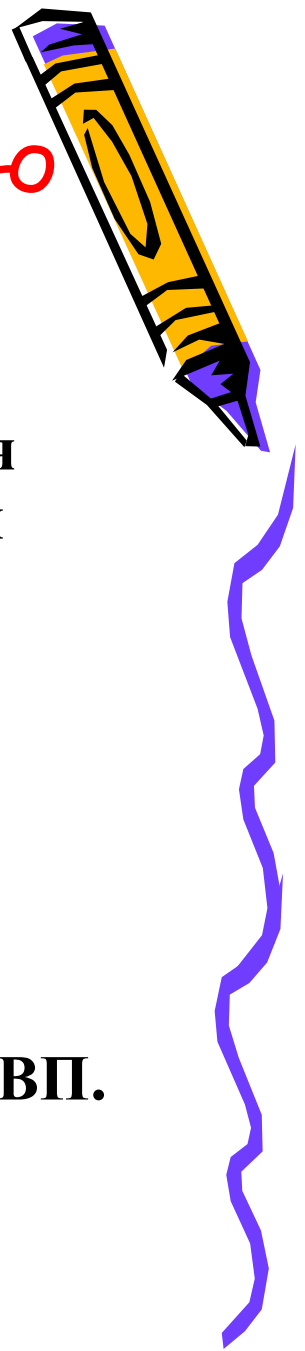
Селективные бета1-адреноблокаторы

- Не влияют на положительные эффекты катехоламинов на бета2 и бета3-рец.:
- Расширение артерии и артериол и не ↑ постнагрузку на ЛЖ;
- Не влияют на тонус бронхов (преимущественно при бронхообструктивных заболеваниях);
- Не влияют на метаболизм глюкозы (на ↑ глюконеогенеза и гликогенолиза в печени);
- не ↓ секрецию инсулина подж. железой;
- В меньшей степени влияют на липидный обмен



Бета- АБ с внутренней симпатомиметической активностью

- Проявляют себя как парциальные агонисты;
- проявляется в условиях низкого тонуса СНС;
- имеет слабую интенсивность и может проявляться стимулированием сердца, расширением бронхов и сосудов.
- ↓ риск угнетения сократимости и проводимости.
- Не вызывает периферический спазм сосудов,
- Снижает риск бронхоспазма.
- Реже развивается гипогликемия.
- Не влияют на ↑ уровня холестерина и атерогенных липопротеидов (ЛПНП) с повышением уровня ЛПВП.
- ↓ частоту побочных эффектов



Бета-АБ с сосудорасширяющим действием



Механизмы сосудорасширяющего действия:

- a) Выраженная ВСА по отношению к бета-2-рец. (pindolol, celiprolol);**
- b) Альфа-1 и/или альфа-2-АБ действие (carvedilol, labetalol);**
- c) Образование монооксида азота NO (nebivolol);**
- d) Прямое миотропное действие (bucindolol).**



Фармакокинетика водорастворимых бета-АБ

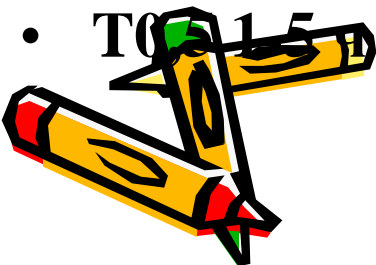
- **Nadolol, Atenolol, Sotalol, Practolol, Esmolol,**
- Плохо всасываются при приеме внутрь
- Не подвергаются первичному кишечному и печеночному метаболизму
- Слабо проникают через ГЭЦБ
- Практически не метаболизируются и не взаимодействуют с другими лекарствами на этом уровне
- Выводятся преимущественно почками в неизмененном виде или неактивных метаболитов
- $T_{0.5}$ от 6-24 ч который ↑ при патологии почек, у пожилых



