

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



**К врачу приходит не болезнь,
а больной человек.
Его индивидуальность
представляет собой
чрезвычайно
причудливое,
всегда особое
преломление
болезни:
один случай не похож
на другой, так же
как нет одинаковых
отпечатков пальцев**

**ДАВЫДОВСКИЙ
Ипполит Васильевич**

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

∅ Адренотропные препараты влияют на передачу импульсов в адренергических синапсах, локализованных как в ЦНС, так и в периферических тканях, иннервированных постганглионарными симпатическими волокнами.

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

- ∅ Передача импульса в адренергических синапсах осуществляется с помощью катехоламинов:
 - ∅ Адреналин;
 - ∅ Норадреналин;
 - ∅ Дофамин.
-
- ∅ Существование трех катехоламиновых медиаторов эволюционно обусловлено и не является случайным.
 - ∅ Каждый из них обладает сродством к определенному типу рецепторов, благодаря чему нервная система может более дифференцированно влиять на функции органов.

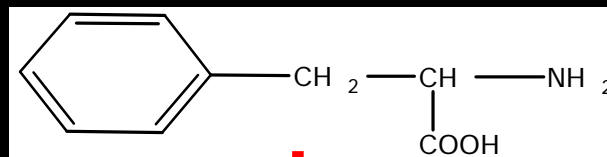
ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

БИОСИНТЕЗ

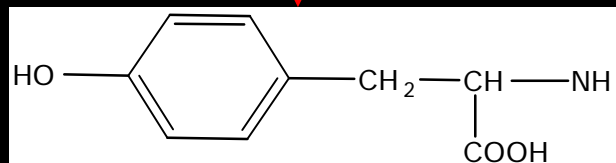
- ∅ Осуществляется из - аминокислоты **ТИРОЗИНА** (поступает с пищей - много в твороге, сыре, бобовых, шоколаде);
- ∅ И аминокислоты **ФЕНИЛАЛАНИНА**, которая превращается в тирозин в печени.

БИОСИНТЕЗ

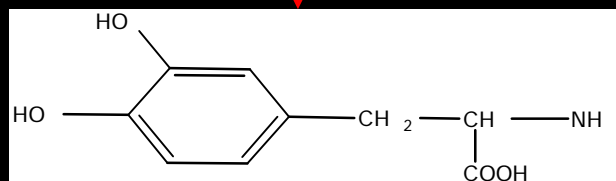
∅ Фенилаланин



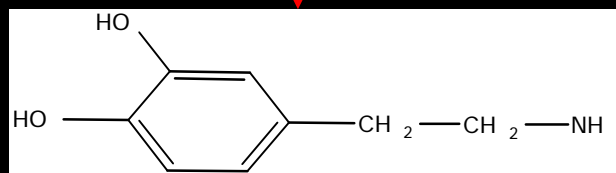
∅ Тирозин



∅ Диоксифенил-аланин (ДОФА)

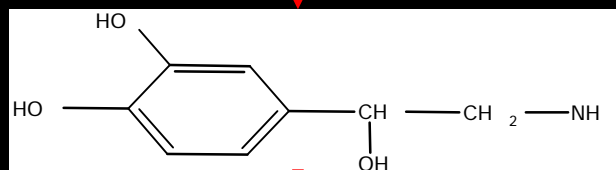


∅ Дофамин



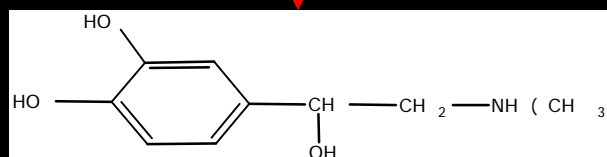
ДОФАМИНГИДРОКСИЛАЗА

∅ Норадреналин

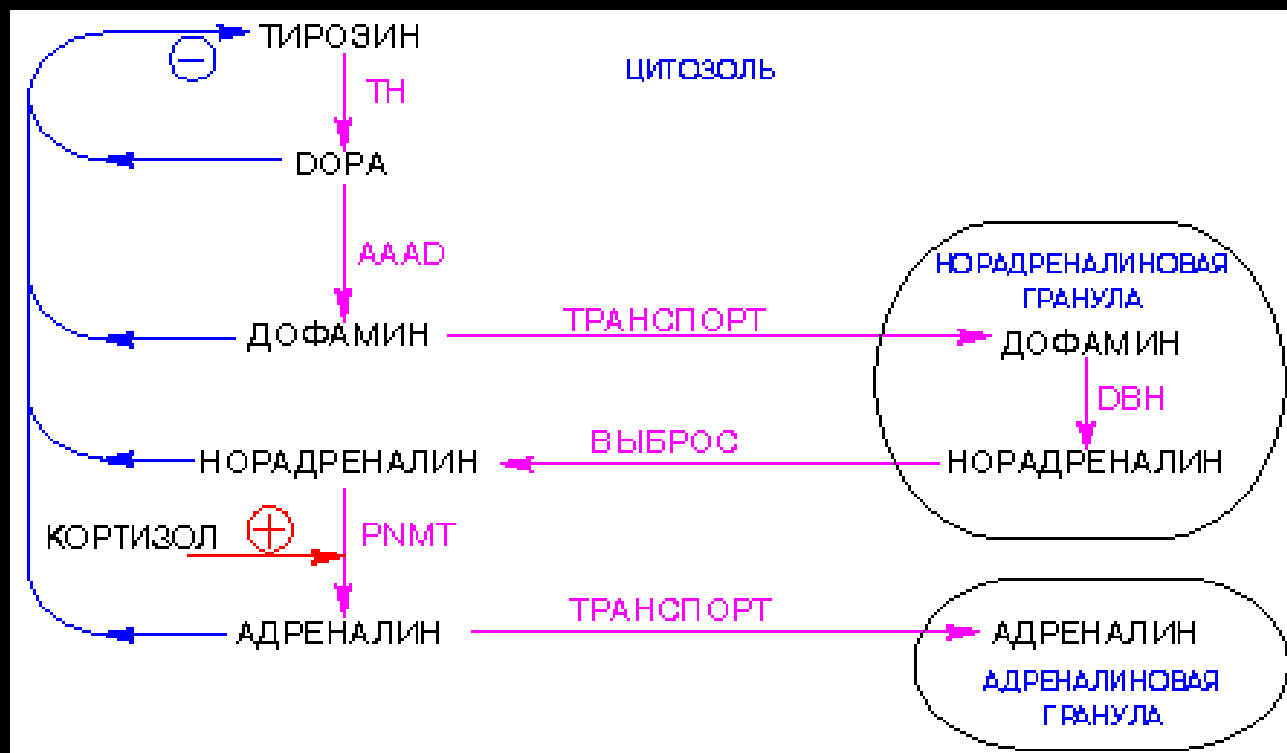


МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА

∅ Адреналин



БИОСИНТЕЗ

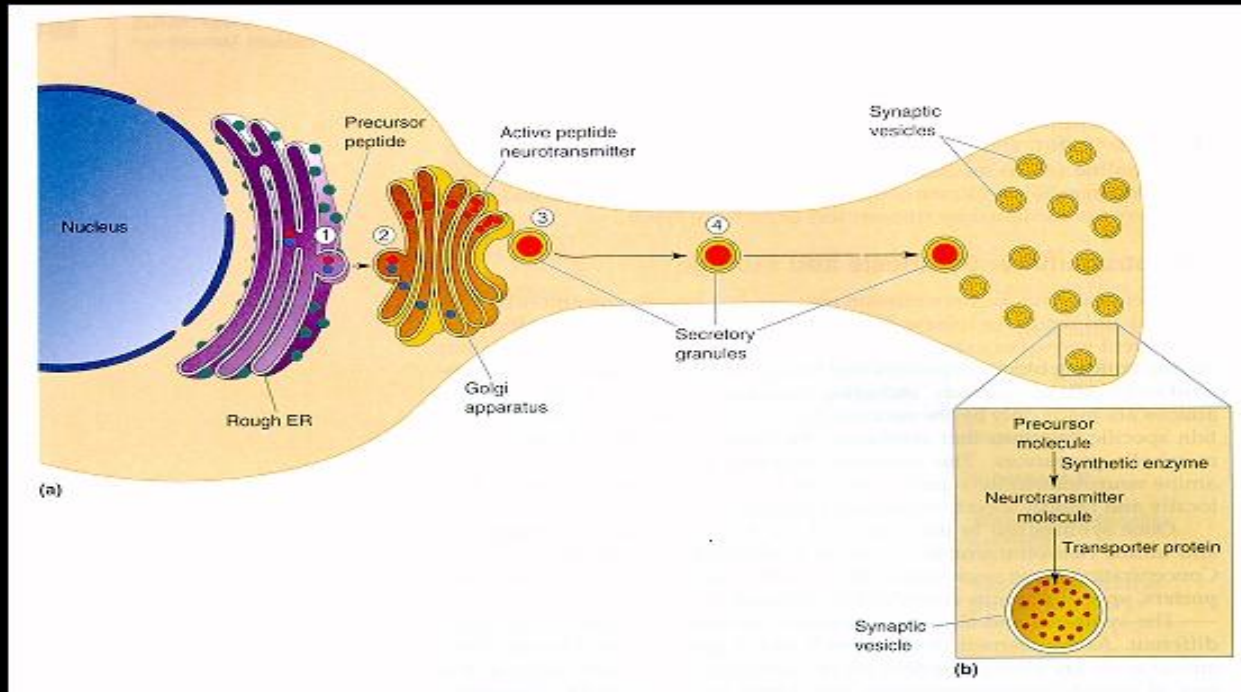


ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

БИОСИНТЕЗ

- ∅ В дофаминергических синапсах биосинтез медиатора идет до дофамина, который депонируется в гранулах и выбрасывается в синаптическую щель при поступлении нервного импульса.
- ∅ В норадренергических синапсах - до норадреналина (уже в гранулах).
- ∅ В адренергических синапсах - до адреналина (нейроны некоторых областей ЦНС, мозговое вещество надпочечников).

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ



∅ **Депонирование КА в гранулах происходит за счет связывания со специфическим белком и АТФ.**

Различают три формы КА в нервных окончаниях:

∅ **Резервный пул в везикулах (до 80% депонированного КА), который не освобождается при поступлении нервного импульса до истощения остальных пулов.**

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

∅ Депонирование КА в гранулах происходит за счет связывания со специфическим белком и АТФ.

Различают три формы КА в нервных окончаниях:

∅ Мобилизационный пул II (остальные 20%) – непосредственно выбрасывается в синаптическую щель при поступлении импульса.

∅ Мобилизационный пул I (до 30-40% общего содержания катехоламинов в окончании) – медиатор, реабсорбированный из синаптической щели («отработавший»), и избыточный медиатор, который не депонирован в везикулах вследствие их насыщения.

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

ИНАКТИВАЦИЯ МЕДИАТОРА

∅ Большая часть медиатора подвергается обратному захвату (80%).

∅ Инактивации подвергается 20%.

С помощью 2-х реакций :

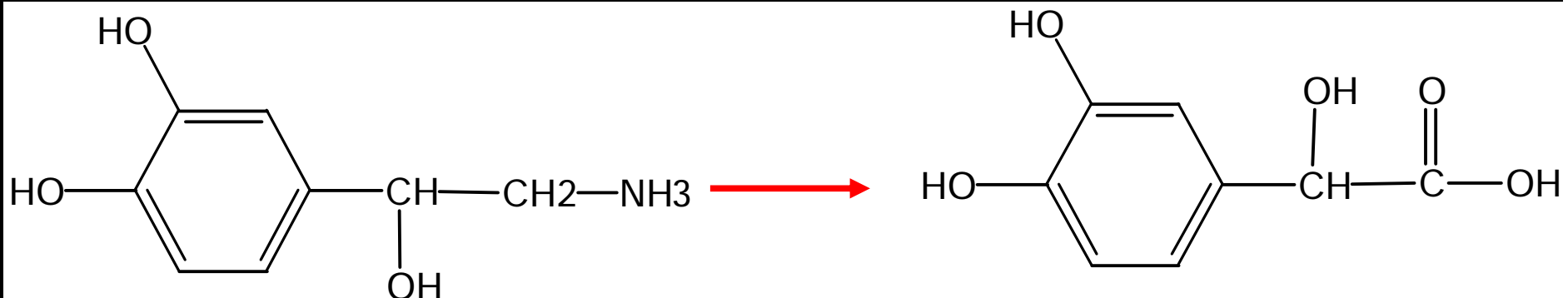
ü *Окислительное дезаминирование с помощью фермента митохондрий (МАО);*

ü *Метилирование (КОМТ) встроен в постсинаптические мембраны.*

Инактивация выделившихся в синаптическую щель КА идет по двум путям:

- ∅ Внутриклеточное окислительное дезаминирование с помощью моноаминоксидазы (МАО) митохондрий (таким способом инактивируется 10-20% медиатора).
- ∅ МАО имеется также в печени и других тканях и обеспечивает инактивацию порций медиатора, диффундирующих из синапса и секретиремых надпочечниками КА.

Норадреналин \longrightarrow 3,4 – диоксиминдальная кислота



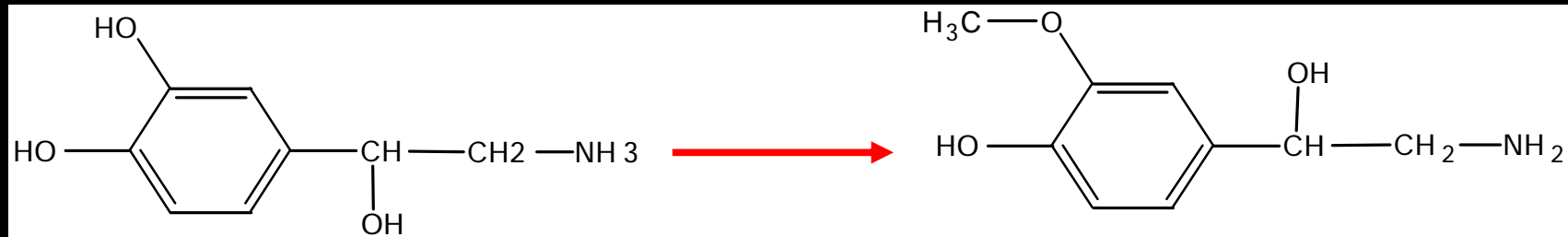
Инактивация выделившихся в синаптическую щель КА идет по двум путям:

- Ø Метилирование с помощью особого фермента, встроенного в постсинаптические мембраны, в мембраны печеночных и других клеток, - катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ) (по этому пути инактивации идет до 80-90% метаболизирующихся КА).**

