

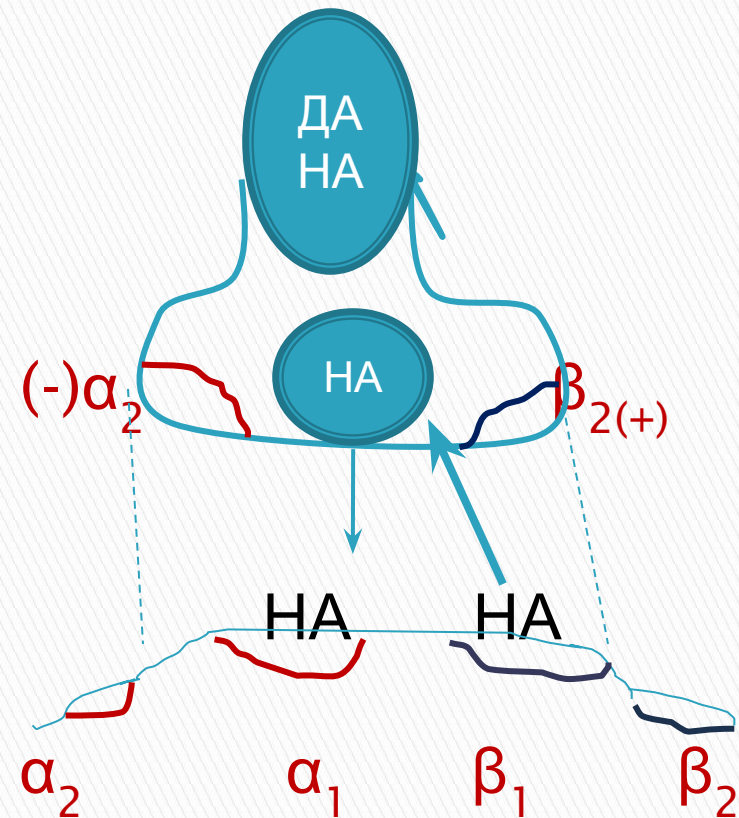
АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИ Е СРЕДСТВА



**Средства, влияющие на эфферентную
иннервацию**

Возможности (механизм действия) изменить симпатические влияния на исполнительные органы

1. Влияние на уровне везикул и ПРЕсинаптической мембраны (симпатолитики/миметики).
2. Воздействие на уровне рецепторов, (адренолитики/миметики).