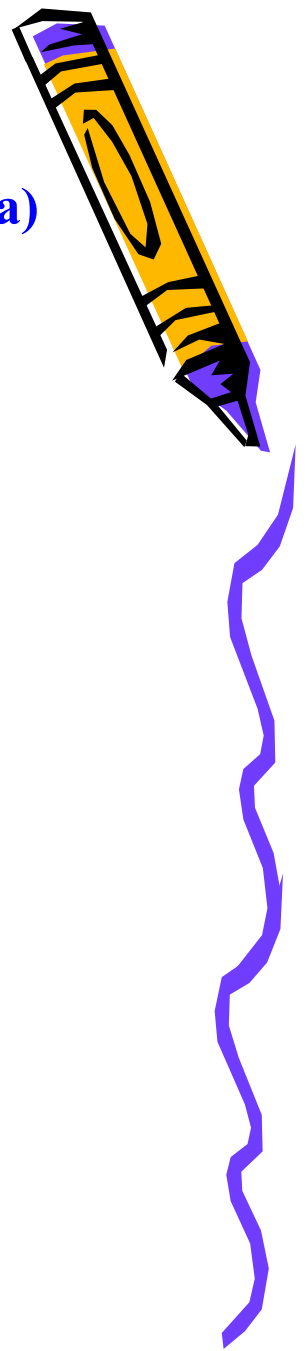
Фармакокинетика жирорастворимых бета-АБ



- **Propranolol, Oxprenolol, Metoprolol, Acebutolol, Talinolol, Timolol, Betaxolol;**
- **Быстро и полностью всасываются из ЖКТ**
- **подвергаются первичному кишечному и печеночному метаболизму**
- **проникают через ГЭЦБ**
- **метаболизируются в печени могут взаимодействовать с другими лекарствами на этом уровне**
- **Выводятся преимущественно печенью в неактивном состоянии или метаболитов неизмененном виде или неактивных метаболитов**
- **$T_{0.5} = 1-5$ ч** который \uparrow при патологии печени, у пожилых



Показания бета-АБ



- Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда) (atenolol, metoprolol, nebivolol, propranolol);
- Гипертоническая болезнь;
- Аритмии (esmolol, sotalol);
- Хроническая сердечная недостаточность (bisoprolol, nebivolol, metoprolol retard, carvedilol)
- Аневризм аорты (labetalol)
- Гипертрофические кардиомиопатии;
- Тиреотоксикоз (propranolol etc.);
- Мигрень (профилактика) (propranolol, timolol),
- Глаукома (betaxolol, timolol, carteolol);
- Беременные с патологией сердечно-сосудистой системы;
- Премедикация и систематическое лечение феохромоцитомы (propranolol + alfa-AB).
- Тетрада Фалло у детей;
- У детей с повышенной возбудимостью (тремор, страх на фоне тахикардии);



Показания бета-АБ



- неврозах (контроль тахикардии и тремора);
- Эссенциальный тремор (propranolol);
- Синдром Марфана (propranolol ↓ прогрессирование дилатации аорты и осложнений);
- Профилактика кровотечений из вен пищевода при портальной гипертензии;
- Гипергидроз
- Хирургический стресс (↓ риск послеоперационных осложнений у больных и ИБС)



Показания селективных бета-АБ

- Гипертоническая болезнь (более эффективны);
- Хроническая сердечная недостаточность (сосудорасширяющий эффект или ↓ побочных эффектов);
- Сочетание Гипертонической болезни и Хронической сердечной недостаточности с ХОБЛ, СД 1 и 2 типа, атеросклерозом сосудов, гипертриглицеридемией



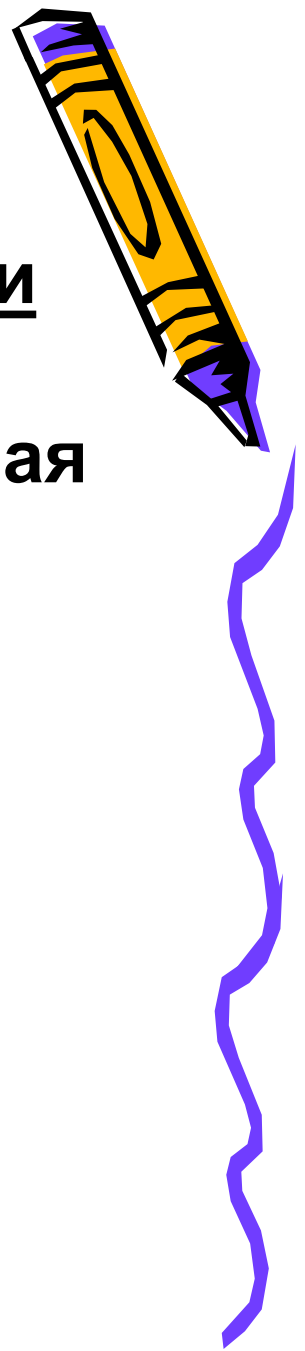
Противопоказания и предосторожности β -АБ

противопоказания:

- брадикардии, АВ блок;
- Сердечная недостаточность;
- Тяжелая БА;
- Тяжелая депрессия;
- Тяжелые заболевания сосудов (гангрена, некроз);
- Выраженная артериальная гипотензия;
- Кардиогенный шок;
- Повышенная чувствительность к препарату.

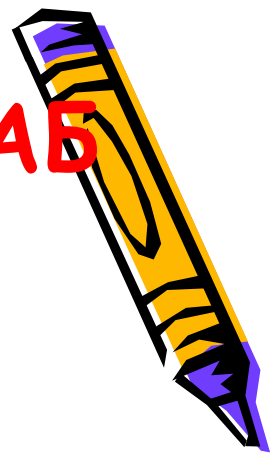
Предосторожности

ХОБЛ;
Леченная сердечная недостаточность;
Синдром Рейно;
СД;
беременность;
пожилые;
дислипидемии;
Вазоспастическая стенокардия.