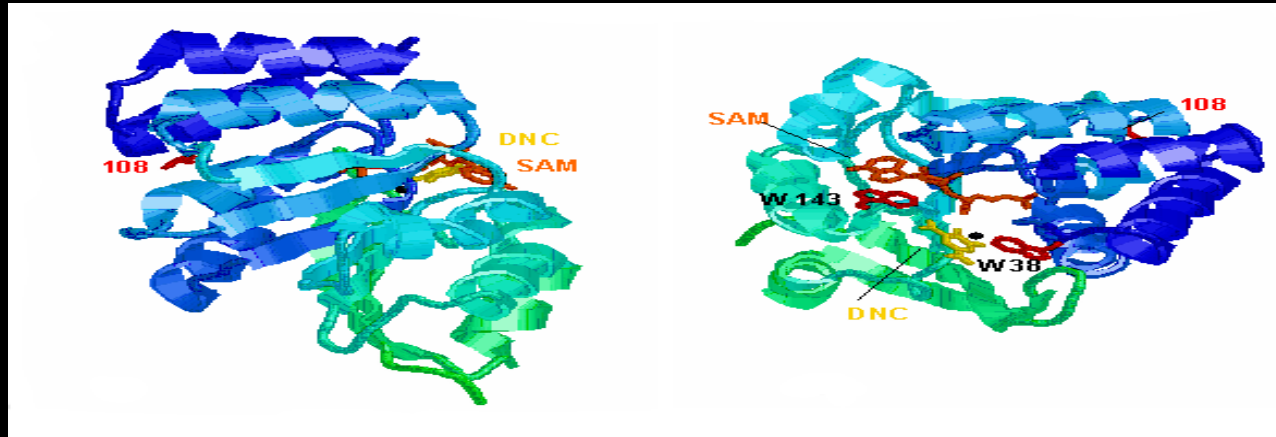
Норадреналин



норметадреналин

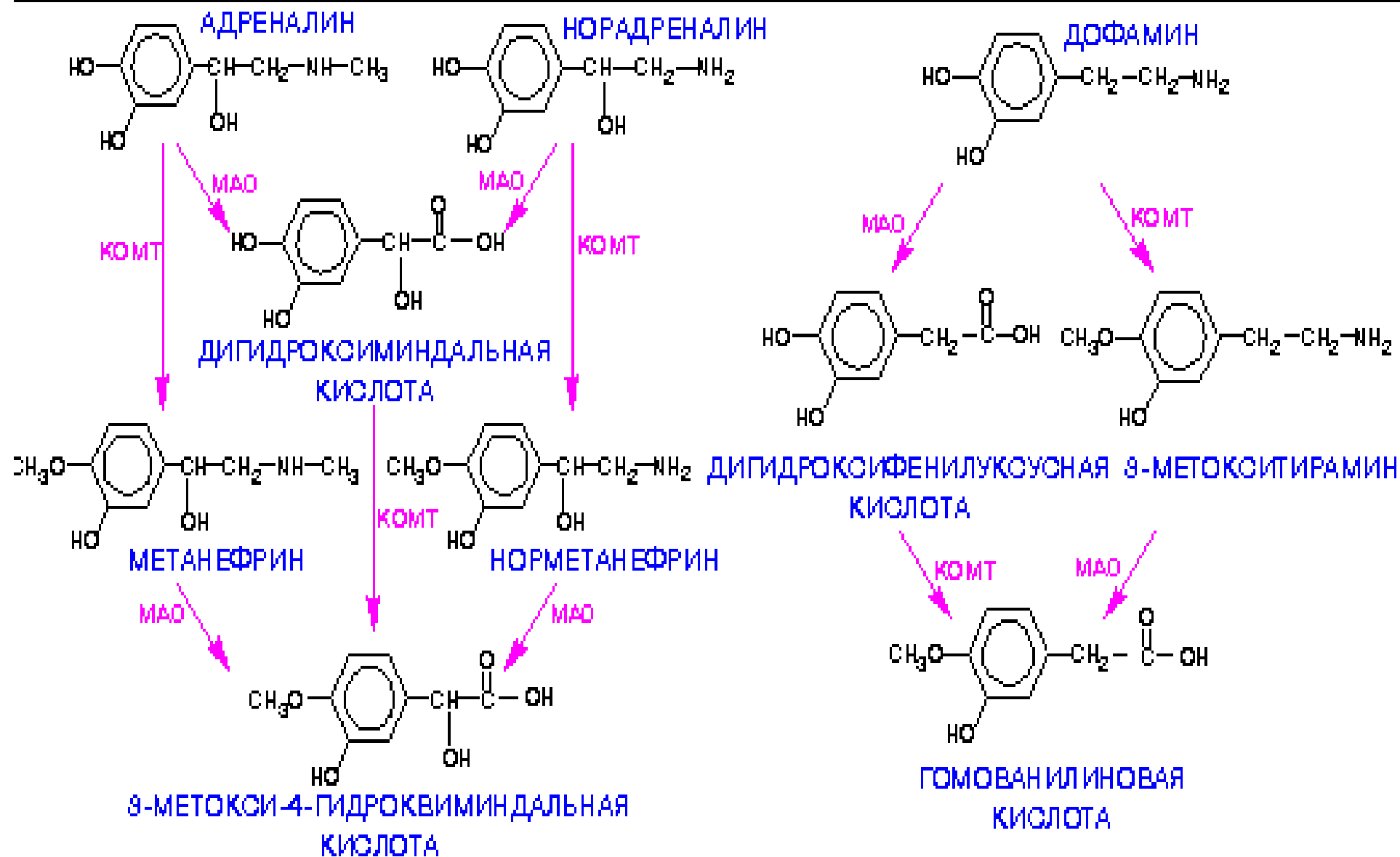


КОМТ



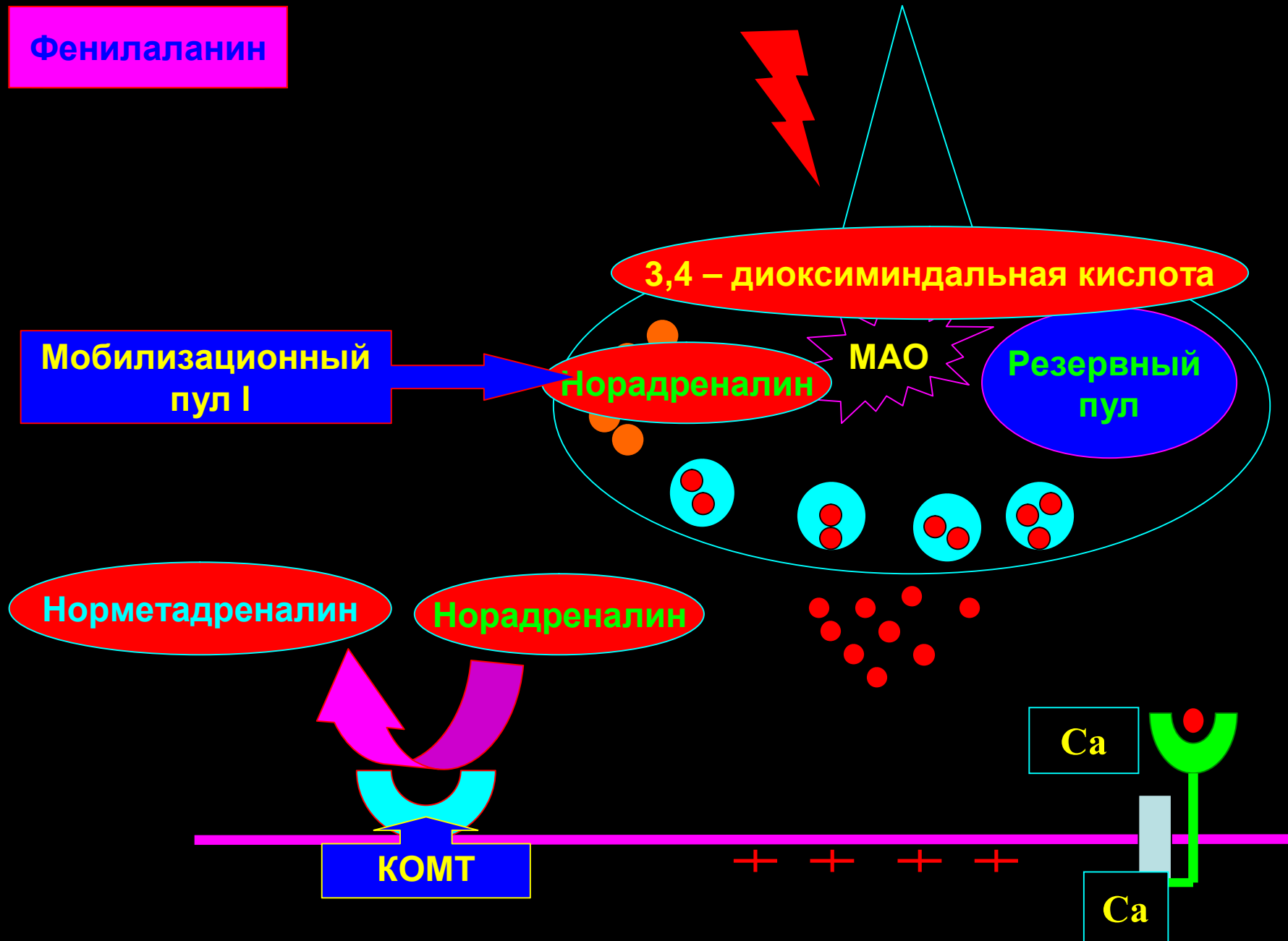
- ∅ **МАО** (митохондрии) и **КОМТ** (цитозоль) широко представлены в организме, наибольшие концентрации в печени и почках.
- ∅ Мало **КОМТ** в симпатических нервных волокнах на периферии и пресинаптических окончаниях в ЦНС (много в постсинаптических контактах и глии).
- ∅ В почках **КОМТ** находится в эпителиальных клетках проксимальных трубочек, где синтезируется дофамин и реализует свою местную диуретическую и натрийуретическую активность.

Метаболизм КА



АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Фенилаланин



ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

РЕЦЕПТОР:

∅ Алквист в 1948 г. предположил, что КА действуют на два типа рецепторов α и β .

∅ Локализация: постсинаптическая мембрана, пресинаптическая мембрана, вне синапсов.

Альфа-1- адренорецепторы

Ø альфа1А 560,

Ø альфа1В 515,

Ø альфа1D 466 Аа

**Все альфа1-рецепторы стимулируют
фосфоинозитидный обмен.**

Альфа- 2 – адренорецепторы

Ø альфа2А - 450

Ø альфа2В - 450

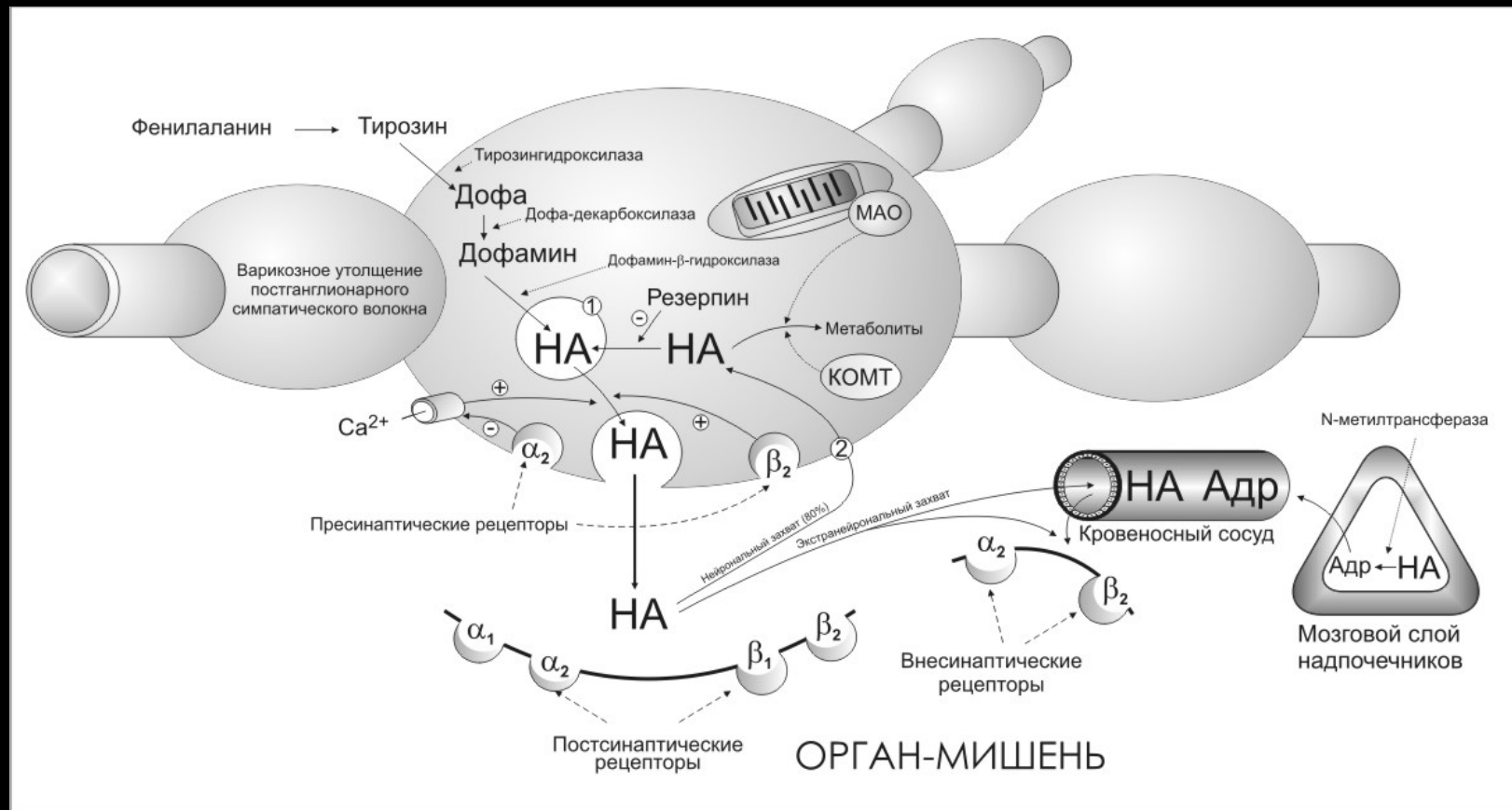
Ø альфа2С – 461Аа

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

Адренорецепторы делятся на:

∅ α_1 , α_2 ;

∅ β_1 , β_2 , β_3 ;



ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

- ∅ Все альфа-рецепторы подразделяются на альфа-1- и альфа-2-рецепторы.
- ∅ Если альфа-1-адренорецепторы локализованы постсинаптически, то альфа-2-адренорецепторы локализованы на пресинаптических мембранах и внесинаптически.
- ∅ Основная роль пресинаптических альфа-2-адренорецепторов заключается в их участии в системе ОБРАТНОЙ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ СВЯЗИ, регулирующей освобождение медиатора норадреналина. Возбуждение этих рецепторов тормозит освобождение норадреналина из варикозных утолщений симпатического волокна.

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

- ∅ При возбуждении пресинаптических α_2 -адренорецепторов выделение норадреналина уменьшается;
- ∅ При возбуждении пресинаптических β_2 -адренорецепторов выделение норадреналина увеличивается.

Локализация адренорецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
α_1	Глаз Радиальная мышца радужки	Сокращение, расширение зрачка (мидриаз)
	Сосуды кожи, слизистых, внутренних органов	Сужение
	Селезенка	Сокращение
	Миометрий	Сокращение
	Желудок и кишечник	Снижение тонуса и моторики, повышение тонуса сфинктеров
	Мочевой пузырь	Спазм сфинктера мочевого пузыря (задержка мочи)

Локализация адренорецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
α_2	Пресинаптическая мембрана	Снижение выброса катехоламинов
	ЦНС	Угнетение активирующих структур, сердечно-сосудистую систему
	Эндотелий сосудов (внесинаптическая локализация)	Сужение

Локализация адренорецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
β_1	Сердце Синусовый узел Миокард Атриовентрикулярный узел Пучок и ножки Гиса	Повышение возбудимости, учащение сердечных сокращений Увеличение силы сокращений Увеличение проводимости Увеличение автоматизма
	Юкстагломерулярная ткань в почках	Увеличение освобождения ренина

Локализация адренорецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
β_2	Сосуды скелетной мускулатуры, коронарные, сосуды печени и другие	Расширение
	Гладкая мускулатура бронхов	Релаксация
	Беременная матка	Ослабление и прекращение сокращений
	β -клетки островков поджелудочной железы	Увеличение секреции инсулина
	Юкстагломерулярная ткань в почках	Увеличение освобождения ренина
	Печень и скелетные мышцы	Повышение гликогенолиза
β_3	Жировая ткань	Увеличение липолиза

Локализация дофаминовых рецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
d_1	Гладкая мускулатура сосудов почек, брыжейки, кишечника, сердца, мозга	Расширение
	ЦНС	Повышение двигательной активности
	Гипоталамус	Снижение секреции пролактина
	Триггерная зона продолговатого мозга	Тошнота, рвота
d_2	Пресинаптическая мембрана	Снижение выброса катехоламинов

Передача импульса

Ø Все адренергические рецепторы имеют классическую для рецепторов, сопряженных с G-белками, структуру - 7 трансмембранных доменов с N-концом полипептида снаружи и с C-концом - внутри клетки.

Functional domains of the β_2 -adrenoceptor

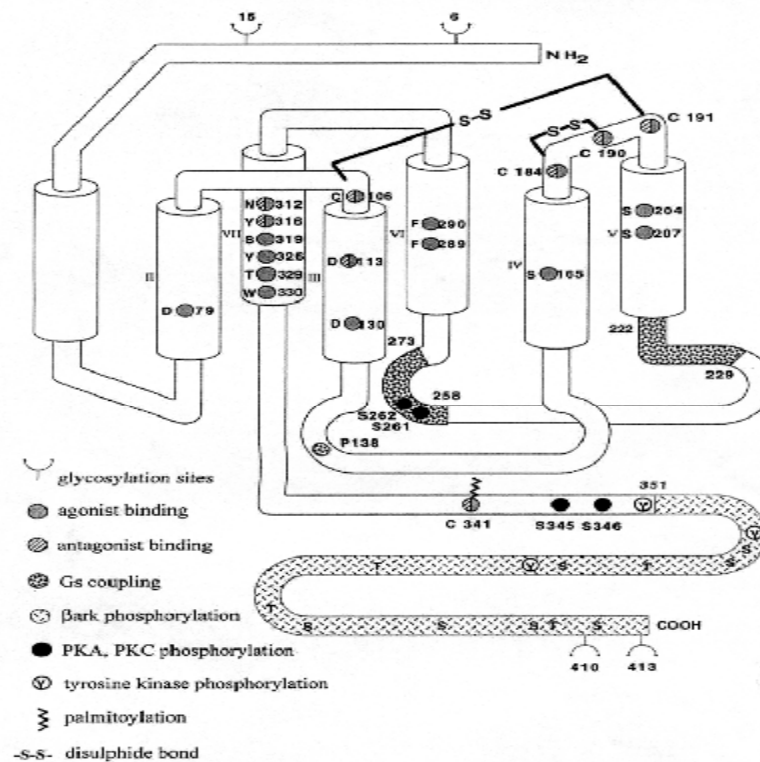


Figure 1 The 'pipedream' compilation model of the β_2 -adrenoceptor showing the major functional domains. Large diameter sections represent the membrane-spanning regions of the receptor (I-VII) with the outside of the cell towards the top and the inside to the bottom of the model. Amino acids are identified by using the single letter convention.

