



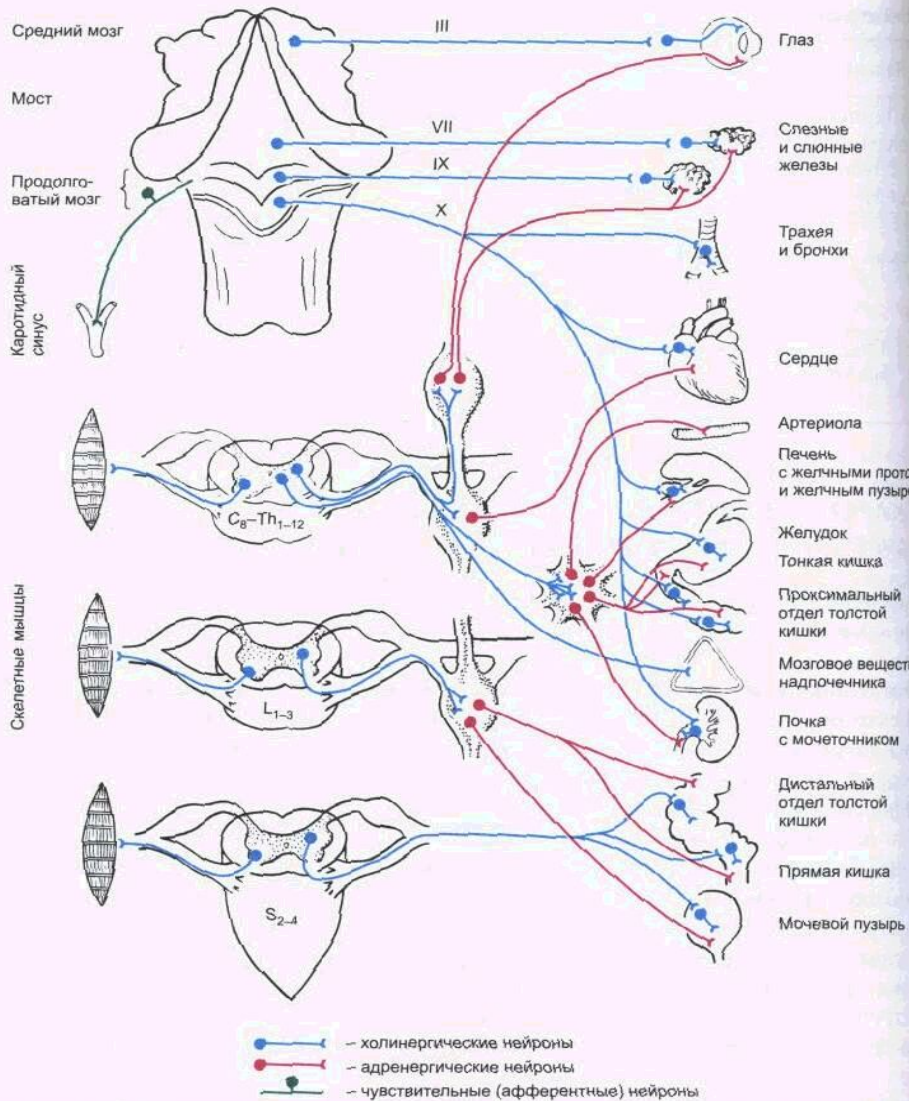
ЛЕКЦИЯ 6.

ВЕГЕТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА. СРЕДСТВА, влияющие на АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ (АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА-1).



Историческая справка

- 1895 г. - Г.Оливер и Э. Шеффер открыли способность экстракта надпочечников повышать АД;
- 1899 г. - выделен гормон мозгового слоя надпочечников - адреналин (эпинефрин);
- 1910 г. Генри Дейл - создал медиаторную теорию передачи нервных импульсов, установил связь химической структуры и фармакологических эффектов в ряду АМ



Адренергические нейроны расположены в ЦНС (голубое пятно среднего мозга, продолговатый мозг, мост), имеются в СГ.

- Периферические адренергические синапсы образованы окончаниями постганглионарных волокон СНС.
- Передачу импульса с адренергического волокна на эффекторный орган обеспечивает норадреналин (НА).

фенилаланин



тирозин



ДОФА



дофамин



норадреналин



адреналин

печень

тирозингидролаза, кофактор
тетрагидроптеридин

декарбоксилаза ароматических
L-аминокислот, кофактор-
пиридоксальфосфат

дофамин-бета-гидроксилаза
кофактор- аскорбат

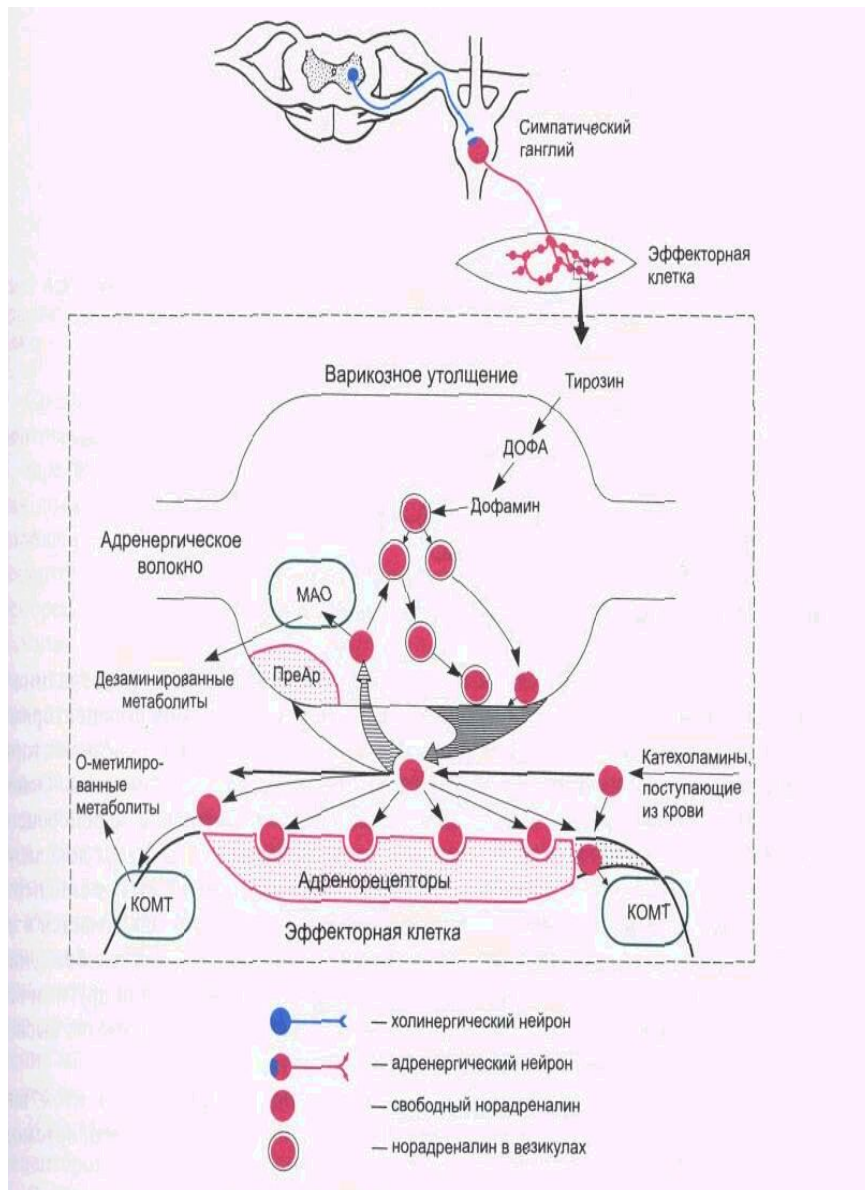
фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза,
кофактор-S-аденозилметионин

нейроны

надпочечники

НА синтезируется в цитоплазме нейронов из тирозина через стадии ДОФА, дофамина и накапливается в везикулах. Все 3 вещества относят к катехоламинам. Тирозин синтезируется из фенилаланина в печени и активно транспортируется в нервные окончания. Аминокислоты содержатся в сыре, шоколаде, бобовых.

В мозговом веществе надпочечников НА подвергается метилированию в гормон адреналин, его образование стимулируют ГК, эстрогены. тироксин.