Строение и особенности функционирования адренергического синапса

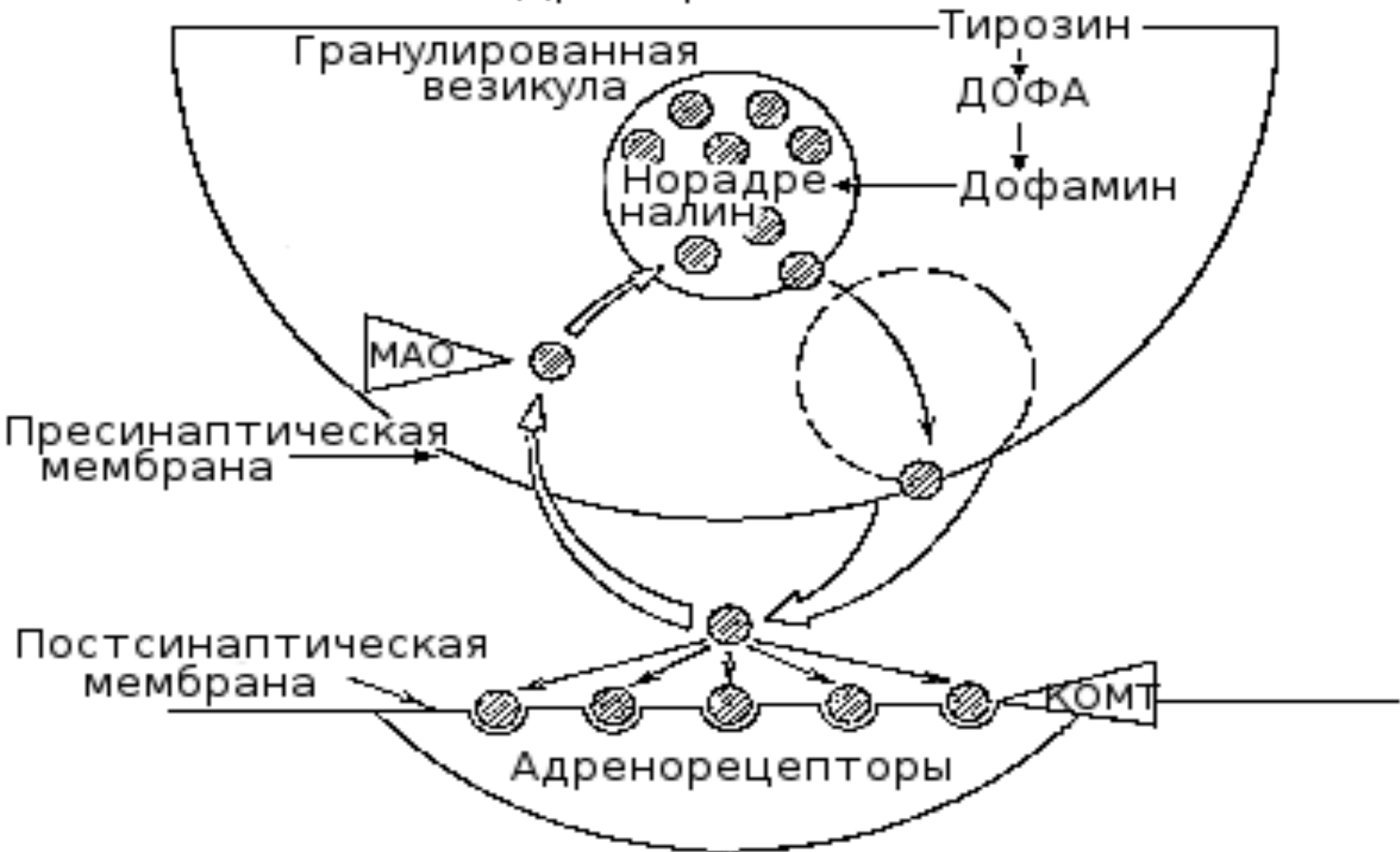
Эффекторные Механизмы

сопряжения

- **B1-AP - Gs** → АЦ*-аза → ↑ цАМФ → ПК-А* → + PO₄⁻ (актив-ся) Са-каналы кардиомиоцитов → ↑ **Ca²⁺** → **возбуждение**
- **B2-AP - Gs** → АЦ*-аза → ↑ цАМФ → ПК-А* → + PO₄⁻ (инактивируется) фосфоламбан ↓ его тормозное влияние на Са-АТФ-азу (↑) СПР → ↑ **депонирование Ca²⁺** → **угнетение**

- α₁-адренергическим рецептором связывается α-субъединица G_q, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и, например, к сокращению гладкой мускулатуры. С α₂-адренергическим рецептором α₂ связывается α-субъединица G_i, что приводит к снижению концентрации цАМФ или, например, к сокращению гладкой мускулатуры. С β-рецептором связывается α-субъединица G_s, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ
- Gq-белок[®] ФЛ С[®] ДАГ + ИФ₃[®] Ca²⁺[®] Gq-белок[®] ФЛ С^{®3} ДАГ + ИФ₃[®] Ca²⁺[®]

Окончание адренергического волокна



⊗ - норадреналин

		α_1	α_2	β_1	β_2
Пресинаптические (выделение НА)	выделение		↓		↑
ЖКТ гл. мышцы/сфинктеры	сокращение	↓/↑			↓/↑
Матка (тонус, сократительная активность беремен)	сокращение	↑			↓
Гл. мышцы предстательной железы (ее капсулы), мочевого пузыря, сфинктер мочевого пузыря, мочеиспускательного канала α_{1a}	сокращение	↑			
Ренинсекретирующие кл-ки ЮГА почек	секреция			↑	↑
Гл. мышцы дистальных отделов бронхов	сокращение				↓
Преальвеолярные сфинктеры	сокращение	↑			
Сердце β_1				↑	
Гл. мышцы сосудов кожи, слизистых оболочек, брюшной полости α_{1B}	сокращение	↑↑	↑↑		↓
Гл. мышцы сосудов скелет. мускулатуры, сердца, мозга, печени	сокращение	↑	↑		↓↓
Радиальная мышца радужной оболочки глаза	сокращение	↑			
Железистый эпителий цилиарной мышцы	секреция			↑	↑
Гликогенолиз, окисление ЖК					↑↑
Инсулин	секреция		↓		↑
Тучная клетка	секреция				↓
ЦНС	возбуждение	анксиогенное	↓анксиолитический		