Передача импульса

тип АР	G-белок	б\х эффектор
бета1	G_s	↑ АЦ; ↑L-типа Ca^{++} -каналов
бета2	G_s	↑АЦ
бета3	G_s	↑АЦ
альфа 1	G_q	↑ФЛ-С
	G_q	↑ФЛ-Д
	$G_q, G_i / G_0$	↑ФЛ-А2
	G_q	↑ Ca^{++} -каналы
альфа2	$G_{i 1.2.3}$	↓АЦ
	G_i (βγ-субъед)	↑ K^{+} -каналы
	G_0	↓ Ca^{++} -каналы (L и N-типов)
	?	↑ФЛ-С, ФЛ-А2

Стимуляция α_1 -адренорецепторов



Стимуляция α_2 -адренорецепторов

∅ Все альфа₂-рецепторы ингибируют аденилатциклазу.

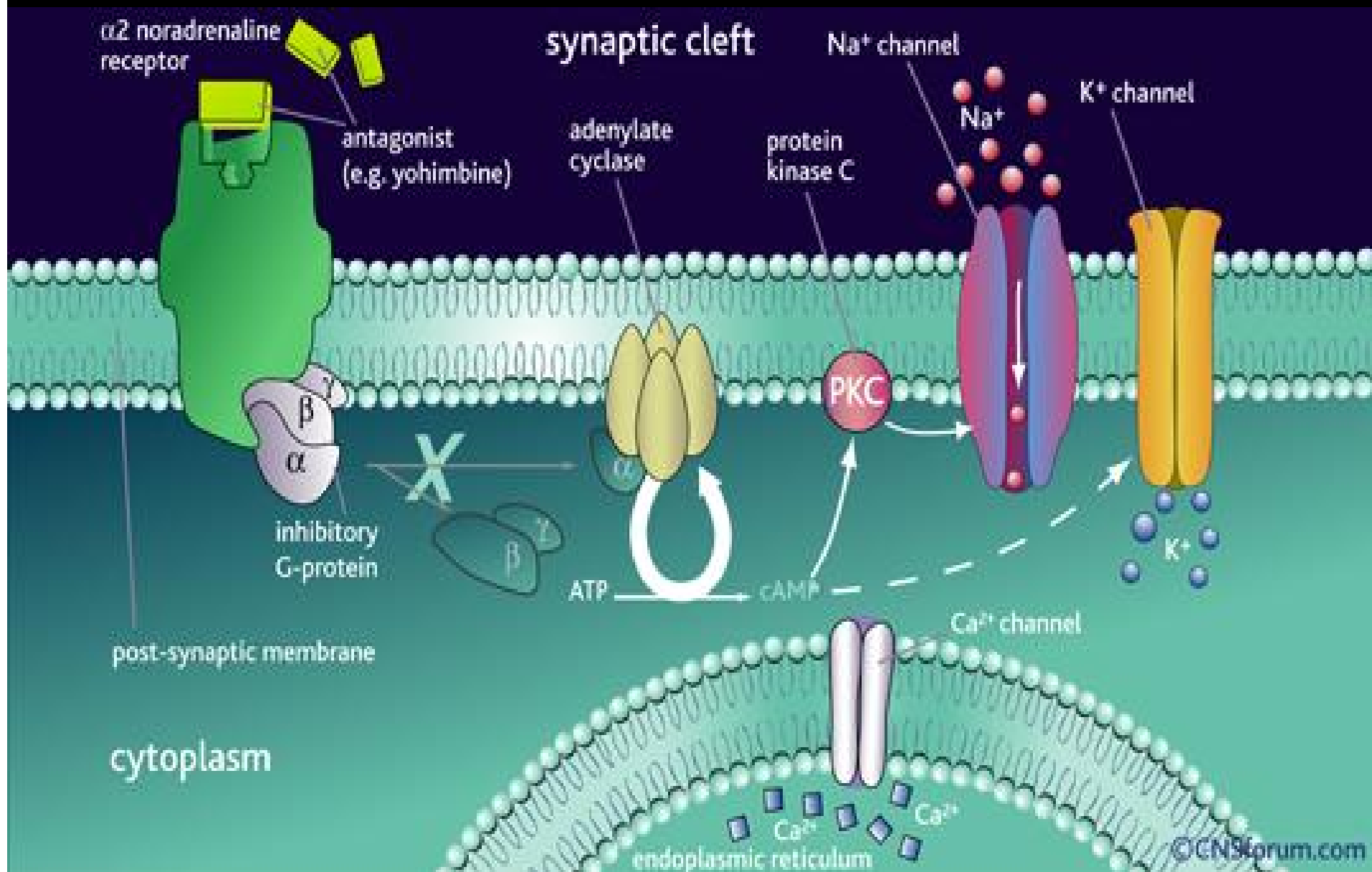
∅ альфа_{2A}-рецепторы зависимое от G-белков (бета-гамма) активирование K^+ -каналов,

∅ альфа_{2A}- и альфа_{2B}-рецепторы - G-белок зависимое ингибирование Ca^{++} -каналов.

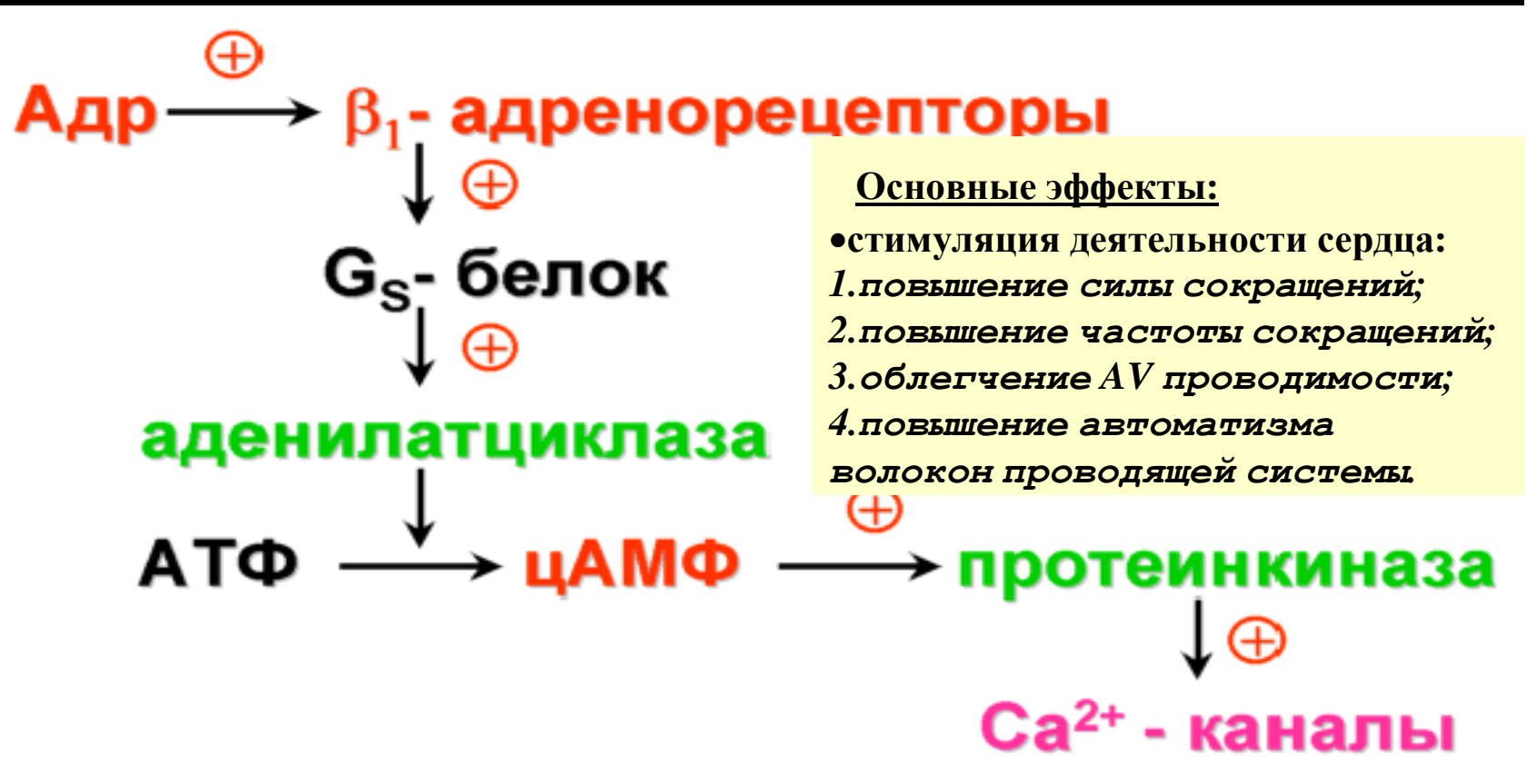


Основной эффект:
сужение кровеносных сосудов.

Альфа 2 А

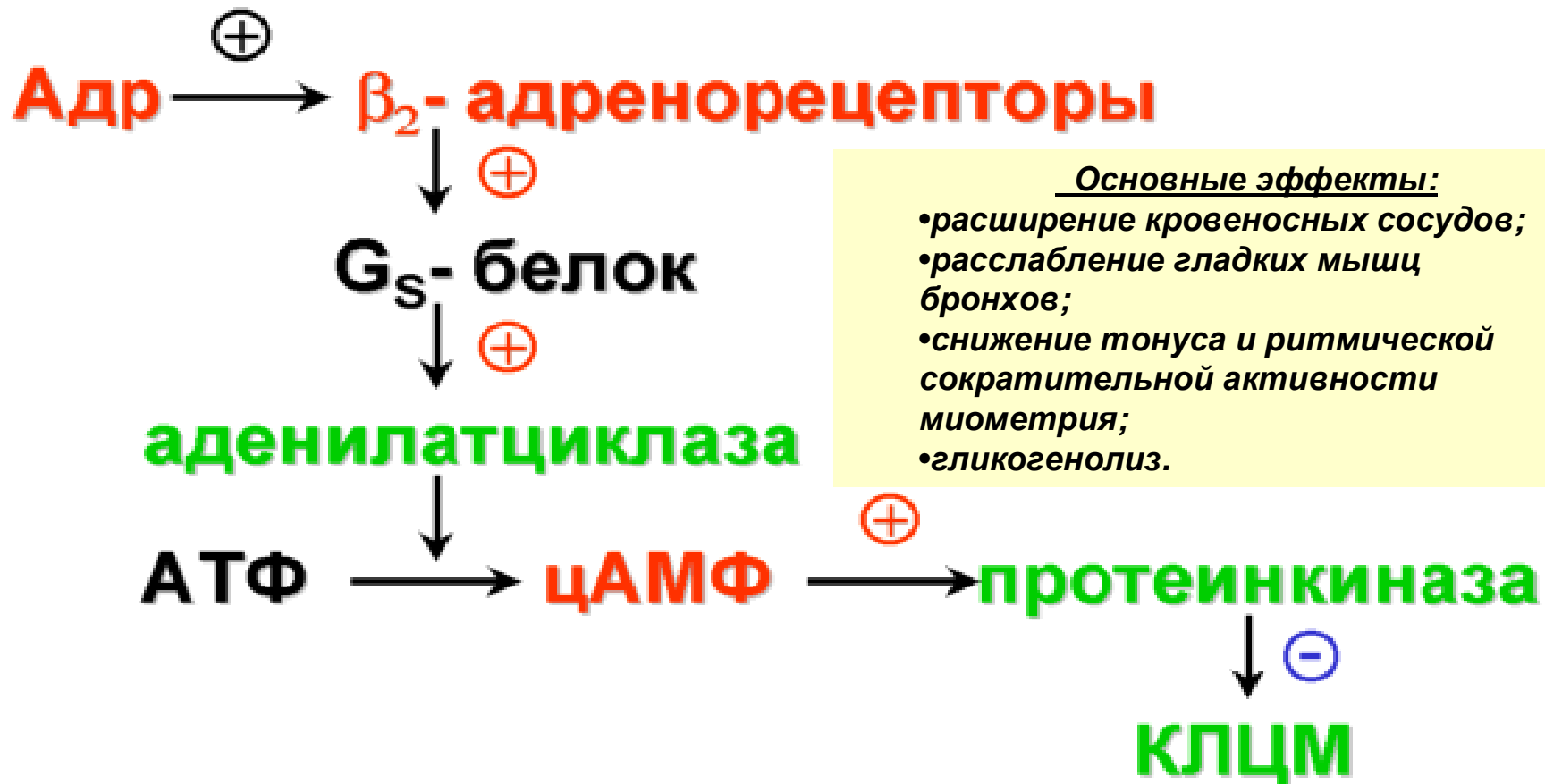


Стимуляция β_1 -адренорецепторов



Ионы Ca²⁺, поступающие через Ca²⁺-каналы, активируют выход Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. Связывая тормозной комплекс тропонин-тропомиозин, ионы Ca²⁺ способствуют взаимодействию актина и миозина.

Стимуляция β_2 -адренорецепторов



В гладких мышцах активация протеникиназы ведет к снижению активности киназы легких цепей миозина, уменьшению фосфорилирования легких цепей миозина - расслабление гладких мышц.

В клетках печени протеникиназа угнетает гликогенсинтетазу и активирует фосфорилазу; в результате повышается гликогенолиз.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- ∅ **Возможности фармакологического воздействия на адренергическую передачу нервных импульсов довольно разнообразны.**
- ∅ **Направленность действия веществ может быть следующей:**
 - 1) **влияния на синтез норадреналина;**
 - 2) **нарушение депонирования норадреналина в везикулах;**
 - 3) **угнетение ферментативной инактивации норадреналина;**
 - 4) **влияние на выделение норадреналина из окончаний;**
 - 5) **нарушение процесса обратного захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями;**
 - 6) **угнетение экстранейронального захвата медиатора;**
 - 7) **непосредственное воздействие на адренорецепторы эффекторных клеток.**

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Ø Учитывая преимущественную локализацию действия, все основные препараты, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах, делятся на 3 основные группы:

I. АДРЕНОМИМЕТИКИ (прямого и непрямого механизма действия) - препараты, стимулирующие адренорецепторы, действующие подобно медиатору НА, подражающие ему.

II. АДРЕНОБЛОКАТОРЫ - препараты, угнетающие адренорецепторы.

III. СИМПАТОЛИТИКИ - препараты, оказывающие блокирующий эффект на адренергическую передачу с помощью непрямого механизма.

Классификация адреномиметических препаратов

1. Стимулирующие α - и β -адренорецепторы

- Ø Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид) ($\beta_1 \beta_2 \alpha_1 \alpha_2$)
- Ø Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат) ($\alpha_1 \alpha_2 \beta_1$)

2. Стимулирующие преимущественно α -адренорецепторы

- Ø Фенилэфрин (Мезатон) (α_1)
- Ø Нафазолин (Нафтизин) (α_2)
- Ø Ксилометазолин (Галазолин) (α_2)

3. Стимулирующие преимущественно β -адренорецепторы

- Ø Добутамин (β_1)
- Ø Сальбутамол (β_2)
- Ø Сальметерол (серевент) (β_2)
- Ø Фенотерол (беротек, партусистен) (β_2)
- Ø Формотерол (форадил) (β_2)

4. Непрямого действия (симпатомиметик)

- Ø Эфедрина гидрохлорид

Классификация адреномиметических препаратов

Дофаминомиметики.