Побочные эффекты БЕТА-АБ

- брадикардии, АВ блок;
- Сердечная недостаточность;
- ↓ АД;
- Проаритмогенное действие;
- Ишемические боли в конечностях;
- бронхоспазм;
- гипогликемия;
- Усиление гипогликемии у больных с СД
- ↑ триглицеридов и ЛПОНП;
- Нарушение половых функций.
- При внезапной отмене → синдром отдачи (усиление ишемии вплоть до инфаркта миокарда, ↑ АД до кризов, аритмии).



СИНДРОМ "ОТМЕНЫ" β -БЛОКАТОРОВ

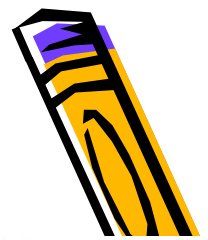
- Характеризуется усилением симптомов ИБС, аритмии и ГБ в ближайшие дни после отмены БАБ.
-  Причина - повышение чувствительности β -рецепторов к катехоламинам (гиперреактивность денервированных структур): - повышение уровня свободного трийодтиронина;
- - сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина;
- - повышение агрегации тромбоцитов;
- - повышение работы сердца и потребления миокардом кислорода.
-  Синдрома "отмены" следует опасаться при использовании БАБ в течение 3-х месяцев, а иногда, 14-21 суток

ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ β -БЛОКАТОРОВ":

- Дозу препаратов уменьшают постепенно, избегать резкой отмены особенно большой суточной дозы.
- В период отмены БАБ уменьшить физические нагрузки.

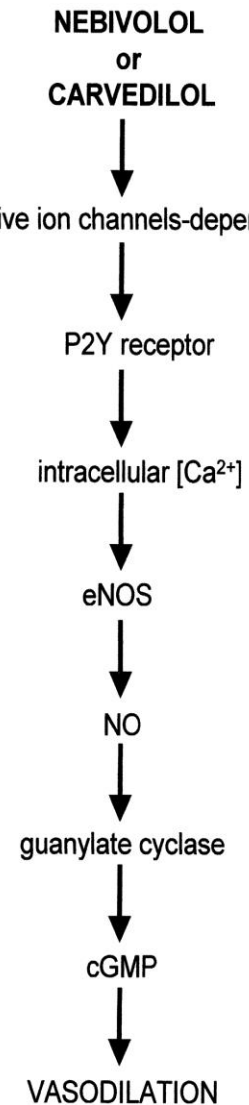
ЛЕЧЕНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ ДОЛЖНО ПРОВОДИТСЯ ПОД ПОСТОЯННЫМ ВРАЧЕБНЫМ КОНТРОЛЕМ, ОСОБЕННО В ПЕРИОД ПОДБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДОЗЫ

Небиволол



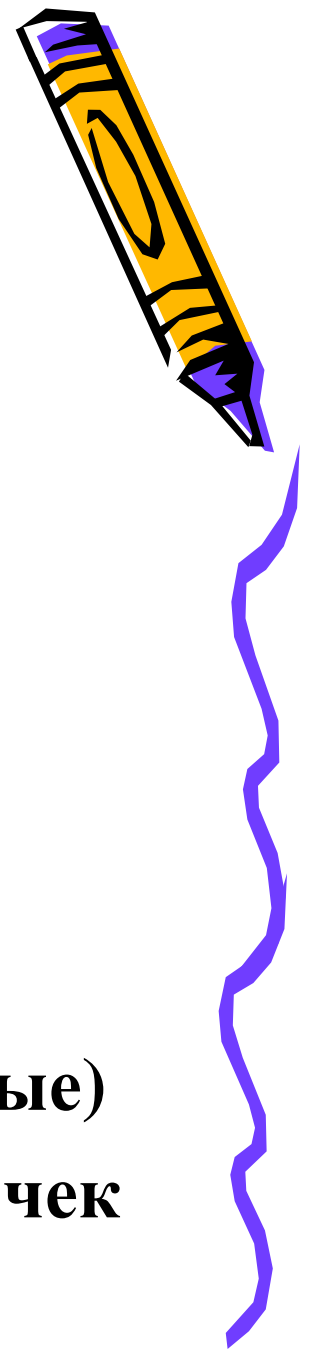
- **Высокая кардиоселективность**
- **D- небиволол обуславливает селективность и длительность действия (24 ч).**
- **L- небиволол не обладает бета-АБ действием, но влияет на синтез NO → сосудорасширяющее действие.**
- **Не влияет на альфа1-рец.**
- **Не обладает ВСА**
- **Минимальное влияние на бета2 и бета3-рец.**
- **Расширение артерий и вен**
- **↑ УО и МО с ↑ функции ЛЖ и диастолической функции**
- **Антиоксидатное и антиагрегантное действие**

mechanosensitive ion channels-dependent ATP release



Фармакокинетика небиволола

- Быстро и полностью всасывается,
- Биодоступность 12-96%;
- C_{max} – 0,5-2 $\mu\text{g/ml}$
- V_d – 10-39 l/kg
- Метаболизм с образованием активных метаболитов зависит от генетического полиморфизма (медленные и быстрые метаболитаторы);
- $T_{0,5}$ – 10-11ч(быстрые); 30-32 $\mu\text{g/ml}$ (медленные)
- ↓ доз при заболеваниях печени и почек



