

Вещества, вливающие на адренорецепторы

(часть 2-я)

Д.м.н. профессор Ларионов Л.П.



- 1. $\beta_{1,2}$ - АДРЕНОМИМЕТИКИ
(ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗАДРИНА)**
- 2. α -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**
- 3. β - адреноблокаторы**
- 4. СИМПАТОЛИТИКИ**

$\beta_{2,1}$ - АДРЕНОМИМЕТИКИ

1. Орципреналина сульфат (алупент, астмопент) – $\beta_1\beta_2$
 2. Изадрин (изопропилнорадреналин, изопротеренол, изупрел, новодрин, эуспиран) - $\beta_1\beta_2$
- Изопропилнорадреналин (Изодрин) был получен еще в 1938 г. в процессе синтеза производных адреналина.
 - β_2 –адреномиметик.

ИЗАДРИН оказывает сильный бронхорасширяющий эффект, вызывает учащение и усиление сокращения сердца, усиливает сердечный выброс. Повышает потребность миокарда в кислороде.

Уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, снижает АД, уменьшает давление наполнения желудочков сердца.

Уменьшает почечный кровоток.

.

Несколько расширяются сосуды брюшной полости, кожи, слизистых оболочек (носа); происходит торможение сокращений матки.

Изадрин стимулирует аденилатциклазу, что ведет к накоплению цАМФ. цАМФ оказывает влияние на протеинкиназы и лишает взаимодействия миозина с актином, что тормозит сокращению гладкой мускулатуры и способствует расслаблению бронхов и снятию бронхоспазма.

Изадрин применяется для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы, при астматических и эмфизематозных бронхитах, пневмосклерозе и др. заболеваниях, сопровождающихся ухудшением бронхиальной проходимости. Используется при бронхоскопии и бронхографии.

β -адреномиметики тормозят высвобождение из тучных клеток химических факторов (гистамина, «медленнодействующего вещества» лейкотреина D_4 и др.), способствующих бронхоспазму и явлениям воспаления, т.е. обладают противовоспалительным действием.

Изадрин еще применяется как антиаритмическое ср-во при нарушениях атриовентрикулярной проводимости, для снятия атриовентрикулярной блокады. Иногда изадрин используется при кардиогенном шоке (нормовалемическом с пониженным выбросом и высоким периферическим сопротивлением).

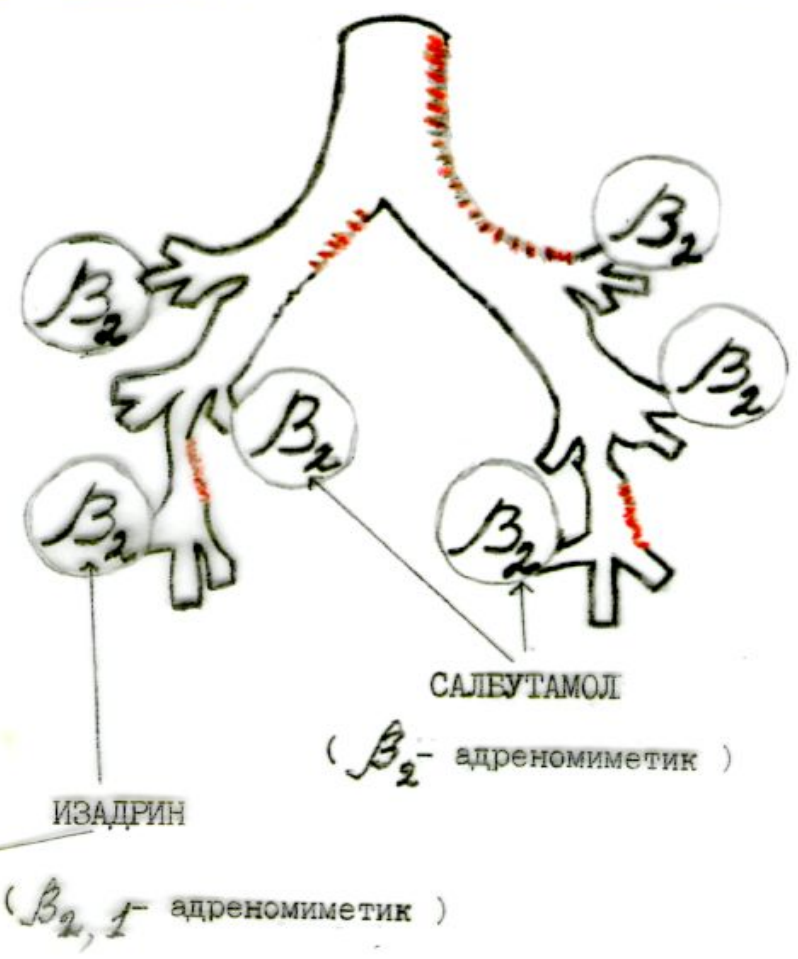
Однако могут проявиться тахикардия, возбуждение эктопических очагов, фибрилляция желудочков, тошнота, тремор конечностей, сухость во рту.