Непрямого действия (вливают на пресинаптические дофаминовые рецепторы, регулирующие синтез и выделение дофамина и норадреналина):

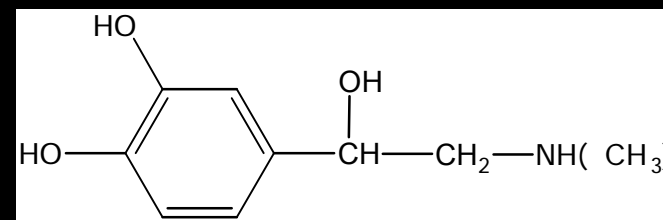
- ∅ леводопа
- ∅ мидантан (амантадина гидрохлорид)
- ∅ амфетамин (фенамин)

Прямого действия (вливают на постсинаптические дофаминовые рецепторы):

- ∅ дофамин (допамин, допмин)
- ∅ бромокриптин (парлодел)

α - и β -адреномиметики

Эпинефрин (адреналина гидрохлорид):
Epinephrine, syn. Adrenalini hydrochloridum.
(b1 b2 a1 a2)



Ø Формы выпуска:

Ø амп. 0,1% - 1 мл

Ø флаконы 0,1% - 10 мл

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

- Ø Гормон мозгового слоя надпочечников, наиболее типичный представитель этой группы. Получают синтетическим путем.
- Ø При приеме внутрь быстро инактивируется, через гематоэнцефалический барьер не проникает.
- Ø В тканях связывается с адренорецепторами всех типов, возбуждая их.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- ∅ оказывает прямой, непосредственный, возбуждающий эффект на альфа- и бета-адренорецепторы, поэтому он прямой адреномиметик.
- ∅ В малых дозах и концентрациях возбуждает только β -адренорецепторы (наиболее чувствительны β_2), в больших дозах действует и на α -, и на β -адренорецепторы.
- ∅ Гормон мозгового слоя надпочечников адреналин называют гормоном тревоги, стресса, так как он мобилизует вегетативные функции организма в экстремальных условиях.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на сердечно-сосудистую систему

- ∅ **Возбуждая β -1-адренорецепторы адреналин увеличивает все 4 функции сердца, оказывает кардиостимулирующий эффект:**
- ∅ **повышает силу сокращений, то есть увеличивает сократимость миокарда (положительный инотропный эффект);**
- ∅ **повышает частоту сокращений (положительный хронотропный эффект);**
- ∅ **улучшает проводимость (положительный дромотропный эффект);**
- ∅ **повышает автоматизм (положительный батмотропный эффект).**

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на сердечно-сосудистую систему

В результате повышается:

- ∅ сила сердечных сокращений**
- ∅ систолический объем крови (СОК)**
- ∅ минутный объем крови (МОК)**
- ∅ потребность в O_2 и питательных веществах**

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Сосуды.

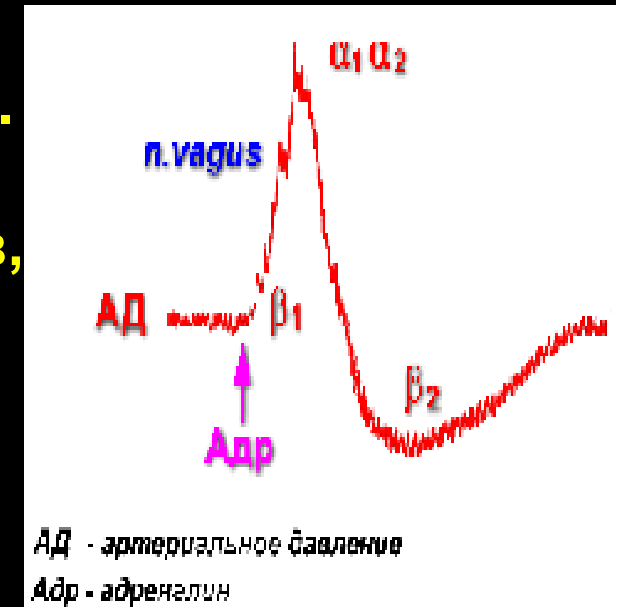
- ∅ Характер действия зависит от соотношения количеств α - и β -адренорецепторов в гладкомышечных клетках сосудов.
- ∅ При поступлении импульсов через α_1 – сосуды суживаются (кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек), через β_2 – расширяются (сосуды скелетной мускулатуры, внутренних органов).

Реакция сосудов внутренних органов зависит от дозы адреналина:

- ∅ в малых дозах сосуды расширяются, т.к. β_2 -адренорецепторы более чувствительны к адреналину;
- ∅ увеличение дозы вызывает сужение сосудов в результате возбуждения α -адренорецепторов.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

- Ø Стимулируя α_1 - и α_2 -адренорецепторы, адреналин суживает кровеносные сосуды. Однако, одновременно адреналин стимулирует β_2 -адренорецепторы сосудов, что ведет к их расширению.
- Ø Стимулируя β_1 -адренорецепторы адреналин усиливает и учащает сокращения сердца; сердечный выброс увеличивается.
- Ø Увеличение сердечного выброса и сужение сосудов ведут к повышению среднего артериального давления.
- Ø Однако, за повышением артериального давления может последовать его снижение (возбуждение β_2 -адренорецепторы сосудов).



Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Доза адреналина	Активируемые рецепторы	УО	ЧСС	ОПСС
0,015 – 0,03	β_1 и β_2	↑↑	↑↑	↓
0,03-0,15	β_1, β_2 и α	↑↑↑	↑↑↑	↑↓
Свыше 0,15	α и β_1, β_2	↑↓	↑↑↑	↑↑↑

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Глаз.

- ∅ С действием адреналина на α -адренорецепторы связаны его эффекты на орган зрения.
- ∅ Стимулируя симпатическую иннервацию радиальной мышцы радужки глаза - *m. dilatator pupillae* - адреналин расширяет зрачок (мидриаз).
- ∅ Данный эффект кратковременен, практического значения не имеет, имеет только физиологическое значение (чувство страха, "у страха глаза велики").
- ∅ Кроме этого уменьшается внутриглазное давление (уменьшение образования внутриглазной жидкости).

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на гладкомышечные органы.

- Ø **ЖКТ.** Снижение тонуса гладкой мускулатуры ЖКТ, но тонус сфинктеров повышен.
- Ø **Мочевой пузырь.** Расслабление детрузора (β_2 -адренорецепторы), но повышение тонуса сфинктера (α_1 -адренорецепторы).
- Ø **Сокращение капсулы селезенки** сопровождается выбросом в кровь большого количества эритроцитов. Последнее носит защитный характер при реакциях напряжения, например, вследствие гипоксии и кровопотери.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на гладкомышечные органы.

∅ **Бронхи.**

∅ **Возбуждение бета-2-адренорецепторов ведет к расширению бронхов - бронходилатации.**

∅ **При синдроме бронхиальной обструкции адреналин не только расширяет бронхи, но и устраняет отек их слизистой оболочки, препятствует цАМФ-зависимому освобождению гистамина, серотонина и лейкотриенов из тучных клеток, базофилов, альвеолярных макрофагов.**

∅ **Оказывает противоаллергическое действие, уменьшая выход медиаторов аллергии из тучных клеток (b-эффekt).**

∅ **Кроме того, адреналин уменьшает секрецию желез трахеобронхиального дерева (особенно сильно за счет сужения сосудов слизистой оболочки бронхов).**

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на обмен веществ.

- ∅ **Адреналин – катаболический гормон в отношении углеводов и жиров.**
- ∅ **Усиливает гликогенолиз (разрушение гликогена с образованием глюкозы), возбуждая β_2 -адренорецепторы печени и мышечной ткани.**
- ∅ **В результате возникает гипергликемия. Этот эффект адреналина используется при гипогликемической коме у больных сахарным диабетом.**

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на обмен веществ.

∅ Активизирует липолиз в жировой ткани с образованием глицерина и жирных кислот (b3-адренорецепторов).

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

ДЕЙСТВИЕ НА ЦНС

- ∅ Препарат оказывает слабое возбуждающее действие на ЦНС, так как имеет полярную, плохо проникающую через ГЭБ молекулу, являющееся больше физиологическим эффектом.
- ∅ Фармакологического значения не имеет.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Биотрансформация.

∅ **Препарат при в/в однократном введении действует около 5 минут, при п/к – 30 минут, т.к. подвергается окислительному дезаминированию и метилированию.**



Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Показания:

- ∅ Экстренная терапия внезапной остановки сердца.
- ∅ Аллергические заболевания, анафилактический шок.
- ∅ Купирование приступов бронхиальной астмы.
- ∅ Гипогликемическая кома.
- ∅ Острая гипотензия (в/в, в/м введение).
- ∅ В комбинации с местными анестетиками для пролонгирования действия последних (1 капля 0,1% р-ра на 2-10 мл местного анестетика).



Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ∅ При в/в введении адреналин может вызвать аритмии сердца, в виде желудочковой фибрилляции. Аритмии особенно опасны при введении адреналина на фоне действия препаратов, сенсibiliзирующих к нему миокард (наркозные препараты, например фторсодержащие общие анестетики фторотан). Это существенный нежелательный эффект.
- ∅ Легкое беспокойство, тремор, возбуждение. Указанные симптомы не страшны, так как проявление данных эффектов кратковременное, да и к тому же больной находится в экстремальной ситуации.
- ∅ Возможны отек легких, кровоизлияние в мозг вследствие резкого повышения артериального давления.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ∅ **«Парадоксальный эффект» или синдром «рикошета».** Нарастание бронхиальной обструкции вплоть до астматического статуса (возникает как следствие образования метаболитов, обладающих бета – адреноблокирующей активностью, и за счет спазма предальвеолярных жомов).
- ∅ **Синдром «замыкания легких» - результат расширения бронхиальных сосудов особенно малого калибра, и увеличения отека слизистой оболочки бронхов – одышка.**
- ∅ **Синдром «немого легкого» - заполнение мелких бронхов вязким секретом (транссудатом из плазмы крови).**

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

⊘ При передозировке адреналин может вызывать страх, беспокойство, тремор, тахикардию, нарушения сердечного ритма, тошноту, рвоту, потливость, гипергликемию, головную боль.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Противопоказан при:

- ∅ ИБС,
- ∅ аритмии,
- ∅ сердечной недостаточности,
- ∅ артериальной гипертензии,
- ∅ атеросклерозе,
- ∅ тиреотоксикозе,
- ∅ сахарном диабете.

Rp: Sol. Epinephrine hydrochloridi 0,1% - 1 ml
D.t.d. N 10 in amp.
S. Водить по 0,5 мл п/к

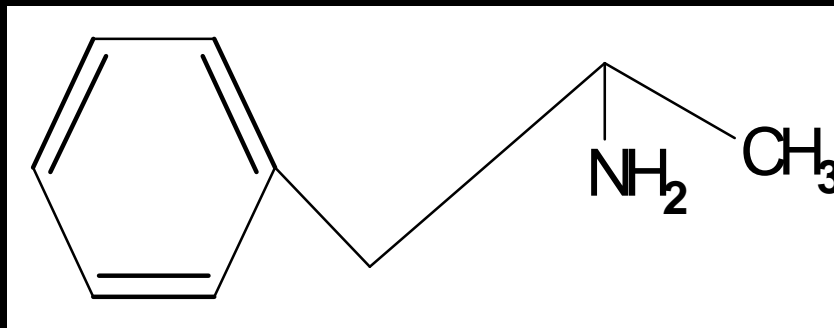


- ∅ В отличие от адреналина, норадреналина действующего непосредственно на альфа-, бета - адренорецепторы, имеются средства, оказывающие аналогичные фармакологические эффекты опосредованно.**
- ∅ Это так называемые адреномиметики непрямого действия или симпатомиметики.**

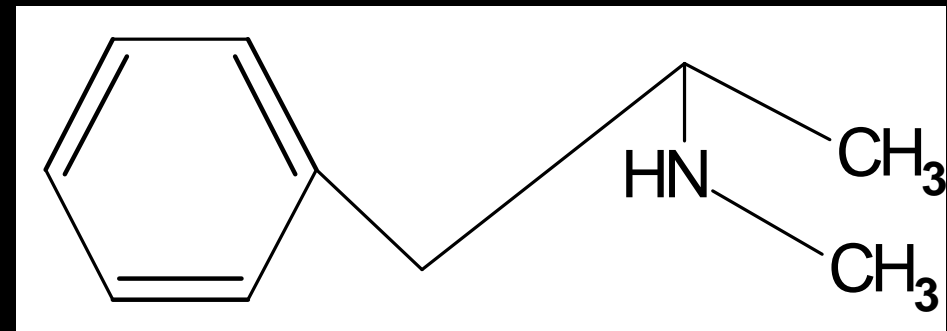


Фенилалкиламины

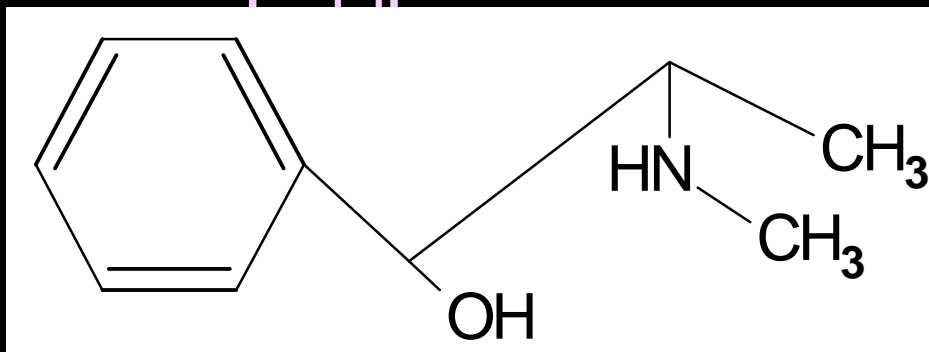
- Амфетамин



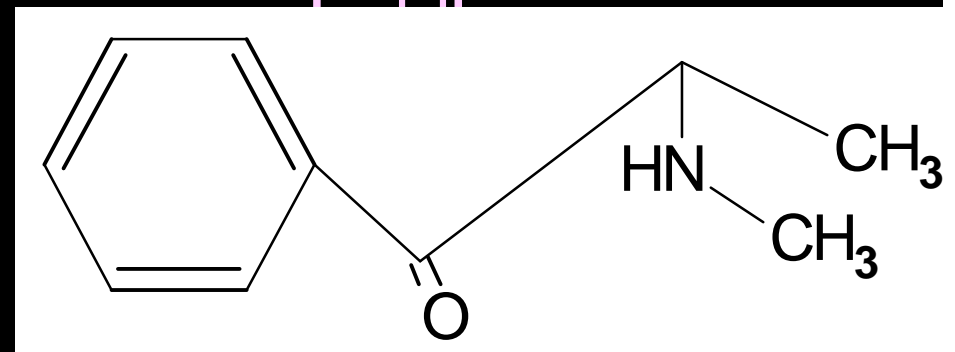
Метамфетамин



- Эфедрин



Эфедрон



Адреномиметики непрямого типа действия (пресинаптического).

Ø Эфедрина гидрохлорид: Ephedrini hydrochloridum

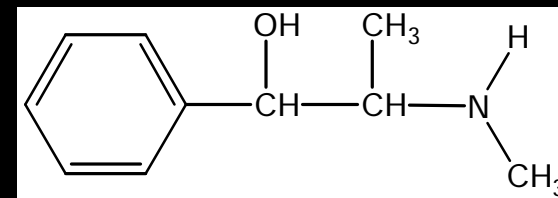
Формы выпуска:

Ø табл. по 0,025

Ø амп. 5% - 1 мл

Ø капли в нос 3% - 10 мл

Ø Хорошо всасывается при любых способах введения и проникает в ЦНС.



Эфедрина гидрохлорид

- ∅ К адреномиметикам непрямого действия, опосредованно стимулирующим альфа- и бета-адренорецепторы, относится ЭФЕДРИН - алкалоид из листьев растения *Ephedra*.
- ∅ На Руси называлась Кузьмичева трава.
- ∅ Эфедрин применяют с 1924 г.
- ∅ По химической структуре близок к адреналину, но лишен гидроксильных групп в ароматическом кольце, отличается низкой полярностью и высокой липофильностью.