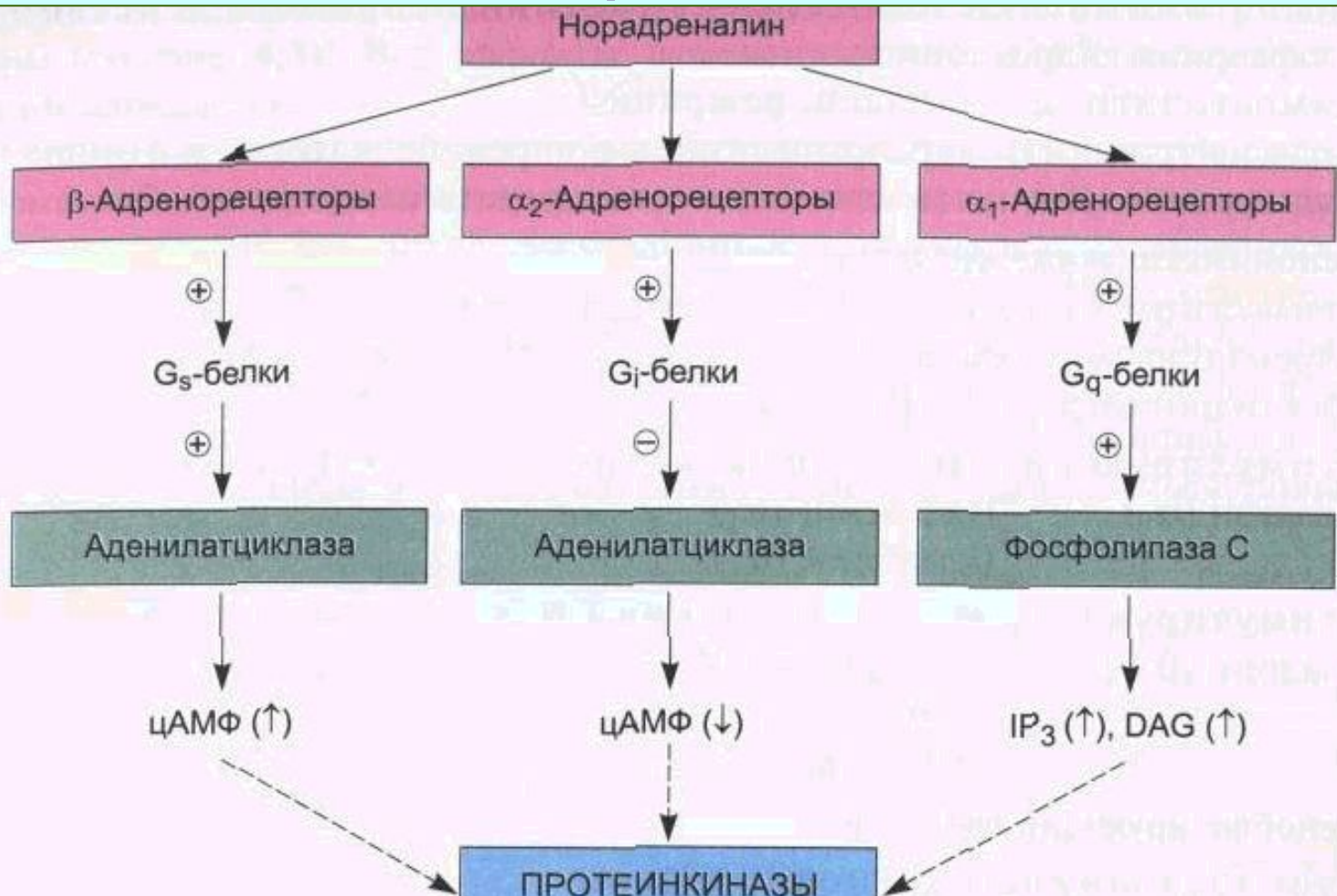


Под действием нервного импульса НА выделяется в синаптическую щель и взаимодействует с адренорецепторами (АР).

После диссоциации НА-АР медиатор подвергается:

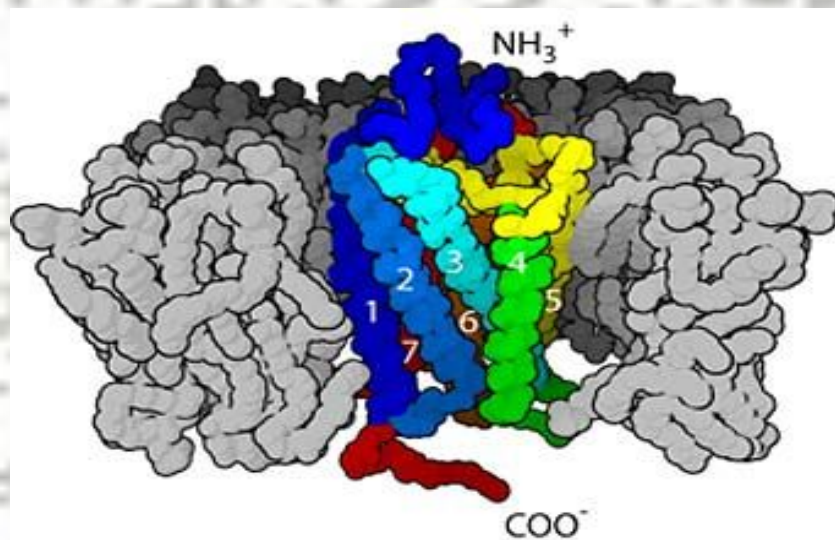
- обратному нейрональному захвату (75-80%) и вновь депонируется в везикулах;
- экстранейрональному захвату, т.е. поглощается клетками эффекторных органов (нейроглия, фибробласты, миокард, эндотелий и мышцы сосудов);
- метаболизируется КОМТ (цитоплазматический фермент) и МАО (в гранулах адренергических окончаний).

Пути сопряжения с эффектором разных подтипов АР при действии на них НА



АР были открыты в 1948 году Алквистом, он предположил существование 2-х подтипов рецепторов (α и β). Структурно β -АР являются полипептидом с молекулярной массой 67000, их количество и чувствительность может меняться. АР посредством G-белков функционально связаны с аденилатциклазой мембран эффекторных клеток, участвующих в синтезе цАМФ и мембранными фосфолипазами, которые определяют проницаемость кальциевых каналов L-типа. Ионы кальция активируют кальмодулиновую киназу легких цепей миозина, необходимую для образования актомиозина - сокращение. В ЖКТ открываются кальцийзависимые калиевые каналы, вызывающие гиперполяризацию сарколеммы и расслабление мышц.

Трансмембранные семиспиральные или серпентиновые рецепторы, сопряженные с G белком



Структурные черты семиспиральных рецепторов:

- наличие внеклеточного N-и внутриклеточного С-конца,
- 7 трансмембранных спиралей (ТМ), «ленту серпантина», 7 раз пересекающую клеточную мембрану
- трех вне- (e1-3) и трех внутриклеточных петель (i1-3)
- не передает информацию клетке, пока с активным центром не свяжется сигнальная молекула (гормон, нейромедиатор, ЛС).

