

Методическая разработка

Кафедра фармакологии ИФМХ

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

(для аудиторной и внеаудиторной работы студентов 3 курса по профилю подготовки «Лечебное дело», «Педиатрия», «Фармация»)

**ТЕМА: «АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА»**

Составитель:

Доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Г.О. Дибирова

## ГЛАВА 4 АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К антиадренергическим средствам относят  **$\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы и симпатолитики**. Они нарушают передачу возбуждения с адренергических волокон на эффекторные органы. **Адреноблокаторы** по конкурентному типу блокируют адренергические рецепторы и препятствуют действию на них катехоламинов. **Симпатолитики** тормозят передачу возбуждения за счет нарушения выделения медиатора НА из варикозных утолщений в синаптическую щель. В результате уменьшается симпатическая иннервация миокарда и кровеносных сосудов, что сопровождается снижением сердечного выброса, вазодилатацией и артериальной гипотензией.

Таблица №4-1. КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Адреноблокаторы (АБ)			Симпатолитики
$\alpha\beta$ -АБ	$\alpha$ -АБ	$\beta$ -АБ	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Карведилол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксазозин</li> <li>• Тамсулозин</li> <li>• Урапидил</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пропранолол</li> <li>• Атенолол</li> <li>• Метопролол</li> <li>• Бисопролол</li> <li>• Эсмолол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Резерпин*</li> </ul>

\*-обладает седативным и антипсихотическим действием

Лекарственные средства, **блокирующие  $\alpha$ -адренорецепторы**, различаются по фармакологическим свойствам. Блокаторы  **$\alpha_{1A}$ -адренорецепторов**, обладающие продолжительным действием, представляют интерес для консервативной терапии ДГПЖ, особенно у пациентов пожилого возраста.

**$\alpha_1$ -адреноблокаторы** устраняют вазоконстрикторные эффекты КТА и рассматриваются в качестве дополнительной группы антигипертензивных средств, в том числе для консервативной терапии феохромоцитомы в период подготовки к оперативному вмешательству (в комбинации с  $\beta$ -АБ).

$\alpha$ -адреноблокаторы могут вызывать ортостатическую гипотензию. Их регулярное применение может также сопровождаться увеличением ОЦК и развитием толерантности.

Таблица №4-2.  $\alpha$ - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ: ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Лекарственное средство	Механизм действия	Эффект	Применение	Побочные эффекты
<b>Доксазозин</b>	<p><b>Блокада <math>\alpha_{1B}</math></b></p> <p><b><math>\alpha_{1A}</math></b></p>	<p>1. ↓ тонус сосудов, расслабление прекапиллярных сфинктеров, ↓ОПСС, ↓АД</p> <p>2. ↓ тонус гладких мышц задней части уретры, гладкомышечных элементов предстательной железы, шейки мочевого пузыря → облегчение оттока мочи</p>	<p>Артериальная гипертензия</p> <p>ДГПЖ</p>	<p>Артериальная гипотензия, ортостатический коллапс, сердцебиение, головокружение, головная боль,</p>

<b>Тамсулозин</b>	<b>Блокада <math>\alpha_{1A}</math></b>	↓ тонус гладких мышц задней части уретры, гладкомышечных элементов предстательной железы, шейки мочевого пузыря → облегчение оттока мочи	ДППЖ	сонливость, заложенность носа, отеки, ретроградная эякуляция, диспепсия, толерантность
<b>Урапидил</b>	<b>Блокада <math>\alpha_1</math></b> <b>Стимуляция 5HT<sub>1A</sub> в ЦНС</b>	1. ↓ тонус сосудов, ↓ ОПСС, ↓ АД, ↓ пред- и постнагрузка на миокард 2. ↓ активность СДЦ → ↓ симпатическая иннервация сосудов	Купирование гипертонического криза. Для контролируемого ↓ АД во время операций	

