

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

***Кафедра фармакології та фармакогнозії***

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри  (проф. Я. В. Рожковський)

« 27 » \_ 08 \_ 2021р.

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ**

Навчальна дисципліна: "Фармакологія"

Лекція № 3. "Фармакологія лікарських засобів, що впливають на адренорецептори  
(адреноміметики, антиадренергічні засоби)"

Курс:	3	Медичний факультет - "медицина"
	2	Стоматологічний - "стоматологія"
	3	Фармацевтичний факультет - "фармація"

Лекцію розробив:

д.м.н., проф. Рожковський Я.В.

Лекцію обговорено на методичній

наradі кафедри «27» \_ 08 \_ 2021р.

Протокол № 1.

Одеса – 2021 р.

### Лекція № 3:

## "Фармакологія лікарських засобів, що впливають на адренорецептори (адреноміметики, антиадренергічні засоби)" - 1 рік

### 1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

Адренотропні засоби впливають на адренореактивні синапси, де медіаторами виступають катехоламіни (дофамін, норадреналін, адреналін). Такий вплив може бути таким, що активує (адреноміметики) і гальмує (антиадренергічні). У периферичній нервовій системі адренореактивні синапси знаходяться, в основному, у закінченнях постгангліонарних симпатичних волокон внутрішніх органів, серцево-судинної системи.

Антиадренергічні лікарські засоби поділяють на препарати рецепторної дії (адреноблокатори) і ті, що зменшують вміст катехоламінів в синапсі (симпатолітики).

Адреноміметики в більшості своїй є препаратами вибору при колапсі, шоку, бронхіальній астмі, брадіаритміях, гіпоглікемічній комі та ін.

Антиадренергічні засоби є провідною групою в лікуванні найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи: артеріальних гіпертензій, тахіаритмій, ішемічної хвороби серця (стенокардії, інфаркту міокарда, кардіосклерозу) та ін. Знання цієї групи ліків обов'язкове для лікаря будь-якої спеціальності.

### 2. Цілі лекції (мета):

#### - навчальні

- *Знати:* фармакологію лікарських засобів, що впливають на адренергічну передачу еферентної частини нервової системи.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати адренотропні препарати в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

#### - виховні

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань адренергічних ліків у практичній діяльності лікаря.

### 3. План та організаційна структура лекції.

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
<b>I.</b>	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної мети			<b>5%</b>
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
<b>II.</b>	<b>Основний етап</b>			
3.	Викладення лекційного матеріалу за планом:		Комбінована, методичні	<b>90%</b>

	<p>1. Особливості функціонування адренергічногосинапса</p> <p>2. Класифікація лікарських засобів, які діють на адренергічну передачу.</p> <p>4. Адреноміметики. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</p> <p>5. Антиадренергічні лікарські засоби (адреноблокатори, сімпатолітики). Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</p>		розробки, презентація, мультимедійний проєктор	
<b>III.</b>	<b>Заключний етап.</b>			
	Резюме. Висновки. Відповідь на запитання. Завдання для самопідготовки.			5%

#### 4. Зміст лекційного матеріалу:

#### **"Фармакологія лікарських засобів, що впливають на адренорецептори (адреноміметики, антиадренергічні засоби)"**

##### **Адренергічні синапси**

Адренергічні нейрони розташовані в ЦНС (блакитна пляма середнього мозку, міст, довгастий мозок) і симпатичних гангліях.

Периферичні адренергічні синапси утворені варикозними стовщеннями розгалужень постгангліонарних симпатичних волокон.

Медіатором адренергічних синапсів є норадреналін. Його біохімічний попередник дофамін виконує медіаторну функцію в дофамінергічних синапсах. Адреналін - гормон мозкового шару надниркових залоз. Всі три речовини відносяться до групи катехоламінів, так як містять гідроксильні групи в 3-м і 4-м положенні ароматичного кільця.

Синаптичні бульбашки в адренергічних синапсах за даними електронної мікроскопії мають гранулярну будову і тому отримали назву «гранули».

У гранулах норадреналін зберігатиметься в зв'язку з АТФ і білком хромограніном. У складі гранул виявлені також ферменти і моделюючі нейропептиди (енкефаліни, нейропептид Y).

Норадреналін синтезується з амінокислоти тирозину. Перетворення фенілаланіну в тирозин є неспецифічним процесом і відбувається в печінці. Обидві амінокислоти містяться у великих кількостях в сирі, шоколаді, бобових.

Тирозин активним транспортом надходить в адренергические закінчення. В їх аксоплазмі він набуває другий гідроксил-радикал в 3-му положенні ароматичного кільця і перетворюється в диоксифенілаланин (ДОФА). Цю реакцію каталізує тирозингідроксилази мітохондрій. Потім ДОФА декарбоксилаз ароматичних L-амінокислот декарбоксилюється в дофамін. Дофамін з аксоплазми транспортується в гранули. На останньому етапі дофамін набуває третій гідроксил у  $\beta$ -положенні бічного ланцюга за участю дофамін- $\beta$ -гідроксилази.

У мозковому шарі надниркових залоз норадреналін виходить з гранул і в цитоплазмі метилюється в гормон адреналін під дією N-метилтрансферази (донатором метильних груп служить S-аденозил-метіонін) (рис. 9-1). Утворення адреналіну підвищують глюкокортикоїди, естрогени і тироксин. Глюкокортикоїди, вступаючи в мозковий шар по ворітної системі наднирників, активують тирозингідроксилазу, дофамін  $\beta$ -гідроксилазу і N-метилтрансферазу. У деяких видів акул корковий і мозковий шари наднирників є ізольовані залози, тому в них адреналін не синтезується, а єдиним гормоном хромафінних клітин є норадреналін.

Після дисоціації комплексу «норадреналін-адренорецептор» медіатор інактивується протягом 2-3 хв за участю ряду механізмів.

- нейронального захоплення (захоплення-1) - активного транспорту спочатку через пресинаптичну мембрану (пов'язаний з виходом іонів натрію), а потім через мембрану гранул під впливом протонної АТФаза (при вході в гранулу однієї молекули норадреналіну в аксоплазмі виходять 2 протона).
- Екстранейронального захоплення (захоплення-2) нейроглії, фібробластами, кардіоміоцитами, клітинами ендотелію і миоцитами судинної стінки.
- інактивації ферментами.

Близько 80% норадреналіну піддається нейрональному захопленню і по 10% - екстранейрональному захопленню і ферментативному розщепленню. Необхідність нейронального захоплення диктується дефіцитом субстратів і великою потребою в енергії для синтезу норадреналіну з тирозину.

Для збереження адреналіну основне значення має екстранейрональне захоплення.

Ферменти інактивації катехоламінів - MAO і катехол-O-метилтрансфераза (КОМТ). MAO, локалізована на зовнішній мембрані мітохондрій і в гранулах, здійснює окислювальне дезамінування катехоламінів з утворенням біогенних альдегідів. Потім альдегіди окислюються НАД-залежної

альдегіддегідрогеназою в кислоти або відновлюються альдегідредуктазою в гліколі.

Цитоплазматичний фермент КОМТ каталізує приєднання метильної групи до гідроксилу в 3-му положенні ароматичного кільця (тільки при наявності гідроксилу в 4-му положенні). Донатором метильних груп служить S-аденозилметионин. Метиловані продукти в 200-2000 разів (за результатами різних тестів) менш активні, ніж норадреналін і адреналін.

### **Адренорецептори**

У 1948 р англійський фармаколог Рассел Алквіста висунув гіпотезу про два типи адренорецепторів.  $\alpha$ -Адренорецептори звужують судини, найбільш чутливі до адреналіну, менше реагують на норадреналін і дуже слабо сприймають дію ізопреналіну (ізопропілнорадреналіна).  $\beta$ -Адренорецептори розширюють судини, мають максимальну чутливістю до ізопреналіном, в 10-50 разів слабкіше реагують на адреналін і норадреналін.

Адренорецептори виявлені на постсинаптичні, пресинаптичною мембранах і в клітинах, які не отримують адренергічної іннервації. Постсинаптичні адренорецептори мають індекси 1 або 2, пресинаптичні і внесінаптичні адренорецептори позначаються індексом 2. Внесінаптичні адренорецептори активуються циркулюючими в крові норадреналином і адреналіном.  $\beta$ -Адренорецептори жирової тканини мають індекс 3.

Усі адренорецептори характеризуються подібною послідовністю амінокислот (у  $\alpha_1$  - і  $\alpha_2$  -адренорецепторів ідентичні 30% амінокислот, у  $\beta_1$  - і  $\beta_2$  -адренорецепторів - 60%).

В судинах і внутрішніх органах розташовані  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори різних типів. Наприклад, в судинах легенів виявлено 30%  $\beta_1$  -адренорецепторів і 70%  $\beta_2$  -адренорецепторів.

Адренорецептори є глікопротеїнами, асоційовані з G-білками і мають таку саму будову, як і інші рецептори цього типу. Їх білковий ланцюг складається з семи гідрофобних доменів у вигляді трансмембранної спіралі, Домени з'єднані гідрофільними петлями, розташованими поперемінно по обидві сторони мембрани. N-кінець білкової молекули адренорецептора розташований позаклітинно, C-кінець - всередині клітини. Активний центр адренорецептора є кишенею, утворений висококонсервативними амінокислотами, розташованими в середній і в позаклітинній третинах гідрофобних трансмембранних спіралей. Аміногрупа катехоламінів з'єднується іонним зв'язком з карбоксилем аспарагінової кислоти в третьому трансмембранному домені. Гідроксили катехоламінів утворюють водневий зв'язок із залишками серину в п'ятому і шостому доменах, що необхідно для активації адренорецепторів.

### **$\alpha$ -адренорецептори**

**Постсинаптичні  $\alpha_1$ -адренорецептори** (типи А, В, D) активують мембранні фосфоліпази і збільшують проникність кальцієвих каналів. У гладких м'язах іони кальцію активують кальмодулінзалежну киназу легких

ланцюгів міозину, що необхідно для утворення актоміозина і скорочення. Тільки в шлунку і кишківнику  $\alpha_1$ -адренорецептори, відкриваючи кальційзалежні калієві канали, викликають гіперполяризацію сарколеми і розслаблення гладких м'язів. Ефекти активації  $\alpha_1$ -адренорецепторів наступні:

- скорочення радіальної м'язи райдужки з розширенням зіниць (мідріаз, від грец. *Amudros* - «темний, неясний»);
- звуження судин шкіри, слизових оболонок, органів травлення, нирок і головного мозку;
- підвищення артеріального тиску;
- скорочення капсули селезінки з викидом депонованої крові в циркуляторне русло;
- скорочення сфінктерів травного тракту і сечового міхура;
- пригнічення моторики і зниження тонуусу шлунка і кишечника.

**$\alpha_2$ -адренорецептори** (типи А, В, С) локалізовані на постсинаптичній, пресинаптичній мембранах і поза синапсів.

**Пресинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецептори** інгібують аденілатциклазу і гальмують синтез цАМФ, збільшують проникність мембран для  $K^+$  з розвитком гіперполяризації, блокують кальцієві канали. За принципом негативного зворотного зв'язку вони гальмують виділення норадреналіну з адренергічних закінчень при надмірній активації адренорецепторів.

**Постсинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецептори** звужують судини шкіри і слизових оболонок, пригнічують моторику шлунку і кишківника, пригнічують секрецію кишкового соку.

**Внесінаптичного  $\alpha_2$ -адренорецептори** звужують судини шкіри і слизових оболонок, пригнічують моторику шлунку і кишечника, секрецію інсуліну, підвищують агрегацію тромбоцитів.

### **$\beta$ -адренорецептори**

$\beta$ -Адренорецептори, активуючи аденілатциклазу, викликають перетворення АТФ в цАМФ - активатор цАМФ-залежних протеїнкіназ. Протеїнкіназа А транспортується в ядро клітин і фосфорилує фактор транскрипції - ДНК-зв'язуючий білок. Цей білок регулює активність цАМФ-чутливого елемента в промоторній ділянці гена, в результаті активується синтез  $\beta$ -блокатори.

