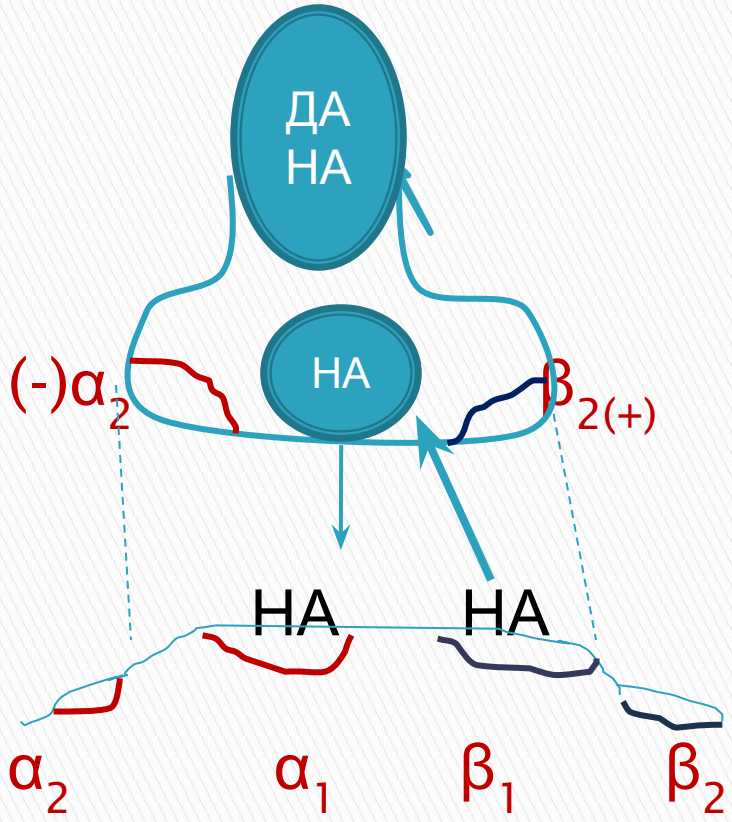
АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Средства, влияющие на эфферентную иннервацию

Возможности (механизм действия) изменить симпатические влияния на исполнительные органы

1. **Влияние на уровне везикул и ПРЕсинаптической мембраны** (симпато-литики/миметики).

2. **Воздействие на уровне рецепторов**, (адрено-литики/миметики).

