

**Д.А. Харкевич**

# Фармакология

**УЧЕБНИК**

Двенадцатое издание,  
исправленное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования»  
в качестве учебника для использования в учебном процессе образовательных организаций,  
реализующих программы высшего образования по специальностям 33.05.01 «Фармация»,  
31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 32.05.02 «Медико-профилактическое дело»,  
31.05.03 «Стоматология»

Регистрационный номер рецензии 172 от 03.06.2016 года

**Москва**



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»**

**2018**

# ОГЛАВЛЕНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ .....	14
1. Содержание фармакологии и ее задачи. Положение среди других медицинских дисциплин. Основные этапы развития фармакологии .....	14
2. Краткий очерк истории отечественной фармакологии .....	19
3. О создании новых лекарственных средств .....	27
II. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ .....	37
1. Пути введения лекарственных средств. Всасывание .....	37
2. Распределение лекарственных средств в организме. Биологические барьеры. Депонирование .....	44
3. Химические превращения (биотрансформация, метаболизм) лекарственных средств в организме .....	47
4. Пути выведения лекарственных средств из организма .....	50
5. Местное и резорбтивное действие лекарственных средств. Прямое и рефлекторное действие. Локализация и механизм действия. «Мишени» для лекарственных средств. Обратимое и необратимое действие. Избирательное действие .....	54
6. Зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств лекарственных средств и условий их применения .....	62
А) Химическое строение, физико-химические и физические свойства лекарственных средств .....	62
Б) Дозы и концентрации .....	63
В) Повторное применение лекарственных средств .....	63
Г) Взаимодействие лекарственных средств .....	66
Фармакологическое взаимодействие .....	66
Фармацевтическое взаимодействие .....	71
7. Значение индивидуальных особенностей организма и его состояния для проявления действия лекарственных средств .....	71
А) Возраст .....	71
Б) Пол .....	72
В) Генетические факторы .....	72
Г) Состояние организма .....	73
Д) Значение суточных ритмов .....	73
8. Основные виды лекарственной терапии .....	74
9. Основное и побочное действие. Аллергические реакции. Идиосинкразия. Токсические эффекты .....	74
10. Общие принципы лечения острых отравлений лекарственными средствами .....	77
А) Задержка всасывания токсичного вещества в кровь .....	78
Б) Удаление токсичного вещества из организма .....	78
В) Устранение действия всосавшегося токсичного вещества .....	80

Г) Симптоматическая терапия острых отравлений .....	80
Д) Профилактика острых отравлений .....	81
<b>III. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ</b> .....	<b>82</b>
Нейротропные средства .....	82
<i>Лекарственные средства, регулирующие функции периферического отдела нервной системы</i> .....	82
<i>А. Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию (главы 1, 2)</i> .....	82
Глава 1. Лекарственные средства, понижающие чувствительность окончаний афферентных нервов или препятствующие их возбуждению .....	83
1.1. Анестезирующие средства (местные анестетики) .....	83
1.2. Вяжущие средства .....	89
1.3. Обволакивающие средства .....	91
1.4. Адсорбирующие средства .....	91
Глава 2. Лекарственные средства, стимулирующие окончания афферентных нервов .....	92
2.1. Раздражающие средства .....	93
<i>Б. Лекарственные средства, влияющие на эфферентную иннервацию (главы 3, 4)</i> .....	95
Глава 3. Средства, влияющие на холинергические синапсы .....	100
3.1. Средства, влияющие на мускарино- и никотиночувствительные холинорецепторы .....	105
3.1.1. Средства, стимулирующие м- и н-холинорецепторы (м-, н-холиномиметики) .....	105
3.1.2. Средства, блокирующие м- и н-холинорецепторы (м-, н-холиноблокаторы) .....	106
3.2. Антихолинэстеразные средства .....	106
3.3. Средства, влияющие на мускариночувствительные холинорецепторы .....	113
3.3.1. Средства, стимулирующие м-холинорецепторы (м-холиномиметики, или мускариномиметические средства) .....	113
3.3.2. Средства, блокирующие м-холинорецепторы (м-холиноблокаторы, или атропиноподобные средства) .....	115
3.4. Средства, влияющие на никотиночувствительные холинорецепторы .....	119
3.4.1. Средства, стимулирующие никотиночувствительные холинорецепторы (н-холиномиметики). .....	120
3.4.2. Средства, блокирующие никотиночувствительные холинорецепторы и(или) связанные с ними ионные каналы .....	122
а) Средства, блокирующие передачу возбуждения в вегетативных ганглиях (ганглиоблокаторы) .....	122
б) Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные средства, или миорелаксанты периферического действия) .....	126
Глава 4. Средства, влияющие на адренергические синапсы .....	133
4.1. Средства, стимулирующие адренорецепторы (адреномиметики) .....	140
4.1.1. Средства, стимулирующие $\alpha$ - и $\beta$ -адренорецепторы ( $\alpha$ -, $\beta$ -адреномиметики) .....	140
4.1.2. Средства, стимулирующие преимущественно $\alpha$ -адренорецепторы ( $\alpha$ -адреномиметики) .....	145
4.1.3. Средства, стимулирующие преимущественно $\beta$ -адренорецепторы ( $\beta$ -адреномиметики) .....	146

## 8 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧

4.2. Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы) .....	147
4.2.1. Средства, блокирующие $\alpha$ -адренорецепторы ( $\alpha$ -адреноблокаторы) .....	148
4.2.2. Средства, блокирующие $\beta$ -адренорецепторы ( $\beta$ -адреноблокаторы) .....	151
4.2.3. Средства, блокирующие $\alpha$ - и $\beta$ -адренорецепторы ( $\alpha$ -, $\beta$ -адреноблокаторы) .....	153
4.3. Средства пресинаптического действия .....	154
4.3.1. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия) .....	154
4.3.2. Симпатолитики (средства, угнетающие передачу возбуждения с окончаний адренергических волокон) .....	155
<i>Лекарственные средства, регулирующие функции центральной нервной системы (главы 5–12)</i> .....	159
Г л а в а 5. Средства для наркоза (общие анестетики) .....	166
5.1. Средства для ингаляционного наркоза .....	170
5.1.1. Жидкие летучие вещества .....	171
5.1.2. Газообразные вещества .....	173
5.2. Средства для неингаляционного наркоза .....	174
5.3. Комбинированное применение средств для наркоза .....	176
5.4. Комбинированное применение средств для наркоза с препаратами других фармакологических групп .....	177
Г л а в а 6. Спирт этиловый .....	178
Г л а в а 7. Снотворные средства .....	182
7.1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов .....	185
7.2. Агонисты мелатониновых рецепторов .....	188
7.3. Снотворные средства с наркотическим типом действия .....	188
Г л а в а 8. Болеутоляющие (анальгезирующие) средства .....	192
8.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики и их антагонисты .....	195
Агонисты опиоидных рецепторов .....	196
Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов .....	204
8.2. Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью .....	207
I. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики центрального действия (производные парааминофенола) .....	208
II. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия .....	210
8.3. Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный + неопиоидный) .....	211
Г л а в а 9. Противосудорожные средства .....	212
Г л а в а 10. Противопаркинсонические средства .....	221
Г л а в а 11. Психотропные средства .....	228
11.1. Антипсихотические средства (нейролептики) .....	229
11.2. Антидепрессанты .....	237
11.3. Средства для лечения маний .....	243
11.3.1. Соли лития .....	243
11.4. Анксиолитики (транквилизаторы) .....	245
11.5. Седативные средства .....	251
11.6. Психостимуляторы .....	252
11.7. Ноотропные средства .....	257
Г л а в а 12. Аналептики .....	259
<i>Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем (главы 13–19)</i> .....	262

Глава 13. Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания .....	262
13.1. Стимуляторы дыхания .....	262
13.2. Противокашлевые средства .....	264
13.3. Отхаркивающие средства .....	265
13.4. Средства, применяемые при бронхоспазмах .....	267
13.5. Средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности .....	276
Глава 14. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему....	278
14.1. Кардиотонические средства .....	279
14.1.1. Сердечные гликозиды .....	280
14.1.2. Кардиотонические средства негликозидной структуры .....	290
14.2. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях ритма сердечных сокращений (противоаритмические средства) .....	292
14.2.1. Средства, преимущественно блокирующие ионные каналы кардиомиоцитов (проводящей системы сердца и сократительного миокарда) .....	298
а) Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства; группа I) .....	299
б) Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа (антагонисты кальция, блокаторы медленных кальциевых каналов; группа IV) .....	305
в) Блокаторы калиевых каналов (средства, пролонгирующие реполяризацию, увеличивающие продолжительность потенциала действия; группа III) .....	306
14.2.2. Средства, противоаритмическое действие которых связано с их преимущественным влиянием на рецепторы эфферентной иннервации сердца .....	309
а) Средства, влияющие на $\beta$ -адренорецепторы кардиомиоцитов (группа II) .....	309
б) Средства, влияющие на м-холинорецепторы кардиомиоцитов .....	310
14.2.3. Разные средства, обладающие противоаритмической активностью .....	311
14.3. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения .....	313
14.3.1. Средства, применяемые при лечении стенокардии (антиангинальные средства) .....	313
14.3.1.1. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение .....	316
а) Органические нитраты .....	316
б) Средства, блокирующие кальциевые каналы (антагонисты кальция) .....	319
в) Активаторы калиевых каналов .....	322
г) Разные средства, обладающие антиангинальной активностью .....	322
14.3.1.2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде .....	322
14.3.1.3. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду .....	324
а) Коронарорасширяющие средства миотропного действия .....	324
б) Средства рефлекторного действия, устраняющие коронарospазм .....	325
14.3.1.4. Кардиопротекторные препараты .....	325
14.3.2. Разные средства, применяемые при лечении стенокардии .....	326
14.3.3. Средства, применяемые при инфаркте миокарда .....	326
14.4. Лекарственные средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения .....	327

## 10 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧

14.5. Гипотензивные средства (антигипертензивные средства) .....	335
14.5.1. Нейротропные гипотензивные средства .....	339
14.5.2. Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию артериального давления .....	344
14.5.2.1. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему .....	344
14.5.3. Препараты миотропного действия (миотропные средства) .....	349
14.5.3.1. Средства, влияющие на ионные каналы .....	349
14.5.3.2. Донаторы окиси азота .....	350
14.5.3.3. Разные миотропные препараты .....	351
14.5.4. Средства, влияющие на водно-солевой обмен (диуретики) .....	353
14.6. Гипертензивные средства (средства, применяемые при лечении артериальной гипотензии) .....	355
14.7. Венотропные (флеботропные) средства .....	357
14.7.1. Венодилатирующие средства .....	358
14.7.2. Веноконстрикторные (венотонизирующие) и венопротекторные препараты .....	359
14.7.3. Применение веноконстрикторных (венотонизирующих) и венопротекторных препаратов .....	360
А. Препараты с венотонизирующим и венопротекторным действием .....	362
Б. Препараты с венопротекторным действием .....	364
14.7.4. Веносклеротерапия .....	365
14.7.5. Местное лечение при варикозном расширении вен нижних конечностей .....	365
14.7.6. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза вен .....	366
Г л а в а 15. Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения ....	367
15.1. Средства, влияющие на аппетит .....	367
15.2. Средства, влияющие на функцию слюнных желез .....	368
15.3. Средства, применяемые при нарушениях функции желез желудка .....	368
15.3.1. Средства, усиливающие секрецию желез желудка. Средства заместительной терапии .....	369
15.3.2. Средства, понижающие секрецию желез желудка .....	370
15.3.3. Антацидные средства .....	376
15.4. Гастропротекторы .....	378
15.5. Средства, влияющие на моторику желудка .....	381
15.6. Рвотные и противорвотные средства .....	381
15.6.1. Рвотные средства .....	381
15.6.2. Противорвотные средства .....	383
15.7. Гепатопротекторные средства .....	386
15.8. Желчегонные средства .....	388
15.9. Средства, способствующие растворению желчных камней (холелитолитические средства) .....	389
15.10. Средства, применяемые при нарушениях экскреторной функции поджелудочной железы .....	389
15.11. Средства, влияющие на моторику кишечника .....	390
15.11.1. Слабительные средства .....	391
Г л а в а 16. Мочегонные средства (диуретики) .....	395
16.1. Диуретики, оказывающие прямое влияние на функцию эпителия почечных канальцев .....	399
16.2. Антагонисты альдостерона .....	404