Таблица №4-3. **СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ОТНОШЕНИИ  $\alpha$ - и  $\beta$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ**

Лекарственное средство	Адренорецепторы			
	$\alpha_1$			$\alpha_2$
	$\alpha_{1A}$	$\alpha_{1B}$	$\alpha_{1D}$	
Доксазозин	+			-
Урапидил				
Тамсулозин	+		±	
Карведилол	+			
				$\beta_1; \beta_2$
				+

**Карведилол**-  $\alpha\beta$ -адреноблокатор с высокой аффинностью к  $\beta$ -АР (соотношение 1:23). Блокада карведилолом  $\alpha$ -АР сопровождается снижением ОПСС и постнагрузки на миокард. За счет высвобождения NO карведилол обладает также прямым вазодилатирующим эффектом и антиоксидантным действием. Он применяется при артериальной гипертензии, ХСН (*оказывает кардиопротективное действие, препятствует гипертрофии и ремоделированию миокарда*), ИБС

**$\beta$ -адреноблокаторы**—лекарственные средства, используемые в кардиологии. По степени аффинности к рецептору различают неселективные  $\beta_1, \beta_2$ - адреноблокаторы и селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы. Преимущество селективных лекарственных средств состоит в том, что они в значительно меньшей степени влияют на тонус бронхов, периферических сосудов и гликогенолиз. Однако, селективность имеет дозозависимый характер и значительно снижается при назначении высоких доз препаратов.

**$\beta$ -адреноблокаторы** классифицируют также по наличию дополнительных свойств: внутренней симпатомиметической активности, мембраностабилизирующего и вазодилатирующего действия.

Таблица №4-4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, БЛОКИРУЮЩИХ  $\beta$ -АДРЕНорецепторы

Группа	Лекарственное средство	Механизм действия	Фармакологические эффекты	Особенности действия
Неселективные	Пропранолол <i>Тимолол</i> **	Блокада $\beta_1, \beta_2$	↓ ЧСС ↓ проводимость и сократимость миокарда	Мембраностабилизирующее действие (пропранолол)
Селективные*	Метопролол Бисопролол Атенолол Эсмолол	Блокада $\beta_1$	↓ УО и СВ ↓ АД	Мало выражен бронхоспазм Менее выражены периферические метаболические и циркуляторные эффекты
	Небиволол	Блокада $\beta_1$ Высвобождение NO		Прямое вазодилатирующее действие → ↓ ОПСС; незначительно ↓ СВ

\*-селективность – соотношение блокирующего действия в отношении  $\beta$ -АР:  $\beta_1$ -АР »  $\beta_2$ - АР

\*\* - для местного применения в офтальмологии для лечения глаукомы

Таблица №4-5. РАЗЛИЧНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С БЛОКАДОЙ  $\beta$ -АДРЕНорецепторов

Эффекты, связанные с блокадой $\beta_1$ -АР	Эффекты, связанные с блокадой $\beta_2$ - АР	Неспецифические эффекты
↓ ЧСС, ↓ АВ-проводимость ↓ Возбудимость миокарда ↓ Сократимость миокарда ↓ Образование внутриглазной жидкости ↓ Секретция ренина ЮГА Психотропные эффекты (бессонница, депрессия, галлюцинации)	↑ Тонус бронхов ↑ тонус сосудов скелетных мышц ↓ Гликогенолиз, глюконеогенез ↑ Сокращение матки (беременной) ↑ Тонус нижнего сфинктера пищевода ↑ ТГ, ХС ↓ЛПВП ↓ высвобождение НА из пресинаптических нервных окончаний	Мембраностабилизирующее действие (блокада $\text{Na}^+$ и $\text{K}^+$ каналов кардиомиоцитов) ↓ Агрегация тромбоцитов и образование ТХА <sub>2</sub> ↓ Превращение Т4 в Т3 в периферических тканях

Важная характеристика  $\beta$ -адреноблокаторов –соотношение липофильных и гидрофильных свойств, которое оказывает существенное влияние на фармакокинетику.

**Липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы** обладают высокой биодоступностью при пероральном приеме, подвергаются пресистемной элиминации, активно связываются с белками плазмы крови. Они могут быть рекомендованы пациентам со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

**Гидрофильные  $\beta$ -адреноблокаторы** плохо всасываются в кишечнике, не подвержены пресистемной биотрансформации и мало связаны с белками плазмы крови - находятся в крови в форме свободных молекул. Они медленно элиминируются почками. Могут быть назначены пациентам с печеночной недостаточностью.

Таблица №4-6. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Лекарственное средство	Блокада адрено-рецепторов	Влияние на ЦНС	Липофильность	T <sub>1/2</sub>	Преимущественный путь элиминации
Карведилол	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$		++	6-8 ч	Биотрансформация в печени, экскреция почками
Пропранолол	$\beta_1, \beta_2$		+++	3-6 ч	
Метопролол	$\beta_1$	+	++	3-4 ч	
Небиволол	$\beta_1; (\uparrow NO)$		++	10-12ч	
Бисопролол	$\beta_1$	-	+	10-12 ч	Биотрансформация в печени, экскреция почками
Атенолол			0	6-9 ч	Экскреция почками
Эсмолол*			0	9 мин	Гидролиз эстеразами крови

\*- препарат ультракороткого действия для парентерального введения

Таблица №4-7. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ  $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Фармакологический эффект	Механизм развития фармакологического эффекта
Антиангинальный	Уменьшение ЧСС и силы сокращений сердца, снижение постнагрузки → понижение потребности миокарда в O <sub>2</sub> . Повышение толерантности к физическим нагрузкам.
Антиишемический	Удлинение времени диастолического наполнения ЛЖ → улучшение перфузии миокарда во время диастолы
Антигипертензивный	Снижение СВ. Уменьшение секреции ренина и ангиотензина → снижение ОПСС; снижение возбудимости СДЦ (липофильные ЛС)
Кардиопротективный	Устранение негативных эффектов КТА, подавление и предупреждение ремоделирования миокарда и сосудов
Антиаритмический	Угнетение автоматизма СУ, снижение проводимости в АВ- узле, подавление очагов эктопического автоматизма
Снижение ВГД	Уменьшение продукции внутриглазной жидкости ресничным эпителием

Таблица № 4-8. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ  $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Показание к применению	Выбор препарата
✓ ИБС	Пропранолол    Метопролол
✓ Артериальная гипертензия	Бисопролол    Небиволол Атенолол
✓ Тахикардия	Пропранолол    Атенолол Метопролол
✓ ХСН (комбинированная терапия)	Бисопролол    Метопролол Небиволол
✓ Мигрень (профилактика)	Пропранолол
✓ Тиреотоксикоз	Метопролол
✓ Эссенциальный тремор	Пропранолол
Купирование суправентрикулярной тахикардии, периперационной артериальной гипертензии	Эсмолол
В педиатрии- лечение инфантильной гемангиомы	Пропранолол*

\*- в форме раствора для приема внутрь у детей в возрасте от 5 недель до 5 месяцев. Механизм действия связывают с блокадой  $\beta_2$ -АР и локальным гемодинамическим эффектом, обусловленным, понижением кровотока к очагу гемангиомы и системным ингибированием ангиогенеза в результате индукции апоптоза в эндотелиальных клетках (за счет блокады  $\beta_2$ -АР), угнетения активности факторов роста и пролиферации эндотелия.