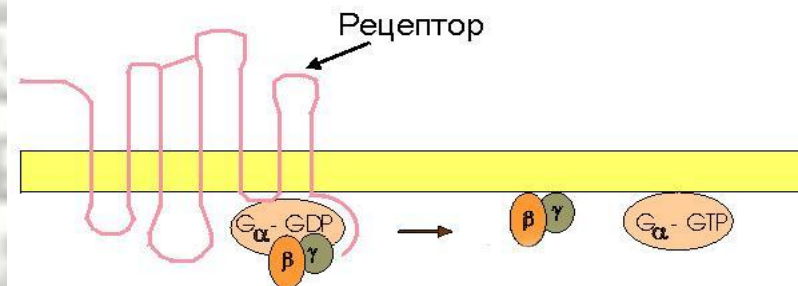
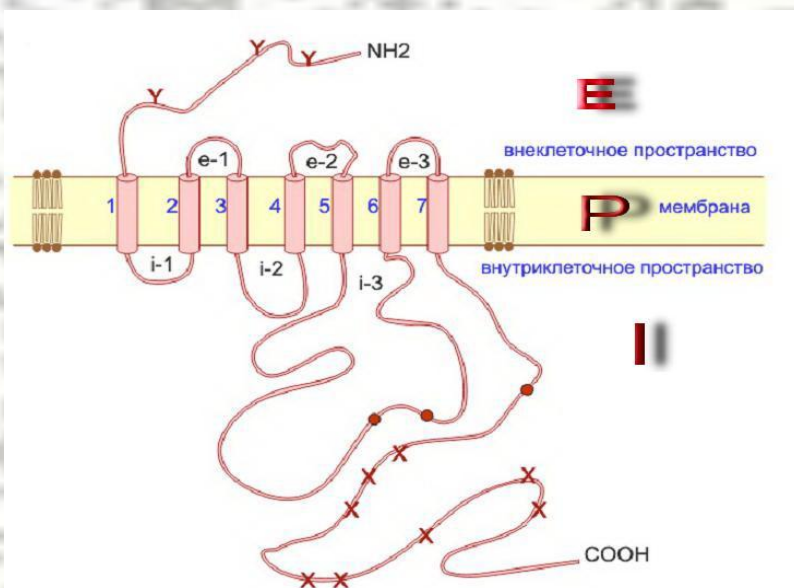
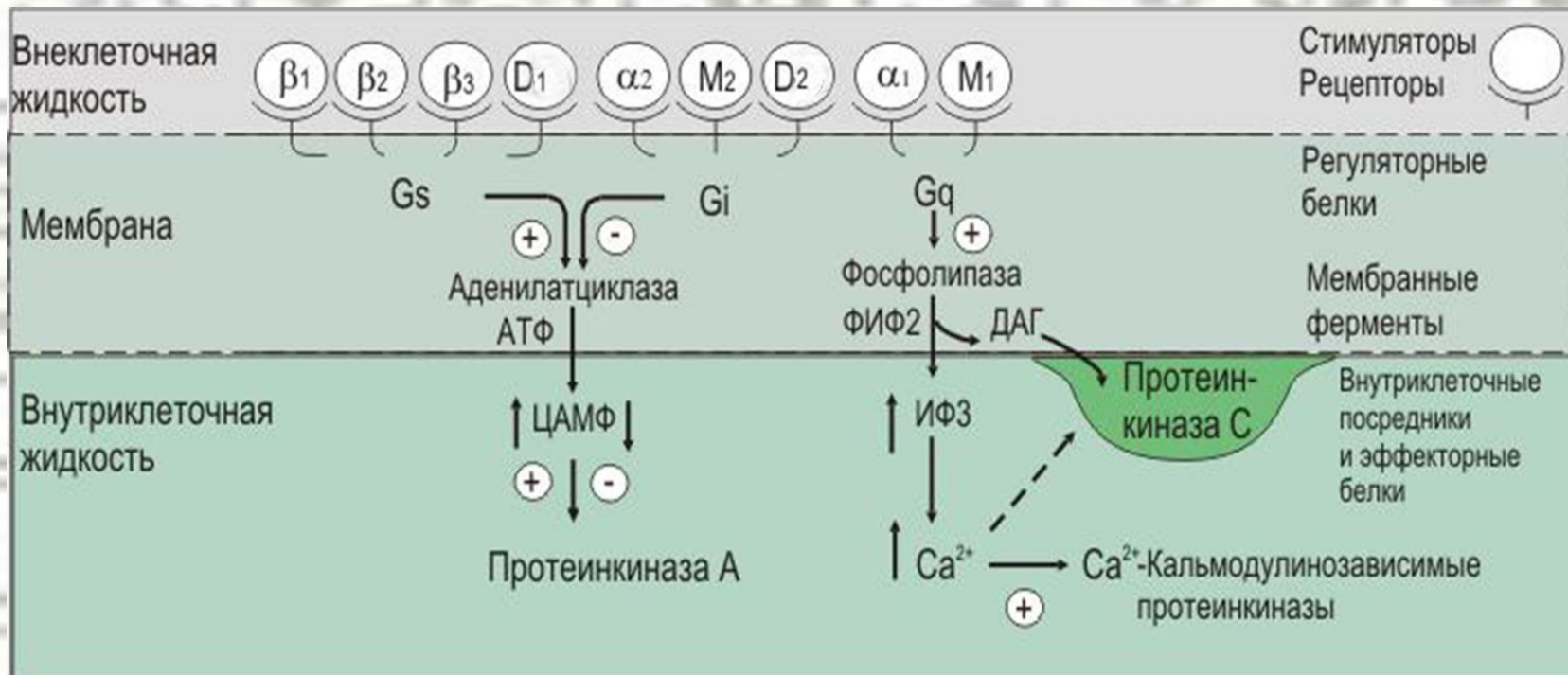


Схема функционирования рецепторов, сопряженных с G-белками.



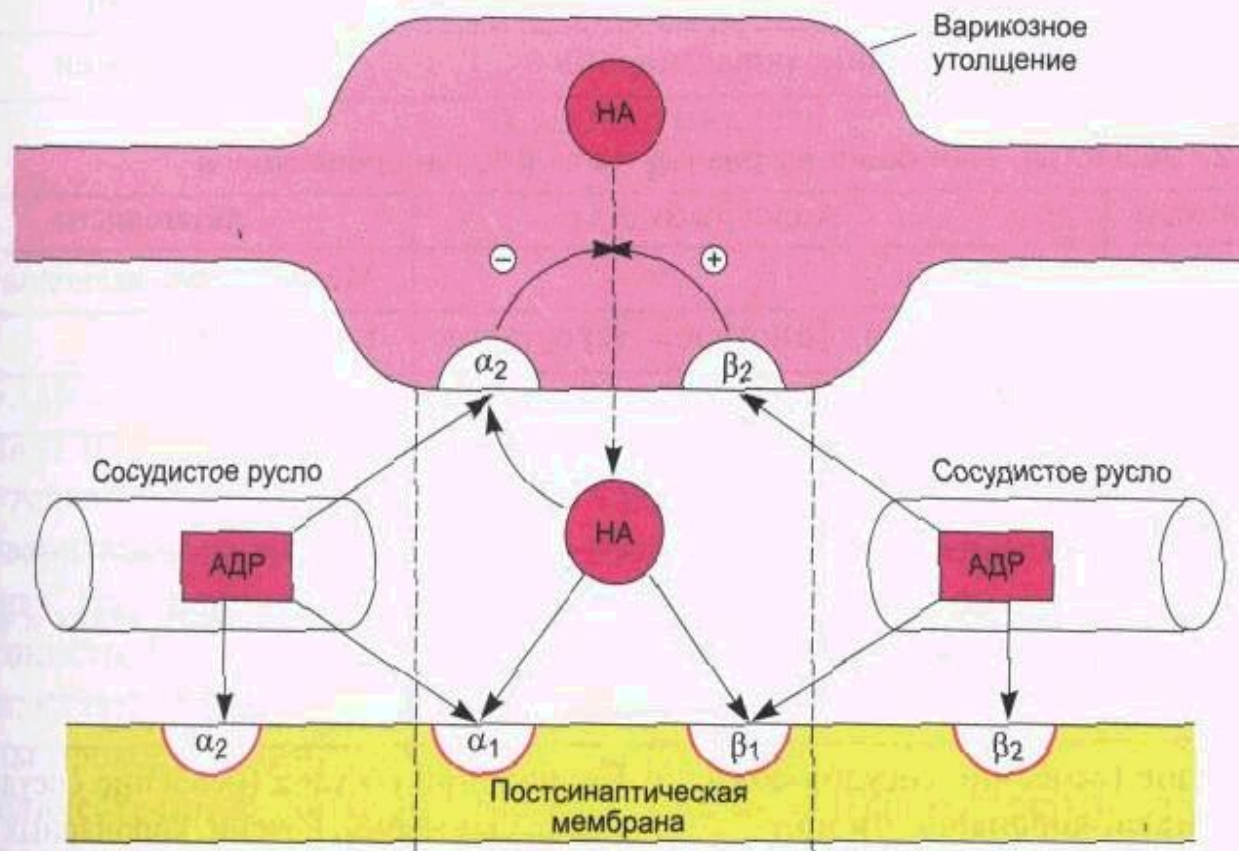
↑ $\alpha 1$ -AP → Gq-белка → ↑ ФЛ-азу C → ↑ диацилглицерола и инозитол3-фосфата → ↑ протеинкиназу C → ↑ инозитолтрифосфат → ↑ Ca²⁺.

↑ $\alpha 2$ -AP → Gi-белка → ↓ АЦ-азу → ↓ цАМФ- → ↓ Ca²⁺.


↑ $\beta 1,2,3$ -AP → Gs-белка → ↑ АЦ-азу → ↑ цАМФ- → ↑ Ca²⁺.

Основная направленность действия НА и АДР

на пре- (α_2 β_2) и постсинаптические (α_1 , α_2 , β_1 β_2) адренорецепторы



Плюс – стимулирующее действие; минус – угнетающее действие.



Выделяют α (альфа)- и β (бета)-АР. Которые подразделяют на подтипы $\alpha 1$, $\beta 1$ - и $\alpha 2 \beta 2,3$ -АР.

$\alpha 1$ -АР расположены постсинаптически (возбуждаются НА),

$\alpha 2$ -АР локализованы пре- и постсинаптически.

Пресинаптические $\alpha 2$ АР участвуют в реализации **отрицательной обратной связи** (возбуждение АР тормозит выделение НА).

Постсинаптические $\alpha 2$ АР располагаются вне синапса (экстрасинаптически) и возбуждаются циркулирующим в крови адреналином.

β -АР также могут располагаться пре- и постсинаптически.

Пресинаптические $\beta 2$ АР участвуют в реализации **положительной обратной связи** (стимуляция рецептора приводит к усилению высвобождения медиатора).


Постсинаптические $\beta 1$ -АР (преимущественно располагаются в сердце, иннервированы, возбуждаются НА) и $\beta 2$ -АР (преобладают в бронхах, сосудах, матке, находятся в неиннервированном слое, возбуждаются циркулирующим в крови адреналином).