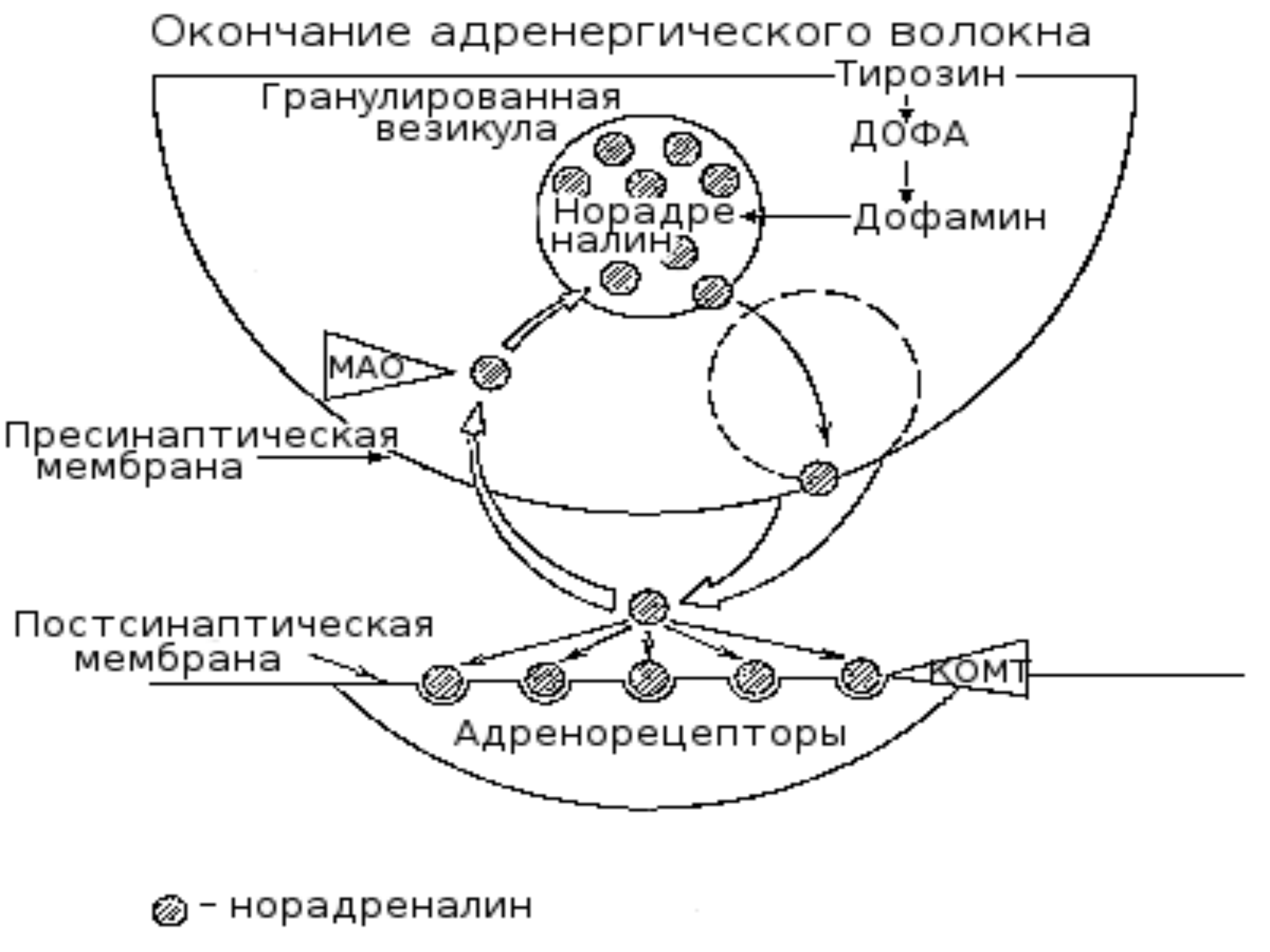


Строение и особенности функционирования адренергического синапса

Эффекторные Механизмы сопряжения

- В1-АР - Gs →АЦ*-аза →↑ цАМФ → ПК-А* → + PO_4- (актив-ся) Са-каналы кардиомиоцитов → ↑Ca2+ → возбуждение
- В2-АР – Gs →АЦ*-аза →↑ цАМФ → ПК-А* → + PO_4- (инактивируется) фосфоламбан ↓ его тормозное влияние на Са-АТФ-азу (↑) СПР → ↑ депонирование Ca2+ → угнетение

- α_1-адренергическим рецептором связывается α-субъединица G_q, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и, например, к сокращению гладкой мускулатуры. С α_2-адренергическим рецептором α_2 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 + $ИФ_3$ ® Ca^{2+}® Gq-белок ® ФЛ С ®^{3}ДАГ + $ИФ_3$ ® Ca^{2+}®


Окончание адренергического волокна
Тирозин
Гранулированная везикула
ДОФА
Норадреналин
Дофамин
МАО
Пресинаптическая мембрана
Постсинаптическая мембрана
КОМТ
Адренорецепторы
– 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 $\alpha_{1в}$	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:

α1	α2	β1	β2
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 ↑ АД (возможно рефлекторное ↓ ЧСС)
- расширение зрачка (нерезковыраженный мидриатический эффект), ↓ 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)