При **местном применении**  $\beta$ -адреноблокаторы понижают ВГД у пациентов с глаукомой. Выделяют два типа глаукомы - открытоугольную и закрытоугольную. Закрытоугольная глаукома- острое состояние, требующее неотложного применения М-ХМ (см гл.1) и хирургической коррекции (иридэктомии). Для лечения открытоугольной формы глаукомы используют лекарственные средства, уменьшающие секрецию водянистой влаги или увеличивающие ее отток.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ\*

	$\beta$ -АБ	Тимолол	↓ секреция водянистой влаги цилиарным эпителием за счет блокады $\beta_1$ -АР
	$\alpha$ , $\beta$ -АМ	Эпинефрин	↓ продукция ВГЖ за счет стимуляции $\alpha$ -АР
	$\alpha_2$ -АМ	Бримонидин	↑ тонус сосудов цилиарного тела ↓ продукция ВГЖ, ↑ увеосклеральный отток → ↓ ВГД
	М-ХМ, MN-ХМ	Пилокарпин Карбахолин	↑ отток внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть за счет стимуляции М-ХР и сокращения цилиарной мышцы (стр. 6)

\*- применяются также препараты простагландина F2 $\alpha$  (**латанопрост, травопрост**), увеличивающие отток водянистой влаги и диуретики, ингибирующие карбоангидразу и продукцию внутриглазной жидкости

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, БЛОКИРУЮЩИХ $\beta$ -АДРЕНорецепторы

- Брадикардия, АВ-блокада, развитие СН
- Артериальная гипотензия
- Бронхоспазм
- Диспепсия
- Эректильная дисфункция
- Депрессия (для липофильных средств)
- Спазм периферических сосудов (для неселективных АБ)
- Снижение толерантности к глюкозе
- Синдром отмены

*Внезапное прекращение приема этих препаратов после продолжительной терапии может сопровождаться повышением риска обострения основного заболевания. Поэтому необходимо снижать дозировку постепенно, особенно при лечении препаратами с коротким периодом полувыведения. Причина «синдрома отмены» - увеличение числа  $\beta$ -адренорецепторов и повышение их чувствительности в результате длительной блокады.*

### К противопоказаниям к применению $\beta$ -адреноблокаторов относятся:

Выраженная брадикардия, АВ-блокада II-III ст, кардиогенный шок, декомпенсация ХСН, БА

### ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

1. Перечислите препараты из группы  $\alpha$ -АБ
2. Укажите фармакологические эффекты, показания к назначению и побочные действия  $\alpha$ -АБ
3. Назовите классификацию  $\beta$ -АБ.

4. Перечислите основные фармакологические эффекты и показания к назначению  $\beta$ -АБ.
5. Назовите особенности фармакокинетики  $\beta$ -АБ.
6. Перечислите побочные эффекты и противопоказания к назначению  $\beta$ -АБ
7. Каков механизм противоположного влияния пропранолола на эффекты эpineфрина: усиление эpineфриновой гипертензии и снижение эpineфриновой тахикардии?
8.  $\beta$ -АБ используются для лечения ишемической болезни сердца. На чем основан клинический эффект препаратов? Какими гемодинамическими эффектами это сопровождается?
9. Заполните таблицу «Адреноблокаторы: пропранолол, атенолол, доксазозин, небиволол, карведилол, тамсулозин»:

Снижают тонус гладких мышц уретры, предстательной железы, шейки мочевого пузыря _____	Мало выражены бронхоспазм, метаболические и циркуляторные эффекты _____
Обладают вазодилатирующим действием за счет высвобождения NO _____	могут использоваться у больных при сниженной скорости клубочковой фильтрации. _____

11. Заполните таблицу «Побочные эффекты адреноблокаторов»

Побочные действия	Доксазозин	Пропранолол
Сердечная недостаточность		
Брадикардия		
Депрессия		
Артериальная гипотензия		
Ортостатический коллапс		
Спазм периферических сосудов		
Бронхоспазм		
Синдром отмены		
Толерантность		

12. Заполните таблицу «Применение некоторых адреноблокаторов»

Показание к применению	Карведилол	Пропранолол	Тамсулозин	Доксазозин
Артериальная гипертензия				
ИБС				
Тахикардия				
Феохромоцитома (подготовка к операции)				
ДГПЖ				
ХСН				

13. Определите препарат, обладающий следующими свойствами:

- блокирует постсинаптические  $\alpha_1$ -АР;
- вызывает длительное снижение артериального давления;
- практически не вызывает тахикардию;
- применяется при артериальной гипертензии и ДГПЖ.