16.3. Осмотически активные мочегонные средства .....	404
Г л а в а 17. Лекарственные средства, влияющие на миометрий .....	405
Г л а в а 18. Лекарственные средства, влияющие на кроветворение .....	411
18.1. Средства, влияющие на эритропоэз .....	412
18.2. Средства, влияющие на лейкопоэз .....	415
Г л а в а 19. Лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз .....	417
19.1. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза .....	418
19.1.1. Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты) .....	418
19.1.2. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты) .....	424
19.1.3. Фибринолитические средства (тромболитические средства) .....	430
19.2. Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики) .....	433
19.2.1. Средства, повышающие свертывание крови .....	433
19.2.2. Антифибринолитические средства .....	433
<i>Лекарственные средства, регулирующие процессы обмена веществ (главы 20–25) .....</i>	<i>434</i>
Г л а в а 20. Гормональные препараты .....	434
20.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза .....	437
20.2. Препараты гормонов эпифиза .....	446
20.3. Препараты гормонов щитовидной железы и анти тиреоидные средства. Кальцитонин .....	447
20.3.1. Препараты гормонов щитовидной железы .....	447
20.3.2. Анти тиреоидные средства .....	449
20.3.3. Кальцитонин (тирокальцитонин) .....	450
20.4. Препарат паразитовидных желез .....	451
20.5. Препараты гормонов поджелудочной железы и синтетические противодиабетические средства .....	452
20.6. Препараты гормонов коры надпочечников (кортикостероиды) .....	462
20.6.1. Глюкокортикоиды .....	463
20.6.2. Минералокортикоиды .....	467
20.7. Препараты половых гормонов, их производных, синтетических заменителей и антагонистов .....	469
20.7.1. Препараты гормонов женских половых желез .....	469
а) Эстрогенные и антиэстрогенные препараты .....	470
б) Гестагенные (прогестагенные) и антигестагенные препараты .....	473
в) Противозачаточные (контрацептивные) средства для энтерального применения и имплантации .....	474
20.7.2. Препараты гормонов мужских половых желез (андрогены) и антиандрогенные средства .....	477
20.7.3. Анаболические стероиды .....	480
Г л а в а 21. Витаминные препараты .....	481
21.1. Препараты водорастворимых витаминов .....	483
21.2. Препараты жирорастворимых витаминов .....	493
Г л а в а 22. Средства, применяемые при гиперлиппротеинемии (противоатеросклеротические средства) .....	501
Г л а в а 23. Средства, применяемые при ожирении .....	515
Г л а в а 24. Средства, применяемые для лечения и профилактики остеопороза .....	519

## 12 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧

Глава 25. Противоподагрические средства .....	524
<i>Лекарственные средства, угнетающие воспаление и влияющие на иммунные процессы (главы 26–27) .....</i>	<i>528</i>
Глава 26. Противовоспалительные средства .....	528
Глава 27. Средства, влияющие на иммунные процессы .....	544
27.1. Противоаллергические средства. Иммунодепрессанты .....	544
27.1.1. Противогистаминные средства (блокаторы гистаминовых H <sub>1</sub> -рецепторов) .....	551
27.2. Иммуностимулирующие средства .....	556
<i>Противомикробные и противопаразитарные средства (главы 28–33) .....</i>	<i>558</i>
<i>Противомикробные средства .....</i>	<i>558</i>
Глава 28. Антисептические и дезинфицирующие средства .....	558
Глава 29. Антибактериальные химиотерапевтические средства .....	567
29.1. Антибиотики .....	569
29.1.1. Пенициллины .....	573
а) Биосинтетические пенициллины .....	574
б) Полусинтетические пенициллины .....	576
в) Побочное и токсическое действие пенициллинов .....	580
29.1.2. Цефалоспорины .....	581
29.1.3. Прочие антибиотики, имеющие в структуре β-лактамное кольцо .....	586
29.1.4. Макролиды и азалиды .....	587
29.1.5. Тетрациклины .....	589
29.1.6. Группа левомецетина .....	592
29.1.7. Группа аминогликозидов .....	595
29.1.8. Циклические полипептиды (полимиксины и др.) .....	599
29.1.9. Линкозамиды .....	600
29.1.10. Гликопептиды .....	600
29.1.11. Фузидиевая кислота .....	601
29.1.12. Антибиотики разного химического строения для местного применения .....	601
29.2. Сульфаниламидные препараты .....	604
29.2.1. Сульфаниламиды для резорбтивного действия .....	606
29.2.2. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника .....	608
29.2.3. Сульфаниламиды для местного применения .....	609
29.2.4. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом .....	609
29.3. Производные хинолона .....	610
29.4. Синтетические антибактериальные средства разного химического строения .....	613
29.4.1. Производные 8-оксихинолина .....	613
29.4.2. Производные нитрофурана .....	613
29.4.3. Производные хиноксалина .....	615
29.4.4. Оксазолидиноны .....	615
29.5. Противосифилитические средства .....	616
29.6. Противотуберкулезные средства .....	617
29.6.1. Противотуберкулезные средства I группы .....	619
а) Синтетические средства .....	619
б) Антибиотики .....	621
29.6.2. Противотуберкулезные средства II группы .....	622
а) Синтетические средства .....	622
б) Антибиотики .....	623

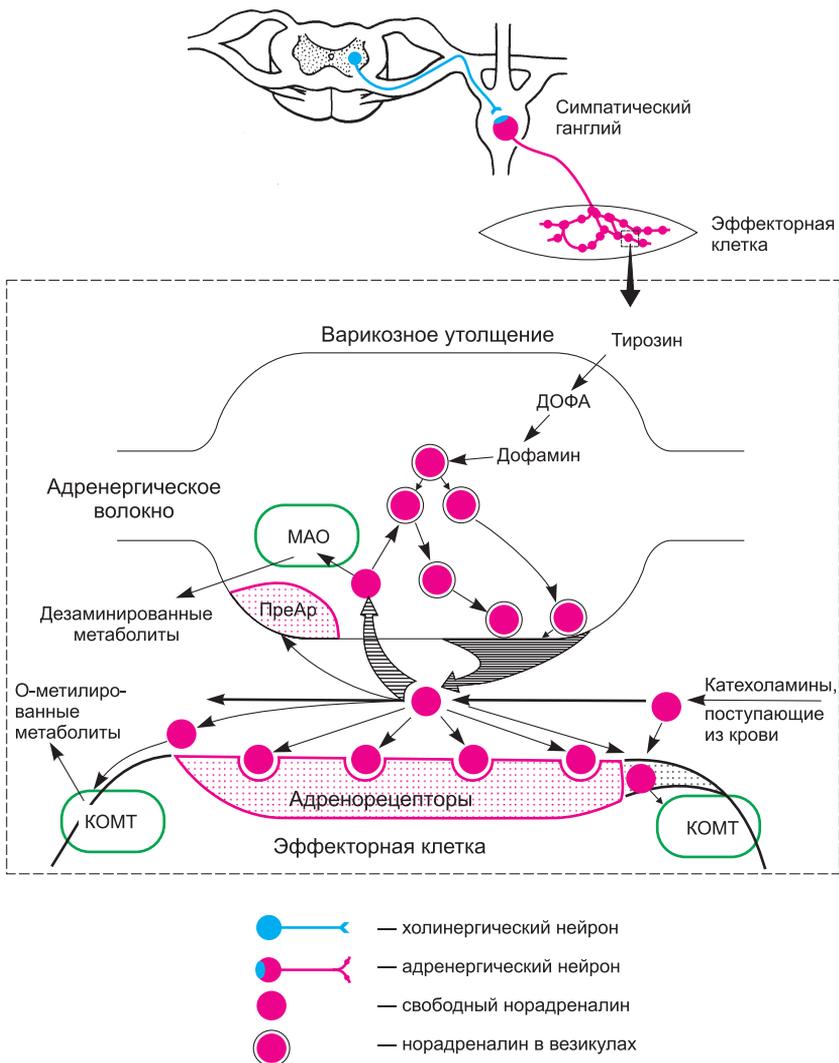
29.6.3. Противотуберкулезные средства III группы .....	625
а) Синтетические средства .....	625
<b>Г л а в а 30. Противовирусные средства .....</b>	<b>627</b>
<b>Г л а в а 31. Противопротозойные средства .....</b>	<b>641</b>
31.1. Средства, применяемые для профилактики и лечения малярии .....	642
31.1.1. Гематошизотропные средства .....	644
31.1.2. Гистошизотропные средства .....	646
31.1.3. Гамонтотропные средства .....	646
31.1.4. Принципы использования противомалярийных средств .....	647
31.2. Средства, применяемые при лечении амебиаза .....	647
31.3. Средства, применяемые при лечении лямблиоза .....	649
31.4. Средства, применяемые при лечении трихомоноза .....	651
31.5. Средства, применяемые при лечении токсоплазмоза .....	653
31.6. Средства, применяемые при лечении балантидиаза .....	653
31.7. Средства, применяемые при лечении лейшманиозов .....	653
31.8. Средства, применяемые при лечении трипаносомоза .....	654
<b>Г л а в а 32. Противогрибковые средства .....</b>	<b>655</b>
<b>Г л а в а 33. Противоглистные (антигельминтные) средства .....</b>	<b>663</b>
33.1. Средства, применяемые при лечении кишечных гельминтозов .....	663
33.2. Средства, применяемые при лечении внекишечных гельминтозов .....	667
<b><i>Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях .....</i></b>	<b>669</b>
<b>Г л а в а 34. Противоопухолевые (противоопухольные) средства .....</b>	<b>669</b>
34.1. Алкилирующие средства и аналогичные им препараты .....	673
34.2. Антиметаболиты .....	677
34.3. Антибиотики .....	679
34.4. Средства растительного происхождения .....	679
34.5. Гормональные препараты и антагонисты гормонов .....	683
34.6. Ферменты .....	686
34.7. Цитокины .....	686
34.8. Моноклональные антитела .....	687
34.9. Ингибиторы протеинкиназ .....	687
<b>П Р И Л О Ж Е Н И Е .....</b>	<b>690</b>
<b>IV. О Б Щ А Я Р Е Ц Е П Т У Р А .....</b>	<b>690</b>
<i>А. Введение в общую рецептуру .....</i>	<i>690</i>
Лекарственные формы, вещества, средства, препараты .....	690
Государственная фармакопея. Номенклатура лекарственных средств .....	691
Рецепт. Правила выписывания и отпуска лекарственных средств .....	696
Краткие грамматические замечания, касающиеся рецептуры .....	700
<i>Б. Правила выписывания лекарственных форм .....</i>	<i>701</i>
1. Жидкие лекарственные формы .....	701
2. Мягкие лекарственные формы .....	714
3. Твердые лекарственные формы .....	720
4. Капсулы .....	726
5. Лекарственные формы для инъекций .....	728
6. Разные лекарственные формы .....	731
<b>УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ .....</b>	<b>734</b>

## Глава 4

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В адренергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством норадреналина. В пределах периферической иннервации норадреналин принимает участие в передаче импульсов с адренергических волокон на эффекторные клетки (см. рис. 3.1).

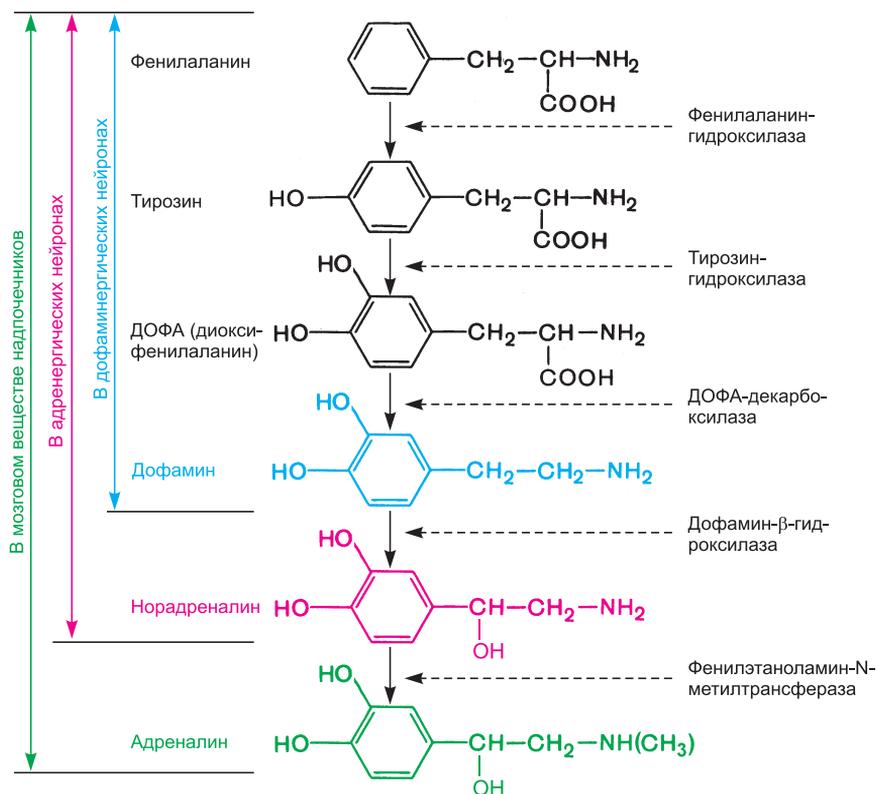
Адренергические аксоны, подходя к эффектору, разветвляются на тонкую сеть волокон с варикозными утолщениями, выполняющими функцию нервных окончаний. Последние участвуют в образовании синаптических контактов с эффекторными клетками (рис. 4.1). В варикозных утолщениях находятся везикулы (пузырьки), содержащие медиатор норадреналин.