Осторожно следует назначать при сопутствующих заболеваниях стенокардии и тиреотоксикозе.

Не следует назначать в первые 3 месяца беременности и перед родами, т.к. будут возбуждаться β_2 -адренорецепторы матки, что приведет к её расслаблению миометрия.

$\beta_{2,1}$ -адреномиметики

Орципреналина сульфат ($\beta_{2,1}$ -адреномиметик). Показан при бронхиальной астме, хронических астматических бронхитах, пневмосклерозе, эмфиземе легких, а также нарушениях атриовентрикулярной проводимости.



ДОБУТАМИН

(β_1 -адреномиметик)

ИЗАДРИН

($\beta_{2,1}$ -адреномиметик)

САЛЕБУТАМОЛ

(β_2 -адреномиметик)

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ α - АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (Антиадренергические)

Антиадренергическими называют такие средства (вещества), которые тормозят функции окончаний постганглеонарных симпатических нервов и адренорецепторов в тканях.

Благодаря этому уменьшают или полностью блокируют передачу импульсов симпатической нервной системы на исполнительные органы.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ

α_1 - адреноблокаторы:

1. Корнам (Теразозин),

2. Празозин (пратсиол,
адверзутен, депразолин,
минипресс).

$\alpha_{1,2}$ -адреноблокаторы:

1. Дигидрированные алкалоиды

спорыньи:

- Дигидроэрготамин (дитамин, клавигренин);

- Дигидроэрготоксин (редергин, секатоксин, эрготоксин);

2. Ницерголин (ницелин, никотэрголин, сермион);

3. Фентоламин (регитин);
4. Тропафен;
5. Пирроксан;
6. Бутироксан.

Празозин в 10 раз активнее фентоламина. Он оказывает одновременно артерио- и венорасширяющее действие (несколько больше на венозные — объемные сосуды, уменьшает в связи с этим венозный приток крови к сердцу и облегчает работу сердца из-за уменьшения периферического сопротивления, т.е. уменьшает пре- и постнагрузку на миокард.

Празозин еще ингибирует фосфодиастеразу и накапливается цАМФ, а цАМФ мы уже знаем активизирует протиенкиназы и лишает взаимодействия актина с МИОЗИНОМ.

Празозин благоприятно влияет на показатели липидов сыворотки крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Корнам (Теразозин) способствует нормализации липидного обмена: снижает содержание общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, увеличивает количество ЛПВП в крови. Отмечается снижение выраженности гипертрофии левого желудочка.

Применяют празозин и корнам при ранних формах артериальной гипертензии. Гипотензивное д-е их усиливается при сочетании с тиазидными диуретиками (дихлотиазид и др.) β -1-адреноблокаторами и др. антигипертензивными препаратами. Они эффективны при консервативном (неоперативном) лечение больных аденомой предстательной железы («доброкачественной гипертрофии»).