14. Определите препарат, обладающий следующими свойствами:

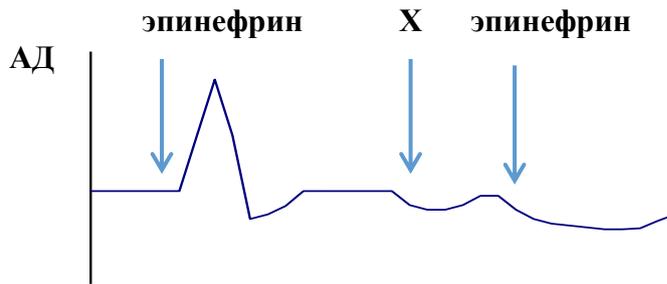
- блокирует  $\beta_1$  и  $\beta_2$  - адренорецепторы

- повышает тонус бронхов;
  - понижает АД
  - обладает мембраностабилизирующим действием
  - оказывает угнетающее влияние на ЦНС
15. Определите препарат, обладающий следующими свойствами:
- избирательно блокирует постсинаптические  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы в предстательной железе;
  - облегчает отток мочи;
  - не оказывает выраженного влияния на АД;
  - применяется для лечения ДГПЖ.
16. Определите препарат, обладающий следующими свойствами:
- блокирует адренорецепторы
  - обладает сосудорасширяющим действием
  - обладает антиоксидантными свойствами
  - понижает ОПСС и АД
  - применяется при ХСН и артериальной гипертензии
17. Какие из перечисленных эффектов блокирует предварительное введение доксазозина:
- мириаза, вызываемый фенилэфрином;
  - тахикардию, вызываемую изопреналином;
  - бронходилатацию, вызываемую фенотеролом;
  - вазоконстрикцию, вызываемую норэпинефрином.
18. Какие из перечисленных эффектов блокирует предварительное применение пропранолола:
- мириаза, вызываемый фенилэфрином;
  - тахикардию, вызываемую изопреналином;
  - бронходилатацию, вызываемую сальбутамолом;
  - вазоконстрикцию, вызываемую норэпинефрином;
  - гипергликемию, вызываемую эпинефрином.
19. С какими механизмами действия связано гипотензивное действие пропранолола:
- расширение сосудов посредством блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов;
  - угнетение центральной симпатической активности;
  - уменьшение сердечного выброса;
  - угнетение высвобождения ренина ЮГА почек;
  - уменьшение выделения медиатора из нервных окончаний посредством блокады пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов.
20. Отметьте побочные эффекты, которые возникают при применении  $\beta$ -адреноблокаторов:
- повышение ВГД;
  - бронхоспазм;
  - АВ блокада;
  - ортостатический коллапс;
  - гипотензия.
21. Отметьте общие свойства, характерные для пропранолола и доксазозина:
- оба препарата взаимодействуют с  $\beta$ -адренорецепторами;
  - оба препарата вызывают бронхоспазм;
  - оба препарата понижают АД;
  - оба препарата применяют при артериальной гипертензии;
  - оба препарата противопоказаны при глаукоме.