**Рис. 4.1.** Адренергический синапс (схема).

МАО – моноаминоксидаза; КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза; ПреАР – пресинаптические адренорецепторы.

Биосинтез норадреналина осуществляется в адренергических нейронах из тирозина с участием ряда энзимов. Образование ДОФА и дофамина происходит в цитоплазме нейронов, а норадреналина – в везикулах. Ниже представлены пути биосинтеза дофамина, норадреналина и адреналина (схема 4.1).



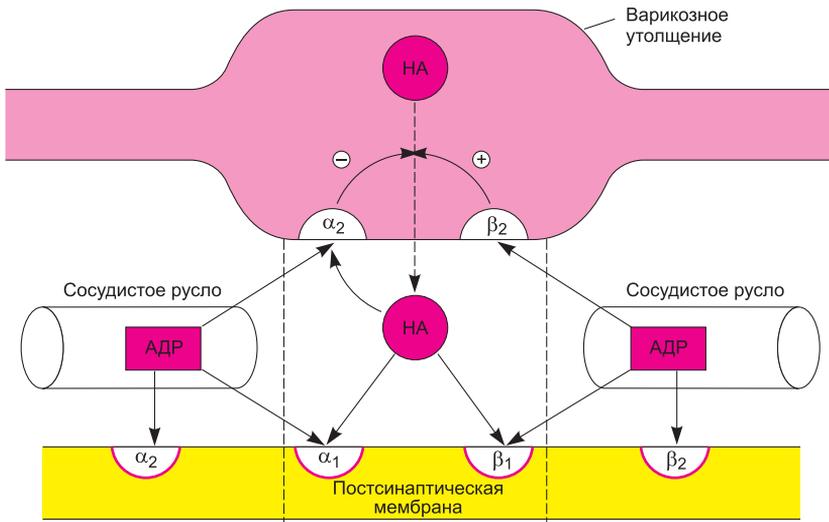
**Схема 4.1.** Пути биосинтеза дофамина, норадреналина и адреналина.

В ответ на нервные импульсы происходит высвобождение норадреналина в синаптическую щель и последующее его взаимодействие с адренорецепторами постсинаптической мембраны. Существующие в организме адренорецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к химическим соединениям. Основываясь на этом, выделяют  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Основные  $\alpha$ -адренорецепторы представлены  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторами.  $\alpha_1$ -Адренорецепторы локализируются постсинаптически,  $\alpha_2$ -адренорецепторы – пресинаптически и вне синапсов. Физиологическая роль пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов заключается в их участии в системе обратной отрицательной связи, регулирующей высвобождение норадреналина. Возбуждение этих рецепторов норадреналином (или другими веществами, обладающими  $\alpha_2$ -адреномиметической активностью) тормозит высвобождение норадреналина из варикозных утолщений<sup>1</sup>.

$\alpha_2$ -Адренорецепторы расположены и на мембранах эффекторных клеток, вне синапсов. Предполагают, что в сосудах они локализируются в неиннервируемом

<sup>1</sup> Высказывается предположение, что аналогичную роль играют  $\alpha_2$ -адренорецепторы, расположенные на окончаниях постганглионарных холинергических волокон (их возбуждение снижает высвобождение ацетилхолина).

(внутреннем) слое. Очевидно, они возбуждаются в основном циркулирующим в крови адреналином ( $\alpha_1$ -адренорецепторы активируются преимущественно медиатором норадреналином; рис. 4.2).



**Рис. 4.2.** Основная направленность действия норадреналина (НА) и адреналина (АДР) на пресинаптические ( $\alpha_2$ ,  $\beta_2$ ) и постсинаптические ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) адренорецепторы. Плюс – стимулирующее действие; минус – угнетающее действие.

Среди пост- и внесинаптических  $\beta$ -адренорецепторов выделяют  $\beta_1$ -адренорецепторы (например, в сердце),  $\beta_2$ -адренорецепторы (в бронхах, сосудах, матке) и  $\beta_3$ -адренорецепторы (в жировой ткани). Преимущественная локализация тех или иных  $\beta$ -адренорецепторов приведена для некоторого упрощения материала. Вместе с тем во многих тканях сосуществуют разные типы рецепторов. Так, показано, что в сердце человека и ряда животных наряду с  $\beta_1$ -адренорецепторами имеются  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторы. С другой стороны, в бронхах, помимо  $\beta_2$ -адренорецепторов, обнаружены также  $\beta_1$ -адренорецепторы. Норадреналин действует преимущественно на иннервируемые  $\beta_1$ -адренорецепторы (постсинаптические рецепторы), а адреналин, находящийся в крови, – на  $\beta_2$ -адренорецепторы, не имеющие иннервации (внесинаптические рецепторы). Этим объясняется и то, что нейротропные эффекты реализуются в основном через  $\beta_1$ -адренорецепторы посредством норадреналина, а гуморальные влияния, например, циркулирующего адреналина, – за счет  $\beta_2$ -адренорецепторов.  $\beta_3$ -Адренорецепторы активируются катехоламинами в более высоких концентрациях, чем  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы. Обнаружены также пресинаптические  $\beta$ -адренорецепторы (относятся к  $\beta_2$ -адренорецепторам). В отличие от аналогичных  $\alpha$ -адренорецепторов они осуществляют положительную обратную связь, стимулируя высвобождение норадреналина. Об этом свидетельствует то, что  $\beta$ -агонисты облегчают высвобождение медиатора норадреналина, а  $\beta$ -антагонисты угнетают его. Функционально более важно угнетающее влияние пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов.

Известны вещества, которые избирательно действуют на разные типы адренорецепторов. Это относится как к агонистам, так и к антагонистам (табл. 4.1 и 4.2).

Стимуляция определенных постсинаптических адренорецепторов сопровождается типичными для их активации эффектами (табл. 4.3). Так, для стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов характерно повышение функции эффекторов (кроме

**Таблица 4.1.** Вещества, влияющие на разные типы  $\alpha$ -адренорецепторов

Адренорецепторы	Агонисты	Антагонисты
$\alpha_1$	Мезатон	Празозин
$\alpha_2$	Клофелин	Йохимбин
$\alpha_1 + \alpha_2$	Адреналин, норадреналин	Фентоламин

**Таблица 4.2.** Вещества, влияющие на разные типы  $\beta$ -адренорецепторов

Адренорецепторы	Агонисты	Антагонисты
$\beta_1$	Добутамин	Метопролол, атенолол
$\beta_2$	Сальбутамол, фенотерол, тербуталин	Бутоксамин
$\beta_1 + \beta_2$	Изадрин, орципреналин	Анаприлин
$\beta_3$	BRL 37344	SR 59230
$\beta_1 + \beta_2 + \beta_3$	Изадрин	Бупранолол

**Таблица 4.3.** Основные эффекты, связанные со стимуляцией постсинаптических и внесинаптических  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов

$\alpha$ -Адренорецепторы	$\beta$ -Адренорецепторы
Сужение сосудов (особенно сосудов кожи, почек, кишечника, коронарных и др.)	Расширение сосудов (особенно сосудов скелетных мышц, печени, коронарных и др.)
Сокращение радиальной мышцы радужной оболочки (мидриаз)	Повышение частоты и силы сердечных сокращений*
Снижение моторики и тонуса кишечника	Снижение тонуса мышц бронхов
Сокращение сфинктеров желудочно-кишечного тракта	Снижение моторики и тонуса кишечника
Сокращение капсулы селезенки	Снижение тонуса миометрии
Сокращение миометрии	Гликогенолиз
	Липолиз

\* Активация  $\beta_3$ -адренорецепторов снижает силу сокращений желудочков сердца.

кишечника, тонус мышц которого падает). При стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов обычно наблюдается снижение функции иннервируемого органа. Возбуждение  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов сердца сопровождается увеличением силы и частоты сердечных сокращений, повышением автоматизма и облегчением атриовентрикулярной проводимости. Активация  $\beta_3$ -адренорецепторов снижает силу сокращений желудочков.

На тромбоцитах имеются  $\alpha_2$ -адренорецепторы, стимуляция которых повышает агрегацию, и  $\beta_2$ -адренорецепторы, выполняющие противоположную функцию (их возбуждение повышает содержание цАМФ).

Адренорецепторы принимают участие в регуляции углеводного и жирового обмена. Возбуждение их адреномиметиками сопровождается активацией аденилатциклазы, что приводит к распаду гликогена, высвобождению из жировых тканей свободных жирных кислот.

Одна из важных локализаций недавно открытых  $\beta_3$ -адренорецепторов – адипоциты жировой ткани. Агонисты этого подтипа рецепторов стимулируют липолиз и термогенез в жировой ткани. Действуют они следующим образом<sup>1</sup>:

<sup>1</sup> (+) – стимулирующее действие; (↑) – повышение.



$\beta_3$ -Адренорецепторы иннервируются адренергическими волокнами. К норадреналину они более чувствительны, чем к адреналину.

$\beta_3$ -Адренорецепторы обнаружены также в сердце и сосудах, в гладких мышцах пищеварительного тракта, желчного пузыря, в предстательной железе, скелетных мышцах. Их физиологическая роль изучена недостаточно.

Агонисты  $\beta_3$ -адренорецепторов, по-видимому, перспективны для лечения ожирения, а также в комплексной терапии сахарного диабета. Первые препараты этой группы проходят клинические испытания.

Количественное соотношение в тканях  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов различно. Так, в сосудах кожи, почек и кишечника, сфинктерах желудочно-кишечного тракта, трабекулах селезенки преобладают  $\alpha$ -адренорецепторы. В сердце, мышцах бронхов, сосудах скелетных мышц в основном находятся  $\beta$ -адренорецепторы. Локализацией и соотношением  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов определяются эффект раздражения адренергических (симпатических) нервов, а также реакция на адреномиметические вещества, возбуждающие  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы.

Строение адренорецепторов изучено недостаточно полно. В отношении  $\beta_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов имеются данные, что они посредством G-белков функционально взаимосвязаны с ферментом аденилатциклазой, локализованной в мембране эффекторных клеток и обеспечивающей синтез циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ; рис. 4.3; схема 4.2).  $\alpha_1$ -Адренорецепторы активируют G-белки, связанные с фосфолипазой С.

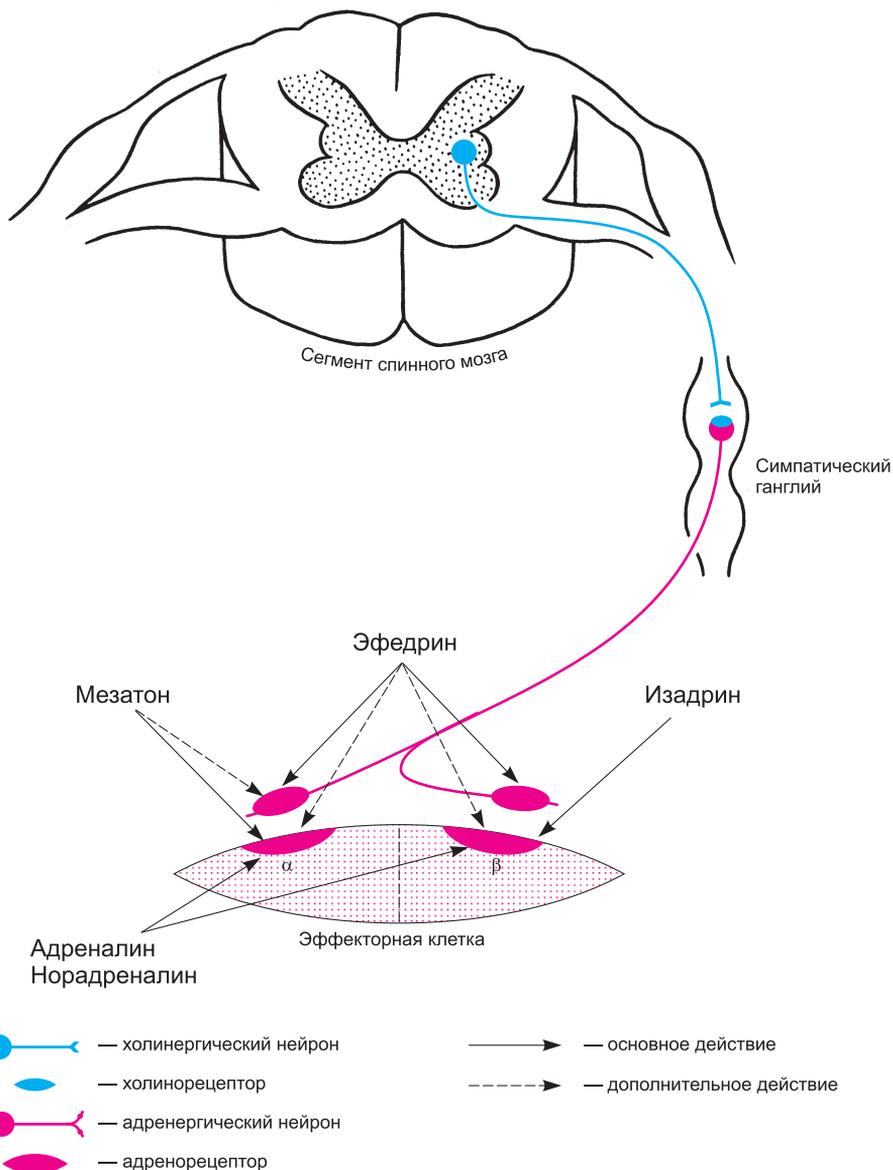
Действие норадреналина на адренорецепторы кратковременно. Это объясняется главным образом быстрым захватом окончаниями адренергических волокон (так называемый нейрональный захват) до 75–80% медиатора, находящегося в синаптической щели, и последующим его депонированием.