Бета-адреноблокаторы со смешанным действием:

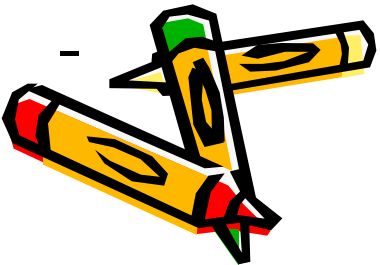


- *Карведилол — смешанный α_1 -, β_1 -, β_2 -адреноблокатор без ВСА.*
- *Лабеталол — α -, β_1 -, β_2 -адреноблокатор и частичный агонист (стимулятор) β_2 -рецепторов.*



Карведилол

- Бета-АБ неселективный III поколения с альфа-адреноблокирующим действием и возможно с образованием оксида азота.
- Сосудорасширяющее действие (альфа1-АБ).
- блокада альфа1-рец положительно влияет на утилизацию глюкозы и чувствительность тканей к инсулину.
- антиоксидантное действие:
 - Связывает свободные радикалы;
 - Угнетает ПОЛ;
 - ↑ уровень вит. Е
 - ↓ инактивацию NO за счет связывания свободных радикалов



Лабеталол



- Блокирует преимущественно бета-1 и бета-2-рецепторы и в меньшей степени альфа-1-рецепторы;

Показания к применению:

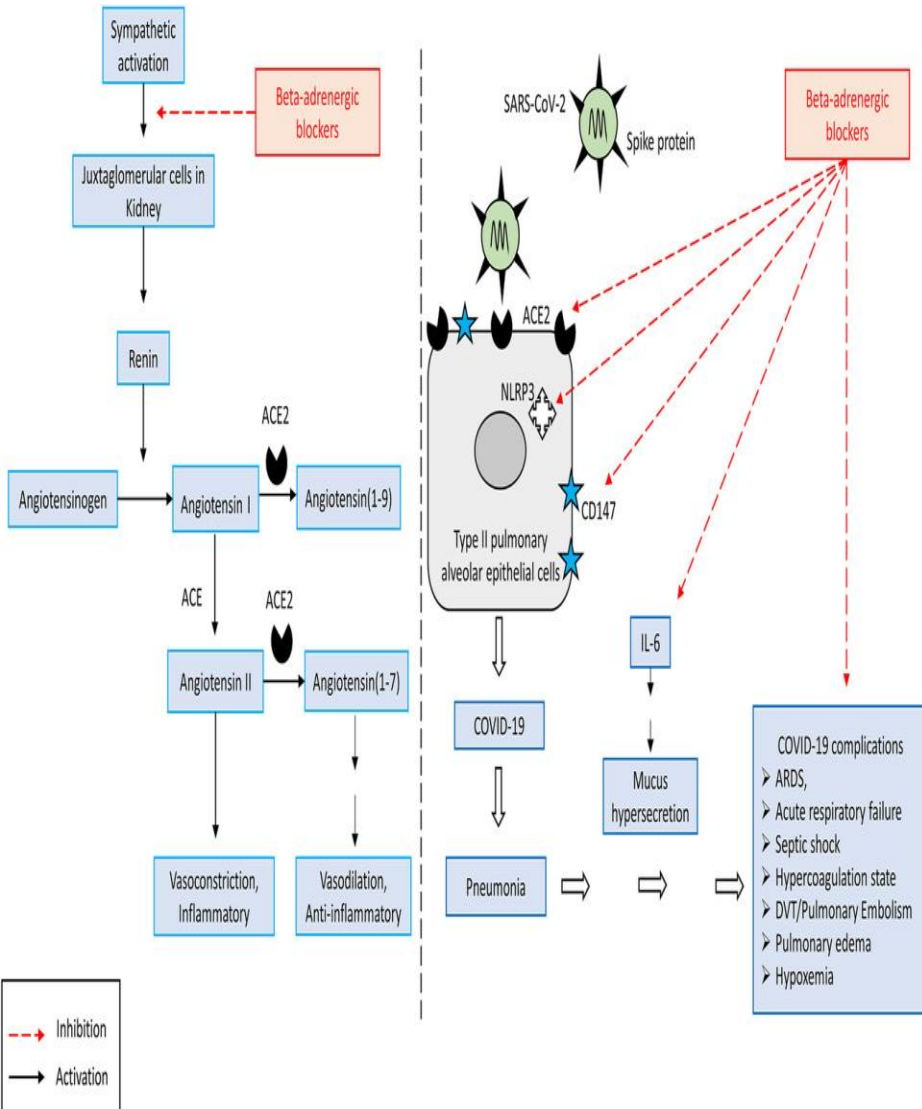
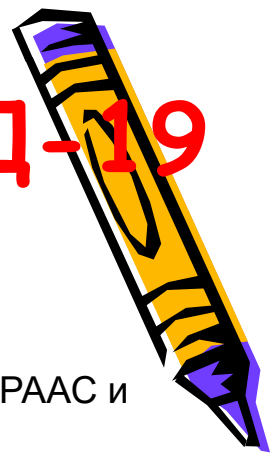
- Гипертонические кризы, в том числе при беременности
- Гипертоническая болезнь (систематическое лечение)
- Гипертоническая болезнь при беременности