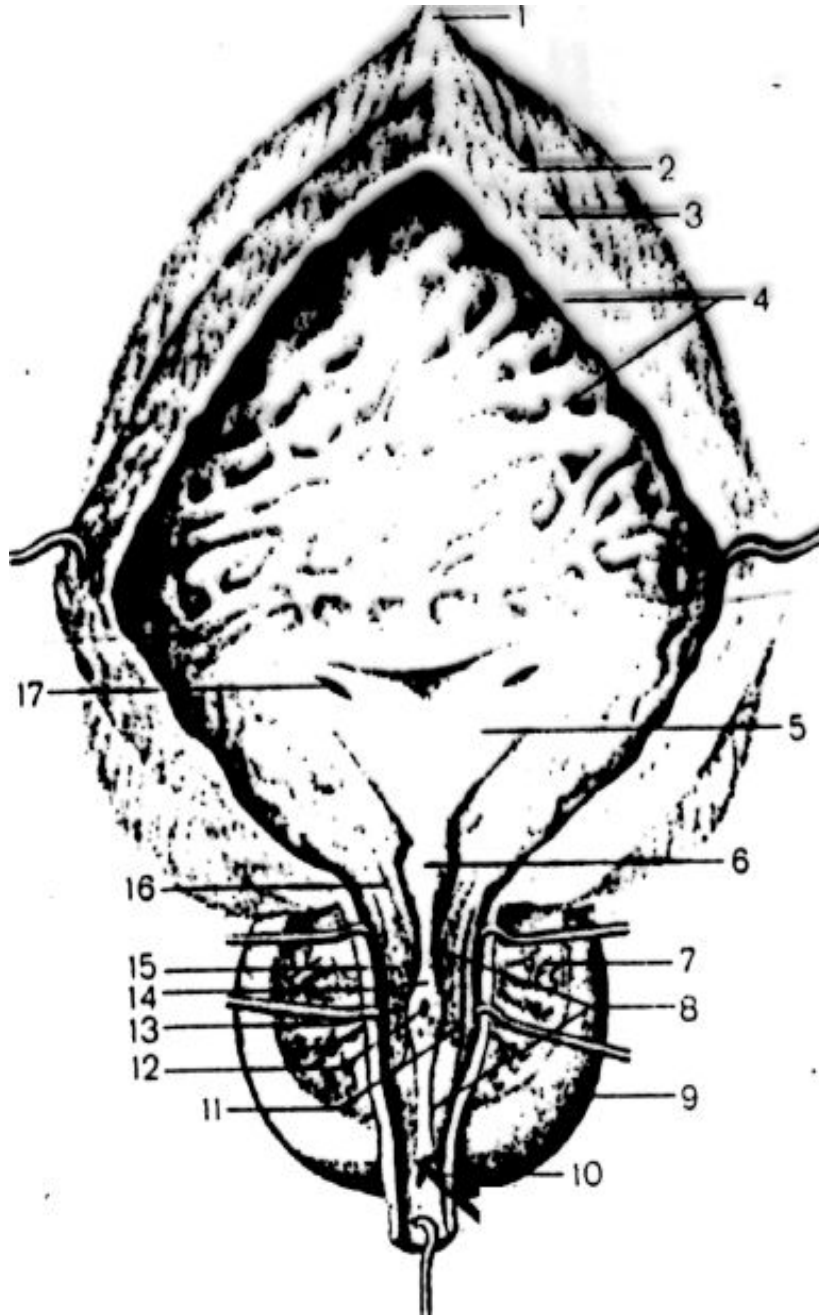


Рис. 8. Мочевой пузырь, предстательная часть мужского мочеиспускательного канала и предстательная железа (в разрезе).

1 — *lig. umbilicale medianum*; 2 — *tun. muscularis (stratum iongitudinale externum)*:

3 — *tun. muscularis (stratum circulare)*; 4 — *lun. mucosa*; 5 — *trigonum vesicae*; 6 — *uvula vesicae*:

7 — *parenchyma*; 8 — *crista urethralis*; 9 — *prostata*; 10 — *pars membranacea*; 11 — отверстия (*ductuli prostatici*); 12 — *utricleus prostaticus*; 13 — отверстие (*ductus ejaculatorius*); 14 — *colliculus seminalis*; 15 — *pars prostatica*;

16 — *ostium urethrae internum*; 17 — *ostium ureteris*.

Блокируя α_1 - рецепторы гладких мышц предстательной железы и мышц мочевого пузыря, способствуют нормализации мочеиспускания у пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

В связи с уменьшением нагрузки на сердце используется также празозин при лечении застойной сердечной недостаточности.

Празозин устраняет вазоспатические реакции коронарных артерий.

Побочные эффекты празозина:
головокружение, головная боль,
бессонница, слабость, утомляемость,
тошнота, понос, запор, сухость во
рту. Обычно эти явления проходят
самостоятельно.

Несмотря на избирательное I-адреноблокирующее действие, в отдельных случаях возможно учащение сердечных сокращений. (Следует учитывать, что препарат обладает умеренной холиноблокирующей активностью).

Празозин противопоказан при беременности. Не рекомендуется назначать его детям до 12 лет. Больным с поражением почек препарат назначают в уменьшенных дозах и осторожностью.