Катаболизм свободного норадреналина в адренергических окончаниях регулируется ферментом МАО, локализованной в основном в митохондриях и, очевидно, в мембранах везикул. Под влиянием МАО происходит окислительное дезаминирование норадреналина.

Метаболизм выделившегося из нервных окончаний норадреналина, а также циркулирующих катехоламинов осуществляется в основном цитоплазматическим ферментом эффекторных клеток – катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ). Под влиянием этого фермента происходит О-метилование катехоламинов.

Небольшие количества медиатора подвергаются экстранейрональному захвату эффекторными клетками (гладкими мышцами и др.). При экстранейрональном захвате норадреналин быстро метаболизируется при участии КОМТ и МАО.

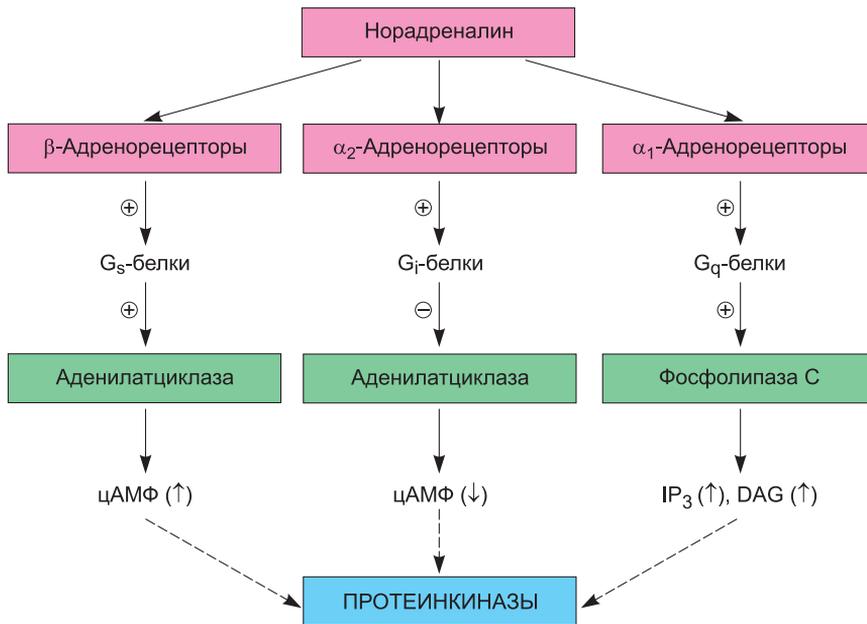
Таким образом, баланс норадреналина зависит от его синтеза, депонирования, нейронального и экстранейронального захвата, а также от энзиматических превращений.



**Рис. 4.3.** Основная направленность действия адrenomиметиков на постсинаптические адренорецепторы.

Примечание. Под действием на варикозные утолщения подразумевается симпатомиметическая активность веществ.

Возможности фармакологического воздействия на адренергическую передачу нервных импульсов довольно разнообразны. Направленность действия веществ может быть следующей: 1) влияние на синтез норадреналина; 2) нарушение депонирования норадреналина в везикулах и цитоплазме пресинаптических окончаний; 3) угнетение ферментативной инактивации норадреналина; 4) влияние на выделение норадреналина из окончаний; 5) нарушение процесса обратного захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями; 6) угнетение экстранейронального захвата норадреналина; 7) непосредственное воздействие на адренорецепторы.



**Схема 4.2.** Пути сопряжения с эффектором разных подтипов адренорецепторов при влиянии на них норадреналина.

IP<sub>3</sub> – инозитол 1,4,5-трифосфат, DAG – диацилглицерол, ↓ – снижение концентрации, ↑ – повышение концентрации, о G-белках см. в разделе II.5.

Так, синтез норадреналина угнетает  $\alpha$ -метил-п-тирозин (тормозит тирозингидроксилазу). Блокируя транспортные системы мембран везикул, резерпин угнетает проникновение в везикулы дофамина и обратный захват норадреналина везикулами. В связи с этим уменьшается содержание депонированного в них норадреналина. Снижение содержания норадреналина в пресинаптических окончаниях отмечается также при применении октадина.

Неизбирательным ингибитором МАО является ниаламид, а активность КОМТ угнетают энтакапон, толкапон.

Процесс высвобождения норадреналина из пресинаптических окончаний может быть изменен. Одни вещества стимулируют его выделение (например, тирамин, эфедрин), другие уменьшают (октадин, орнид).

Нейрональный захват норадреналина адренергическими окончаниями угнетается при введении имизина, кокаина (при этом увеличивается концентрация медиатора в синаптической щели), экстранейрональный захват подавляется метанефрином, феноксibenзамином.

Наиболее часто в медицинской практике используют вещества, влияющие на адренорецепторы. Вещества, стимулирующие адренорецепторы, называют адреномиметиками, а угнетающие их – адреноблокаторами.

С учетом преимущественной локализации действия основные средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах, подразделяют на следующие группы.

*1. Вещества, действующие непосредственно на адренорецепторы:*

а) адреномиметики прямого действия – норадреналина гидротартрат, адреналина гидрохлорид, изадрин и др.;

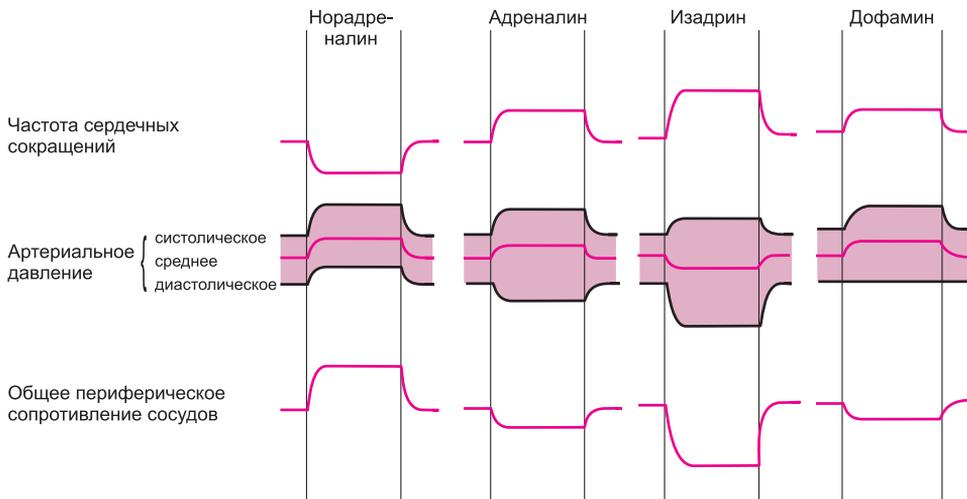
б) адреноблокаторы – фентоламин, анаприлин и др.



тике применяют соли L-адреналина. Получают адреналин синтетическим путем или выделяют из надпочечников убойного скота.

Адреналин оказывает прямое стимулирующее влияние на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы (см. рис. 4.3)<sup>1</sup>. Все эффекты, отмеченные в табл. 4.3, наблюдаются при введении адреналина.

Особенно выражено влияние адреналина на сердечно-сосудистую систему, и в первую очередь на уровень артериального давления (рис. 4.4). Стимулируя  $\beta$ -адренорецепторы сердца, адреналин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений и в связи с этим ударный и минутный объем сердца. При этом увеличивается потребление миокардом кислорода. Систолическое артериальное давление повышается. Прессорная реакция обычно вызывает рефлекторную брадикардию с



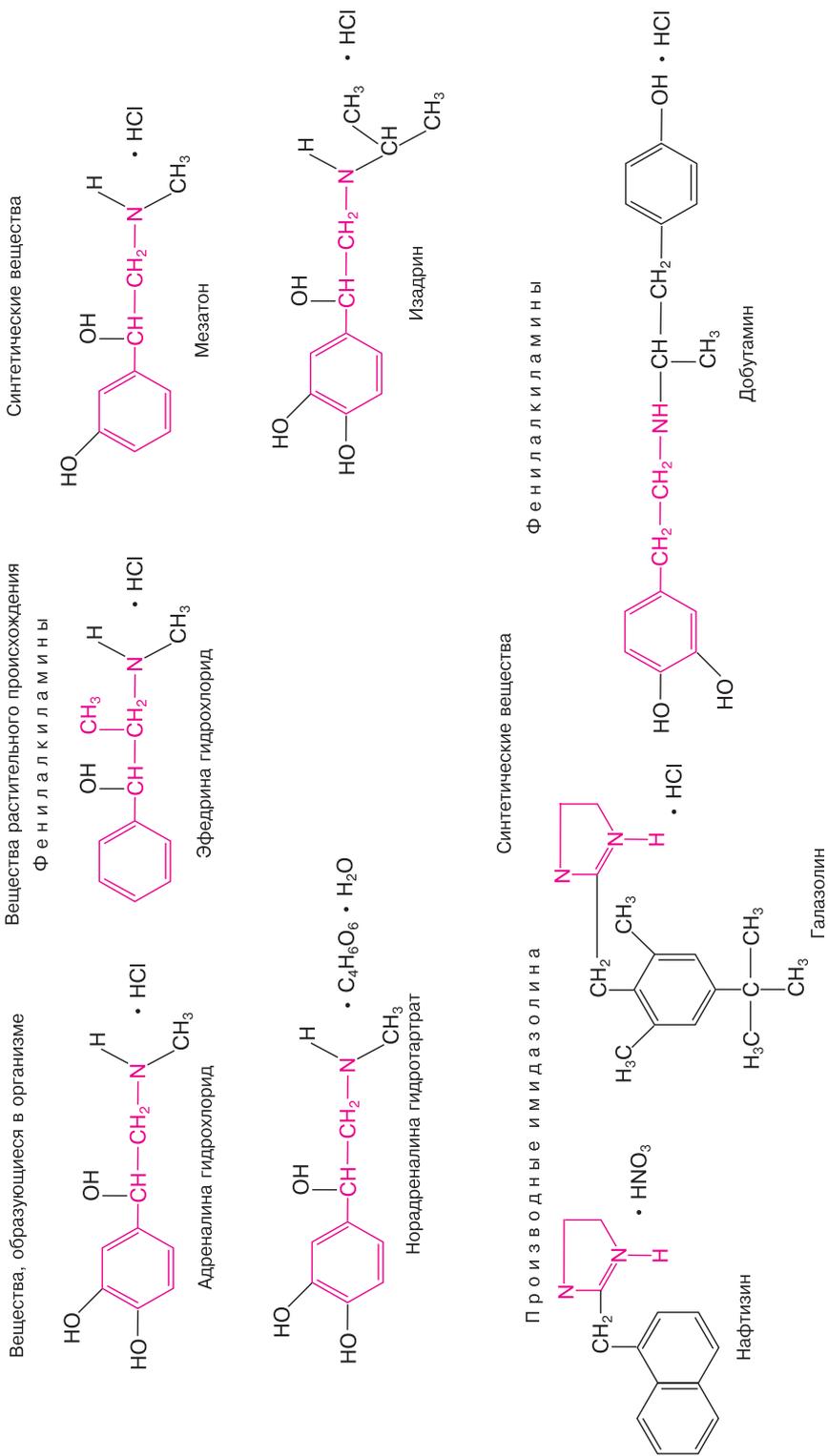
**Рис. 4.4.** Влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему человека. Вещества вводили внутривенно: норадреналин, адреналин и изадрин со скоростью 10 мкг/мин, дофамин – 500 мкг/мин.

механорецепторов сосудов, однако она кратковременна. В зависимости от дозы адреналина общее периферическое сопротивление может понизиться, повыситься или не измениться. Чаще при введении адреналина в средних дозах наблюдается снижение общего периферического сопротивления (проявляется снижением диастолического давления), что связано с преобладанием эффекта возбуждения  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудов мышц и других областей и их расширением. Тем не менее среднее артериальное давление вследствие увеличения систолического давления повышается. В высоких дозах адреналин может повышать и общее периферическое сопротивление. Прессорное действие адреналина обычно сменяется небольшой гипотензией. Последняя связана с более длительным возбуждением  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудов.

Адреналин расширяет зрачки (за счет сокращения радиальной мышцы радужной оболочки глаза – *m. dilatator pupillae*, в которой находятся  $\alpha$ -адренорецепторы), снижает внутриглазное давление (уменьшается продукция внутриглазной жидкости).