Для **постсинаптичних  $\beta_1$ -адренорецепторів** характерні наступні ефекти:

- стимуляція серцевої діяльності: тахікардія, прискорення проведення збудження по провідній системі, посилення скорочень міокарда, збільшення потреби в кисні ( $\beta_1$ -адренорецептори за участю  $G_s$ -білків стимулюють фосфорилування кальцієвих каналів, що супроводжується їх відкриттям, входом в саркоплазму  $Ca^{2+}$  і мобілізацією цього іона з саркоплазматичного ретикулума; також фосфорилується білок фосфоламбан, що сприяє депонуванню  $Ca^{2+}$  в саркоплазматичному ретикулумі);
- стимуляція секреції реніну;
- пригнічення моторики кишечника.

**Постсинаптичні і внесінаптичні  $\beta_2$ -адренорецептори** розслаблюють гладкі м'язи і викликають гіперглікемію. У гладких м'язах вони за участю цАМФ знижують активність кінази легких ланцюгів міозину, в печінці і скелетних м'язах активують фермент глікогенолізу фосфорілазу, інгібують глікогенсинтази. Крім того, в гладких м'язах блокуються кальцієві канали і активуються калієві канали. Типові ефекти  $\beta_2$ -адренорецепторів наступні:

- розширення судин серця, легенів і скелетних м'язів;
- зниження артеріального тиску;
- розширення бронхів і пригнічення секреторної функції бронхіальних залоз;
- пригнічення моторики шлунка і кишечника;
- розслаблення жовчного міхура, сечового міхура, матки;
- посилення цАМФ-залежного глікогенолізу і глюконеогенезу;
- активація глікогенолізу в скелетних м'язах;
- стимуляція секреції інсуліну.

**Пресинаптичні  $\beta_2$ -адренорецептори** здійснюють зворотний зв'язок, стимулюючи виділення норадреналіну при недостатній активації адренорецепторів.

**$\beta_3$ -адренорецептори** підсилюють цАМФ-залежний ліполіз в жирових депо з підвищенням в крові вмісту вільних жирних кислот. Поліморфізм гена  $\beta_3$ -адренорецептори створює схильність до розвитку ожиріння та цукрового діабету 2-го типу.

$\beta$ -Адренорецептори піддаються гомологічній і гетерологічній десенситизації. Гомологічна десенситизація розвивається тільки до дії  $\beta$ -адреноміметиків. Під їх впливом повільно фосфорилується специфічна цАМФ-незалежна протеїнкіназа - кіназа  $\beta$ -блокаторів. Цей фермент фосфорилує комплекс " $\beta$ -адренорецепто- $\beta$ -адреноміметик". Далі починається білок  $\beta$ -аррестін, що порушує зв'язок регуляторного домену  $\beta$ -блокатори з G-білком. Інактивованій комплекс піддається інтерналізації в цитоплазму і деградації в лізосомах.

При гетерологічній десенситизації у відповідь на дію  $\beta$ -адреноміметиків послаблюється реакція на багато речовин, що підвищують синтез цАМФ. Вона обумовлена швидким (протягом мілісекунд) фосфорилуванням  $\beta$ -адренорецептори протеїнкіназою А з подальшою втратою здатності передавати сигнал на ефекторні системи.

### **Класифікація лікарських засобів, впливають на адренергічні системи синапсів**

**Таблиця 1 .**

Лікарські засоби, що впливають на адренергічні синапси

Група лікарських засобів	селективну дію	Лікарські засоби
<b>Адреноміметики</b>		

Адреноміметики прямої дії	$\alpha, \beta$ - адреноміметики	епінефрин
	$\alpha$ - адреноміметики	норепінефрин
	$\alpha_1$ - адреноміметиків	Фенілефрин
	$\beta$ - адреноміметики	Добутамін, ізопреналін
	$\beta_2$ - адреноміметиків	Сальбутамол, фенотерол, формотерол, салметерол
Адреноміметики непрямої дії	-	ефедрин
<b>Адреноблокатори</b>		
Блокатори Адренорецепторів	$\alpha, \beta$ - адреноблокатори	Карведилол, урапіділ
	$\alpha$ - адреноблокатори	Ніцерголін, троподіфен, фентоламін
	$\alpha_1$ - Адреноблокатори	Празозин, доксазозин
	$\beta$ - адреноблокатори	Пропранолол, надолол, піндолол
	$\beta_1$ - Адреноблокатори	Атенолол, метопролол, небіволол
Симпатолитики	-	резерпін

## АДРЕНОМІМЕТИКИ

Фармакологічна дія адреноміметиків багато в чому аналогічно дії симпатичної нервової системи. Деякі адреноміметики впливають на центральну нервову систему.

Адреноміметики прямої дії - агоністи  $\alpha$ - і  $\beta$ -блокатори. Адреноміметики непрямої дії активують адренорецептори опосередковано: підвищують виділення норадреналіну з пресинаптичних закінчень, гальмують його нейрональний захоплення, інгібують MAO.

Адреноміметики є похідними фенілалкіламіну або імідазоліну.

### $\alpha, \beta$ -адреноміметики

#### Епінефрин

**Епінефрин** в малих дозах (1-10 мкг) активує переважно  $\beta$ -адренорецептори, у великих дозах активує  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори. Найбільш



чутливі до адреналіну  $\beta_2$ -адренорецептори. У медичній практиці адреналін використовують у вигляді розчинів його гідрохлориду або гидротартрату.

Гормон мозкового шару надниркових залоз адреналін називають гормоном тривоги, стресу, так як він мобілізує вегетативні функції в екстремальних умовах («битися або тікати»): збуджує ЦНС (включаючи дихальний центр), розширює бронхи, підвищує хвилинний об'єм крові, збільшує кровообіг в коронарних судинах, судинах скелетних м'язів, викликає централізацію кровообігу, зменшує згортання крові, стимулює глікогеноліз, глюконеогенез і ліполіз, що супроводжується надходженням в органи субстратів окислення, підвищує потребу в кисні.

### ***Місцева дія***

Місцеві ефекти адреналіну обумовлені активацією постсинаптичних  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Вони включають:

- спазм судин шкіри і слизових оболонок;
- розширення зіниць (мідріаз) в результаті скорочення радіальної м'язи райдужної оболонки;
- зменшення внутрішньоочного тиску.

Епінефрин додають до розчинів місцевих анестетиків для пролонгування їх місцевої дії і зниження резорбтивних ефектів. Розчином адреналіну змочують тампони для зупинки кровотеч.

Епінефрин (1-2% розчин гідрохлориду) застосовують при відкритокутовій формі глаукоми. Епінефрин підвищує проникність дренажної системи ока, короткочасно гальмує фільтрацію внутрішньоочної рідини. У половини хворих виникають гіперемія кон'юнктиви, слъзотеча; рідше з'являються темна пігментація країв повік, кон'юнктиви і рогівки, набряк жовтої плями (токсична макулопатія). Новий препарат - адреналіну діпівалат (0,05-0,1% розчин в формі очних крапель) - має високу ліпофільність, легко проникає через рогівку, діє довго, менше пошкоджує очей. Епінефрин протипоказаний при закритокутовій глаукомі.

### ***Дія на центральну нервову систему***

Епінефрин мало впливає на функції головного мозку, так як його молекула полярна і погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. При цьому адреналін проникає в довгастий мозок і гіпоталамус. Він тонізує дихальний центр довгастого мозку, активує центр теплопродукції гіпоталамуса. У великих дозах викликає головний біль, страх, занепокоєння, тремор, блювоту.

### ***Дія на серце***

Адреналін, активуючи  $\beta_1$ -адренорецептори серця, надає кардіостимулюючий ефект. Дія адреналіну на ізольоване серце в експерименті відрізняється від дії *in vivo*. При перфузії адреналіном ізольованого серця виникає тахікардія, прискорюється проведення потенціалів дії, посилюються скорочення. Систола стає більш енергійною і короткою.

В цілому організмі серце знаходиться під впливом різних регулюючих систем, крім адренергічної. Епінефрин викликає ті ж самі ефекти, але тахікардія виражена менше. Причина цього - ослаблення барорефлексом прямого активує впливу адреналіну на  $\beta_1$ -адренорецептори синусового вузла. Барорефлекс викликають потужна пульсова хвиля, спазм аорти і каротидного синуса, що призводить до подразнення барорецепторів. Барорефлекс підсилює гальмівний вплив блукаючого нерва на серце.

Епінефрин підвищує кисневий запит серця, одночасно зменшується коефіцієнт корисної дії - відношення хвилинного об'єму крові до споживання кисню. Кисневий запит збільшується в результаті інтенсивного окислення в міокарді вільних жирних кислот (ліполіз посилюється при активації  $\beta_3$ -адреноблокатори). Жирні кислоти, так само як і сам адреналін, роз'єднують окиснення і фосфорилування в мітохондріях. Енергія виділяється у вигляді тепла, без супутнього синтезу АТФ. При застосуванні адреналіну швидко виснажуються функціональний і метаболічний резерви серця, підвищується ризик розвитку стенокардії та інфаркту міокарда.

Епінефрин підвищує автоматизм волокон Пуркін'є і міокарда шлуночків і полегшує утворення ектопічних вогнищ збудження. Це проявляється політопна шлуночкова екстрасистоля і навіть фібриляцією шлуночків. Аритмогенна дія адреналіну є особливо актуальним при ішемії міокарда, артеріальної гіпертензії, тиреотоксикозі, отруєнні серцевими глікозидами, наркозі галотаном (сенсibiliзує  $\beta$ -адренорецептори серця).

Слід також враховувати, що адреналін звужує артерії і вени, внаслідок чого підвищуються переднавантаження (заповнення серця венозною кров'ю) і постнавантаження (робота серця з подоланням периферичного опору артерій).

### ***Дія на артеріальний тиск***

При швидкому внутрішньовенному введенні адреналіну розвиваються чотири фази зміни артеріального тиску.

I фаза: швидкий підйом АТ, обумовлений тахікардією і звуженням багатих  $\alpha$ -адренорецепторами судин шкіри, слизових оболонок і внутрішніх органів.

II фаза: уповільнення зростання АТ внаслідок зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) на тлі барорефлекса.

III фаза: пік підйому артеріального тиску (до 400 мм рт.ст.) в результаті посилення спазму судин і стимуляції секреції реніну за участю  $\beta_1$ -адренорецепторів юктагломерулярного апарату нирок.

IV фаза: зниження артеріального тиску нижче нормального, викликане розширенням судин скелетних м'язів, що мають  $\beta_2$ -адренорецептори.  $\beta_2$ -Адреноміметний ефект в цій фазі виступає на перший план, оскільки адреналін піддається екстранейрональному захопленню, інактивується під впливом MAO і КОМТ і його концентрація швидко знижується. У малих концентраціях адреналін активує найбільш чутливі до нього  $\beta_2$ -адренорецептори.

При повільному внутрішньовенному або підшкірному введенні адреналін підвищує систолічний і помірно знижує діастолічний АТ, вдвічі збільшує кровотік в скелетних м'язах. Середнє АТ при цьому змінюється в незначній мірі.

Епінефрин звужує судини, в яких знаходяться переважно  $\alpha$ -адренорецептори: судини головного мозку, органів черевної порожнини, нирок. При його введенні в терапевтичних дозах мозковий кровотік мало змінюється, кровопостачання нирок знижується на 40% без значного зменшення швидкості клубочкової фільтрації і діурезу. Кровотік перерозподіляється на користь малого кола кровообігу, так як у великому колі виникає спазм великих вен. Кровопостачання легенів збільшується. У токсичних дозах адреналін викликає набряк легенів.

Навпаки, судини, що містять переважно  $\beta_2$ -адренорецептори, - коронарні судини і судини скелетних м'язів - під дією адреналіну розширюються. Поліпшення коронарного кровотоку обумовлено також підвищенням тиску в аорті і реакцією на зрослий кисневий запит міокарда.