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИКОВ:

α_1	α_2	β_1	β_2
фенилэфрин, этилэфрин мидодрин	нафазолин, ксилометазолин оксиметазалин тетризолин клонидин метилдофа	добутамин	сальбутамол, фенотерол; тербуталин сальметерол, формотерол кленбутирол
		изопреналин, орципреналин	
Норэпинефрин ($\alpha_1\alpha_2\beta_1$)			
Эпинефрин ($\alpha_1\alpha_2\beta_1\beta_2\beta_3$) непрямого действия (симпатомиметики): эфедрин.			



фенилэфрин (мезатон)



Вызывает

- спазм артериол и \uparrow АД (возможно рефлекторное \downarrow ЧСС)
- расширение зрачка (нерезковыраженный мидриатический эффект), \downarrow ВГД, не оказывая влияния на аккомодацию (2,5% р-р).

Показания:

При артериальной гипотензии назначают внутрь, вводят под кожу, в мышцу,

При коллапсе (можно применять на фоне наркоза) вводят в вену в дозировке 0.3 и 0.5 мл (1% р-р) в 20 мл 20 и 40 % р-ра глюкозы.

Внутривенно капельно вводят до 1 мл 1 % р-ра на глюкозе (500 мл 5% р-ра глюкозы).

Противопоказания: артериальная гипертензия, атеросклероз,

Производные имидазолина

НАФАЗОЛИН (Нафтизин, Санорин: 0,05; 0,1 %).

КСИЛОМЕТАЗОЛИН (Галазолин, ксимелин, отривин) - оказывает незначительное раздражающее влияние на слизистую оболочку носа,

ОКСИМЕТАЗОЛИН (назол, називин, ...) вызывает более длительный сосудосуживающий эффект, 6–8 ч

Механизм

- вызывая спазм сосудов слизистой носа, снижают секрецию экссудата,
- улучшает проходимость воздухоносных (верхних дыхательных) путей.
- На ЦНС оказывают угнетающее действие.

Применяют местно

- при острых ринитах, аллергических ринитах, синуситах, воспалении гайморовой пазухи (гайморит).
- при воспалении среднего уха с обтурацией слуховой трубы, ларингитах.

Производные имидазолина

ТЕТРИЗОЛИН (визин)

- Со слизистой конъюнктивы практически не всасывается.
- Эффект развивается через несколько минут после закапывания и продолжается 4–8 ч.
- уменьшает отек и гиперемию конъюнктивы слизистой оболочки глаз, слезотечение.