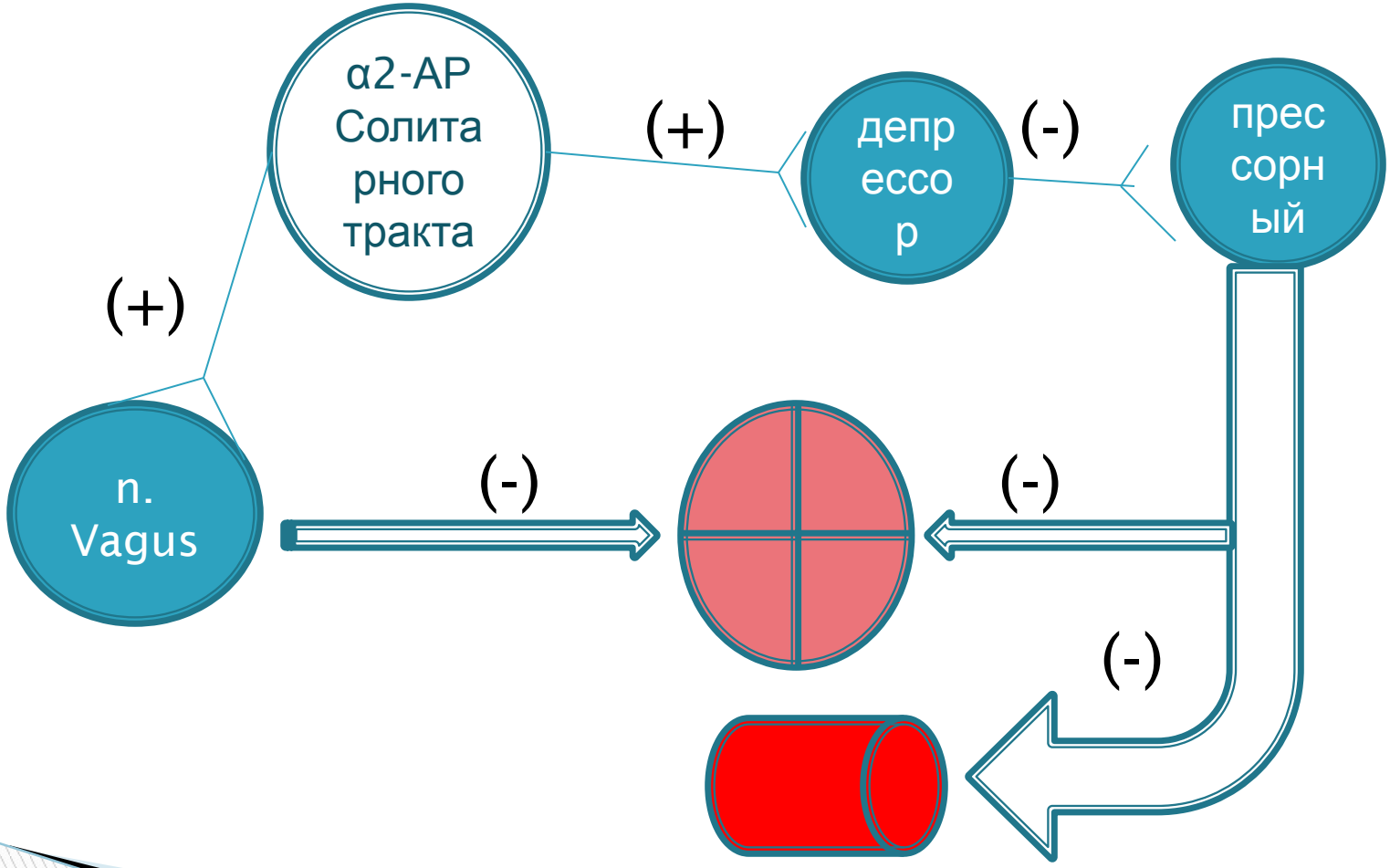
- Со слизистой конъюнктивы практически не всасывается.
- Эффект развивается через несколько минут после закапывания и продолжается 4–8 ч.
- уменьшает отек и гиперемию конъюнктивы слизистой оболочки глаз, слезотечение.