В большинстве тканей имеются как α -, так и β -АР, но различается их количественное соотношение. Этим определяется эффект раздражения симпатических нервов и действие средств, действующих на рецепторы.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ α - И β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ (по АРИЕНС)

ОРГАНЫ	ВОЗБУЖДЕНИЕ	
	α -АР	β -АР
<p>Сердце (предсердия, желудочки, проводящая система): преобладают β_1-АР, β_2-АР</p>		Увеличение ЧСС, ССС, возбудимости, ВП, ВЖ, АВ проводимости, автоматизма
<p>Артериолы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • скелетных мышц (β_2) • мозга (α_1) • легких (β_2, α_1) • сердца ($\beta_2, \alpha_{1,2}$) • почек (α_1) • кожи и слизистых оболочек ($\alpha_{1,2}$) • чревной области (α_1) <p>Вены: ($\beta_2, \alpha_{1,2}$)</p>	<p style="text-align: center;">Сокращение</p> <p style="text-align: center;">Сокращение</p>	<p style="text-align: center;">Расслабление</p> <p style="text-align: center;">Расслабление</p>

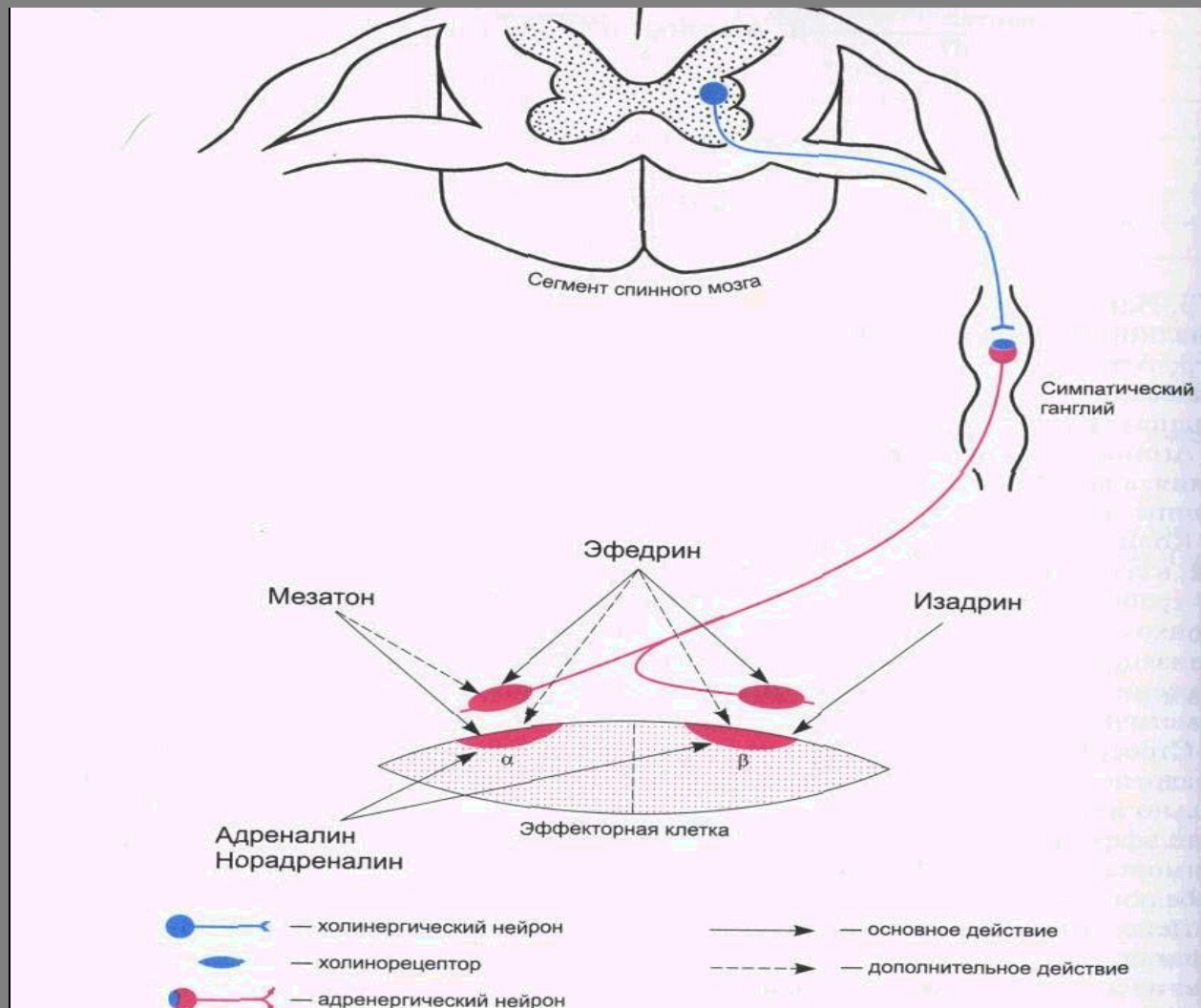
Селезенка (α) Радиальная мышца глаза (α) цилиарная мышца (β_2)	Сокращение капсулы Сокращение	Расслабление
Бронхи (ГМ,БЖ) (β_2) преальвеолярный жом (α)	– Сокращение	снижение тонуса ГМ и секреции желез –
ГМ ЖКТ: β_2 -АР $\alpha_{1.2}$ -АР сфинктеры α_1 -АР	Расслабление Повышение тонуса	Расслабление
Матка (β_2 и α -АР)	Повышение тонуса (беременная)	Снижение тонуса (беременная, небеременная)
Мочевой пузырь (α - и β) Уретра, мочеточники (α)	Сокращение (треугольник и сфинктер)	Расслабление (мышцы дна)
Почки (α_1 , β_1)	Сокращение Повышение секреции ренина	Повышение секреции ренина
Поджелудочная железа β -клетки островков (α_2 , β_2)	уменьшение секреции инсулина	– увеличение секреции инсулина
печень(β_2) жировая ткань β_3 -АР, Скелетные мышцы (β_2) Тучные клетки (β_2 АР)	Повышение температуры тела	гликогенолиз, глюконеогенез усиление липолиза гликогенолиз, повышение тонуса, уменьшение дегрануляции гистамина



Адренергические средства - вещества, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах.

- Вещества, непосредственно возбуждающие АР, называют адреномиметиками (АМ) прямого действия, или прямыми АМ.
- Вещества, стимулирующие АР путем увеличения пула медиатора (усиление синтеза, выброса) и/или повышения чувствительности АР, носят название непрямых АМ или симпатомиметиков.
- Вещества, уменьшающие адренергическую передачу путем непосредственного угнетения АР (антагонистического влияния на них), называют адреноблокаторами (АБ).
- Вещества, ослабляющие передачу в адренергических синапсах путем уменьшения пула медиатора, влияния на его обмен в пресинаптическом аппарате, называют симпатолитиками.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ адренергических средств



КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

АДРЕНОПОЗИТИВНЫЕ средства

Адреномиметики прямого действия			Симпатомиметики пресинаптического непрямого действия
α , β -адрено-миметики	α -адрено миметики	β -адрено миметики	
эпинефрин (адреналин) $\alpha_{1,2}, \beta_{1,2}AM$	фенилэфрин (мезатон) мидодрин, этилэфрин $\alpha_{1}AM$	Изопреналин (изадрин) орципреналин $\beta_{1,2}AM$	эфедрин амфетамин (фенамин) тирамин
норэпинефрин (Норадреналин) $\alpha_{1,2}, \beta_{1} AM$	Ксилометазолин нафазолин оксиметазолин Тетризолин $\alpha_{2} AM$	салбутамол тербуталин фенотерол $\beta_{2} AM$	
	Клонидин (клофелин) $\alpha_{2} AM$	добутамин $\beta_{1} AM$	

АДРЕНОНЕГАТИВНЫЕ

Адреноблокаторы

Симпатолитики
обладают
пресинаптическим
действием

α -адреноблокаторы

β -адреноблока
торы

α, β -
адренобл
окатор

Тропафен
Фентоламин
дигидроэрготоксин
 $\alpha_{1,2}$ АБ

Пропранолол
(анаприлин)
окспренолол
 $\beta_{1,2}$ -АБ

лабетало
л
 α, β -АБ

Резерпин
октадин
орнид
метилдофа

Празозин
 α_{1} АБ

метопролол
талинолол
атенолол
 β_{1} АБ

йохимбин
 α_{2} -АБ

бутоксамин
 β_{2} АБ

α -, β -АДРЕНОМИМЕТИКИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Фармакодинамика Адреналина гидрохлорида

$\beta_{1,2}$, $\alpha_{1,2}$ АМ прямого действия

(в малых дозах $\uparrow\beta$, в больших дозах - $\uparrow\beta, \alpha$ АР)

$\uparrow\beta_{1,2,3}$ -АР \rightarrow Gs-белка \rightarrow \uparrow АЦ-азу \rightarrow \uparrow цАМФ- \rightarrow \uparrow протеинкиназы \uparrow Ca²⁺.