<sup>1</sup> На рис. 4.3 и 4.7 представлены иннервируемые  $\beta$ -адренорецепторы. Вместе с тем известно, что многие  $\beta$ -адренорецепторы лишены иннервации. Так, в резистивных сосудах  $\alpha_1$ -адренорецепторы находятся в непосредственном контакте с варикозными утолщениями адренергических волокон, а  $\beta$ -адренорецепторы расположены в удалении от них.

**Химические структуры некоторых адреномиметиков**



Примечание. Адреналин, норадреналин и изадрин относятся к катехоламинам. Адреналин, норадреналин и эфедрин получены синтетическим путем.

Выраженное влияние оказывает адреналин на гладкие мышцы внутренних органов. Стимулируя  $\beta$ -адренорецепторы бронхов, он расслабляет гладкие мышцы последних и устраняет бронхоспазм. Тонус и моторика желудочно-кишечного тракта под влиянием адреналина снижаются (за счет возбуждения  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов), сфинктеры тонизируются (стимулируются  $\alpha$ -адренорецепторы). Сфинктер мочевого пузыря также сокращается, *m. detrusor urinae* расслабляется.

При введении адреналина сокращается капсула селезенки.

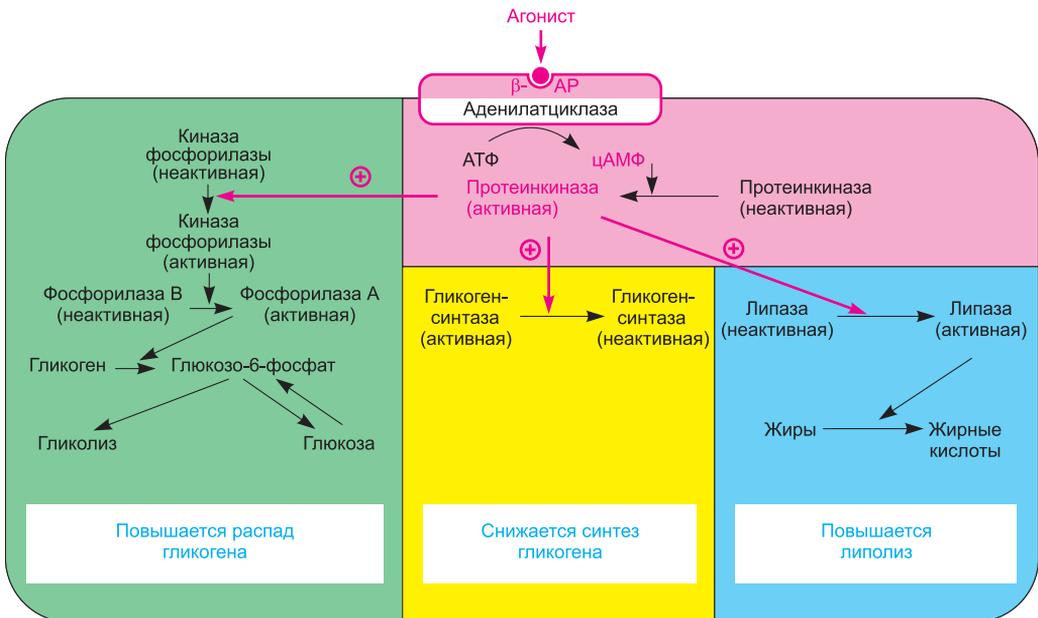
Он оказывает благоприятное влияние на нервно-мышечную передачу, особенно на фоне утомления мышц. Это связывают с повышением выделения из пресинаптических окончаний ацетилхолина, а также с прямым действием адреналина на мышцу.

Секрецию слюнных желез адреналин увеличивает (выделяется густая, вязкая слюна).

Для адреналина характерно влияние на обмен веществ. Он стимулирует гликогенолиз (возникает гипергликемия, в крови увеличивается содержание молочной кислоты и ионов калия) и липолиз (увеличение в плазме крови содержания свободных жирных кислот за счет выхода из жировых депо).

Гликогенолитическое действие адреналина связано, по-видимому, со стимулирующим влиянием на  $\beta_2$ -адренорецепторы клеток мышц, печени и активацией мембранного фермента аденилатциклазы (рис. 4.5). Это приводит к накоплению циклического 3',5'-АМФ, который активирует последовательно протеинкиназу, фосфорилазу и катализирует переход гликогена в глюкозо-1-фосфат (см. ниже). Повышение липолиза, очевидно, связано со стимуляцией  $\beta_3$ -адренорецепторов и последующим активирующим влиянием накапливающегося цАМФ на триглицеридлипазу. При этом из триглицеридов образуются глицерин и жирные кислоты. В целом адреналин стимулирует метаболизм, повышая потребление кислорода.

При воздействии адреналина на ЦНС преобладают эффекты возбуждения. Выражено это в небольшой степени. Так, при применении адреналина могут



**Рис. 4.5.** Влияние средств, стимулирующих  $\beta$ -адренорецепторы, на энергетический обмен.  $\beta$ -АР –  $\beta$ -адренорецепторы; плюс – стимулирующее действие.

возникнуть беспокойство, тремор, стимуляция пусковой зоны центра рвоты и др. На ЭЭГ наблюдается реакция пробуждения (наступает десинхронизация ЭЭГ).

При введении внутрь адреналин разрушается (в желудочно-кишечном тракте и печени). В связи с этим его применяют парентерально (подкожно, внутримышечно, а иногда внутривенно) и местно. Действует адреналин кратковременно (при внутривенном введении – около 5 мин, при подкожном – до 30 мин), так как происходят его быстрый нейрональный захват, а также ферментативное расщепление при участии КОМТ и отчасти MAO. Продуктами превращения адреналина (и норадrenalина) являются 3-метокси-4-оксиминдальная кислота (ванилилминдальная), 3-метокси-4-оксифенилгликоль, а также норметанефрин и метанефрин (в виде сульфатов или глюкуронидов). Метаболиты и небольшое количество неизмененного адреналина выводятся почками.

Применяют адреналин при анафилактическом шоке и некоторых других аллергических реакциях немедленного типа. Он эффективен также как бронхолик для купирования приступов бронхиальной астмы. Применяют его и при гипогликемической коме, вызванной противодиабетическими средствами (инсулином и др.). Иногда его назначают в качестве прессорного вещества (для этих целей чаще используют норадrenalин и мезатон). Адреналин добавляют в растворы анестетиков (см. главу 1; 1.1). Сужение сосудов в области введения адреналина усиливает местную анестезию и уменьшает резорбтивное и возможное токсическое действие анестетиков. Адреналин может быть использован для устранения атриовентрикулярного блока, а также в случае остановки сердца (вводят интракардиально). Он находит применение в офтальмологии для расширения зрачка и при открытоугольной форме глаукомы.

Адреналин может приводить к нарушениям сердечного ритма. Наиболее выражены аритмии (в частности, желудочковые экстрасистолы) при введении адреналина с веществами, сенсibiliзирующими к нему миокард (например, на фоне действия средства для наркоза фторотана).

Представителем группы веществ, возбуждающих  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, является также L-норадrenalин. Содержится он в адренергических нейронах, являясь медиатором, а также выделяется мозговым слоем надпочечников (до 15%). Основные этапы биосинтеза норадrenalина представлены на схеме 4.1.

Норадrenalин (левартеренол, норэпинефрин) оказывает прямое стимулирующее влияние на  $\alpha$ -адренорецепторы, а также на  $\beta_1$ -адренорецепторы (незначительное – на  $\beta_2$ -адренорецепторы).

Основным эффектом норадrenalина является выраженное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение артериального давления, связанное с его влиянием на  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов и повышением периферического сопротивления последних. В отличие от адреналина последующего снижения артериального давления обычно не наблюдается, так как норадrenalин очень мало влияет на  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов. Вены под влиянием норадrenalина суживаются.

Ритм сердечных сокращений на фоне действия норадrenalина урежается. Синусовая брадикардия возникает в результате рефлекторных влияний с механорецепторов сосудов в ответ на быстро наступающую гипертензию. Эфферентными путями являются блуждающие нервы. В связи с этим брадикардию на норадrenalин можно предупредить путем введения атропина. Рефлекторные механизмы в значительной степени нивелируют стимулирующее влияние норадrenalина на  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца. В итоге сердечный выброс (минутный объем) практически не изменяется или даже снижается, а ударный объем возрастает.

На гладкие мышцы внутренних органов, обмен веществ и ЦНС норадреналин оказывает однонаправленное с адреналином влияние, но по выраженности этих эффектов существенно уступает ему.

При введении внутрь норадреналин разрушается (в желудочно-кишечном тракте и печени). При подкожном введении вызывает спазм сосудов на месте инъекции и поэтому плохо всасывается и может вызвать некроз ткани. Основным является внутривенный путь его введения. После однократной инъекции норадреналин действует кратковременно, поэтому его вводят в вену капельно. Скорость внутривенной инфузии определяется повышением артериального давления до требуемого уровня. В организме норадреналин быстро инактивируется за счет уже отмеченных механизмов (нейрональный захват, энзиматические превращения). Метаболиты и незначительная часть неизмененного норадреналина выводятся почками.

Применяют норадреналин при многих состояниях, сопровождающихся острым снижением артериального давления (травмы, хирургические вмешательства).

При кардиогенном и геморрагическом шоке с выраженной гипотензией норадреналин применяют не рекомендуют, так как вызываемый им спазм артериол еще больше ухудшает кровоснабжение тканей. В этих случаях положительный эффект могут дать  $\alpha$ -адреноблокаторы и, возможно,  $\beta$ -адреномиметики; для повышения артериального давления используют кровезаменители.

Побочные эффекты при применении норадреналина наблюдаются редко. Возможны нарушения дыхания, головная боль, аритмии сердца при сочетании с веществами, повышающими возбудимость миокарда. Следует учитывать возможность некроза ткани на месте введения норадреналина. Это связано с попаданием последнего в окружающие ткани и спазмом артериол. Введение норадреналина в вену через катетер, использование грелок, смена мест введения и другие мероприятия уменьшают возможность такого осложнения.

#### **4.1.2. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО $\alpha$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ ( $\alpha$ -АДРЕНОМИМЕТИКИ)**

Преимущественным влиянием на  $\alpha_1$ -адренорецепторы обладает мезатон (фенилэфрина гидрохлорид). Он также относится к фенилалкиламинам (см. структуру). Наряду с прямым действием у мезатона отмечено и некоторое опосредованное действие на адренорецепторы (в незначительной степени способствует высвобождению из пресинаптических окончаний норадреналина).

Как и норадреналин, мезатон в основном влияет на сердечно-сосудистую систему. Повышает артериальное давление (при внутривенном введении в течение примерно 20 мин, при подкожном — 40–50 мин), вызывает рефлекторную брадикардию. Непосредственно на сердце практически не действует. Оказывает незначительное стимулирующее влияние на ЦНС. В отличие от норадреналина мезатон более стоек. Эффективен при приеме внутрь.

Показания к применению сходны с таковыми для норадреналина. Мезатон используется в качестве прессорного средства. Кроме того, его назначают местно при рините. Возможно сочетание с анестетиками. Мезатон показан также при лечении открытоугольной формы глаукомы.

По химическому строению  $\alpha_2$ -адреномиметик нафтизин (нафазолина нитрат, санорин) существенно отличается от норадреналина и мезатона. Это производное имидазолина (см. структуру). Нафтизин по сравнению с норадреналином

и мезатоном вызывает более длительный сосудосуживающий эффект. На ЦНС оказывает угнетающее влияние<sup>1</sup>. Применяют его местно при рините.

Аналогичным нафтизину препаратом является галазолин (ксилометазолин). Он также относится к производным имидазолина. Применяют его местно при остром рините. Оказывает некоторое раздражающее действие.

#### 4.1.3. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО $\beta$ -АДРЕНорецепторы ( $\beta$ -АДРеномиметики)

Одним из  $\beta$ -адреномиметиков является производное фенилалкиламинов — изадрин (изопреналина гидрохлорид, изупрел; см. структуру). Оказывает прямое стимулирующее влияние на  $\beta$ -адренорецепторы (см. рис. 4.2). Изадрин возбуждает  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторы. Основные его эффекты связаны с влиянием на сердце и гладкие мышцы. Стимулируя  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, изадрин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений. Систолическое давление при этом повышается. Вместе с тем препарат возбуждает и  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов (особенно сосудов скелетных мышц). В результате диастолическое давление снижается. Среднее артериальное давление также понижается.

Изадрин облегчает атриовентрикулярную проводимость, повышает автоматизм сердца.

Он эффективно снижает тонус бронхов (при ингаляции вызывает быстрый бронхолитический эффект, сохраняющийся до 1 ч), уменьшает тонус мышц желудочно-кишечного тракта, а также расслабляет другие гладкие мышцы, имеющие  $\beta_2$ -адренорецепторы.

ЦНС изадрин стимулирует. На обмен веществ действует аналогично адреналину, но гипергликемия при этом выражена меньше.

Применяют изадрин при бронхоспазмах (вводят главным образом ингаляционно в виде аэрозолей), а также при атриовентрикулярном блоке (сублингвально).

Нежелательные эффекты: тахикардия, иногда сердечные аритмии, тремор, головная боль.