ЭФЕДРА



Механизм действия эфедрина гидрохлорида

Эфедрин

Мобилизационный пул I

Мобилизационный пул II

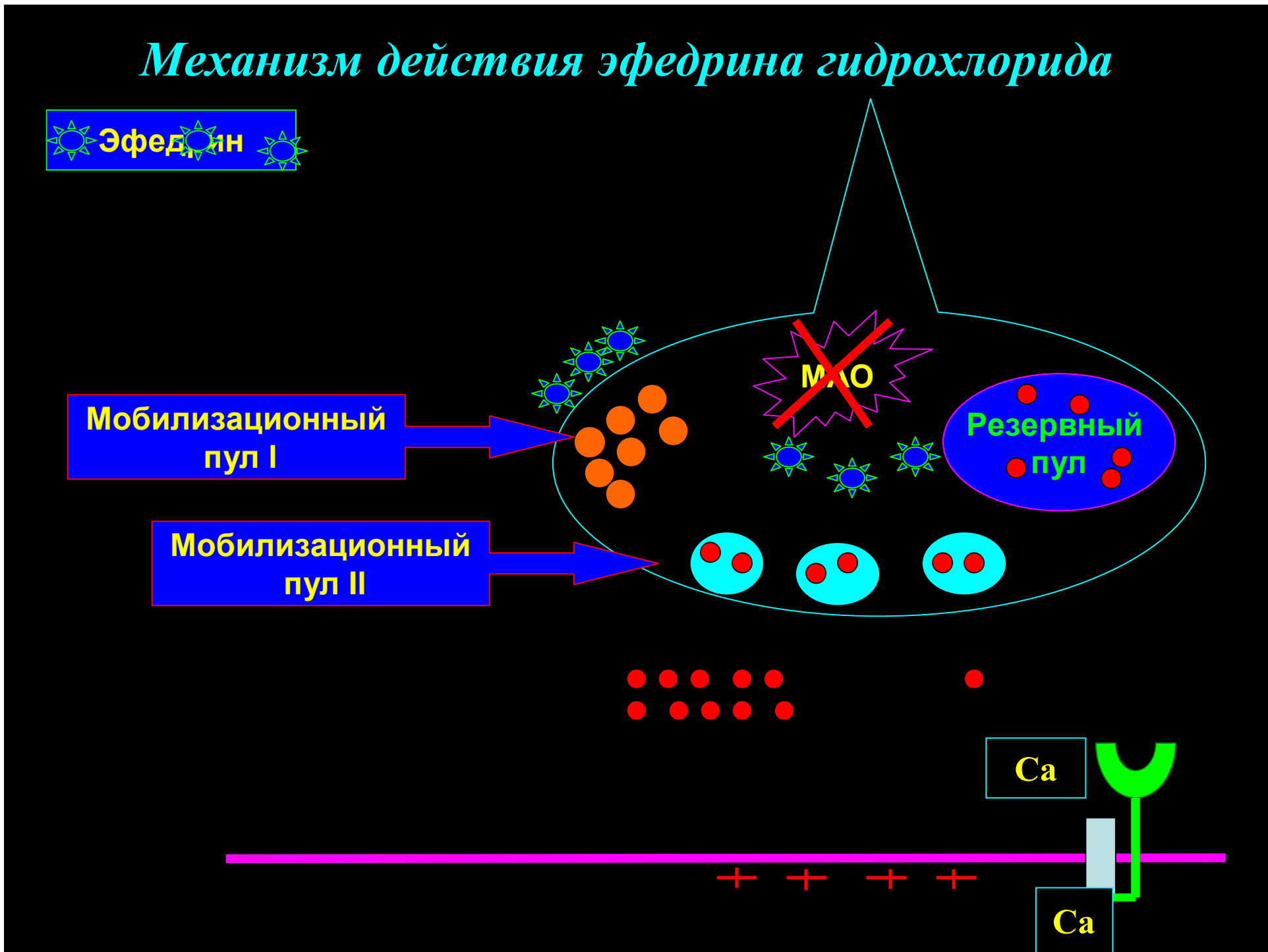
~~МАО~~

Резервный пул

Ca

Ca

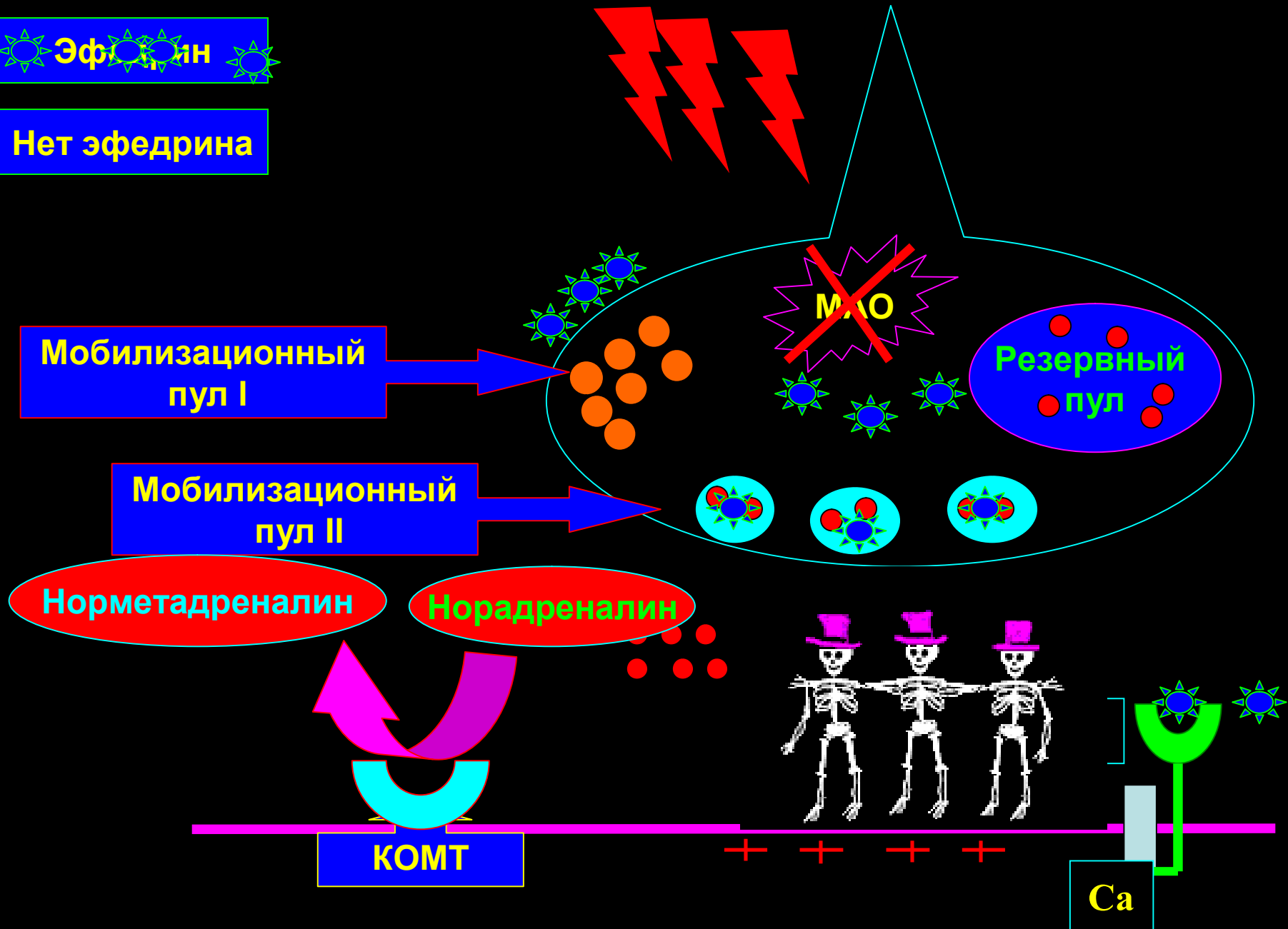
+ + + +



Формирование физической зависимости на эфедрин

Эфедрин

Нет эфедрина



Эфедрина гидрохлорид

Механизм действия:

- ∅ Увеличивает высвобождение норадреналина из пресинаптической мембраны.
- ∅ Угнетает обратный нейрональный захват норадреналина из синаптической щели в везикулы.
- ∅ Ингибирует MAO.
- ∅ Оказывает прямое стимулирующее влияние на адренорецепторы (α - и β -адренорецепторы) – важно для понимания зависимости.

Эфедрина гидрохлорид

Фармакологические эффекты аналогичны эффектам адреналина:

- ∅ повышает частоту и силу сердечных сокращений;
- ∅ увеличивает МОК, СОК;
- ∅ вызывая сужение сосудов (α_1 -адренорецепторы), повышает ОПСС и, следовательно, повышает АД;
- ∅ тонус гладкой мускулатуры бронхов снижает.

Эфедрин гидрохлорид

- ∅ В качестве препарата, стимулирующего адренергические синапсы, эфедрин отличается от адреналина меньшей активностью примерно в 7-10 раз, большей стойкостью (эффективен при приеме внутрь) и более продолжительным действием.
- ∅ Эфедрин суживает кровеносные сосуды и стимулирует работу сердца. В связи с этим эфедрин повышает артериальное давление; длительность действия — 1-1,5 ч.

Эфедрин гидрохлорид

- ∅ При очень частом введении (через 20-30 мин) эффект эфедрина быстро уменьшается.
- ∅ Такое явление обозначают термином «тахифилаксия» (быстрое привыкание).
- ∅ Это связано с тем, что запасы медиатора в нервном окончании не успевают быстро восстанавливаться, и при очередном введении в синаптическую щель будет выбрасываться меньше норадреналина, чем при предыдущем введении эфедрина.

Эфедрина гидрохлорид

- Ø Стимулирующее действие эфедрина на ЦНС превышает действие адреналина, т.к. эфедрин лучше проникает через ГЭБ.
- Ø Эфедрин стимулирует ЦНС.
- Ø Он повышает умственную и физическую работоспособность, придает бодрость, временно уменьшает потребность во сне, улучшает настроение, оживляет моторику, тонизирует дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.
- Ø Это находит применение в психиатрической и анестезиологической клиниках.
- Ø При систематическом применении возможно развитие психической зависимости.

Эфедрина гидрохлорид

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ?:

- ∅ как бронхолитик при бронхиальной астме (для купирования - в/в, для курсового лечения – внутрь), при сенной лихорадке, сывороточной болезни; анафилактическом шоке
- ∅ иногда - для повышения АД, при хронической гипотонии, гипотонической болезни, травмах, кровопотере (в/в);
- ∅ эффективен при насморке, т. е. ринитах, когда закапывают раствор эфедрина в носовые ходы (местное суживание сосудов, снижается секреция слизистой носа);
- ∅ используется при АВ-блоке, при аритмиях этого генеза;
- ∅ в офтальмологии для расширения зрачка (капли);
- ∅ в психиатрии при лечении больных с нарколепсией (особое психическое состояние с повышенной сонливостью и апатией), когда введение эфедрина направлено на стимуляцию ЦНС.
- ∅ при отравлениях снотворными и наркотическими средствами, то есть - средствами, угнетающими ЦНС;
- ∅ иногда - при энурезе (ночное недержание мочи);
- ∅ в анестезиологии при проведении спинномозговой анестезии (профилактика снижения АД).

Эфедрина гидрохлорид

Побочные эффекты:

- ∅ нервное возбуждение,
- ∅ бессонница,
- ∅ тремор,
- ∅ психическая зависимость,
- ∅ задержка мочи,
- ∅ рвота,
- ∅ усиление потоотделения.



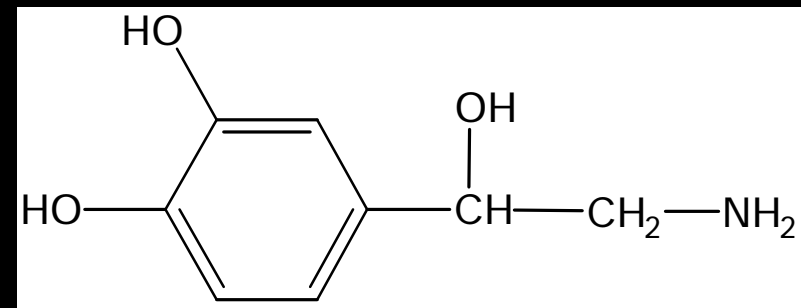
Эфедрина гидрохлорид

Противопоказания:

- ∅ Бессонница.
- ∅ Гипертензия.
- ∅ Атеросклероз.
- ∅ Гипертиреоз.
- ∅ Сахарный диабет.



Норэпинефрин (норадреналина гидротартрат): Norepinephrine, syn. Noradrenalini hydrotartras.



∅ Формы выпуска:

∅ амп. 0,2% - 1 мл

∅ Вводить только в/в в растворе глюкозы.

∅ При подкожном введении развивается некроз.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

- ∅ Норадреналин (норэпинефрин) по химической структуре соответствует естественному медиатору норадреналину.
- ∅ Преимущественно активирует α_1 -адренорецепторы, слабее α_2 - и β_1 -адренорецепторы.

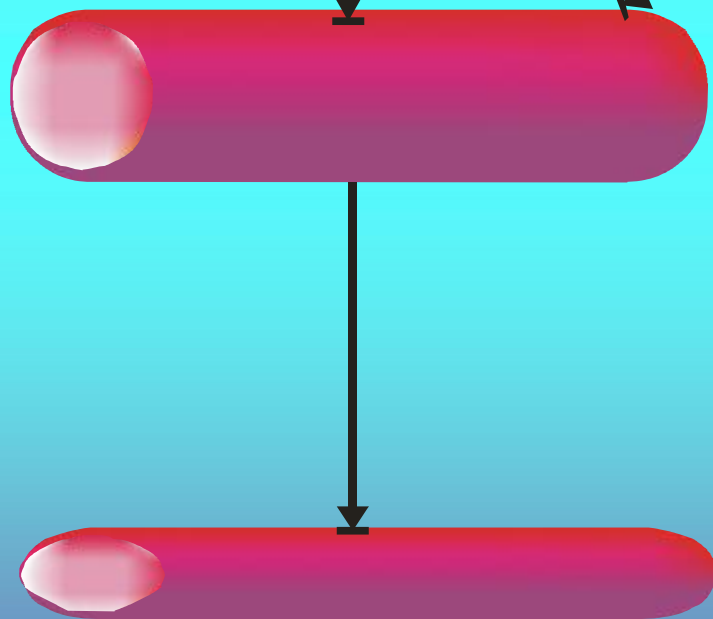
Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

- Ø Основным эффектом НА является выраженное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение АД (увеличение в 5-10 раз сильнее, чем у адреналина и отсутствует снижение АД).
- Ø Это обусловлено прямым стимулирующим влиянием норадреналина на α_1 - и α_2 -адренорецепторов сосудов и повышением их периферического сопротивления, что приводит к повышению артериального давления.
- Ø В отличие от адреналина повышается систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление.

Влияние норадреналина и адреналина на сосудистый тонус

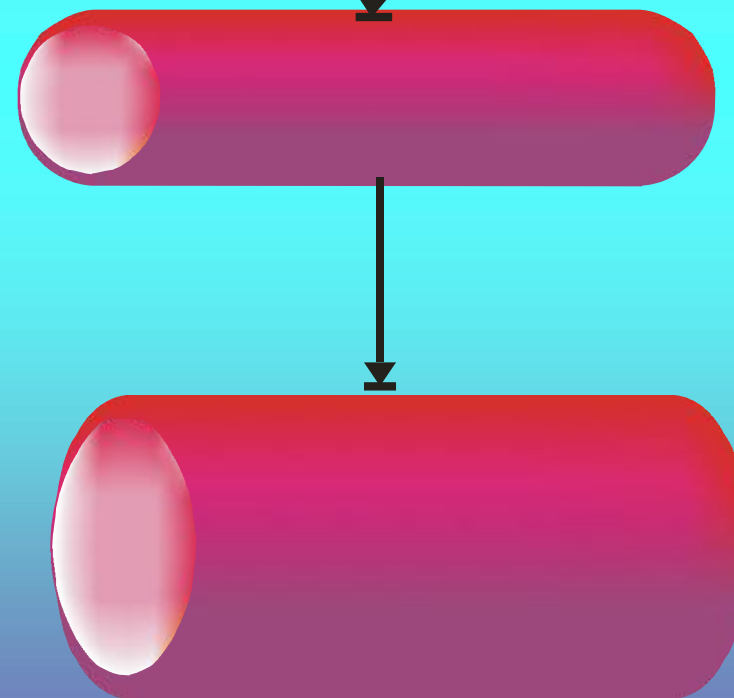
Сосуды легких
почек, ЖКТ
кожи

НА



Сосуды мозга
сердца, ске-
летных мышц

А

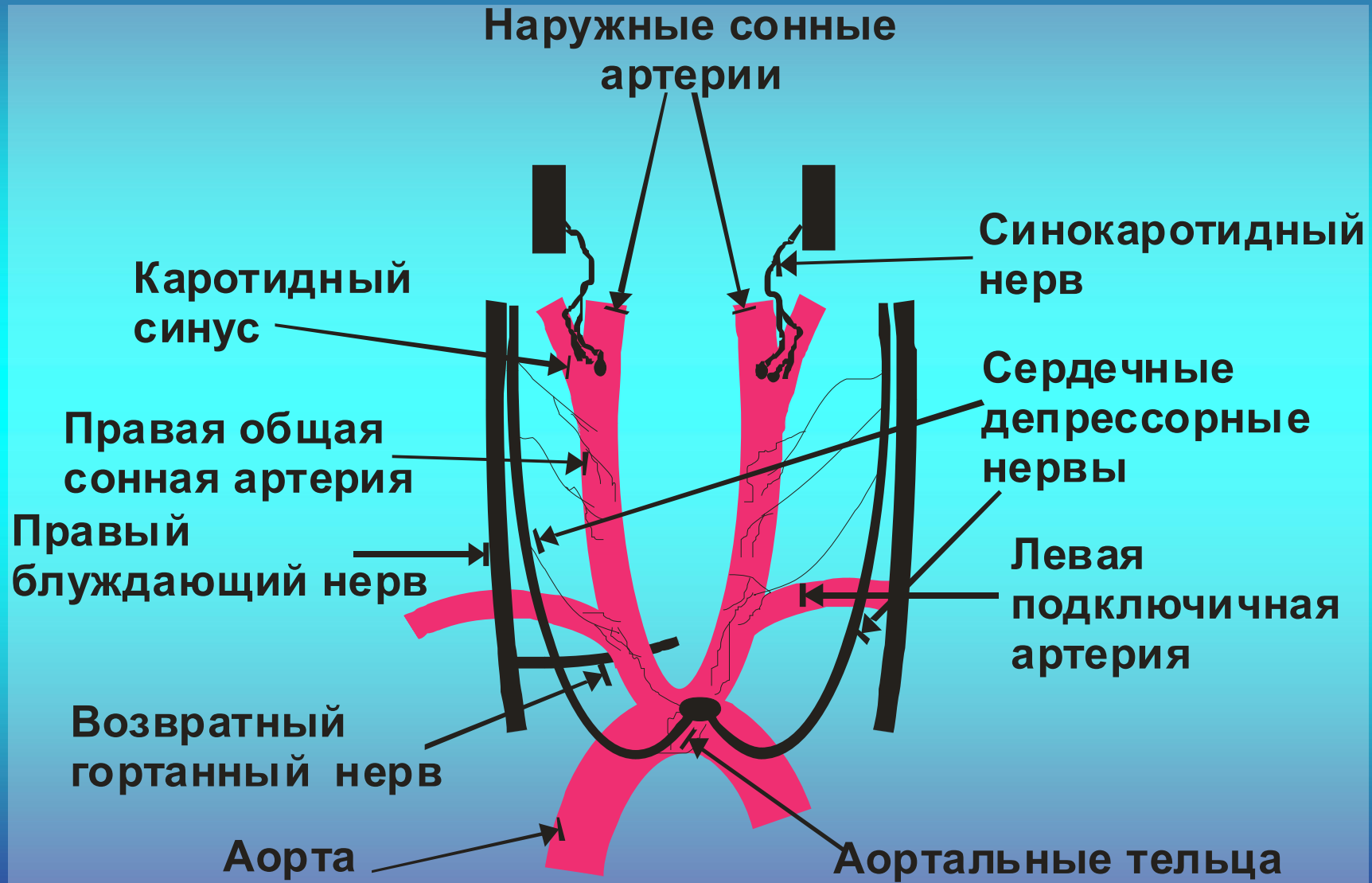


Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

Влияние на сердце.