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 МАО))
- 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 «рикощета»
- 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

Изадрин

- возбуждая b_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 b_2-АР) - купирование и предупреждение приступов бронхиальной астмы (ингаляции 0,5% или 1% водного раствора).

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

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*

<u>В терапевтических дозах</u> тонизирует ДЦ, стимулирует центр теплопродукции гипоталамуса.

<u>В больших дозах</u> 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 (α_1 β_1)

Умеренно снижает диастолическое (β_2)

Существенно увеличивает кровоток

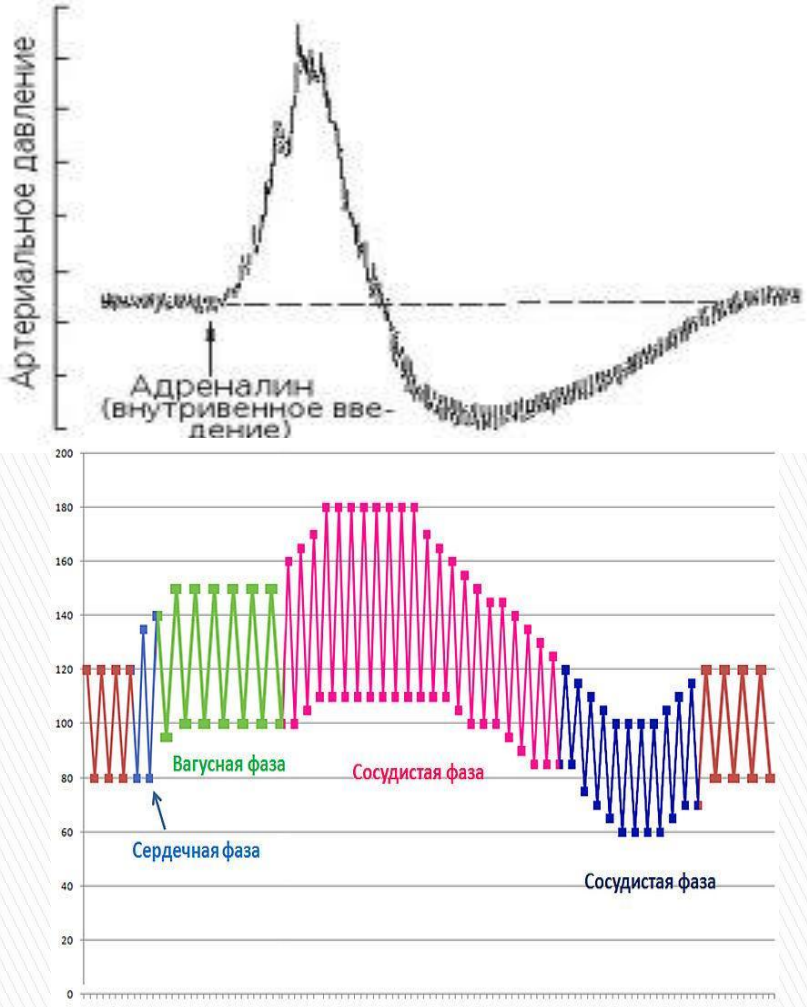
в скелетных мышцах, коронарных

сосудах (β_2).

Повышает продукцию ренина ЮГА (α_1 β_1)

Вызывает спазм прекапилярных 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 м/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 доз 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 а-АР**