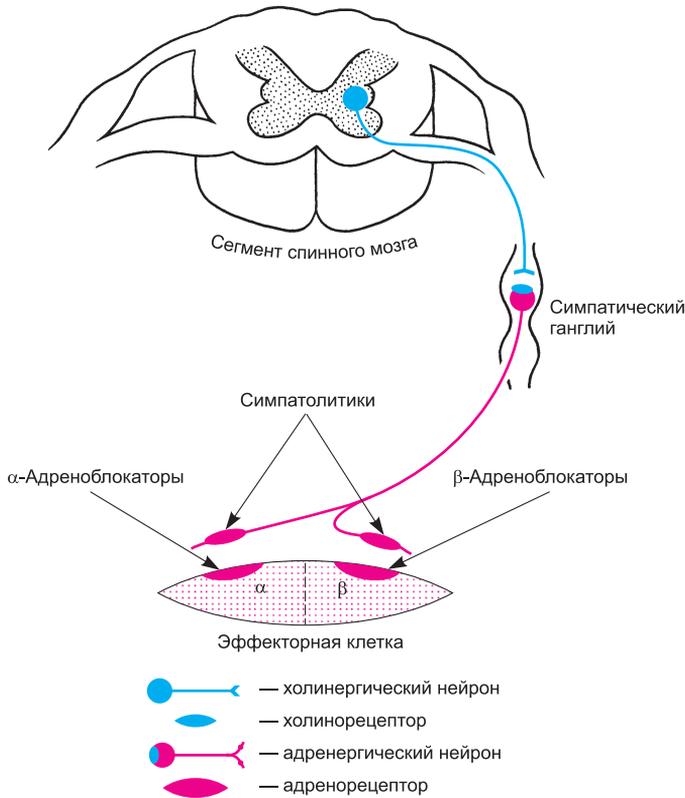
С учетом ряда побочных эффектов (особенно тахиаритмии), возникающих при использовании изадрина при бронхиальной астме и связанных с  $\beta_1$ -адреномиметическим действием, были синтезированы препараты с преимущественным влиянием на  $\beta_2$ -адренорецепторы. К ним относятся сальбутамол, тербуталин (бриканил), фенотерол (беротек Н, партусистен) и др. Они отличаются от изадрина менее выраженным влиянием на  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца. Кроме того, они эффективны при приеме внутрь и по сравнению с изадрином действуют более продолжительное время (особенно тербуталин). Применяют указанные препараты в качестве бронхолитических средств (ингаляционно, внутрь, парентерально), а также для снижения сократительной активности миомеритрия.

<sup>1</sup> Один из  $\alpha_2$ -адреномиметиков группы имидазолиновых производных — тизанидин (сирдалуд) обладает свойствами центрального миорелаксанта. Способность снижать мышечный тонус объясняется его стимулирующим влиянием на пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы в спинном мозге, что снижает высвобождение из нервных окончаний возбуждающих аминокислот. Это приводит к торможению спинальных нейронов и угнетению полисинаптических рефлексов. Тизанидин вызывает также умеренный анальгетический эффект. По гипотензивной активности в 10–50 раз уступает клофелину (к которому он близок по химической структуре и фармакологическому спектру). Применяется при спастических состояниях различного генеза.

Имеются вещества, избирательно стимулирующие  $\beta_1$ -адренорецепторы. К ним относится добутамин. Основной эффект – выраженное положительное инотропное действие. Применяют в качестве кардиотонического средства (см. главу 14.1.2).

## 4.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы (рис. 4.6), препятствуя действию на них медиатора (норадреналина), а также циркулирующих в крови катехоламинов (табл. 4.4). Синтез норадреналина адреноблокаторы не угнетают.



**Рис. 4.6.** Основная направленность действия адреноблокаторов и симпатолитиков (приведены только постсинаптические адренорецепторы).

**Таблица 4.4.** Некоторые эффекты средств, влияющих на адренорецепторы<sup>1</sup>

Органы	Параметр	Эффект	
		агонисты	антагонисты
1	2	3	4
<b>Глаз</b>	Тонус радиальной мышцы радужной оболочки	Повышается (мидриаз) ( $\alpha_1$ )	
	Внутриглазное давление	Снижается ( $\alpha_1, \alpha_2$ )	Снижается <sup>2</sup> ( $\beta_2$ )
<b>Сердце</b>	Ритм, сократимость, автоматизм, проводимость	Повышаются ( $\beta_1, \beta_2$ )	Снижаются ( $\beta_1, \beta_2$ )

1	2	3	4
<b>Сосуды</b>	Тонус гладких мышц	В основном повышается ( $\alpha_1$ , $\alpha_2$ ), иногда снижается ( $\beta_2$ )	Снижается <sup>3</sup> ( $\alpha_1$ , $\alpha_2$ )
<b>Трахея, бронхи</b>	Тонус гладких мышц	Снижается ( $\beta_2$ )	Повышается ( $\beta_2$ )
<b>Желудок и кишечник</b>	Моторика и тонус гладких мышц	Снижаются ( $\alpha_1$ , $\alpha_2$ , $\beta_1$ , $\beta_2$ )	
<b>Желчные пузырь и протоки</b>	Тонус гладких мышц	Снижается ( $\beta_2$ )	
<b>Мочевой пузырь</b>	Тонус сфинктера	Повышается ( $\alpha_1$ )	Снижается ( $\alpha_1$ )
<b>Миометрий</b>	Сократительная активность	Снижается ( $\beta_2$ )	

<sup>1</sup> В скобках указаны подтипы рецепторов.

<sup>2</sup> Особенно при глаукоме.

<sup>3</sup> Механизм гипотензивного действия  $\beta$ -адреноблокаторов включает ряд компонентов (см. главу 14.5).

#### 4.2.1. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ $\alpha$ -АДРЕНорецепторы ( $\alpha$ -АДРЕНоблокаторы)

Наличие у веществ  $\alpha$ -адреноблокирующего эффекта легко обнаруживается по их способности уменьшать прессорное действие адреналина или извращать его. Последнее проявляется в том, что на фоне действия  $\alpha$ -адреноблокаторов адреналин не повышает артериальное давление, а снижает его. Это связано с тем, что на фоне блока  $\alpha$ -адренорецепторов проявляется эффект стимулирующего влияния адреналина на  $\beta$ -адренорецепторы сосудов, что сопровождается их расширением (снижается тонус гладких мышц). К синтетическим препаратам, блокирующим  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы, относятся фентоламин и тропафен.

Фентоламин (регитин) – это производное имидазолина. Характеризуется выраженным, но кратковременным  $\alpha$ -адреноблокирующим действием (10–15 мин при внутривенном введении). Снижает артериальное давление, что обусловлено его  $\alpha$ -адреноблокирующим и миотропным спазмолитическим действием. Вызывает тахикардию (отчасти за счет блока пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов). Повышает моторику желудочно-кишечного тракта, увеличивает секрецию желез желудка.

На гипергликемический эффект адреналина фентоламин почти не влияет. Из желудочно-кишечного тракта всасывается плохо. Выделяются фентоламин и его метаболиты почками.

Тропафен относится к сложным эфирам тропина. Сочетает в себе достаточно высокую  $\alpha$ -адреноблокирующую активность и некоторые атропиноподобные свойства, в связи с чем вызывает понижение артериального давления и тахикардию. Тропафен является антагонистом  $\alpha$ -адреномиметиков. Отличается довольно продолжительным  $\alpha$ -адреноблокирующим действием (измеряется часами) и превосходит в этом отношении фентоламин и дигидрированные алкалоиды спорыньи.

К полусинтетическим препаратам относятся дигидрированные алкалоиды спорыньи – дигидроэрготоксин и дигидроэрготамина.

Дигидрированные алкалоиды спорыньи отличаются от естественных более выраженным  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом, отсутствием стимулирующего влияния на миометрий (небеременной матки), меньшим сосудосуживающим действием и более низкой токсичностью.

**Химические структуры некоторых  $\alpha$ -адреноблокаторов**

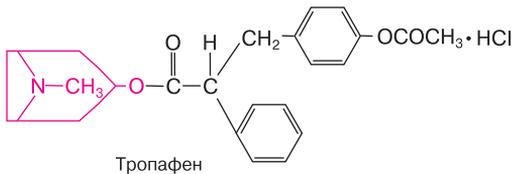
*Полусинтетические средства*

Производные лизергиновой кислоты



*Синтетические средства*

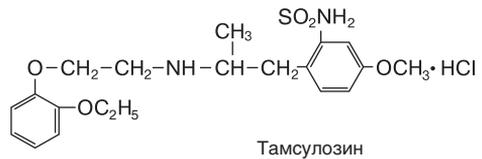
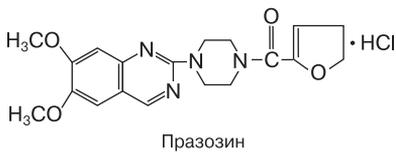
Производное тропина



Производное  
имидазолина



Разного  
химического строения

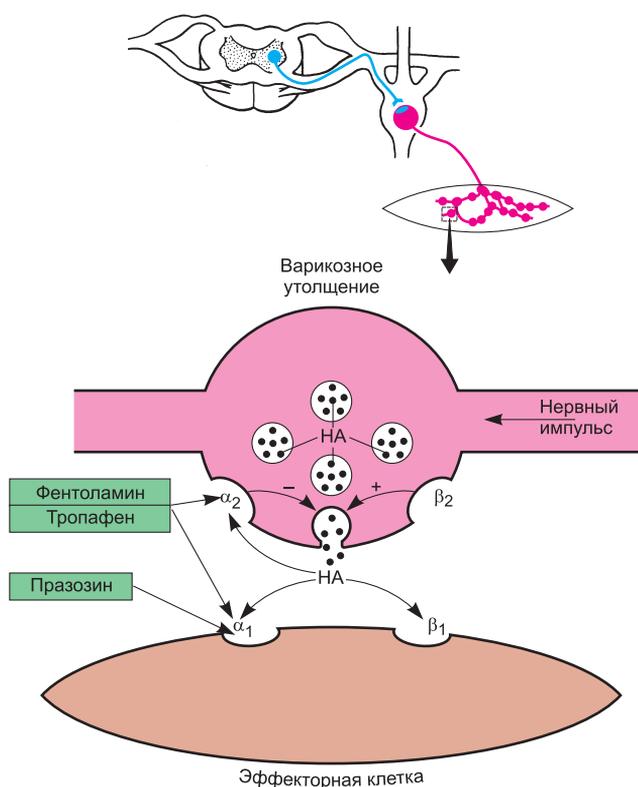


В медицинской практике препараты, блокирующие  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы, используют сравнительно редко. Наиболее важным эффектом  $\alpha$ -адреноблокаторов является расширение периферических сосудов. С этим связано их применение при различных нарушениях периферического кровообращения (эн-дартериит, болезнь Рейно и др.), в том числе при шоке (геморрагическом, карди-огенном), для которого типичен спазм артериол. Закономерно назначение  $\alpha$ -ад-реноблокаторов при феохромоцитоме<sup>1</sup>. Иногда  $\alpha$ -адреноблокаторы применяют при гипертензивных кризах.

<sup>1</sup> Феохромоцитома (опухоль мозгового слоя надпочечника) продуцирует большие количества ад-ренина, что ведет к значительному повышению артериального давления.

Рассмотренные препараты блокируют как пост-, так и пресинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы ( $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ ). Следует учитывать, что блок пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов нарушает физиологическую ауторегуляцию высвобождения медиатора норадреналина. В результате нарушения отрицательной обратной связи происходит его избыточное высвобождение, способствующее восстановлению адренергической передачи. Последнее объясняет недостаточную стабильность блока постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов при использовании антагонистов неизбирательного действия (блокаторов  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов). Выраженная тахикардия также является результатом повышенного высвобождения норадреналина. С этой точки зрения, для практической медицины более интересны адреноблокаторы, действующие преимущественно на постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы. Благодаря функционирующим пресинаптическим  $\alpha_2$ -адренорецепторам сохраняется механизм отрицательной обратной связи и, следовательно, повышенного выделения норадреналина не происходит. При этом блок постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов становится более длительным. Кроме того, не возникает выраженной тахикардии (рис. 4.7).

К препаратам, обладающим преимущественным влиянием на постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы, относится празозин. По  $\alpha_1$ -адреноблокирующей активности он превосходит фентоламин примерно в 10 раз. Основной эффект празозина – понижение артериального давления. Этот эффект обусловлен снижением



**Рис. 4.7.** Локализация действия  $\alpha$ -адреноблокаторов. НА – норадреналин;  $\alpha$  –  $\alpha$ -адренорецепторы;  $\beta$  –  $\beta$ -адренорецепторы. Плюс – стимулирующее действие; минус – угнетающее действие.

тонуса артериальных и в меньшей степени венозных сосудов, уменьшением венозного возврата и работы сердца. Частота сердечных сокращений изменяется мало (возможна небольшая тахикардия). Имеются данные об ингибирующем влиянии празозина на фосфодиэстеразу.