ТРАПОФЕН ДЛЯ ДИОГНОСТИКИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

После введения гистамина систолическое и диастолическое АД у больных с феохромобластомой повышается на 60-40 мм рт. ст., а у больных гипертонией другой этиологии повышается на 40-30 мм рт. ст.

После внутривенного введения 1 мл 1% раствора тропофена (т. е. 10мг) у больных с катехоламинопродуцирующими опухолями систолическое и диастолическое АД снижается на 65-40 мм рт. ст., а у больных гипертонией другой этиологии – на 50-35 мм рт.ст

Маточные рожки (*Secale cornutum*)
паразитируют на ржи и представляют
собой покоящуюся стадию (склероций)
гриба *Claviceps purpurea* (Fries)

ДИГИДРИРОВАННЫЕ алкалоиды спорыньи: дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин.

СПОРЫНЬЯ-маточные рожки (Рожки дикорастущей спорыньи, паразитирующие на ржи, представляют собой покоящуюся стадию (склероций) гриба.

В настоящее время их разводят также методом ферментации.

В 1918 г. выделен первый индивидуальный алкалоид – **ЭРГО-ТАМИН**.

Этот алкалоид по химической структуре имеет сходство с норадреналином, дофамином и серотонином. Это сходство создаёт возможность для их взаимодействия с рецепторами, специфическими для этих биогенных аминов.

Алкалоиды спорыньи и их производные в той или иной степени стимулируют центральные дофаминовые рецепторы.

ИСПОЛЬЗУЮТСЯ для лечения нарушений периферического и мозгового кровообращения. Они обладают «венотонизирующим действием».

Другой препарат - **НИЦЕРГОЛИН** по химической структуре является аналогом алкалоидов спорыньи, содержащим, помимо эрголинового ядра, бромзамещённый остаток никотиновой кислоты.

НИЦЕРГОЛИН оказывает α -адреноблокирующее действие. Кроме того, он обладает спазмолитической активностью, особенно выраженной в отношении сосудов мозга и периферических сосудов, что в некоторой степени может быть связано с наличием в его молекуле остатка никотиновой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ к назначению ницерголина являются острые и хронические мозговые сосудистые расстройства, особенно при ранних нарушениях мозгового кровообращения (в том числе при церебральном атеросклерозе, последствиях тромбоза сосудов мозга др.), при мигрени, вертиго, расстройствах периферического кровообращения (артериопатии конечностей, болезни Рейно и др.), а также диабетическая ретинопатия, ишемические поражения зрительного нерва дистрофические заболевания роговицы глаз

ПОБОЧНЫЕ проявления: гипотензия, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, сонливость, или нарушение сна покраснение кожи лица и верхней половины тела (кислота никотиновая).

**β_1 ; α_1 ; - β_2 ; - адреноблокаторы
(смешенного действия)**

ЛАБЕТАЛОЛ угнетает обратный
нейрональный захват норадреналина.
 β -адренорецепторы более чувствительны
к Лабеталолу, чем α -адренорецепторы.
ЛАБЕТАЛОЛ снижает общее
периферическое сопротивление сосудов.
МЕТАБОЛИЗМ - значительная часть
лабеталола разрушается при первом
пассаже через печень. Действует в
течение 8-10 часов.