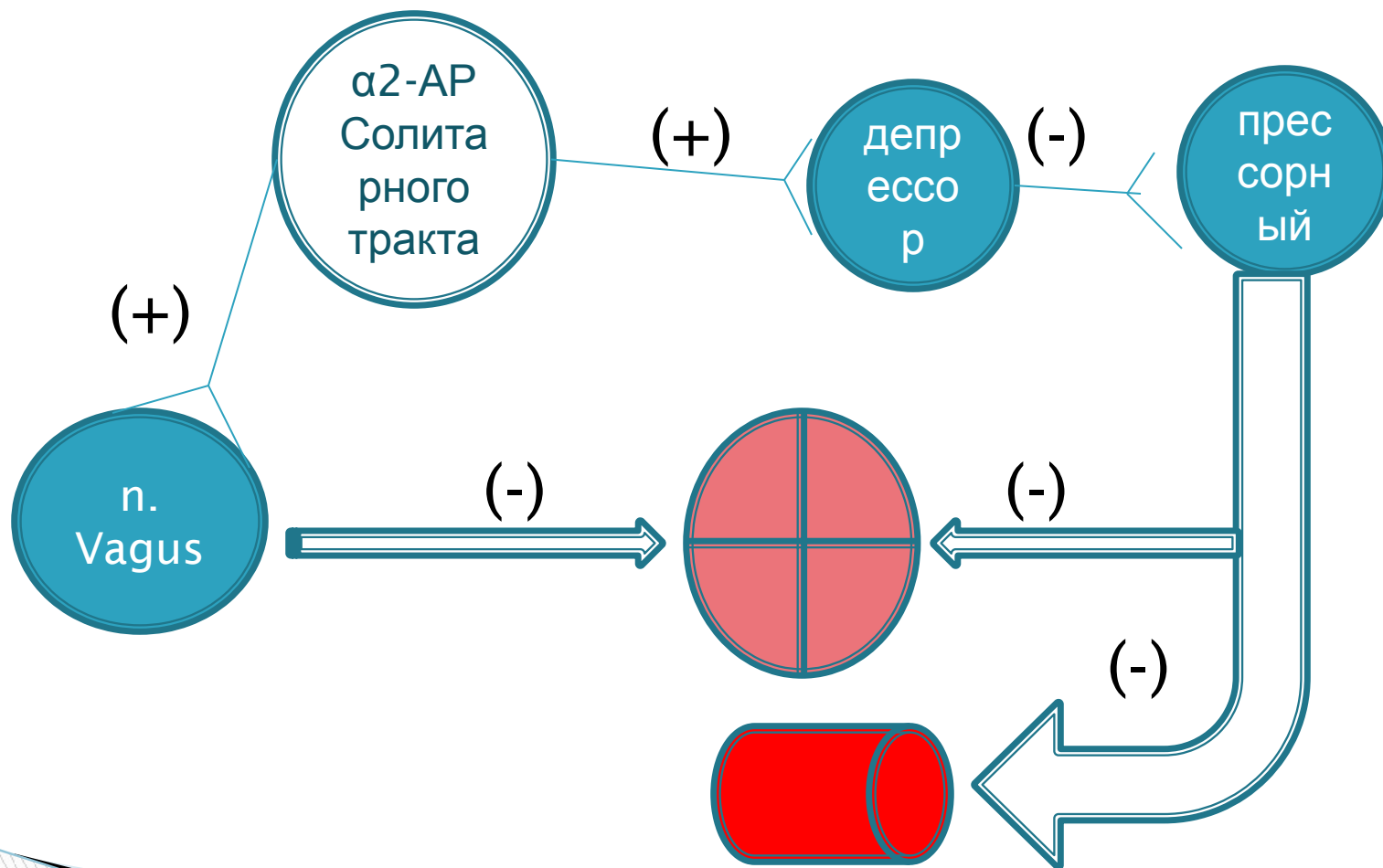
Побочные эффекты связаны с местно раздражающим действием (жжение, затуманенность зрения).

Противопоказан

- при закрытоугольной глаукоме,
- в возрасте до 2 лет.



К средствам центрального действия относят **КЛОНИДИН**, (клофелин гемитон, катапрессан), **МЕТИЛДОФА** (допегит, альдомет)



КЛОНИДИН

Побочные эффекты:

со стороны ЦНС :

- ▢ депрессия, тревога, нарушения сна, беспокойство;
- ▢ сильное седативное действие (сонливость, вялость, усталость);
- ▢ у детей препарат вызывает угнетение дыхания;
- ▢ клофелину свойственны также отчетливый анальгезирующий эффект и повышение секреции соматотропного гормона

Периферические:

- ▢ сухость слизистых (рта, конъюнктивы);
- ▢ запоры;
- ▢ задержка ионов натрия и жидкости в организме, что приводит к снижению антигипертензивного эффекта после нескольких недель приема. Поэтому препарат назначают в комплексе с диуретиками;
- ▢ резкая отмена препарата может спровоцировать развитие гипертонического криза (синдром отдачи);

Добутамин (добутрекс)

преимущественно д-ет на β_1 рецепторы миокарда, слабо стимулирует β_2 и α_1

Фармакодинамика

- Положительное инотропное д-е (увеличивает УОК и МОК),
- Снижает конечн. диастол. давление в ЛЖ;
- Снижает ОПСС и сосудов в малом круге кровообращения.
- Системное АД существ. не изменяется, т.к. возросший УОК компенсируется снижением ОПСС.
- Не вызывает аритмии, выраженной тахикардии (в средних дозах 2,5-10 мкг/кг/минуту).