Адреналін, скорочуючи прекапілярні сфінктери, порушує кровообіг у внутрішніх органах, перемикає біоенергетику на анаеробне окислення, викликає гіпоксію і метаболічний ацидоз. При стресі гормон адреналін підтримує рідкий стан крові, так як комплекс «гепарин-антитромбін III-адреналін» підсилює фібриноліз.

### ***Дія на гладку мускулатуру внутрішніх органів***

Адреналін, активуючи  $\beta_2$ -адренорецептори, розширює бронхи, розслаблює сечовий міхур і матку. Активація адренорецепторів всіх типів знижує тонус і пригнічує перистальтику шлунка і кишечника. Активація  $\alpha_1$ -адренорецепторів викликає спазм сфінктерів травного тракту і сечового міхура, сечоводів, скорочення капсули селезінки.

При синдромі бронхіальної обструкції адреналін не тільки розширює бронхи, а й усуває набряк їх слизової оболонки, перешкоджає цАМФ-залежного виділення гістаміну і серотоніну із стовбурових клітин, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів і альвеолярних макрофагів.

### ***Метаболічна дія***

Активація  $\beta_2$ -адренорецепторів адреналіном викликає гіперглікемію і зрідка глюкозурію, так як посилюються глікогеноліз і глюконеогенез в печінці, глікогеноліз в скелетних м'язах. Одночасно за участю  $\alpha_2$ -адренорецепторів пригнічується секреція інсуліну.

Під дією адреналіну активуються  $\beta_3$ -адренорецептори жирової тканини з посиленням ліполізу і зростанням концентрації вільних жирних кислот в плазмі.

При підшкірному введенні адреналіну в малих концентраціях виникає спазм піломоторов («гусяча шкіра»).

### ***Показання до застосування адреналіну***

- Купірування гіпоглікемічної коми. Епінефрин вводять підшкірно, щоб створити в крові малу концентрацію для активації  $\beta_2$ -адренорецепторів. Додатково внутрішньовенно вводять розчин глюкози <sup>▲</sup>.
- Пожвавлення здорового серця при травмах. З цією метою 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну в 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду вводять внутрішньовенно.
- Купірування анафілактичного шоку. Епінефрин вводять внутрішньовенно для стимуляції роботи серця, збільшення артеріального тиску, розширення бронхів.
- Діагностика прихованих форм малярії та висипного тифу. Епінефрин при підшкірному введенні стимулює викид з селезінки депонованих еритроцитів, що містять плазмодії малярії або рикетсії висипного тифу.

Ефекти адреналіну розвиваються через 5-10 хв після підшкірної ін'єкції і тривають 30-40 хв. Епінефрин нестійкий в лужному розчині, розкладається на повітрі і на світлі. Рожеве забарвлення розчину адреналіну зумовлена присутністю окисленого продукту - адренохрома, коричневий колір розчину додають полімери адреналіну.

Епінефрин протипоказаний при ішемічній хворобі серця (ІХС), аритмії, серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, атеросклерозі, тиреотоксикозі, цукровому діабеті.

### **$\alpha$ -адреноміметики**

Лікарські засоби цієї групи надають переважне (норадреналін) або селективне (нафазолин, ксилометазолін, фенілефрин) дію на  $\alpha$ -адренорецептори.  $\alpha$ -Адреноміметики застосовують як судинозвужувальні засоби при гіпотензії і набряку слизових оболонок.

### **Норепінефрин (норадреналін)**

Норадреналін є медіатором адренергічних волокон в ЦНС і периферичних синапсах, становить 10-20% катехоламінів наднирників. При пухлини мозкового шару надниркових залоз - феохромоцитомі - частка норадреналіну досягає 97%.

**Норепінефрин** активує  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - і  $\beta_1$ -адренорецептори. Викликає брадикардію, посилюючи парасимпатичні барорефлекси. Збільшує АТ в 5-10 разів сильніше, ніж адреналін, так як при інфузії норадреналіну відсутня заключна гіпотензивна фаза.

Погіршує кровотік в головному мозку, легенів, шкіри, органах травлення, нирках, скелетних м'язах, підсилює гіпоксію тканин. У хворих на варіантну стенокардію норадреналін, викликаючи важкий коронароспазм, створює ризик розвитку інфаркту міокарда. Для норадреналіну характерно також виражена аритмогенна дія.

Основне застосування норадреналіну - купірування судинного колапсу при травмах, хірургічних втручаннях, інтоксикаціях. Вводять внутрішньовенно

крапельно 2-4 мл 0,2% розчину норадреналіну гідротартрат в 1 л 5% розчину глюкози під контролем АТ. Щоб уникнути тромбофлебіту вену після закінчення інфузії промивають розчином глюкози. При підшкірному введенні норадреналін викликає сильний спазм судин, ішемію і некроз м'яких тканин. Для усунення цих ускладнень використовують  $\alpha$ -адреноблокатори (фентоламін, троподіфен).

Норепінефрин протипоказаний при судинному колапсі на тлі наркозу через небезпеку аритмії.

### **Ксилометазолін і нафазолін**

**Ксилометазолін і нафазолін** -  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  - адреноміметики, похідні імідазоліну. Надають місцеву судинозвужувальну дію і використовуються в якості деконгестантів (від лат. *De* - приставка, що означає припинення, усунення, *congestio* - «застій»). Деконгестанти зменшують набряк і гіперемію слизових оболонок, слъозотечу, закладеність носа, чхання. Використовуються в формі очних і назальних крапель при кон'юнктивіті, риніті, гаймориті. Ксилометазолін має слабку подразнювальну ефектом. Протипоказано при артеріальній гіпертензії, тахікардії, атеросклерозі.

Препарат нафазолін пролонгованої дії випускається у формі емульсії під назвою «санорін».

### **Фенілефрин (мезатон)**

**Фенілефрин** є селективним  $\alpha_1$ -адреноміметиків. Він відрізняється від адреналіну відсутністю гідроксилу в 4-му положенні ароматичного кільця, стійкий до інактивації під впливом КОМТ, тому його дія більш тривалий, але і менш виражене.

Місцева дія фенілефрину характеризується розширенням зіниць, звуженням артеріол і зменшенням набряку кон'юнктиви, слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух. Фенілефрин додають до розчинів місцевих анестетиків, використовують для огляду очного дна, застосовують як деконгестант при кон'юнктивіті (очні краплі), риніті, гаймориті (назальні краплі), помилковому крупі (інгаляції за допомогою ультразвукового інгалятора).

Резорбтивна дія фенілефрину проявляється рефлекторною брадикардією, помірним, але тривалим підвищенням артеріального тиску.

Фенілефрин приймають всередину, вводять підшкірно і внутрішньом'язово при різних формах артеріальної гіпотензії, внутрішньовенно - при легкому судинному колапсі, в тому числі на тлі наркозу (не викликає аритмії).

Протипоказання до застосування фенілефрину: артеріальна гіпертензія, атеросклероз, схильність до спазмів судин, тиреотоксикоз, хронічні захворювання серця. Тривале місцеве призначення фенілефрину, ксилометазоліну та нафазоліну може викликати атрофію слизових оболонок.

### **$\beta$ -адреноміметики**

Агоністи  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів знаходять застосування в кардіології та пульмонології.

### **$\beta$ -адреноміметики, що застосовуються в кардіології**

**Добутамін** - структурний аналог дофаміну. Він існує у вигляді двох енантіомерів.  $\beta$ -адреноміметичного ефект S-енантіомер в 10 разів сильніший, ніж R-ізомеру. Крім того, R-енантіомер є сильним агоністом  $\alpha_1$  - адренорецепторів. Навпаки, S-енантіомер ці рецептори блокує. В результаті застосовується в медичній практиці суміш енантіомерів діє тільки на  $\beta$ -адренорецептори.

Добутамін підсилює серцеві скорочення без аритмії і вираженої тахікардії, помірно підвищує потребу міокарда в кисні, знижує загальний периферичний і легеневий судинний опір, покращує коронарний і нирковий кровообіг, стимулює екскрецію нирками іонів натрію і води.

Добутамін вводять внутрішньовенно крапельно при гострої серцевої недостатності (інфаркті міокарда, кардіогенному шоці, операціях на серці, травмах, крововтраті, сепсисі). Припустимо також введення добутаміну при декомпенсації у хворих ХСН.

Період навіпелімінації добутаміну становить всього 2-3 хв внаслідок швидкої інактивації під впливом MAO. Протягом 2-3 дні в до добутаміну розвивається толерантність.

При швидкому введенні добутамін викликає тахікардію, аритмію, артеріальну гіпертензію, біль за грудиною, нудоту, головний біль. У місці ін'єкції може розвиватися флебіт. Добутамін протипоказаний при ідіопатичному гіпертрофічному субаортальному стенозі, з обережністю його призначають при вагітності і дітям.

### **$\beta$ -адреноміметики, які використовуються в пульмонології**

**Ізопреналін (ізадрин)** - хімічний аналог норадреналіну, який має ізопропільний радикал при аміногрупі. Надає бронхолітичну дію через 1-2 хв після інгаляції аерозолу, діє протягом 1-2 ч.

Ізопреналін, незважаючи на незначне проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, може викликати головний біль, запаморочення, дратівливість, інсомнію, тремор. Його дія на  $\beta_1$  -адренорецептори серця проявляється тахікардією (до 120-130 в хвилину), підвищенням провідності, скоротливості і потреби міокарда в кисні.

Цей адреноміметик розширює судини серця, легенів, скелетних м'язів, так як активує  $\beta_2$  -адренорецептори. Підвищує систолічний АТ і знижує його діастолічний компонент, в результаті зменшує середній АТ. Погіршує нирковий кровообіг у здорових людей, але підвищує його при кардіогенному і септичному шоці. Стимулює секрецію вазопресину [антидіуретичного гормону (АДГ)]. Викликає гіпокаліємію в результаті активації асоційованої з  $\beta_2$  -адренорецепторами  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  залежної АТФази скелетних м'язів.

Ізопреналін вводять внутрішньовенно при вираженій брадикардії, асистолія, атріовентрикулярній блокаді, для купірування нападів Морган'і-Адамса-Стокса. Приступ Морган'і-Адамса-Стокса виникає на тлі брадикардії,

проявляється раптовою втратою свідомості з судомами, ціанозом, дихальними розладами; у хворих не визначається АТ, не прослуховуються тони серця.

Для застосування ізопреналіна та інших  $\beta_2$ -адреноміметиків основне значення має активація  $\beta_2$ -адренорецепторів середніх і дрібних бронхів, переважна над іншими ефектами при інгаляційному введенні. Лікарські засоби даної групи розширюють бронхи, підвищують дренажну функцію миготливого епітелію і утворення сурфактанту в альвеолах легень.  $\beta$ -адреноміметики зменшують виділення медіаторів алергії та запалення з тучних клітин, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів і альвеолярних макрофагів; інгібують фосфоліпазу  $A_2$ ; нормалізують проникність мікросудин легень, збільшують силу і витривалість дихальної мускулатури, перешкоджають стомлення діафрагми. Разом з тим  $\beta$ -адреноміметики не володіють істинним протизапальний ефект глюкокортикоїдів і не усувають типовий для бронхіальної астми хронічний десквамативний еозинофільний бронхіт.

$\beta$ -адреноміметики розслаблюють матку, стимулюють глікогеноліз, глюконеогенез, збільшують секрецію інсуліну (активують  $\beta_2$ -адренорецептори), підсилюють ліполіз (активують  $\beta_3$ -адренорецептори).

Побічні ефекти ізопреналіна при лікуванні бронхіальної астми і хронічної обструктивної хвороби легень зумовлені впливом на ЦНС і серцево-судинну систему. Він викликає тремор, підвищує кисневий запит серця, створює небезпеку стенокардії, аритмії, некрозу і фіброзу міокарда, гіпокаліємії. На початку лікування знижується напруга кисню в крові, так як посилюється вентиляція ділянок легких з поганим кровопостачанням.