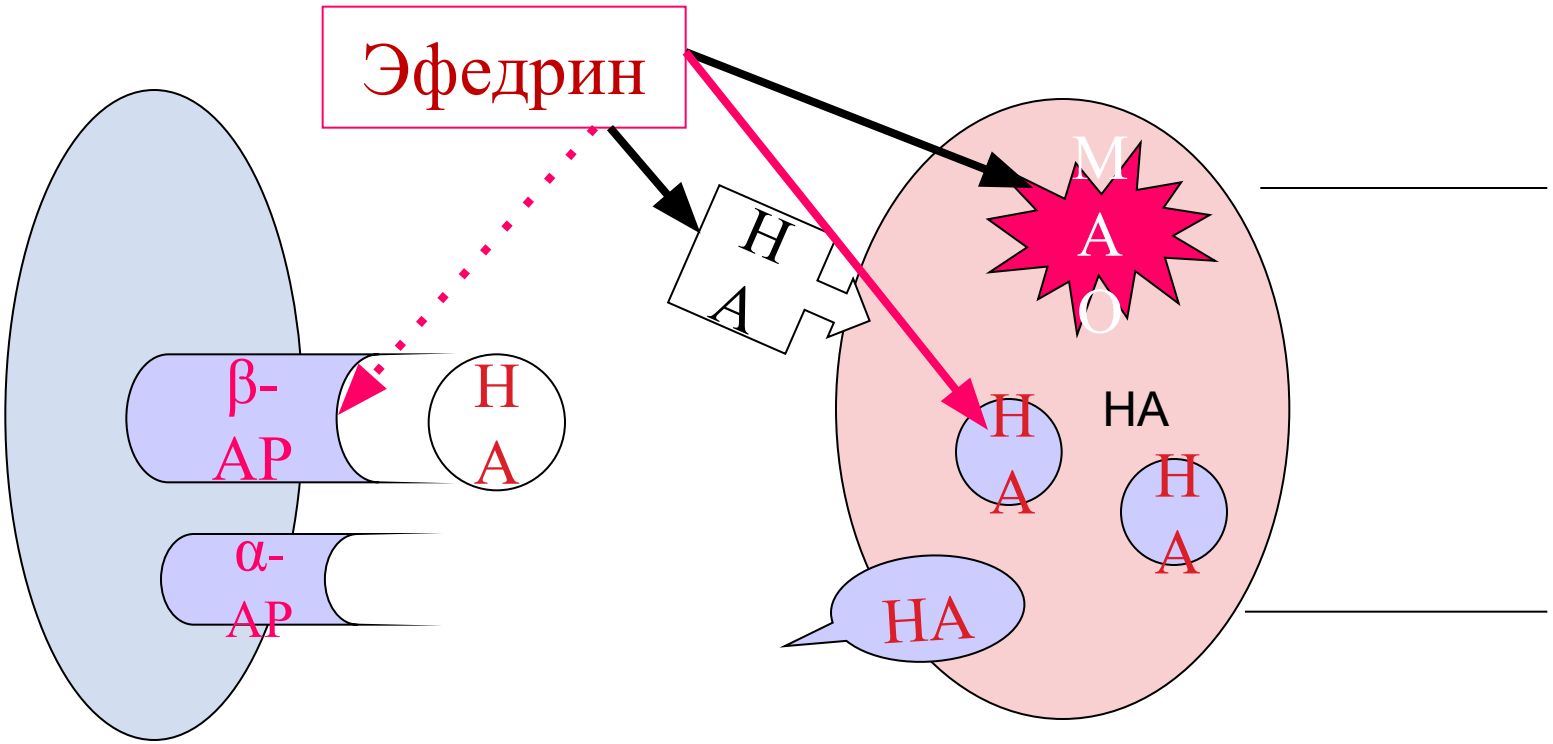
- Повышает АД, суживая сосуды.
- не истощает миокард и вызывает рефлекторную брадикардию - возбуждает барорецепторы каротидной зоны дуги аорты и активирует вагусную импульсацию на сердце.
- Эффект норадреналина непродолжителен (разрушается МАО и КОМТ).
- Вводят его только внутривенно (капельно) - при 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 a_1- АР сосудов),
- расширение зрачка (возбуждение a_1-АР радиальной мышцы) без ↑ ВГД и нарушений аккомодации.
- ↑ ЧСС (возбуждение b_1- АР сердца),
- расслабление мускулатуры бронхов (возбуждение b_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 МАО и КОМТ, может применяться внутрь, а не только в виде ингаляций и инъекций (под кожу, внутримышечно и внутривенно).