Препарат эффективен при введении внутрь. Действие его наступает через 30–60 мин и сохраняется в течение 6–8 ч.

Применяют празозин в качестве антигипертензивного средства; назначают обычно внутрь.

$\alpha_1$ -Адреноблокаторы (тамсулозин, теразозин, альфузозин и др.) используют также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Преимущественным действием на  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы предстательной железы обладает тамсулозин (омник). В отличие от других  $\alpha_1$ -адреноблокаторов тамсулозин лишь в незначительной степени влияет на системную гемодинамику.

Известны следующие разновидности  $\alpha_1$ -адренорецепторов:  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  и  $\alpha_{1D}$ <sup>1</sup>.  $\alpha_{1A}$ -Адренорецепторы участвуют в регуляции сокращений гладких мышц предстательной железы, а  $\alpha_{1B}$  — сокращений гладких мышц сосудов. Из общего числа  $\alpha_1$ -адренорецепторов в предстательной железе человека 70% относится к подтипу  $\alpha_{1A}$ . Аффинитет тамсулозина к последним в 7–38 раз больше, чем к  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторам. Блокада  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторов снижает тонус гладких мышц предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала. Это приводит к увеличению скорости тока мочи и в целом к улучшению ее оттока из мочевого пузыря.

Тамсулозин принимают внутрь один раз в сутки. Всасывается почти полностью. Метаболизируется в печени. Выделяются препарат и метаболиты почками (лишь 10% в неизменном виде).  $t_{1/2} = 12–19$  ч. Из побочных эффектов возможны головокружение, нарушение эякуляции, головная боль, сердцебиение и др.

Из числа  $\alpha_1$ -адреноблокаторов для лечения гиперплазии предстательной железы с успехом используется доксазозин (кардура, тонокардин), действующий более продолжительно, чем другие препараты этой группы. Общая длительность действия доксазозина может превышать 36 ч. Избирательностью действия на отдельные подтипы  $\alpha_1$ -адренорецепторов не обладает.

#### 4.2.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ $\beta$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ ( $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Широко применяемым  $\beta$ -адреноблокатором является анаприлин (пропранолола гидрохлорид, индерал, обзидан). Он блокирует  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы (сердца и сосудов, бронхов, желудочно-кишечного тракта и др.).

Блокируя  $\beta$ -адренорецепторы сердца, анаприлин вызывает брадикардию и уменьшает силу сердечных сокращений, в связи с чем сердечный выброс снижается. Препарат угнетает атриовентрикулярную проводимость, снижает автоматизм миокарда.

Артериальное давление при введении анаприлина понижается, особенно при длительном введении. Это связано в определенной степени с уменьшением сердечного выброса. Общее периферическое сопротивление вначале обычно имеет

<sup>1</sup>  $\alpha_{1D}$ -Адренорецепторы обнаружены в ряде тканей: в предстательной железе, аорте, коре головного мозга, гиппокампе. Функция их не выяснена. Не исключено, что этот подтип рецепторов может быть одной из «мишеней» для действия тамсулолина, обладающего к ним значительным средством.

тенденцию к повышению, а затем понижается. Гипотензивный эффект анаприлина обусловлен также уменьшением продукции ренина. На фоне введения анаприлина прессорное действие адреналина становится сходным с таковым норадреналина, так как устраняется заключительная фаза (снижение артериального давления), связанная с возбуждением  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудов.

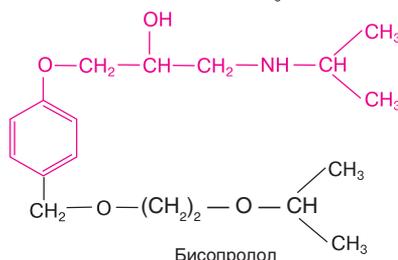
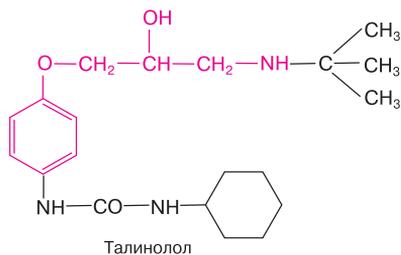
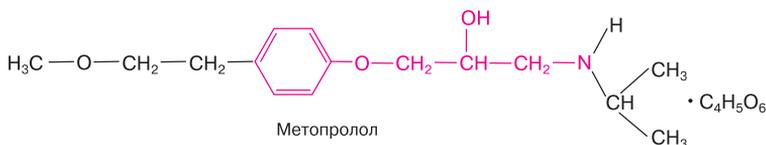
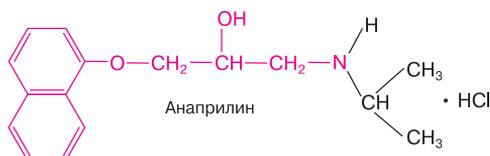
Анаприлин повышает тонус бронхов и может провоцировать бронхоспазм (результат блока  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов). Является антагонистом адреналина в отношении его гипергликемического и липолитического действия.

Анаприлин практически полностью всасывается из пищеварительного тракта. Значительная часть его метаболизируется в печени, 90–95% связывается с белками плазмы;  $t_{1/2}$  примерно соответствует 4 ч. Анаприлин и его метаболиты выделяются почками.

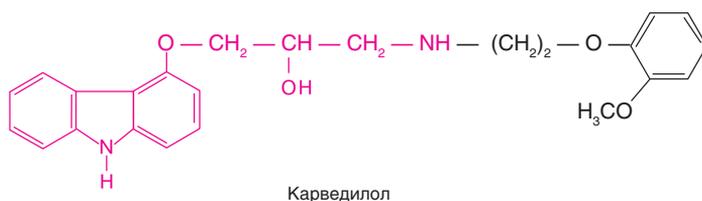
Применяют анаприлин при лечении стенокардии (блок  $\beta$ -адренорецепторов приводит к уменьшению работы сердца, что снижает его потребность в кислороде), гипертонической болезни (длительное введение препарата сопровождается постепенным и стойким снижением артериального давления). Показан анаприлин при суправентрикулярных аритмиях, например при мерцательной аритмии предсердий (в результате угнетения  $\beta_1$ -адренорецепторов анаприлин снижает автоматизм и увеличивает время проведения возбуждения от предсердий к желудочкам). Анаприлин используют для устранения тахикардии различной этиоло-

### Химические структуры некоторых $\beta$ - и $\alpha, \beta$ -адреноблокаторов

#### $\beta$ -Адреноблокаторы



#### $\alpha, \beta$ -Адреноблокатор



гии (при митральном стенозе, тиреотоксикозе), а также аритмии, вызванной адреномиметиками или гликозидами наперстянки.

Возможные побочные эффекты: сердечная недостаточность, сердечный блок, повышение тонуса периферических сосудов, бронхоспазм. С осторожностью назначают анаприлин больным сахарным диабетом, так как он пролонгирует лекарственную гипогликемию.

К блокаторам  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов относятся также окспренолол (тразикор) и ряд других препаратов.

Синтезированы соединения, блокирующие преимущественно  $\beta_1$ -адренорецепторы. Одно из них — метопролол (корвитол, эгилок). На  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов, сосудов он оказывает незначительное влияние.

Всасывается метопролол из кишечника хорошо, но при прохождении через печень значительная его часть разрушается. Максимальный эффект развивается примерно через 1,5 ч и сохраняется около 5–6 ч. Выделяется метопролол почками, в основном в виде метаболитов.

Применяют его внутрь при артериальной гипертензии, сердечной аритмии, стенокардии. Из побочных эффектов отмечаются головная боль, утомляемость, нарушение сна. При бронхиальной астме метопролол может несколько повышать тонус бронхов.

Преимущественно на  $\beta_1$ -адренорецепторы действуют также талинолол (корданум), атенолол (тенормин) и бисопролол (конкор). По продолжительности блока  $\beta_1$ -адренорецепторов приведенные препараты располагаются в следующем порядке: бисопролол ( $t_{1/2} = 10–12$  ч) > атенолол ( $t_{1/2} = 6–9$  ч) > талинолол ( $t_{1/2} = 6,6$  ч) > метопролол ( $t_{1/2} = 3–3,5$  ч). Таким образом, наиболее длительный эффект (24 ч) вызывает бисопролол. Его принимают 1 раз в сутки, а другие препараты — 2–3 раза. Основные свойства этих препаратов, показания к применению и побочные эффекты аналогичны таковым для метопролола.

К  $\beta_1$ -адреноблокаторам относится и небиволол (небилет), обладающий также сосудорасширяющим действием. Применяется при артериальной гипертензии.

Важную роль играют  $\beta$ -адреноблокаторы при лечении открытоугольной формы глаукомы<sup>1</sup>. При местном их применении уменьшается продукция внутриглазной жидкости, что сопровождается снижением внутриглазного давления.

#### 4.2.3. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ $\alpha$ - И $\beta$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ ( $\alpha$ -, $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Препаратом, блокирующим оба типа адренорецепторов ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ ), является лабеталол (трандат). Он снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Хорошо всасывается при энтеральном введении. Значительная часть лабеталола разрушается при первом прохождении через печень. Действует пре-

<sup>1</sup> Средства, применяемые для снижения внутриглазного давления при глаукоме, представлены 3 основными группами:

I. Увеличивающие отток внутриглазной жидкости (холиномиметики — пилокарпин, карбахоллин; антихолинэстеразные средства — прозерин, физостигмин, армин; простанойд — латанопрол; осмотические диуретики — маннит).

II. Уменьшающие в основном продукцию внутриглазной жидкости ( $\beta$ -адреноблокаторы — тимолол, левобунолол и др.; ингибиторы карбоангидразы — диакарб, дорзоламид).

III. Смешанного действия (I + II; адреномиметики — адреналин, дипивефрин, клофелин).

## 154 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧ Частная фармакология

парат в течение 8–10 ч. Выделяется почками (главным образом в виде метаболитов). Применяют лабеталол в качестве антигипертензивного средства.

К адrenoблокаторам смешанного типа действия относится карведилол (дилатренд). Он является антагонистом  $\beta$ - и  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Блокирующее влияние на  $\beta$ -адренорецепторы в 10–100 раз больше, чем на  $\alpha_1$ -адренорецепторы (у лабеталола – в 1,5–3 раза). Кроме того, препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью.

Сосудорасширяющий эффект карведилола связан со снижением общего периферического сопротивления сосудов. Продукция ренина подавляется. Уменьшается пред- и постнагрузка на сердце. Показано также, что препарат препятствует гипертрофии левого желудочка.

Принимается внутрь, всасывается хорошо. Биодоступность 25–30%. Продолжительность гипотензивного действия превышает 15 ч, т. е. значительно больше, чем у лабеталола.

Применяется карведилол при артериальной гипертензии, коронарной болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Из побочных эффектов отмечаются головокружение, головная боль, бронхоспазм, утомляемость, кожные реакции и др.

### 4.3. СРЕДСТВА ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

#### 4.3.1. СИМПАТОМИМЕТИКИ (АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ)

К симпатомиметикам (адреномиметикам непрямого действия), опосредованно стимулирующим  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, относится эфедрин – алкалоид, содержащийся в различных видах растения *Ephedra*. Эфедрин, получаемый из растительного сырья, является левовращающим изомером. Синтетический препарат представляет собой рацемат, уступающий по активности L-эфедрину.

Эфедрин имеет следующую направленность действия (см. рис. 4.4). Во-первых, действуя пресинаптически на варикозные утолщения адренергических волокон, он способствует высвобождению медиатора (норадреналина). Во-вторых, оказывает более слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы. Имеются данные о способности эфедрина угнетать нейрональный захват норадреналина.

По основным эффектам эфедрин аналогичен адреналину. Он стимулирует деятельность сердца, повышает артериальное давление, вызывает бронхолитический эффект, подавляет перистальтику кишечника, расширяет зрачок (не влияя на аккомодацию и внутриглазное давление), повышает тонус скелетных мышц, вызывает гипергликемию.

От адреналина отличается постепенно развивающимся и более длительным (по влиянию на артериальное давление – в 7–10 раз) действием.

По активности эфедрин значительно уступает адреналину (для одинакового по величине прессорного эффекта доза эфедрина должна быть в 50–100 раз больше, чем адреналина).

При повторном введении эфедрина с небольшим интервалом (10–30 мин) его прессорное действие быстро снижается – возникает тахифилаксия. Она обусловлена прогрессирующим уменьшением запасов норадреналина в варикозных утолщениях (поскольку эфедрин усиливает выделение из них норадреналина).

У эфедрина выражено стимулирующее влияние на ЦНС. В этом отношении он превосходит адреналин, но уступает фенамину.

Существенным отличием эфедрина является его эффективность при приеме внутрь. Он устойчив к действию MAO. В печени частично дезаминируется (за счет других ферментов). Значительная часть эфедрина (примерно 40%) выводится почками в неизменном виде.

Применяют эфедрин чаще в качестве бронхолитика, иногда — для повышения артериального давления. Он эффективен при насморке (местное сужение сосудов уменьшает секрецию слизистой оболочки полости носа). Может быть назначен при атриовентрикулярном блоке; применяется также в офтальмологии для расширения зрачка. Стимулирующее влияние эфедрина на ЦНС иногда используется при нарколепсии.