Показания:

- При острой сердечной недостаточности (кардиогенный шок, инфаркт миокарда, операции на сердце) инфузия в вену ($T_{1/2}$ - 2-3 минуты (разрушается MAO))
- Декомпенсация хронической сердечной недостаточности

Побочное д-е:

При постоянной внутривенной инфузии в течение 2-3 суток развивается **толерантность**

В дозах более 10 мкг/кг/мин: тахикардия, АД гипертензия, боль за грудиной

Эффекты препаратов с β_2 -адреномиметической активностью

- выраженный бронхолитический эффект;
- ↓ высвобождение БАВ из тучных клеток.
- ↓ тонуса матки и ↑ вынашивания беременности.
- расслабление тонуса сосудов и ↓ АД.
- гликогенолиз в скелетных мышцах и ↑ силы мышечного сокращения (а в больших дозах — к тремору),
- ↑ освобождение сурфактанта;
- улучшают слизисто-ресничный;
- При стимуляции β_2 -адренорецепторов в ЦНС возникает возбуждение и тремор



Нежелательные эффекты β_2 -адреномиметиков

1. Внелегочные

- тремор пальцев рук - прямого действия на пресинаптические β_2 -АР скелетной мускулатуры;
- Тахикардия, экстрасистолия:
 - прямого действия на β_1 -АР,
 - рефлекторно вследствие периферической вазодилатации;
- чувство беспокойства, головная боль, тошнота,
- гипотония.
- сухость во рту

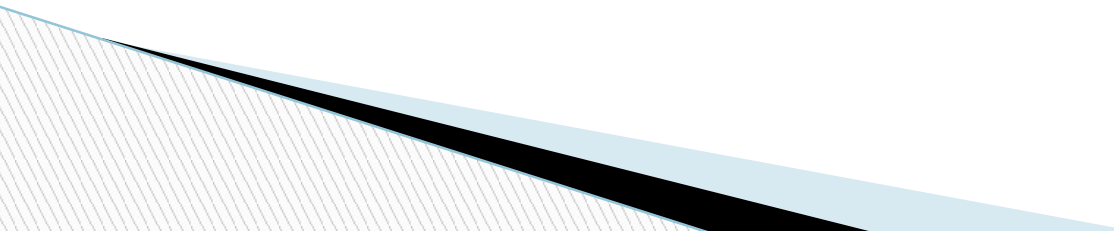
2. Легочные (короткого действия)

- тахифилаксия;
- синдром «замыкания»,
- синдром «рикошета»
- Гипоксемия – нарушение вентиляция/перфузия

Показания для β_2 -адреномиметиков

- купирование приступа БА, предотвращение приступов, связанных с воздействием аллергена или вызванных физической нагрузкой
- угроза выкидыша или преждевременных родов

Противопоказания для β_2 -АМ

- Стенокардия
 - Тахикардия, тахиаритмии
 - Гипертиреоз
- 

□ возбуждая β_1 -АР, повышает автоматизм, проводимость, возбудимость миокарда, увеличивает частоту и силу сердечных сокращений (тахикардия).

применяется (по 0,005 г в таблетках, под язык), при выраженных брадикардиях и при АВ-блоке (капельно внутривенно).

основное назначение (возбуждая β_2 -АР) - купирование и предупреждение приступов бронхиальной астмы (ингаляции 0,5% или 1% водного раствора).

Осложнения - тахикардия, сердечные аритмии, тремор, беспокойство, головные боли, потливость.

Изадрин

эпинефрин (Адреналин)

МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

связано только со стимуляцией α_1 -АР: спазм сосудов кожи и слизистых, мидриаз, снижают внутриглазное давление

РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
на ЦНС – молекула полярная,
плохо проникает через ГЭБ

В терапевтических дозах
тонизирует ДЦ, стимулирует
центр теплопродукции
гипоталамуса.