Побочные эффекты:

- Ортостатическая гипотензия
- Головные боли
- Повышение тонуса бронхоа
- Нарушении функции печени



Бета-адреноблокаторы и COVID-19



Влияние бета-адреноблокаторов на РААС и COVID-19:

А) 1) за счет их ингибирующего действия на симпатическую нервную систему уменьшают высвобождение ренина юкстагломерулярными (JG) клетками в почках.

2) ↓ ренина может снизить активность в обеих ветвях РААС и может снизить экспрессию рецептора ACE2 на клетках.

В) 1) уменьшают количество рецепторов ACE2, тем самым уменьшая возможности для проникновения в клетки SARS-CoV-2 и тем самым снижая вирусную инфекционность.

2) снижают смертность от ОРДС, септического шока и дыхательной недостаточности.

3) могут ингибировать инфламмасому NLRP3,

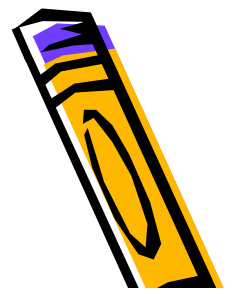
4) снижать уровень IL-6,

5) уменьшать секрецию слизи,

6) уменьшать отек легких, легочную эмболию и рефрактерные осложнения гипоксемии.

Vasanthakumar N. 2020

SIMPATOLITICELE



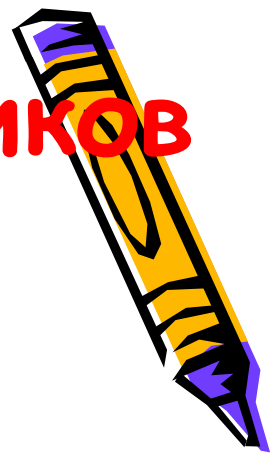
Гуанетидин
(октадин)



Rauwolfia serpentina

Классификация симпатолитиков

- а) преимущественно центрального действия: metildopa;
- б) преимущественно периферического действия : guanetidina, guanadrel, bretiliu;
- с) смешанного действия: rezergina.



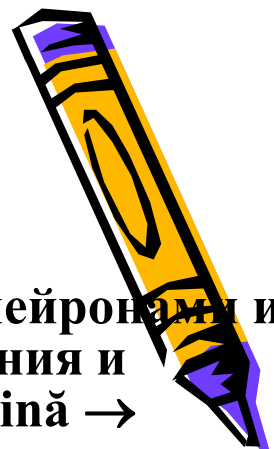
Сипатолитики Механизм действия

Metildopa

- Предшественник метил дофамина, который захватывается нейронами и вступает в антагонизм с ДОФА на уровне декарбоксилирования и нарушением превращения ДОРА → dopaminā → noradrenalinā → adrenalinā, → дефицит медиатора в гранулах.
- Частично превращается в α -metildopaminā → metilnoradrenalinā – ложный медиатор. → стимуляция α 2-рец. ЦНС (tractul solitar etc.), → ↓ тонуса СНСс.

Guanetidina:

- а) Нарушает освобождение медиатора из пресинаптической мембраны;
 - б) ↓ активный захват НорАД так как препарат сам захватывается теми же транспортными системами;
 - в) Замещает медиатор в везикулах → освобождается как ложный медиатор
 - д) НорАД в цитозоле инактивируется (МАО)
- Эти механизмы приводят к ↓ запасов медиатора в адренергических окончаниях, а также в тканях (сердце, сосуды и др), за исключением ЦНС и мозгового вещества надпочечников



Симпатолитики Механизм действия

Bretiliul:

- a) блокирует вход Ca в пресинаптическую мембрану \rightarrow ↓ освобождение медиатора;
- b) инактивирование медиатора MAO;
- c) нарушает обратный нейрональный захват НорАД.

Rezerpina нарушает депонирование НорАД в везикулах:

- a) ↓ активный транспорт НорАД из цитоплазмы в везикулы;
- b) нарушает депонирование медиатора захваченного из синаптической щели;
- c) ↑ инактивацию НорАД в цитоплазме MAO.

Эти механизмы приводят к ↓ запасов медиатора в нервных окончаниях сердце, сосуды, мозговое вещество надпочечников, ЦНС и др органы.