При тривалому прийомі ізопреналіна можливі звикання, деструкція миготливого епітелію, погіршення дренажної функції бронхів, набряк їх слизової оболонки, розвиток гіперреактивності бронхів на алергени і неспецифічні стимули.

Механізм звикання пов'язують зі зменшенням в бронхах числа  $\beta_2$ -адренорецепторів, їх гомологічної і гетерологічної десенситизації (див. Лекцію 9), активацією фосфодіестерази IV, що викликає гідроліз цАМФ. Спочатку настає звикання до побічних ефектів (тремор, тахікардія), оскільки бронхіальні  $\beta_2$ -адренорецептори більш стійкі до десенситизації. Замість бронхолітичного ефекту може розвинути бронхоспазм, так як КОМТ легеневої тканини перетворює ізопреналін в 3-метоксіізопротеренол, блокуючий  $\beta$ -адренорецептори.

### **Селективні $\beta_2$ -адреноміметики**

Селективні  $\beta_2$ -адреноміметики є хімічними аналогами ізопреналіна. Молекули  $\beta_2$ -адреноміметиків мають асиметричний центр, утворений  $\beta$ -ОН-групою етаноламіну, тому вони складаються з суміші енантіомерів R і S. Активність R-енантіомерів в 40-100 разів вище, ніж активність S-енантіомерів. При тривалому застосуванні  $\beta_2$ -адреноміметиків настає кумуляція S-енантіомерів, що знижує ефективність лікування. Лікарські засоби групи  $\beta_2$ -адреноміметиків класифікують за тривалістю бронхолітичної дії (табл. 10-2).

Таблиця 2 .

Селективні  $\beta_2$ -адреноміметики

$\beta$ - адреноміметики в	ставлення активності і щодо адреноре- цепторів $\beta_2/\beta_1$	шляхи введення	інгалаційне введення		
			почато к дії, хв	максиму м дії	тривалість дії, ч
<b>Засоби короткої дії</b>					
Сальбутамол	1 375	Інгаляційний (аерозоль, порошок), внутрішньовенни й	1-3	30 хвилин	4-6
Фенотерол	120	Інгаляційний (аерозоль, розчин), внутрішньовенни й	1-3	45 хв	5-6
<b>Засоби тривалої дії</b>					
Салметерол	85 ТОВ	Інгаляційний (аерозоль)	15-30	2-4 ч	12
Формотерол	400	Інгаляційний (аерозоль, порошок)	2-3	2 год	8-10

Швидкість настання і тривалість бронхолітичного ефекту  $\beta_2$ -адреноміметиків залежать від їх фізико-хімічних властивостей. Гідрофільні  $\beta_2$ -адреноміметики надають швидке і коротка дія, для ліпофільних засобів характерно уповільнене і тривала дія.  $\beta_2$ -адреноміметиків короткої дії сальбутамол і фенотерол відносяться до гідрофільних сполук, формотерол займає проміжне положення, салметерол відрізняється максимальною ліпофільністю, яка перевершує в 10 000 разів ліпофільність сальбутамолу.

При інгалаційному введенні гідрофільні **сальбутамол і фенотерол** залишаються у водній біофазі і швидко взаємодіють з активним центром  $\beta_2$ -адренорецепторів на зовнішній поверхні клітинної мембрани, але незабаром вони перестають фіксуватися в мембрані і видаляються у водне середовище ( $T_{1/2}$  зв'язування сальбутамолу з  $\beta_2$ -адренорецепторами становить 2 хв, з мембраною - 6 хв).

Ліпофільний **салметерол** повністю розчиняється в ліпідному біошарі мембран. Його молекули поступово надходять з товщі мембрани на поверхню для активації  $\beta_2$ -адренорецепторів, що супроводжується уповільненим настанням бронхолітичного ефекту. У мембрані формується депо салметерола.



$T_{1/2}$  зв'язування салметерола з  $\beta_2$ -адренорецепторами становить 5 год, при цьому тривалість дії досягає 12 ч. Така невідповідність пояснюється тим, що високоліпофільний бічний ланцюг салметерола (салігенін) встановлює зв'язок з  $\beta_2$ -адренорецепторами поза активного центру. **Формотерол** швидше салметерола транспортується з ліпідного біошару мембран для зв'язування з  $\beta_2$ -адренорецепторами, тому його ефект настає швидше.

$\beta_2$ -адреноміметики слабкіше, ніж неселективний  $\beta$ -адреноміметик ізопреналін, збуджують ЦНС і серце. Сальбутамол підвищує ЧСС в 7-10 разів слабкіше ізопреналіна. Найбільш виражено селективну дію у салметерола і формотеролу: при їх застосуванні рідко виникають кардіологічні побічні ефекти.  $\beta_2$ -адреноміметиків на відміну від ізопреналіна стійкі до дії КОМТ і не піддаються метилюванню в продукти, що викликають бронхоспазм. При біотрансформації сальбутамолу і салметеролу утворюються активні метаболіти.

Препарати  $\beta_2$ -адреноміметиків у формі аерозолів, розчинів і порошків для інгаляцій призначають при бронхіальній астмі і хронічної обструктивної хвороби легень. Інгаляційні короткодійні  $\beta_2$ -адреноміметики служать засобами вибору для ситуаційного симптоматичного контролю бронхоспазму, а також для попередження нападів астми, викликаних провокуючими факторами (фізичним зусиллям, холодним повітрям, алергенами). Вони не рекомендовані для регулярного застосування, так як погіршують контроль над перебігом захворювання, не знижують гіперреактивності бронхів і в підсумку можуть викликати часті і важкі загострення.

Салметерол використовують з метою тривалої превентивної терапії, формотерол призначають на вимогу і, аналогічно салметерол, на регулярній основі.  $\beta_2$ -адреноміметиків тривалої дії знижують гіперреактивність бронхів, перешкоджають їх ремоделюванню<sup>1</sup> і адгезії мікроорганізмів (*Moraxella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) до бронхіального епітелію. Збільшують обсяг форсованого видиху, зменшують воздушність легких. Розширюють судини пост капілярного русла, знижують співвідношення пре- і посткапілярні опору і перешкоджають утворенню щілин між клітинами ендотелію. Це супроводжується зменшенням ексудації плазми і виходу нейтрофілів, базофілів, еозинофілів і лімфоцитів в просвіт бронхів, адгезії цих клітин і виділення медіаторів алергії і запалення.

$\beta_2$ -адреноміметики тривалої дії комбінують з інгаляційними глюкокортикоїдами. Випускають комбіновані препарати салметерола з флутиказоном (серетид) і формотеролу з будесонидом (сімбікорт).

Побічні ефекти  $\beta_2$ -адреноміметиків обумовлені активацією  $\beta_2$ -адренорецепторів серця, а також пресинаптичних  $\beta_2$ -Адренорецепторів, що підвищують виділення норадреналіну. Лікарські засоби цієї групи можуть викликати гіпокаліємію з подовженням на електрокардіограмі (ЕКГ) інтервалу Q-T, збільшують в крові рівень вільних жирних кислот, інсуліну, глюкози, пірувату і лактату. Звикання до  $\beta_2$ -адреноміметиків формується повільніше, ніж до ізопреналіна, але при збереженні їх бронхолітичної дії триває приховане, масковане запалення в бронхах.

$\beta_2$ -адреноміметиків короткої дії (сальбутамол, фенотерол) вводять внутрішньовенно крапельно та приймають всередину як токолітики (засобів, що розслабляють матку) при загрозі викидня, передчасних пологів і плацентарної недостатності. Дози для досягнення токолітичного ефекту більш високі, ніж для бронхолітичної.

При застосуванні  $\beta_2$ -адреноміметиків в акушерській практиці необхідно рахуватися з ризиком набряку легенів у породіллі, а також з небезпекою гіпергідратції, тахікардії та аритмії у плода та новонародженого. Найбільш безпечний як токолітик фенотерол, який утворює глюкуронові кон'югати, не здатні проникати через плаценту.

Усі  $\beta$ -адреноміметики протипоказані при тиреотоксикозі, артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, ІХС, аритмії, серцевої недостатності, цукровому діабеті, вагітності, дітям до 2 років.

### **Допамін (дофамін)**

**Допамін** є аналогом дофаміну - медіатора центральної і периферичної нервової системи. Ідентифіковано різні типи рецепторів дофаміна.  $D_1$ -рецептори активують аденілатциклазу, підвищують синтез внутрішньоклітинного цАМФ.  $D_2$  рецептори інгібують аденілатциклазу, гальмують продукцію цАМФ, збільшують калієву провідність мембран, знижують кальцієву провідність.

Допамін, отриманий синтетичним шляхом, застосовують для надання невідкладної допомоги. Він погано проникає в ЦНС внаслідок високої полярності молекули і викликає в основному периферичні ефекти, але є виключення з цього положення: у дітей допамін добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Фармакологічна дія дофаміну залежить від дози. У мінімальних дозах [0,5-2,0 мкг / (кгхмін)] він активує  $D_1$ -рецептори і викликає розширення мозкових, коронарних, мезентеріальних, ниркових судин, збільшує діурез.

У дозах 2-3 мкг / (кгхмін) допамін активує  $\beta_1$ -адренорецептори серця, що призводить до посилення серцевих скорочень і збільшення серцевого викиду.

У дозах 7-10 мкг / (кгхмін) активує пресинаптичні  $\beta_2$ -адренорецептори зі збільшенням виділення норадреналіну з адренергічних закінчень. Така дія супроводжується тахікардією і навіть аритмією.

У ще більш високих дозах [15 мкг / (кгхмін)] допамін, активуючи  $\alpha_1$ -адренорецептори, викликає звуження судин, підйом АТ, погіршує нирковий кровообіг, зменшує діурез. При введенні дофаміну в високих дозах раціональна комбінація з лікарськими засобами, які поліпшують кровопостачання нирок, наприклад з натрію нітропрусидом. Допамін гальмує синтез альдостерону.

Допамін швидко інактивується МАО, період напівелімінації становить не більше 9 хв.

Допамін вводять внутрішньовенно крапельно під контролем артеріального, венозного тиску та ЕКГ при кардіогенному, травматичному, токсичному, післяопераційному, гіповолемічному (в поєднанні з кровозамінниками) шоці, гострій серцевій недостатності. Тривалість терапії не

повинна перевищувати 2-3 днів, так як швидко розвивається звикання (тахіфілаксія).

Для передозування допаміну характерні тахікардія, аритмія, гіпоксія міокарда, легенева і системна артеріальна гіпертензія, гіпофосфатемія, олігурія. При введенні допаміну в дуже високих дозах можливо шлункова кровотеча, різко погіршується периферичний кровообіг з розвитком гангрени. У хворих на бронхіальну астму допамін викликає напади бронхоспазму. При його попаданні в підшкірну клітковину виникає небезпека некрозу.

Допамін протипоказаний при тиреотоксикозі, феохромоцитомі, бронхіальній астмі, глаукомі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози. При вагітності його призначають тільки за життєвими показаннями.

## **АДРЕНОМІМЕТИКИ НЕПРЯМОЇ ДІЇ**

### **Ефедрин**

**Ефедрин** - алкалоїд ефедри хвощевої (*Ephedra equisetina*, кузьмичева трава), відомої народній медицині вже більше 5000 років. Ефедрин застосовують з 1924 р Природний ефедрин є L-ізомер, синтетичний препарат є менш активним рацематом. За хімічною структурою ефедрин близький до адреналіну, але позбавлений гідроксилів в ароматичному кільці, відрізняється низькою полярністю і високу ліпофільність.

У механізмі дії ефедрину поєднуються непрямі і прямі адреноміметичні ефекти. Цей адреноміметик:

- витісняє норадреналін з гранул адренергічних закінчень за конкурентним принципом (без екзоцитозу інших компонентів гранул);
- пригнічує MAO;
- гальмує нейрональне захоплення норадреналіну;
- активує адренорецептори (переважно  $\beta$ -адренорецептори).