- ∅ Норадреналин стимулирует β_1 -адренорецепторы и в экспериментах на изолированном сердце вызывает тахикардию.
- ∅ Однако в целом организме из-за повышения артериального давления рефлекторно активируются тормозные влияния вагуса и обычно развивается брадикардия.
- ∅ Если блокировать влияния вагуса атропином, норадреналин вызывает тахикардию.

Рецепторные сосудистые зоны

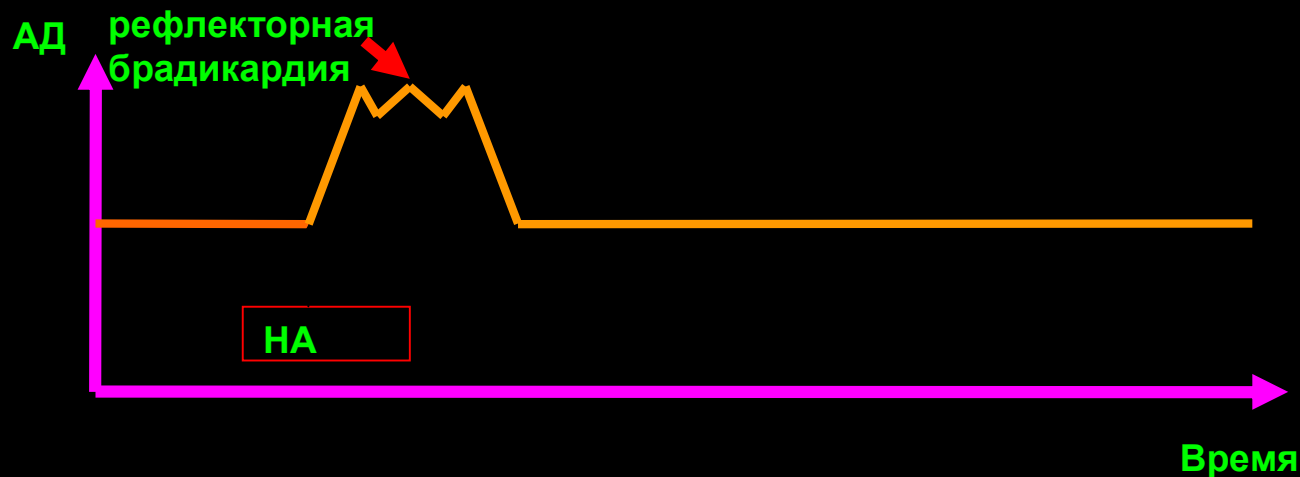


Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

- ∅ Вены под влиянием НА суживаются. Ухудшается кровоток в головном мозге, легких, коже, органах пищеварения, почках, скелетных мышцах, усиливается гипоксия тканей.
- ∅ У больных ИБС возможен коронароспазм.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

ЧСС	?? (↓, ↑, если АД не меняется)
Сократимость	↑↑
АД	↑↑↑↑
ОПСС	↑↑↑↑
ЦВД	↑↑ (эффект веноконстрикции)



Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

- ∅ На тонус дыхательных путей не влияет, на ЖКТ влияет мало.
- ∅ На углеводный и жировой обмен не действует.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ при использовании норадреналина наблюдаются редко. Они могут быть связаны с возможным:

- ∅ нарушением дыхания;
- ∅ головной болью;
- ∅ проявлением аритмий сердца при сочетании со средствами, повышающими возбудимость миокарда;
- ∅ на месте инъекции возможно появление некроза тканей (спазм артериол), поэтому вводят в/в, капельно.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

Показания:

- ∅ Используют при состояниях, сопровождающихся острым падением АД.
- ∅ Чаще всего это травматический шок, обширные хирургические вмешательства.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

Противопоказания:

Ø Аритмии.

Ø Галотановый наркоз.

Ø При кардиогенном (инфаркт миокарда) и геморрагическом шоке (кровопотеря) с выраженной гипотензией норадреналин применять нельзя, так как в еще большей степени ухудшится кровоснабжение тканей из-за спазма артериол, то есть наступит ухудшение микроциркуляции (централизация кровообращения, микрососуды спазмированы - на этом фоне норадреналин еще в большей степени ухудшит положение больного).

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

Ø Основной путь введения норадреналина - в/в капельно (в ЖКТ - разлагается; п/к - некроз на месте инъекции).

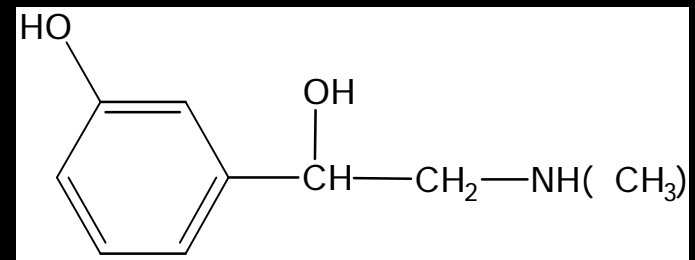


α 1- адреномиметики.

**∅ Фенилэфрин (Мезатон) Mesatonum, syn.
Phenylephrine.**

Формы выпуска:

∅ амп. 1% - 1 мл

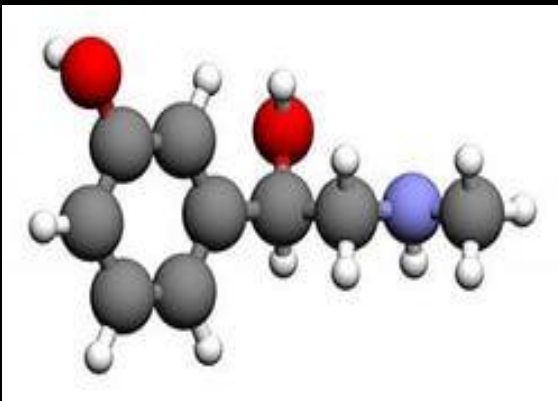


Фенилэфрин (Мезатон)

- ∅ **Повышает тонус сосудов (возбуждая α_1 -адренорецепторы) - сужение сосудов (особенно сосудов кожи, почек, кишечника, коронарных сосудов).**
- ∅ **Повышает ОПСС в результате чего повышается и АД.**
- ∅ **На работу сердца существенного влияния не оказывает, но может вызывать рефлекторную брадикардию на высоте подъема АД.**

Фенилэфрин (Мезатон)

- ∅ Прессорное его действие ведет к длительному повышению АД.
- ∅ При п/кожном введении эффект длится до 40-50 минут, а при в/венном - в течение 20 минут.



Фенилэфрин (Мезатон)

ЧСС	↓↓↓ (рефлекс на ↑ АД)
Сократимость	↑
АД	↑↑↑
ОПСС	↑↑↑↑
Преднагрузка	↑ (веноконстрикция)



Фенилэфрин (Мезатон)

Показания:

- ∅ Резорбтивно используют исключительно как прессорное средство при различных формах артериальной гипотензии, в/в при нетяжелом коллапсе, в том числе на фоне наркоза т.к. не вызывает аритмию.
- ∅ Кроме того, его можно назначать местно при ринитах (как деконгестант) - 1-2% растворы (капли).
- ∅ Можно сочетать с местными анестетиками.
- ∅ Для расширения зрачка в глазной практике, для снижения внутриглазного давления (открытоугольная форма глаукомы), для осмотра глазного дна и лечения конъюнктивита (глазные капли 1-2%).



Фенилэфрин (Мезатон)

Противопоказан:

- ∅ при артериальной гипертензии,
- ∅ атеросклерозе,
- ∅ спазмах периферических сосудов,
- ∅ тиреотоксикозе,
- ∅ хронических заболеваниях сердца.



Фенилэфрин (Мезатон)

Rp: Sol. Phenylephrine 1% - 1 ml
D.t.d. N. 10 in amp.
S. По 0,5 мл в/в, однократно

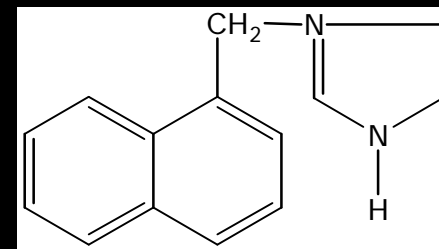


α_2 - адреномиметики.

Ø Ксилометазолин.

Ø Формы выпуска:

Ø флаконы 0,1 и 0,05% - 10 мл



Ксилометазолин

- ∅ Возбуждает α_2 -адренорецепторы, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток, вызывая сосудосуживающий эффект.
- ∅ В результате уменьшается отек и восстанавливается носовое дыхание.
- ∅ На ЦНС оказывает угнетающее действие.



Ксилометазолин

Побочные действия.

- ∅ При частом или длительном применении — раздражение слизистой, жжение, покалывание, чихание, сухость, гиперсекреция;
- ∅ редко — отек слизистой оболочки носа, сердцебиение, нарушение сердечного ритма, повышение АД, головная боль, рвота, расстройство сна, беспокойство, нарушение зрения, депрессия (при длительном применении в высоких дозах).



Ксилометазолин

Показания:

- ∅ Применяют местно при острых ринитах, аллергических ринитах, синуситах, при воспалении среднего уха с обтурацией слуховой трубы, ларингитах, воспалении гайморовой пазухи (гайморит), конъюнктивите.
- ∅ Остановка носовых кровотечений.



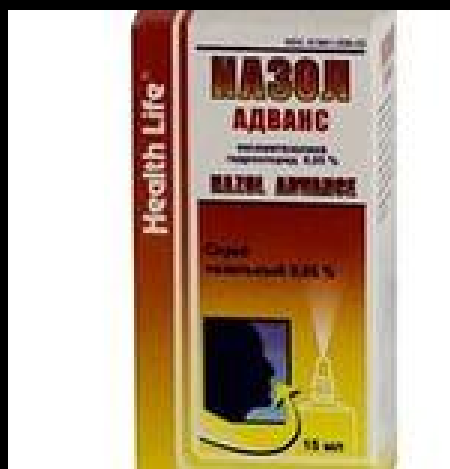
Ксилометазолин

Противопоказания:

Ø Атеросклероз.

Ø Гипертензия.

Ø Тахикардия.

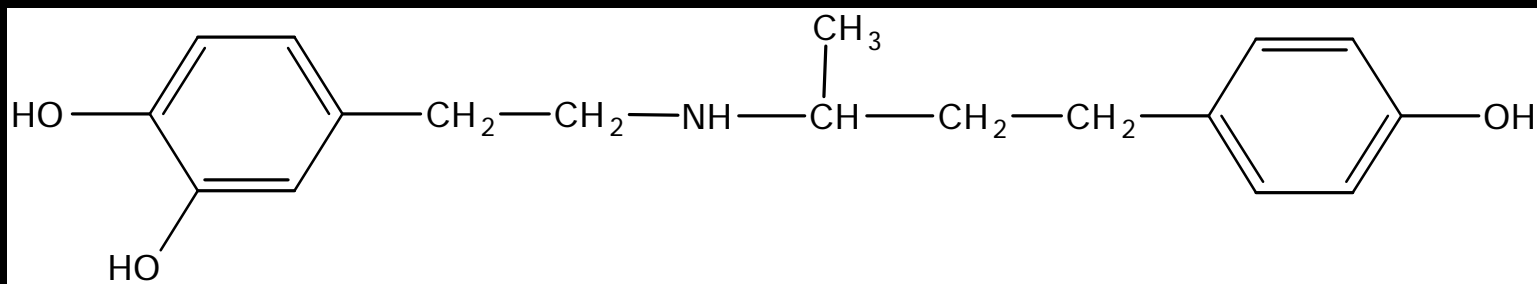


β_1 -адреномиметики.

∅ Добутамин (добутрекс): Dobutamine,
syn. Dobutrex

Формы выпуска:

∅ флаконы по 0,25



Добутамин (добутрекс)

- ∅ Стимулирует функцию сердца (b1-адренорецепторы), усиливает силу сердечных сокращений, вызывая инотропный эффект.
- ∅ Мало влияет на частоту сердечных сокращений.



Добутамин (добутрекс)

- ∅ Активирует β_1 -адренорецепторы сердца;
- ∅ Увеличивает сократимость миокарда и сердечный выброс.
- ∅ Тахикардия выражена слабо - за счет рефлекторной (с барорецепторов дуги аорты) активации вагусных влияний на синусный узел.
- ∅ При возбуждении β_1 - адренорецепторов в клетках атриовентрикулярного узла ускоряются фазы 0 и 4 потенциала действия - облегчается атриовентрикулярная проводимость и повышается автоматизм.
- ∅ При возбуждении β_1 - адренорецепторов повышается автоматизм волокон Пуркинье.
- ∅ При возбуждении β_1 ,- адренорецепторов юкстагломерулярных клеток почек увеличивается секреция ренина.

Добутамин (добутрекс)

Показания:

∅ Декомпенсация сердечной деятельности
(кратковременное применение).

Побочные эффекты:

∅ Аритмии.

∅ Повышение АД.