В больших дозах вызывает
тремор, рвоту, головную боль,
страх

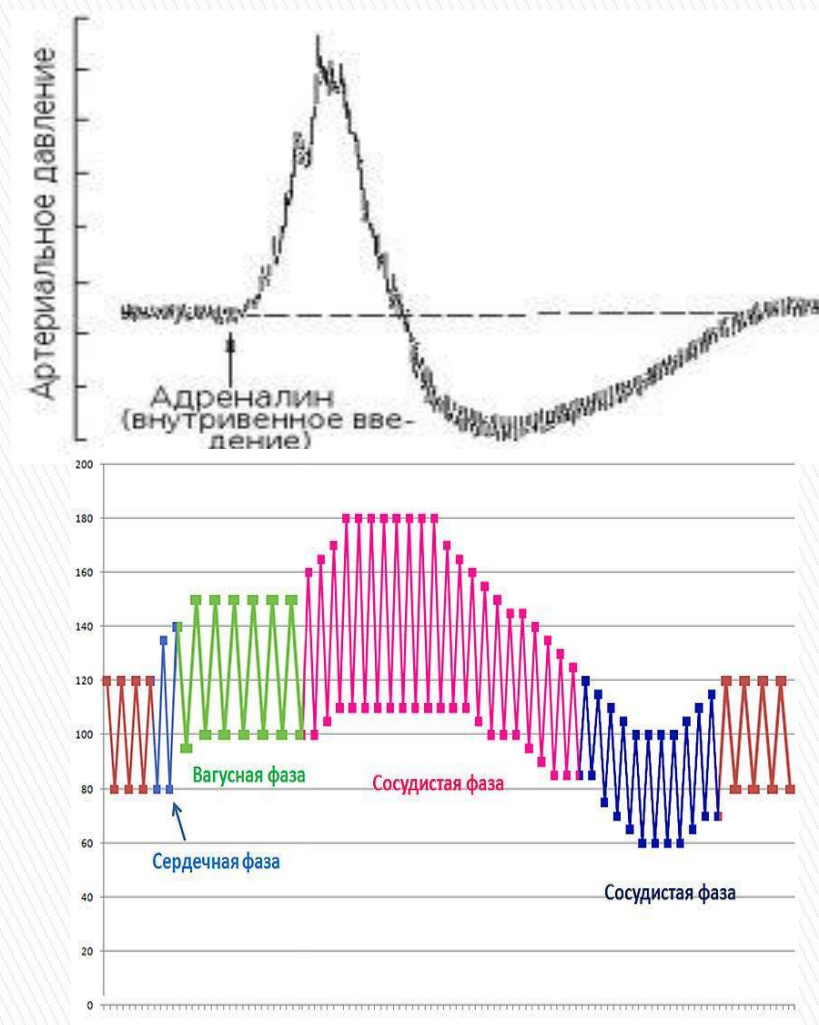
Резорбтивное действие

стимуляция β_1 -АР вызывает
кардиостимулирующий
эффект:

1. Положительное инотропное действие (увеличивает ударный и минутный объем)
2. Положительное хронотропное д-е (тахикардия на изолированном сердце)
3. Увеличивает потребление O_2 (разобщает окисление и фосфорилирование в митохондриях)
4. Вызывает снижение функциональных и метаболических резервов миокарда.

Резорбтивное действие на АД

Повышает систолическое давление ($\alpha_1 \beta_1$)
Умеренно снижает диастолическое (β_2)
Существенно увеличивает кровоток в скелетных мышцах, коронарных сосудах (β_2).
Повышает продукцию ренина ЮГА ($\alpha_1 \beta_1$)
Вызывает спазм прекапиллярных сфинктеров,
нарушает кровоток в органах, переключает биоэнергетику на анаэробное окисление.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АДРЕНАЛИНА, СВЯЗАННЫЕ С АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПЦИЕЙ

- Как противошоковое средство (при острой гипотонии, коллапсе, шоке): повышением тонуса сосудов и стимулирующим влиянием на сердце. *Введение в/в 0,1-0,25 мг.*
- Как противоаллергическое средство **Анафилактический шок**: в/в медленно 0.1—0.25 мг разведенных в 10 мл 0,9 % раствора NaCl, при необходимости продолжают в/в капельное введение в концентрации 0.1 мг/мл. Когда состояние пациента допускает медленное действие (3—5 мин), предпочтительнее введение в/м (или п/к) 0.3—0.5 мг в разбавленном или неразбавленном виде, при необходимости повторное введение — через 10—20 мин (до 3 раз).
- В качестве **добавки к растворам местных анестетиков** (1:50 000-1:200 000) для удлинения их эффекта и снижения всасывания (токсичности).
- **Для удлинения действия местных анестетиков**: в концентрации 5 мкг/мл (доза зависит от вида используемого анестетика), для спинномозговой анестезии — 0.2—0.4 мг.
- Местно: **для остановки кровотечений** в виде тампонов, смоченных раствором препарата