Про непрямому характері адреноміметичного впливу свідчить феномен тахіфілаксії: при введенні ефедрину через короткі інтервали часу гіпертензивну дію втрачається. Тахіфілаксія обумовлена виснаженням фонду норадреналіну в гранулах.

### **Місцева дія**

Місцеві ефекти ефедрину такі ж, як адреналіну, але ефедрин діє слабше і триваліше. Він розширює зіниці, знижує внутрішньоочний тиск, викликає спазм судин шкіри і слизових оболонок. Ефедрин в формі очних крапель застосовують для огляду очного дна і при кон'юнктивіті, в формі назальних крапель - при риніті і гаймориті.

### **Резорбтивна дія**

Ефедрин має властивості психомоторного стимулятора, близькими до ефектів типового представника цієї групи амфетаміну. Він підвищує фізичну і розумову працездатність, додає бадьорості, бажання трудитися, тимчасово

зменшує потребу уві сні, покращує настрій, оживляє моторику, тонізує дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку. При систематичному прийомі ефедрину можливий розвиток психічної залежності. Стимуляція психомоторної сфери обумовлена непрямим адрено- і дофаміноміметическим дією ефедрину на синапси ретикулярної формації, таламуса, гіпоталамуса, лімбічної системи (див. Лекцію 30).

Ефедрин стимулює серцеву діяльність і підвищує артеріальний тиск. Ці ефекти слабкіші, але в 7-10 разів триваліший аналогічних ефектів адреналіну. Ефедрин підвищує артеріальний тиск, оскільки тонізує судиноруховий центр. Менше значення має активація адренорецепторів судин. Покращує кровотік в серці, скелетних м'язах, звужує судини шкіри, слизових оболонок і органів черевної порожнини. Помірно розширює бронхи, розслаблює кишечник, матку, викликає гіперглікемію.

### **Показання до застосування ефедрину**

- Енурез (нічне нетримання сечі) - ефедрин знижує глибину сну, підвищує тонус сфінктера сечового міхура. Приймають всередину на ніч.
- Нарколепсія (патологічна сонливість) - ефедрин підвищує рівень неспання головного мозку і працездатність. Призначають всередину.
- Профілактика судинного колапсу при спинномозковій та епідуральній анестезії - ефедрин тонізує судиноруховий центр і проявляє фізіологічний антагонізм з місцевими анестетиками, що пригнічують цей центр. Вводять підшкірно або внутрішньом'язово.
- Анафілактичний шок, гостра артеріальна гіпотензія при інфекційних захворюваннях, травмах, крововтраті. Ефедрин вводять внутрішньовенно повільно.

Побічна дія ефедрину: нервові збудження, інсомнія, тремор, психічна залежність, серцебиття, затримка сечі, блювота, посилення потовиділення. Ефедрин протипоказаний при інсомнії, артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, органічних захворюваннях серця, тиреотоксикозі.

## **АДРЕНОБЛОКАТОРИ. СИМПАТОЛІТИКИ**

### **$\alpha$ -адреноблокатори**

$\alpha$ -адреноблокатори повністю усувають гіпертензивний вплив селективного  $\alpha$ -адреноміметика фенілефрину, послаблюють ефекти норадреналіну, зумовлені дією на  $\alpha$ -адренорецептори (при цьому зберігаються  $\beta_1$  - адреноміметичні ефекти). На тлі  $\alpha$ -адреноблокаторів адреналін знижує артеріальний тиск, так як судинозвужувальні  $\alpha$ -адренорецептори блоковані, а судинорозширювальні  $\beta_2$  -адренорецептори залишаються доступними для активації.

$\alpha$ -адреноблокуючою активністю володіють:

- **фентоламін** - похідне імідазолу;
- **троподіфен** - ефір аміноспирту тропіну;
- **пророксан** - похідне піролідину;
- **ніцерголін** - синтетичний аналог алкалоїдів ріжків, містить залишки лізергінової і нікотинової кислот.

$\alpha$ -адреноблокатори чинять гіпотензивну дію в результаті пригнічення судинного центру, розширення артерій і ємнісних вен. АТ знижується по ортостатичному (постуральному) типу - значно сильніше у вертикальному положенні, ніж в горизонтальному.

При різкому підйомі можливий ортостатичний колапс з втратою свідомості. Для профілактики ортостатичний колапс після введення  $\alpha$ -адреноблокаторів необхідно лежати протягом 1-2 ч. Розширення вен супроводжується зменшенням переднавантаження на серце.

$\alpha$ -адреноблокатори розслаблюють прекапілярні сфінктери. Це покращує внутрішньорганного кровообігу, ліквідує гіпоксію тканин, підсилює аеробні процеси біоенергетики і синтез АТФ.

Блокада пресинаптичних  $\alpha_2$ -адренорецепторів збільшує виділення норадреналіну, а також порушує його нейрональне і екстранейрональне захоплення. Норадреналін, активуючи  $\beta$ -адренорецептори, викликає тахікардію, підвищує скоротність міокарда, його потреба в кисні, стимулює секрецію реніну. В результаті послаблюється гіпотензивний ефект  $\alpha$ -адреноблокаторів.

$\alpha$ -адреноблокатори звужують зіниці без зміни акомодатії (при застосуванні в очних краплях), стимулюють перистальтику кишечника і секрецію шлункового соку.

**Фентоламін** блокує 5-HT-рецептори і калієві канали мембран, зменшує виділення гістаміну з тучних клітин, пригнічує продукцію інсуліну.

**Пророксан (піроксан)** блокує центральні  $\alpha$ -адренорецептори і перешкоджає залученню ядер гіпоталамуса і симпатичних центрів в реакції стресу, зменшує психічну напругу і тривогу подібно денним анксиолітикам, гальмує секрецію гормонів гіпофіза і глюкокортикоїдів.

**Ніцерголін** надає не тільки  $\alpha$ -адреноблокуючу, але і міотропну спазмолітичну дію, оскільки в молекулі присутня нікотинова кислота. Розширює судини головного мозку, покращує мозковий кровообіг і пластичні процеси в нейронах, збільшує споживання мозком кисню і глюкози, гальмує агрегацію тромбоцитів. Має властивості ноотропного засобу, так як покращує пам'ять і увагу. Не викликає гіпотензії.

### **Селективні $\alpha_1$ -адреноблокатори**

Недоліки неселективних  $\alpha$ -адреноблокаторів, пов'язані з їх впливом на пресинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецептори, спонукали до створення селективних блокаторів постсинаптичних  $\alpha_1$ -адренорецепторів.

Найбільш відомі лікарські засоби цієї фармакологічної групи:

- **празозин;**
- **алфузозін;**
- **доксазозин;**

- тамсулозин;
- теразозин.

**Празозин** володіє в 1000 разів більш вираженим аффінітетом до  $\alpha_1$ -адренорецепторів, ніж до пресинаптичних  $\alpha_2$ -адренорецепторів. Крім  $\alpha_1$ -адреноблокуючих властивостей, має міотропну спазмолітичну, оскільки пригнічує фосфодіестеразу і викликає накопичення цАМФ. Празозин зменшує регіонарний судинний опір, тонус периферичних вен, викликає сильну ортостатичну гіпотензію, особливо при першому прийомі (феномен першої дози). У зв'язку з цим в перший раз празозин приймають в половинній дозі, перед сном, скасувавши попередньо сечогінні засоби.

Празозин знижує переднавантаження і постнавантаження на серце, кровонаповнення судин легенів, збільшує скоротливість міокарда, покращує внутрішньосерцеву гемодинаміку, викликає регрес гіпертрофії лівого шлуночка, гальмує агрегацію тромбоцитів. Зменшує концентрацію атерогенних фракцій ліпідів в плазмі - ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів і холестерину. Підвищує чутливість тканин до інсуліну, не впливає на екскрецію сечової кислоти.

Терапія празозином супроводжується розвитком ранньої (через 3-4 дні) і пізньої (через 1-2 тижні) толерантності до гіпотензивним ефекту. Механізм толерантності - погіршення ниркового кровотоку зі збільшенням ОЦК.

Празозин деметилується в печінці з утворенням 4 активних метаболітів, на які припадає 25% фармакологічної активності.

Гіпотензивний ефект празозину розвивається через 2-3 години після прийому всередину і триває протягом 4-6 ч. При регулярному прийомі стабільне зниження АТ настає через 4-6 тижнів і зберігається протягом декількох днів після відміни (діють активні метаболіти).

**Алфузозін, доксазозин, тамсулозин і теразозин** покращують динаміку сечовипускання, блокуючи  $\alpha_{1A}$ -адренорецептори шийки сечового міхура, уретри і гіпертрофованої передміхурової залози, покращують кровопостачання і біоенергетику детрузора сечового міхура.

Доксазозин і теразозин знижують АТ без виникнення рефлекторної тахікардії та ефекту першої дози, зменшують концентрацію атерогенних фракцій ліпопротеїнів в плазмі, збільшують кількість ліпопротеїнів високої щільності (ЛВП) і тканинного активатора плазміногену, пригнічують синтез колагену в судинній стінці і агрегацію тромбоцитів. Сприяють регресу гіпертрофії лівого шлуночка. Гіпотензивну дію доксазозину зберігається 24 год, теразозіна - 18 ч. Алфузозін і тамсулозин мало впливають на серцево-судинну систему.

### **Застосування $\alpha$ -адреноблокаторів**

Застосування  $\alpha$ -адреноблокаторів в клінічній практиці обмежена.  $\alpha_1$ -Адреноблокатори (празозин, доксазозин, теразозин) є засобами другого ряду для тривалої терапії артеріальної гіпертензії. Їх призначення переважно при

таких супутніх захворюваннях, як доброякісна гіперплазія передміхурової залози, еректильна дисфункція, цукровий діабет, атерогенна дисліпідемія, облітеруючий ендартеріт нижніх кінцівок, бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень, а також у злісних курців.

Алфузозін, тамсулозін і в другу чергу доксазозин, теразозин і празозин застосовують при доброякісній гіперплазії передміхурової залози із слабо вираженою симптоматикою у хворих, які очікують операції, або у тих, хто хотів би уникнути хірургічного втручання, а також для реабілітації в післяопераційному періоді. Додаткові показання до застосування  $\alpha_1$ -адреноблокаторів: розлади сечовипускання при хронічному простатиті, обструктивні порушення сечовипускання у жінок, сечокам'яна хвороба з конкрементами в нижній третині сечоводу.

Важливе показання до застосування неселективних  $\alpha$ -адреноблокаторів фентоламіна і троподіфена - купірування і профілактика гіпертонічної кризи при феохромоцитомі<sup>1</sup> (в тому числі під час операції) і гіпертонічного кризу, викликаного різкою відміною клонідину, вживанням тірамінвмістних продуктів на тлі лікування інгібіторами MAO.

Фентоламін і троподіфен застосовують при трофічних виразках кінцівок, ранах, які погано загоюються, пролежнях, відмороженнях, оклюзійних порушеннях периферичного кровообігу - хвороби Рейно, облітеруючому ендартеріті, акроціанозі, в початковій стадії атеросклеротичної гангрені.

Ніцерголін застосовують при гострих і хронічних порушеннях мозкового кровотоку (атеросклерозі, тромбозі або емболії судин головного мозку, транзиторною ішемічною атакою), судинної деменції. Пророксан показаний для профілактики морської і повітряної хвороби, при морфіну і алкогольному абстинентному синдромі, діенцефальному кризі симпатoadреналового типу, синдромі Мен'єра, тривожно-депресивний синдром, алергічних дерматозах.

$\alpha$ -адреноблокатори раніше застосовували для лікування серцевої недостатності. В даний час встановлено, що вони підвищують летальність таких хворих.

Побічні ефекти  $\alpha$ -адреноблокаторів: ортостатична гіпотензія, тахікардія, підвищення потреби серця в кисні (аж до нападів стенокардії), сухість у роті, диспепсія, набряки кінцівок, шкірні алергічні реакції.