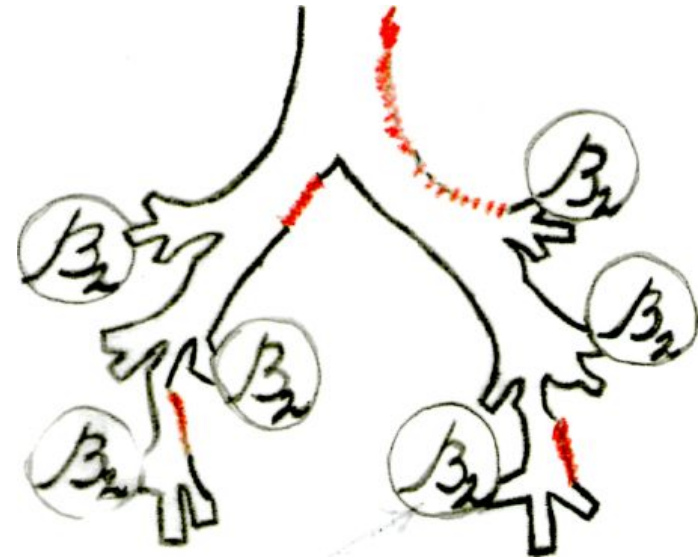
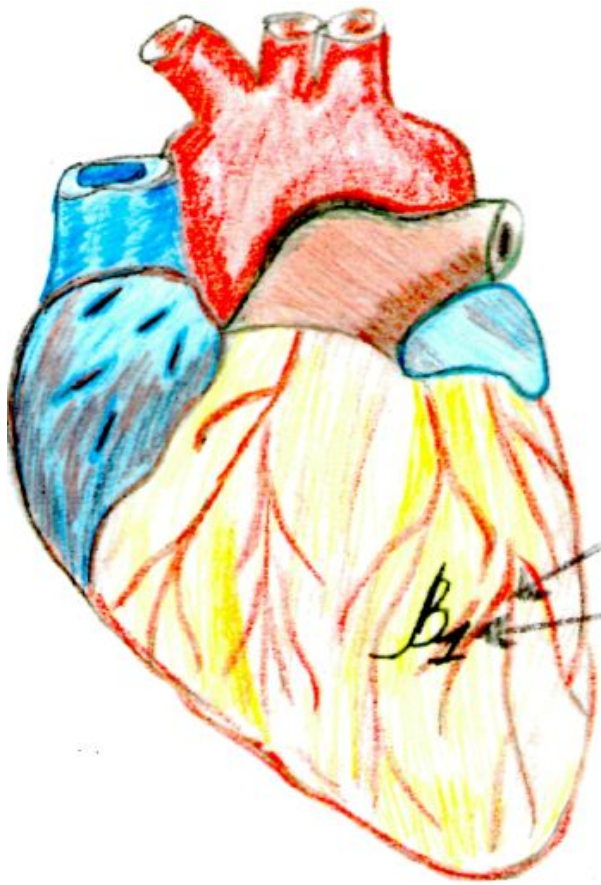
Какие эффекты блокирует
анаприлин?

+ гипергликемию, вызванную
адреналином

+ расширение бронхов, вызванное
орципренолином

+ тахикардию, вызванную
изадрином.

+ наличие седативного эффекта.



АНАПРИЛИН

($\beta_{1,2}$ - адреноблокатор)

ТАЛИНОЛОЛ

(β_1 - адреноблокатор)

Средства, блокирующие β - адренорецепторы

β_1 -адреноблокаторы: (селективные)

1.Талинолол (корданум);

1. Атенолол;

2. Метопролол.

$\beta_1\beta_2$ - адреноблокаторы:

- 1. Анаприлин (обзидан, индерал, пропранолол, стобетин);**
- 2. Окспренолол (тразикор, коретал);**
- 3. Бензодиксин;**
- 4. Пиндолол (вискен);**
- 5. Надолол (коргард);**
- 6. Тимолол;**
- 7. Бетаксолол (при лечении глаукомы).**

СИМПАТОЛИТИКИ

- **РЕЗЕРПИН**
- **ОКТАДИН (ГУАНЕТИДИНА СУЛЬФАТ, ИЗОБАРИН, САНОТЕНЗИН, АБАПРЕССИН, ИСМЕЛИН)**
- **ОРНИД (БРЕТИЛИЙ)**
- **МЕТИЛДОФА (ДОПЕГИТ, АЛЬДОМЕТ)**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СИМПАТОЛИТИКОВ:

1. Образуется ложный медиатор;
2. Снижаются запасы норадреналина;
3. Препараты препятствуют высвобождению «затравочного» ацетилхолина → тормоз освобождения норадреналина;
4. Препятствуют обратному нейрональному и экстранейрональному транспорту норадреналина, который разрушается КОМТ;
5. Снижается количество серотонина в ЦНС;
6. Препятствуют образованию ДОФА.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СИМПАТОЛИТИКОВ:

Резерпин

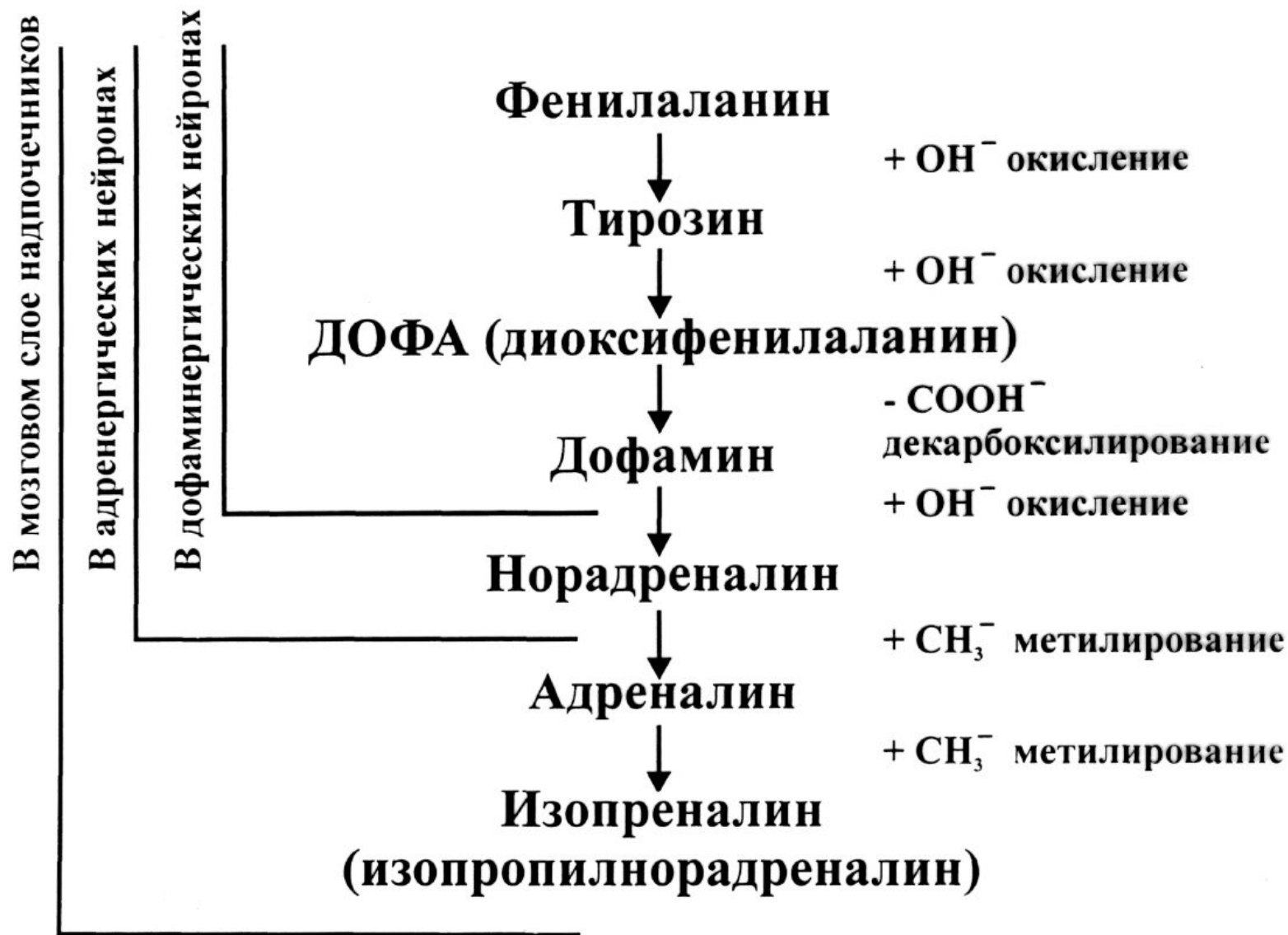
1. Нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах, что приводит к снижению содержания норадреналина в варикозных утолщениях;
2. Основная часть накапливающегося в цитоплазме варикозных утолщений свободного норадреналина дезаминируется МАО;
3. Небольшая часть норадреналина выделяется из окончаний в неизменном виде.

Блокируя транспортные системы мембран везикул, резерпин угнетает проникновение в везикулы дофамина и обратный захват норадреналина везикулами. В связи с этим уменьшается содержание депонированного в них норадреналина.

При больших дозах и повышенной чувствительности могут наблюдаться головокружение, выраженная сонливость, покраснение кожи, сужение зрачков, брадикардия, аритмия сердца, кожная сыпь, боли в области желудка или в грудной клетке, диарея, тошнота, рвота, ж-к кровотечения, одышка, кошмарные сновидения, снижение половой активности.