СВЯЗАННЫЕ С БЕТА-РЕЦЕПЦИЕЙ

- **При асистолии**: внутрисердечно 0.5 мг (разбавляют 10 мл 0,9 % раствора NaCl или др. раствором); во время реанимационных мероприятий — по 1 мг (в разбавленном виде) в/в каждые 3—5 мин. Если пациент интубирован возможна эндотрахеальная инстилляция — оптимальные дозы **При остановке деятельности сердца.** Вводится внутрисердечно 0,5 мг. Эффективность процедуры достигает 25%.
- при самых тяжелых формах **AV - блокады сердца**,
- **Бронхиальная астма**: п/к 0.3—0.5 мг в, при необходимости повторные дозы можно вводить через каждые 20 мин (до 3 раз), или в/в по 0.1—0.25 мг в разбавленном в концентрации 0.1 мг/мл.
- В разовой дозе 0,3-0,5 мг при п/к введении как срочное средство для устранения **гипогликемической комы** (расчитывают на эффект гликогенолиза).

При открытоугольной глаукоме — по 1 кап 1—2 % раствора 2 раза в день.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДРЕНАЛИНА

- При в/в введении адреналин может вызвать аритмии сердца, в виде желудочковой фибрилляции.
- Легкое беспокойство, тремор, возбуждение.

Норэпинефрин (норадреналин) -, действует в основном на α -АР

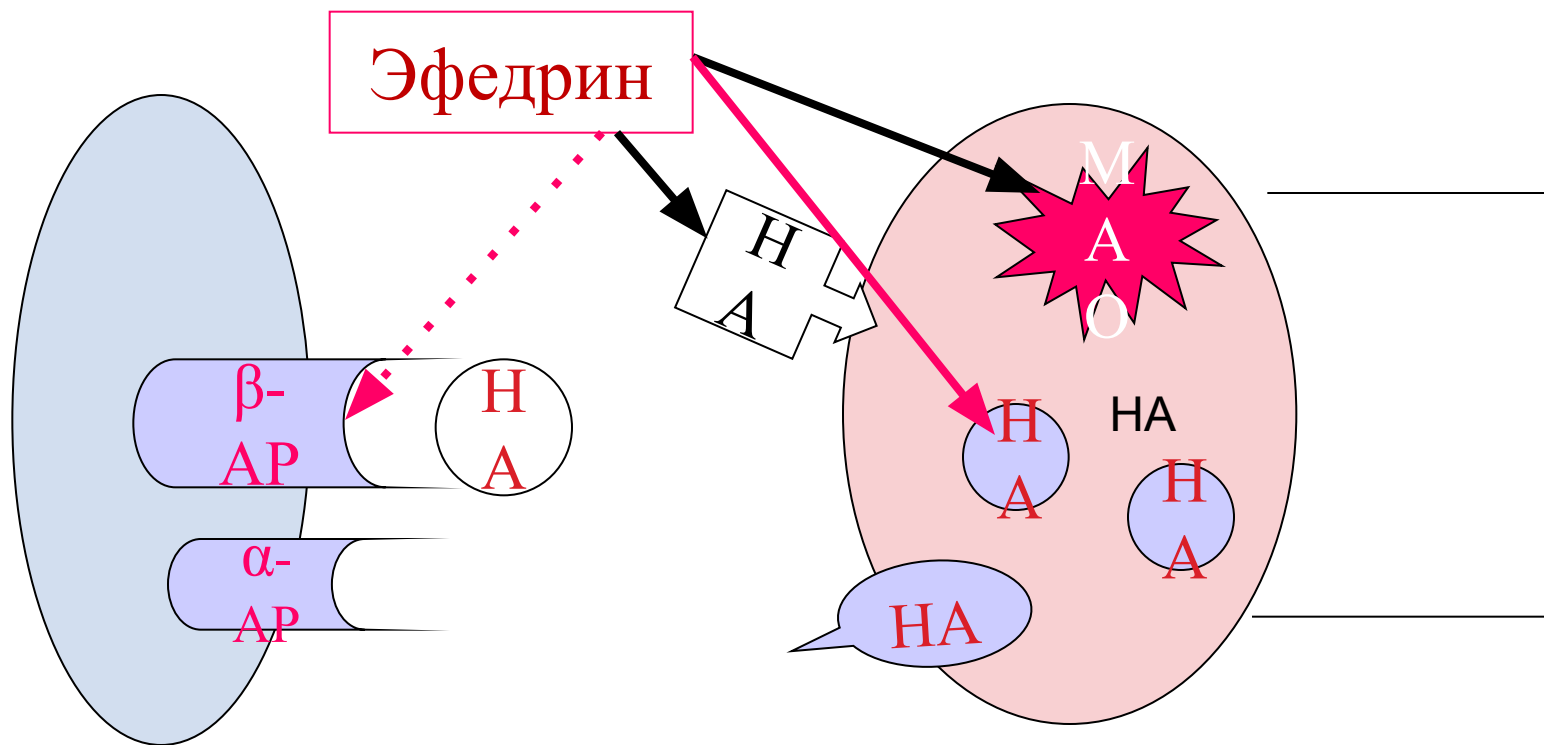
- Повышает АД, суживая сосуды.
- не истощает миокард и вызывает рефлекторную брадикардию - возбуждает барорецепторы каротидной зоны дуги аорты и активирует вагусную импульсацию на сердце.
- Эффект норадреналина непродолжителен (разрушается MAO и КОМТ).
- Вводят его только внутривенно (капельно) - при подкожных и внутримышечных инъекциях велика опасность развития некроза (ишемия).