СЕРДЦЕ:

- \uparrow ЧСС, ССС, \uparrow проводимости, автоматизма, возбудимости
- Возможно появление экстрасистол, аритмии
- Увеличение потребления миокардом кислорода
(злокачественное кардиотоническое действие)

СОСУДЫ:

- кожи, слизистых оболочек, кишечника, почек – сужение.
- Сердца, легких, скелетных мышц, печени – расширение,
т.о. происходит централизация кровообращения и
улучшение кровоснабжения жизненно важных органов

АД: в больших дозах

1 фаза - быстрый \uparrow \square АД (прессорный эффект)

2 фаза – замедление роста АД, рефлекторная брадикардия

3 фаза - пик \square АД (прессорный эффект)

4 фаза - **НВ!!!** Кратковременный прессорный эффект сменяется гипотензией



АД:

- систолическое давление повышается
- диастолическое давление понижается
- среднее давление повышается

НВ!!! Кратковременный прессорный эффект сменяется гипотензией

БРОНХИ – расширение

Сокращение преальвеолярного жома, нарушение поступления воздуха в альвеолы (нежелательно)

АД:

- систолическое давление повышается
- диастолическое давление понижается
- среднее давление повышается

NB!!! Кратковременный прессорный эффект сменяется гипотензией

- Увеличение МОС
- Уменьшение ОПСС (в ↑дозах ↑ОПСС за счет преобладающего действия на α -АР и ↑выделение ренина)
- ↑ β_2 -АР сосудов и их расширение, более длительна, чем ↑ α -АР, ведущая к сужению сосудов

БРОНХИ – расширение

Сокращение преальвеолярного жома, нарушение поступления воздуха в альвеолы (нежелательно)

Возбуждение β_2 АР гладкой мускулатуры бронхов
Возбуждение α -АР (количество α -АР в жоме у больных бронхиальной астмой увеличено)

ЖКТ – снижение перистальтики и повышение тонуса сфинктеров, увеличение секреции густой слюны,

Прямое стимулирующее действие на α - и β -АР ЖКТ

ЦНС – ↑ДЦ и центр терморегуляции; в ↑дозах - возбуждение, страх, тремор, головная боль, нарушения сна;

Прямое действие на АР в ЦНС (плохо проникает через ГЭБ)

ПОЧКИ – уменьшение экскреции натрия и воды, задержка жидкости в сосудистом русле

Стимуляция β_1 -АР и усиление выброса ренина. Снижение СКФ и усиление канальцевой реабсорбции

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ при реакциях немедленного типа

Активация аденилатциклазы, накопление цАМФ, уменьшение поступления кальция и выделения гистамина из тучных клеток. Сужение сосудов кожи и слизистых оболочек, уменьшение отека тканей

Влияние адреналина на ГЛАЗ:

■ МИДРИАЗ

↑ α 1-AP → ↑ тонуса радиальной мышцы

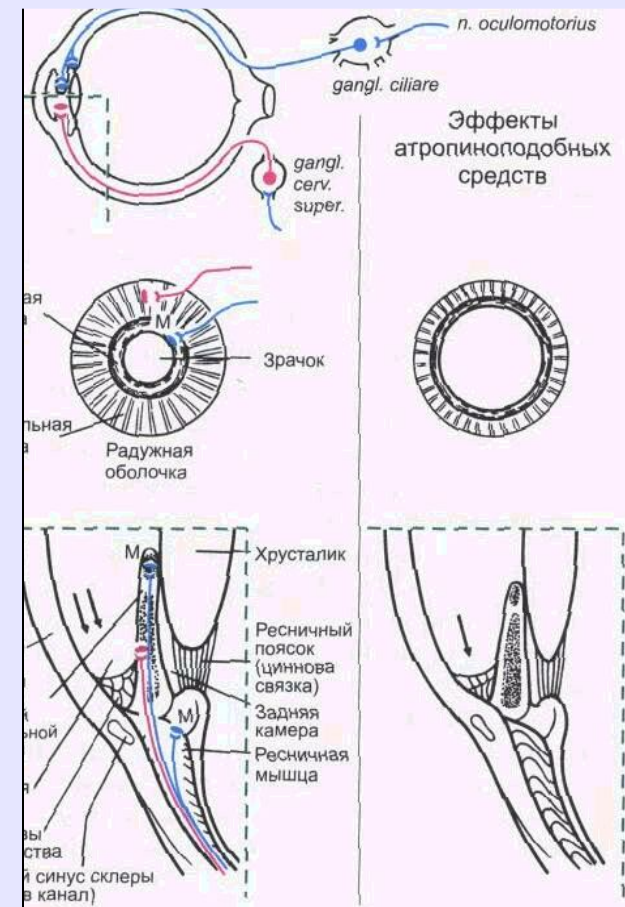
радужной оболочки → ↓ оттока ВГЖ и ↑ ВГД

■ сужение сосудов цилиарного тела и ↓ их проницаемости → ↓ продукции ВГЖ → ↓ ВГД

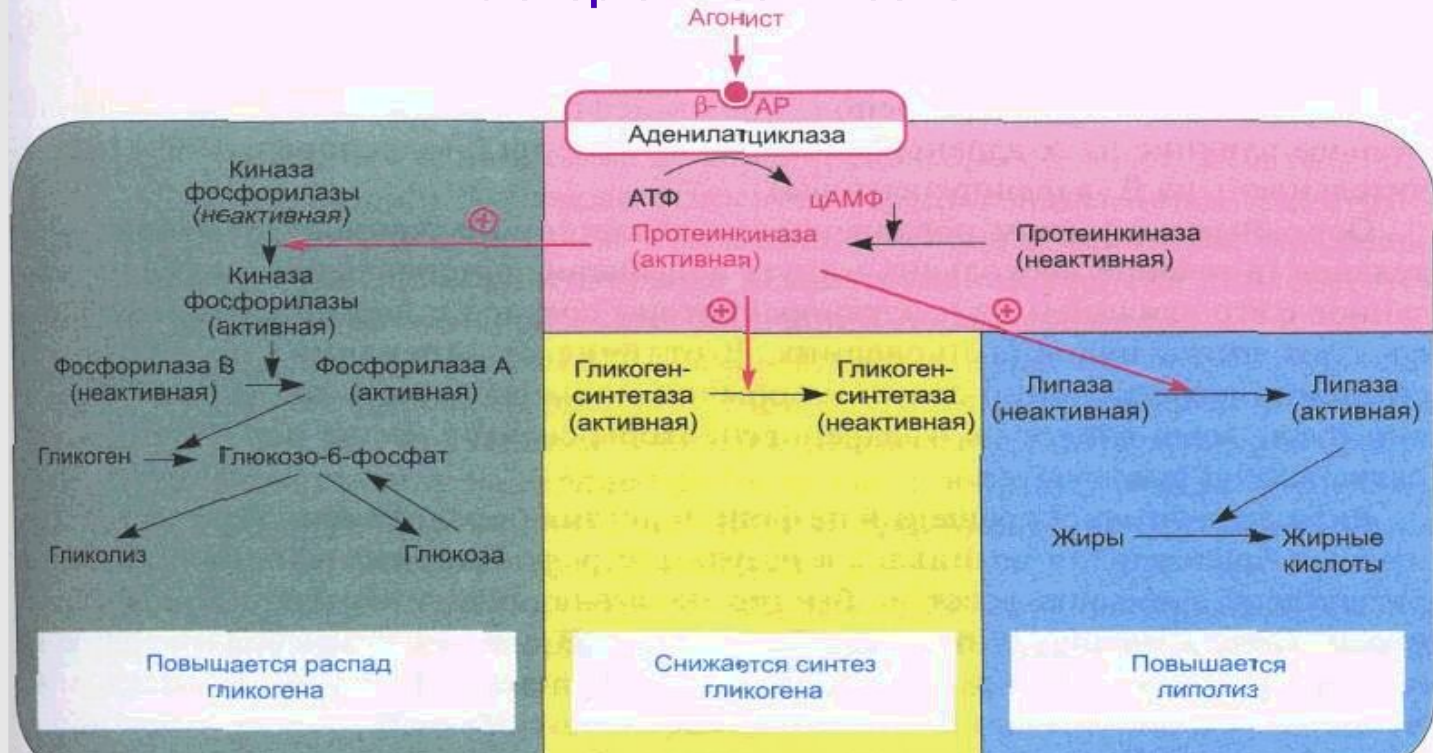
■ При местном действии гиперемия конъюнктивы,

Слезотечение, темная пигментация век, роговицы, конъюнктивы, отек желтого пятна

Адреналина дипивалат - 0,1% раствор – глазные капли, более липофилен, проникает через роговицу действует дольше, менее токсичен



Влияние средств, стимулирующих бета-АР, на энергетический обмен.



- **Усиление липолиза и увеличение количества свободных жирных кислот в крови** ($\uparrow\beta\text{-АР}$ и аденилатциклазы $\rightarrow \uparrow$ цАМФ $\rightarrow \uparrow$ триглицеридлипазу).
- \uparrow гликогенолиза, снижение синтеза гликогена, \uparrow концентрации глюкозы в крови ($\uparrow\beta\text{-АР}$ мышц и печени $\rightarrow \uparrow$ АД-циклазы $\rightarrow \uparrow$ цАМФ $\rightarrow \uparrow$ протеинкиназа и фосфорилаза, $\rightarrow \uparrow$ переход гликогена в глюкозо-1-фосфат).