$\alpha$ -адреноблокатори протипоказані при гіпотензивних станах (систоличному АТ менше 80 мм рт.ст.), схильності до ортостатичних реакцій, вираженому атеросклерозі коронарних і мозкових судин, тахікардії, аортальному стенозі, відкритому боталловому протоці, пороках серця зі зниженим кровонаповненням лівого шлуночка, вагітності, лактації, дітям до 12 років. Фентоламін протипоказаний при тяжкій патології нирок, доксазозин не призначають при захворюваннях печінки.

## **$\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРИ.**

### **$\beta$ -адреноблокатори**

$\beta$ -адреноблокатори є конкурентними антагоністами норадреналіну і адреналіну щодо  $\beta$ -блокатори. Терапевтичні ефекти  $\beta$ -адреноблокаторів обумовлені переважно блокадою  $\beta_1$ -адренорецепторів.

Перше лікарський засіб цієї групи, не втратило значення до теперішнього часу, - пропранолол. Його створив на початку 1960-х рр. шотландський фармаколог Джеймс Уайт Блек. Після публікації в журналі «Ланцет» в 1964 р **пропранолол** почали застосовувати в кардіології. За відкриття  $\beta$ -адреноблокаторів (а також блокаторів  $H_2$ -рецепторів) Дж. Блек в 1988 р був удостоєний Нобелівської премії. Один з перших кардіоселективних  $\beta_1$ -адреноблокаторів - метопролол - застосовується з 1975 р

До неселективних блокаторів всіх типів  $\beta$ -адреноблокатори ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ), крім пропранололу, відносяться:

- надолол;
- пиндолол;
- тимолол.

## **Ефекти і застосування $\beta$ -адреноблокаторів**

### **Антиангінальна дія**

Антиангінальна дія  $\beta$ -адреноблокаторів обумовлено зниженням потреби серця в кисні. Лікарські засоби цієї групи:

- зменшують ЧСС;
- обмежують окислення в серці вільних жирних кислот, пригнічуючи ліполіз в жировій тканині (окислення жирних кислот вимагає великих витрат кисню);
- подовжують діастолу, під час якої відбуваються перфузія міокарда кров'ю і перерозподіл кровотоку до його субендокардіальним верствам;
- покращують колатеральний кровообіг.

$\beta$ -адреноблокатори відновлюють відповідність між потребою міокарда в кисні і його доставкою. Однак вони можуть зменшувати загальний коронарний кровотік, викликаючи коронарний вазоспазм. Коронарні артерії звужуються внаслідок блокади  $\beta_2$ -адренорецепторів. У хворих варіантною стенокардією  $\beta$ -адреноблокатори провокують напад за грудиного болю.

Незважаючи на звуження коронарних судин,  $\beta$ -адреноблокатори здатні покращувати кровотік в зоні ішемії. Це обумовлено тим, що в постраждалих від гіпоксії ділянках міокарда артерії паралітично розширені через підвищену концентрації вуглекислоти, іонів водню і інших кислих продуктів. Звуження артерій непошкоджених регіонів міокарда під впливом  $\beta$ -адреноблокаторів сприяє перерозподілу крові в зону ішемії.

$\beta$ -адреноблокатори відновлюють кровотік, перешкоджаючи формуванню атеросклеротичних бляшок у коронарній системі. Вони сповільнюють турбулентний потік крові в місцях розгалуження артерій, що зменшує пошкодження ендотелію, його інфільтрацію ліпідами, агрегацію тромбоцитів, виділення цитокінів. Знижують спорідненість ЛНП до білків артеріальної



стілки, пригнічують лецитин-холестерин-ацілтрансферазу - фермент, відповідальний за етерифікацію холестерину і його накопичення в судинній стінці.

$\beta$ -адреноблокатори (найбільшою мірою ліпофільні) надають **кардіопротективну** дію:

- підвищують виділення простагліцину з ендотелію судин, що пригнічує агрегацію тромбоцитів і запобігає тромбоутворення в коронарній системі;
- стабілізують плазматичну і лізосомальну мембрани;
- виявляють антиоксидантні властивості;
- полегшують дисоціацію оксигемоглобіну.

$\beta$ -адреноблокатори застосовують для лікування стабільної стенокардії напруги, нестабільної стенокардії, безбольової ішемії і інфаркту міокарда, вторинної профілактики ІХС. Вони особливо показані при супутніх артеріальній гіпертензії та аритмії.

При інфаркті міокарда  $\beta$ -адреноблокатори зменшують зону некрозу, знижують небезпеку розриву серця, шлуночкової фібриляції і постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка (виражена дилатація і зміна геометричної форми). Вони особливо ефективні у хворих ускладненим інфарктом міокарда, які страждають аритмією і серцевою недостатністю. Кращі результати отримані при призначенні  $\beta$ -адреноблокаторів в перші 2 дні після коронарної катастрофи.

Під час лікування  $\beta$ -адреноблокаторами необхідно контролювати ЧСС (не менше 45-50 в хвилину) і АТ, періодично реєструвати ЕКГ і проводити ехокардіографію. Небезпечні симптоми побічної дії: запаморочення, слабкість, головний біль, задишка, вологі хрипи в легенях.

### **Антиаритмічна дія**

$\beta$ -адреноблокатори зменшують автоматизм синусового, атріовентрикулярного вузлів і ектопічних джерел (в більшій мірі в шлуночках). Засоби цієї групи застосовують для купірування і курсового лікування синусової тахікардії, суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії, тріпотіння передсердь, тахісистоличної форми фібриляції передсердь, суправентрикулярних і шлуночкової екстрасистолії.  $\beta$ -адреноблокатори особливо ефективні при аритмії у хворих з високим симпатичним тонусом (тиреотоксикоз, ревматизм, наркоз, отруєння серцевими глікозидами), супутньої ІХС, пролапсом мітрального клапану, гіпертрофічною кардіоміопатією, при вроджених і набутих синдромах подовження інтервалу *QT*. Детальніше механізм антиаритмічної дії  $\beta$ -адреноблокаторів розглянуто в лекції 34.

### **Гіпотензивна дія**

Механізм гіпотензивної дії  $\beta$ -адреноблокаторів залишається не зовсім зрозумілим. Відомо, що кошти цієї фармакологічної групи:

- зменшують серцевий викид на 15-20%;

- знижують збудливість судинного центру і структур головного мозку, що беруть участь в регуляції артеріального тиску при психоемоційних впливах, - лімбічної системи і гіпоталамуса;
- зменшують на 60% продукцію реніну юкстагломерулярним апаратом нирок;
- блокують пресинаптичні  $\beta$ -адренорецептори, що супроводжується зменшенням виділення норадреналіну;
- стимулюють утворення простагліну.

Гіпотензивний ефект  $\beta$ -блокаторів не корелює зі зменшенням активності реніну і концентрації норадреналіну в крові. Хворі з високою активністю реніну не відрізняються підвищеною чутливістю до терапії. Як розчинні в ліпідах (проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр), так і водорозчинні (що не надходять у головний мозок) кошти впливають на артеріальний тиск в однаковій мірі.

Після прийому пропранололу та інших засобів, що блокують не тільки  $\beta_1$ -адренорецептори серця, але і  $\beta_2$ -адренорецептори судин, спочатку знижується систолічний АТ. Діастолічний АТ в перші дні лікування може навіть збільшуватися.  $\beta$ -адреноблокатори усувають судинорозширювальний вплив  $\beta_2$ -адренорецепторів, а також викликають спазм артерій у відповідь на недостатнє роздратування барорецепторів аорти і каротидного синуса зниженим серцевим викидом крові. Діастолічний АТ зменшується через 1-2 тижні регулярного прийому, коли пригнічується секреція реніну і завершується адаптація до зменшеного серцевого викиду.

$\beta$ -адреноблокатори є засобами першого ряду при артеріальній гіпертензії з гіперкінетичним типом кровообігу. Вони усувають рефлекторне підвищення симпатичного тону, що виникає при прийомі вазодилаторів. Кардіоселективні  $\beta$ -адреноблокатори найкращими є на пізніх стадіях артеріальної гіпертензії, коли в процес втягуються нирки, при супутніх цукровому діабеті, захворюваннях легенів. Зокрема, кардіоселективні  $\beta$ -адреноблокатори зменшують протеїнурію.

$\beta$ -адреноблокатори не викликають ортостатичних явищ, перешкоджають підвищенню артеріального тиску при стресі, фізичних зусиллях, обмежують венозний повернення крові (зменшують переднавантаження), перешкоджають агрегації тромбоцитів, покращують мікроциркуляцію, попереджають гіпокаліємію.

При прийомі  $\beta$ -адреноблокаторів протягом 6-12 міс зменшуються гіпертрофії лівого шлуночка і пре капілярних сфінктерів. Звикання до гіпотензивної дії  $\beta$ -адреноблокаторів не розвивається.

На результати фармакотерапії  $\beta$ -адреноблокаторами впливає поліморфізм гена, що відповідає за синтез  $\beta_1$ -адренорецепторів. Заміни в нуклеотидній послідовності гена супроводжуються посиленням гіпотензивного ефекту.

### **Лікувальна дія при серцевій недостатності**

β-адреноблокатори застосовують для лікування ХСН. При цьому захворюванні активується симпатoadреналова система. Зростає продукція норадреналіну, порушується його метаболізм, що веде до надмірної активації β-блокатори. В результаті збільшуються перед- і постнавантаження, кисневий запит серця, кардіоміоцити перевантажуються іонами кальцію, виникає електрична нестабільність міокарда (кардіоміопатія перевантаження). Майже у всіх хворих ХСН при добовому моніторингу ЕКГ виявляють небезпечні для життя шлуночкові аритмії. Норадреналін також звужує коронарні артерії, викликає гіпертрофію, апоптоз і некроз кардіоміоцитів, ішемію і фіброз міокарда, активує ренінангіотензінову систему (РАС).

Кардіоселективні β-адреноблокатори (бісопролол, метопролол і небіволол) є засобами вибору при систолічній ХСН II-IV функціонального класу з низькою фракцією викиду і тахікардією, а також при безсимптомній систолічній дисфункції лівого шлуночка після інфаркту міокарда. β-адреноблокатори, зменшуючи ЧСС, забезпечують повноцінну діастолу, підвищують скоротливість міокарда і фракцію викиду, перешкоджають гіпертрофії і фіброзу міокарда, надають антиаритмічну і кардіопротективну дію, пригнічують продукцію реніну і ангіотензину II. Важливим ефектом β-адреноблокаторів є усунення десенситизації β-блокаторів з відновленням їх реакції на адренергічну стимуляцію.

β-адреноблокатори добре зарекомендували себе для лікування ХСН на тлі дилатаційної дисфункції міокарда (фіброзу і гіпертрофічної кардіоміопатії).

β-адреноблокатори при ХСН призначають в малих дозах ( <sup>1</sup> / 8 терапевтичної дози) в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторами рецепторів ангіотензину II. Дози подвоюють кожні 2-4 тижні під контролем показників функції міокарда і АТ. Початок лікування може супроводжуватися клінічними погіршенням у 10-20% хворих. Відновлення серцевої діяльності відбувається з третього місяця терапії.

### **Лікувальна дія при глаукомі**

Тимолол при застосуванні у формі очних крапель пригнічує секрецію внутрішньоочної рідини і покращує її відтік. Знижує внутрішньоочний тиск при всіх формах глаукоми протягом 24 год. Небажані місцеві ефекти тимолола: кон'юнктивіт, блефарит, блефароптоз, кератит, диплопія.

### **Психотропна дія**

Пропранолол і інші ліпофільні β-адреноблокатори, як денні анксиолітики, зменшують страх, тривогу, запобігають панічні стани, усувають патологічну агресивність, послаблюють центральні ланки активації серцево-судинної системи при фізичному навантаженні і емоційному стресі.

Противотривожна дія вносить позитивний внесок в лікувальний ефект при стенокардії, аритмії, артеріальній гіпертензії, тиреотоксикозі, есенціальному треморі, хвороби Паркінсона. Прийом пропранололу можна рекомендувати артистам і ораторам при страху перед публічними виступами.