### Задача 6

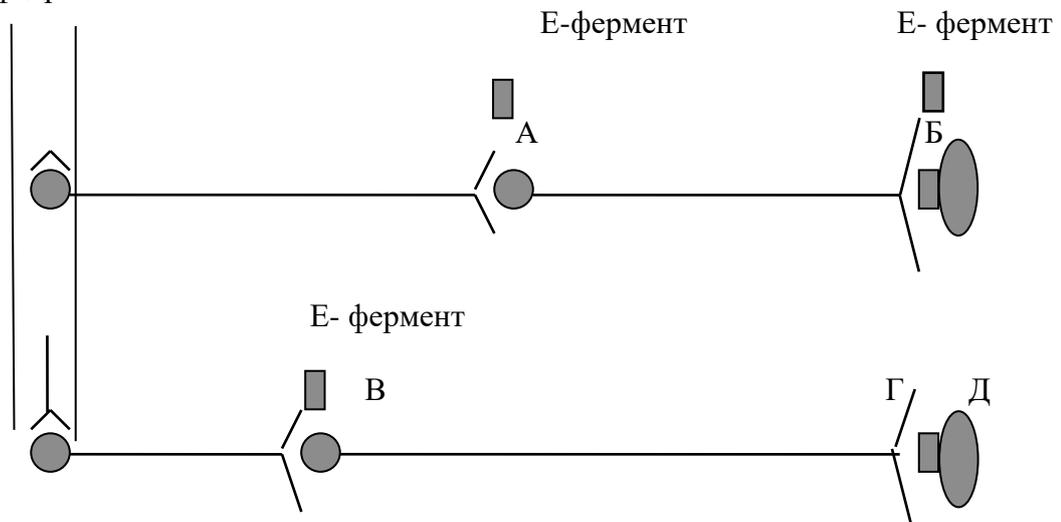
Взаимодействие между адреномиметиком эпинефрином и адреноблокатором X (влияние на АД)



Почему на фоне введения препарата X происходит извращение гипертензивного эффекта эпинефрина?

7. На рисунке изображена схема вегетативной нервной системы. В каком участке схемы действуют:

1. азаметоний .....
2. ацетилхолин .....
3. неостигмин .....
4. атропин .....
5. добутамин .....
6. резерпин.....
7. эфедрин.....



## Список литературы, использованный для подготовки методических разработок

- 1 Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. - 12-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 760 с.
- 2 Фармакология. Иллюстрированный учебник / под ред. Р.Н. Аляутдин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 352 с
- 3 Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей: учебник/ Максимов М.Л., Бонцевич Р.А., Бурашникова И.С, [и др.]; под ред. проф. М.Л. Максимова. – Казань: ИД«МеДДок», 2021 – 948 с.
- 4 Молекулярная биология. Введение молекулярную цитологию и гистологию. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Н.Н. Мушкамбаров, Кузнецов, – 3-е изд., испр, и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016, – 664с.: ил.
- 5 Лекарства в практике кардиолога Лаонел Х.Опи, Бернард Дж. Герш. пер. с англ.; под общ. ред. и с доп. проф. В.Н. Хирманова Москва, “Рид Элсивер”, 2010. – 784 с.: ил.
- 6 Клиническая фармакология: учебник /В.Г. Кукес [и др.], под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. – 6-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1024 с.
- 7 Фармакология: учебник / под ред. Р.Н. Аляутдина– 5-е изд., перераб, и доп. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1104 с. ил.
- 8 Фармакология: учебник / А.И. Венгеровский. – Москва: “ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 848 с. ил.
- 9 Бертрам К. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. Том 1 / пер. с англ. – 2е издание, перераб, и доп.–М.; СПб.: Издательство Бином– Издательство «Диалект», 2007. – 648с., ил.
- 10 Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман, и Л. Лимберд. Пер. с англ. –М., Практика, 2006. – 1648 с.
- 11 Bertram.G. Katzung Basic & Clinical Pharmacology– 14<sup>th</sup>ed. - McGraw-Hill Education. 2018- 1250 p.
- 12 Rang & Dale’s Pharmacology Nine edition. – ELSEIER, 2020: 789 p.
- 13 K. Whalen, R. Finkel, T. A. Panavelil Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, 6-th ed/, Wolters Kluwer, 2015.- 664 p.