Особенности фармакодинамики **НОРАДРЕНАЛИНА**

(медиатор адренэргических волокон, 10-20% КА надпочечников, при ФХЦ доля НА↑до 97%)

- прямо ↑ $\alpha_{1,2}$ - и β_1 -АР;
- ↑ α -АР сосудов → ↑ тонус гладкой мускулатуры сосудов;
- оказывает более сильное **СОСУДОСУЖИВАЮЩЕЕ** и **ПРЕССОРНОЕ** действие (в 5-10 раз) по сравнению с АДР
- последующая гипотензия отсутствует.
- ↓ кровоснабжение сердца, скелетных мышц, периферических тканей, при попадании *под кожу* – некроз (после в/в введения НА сосуды промывают глюкозой, α - АБ);
- **СЕРДЦЕ** — прямо ↑ β_1 -АР сердца → кардиотоническое действие;
- ↑ АВП, возбудимость, УО и потребность в O_2 ;
- ЧСС меняется мало: положительное хронотропное действие маскируется рефлексорной брадикардией с механорецепторов сосудов в ответ на гипертензию;
- на гладкую мускулатуру внутренних органов (ЖКТ), обмен веществ, ЦНС влияет как АДР, но уступает по силе.

■ ПОКАЗАНИЯ к применению **АДРЕНАЛИН**

- Оживление здорового сердца (0,3-0,5 мл 0,1% раствора в 10 мл 0,9% раствора NaCl внутрисердечно)
- Купирование бронхоспазма
- Купирование гипогликемии при передозировке инсулина
- Купирование анафилактического шока (внутривенно)
- Открытоугольная глаукома
- аллергический ринит, конъюнктивит (местно)
- с местными анестетиками для усиления их действия
- Острая гипотензия, АВ-блокада

■ **НОРАДРЕНАЛИН**

- острая гипотензия (2-4 мл 0,2% раствора в 1л 5% раствора глюкозы)

■ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ **АДРЕНАЛИН**

- Аритмии, ХСН, ИБС, АГ
- Фторотановый и циклопропановый наркоз (сенсбилизация миокарда к адреналину – опасность аритмий)
- Атеросклероз
- Тиреотоксикоз
- Сахарный диабет

■ **НОРАДРЕНАЛИН**

- + Кардиогенный, геморрагический шок,



ПЕРЕДОЗИРОВКА АМ прямого действия.

СИМПТОМЫ:

- Повышение АД,
- рефлекторная брадикардия,
- экстрасистолия, боли в сердце,
- возбуждение ЦНС, беспокойство,
- головная боль, тремор рук,
- мидриаз, гипергликемия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ

- альфа -АБ (фентоламин),
 - бета -АБ (анаприлин),
- блокаторы кальциевых каналов (верапамил).

ФАРМАКОДИНАМИКА α -АДРЕНОМИМЕТИКОВ

α 1-АМ: фенилэфрин (мезатон) - устойчив к инаktivации КОМТ; мидодрин (гутрон) - биодоступность при введении внутрь 98%)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ α 1-АМ. Прямо стимулирует преимущественно α 1-АР, незначительно увеличивает выделение норадреналина, $\uparrow \alpha$ 1-АР \rightarrow Gq-белка \rightarrow \uparrow ФЛ-азу С \rightarrow \uparrow диацилглицерола и инозитол3-фосфата \rightarrow \rightarrow \uparrow протеинкиназу С \rightarrow \uparrow Ca²⁺ + кальмодулин \rightarrow \uparrow киназа ЛЦМ \rightarrow фосфорилирование ЛЦМ \rightarrow взаимодействие с актином \rightarrow сокращение

ЭФФЕКТЫ мезатона

- **СОСУДЫ** – сужение артериол, \uparrow ОПСС в результате возбуждения α 1-АР сосудов;
- \uparrow АД **НВ!!!** Прессорный эффект менее сильный, но более продолжительный (около 50 мин), чем у адреналина;

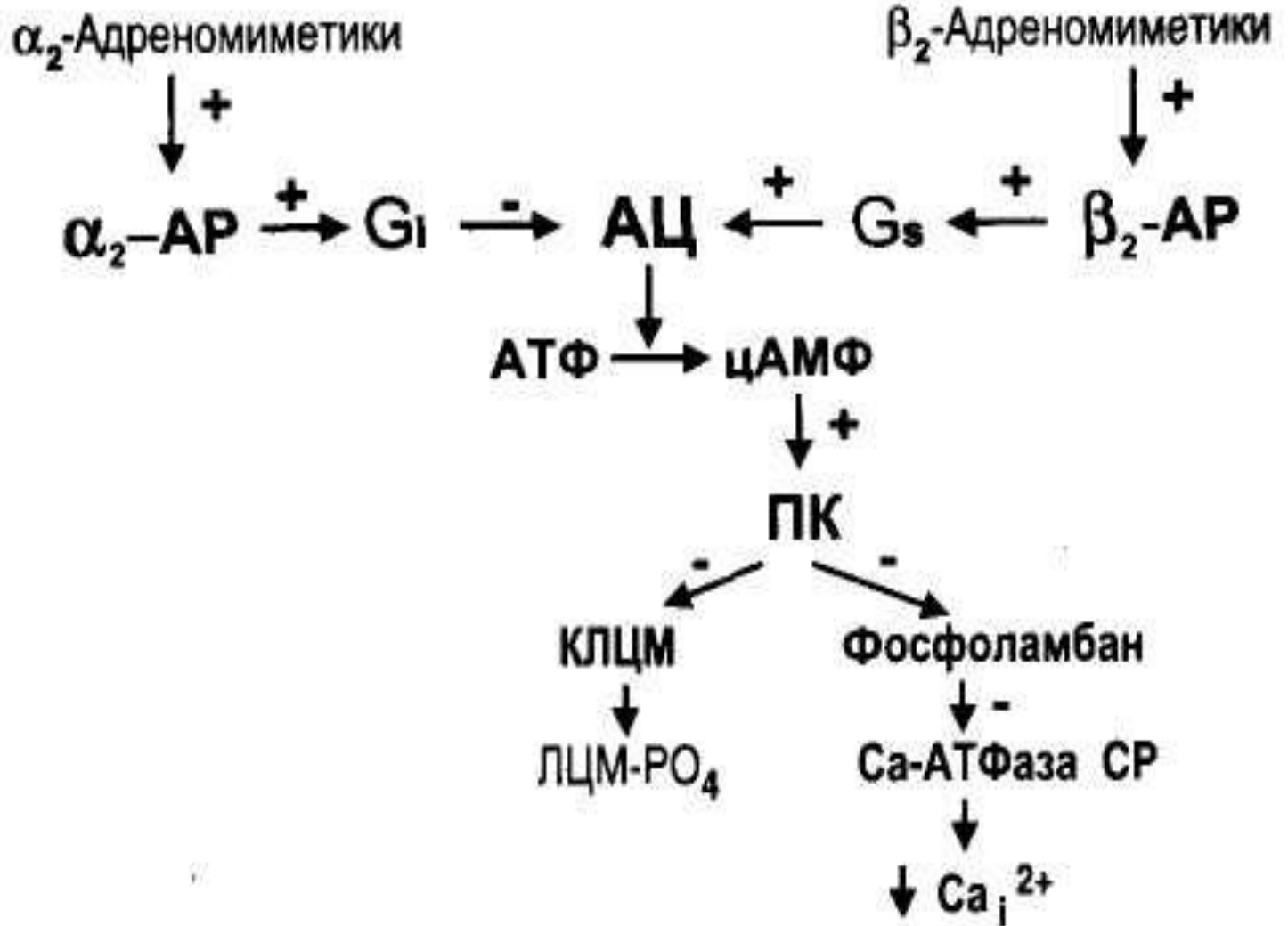
СЕРДЦЕ – рефлекторная брадикардия (с механорецепторов сосудов в ответ на быструю гипертензию, не выражена у мидодрина);

ГЛАЗ: Возбуждение α 1-АР сокращение радиальной мышцы радужной оболочки мидриаз (расширение зрачка, используют при осмотре глазного дна) ;

Повышение ВГД из-за затруднения оттока ВГЖ;

НВ!!! Уменьшение продукции ВГЖ и снижение ВГД вследствие сужения сосудов глаза и уменьшение их проницаемости.

Гладкие мышцы кровеносных сосудов



фармакодинамика α_2 -АМ:

Ксилометазолин (галазолин, эмульсия-санорин) Нафазолин (нафтизин);
Оксиметазолин (назол); Тетризолин (визин - глазные капли, тизин - капли в нос)

СОСУДОСУЖИВАЮЩЕЕ действие при местном введении
(уменьшают приток крови и отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей, облегчают носовое дыхание и отток экссудата из гайморовых пазух)

Нежелательное действие: жжение на месте введения
При повторном применении – привыкание.