## **Побічні ефекти неселективних $\beta$ -адреноблокаторів**

При прийомі неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів в низьких дозах частота побічних ефектів становить 0-15%, в середніх дозах - 8-23%, в високих - 20-30%.

$\beta$ -адреноблокатори пригнічують серце в спокої: викликають брадикардію, блокаду атріовентрикулярного вузла та інших відділів провідної системи серця, серцеву недостатність, артеріальна гіпотензія, набряки.

Вони блокують  $\beta_2$ -адренорецептори гладких м'язів, тому викликають спазм коронарних і периферичних судин (аж до ішемічної гангрени кінцівок), бронхоспазм, скорочення вагітної матки, посилюють перистальтику кишечника.

$\beta$ -адреноблокатори гальмують глікогеноліз і у хворих на цукровий діабет 1-го типу підсилюють гіпоглікемію, спричинену цукрово-знижуючими засобами. Крім того,  $\beta$ -адреноблокатори маскують важливі симптоми гіпоглікемії: тахікардію, тремор, пітливість. У хворих на цукровий діабет 2-го типу  $\beta$ -адреноблокатори посилюють інсулінорезистентність, оскільки звужують артерії і цим перешкоджають утилізацію глюкози в скелетних м'язах.

$\beta$ -адреноблокатори впливають на метаболізм ліпідів. У перші 2 місяці лікування в плазмі збільшується концентрація тригліцеридів (знижується активність ендотеліальної ліпопротеїналіпази), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛОНП), зменшується концентрація ЛВП, хоча концентрація холестерину не змінюється.

$\beta$ -адреноблокатори можуть викликати еректильну дисфункцію.

У найближчі дні після припинення прийому  $\beta$ -блокаторів іноді розвивається синдром віддачі з посиленням ішемії міокарда, що проявляється частішими нападами стенокардії, негативною динамікою на ЕКГ, підвищеним ризиком інфаркту міокарда і навіть раптової серцевої смерті.

Досить регулярного прийому  $\beta$ -блокаторів протягом 3 міс, щоб після різкого завершення лікування розвинувся синдром віддачі. Тривалість синдрому віддачі становить 1-21 діб, найбільш виражені порушення виникають в перші 7 днів після припинення прийому.

Механізм синдрому віддачі складається в реадaptaції реакцій метаболізму, на які впливають  $\beta$ -адреноблокатори. На тлі лікування відбувається новоутворення  $\beta$ -адреноблокаторів (up-регуляція), гальмуються перетворення тироксину в трийодтиронін, секреція реніну, знижується агрегація тромбоцитів і спорідненість гемоглобіну до кисню. Після скасування  $\beta$ -адреноблокаторів норадреналін і адреналін активують додаткову кількість  $\beta$ -блокаторів, зростає концентрація трийодтироніну, збільшується активність реніну і тромбоксану  $A_2$ , порушується дисоціація оксигемоглобіну і ускладнюється надходження кисню в кардіоміоцити.

Для профілактики синдрому віддачі дозу  $\beta$ -блокаторів зменшують поступово, протягом 2 тижнів.  $\beta$ -адреноблокатори необхідно припинити за 48 годин до планового хірургічного втручання, але після операції прийом відновлюють.

## **Кардіоселективні $\beta_1$ адреноблокатори**

Кардіоселективні  $\beta_1$ -адреноблокатори в малих дозах надають селективну дію на серце. Індекс кардіоселективності (соотношення блокад  $\beta_1$  - і  $\beta_2$  - адренорецепторів) становить для атенололу 35, бісопрололу - 75, бетаксолу та метопрололу - 25, небіволу - 290.

Кардіоселективні  $\beta_1$ -адреноблокатори рідше викликають спазм гладкої мускулатури артерій і бронхів, еректильну дисфункцію, гіпоглікемію у хворих на цукровий діабет 1-го типу та інсулінорезистентність при цукровому діабеті 2-го типу. Кардіоселективні  $\beta_1$ -адреноблокатори перешкоджають розвитку атеросклерозу.

При цукровому діабеті засоби цієї групи завдяки зниженню артеріального тиску зменшують ризик серцево-судинної патології. При інфаркті міокарда кардіоселективні  $\beta_1$ -адреноблокатори безпечніше неселективних засобів, так як не підвищують периферичний опір судин і постнавантаження на серце.

До групи **кардіоселективних  $\beta_1$ -адреноблокаторів** відносяться:

- атенолол;
- бетаксолу;
- бісопролол;
- метопролол;
- есмолол.

**Есмолол** відрізняється вираженими антиаритмічними, антиангінальними, гіпотензивними властивостями і коротким періодом напівелімінації (9 хв). Його застосовують в невідкладній кардіології для купірування фібриляції передсердь, гіпертонічного кризу, артеріальної гіпертензії і тахікардії в інтра- і періопераційному періодах, а також для керованої гіпотензії, призначають при інфаркті міокарда.

## **$\beta$ -Адреноблокатори з судинорозширювальною дією**

**Небіволу** найбільш селективно блокує  $\beta_1$ -адренорецептори і розширює судини, стимулюючи виділення NO<sup>1</sup> з ендотелію великих (ємнісних) і дрібних (резистивних) артерій. Небіволу збільшує продукцію NO за участю пуринових рецепторів P2Y і рецепторів естрогенів, потенціює вплив, що активує 5-HT<sub>1A</sub> рецепторів на активність NO-синтази, гальмує інактивацію NO супероксидних радикалів. Небіволу також підвищує утворення простагліцину, зменшує продукцію ендотеліну-1 і ангіотензину II. Важливими плейотропними ефектами небіволу, не пов'язаними з блокадою  $\beta_1$ -адренорецепторів, є:

- антиоксидантний;
- протизапальний (зниження концентрації С-реактивного білка в плазмі і експресії молекул клітинної адгезії в ендотелії);
- антитромбічний (зменшення адгезії та агрегації тромбоцитів, стимуляція синтезу простагліцину і підвищення активності тканинного активатора плазміногену);
- протиатеросклеротичний (зменшення концентрації в плазмі тригліцеридів і загального холестерину, проникності судинної

стілки для ЛНП, гальмування проліферації і міграції гладком'язових клітин в інтимі, збільшення концентрації ЛВП);

- метаболічний (зниження інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу в результаті поліпшення утилізації глюкози в скелетних м'язах, підвищення продукції в жировій тканині адипонектину).

Небіволол НЕ звужує бронхи, поліпшує нирковий кровообіг і має слабку сечогінну дію.

### **Фармакокінетика $\beta$ -адреноблокаторів**

Фармакокінетика  $\beta$ -адреноблокаторів залежить від їх ліпофільних або гідрофільних властивостей. Ліпофільні засоби - пропранолол, небіволлол, бісопролол. Помірну ліпофільність мають метопролол, піндолол, бетаксоллол. Гідрофільні властивості мають надолол і атенолол.

Ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори:

- володіють високою біодоступністю при прийомі всередину;
- піддаються пресистемній елімінації (50-85% дози інактивується при першому проходженні через печінку, тобто до надходження до  $\beta$ -адренорецепторів);
- зв'язуються з білками плазми на 80-95%;
- мають переважно метаболічний кліренс (окислюються ізоферментом 2D6; окислення пропранололу також каталізують ізоферменти 1A2, 2C18, 2C19 та 3A4) і відносно короткий період напівелімінації (зазвичай приймають 2-3 рази на добу);
- можуть бути призначені хворим зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (15-35 мл / хв);
- впливають на мозковий кровообіг і ЦНС, оскільки накопичуються в головному мозку в концентрації, в 13-20 разів вищою, ніж в крові;
- значно знижують ризик смерті при серцево-судинних захворюваннях, так як підвищують тонус центру блукаючого нерва і мають виражені антиаритмічні і проти ішемічні ефекти;
- надають більш значне кардіопротективну дію. Гідрофільні  $\beta$ -адреноблокатори:
  - погано всмоктуються з кишечника;
  - не інактивується в печінці при першому пасажі;
  - присутні в крові здебільшого у вигляді вільних молекул, так як мало зв'язуються з білками плазми;
  - погано проникають у головний мозок і можуть бути призначені при кардіологічних захворюваннях у людей похилого віку, які страждають на депресію;
  - повільно елімінуються нирками, мають тривалий період напівелімінації;
  - не протипоказане пацієнтам з печінковою недостатністю.

Біодоступність  $\beta$ -адреноблокаторів збільшується при прийомі після їжі. Це обумовлено перерозподілом кровотоку: збільшенням кровопостачання кишечника і «обкраданням» печінки, в результаті чого знижується метаболічна активність гепатоцитів. Надходження  $\beta$ -адреноблокаторів в системний кровотік збільшується у людей похилого віку у зв'язку з пригніченням систем біотрансформації в печінці, а також при цирозі печінки.

Пропранолол, метопролол і небіволол перетворюються в печінці в активні метаболіти. Відомо, що 30% ефективності метопрололу обумовлено дією активних метаболітів -  $\alpha$ -гідроксиметил-метопрололу і О-діметілметопролола, що утворюються за участю ізоферменту 2D6. При носійстві функціонально дефектних алельних варіантів гена *CYP2D6* швидкість біотрансформації і кліренс метопрололу знижуються. Це супроводжується розвитком побічних ефектів: вираженої гіпотензії, брадикардії, атріовентрикулярної блокади. Для ефективної і безпечної фармакотерапії в таких випадках дозу метопрололу необхідно знижувати.

Встановлено індивідуальні відмінності біодоступності небівололу. У пацієнтів з швидким метаболізмом біодоступність небівололу становить 12%, період напівелімінації укорочений до 10 год, у людей з повільним метаболізмом (при носійстві алельних варіантів гена *CYP2D6*) біодоступність небіволола майже повна, концентрація в крові вище в 23 рази, період напівелімінації - 30-50 ч.

Есмолол швидко гідролізується арілестеразою еритроцитів, печінки і нирок з утворенням неактивного деетерифіцірованого метаболіту і метанолу.

$\beta$ -адреноблокатори класифікують за тривалістю ефекту.

- Засоби тривалої дії (період напівелімінації - 6-24 год): надолол, атенолол, бісопролол, бетаксоллол.
- Засоби з середньою тривалістю дії (період напівелімінації - 2-5 ч): пропранолол, піндолол, метопролол.
- Засіб короткого дії (період напівелімінації - 9 хв): есмолол.

При повторному прийомі тривалість дії  $\beta$ -адреноблокаторів збільшується: ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори погіршують печінковий кровотік (наприклад, пропранолол знижує кровотік на 30%), а гідрофільні - погіршують нирковий кровообіг і, отже, зменшують нирковий кліренс.

### **Протипоказання до застосування $\beta$ -адреноблокаторів**

$\beta$ -адреноблокатори протипоказані при вираженій брадикардії (ЧСС - менше 45-50 в хвилину), синдром слабкості синусового вузла, синоатріальній блокаді, атріовентрикулярній блокаді, гострої серцевої недостатності, важкої ХСН, гіпотензії (систоличний АТ - менше 90-100 мм рт.ст. .), вазоспастичну стенокардію, облітеруючих захворюваннях судин, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, метаболічний ацидоз, депресії, вагітності.  $\beta$ -адреноблокатори самостійно не застосовують при феохромоцитомі, так як вони підвищують артеріальний тиск і викликають набряк легень через блокаду судинорозширювальних  $\beta_2$ -адренорецепторів.

При феохромоцитомі їх можна застосовувати для купірування тахікардії та аритмії тільки в комбінації з  $\alpha$ -адреноблокаторами.

Можливо обережне застосування кардіоселективних  $\beta_1$ -адреноблокаторів при супутніх захворюваннях: облітеруючому ендартеріїті, хворобі Рейно, бронхіальній астмі, цукровому діабеті, нирковій недостатності.