На фоне симпатолитиков:

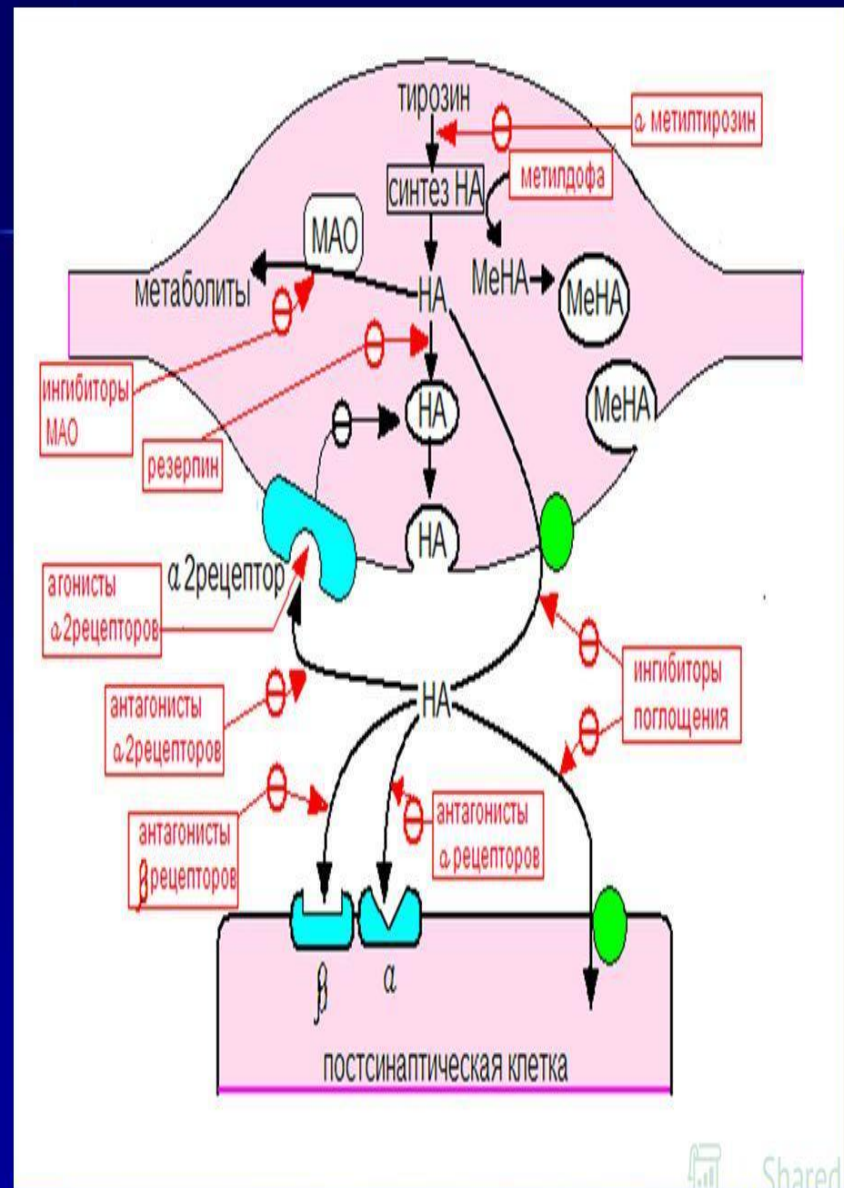
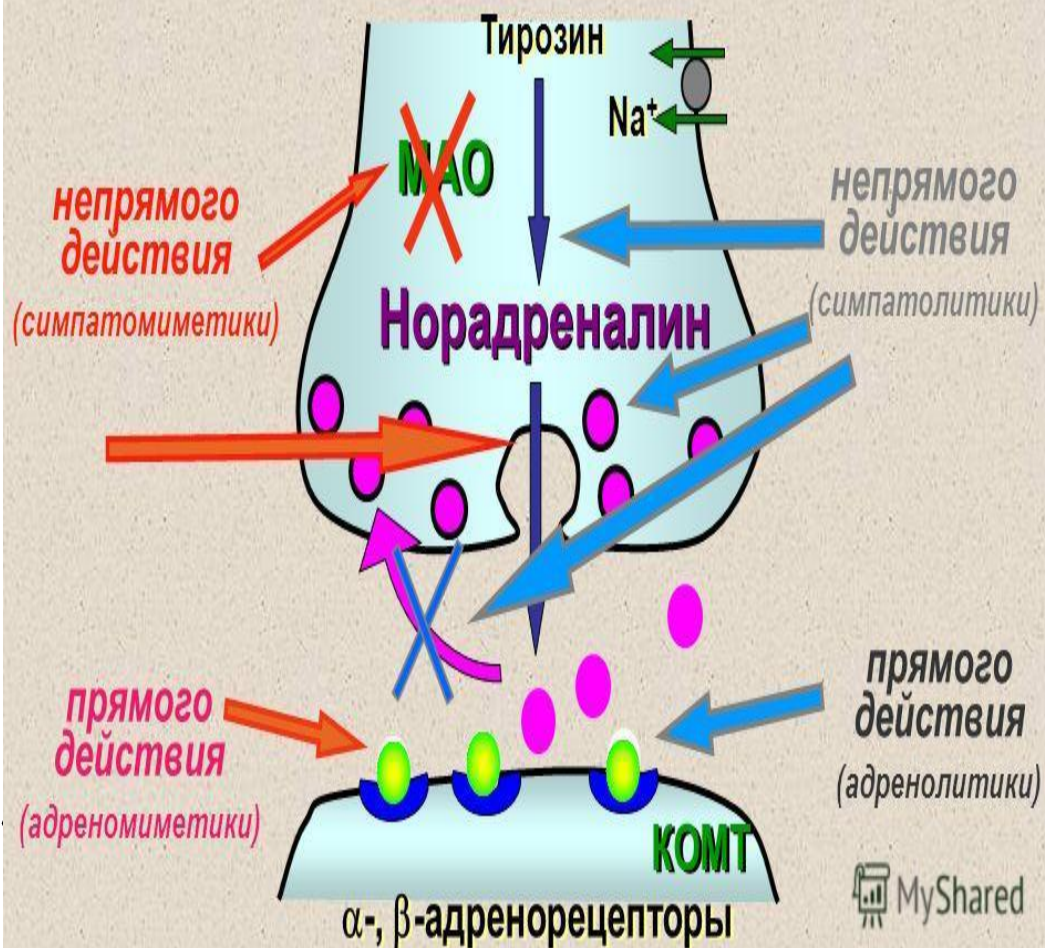
- эффект прямых адреномиметиков ↑,
- эффект непрямым адреномиметиков (tiramina, efedrina, amfetamina) слабеет



ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ АДРЕНОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Адренопозитивные средства - **агонисты**

Антиадренергические средства - **антагонисты**



Фармакодинамика симпатолитиков



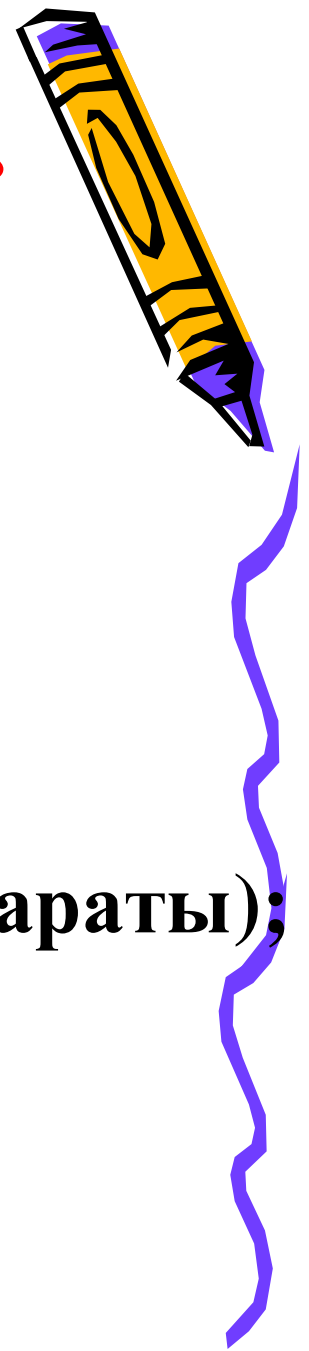
Основной эффект - антигипертензивный - ↓ АД систолическое и диастолическое;

- ↓ АД за счет ↓ ОПСС, МО, ЧСС;
- в начале (часы) может наблюдаться ↑ АД;
- гуанетидин действует сильнее резерпина и в начале может вызвать резкое ↓ АД за счет ганглиоблокирующего действия;
- при длительном применении отмечается задержка жидкости с ↓ гипотензивного эффекта;
- резерпин обладает седативным действием.



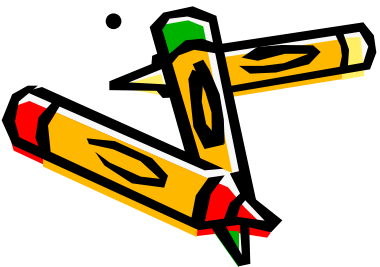
Показания симпатолитиков

- Лечение легких и средней тяжести ГБ (rezerpina, metildopa);
- ГБ у беременных (metildopa)
- ГБ тяжелые формы (guanetidina);
- Гипертонические кризы (rezerpina, metildopa- как вспомогательные препараты);
- Желудочковые аритмии (bretiliul);
- глаукома (редко guanetidina).