КЛОФЕЛИН производное имидазолина. \uparrow **I1** и **α_2 АР** ядер гипоталамуса, солитарного тракта, продолговатого мозга \rightarrow \uparrow тормозной интернейрон \rightarrow \downarrow активности СДЦ \rightarrow \downarrow поток спонтанных симпатических импульсов на сердце и сосуды, \uparrow тонус блуждающего нерва; \uparrow периферические пресинаптические α АР \rightarrow \downarrow НА из варикозных утолщений СН \downarrow выделение ренина \downarrow тонус периферических сосудов и работа сердца \rightarrow \downarrow **ОПСС** + \downarrow **МОС** = \downarrow **АД**

при быстрой введении и отмене – повышение АД)

● ЦНС - торможение, снижение внимания, сонливость, потенцирование действия средств, угнетающих ЦНС

Анальгезия

● ГЛАЗ – понижение ВГД

● Снижение температуры тела

● ЖКТ – повышает аппетит, тормозит секрецию слюнных и желудочных желез,

Фармакодинамика β -АДРЕНОМИМЕТИКОВ

$\beta_{1,2}$ АМ: изопреналин (изадрин, эуспиран); орципреналин (алупент)

СЕРДЦЕ: β_1 ↑ стимулирующие симпатические влияния на миокард.
↑ ЧСС, ССС, МОС, возбудимость, АВ-проводимость, автоматизм, потребление кислорода миокардом.

СОСУДЫ–(β_2 АР) расширение сосудов сердца, скелетных мышц, легких

АД: ↑ СД и ↑ МОС;

расширение сосудов скелетных мышцах - ↓ ОПСС, ↓ ДД, ↓ Среднее давление;

БРОНХИ β_2 -АР– сильный дилатирующий эффект; повышают дренажную функцию мерцательного эпителия и образование сурфактанта;

- **ЖКТ** – ↓ тонуса гладкой мускулатуры;
- **МАТКА** – ↓ тонуса (возбуждение β_2 -АР в ЖКТ и миометрии);
- **ЦНС** – возбуждение, возможны тошнота, тремор рук;
- **ОБМЕН ВЕЩЕСТВ** – ↑ гликогенолиз, гликонеогенез, липолиз, увеличивают выделение инсулина
- ↓ выделения медиаторов аллергии из тучных клеток -
↑ концентрации цАМФ, ↓ поступления кальция в клетку.

При повторном введении – привыкание – уменьшение числа β_2 АР, снижение дренажной функции и деструкция мерцательного эпителия и отек слизистой оболочки, развитие гиперактивности бронхов на аллергены; бронхоспазм (изадрин) - образование метаболитов с бета -АБ активностью.



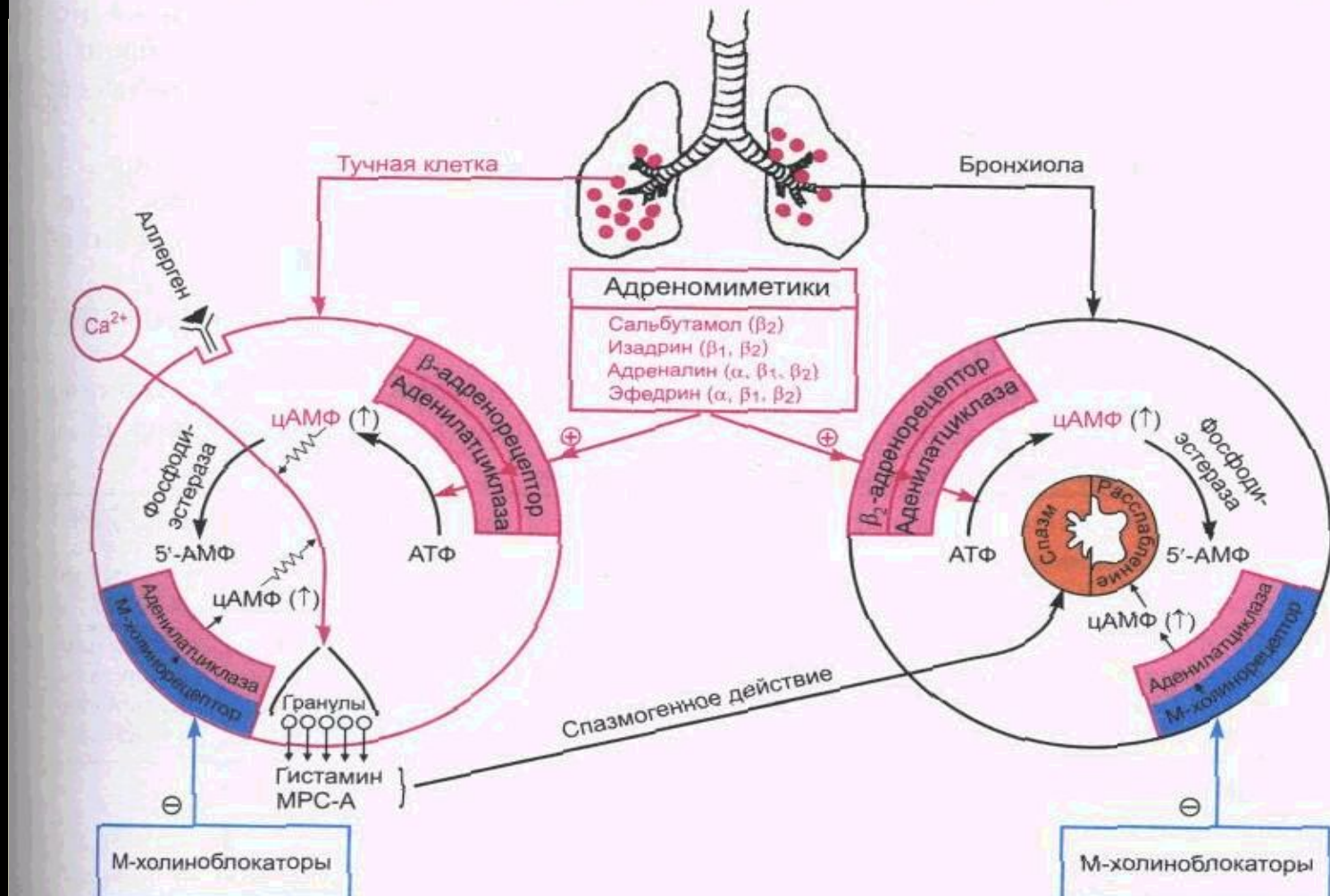
Особенности фармакодинамики β -2-АМ.

β 2АМ: короткого действия 4-6 час.: салбутамол (вентолин); фенотерол (беротек); тербуталин (бриканил) - гидрофильные соединения

длительного действия 8-12 час.: кленбутерол, салметерол, формотерол (липофильные соединения – образуют депо в биолипидной мембране)

- **БРОНХИ** – расширение (через 2-3 мин. после ингаляции)
Парадоксальный эффект “запирания” легкого (нежелательно) связанный с вазодилатацией сосудов подслизистого слоя бронхов, что ведет к отеку и нарушению дренажной функции (для устранения - эфедрин).
- **МАТКА** – ↓ тонуса миометрия (токолитическое действие).
- **СЕРДЦЕ** – ↑ ЧСС и ССС в высоких дозах (меньше изадрина в 7-10 раз).
- **ЦНС** – возбуждение, головная боль, тремор.
- гипокалиемия, ↑ гликогенолиз, гликонеогенез, липолиз, выделение инсулина.
- При повторном введении – привыкание –
развивается медленнее, по сравнению с β 1,2-АМ

Механизм бронхолитического действия АМ



Особенности фармакодинамики β -1-АМ **ДОБУТАМИН** – структурный аналог дофамина (смесь энантиомеров с β -1-АМ активностью)

- **СЕРДЦЕ** – кратковременное положительное инотропное действие ($T_{1/2}$ – 2-3 мин., быстро инактивируется МАО)
- **NB!!!** Мало влияет на автоматизм и ЧСС, потребность миокарда в O_2 .
- **снижает ОПСС и легочное сосудистое сопротивление;**
- **улучшает почечный и коронарный кровоток, стимулирует экскрецию Na и воды почками;**
- **При быстром введении высоких доз тахикардия, аритмия, боли в сердце, повышение АД, флебит.**
- **при повторном введении через 2-3 дня – привыкание**

ДОФАМИН - медиатор ЦНС и ПНС,

- **синтетический Д. плохо проникает в ЦНС, оказывает периферические эффекты**
- **применяют для оказания неотложной помощи!**
- **В дозах 0,5-2 мкг/кг/мин \uparrow D1-рецепторы – расширяет сосуды мозга, сердца, почек, увеличивает диурез;**
- **2-3 мкг/кг/мин \uparrow β 1-ар сердца и \uparrow сердечный выброс**
- **15мкг/кг/мин \uparrow α 1 – сужение сосудов и \uparrow АД**
- **$T_{1/2}$ – 9 мин.**