При призначенні вагітним  $\beta$ -адреноблокаторів, стимулюючи скоротливу активність матки, можуть провокувати передчасні пологи, викликають у плода брадикардію, гіпотензію, гіпоглікемію, пригнічують дихання. Останнім часом деякі  $\beta$ -адреноблокатори стали застосовувати для посилення пологової діяльності у жінок, які страждають гестозом з артеріальною гіпертензією.

### $\alpha, \beta$ -адреноблокатори

Обидва типи адренорецепторів блокують такі лікарські засоби:

- карведилол;
- проксодолол <sup>\*</sup>;
- урапіділ .

**Карведилол** блокує  $\alpha_1$ -адренорецептори,  $\beta$ -адренорецептори і потенціалзалежні кальцієві канали, має антиоксидантну, кардіопротективну і протиатеросклеротичну дію, знижує інсулінорезистентність. Вплив карведилолу на  $\beta_1$ -адренорецептори в 12 разів сильніше, ніж дію метопрололу, співвідношення  $\alpha$ - і  $\beta$ -адреноблокуючої активності становить 1:23. Блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторів супроводжується зниженням навантаження на серце і напруги на стінки лівого шлуночка під час систоли.

Карведилол перешкоджає апоптозу кардіоміоцитів, проліферації сполучної тканини в міокарді, його гіпертрофії і ремоделюванню, запобігає розвитку гіпертрофії гладких м'язів і дисфункцію ендотелію артерій, гальмує секрецію реніну. За антиангіальною і гіпотензивною дією, а також за ефективністю при серцевій недостатності карведилол значно перевершує пропранолол.

Карведилол має низьку біодоступність (25%) через вираженої пресистемної елімінації. При ХСН його біодоступність підвищується з ростом концентрації в крові в 1,5-2 рази. Карведилол окислюється ізоферментами 1A2, 2C9 і 2D6. Період напівелімінації карведилолу становить 7-10 год.

Карведилол призначають при артеріальній гіпертензії, стабільній стенокардії, ХСН. Побічні ефекти і протипоказання до застосування такі ж, як у інших  $\beta$ -адреноблокаторів.

Вітчизняний блокатор  $\alpha_1$ - і  $\beta$ -блокатори і міотропний спазмолітик **проксодолол** активніше відносно  $\beta$ -блокатори в 100 разів, ніж у відношенні  $\alpha$ -адреноблокатори. Він зменшує ЧСС, не впливає на атріовентрикулярну і внутрішньошлуночкову провідність. Володіє антиаритмічної активністю з мембраностабілізуючим компонентом (ці ефекти виражені у нього в більшій мірі, ніж у пропранололу). Проксодолол розширює судини легень і серця, виявляє протиішемічну гіпотензивну дію. При застосуванні в формі очних



крапель пригнічує продукцію внутрішньоочної рідини і нормалізує підвищений внутрішньоочний тиск.

Проксодолол застосовують для курсового лікування артеріальної гіпертензії, стенокардії, купірування гіпертонічного кризу, призначають в очних краплях при відкритокутовій глаукомі. Він добре переноситься, лише в поодиноких випадках викликає брадикардію і тенденцію до ослаблення скорочувальної функції міокарда. Проксодолол \* протипоказаний при вираженій брадикардії і серцевої недостатності.

Похідне урацилу **урапіділ** надає «гібридну» дію, так як блокує  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ -адренорецептори і одночасно є агоністом гальмує пресинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецепторів. Він також активує 5-НТ<sub>1A</sub> рецептори в ЦНС, що супроводжується центральним гіпотензивним ефектом. Розширює артерії і в меншій мірі вени, зменшує АТ і легенеvu гіпертензію, не викликає тахікардії, ортостатичних порушень, феномена першої дози і звикання, розширює бронхи, поліпшує мозковий і нирковий кровообіг, гальмує агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення.

Урапіділ вводять внутрішньовенно. Зв'язок з білками плазми - 80%. Він проникає через гематоенцефалічний бар'єр і плаценту. Концентрація в крові знижується в дві фази: спочатку швидко, потім повільно. Велика частина урапідилу перетворюється в печінці в неактивний гідроксильоване похідне. Близько 50-70% незміненого урапідилу і його метаболітів виводиться нирками, решта виводиться у вигляді метаболітів з жовчю. Період напівелімінації становить 3 год. У літніх хворих при печінкової і ниркової недостатності елімінація урапідилу сповільнюється.

Урапіділ призначають при важкому перебігу недостатності лівого шлуночка і артеріальної гіпертензії, для купірування гіпертонічного кризу, в тому числі ускладненого енцефалопатією, аневризмою аорти, набряком легенів, бронхоспазмом. У кардіохірургії урапіділ застосовують при артеріальній гіпертензії після аорто-коронарного шунтування. Урапіділ є зручним засобом для керованої гіпотензії.

У рідкісних випадках урапіділ викликає побічні ефекти: запаморочення, загальмованість, тромбоцитопенію, алергічні реакції (свербіж шкіри, висип).

Урапіділ протипоказаний при гіперчутливості, стенозі аорти, вагітності і в період грудного вигодовування.

### **Симпатолітики**

Симпатолітики виснажують ресурси норадреналіну в адренергічних нервових закінченнях. Представником симпатолітиків є **резерпін** - алкалоїд кореня ліани раувольфії змієподібній (*Rauwolfia serpentina*), що виростає в Індії, Шрі-Ланці, на острові Ява і Малайському півострові.

Раувольфія містить близько 50 алкалоїдів, в тому числі аймалин (виявляє антиаритмічну дію) і йохимбін (пресинаптичний  $\alpha_2$ -адреноблокатор). Резерпін є похідним індолу. Він пасивною дифузією надходить в гранули і витісняє з них дофамін і норадреналін. Медіатори повільно інактивуються в аксоплазме під

впливом MAO. Резерпін володіє також властивостями міотропного спазмолітика.

У дозах, що перевищують в 2-3 рази звичайні гіпотензивні дози, резерпін виснажує ресурси норадреналіну, дофаміну і серотоніну в ЦНС. Це супроводжується повільно наступаючим антипсихотичною дією.

Резерпін зменшує ЧСС, хвилинний об'єм крові, активність реніну в крові, покращує нирковий кровообіг і клубочкову фільтрацію, проявляє протиатетросклеротичні властивості. Розширює переважно артерії і рідко викликає ортостатичні явища. Гіпотензивна дію настає через 2-3 тижнів терапії.

Резерпін застосовують для лікування м'якої та помірної артеріальної гіпертензії, гіпертензії при тиреотоксикозі у випадках резистентності до інших антигіпертензивних засобів. Резерпін входить до складу комбінованих антигіпертензивних засобів (адельфана, бринердин).

Резерпін добре всмоктується з кишечника, повністю метаболізується в печінці, метаболіти виводяться з жовчю. Період напівелімінації становить 46-68 год.

Резерпін надає ряд побічних ефектів.

- Пригнічує серцеву діяльність, знижуючи концентрацію норадреналіну в міокарді. Викликає брадикардію, атривентрикулярну блокаду, стенокардію, при тривалому застосуванні - серцеву недостатність.
- Підвищує парасимпатичний тонус на тлі зниження симпатичного. Викликає звуження зіниць, послаблення акомодатції, бронхоспазм, скорочення матки, стимулює перистальтику кишечника.
- Викликає стійку до терапії депресію, сонливість, кошмарні сновидіння, паркінсонізм, виразкову хворобу, порушує носове дихання (стимулює викид гістаміну і простагландинів).
- При тривалому застосуванні викликає еректильну дисфункцію. Резерпін протипоказаний при тяжкій ХСН, брадикардії, атривентрикулярній блокаді, феохромоцитомі (підвищує виділення адреналіну, сенсibiliзує адренорецептори), депресії, паркінсонізмі, епілепсії, нефросклерозі, вираженому атеросклерозі мозкових судин, бронхіальній астмі, хронічній обструктивної хвороби легень, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, вагітності (небезпека порушення дихання у новонародженого через набряк слизової оболонки носа і гортані).

При отруєнні резерпіном легкого ступеня виникає сонливість. Постраждалого можна розбудити, спинномозкові сухожильні рефлексії збережені або навіть посилені, тонус скелетних м'язів знижений. Характерні звуження зіниць, птоз, набряклість обличчя, пітливість, брадикардія, артеріальна гіпотензія, нудота, блювота, діарея, біль в животі, затримка сечовипускання. Слизова оболонка носа і гортані набухає, дихання утруднюється. При тяжкому отруєнні розвиваються кома, атривентрикулярна

блокада, судинний колапс, пригнічення дихання, набряк гортані і легенів, шлункова кровотеча. Симптоми інтоксикації зберігаються 2-3 дні.

Принципи невідкладної допомоги при отруєнні резерпином наступні:

- стабілізація стану хворого (інфузійна терапія, допамін, норадреналін, атропін, преднізолон, ШВЛ);
- промивання шлунка, призначення сольових проносних засобів і ентеросорбентів;
- форсований діурез, гемосорбція.

**Завдання для самоконтролю.** Виберіть правильні відповіді.

1. *Які ефекти на серце чинять  $\beta$ -адреноміметики:*
  - A. Позитивний хронотропний
  - B. Позитивний інотропний
  - C. Негативний тонотропний
  - D. Позитивний дромотропний
  - E. Знижують потребу міокарда в кисні
2. *Вкажіть ефекти адреналіну:*
  - A. Знижує артеріальний тиск систоли
  - B. Розслабляє бронхи, матку
  - C. Підвищує моторику шлунково-кишкового тракту
  - D. Викликає гіперглікемію
  - E. Знижує внутрішньоочний тиск
3. *Який препарат при повторному прийомі викликає тахіфілаксію:*
  - A. Адреналін
  - B. Мезатон
  - C. Ефедрин
  - D. Ізадрин
  - E. Добутамін
4. *Показаннями до призначення адреналіну є:*
  - A. Зупинка серця
  - B. Гіпертонічний криз
  - C. Для пролонгації дії місцевоанестезуючих засобів
  - D. Гіперглікемічна кома
  - E. Анафілактичний шок
5. *Які небажані ефекти можливі при застосуванні адреноміметиків:*
  - A. Колапс
  - B. Аритмії
  - C. Сухість у носоглотці
  - D. Бронхоспазм
  - E. Десенситизація рецепторів
6. *Фармакодинамічними ефектами  $\alpha$ -адреноблокаторів є:*
  - A. Зменшення моторики шлунково-кишкового тракту
  - B. Різка гіпотензія
  - C. Мідріаз
  - D. Рефлекторна брадикардія
  - E. Покращення внутрішньоорганного кровообігу

7. *Бета-адреноблокатори викликають:*
- А. «-» хронотропний ефект
  - В. «+» інотропний ефект
  - С. «-» дромотропний ефект
  - Д. Збільшення потреби міокарда в кисні
  - Е. Кардіопротективний ефект
8. *Вкажіть відмітні особливості β-адреноблокаторів із внутрішньою симпатоміметичною активністю від інших представників цієї групи:*
- А. М'якше знижують АТ
  - В. Чинять більш виражене зменшення ЧСС
  - С. Мають потужний «-» інотропний ефект
  - Д. Практично не мають атерогенної дії
  - Е. Рідше викликають синдром «віддачі»
9. *Показання до призначення β-адреноблокаторів:*
- А. Брадіаритмія
  - В. Гіпертонічна хвороба
  - С. Стенокардія
  - Д. Бронхіальна астма
  - Е. Атеросклероз
10. *Небажані ефекти β-адреноблокаторів:*
- А. Звуження периферичних судин
  - В. Гіперглікемія
  - С. Бронхоспазм
  - Д. Збільшення вироблення трийодтироніну
  - Е. Десенситизація рецепторів

### **Список літератури:**

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

### **Додаткова література**

1. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
2. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
7. **Фармакологія** : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / В. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
11. **Фармакологія**= Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

## 15. Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 № 1269 – Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn\\_20190605\\_1269\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf)

6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
7. Державний Експертний Центр МОЗ України [http://https://www.dec.gov.ua/](https://www.dec.gov.ua/)
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>
12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>