Противопоказания симпатолитиков

- брадикардии, АВ блок;
- Сердечная недостаточность;
- Тяжелая БА;
- Инфаркт миокарда, стенокардия;
- феохромоцитома;
- Нарушения периферического кровообращения (болезнь Рейно);
- Выраженный атеросклероз сосудов мозга;
- депрессии;
- паркинсонизм;
- эпилепсия;
- Язва желудка и 12-кишки;
- нефроз



Побочные эффекты симпатолитиков

- сонливость, головокружение, депрессия;
- Экстрапирамидные нарушения;
- Снижение АД, ортостатический коллапс;
- брадикардии, АВ блок;
- бронхоспазм, бронхорея;
- Пептические язвы;
- понос;
- Сухость во рту, анорексия;
- Задержка жидкости;
- Нарушения половых функций, гинекомастия;
- Синдром Рейно;
- Ринит лекарственный;
- Кожные высыпания.



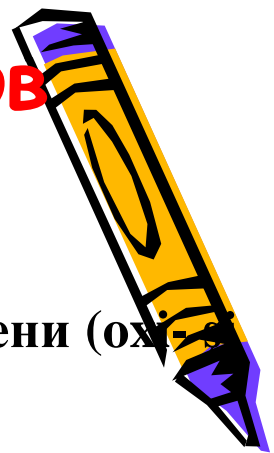
Фармакокинетика симпатолитиков

Metildopa

- Всасывание переменное,
- Биодоступность 25-42% из-за первичного метаболизма в печени (oxidation - conjugation primare).
- Стах через 3-6ч.
- Vd - 0,46 л/кг.
- Выводится через почки 40% в неизменной форме, а остальное в виде метаболитов.
- T_{0,5} - 1,8 ч.

Guanetidina

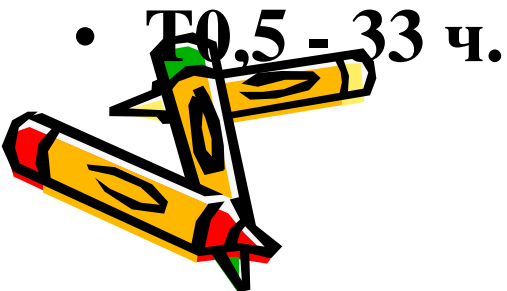
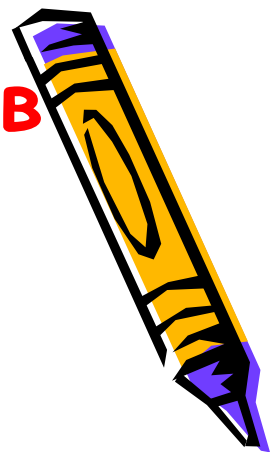
- Всасывание переменное,
- Биодоступность от 3 до 50%.
- Не связывается с белками плазмы.
- Практически не проникает через ГЭЦБ.
- Может кумулировать в везикулях.
- Частично метаболизируется в печени.
- Выводится в основном в неизменном виде через почки.



Фармакокинетика симпатолитиков

Rezerpina

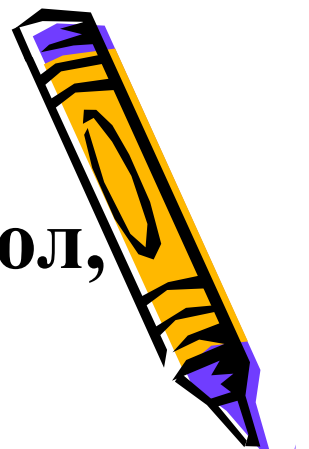
- Всасывание переменное,
- Биодоступность до 50%.
- Стах через 3,5 ч.
- Связывание с белками плазмы - 96%.
- проникает через ГЭЦБ, плаценту и эпителий молочных желез.
- метаболизируется в печени.
- Выводится в основном в виде метаболитов через почки и частично в неизменной форме через ЖКТ .
- $T_{0,5}$ - 33 ч.



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

Дофаминоблокаторы



- **Нейролептики:** галоперидол, дроперидол, хлорпромазин, левомепромазин и др.
- **Противорвотные и прокинетики:** метоклопрамид, домперидон;

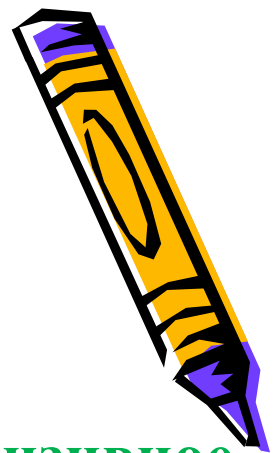


Дофаминоблокаторы

Нейролептики:

- Центральный и периферический альфа-адреноблокирующий эффект – **седативное и гипотензивное действие;**
- Центральный и периферический дофаминоблокирующий эффект – **противорвотное и прокинетическое действие**

Метоклопрамид, домперидон – периферический дофаминоблокирующий эффект – **противорвотное** (устранение тошноты и рвоты различного генеза) и **прокинетическое действие** (повышение моторики верхних отделов ЖКТ, спазм сфинктеров пищевода и усиление эвакуации желудка)





Спасибо за внимание