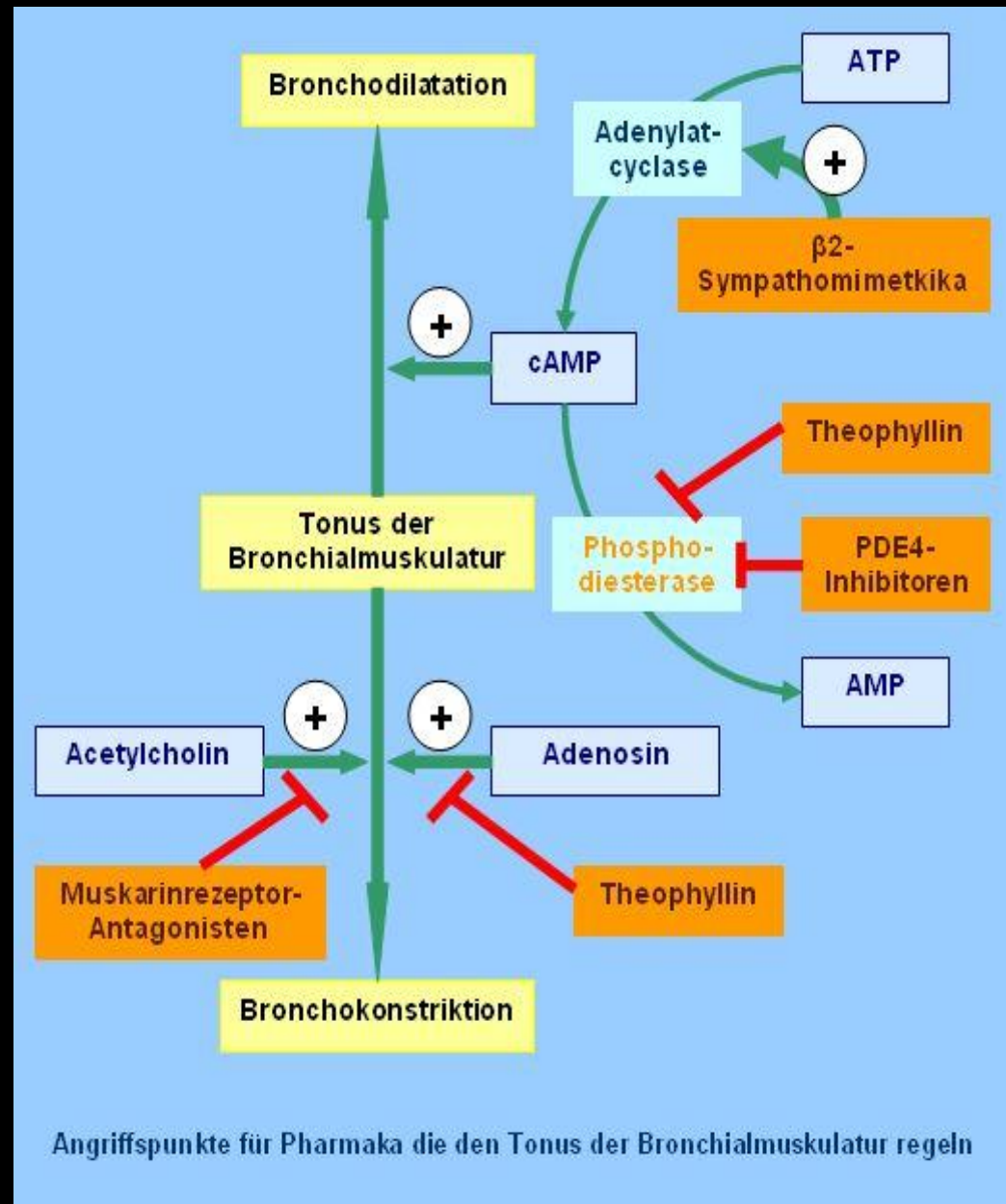
**ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ
ПРЕИМУЩЕСТВЕННО БЕТА-
АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ**

Агонисты β - адренорецепторов

<i>Короткодействующие</i>		
Неселективные ЛП ($\beta_{1,2}$)	Изопреналин (Изадрин)	
	Орципреналин (Алупент, астмопент)	
Селективные ЛП (β_2)	Сальбутамол (Вентолин)	Фенотерол (Беротек, партусистен)
	<i>Пролонгированные</i>	
Селективные ЛП (β_2)	Формотерол (Форадил)	Сальметерол (Серевент)

Агонисты β_2 - адренорецепторов

- ⊘ Учитывая ряд побочных эффектов, связанных с возбуждением бета-1-адренорецепторов сердца, особенно неприятным из которых является тахикардия, возникающая при купировании приступов бронхиальной астмы, были синтезированы препараты с преимущественным влиянием на бета-2-адренорецепторы.
- ⊘ В настоящее время таких препаратов довольно много, они объединены в группу селективных бета-2-адреномиметиков.



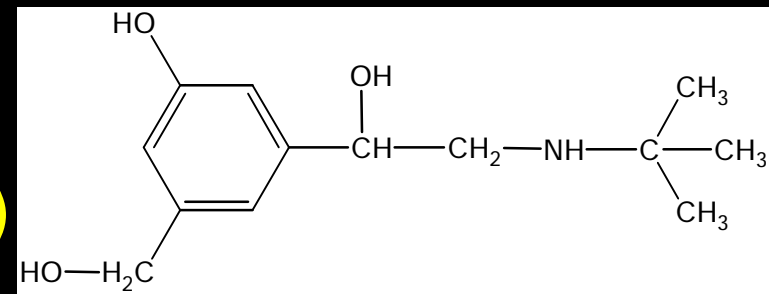
Агонисты β_2 - адренорецепторов

∅ Сальбутамол (вентолин): **Salbutamol, syn. Ventolin**

Формы выпуска:

∅ аэрозоль 10 мл (200 доз)

∅ табл. по 0,002 и 0,004



Сальбутамол (вентолин)

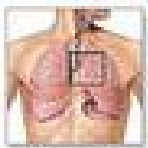
- ∅ Возбуждает преимущественно β_2 -адренорецепторы (бронхов, кровеносных сосудов и миометрия), действуя в течении 4-6 часов.
- ∅ Расширяет бронхи;
- ∅ Предотвращает выход гистамина и медленно реагирующей субстанции анафилаксии;



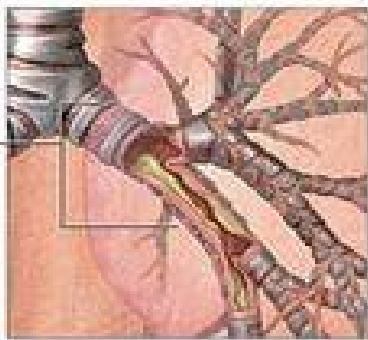
Сальбутамол (вентолин)

Показания:

- ∅ Бронхиальная астма (купирование приступов).
- ∅ Хронический обструктивный бронхит (купирование приступов).
- ∅ Эмфизема легких.



Inflamed primary and secondary bronchi



Acute bronchitis usually results from an infection such as a cold or flu

Агонисты β_2 - адренорецепторов

**Фенотерол (беротек, партусистен):
Phenoterolum, syn. Partusisten**

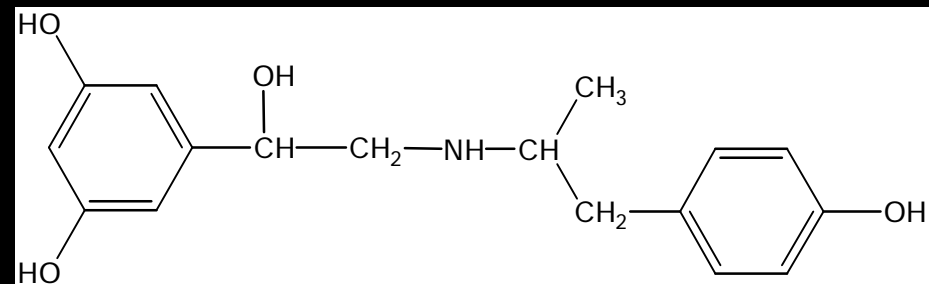


Формы выпуска:

∅ во флаконах по 15 мл, что составляет 300 разовых доз.

∅ табл. по 0,005

∅ используется для внутривенного введения.



Фенотерол (беротек, партусистен)

- ∅ По механизму действия, эффектам и применению сходен с сальбутамолом.
- ∅ Но обладает более выраженным токолитическим эффектом, и поэтому чаще используют при угрозе преждевременных родов.



Фенотерол (беротек, партусистен)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

- ∅ для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционно, внутрь, парентерально);
- ∅ для снижения сократительной активности миометрия (токолитик) с целью профилактики преждевременных родов. Вводят в вену капельно при угрозе выкидыша, преждевременных родах и плацентарной недостаточности. Доза препарата для токолитического эффекта более высокие, чем для расширения бронхов. Прием фенотерола является более безопасным по сравнению с другими токолитиками, так как его метаболиты не способны проникать через плаценту.

Беродуал Н

- ∅ Комбинированный препарат, содержащий М-холиноблокатор и b2-агонист.
- ∅ Потенцированный бронхорасширяющий эффект, превосходящий по силе и продолжительности действия монокомпонентные препараты.
- ∅ Возможность применения у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.
- ∅ Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика.
- ∅ Расширенный спектр применения БА и ХОБЛ либо их сочетание у одного больного.
- ∅ Беродуал Н-ДАИ 200 доз.
- ∅ Режим дозирования: 2 дозы 3 раза в день.



Пролонгированные агонисты β_2 - адренорецепторов



- ∅ Существуют препараты длительного действия: сальметерол (серевент), формотерол (форадил).
- ∅ Эффект этих препаратов длиться от 8 до 12 часов.
- ∅ Селективность указанных препаратов не абсолютна, поэтому слово "селективные" пишут в кавычках.




Фармакологическая и клиническая характеристика некоторых β_2 -адреностимуляторов

Параметр ЛС	Сальбутамол	Формотерол	Сальметерол
Селективность, по отношению к β -адренорецепторам	Достаточно высокая	Высокая	Очень высокая
Аффинность, по отношению к β -адренорецепторам	Высокая	Высокая	Высокая
Начало бронхолитического действия, мин	<4	1-3	10
Максимум бронхолитического действия	30 мин	2ч	2-4ч
Продолжительность бронхолитического действия, ч	4-6	8-10	12
Растворимость в липидах	Низкая	Умеренная	Высокая

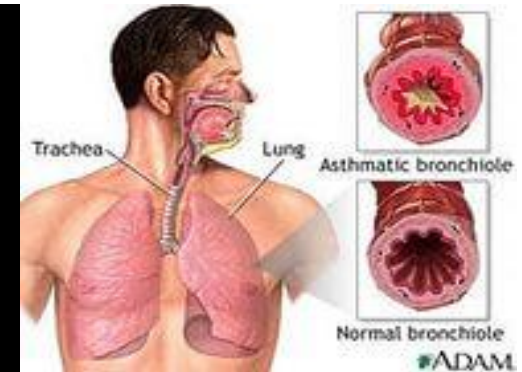
Уровень доказательности использования агонистов при приступах бронхиальной астмы

Уровень доказательности рекомендаций	Рекомендации
<p data-bbox="383 464 421 504">A</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="622 464 2029 624">Ø При приступах бронхиальной астмы ингаляционное назначение β_2-агонистов более предпочтительное, чем внутривенное.<li data-bbox="622 639 2029 743">Ø Комбинация β_2-агонистов и M – холинолитиков более эффективна, чем применение этих средств по отдельности.<li data-bbox="622 759 2029 911">Ø Назначение β_2-агонистов в виде дозированных аэрозолей со спейсером и небулайзером демонстрирует одинаковую эффективность.
<p data-bbox="383 948 421 987">B</p>	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="622 948 2029 1107">Ø Частые ингаляции β_2-агонистов более эффективны, чем их назначение через длительные интервалы времени в одинаковой суммарной дозе.
<p data-bbox="383 1139 421 1179">C</p>	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="622 1139 2029 1299">Ø Адреналин может применяться в некоторых случаях тяжелых обострений бронхиальной астмы еще до назначения больному β_2-агонистов.<li data-bbox="622 1315 2029 1474">Ø Комбинация внутривенных инъекций магнезии с ингаляциями β_2-агонистов более эффективна, чем назначение только β_2-агонистов.

Рекомендации по применению β_2 -агонистов при стабильном течении бронхиальной астмы

Уровень доказательности	Рекомендации
<p data-bbox="398 391 436 427">A</p> 	<p data-bbox="645 391 2011 550">⊘ β_2-агонисты короткого действия не должны рекомендоваться для применения в качестве базисной терапии астмы.</p> <p data-bbox="645 566 2011 726">⊘ Наличие у больного потребности в ежедневном приеме β_2-агонистов является показанием к назначению противовоспалительной терапии.</p> <p data-bbox="645 742 2011 901">⊘ На фоне применения β_2-агонистов длительного действия должен быть продолжен прием β_2-агонистов короткого действия для контроля за симптомами бронхиальной астмы.</p>
<p data-bbox="398 930 436 967">B</p>	<p data-bbox="645 930 2011 1153">⊘ Не рекомендуется применять β_2-агонисты длительного действия для купирования острых приступов астмы и применять эти лекарственные средства в отсутствие противовоспалительной терапии.</p>
<p data-bbox="398 1184 436 1220">C</p>	<p data-bbox="645 1184 2011 1343">⊘ Пероральные β_2-агонисты следует рассматривать, как препараты второго ряда по отношению к ингаляционным бронхолитикам.</p>

Агонисты β - адренорецепторов



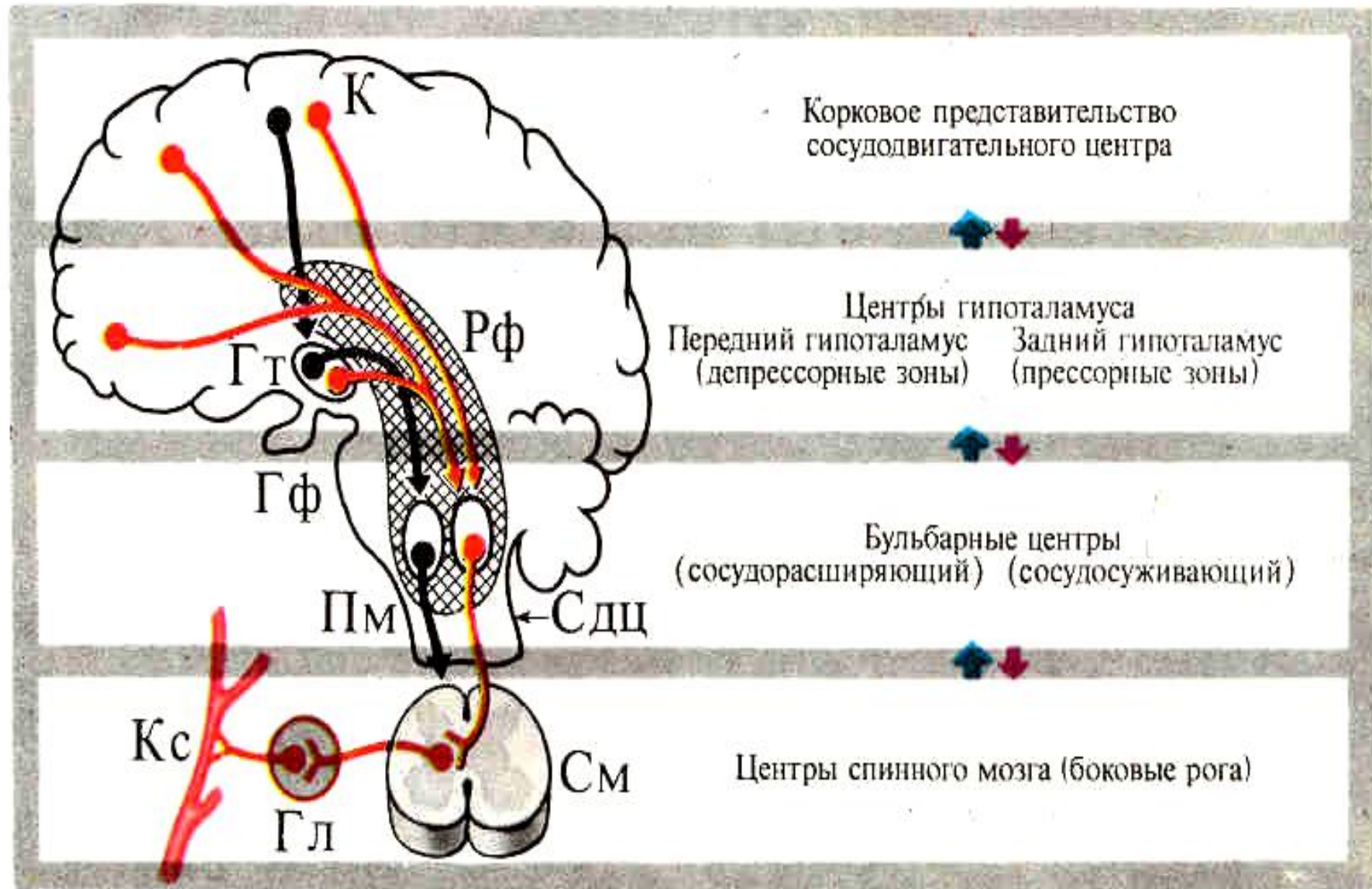
Все β -адреномиметики противопоказаны при:

- ∅ тиреотоксикозе,
- ∅ артериальной гипертензии,
- ∅ атеросклерозе,
- ∅ ИБС,
- ∅ аритмии,
- ∅ СН,
- ∅ сахарном диабете.



Антигипертензивные препараты центрального действия

Компоненты сосудодвигательного центра



Центральные антигипертензивные препараты

Активаторы α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов	Селективные активаторы I_1 -имидазолиновых рецепторов
<ul style="list-style-type: none">Ø Клонидин (клофелин)Ø Метилдопа (метилдофа, допегит, альдомет)	<ul style="list-style-type: none">Ø Моксонидин (ЦИНТ, физиотенз)Ø Рилменидин (альбарел)

Основной механизм гипотензивного действия:

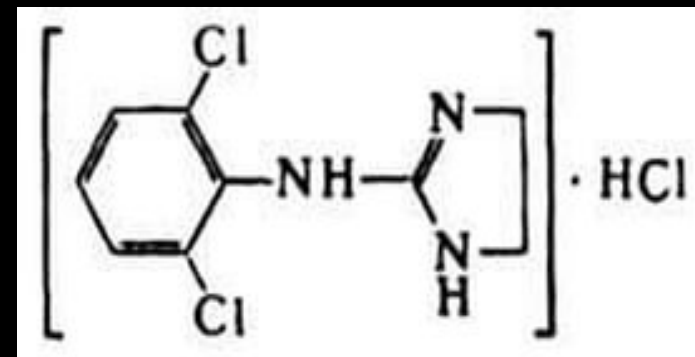
- ∅ **Понижение тонуса сосудодвигательного центра вследствие активации тормозных центров промежуточного мозга.**

Дополнительные положительные эффекты:

- ∅ **Регрессия гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии.**

Клонидин (клофелин, гемитон)

Ø Случайно была обнаружена его выраженная способность снижать артериальное давление, связанная со стимуляцией α_2 -адренорецепторов и имидазолиновых I_1 -рецепторов в продолговатом мозге.