Показания К ПРИМЕНЕНИЮ

Бета-1,2 АМ

- **Брадиаритмии, АВ-блокада** (сублингвально, внутрь не применяют выражена пресистемная элиминация)
- **Профилактика и купирование бронхоспазма** (ингаляционно)

Бета-2 АМ

- **Синдром бронхиальной обструкции** (ингаляционно; при ослаблении мощности вдоха, скоплении слизи внутрь или парентерально)
- **Угрожающий выкидыш, преждевременные роды** (фенотерол – метаболиты глюкурониды не проникают через плаценту)

Бета-1 АМ

- **Декомпенсация сердечной деятельности (ХСН, ИМ, кардиогенный шок, сепсис – в/в капельно)**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к применению

- тиреотоксикоз
 - аритмия
 - ИБС
 - ХСН
 - Выраженный атеросклероз
 - артериальная гипо- и гипертензия
 - Сахарный диабет
-
- Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз

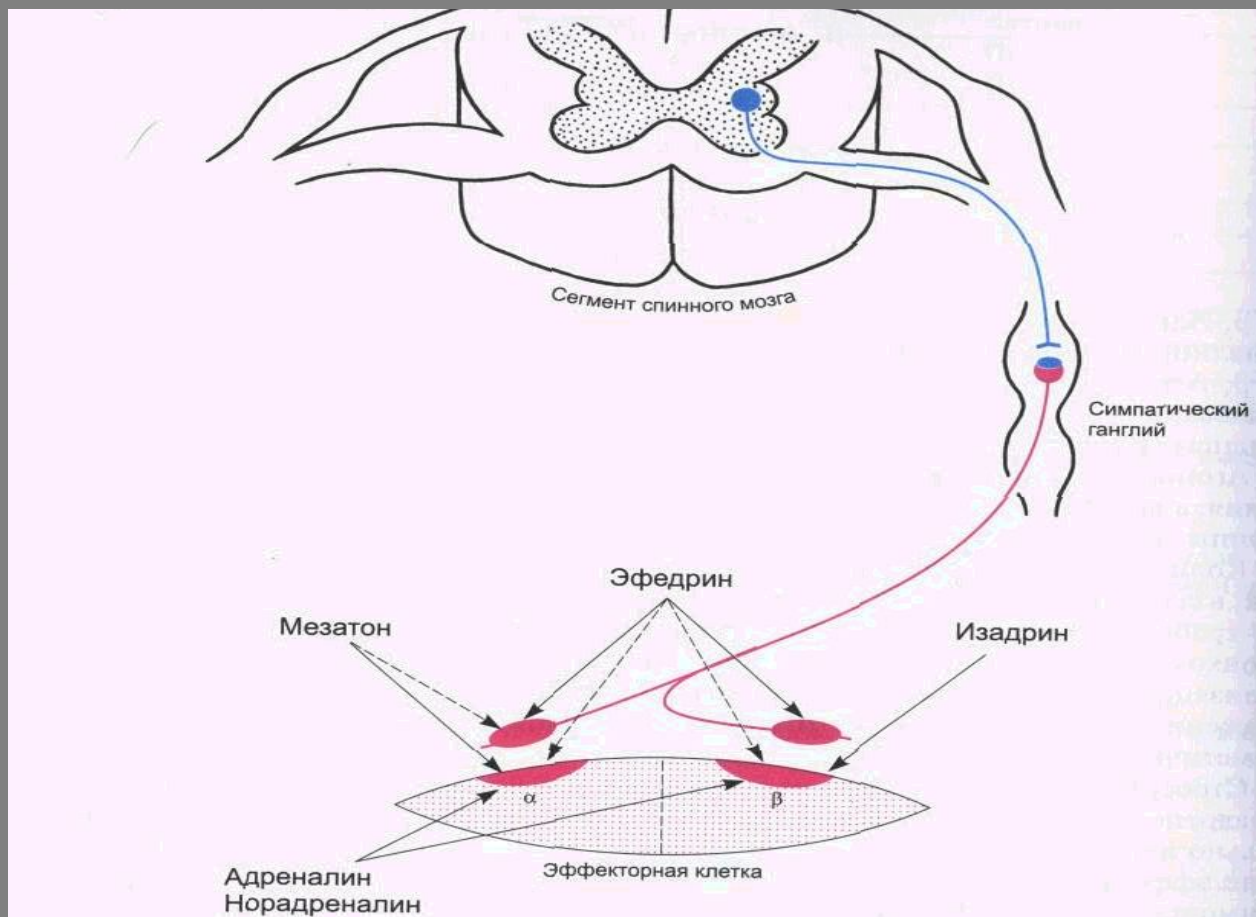
Фармакодинамика симпатомиметиков (эфедрин).

Механизм действия. Стимуляция всех АР путем увеличения пула медиатора (усиление синтеза, выброса) и повышения чувствительности АР, имеется прямое адреномиметическое действие.

ЭФФЕКТЫ эфедрина сходны с эффектами адреналина.

- **СЕРДЦЕ** – увеличение ЧСС, ССС, АВ-проводимости, возбудимости, автоматизма и потребления миокардом кислорода. Возможны тахикардия, аритмия, боли в сердце;
- **СОСУДЫ** – сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, кишечника
Расширение сосудов скелетных мышц, церебральных, коронарных сосудов
АД – прессорное действие;
- **БРОНХИ** – расширение, эффект наступает через 30-40 мин, выражен слабее, чем у прямых АМ, действует 4-6 часов ЖКТ – тормозит перистальтику
Повышение тонуса сфинктера мочевого пузыря;
- **ГЛАЗ** – мидриаз, на аккомодацию не влияет;
- **СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ** – повышение тонуса, тремор;
- **ЦНС** – возбуждение (выражено сильнее, чем у адреналина), уменьшение потребности во сне, пище, повышение работоспособности, стимуляция дыхательного центра;
- **ТАХИФИЛАКСИЯ** – быстрое привыкание, снижение эффекта при повторном введении.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АМ



- СМ опосредованно и прямо стимулируют все АР;
- увеличивают пул медиатора (усиление выброса, нарушают обратный нейрональный захват),
 - ингибируют MAO,
 - повышают чувствительность АР,
 - оказывают прямое действие на АР (преимущественно β).



ПОКАЗАНИЯ

к применению СМ

- энурез (ночное недержание мочи - уменьшает глубину сна и повышает тонус сфинктера МП)
- Острый ринит, конъюнктивит
- профилактика коллапса при спинномозговой анестезии п/к, в/м - ↑тонус СДЦ, конкурируя с МА, которые ↓ тонус СДЦ)
- Синдром бронхиальной обструкции (вводят внутрь, подкожно, внутримышечно)
- Нарколепсия
- анафилактический шок, острая гипотензия

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

к применению СМ

- ИБС
- Тиреотоксикоз
- аритмии
- Сердечная недостаточность
- Гипертензия
- Закрытоугольная глаукома
- Нарушения сна (инсомния)



Эфедрa хвощевая - крупный густоветвистый кустарник высотой до 1,5 м, семейства хвощевых (Ephedraceae). Цветки собраны в мелкие колоски. Плод - шишкоягода. Цветет в мае - июне, плодоносит в июле - августе.



Во всех органах этого лекарственного растения содержатся алкалоиды: I-эфедрин $C_{10}H_{15}ON$, d-псевдоэфедрин $C_{10}H_{15}ON$.

Эфедрa как лекарственное растение известна с древних времен более 5 тыс. лет. В России она стала популярной с 1889 г., когда впервые в печати появилась статья Н.П. Партанского об излечении ревматизма и дизентерии крестьянином Ф. К. Муховиковым (Федором Кузьмичем). С тех пор трава получила название по отчеству Муховикова «кузьмичевой травы».

Распространена в горах Средней Азии, Восточном Тянь-Шане, Китае. Для промышленных целей используют зеленые веточки растения. В медицине нашел применение эфедрин.





ОТРАВЛЕНИЕ.

Чаще наблюдается отравление эфедроном (кетонная форма эфедрина- используется как наркотическое средство). К нему быстро развивается привыкание, которое требует введения все более высоких доз препарата.

Основные симптомы:

- ***психомоторное возбуждение, бред, тактильные галлюцинации;***
- ***выраженная тахикардия;***
- ***мидриаз;***
- ***гипертензия;***
- ***кожа сухая, теплая;***
- ***высока опасность возникновения фатальных аритмий;***
- ***постепенное угнетение сознания.***



Меры помощи.

Неконкурентные антагонисты - АХЭС: галантамин и аминостигмин.

Их применение усиливает холинергические (парасимпатические) влияния, что способствует восстановлению баланса вегетативной иннервации.

***NB!!!* Снижение АД проводят медленно!
Для этого применяют**

- нитраты,
- блокаторы кальциевых каналов (коринфар),
- α -АБ (празозин, фентоламин, тропафен),

**при желудочковой экстрасистолии - лидокаин,
для купирования психомоторного возбуждения –
диазепам.**

**Гемодилюция
Форсированный диурез**



БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!