#### 4.3.2. СИМПАТОЛИТИКИ (СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ С ОКОНЧАНИЙ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ВОЛОКОН)

Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне варикозных утолщений адренергических волокон, т.е. действуют пресинаптически (см. рис. 4.6). На адренорецепторы не влияют. На фоне этих веществ эффект адреномиметиков прямого действия не только не снижается, но даже увеличивается. Таким образом, симпатолитики и адреноблокаторы оказывают блокирующее влияние на разные этапы адренергической передачи нервных импульсов.

К симпатолитикам относятся октадин, резерпин, орнид и др. Воздействуя на варикозные утолщения адренергических нервных волокон, эти вещества уменьшают количество медиатора норадреналина, выделяющегося в ответ на нервные импульсы. Адреномиметики непрямого действия (тирамин, эфедрин, фенамин) на их фоне действуют слабее, чем обычно.

К числу активных симпатолитиков относится производное гуанидина — октадин (гуанетидина сульфат, см. структуру). Под влиянием октадина содержание норадреналина в варикозных утолщениях уменьшается. Связывают это с тем, что октадин препятствует обратному захвату норадреналина варикозными утолщениями, так как сам подвергается нейрональному захвату за счет тех же транспортных систем, что и норадреналин. В интранейрональных депо октадин замещает норадреналин.

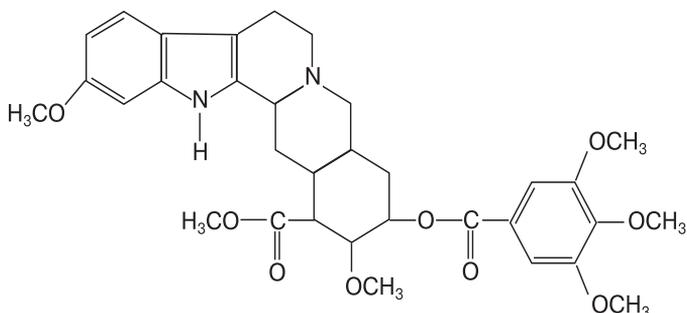
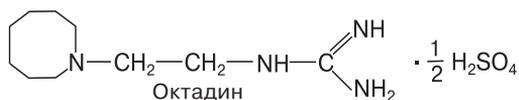
Основным эффектом октадина является постепенно развивающееся (в течение нескольких дней) стойкое снижение артериального давления. Обусловлено это уменьшением сердечного выброса, возникновением брадикардии, угнетением прессорных рефлексов. При длительном применении октадина снижается и общее периферическое сопротивление сосудов.

В настоящее время октадин не применяется, так как появились более совершенные гипотензивные средства.

Выраженными симпатолитическими свойствами обладает резерпин — алкалоид растения рода раувольфия (*Rauwolfia serpentina Benth* и др.). Он является производным индола (см. структуру).

Резерпин нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах, что приводит к снижению его содержания в варикозных утолщениях. Основная часть накапливающегося в цитоплазме варикозного утолщения свободного норадреналина дезаминируется, так как резерпин (как и октадин) не угнетает MAO. Небольшая часть норадреналина выделяется из окончаний в неизменном виде. На его нейрональный захват резерпин, по-видимому, не влияет. Препарат уменьшает содержание норадреналина в сердце, сосудах, мозговом слое надпочечников и других органах. Снижение уровня катехоламинов (и серотонина) отмечается и в ЦНС. Вследствие этого резерпин угнетает ЦНС. Он оказывает успокаивающее

## Химические структуры симпатолитиков



Резерпин

(седативное) и слабое антипсихотическое действие, в связи с чем его относят также к группе антипсихотических средств (см. главу 11; 11.1). Резерпин способствует развитию сна. Подавляет интероцептивные рефлексы. Усиливает действие снотворных наркотического типа и средств для наркоза. Несколько угнетает дыхание, снижает температуру тела.

В качестве антипсихотического средства резерпин в настоящее время не применяется; некоторое практическое значение имеет гипотензивный эффект, обусловленный его периферическим (симпатолитическим) действием.

Артериальное давление при введении резерпина снижается постепенно (максимальный эффект наблюдается через несколько дней). Гипотензия при длительном введении резерпина связана со снижением сердечного выброса, а также с уменьшением общего периферического сопротивления сосудов и угнетением прессорных рефлексов.

Угнетение резерпином адренергической иннервации приводит к преобладанию холинергических эффектов. Это проявляется брадикардией, повышением секреторной и двигательной активности желудочно-кишечного тракта, миозом.

К симпатолитикам относится также моно-четвертичное аммониевое соединение орнид (бретилий). Он отличается по механизму действия от октадина и резерпина. В основном блокирует пресинаптическую мембрану, нарушая высвобождение медиатора. Орнид ингибирует МАО. Кроме того, он угнетает обратный захват норадреналина. При непродолжительном применении орнида содержание норадреналина в варикозных утолщениях адренергических волокон может не изменяться, при длительном применении снижается. Длительность действия значительно меньше, чем у октадина и резерпина (5–8 ч).

Применяли октадин и резерпин главным образом при лечении гипертонической болезни (см. главу 14; 14.4). Октадин как гипотензивное средство более эффективен, чем резерпин. Иногда октадин назначают при глаукоме. Привыкание к октадину и резерпину развивается очень медленно, что является преимуществом этих препаратов перед другими, так как их применяют обычно в течение длительного времени.

Орnid в качестве гипотензивного средства не используют, так как из пищеварительного тракта он всасывается плохо и к нему быстро развивается привыкание. В некоторых случаях его назначают при аритмиях сердца (глава 14; 14.2).

Побочные эффекты при использовании октадина и резерпина проявляются увеличением моторики кишечника (относительно часто возникает диарея) и секреции пищеварительных желез (особенно желудка), брадикардией; некоторые больные отмечают боли в области околушной железы, набухание слизистой оболочки полости носа; обычно наблюдается задержка жидкости в организме. Орто-статический коллапс может возникнуть при применении октадина (но значительно реже, чем при назначении ганглиоблокаторов) и практически не наблюдается при использовании резерпина для лечения гипертонической болезни (иногда он возникал при лечении больных с психическими заболеваниями большими дозами препарата).

При применении резерпина возможны побочные эффекты, связанные с влиянием препарата на ЦНС: сонливость, общая слабость. При длительном применении вещества в больших дозах могут возникать депрессивные состояния, редко — экстрапирамидные расстройства. Повышение аппетита также имеет центральный генез.

Увеличение на фоне действия симпатолитиков секреции пищеварительных желез, а также брадикардию можно устранить препаратами группы атропина. Стимулирующее влияние на моторику кишечника иногда нивелируют сочетанием с ганглиоблокаторами, которые снижают моторику желудочно-кишечного тракта. Антагонистами резерпина в отношении его угнетающего влияния на ЦНС являются ингибиторы MAO (ниаламид), восстанавливающие баланс катехоламинов и серотонина в тканях мозга<sup>1</sup>. При экстрапирамидных расстройствах назначают средства, эффективные при лечении паркинсонизма (например, циклодол).

Противопоказаны симпатолитики при тяжелых органических сердечно-сосудистых заболеваниях, выраженной недостаточности функции почек, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Октадин не рекомендуют вводить при феохромоцитоме.

За последние годы применение симпатолитиков при артериальной гипертензии значительно сократилось, что связано с появлением новых, более совершенных гипотензивных средств.

---

<sup>1</sup> Назначают после прекращения приема резерпина.

**Препараты**

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
<b>Адреномиметики</b>		
Адреналина гидрохлорид – <i>Adrenalini hydrochloridum</i>	Под кожу и внутримышечно 0,0003–0,00075 г; в конъюнктивальную полость 1–2 капли 1–2% раствора	Ампулы по 1 мл 0,1% раствора; флаконы по 10 мл 0,1% раствора (для наружного применения)
Норадреналина гидротартрат – <i>Noradrenalini hydrotartras</i>	Внутривенно капельно 2–4 мл 0,2% раствора (0,004–0,008 г) в 1 л 5% раствора	Ампулы по 1 мл 0,2% раствора
Мезатон – <i>Mesatonum</i>	Внутрь 0,01–0,025 г; под кожу и в мышцу 0,003–0,005 г; в вену 0,001–0,003 г; в полость носа 2–3 капли 0,25–0,5% раствора; в конъюнктивальную полость 2–3 капли 1–2% раствора	Порошок; ампулы по 1 мл 1% раствора
Нафтизин – <i>Naphthyzinum</i>	В полость носа 1–2 капли 0,05–0,1% раствора	Флаконы по 5, 10 и 20 мл 0,05% и 0,1% раствора
Изадрин – <i>Isadrinum</i>	Ингаляционно 0,1–0,2 мл 0,5–1% раствора; под язык 0,005 г	Порошок; флаконы по 25 и 100 мл 0,5% и 1% раствора; таблетки по 0,005 г
Сальбутамол – <i>Salbutamolum</i>	Внутрь 0,002 г; ингаляционно 0,0001 г	Таблетки по 0,002 г; аэрозоль для ингаляции (1 ингаляция – 0,0001 г); флаконы с 0,5% раствором (для респиратора)
<b>Симпатомиметики</b>		
Эфедрина гидрохлорид – <i>Ephedrini hydrochloridum</i>	Внутрь, под кожу, внутримышечно и внутривенно 0,025 г; в полость носа 2–3% раствор (2–4 капли)	Порошок; таблетки по 0,025 г; ампулы по 1 мл 5% раствора; флаконы по 10 мл 2% и 3% раствора
<b>Адреноблокаторы</b>		
Фентоламин – <i>Phentolaminum</i>	Внутрь 0,05 г	Порошок; таблетки по 0,025 г
Тропафен – <i>Tropaphenum</i>	Под кожу и внутримышечно 0,01–0,02 г; в вену 0,01 г	Порошок; ампулы, содержащие 0,02 г препарата (растворяют перед употреблением)
Дигидроэрготоксин – <i>Dihydroergotoxinum</i>	Внутрь 5–40 капель 0,1% раствора	Флаконы по 10 мл 0,1% раствора
Празозин – <i>Prazosinum</i>	Внутрь 0,0005–0,002 г	Таблетки по 0,001; 0,002 и 0,005 г
Анаприлин – <i>Anaprilinum</i>	Внутрь 0,01–0,04 г; внутривенно 0,001 г	Таблетки по 0,01 и 0,004 г; ампулы по 1 и 5 мл 0,1% раствора
Метопролол – <i>Metoprolol</i>	Внутрь 0,05–0,1 г	Таблетки по 0,05 и 0,1 г
Талинолол – <i>Talinololum</i>	Внутрь 0,05–0,1 г	Драже по 0,05 г
Атенолол – <i>Atenolol</i>	Внутрь 0,05–0,1 г	Таблетки по 0,1 г
Бисопролол – <i>Bisoprolol</i>	Внутрь 0,005 г	Таблетки по 0,005 г

Окончание табл.

1	2	3
Карведилол – <i>Carvedilol</i>	Внутрь 0,0125–0,025 г	Таблетки по 0,00625; 0,0125; 0,025 г
<b>Симпатолитики</b>		
Резерпин – <i>Reserpine</i>	Внутрь 0,00005–0,0001 г	Порошок; таблетки по 0,0001 и 0,00025 г

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (главы 5–12)**

Известно значительное число веществ, с помощью которых можно управлять многими функциями ЦНС. К ним относятся разнообразные химические соединения, влияющие на психическое состояние и эмоции, уменьшающие восприятие болевых ощущений, способствующие развитию сна, вызывающие наркоз и др.

Основой действия большинства нейротропных средств на ЦНС является их способность изменять процесс межнейронной (синаптической) передачи возбуждения. В зависимости от направленности возникающих при этом эффектов различают вещества угнетающего и стимулирующего типа. В свою очередь каждую из этих групп можно подразделить на вещества общего и избирательного действия (табл.).

Отличительным свойством веществ общего действия является отсутствие у них избирательного влияния на определенные центры или функции. Они вмешиваются в деятельность ЦНС практически на всех ее уровнях. Типичным примером подобных веществ являются средства для наркоза. Они оказывают выраженное угнетающее влияние на передачу возбуждения в центральных звеньях рефлексов, замыкающихся в головном, спинном и продолговатом мозге. Это приводит к выключению сознания, подавлению чувствительности и большинства рефлексов.

Вещества с так называемым избирательным действием влияют преимущественно на определенные центры или на функциональные системы, не нарушая деятельность ЦНС в целом. К таким препаратам относятся болеутоляющие (например,

**Таблица.** Вещества, влияющие на центральную нервную систему

Группа веществ	Угнетающего типа действия	Стимулирующего типа действия
Общего действия	Средства для наркоза Спирт этиловый Снотворные средства (наркотического типа)	Аналептики
Избирательного (преимущественного) действия	Антидепрессанты	
	Болеутоляющие средства (анальгетики) Противоэпилептические средства Антипсихотические средства Анксиолитики Седативные средства	Психостимуляторы