Клонидин (клофелин, гемитон)

Эффекты

Центральный гипотензивный эффект

∅ Тормозит выброс катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, из окончаний симпатических волокон, иннервирующих сердце (урежает ЧСС, снижает сердечный выброс), уменьшает секрецию ренина в почках, увеличивает диурез - что также способствует понижению АД.

Клонидин (клофелин, гемит



Эффекты

- Ø Оказывает седативный эффект за счет центрального действия (возбуждение α_2 -адренорецепторов ЦНС, что приводит к снижению освобождения ацетилхолина, норадреналина, дофамина, глутаминовой и аспарагиновой аминокислот).
- Ø Снижение внутриглазного давления
- Ø Оказывает также седативное, анальгетическое действие, потенцирует действие этилового спирта, уменьшает абстинентный синдром при зависимости к опиоидам.

Клонидин (клофелин, гемитон)

- ∅ При приеме внутрь латентный период препарата – 30-60 минут, при внутривенном введении – 3-6 минут.
- ∅ При энтеральном применении длительность действия препарата варьирует от 2 до 24 часов.
- ∅ При внутривенном введении лекарства гипотензивному действию может предшествовать кратковременное повышение артериального давления из-за стимуляции внесинаптических α_2 -адренорецепторов сосудов.



Клонидин (клофелин, гемитон)

Побочные эффекты:

- ∅ Сухость слизистых оболочек полости рта.
- ∅ Сонливость.
- ∅ Запоры.
- ∅ Импотенция.
- ∅ Выраженный синдром отмены.
- ∅ Эффект первой дозы.
- ∅ Привыкание.



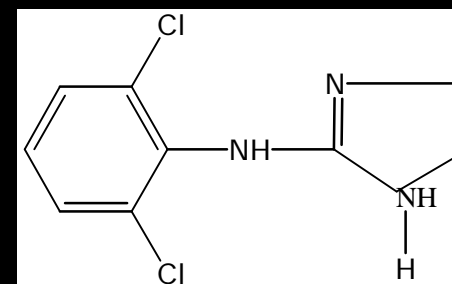
Клонидин (клофелин, гемитон)



Применение

- ∅ Лечение гипертонической болезни ? (0,000075 г внутрь 2-4 р/сут), эффект через 1-2 час до 6-8 часов.
- ∅ При кризах внутривенно 0,05 мл 0,01% раствора в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия, вводят в течение 3-5 мин. Или прием таблетки под язык. Эффект через 5 мин, максимум через 15 минут, до 4-8 часов.
- ∅ Обезболивание в хирургической практике (реже)
- ∅ Глаукома 0,25% р-р
- ∅ Клонидин может быть эффективен для профилактики мигрени, для уменьшения абстиненции при лекарственной зависимости к опиоидам.

Клонидин (клофелин): Clonidine, syn. Clorhelinum



Формы выпуска:

∅ табл. по 0,000075 и 0,00015

∅ амп. 0,1% - 1 мл

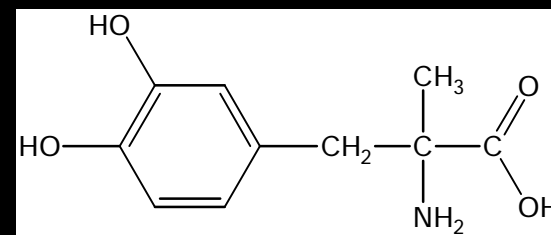
∅ глазные капли 0,25 и 0,5% - 1,5 мл



Rp: Clonidine 0,000075 (0,00015)
D.t.d. N. 50 in tab.
S. По 1 таблетке под язык для купирования гипертонического криза



Метилдопа (допегит, альфадопа, допанол): Methyldopa



Формы выпуска:

∅табл. по 0,25



Метилдопа (допегит)

∅ Метилдопа (допегит) превращается в α -метил-норадреналин, который является стимулятором центральных α_2 -адренорецепторов.



Метилдопа (допегит, альфадопа, допанол)

- ∅ По химической структуре это вещество близко к одному из промежуточных продуктов синтеза норадреналина – диоксифенилаланину (ДОФА).
- ∅ Этот препарат способен вступать в конкурентные отношения с ДОФА за фермент, который обеспечивает декарбоксилирование последнего и его переход в дофамин.
- ∅ Таким образом, синтез норадреналина задерживается на одной из начальных стадий. Концентрация дофамина и норадреналина в ЦНС и периферических структурах снижается.

Метилдопа (допегит, альфадопа, допанол)

- ∅ Кроме того, метилдопа способна захватываться депонирующими гранулами и вытеснять оттуда норадреналин, запасы которого в симпатических окончаниях уменьшаются.**
- ∅ Сейчас установлено, что образующийся из метилдопы метилнорадреналин может выполнять роль селективного альфа₂-адреномиметика аналогично клонидину, что и объясняет его центральный антигипертензивный эффект.**

Метилдопа (допегит, альфадопа, допанол)

- Ø Максимальное гипотензивное действие развивается через 4-6 часов, длительность действия препарата – до суток.
- Ø Препарат назначают внутрь по 0, 25 г 3-4 раза в день.
- Ø Обычно используют для лечения артериальной гипертензии у беременных.



Антигипертензивные препараты центрального действия

Группа	Отдельные препараты
<p>Селективные активаторы I₁-имидазолиновых рецепторов</p>	<p>☐ Моксонидин (цинг, физиотенз) – дополнительным механизмом гипотензивного действия является угнетение РААС.</p> <p>☐ Максимальная концентрация препарата в крови регистрируется через 0,5 – 3 часа.</p> <p>☐ Несмотря на короткий период полужизни (около 3 часов), он контролирует артериальное давление в течение суток.</p> <p>☐ Препарат назначается по 0,2-0,4 мг один раз в сутки (утром).</p> <p>☐ Рилменидин (альбарел). Дозирование: от 1 мг 1 раз в день утром до 2 мг в 2 приема</p>



Побочные эффекты центральных гипотензивных средств



Активаторы α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов

- при внезапной отмене препаратов возникает "отдачи";
- эффект «первой дозы»;
- постуральная гипотензия;
- седативное и гипногенное действие;
- замедление скорости психических и физических реакций;
- снижение аппетита и секреции слюнных желез;
- повышенная утомляемость

Селективные активаторы I_1 -имидазолиновых рецепторов

- повышенная утомляемость;
- головные боли, головокружение, нарушение сна;
- сухость во рту



Дофаминомиметики

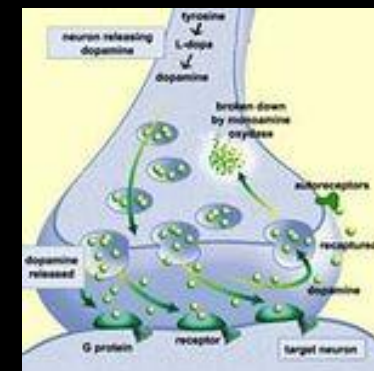
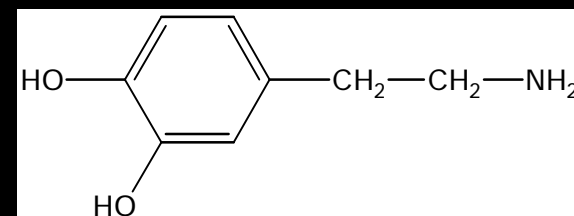
Дофаминомиметики делят на 2 группы:

- ∅ Непрямого действия, влияющие на пресинаптические дофаминовые рецепторы, регулирующие синтез и выделение дофамина и норадреналина (леводопа, мидантан и др.).**
- ∅ Прямого действия, влияющие на постсинаптические дофаминовые рецепторы (дофамин, бромокриптин).**

∅ Дофамин (допамин, допмин): Dorphaminum

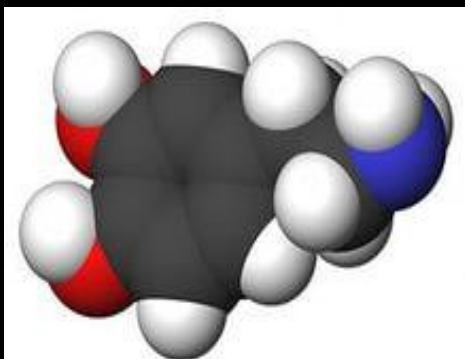
Формы выпуска:

∅ амп. 0,5% и 4% р-р по 5 мл



Дофамин (допамин, допмин)

- ∅ **Действие дофамина** отличается своеобразием и обусловлено как прямым, так и непрямым действием на рецепторы.
- ∅ **Эффект препарата значительно варьирует в зависимости от дозы.**
- ∅ **Дофамин, так же как адреналин и норадреналин, действует непродолжительно (менее 10 минут), его эффект хорошо управляем.**



Дофамин (допамин, допмин)

- ∅ В малых дозах (0,5-2 мкг/кг/мин) дофамин возбуждает периферические дофаминовые рецепторы, вызывая расширение сосудов: мезентериальных, почечных, конечностей, коронарных, - остальные сосуды суживаются.
- ∅ В дозе 3-8 мкг/кг/мин вызывает активацию β_1 -адренорецепторов (путем вытеснения норадреналина из пресинаптических окончаний), что приводит к увеличению силы сердечных сокращений, сердечного выброса. При этом повышается кислородный запрос миокарда и существует опасность возникновения аритмии.
- ∅ В больших дозах (8-20 мкг/кг/мин) в действии дофамина преобладает стимуляция α_1 -адренорецепторов (по-видимому обусловленное непосредственной стимуляцией дофамином данных рецепторов и увеличения уровня норадреналина в пресинаптическом окончании), что вызывает сужение сосудов, подъем артериального давления и спазм сосудов почек.

Дофамин (допамин, допмин)

- ∅ Учитывая особенности действия дофамина на гемодинамику, его предпочтительнее назначать больным, которым требуется и увеличение сердечного выброса, и нормализация почечного кровотока, и повышение артериального давления при отсутствии у них тахикардии и аритмии.
- ∅ Длительность внутривенных инфузий дофамина индивидуальна, но не должна быть больше 2-3 дней, т.к. к этому времени к нему развивается тахифилаксия, и эффект намного снижается.

Дофамин (допамин, допмин)

Показания:

∅ Кардиогенный шок.

∅ Нефросклероз.

∅ Острая почечная недостаточность.



Бромокриптин (парлодел, серокриптин): Bromocriptene

Формы выпуска:

∅ табл. по 0,0025

∅ Агонист дофаминовых рецепторов прямого действия.

∅ Является полусинтетическим производным алкалоида спорыньи (эргокриптина).



Бромокриптин (парлодел, серокриптин): Bromocriptene

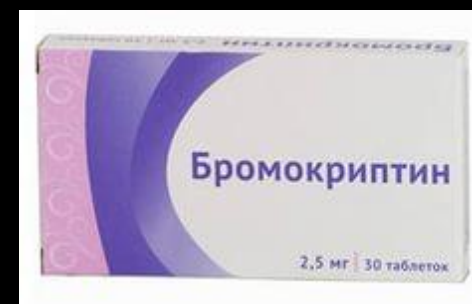


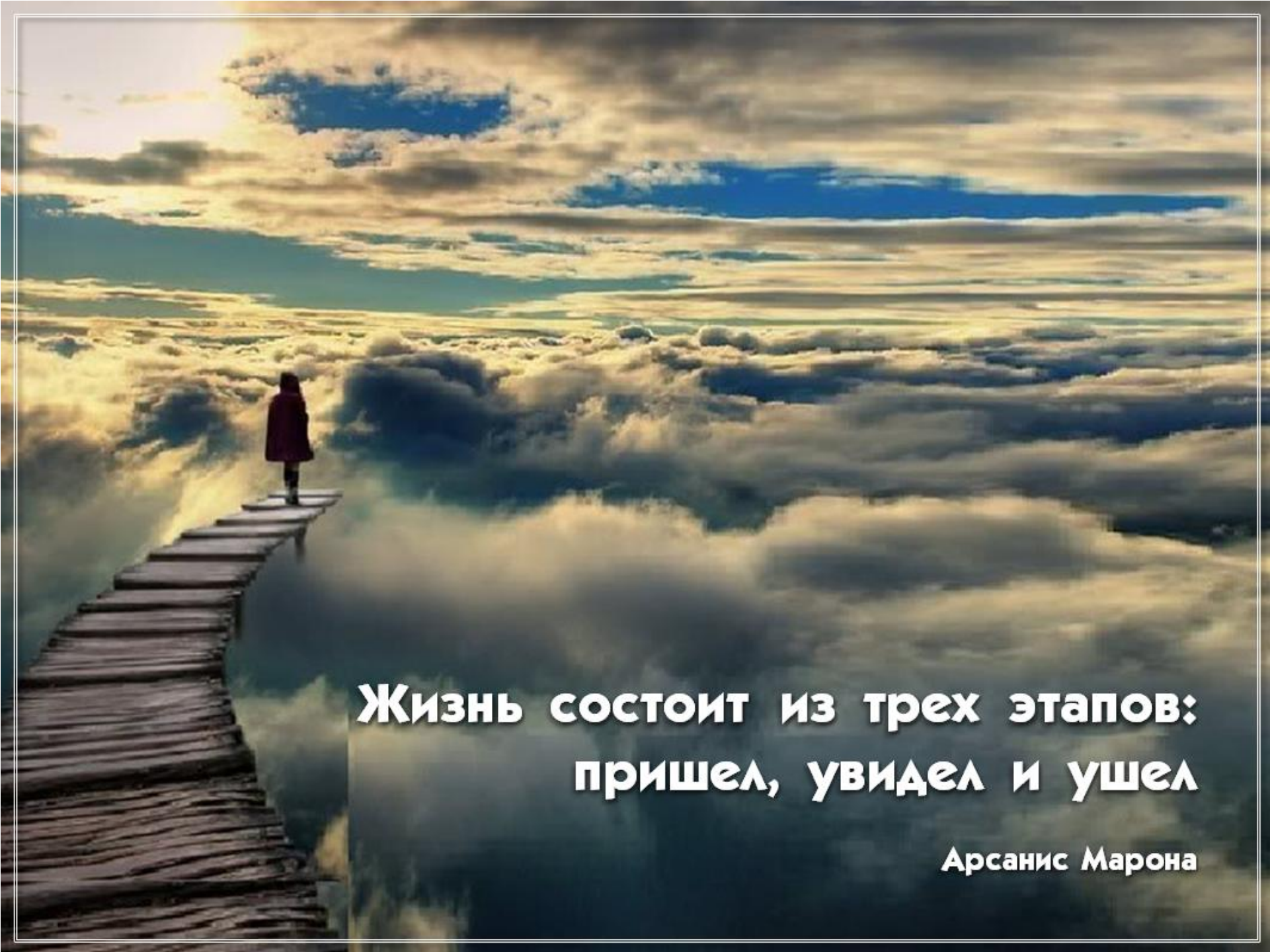
Показания:

- ∅ Гиперпролактинемия у мужчин. Подавление послеродовой лактации.
- ∅ Аменорея, женское бесплодие.
- ∅ Аденома гипофиза, пролактинома. Доброкачественные заболевания молочных желез.
- ∅ Акромегалия.
- ∅ Паркинсонизм (30-40 мг и более в сутки).

Побочные эффекты:

- ∅ Тошнота, рвота.
- ∅ Обмороки.
- ∅ Ортостатическая гипотензия.
- ∅ При применении высоких доз препарата у больных паркинсонизмом могут встречаться сонливость, галлюцинации, спутанность сознания, нарушение зрения, сухость во рту, спазмы икроножных мышц, за брюшной фиброз. Данные побочные реакции дозозависимы.
- ∅ Детям до 15 лет, из-за недостаточного опыта применения препарат не показан.



A person in a dark coat stands on a narrow wooden plank bridge that stretches across a vast sea of clouds. The scene is illuminated by the warm, golden light of a sunset or sunrise, with the sun partially visible in the upper left corner. The clouds are thick and layered, creating a sense of depth and vastness. The overall mood is contemplative and serene.

**Жизнь состоит из трех этапов:
пришел, увидел и ушел**

Арсанис Марона