- **Противопоказания:** тяжелая с-с недостат., брадикардия, депрессии, нефросклероз, церебральный склероз, язвенная болезнь желудка и 12-п. кишки, беременность, кормление грудью.
- За рубежом выпускается в виде 0,1% и 0,25% растворов в амп. по 1 мл (в/м; в/в) для купирования гипертонических кризисов, при тяжелых формах артериальной гипертензии.

ПУТИ СИНТЕЗА ДОФАМИНА, НОРАДРЕНАЛИНА И АДРЕНАЛИНА



Механизм действия Метилдофа

Вследствие химического сродства препарата с эндогенной аминокислотой ДОФА метилдофа подвергается тем же метаболическим превращениям и в результате образуются α -метилдофамин и α -метилнорадреналин («ложные медиаторы»).

Возбуждают пресимпатические α_2 -адренорецепторы подобно клофелину

На уровне ЦНС α -метилнорадреналин стимулирует постсинаптические α_2 -адренорецепторы сосудодвигательных центров, уменьшает поток симпатических импульсов из ЦНС и снижает высвобождение норадреналина из нервных окончаний, оказывая таким образом в определенной мере симпатолитическое действие.

Октадин

- Уменьшает выход норадреналина из варикозных утолщений.
- Блокирует пресинаптическую мембрану (задерживается высвобождение медиатора).
- Уменьшается количество норадреналина в варикозных утолщениях (за счет блокирования обратного захвата варикозными утолщениями норадреналина).

В интранейрональных депо октадин замещает норадреналин (нарушается процесс депонирования норадреналина и свободный норадреналин инактивируется MAO).

Следствием этого является снижение реакции эффектора.

Отмечено уменьшение содержания норадреналина в сердце, сосудах, других органах.

Противопоказания:

- выраженный атеросклероз;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- инфаркт миокарда;
- артериальная гипотензия;
- выраженная недостаточность функции почек;
- при феохромоцитоме.

Несовместим октадин с трициклическими антидепрессантами; аминозином, эфедрином.

Симпатолитическое действие этого препарата обусловлено тем, что он избирательно накапливается в гранулах симпатических нервных окончаний и вытесняет из них адренергический медиатор **норадреналин**. Часть высвободившегося медиатора достигает постсинаптических α -адрено-рецепторов и оказывает кратковременное прессорное д-е, однако основная его часть подвергается разрушению в симпатической щели под влиянием специфического для катехоламинов фермента КОМТ.

- В результате истощения запасов НА в адренергических окончаниях ослабляется или прекращается передача в них нервного возбуждения.
- Кроме этого механизма нарушение передачи нервного возбуждения связано с тем, что, накапливаясь в нервных окончаниях, **Октадин** оказывает на них местноанестезирующее д-е.

- .

На С-С-С октадин действует двухфазно:

- вначале развивается транзиторная прессорная реакция (до нескольких часов) с тахикардией и увеличением сердечного выброса, затем происходит прогрессирующее снижение АД, уменьшается частота сердечных сокращений, а в дальнейшем (через 2-3 суток после перорального приёма) наступает стойкая артериальная гипотензия.

Октадин оказывает сильное гипотензивное действие, при правильном подборе доз может вызывать снижение АД у больных артериальной гипертонией в разных стадиях, включая тяжелые формы со стойким высоким давлением.

- Гипотензивный эффект развивается постепенно (3-4 сутки); максимум достигается на 7-8-е сутки.
- **После прекращения приёма дей-**
- **ствие его продолжается ещё 4-14**
дней.

Октадин, кроме как антигипертензивного применения используется в офтальмологической практике для закапывания в конъюнктивальный мешок (1-2 кап. 5% раствора 1-2 раза в день) при первичной открытоугольной глаукоме для снижения внутриглазного давления.

Он облегчает отток водянистой влаги и уменьшает её продукцию, вызывает умеренный миоз .

- Октадин возможно комбинировать с диуретиками и др. антигипертензивными средствами.

Побочные эффекты:

- отечность стоп и лодыжек;
- боль в грудной клетке;
- одышка;
- брадикардия;
- диарея (усиление перистальтики кишечника);
- заложенность носа;
- тошнота, рвота и др.

Механизм действия октадина

- + нарушает обратный нейрональный захват медиатора;
- + накапливается внутри везикул в адренергических нервных окончаниях;
- + истощает запасы норадреналина в окончаниях адренергических волокон.