Применяют при острых гипотонических состояниях.

Адреномиметик непрямого действия

- 1. Стимуляторы высвобождения норадреналина (эфедрин, амфетамин, тирамин)**
- 2. Ингибиторы обратного захвата НА (имипрамин, кокаин)**
- 3. Ингибиторы МАО/КОМТ (паргилин, ипразид)**
- 4. Ингибиторы МАО типа А – субстрат НА и серотонин (гармалин)**
- 5. Ингибиторы МАО типа Б – (депренил)**

Механизм действия симпатомиметиков



Эфедрин вызывает (**ОПОСРЕДОВАННОЕ** через медиаторы)

- ↑ АД (возбуждение α_1 -АР сосудов),
- расширение зрачка (возбуждение α_1 -АР радиальной мышцы) без ↑ ВГД и нарушений аккомодации.
- ↑ ЧСС (возбуждение β_1 -АР сердца),
- расслабление мускулатуры бронхов (возбуждение β_2 -АР в бронхов),
- ↑ тонуса скелетной мускулатуры,
- ↑ уровня глюкозы.
- Возбуждение ЦНС с активацией ДЦ и СДЦ.

Нежелательные эффекты эфедрина

обладает значительным влиянием на ЦНС:

- вызывает возбуждение, беспокойство, бессонницу, тревогу, страх;
- у детей до 5 лет – парадоксальную сонливость;
- может развиться психическая и физическая зависимость ;
- тошноту, рвоту;
- ↑ ПСС, тонизируя СДЦ
- ЧСС может не изменяться, так как возбуждение β_1 -АР сердца нивелируется рефлекторной активацией вагуса

Применяют Эфедрин при

- бронхиальной астме,
- аллергических состояниях (крапивнице, сенной лихорадке и др.),
- иногда при гипотониях, коллапсе, шоке (для ↑ АД),
- местно при ринитах (для сужения сосудов и ↓ воспаления),
- в глазной практике (для расширения зрачка).
- состояниях угнетения ЦНС (нарколепсия, отравления или передозировка снотворных и наркотиков).

- Эфедрин хорошо всасывается в ЖКТ, кислотоустойчив, не разрушается MAO и КОМТ, может применяться внутрь, а не только в виде ингаляций и инъекций (под кожу, внутримышечно и внутривенно).