

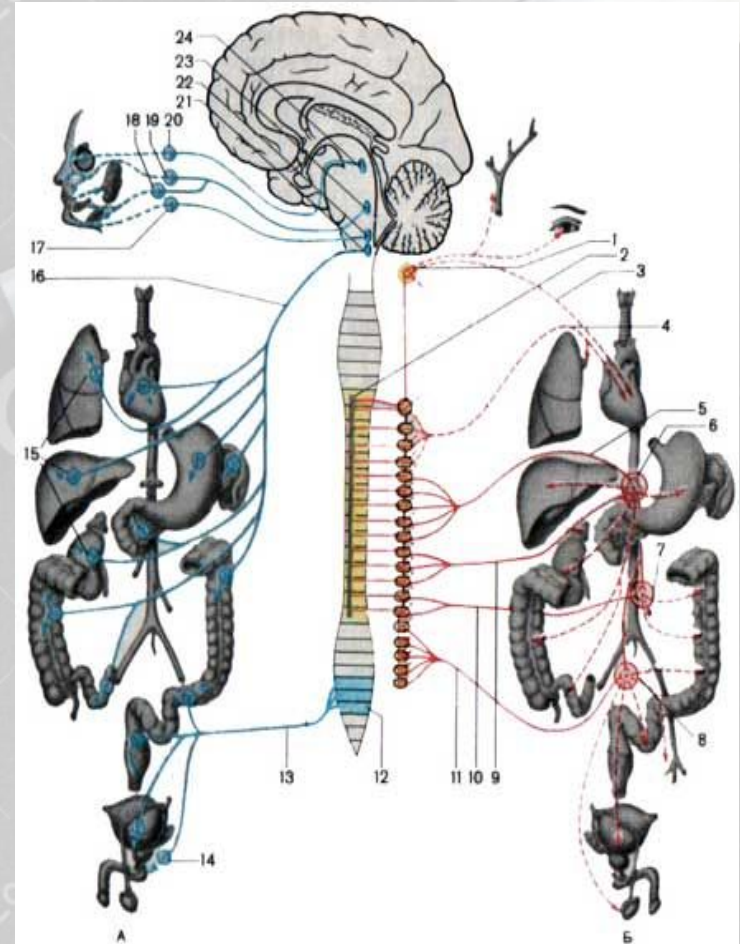
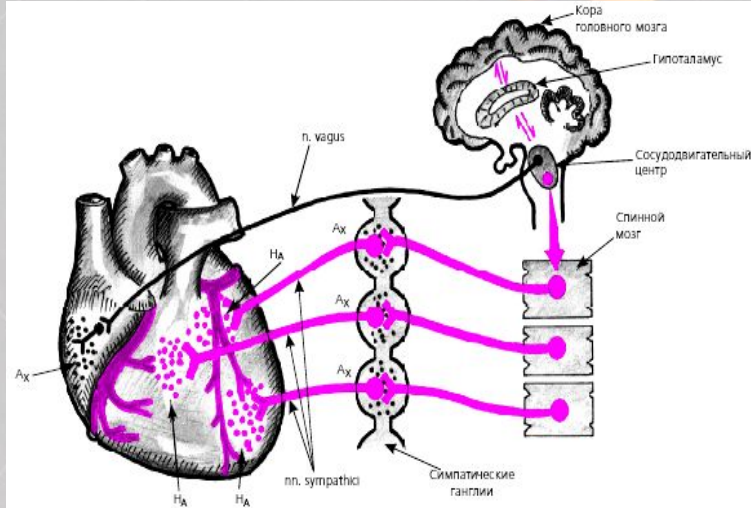
Раздел: ЛС, действующие в области окончания эфферентных нервов

Адренергические средства – ЛС,
действующие в области адренергических
синапсов

Курс «Фармакология»
Лекция 5

Локализация адренорецепторов:

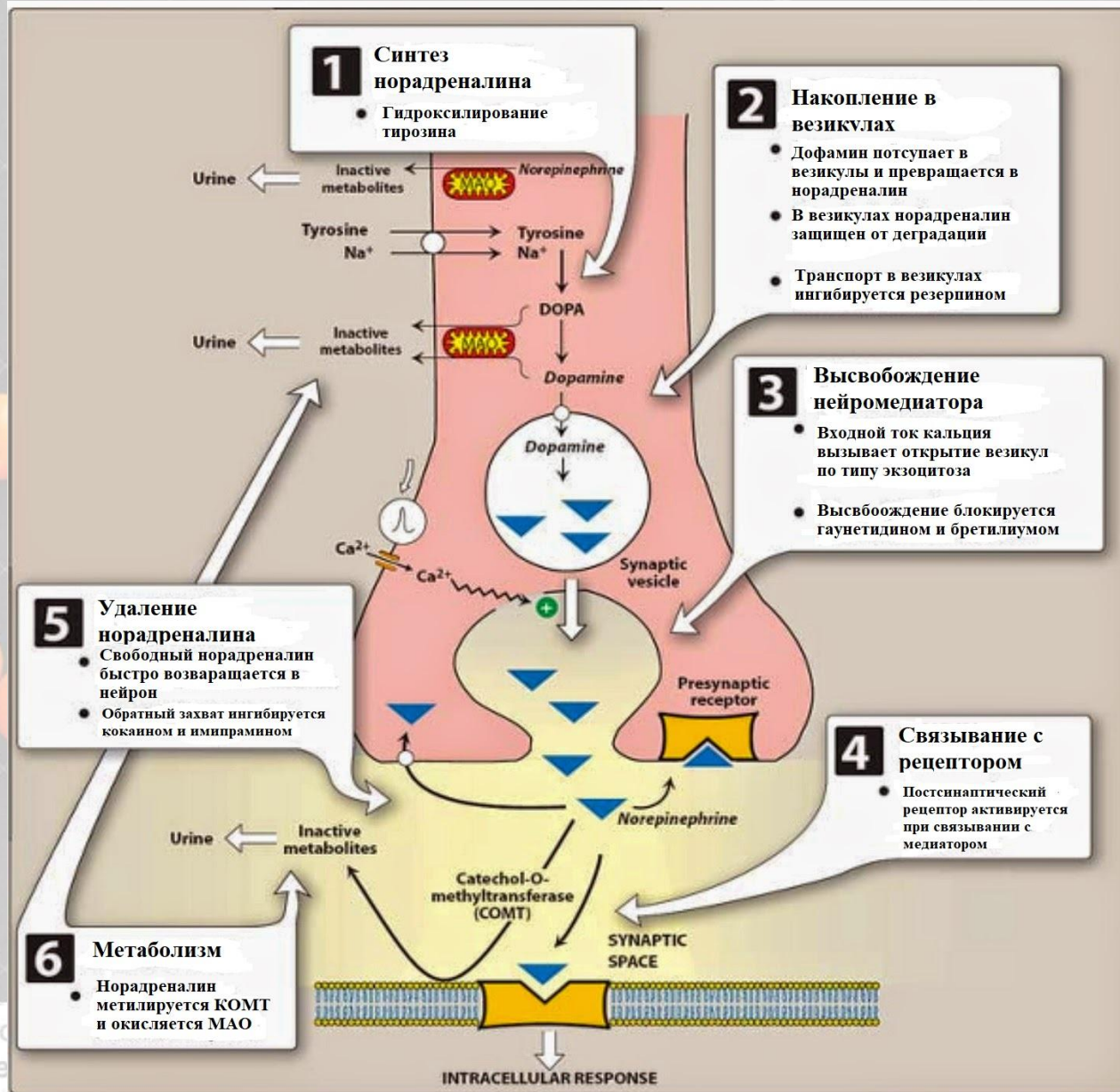
ЦНС; эффекторные клетки, на которых оканчиваются постганглионарные волокна симпатической системы.



Последовательность событий в адренергическом синапсе

1. Синтез норадреналина;
2. Депонирование норадреналина в везикулах;
3. Выброс норадреналина в синаптическую щель посредством экзоцитоза;
4. Диффузия норадреналина к постсинаптической мембране и взаимодействие медиатора с рецепторами на постсинаптической мембране;
5. Формирование потенциала действия или запуск синтеза вторичных мессенжеров и изменение биохимических процессов в эффекторной клетке;
6. Инактивация норадреналина в синаптической щели посредством обратного захвата или разрушения.

Последовательность событий в адренергическом синапсе



Адренергический медиаторный процесс

1. Синтез норадреналина:

Фенилаланин → тирозин → ДОФА → дофамин (поступает в везикулу) → норадренадин в надпочечниках НА → адреналин

* Фенилаланин-4-гидроксилаза

** Тирозин-4,3-гидроксилаза (лимитирующая стадия)

*** ДОФА-декарбоксилаза

**** Дофамин-β-гидроксилаза

***** Фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза

2. Депонирование – КХА:АТФ (4:1) : Mg²⁺: хромогранин

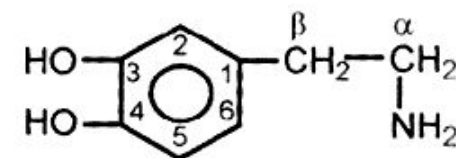
3. Выход в синаптическую щель:

- спонтанный (диффузия свободного НА)

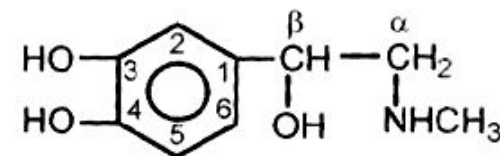
- импульсный (Ca²⁺-зависимый экзоцитоз с АТФ и белком)

4. Взаимодействие с адренергическими рецепторами

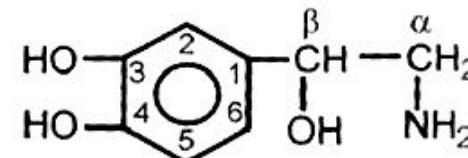
5. Инактивация медиатора



Дофамин



Адреналин



Норадреналин

Катехоламины



Типы адренорецепторов

R.P.Ahlquist (1966):

α и β (альфа и бета)

A.M.Lands (1967):

α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2

Представлены в одних и тех же органах, однако в каждом органе преобладают адренорецепторы одного типа (вида)

α -AP \rightarrow $\text{Na}^+ \uparrow$ $\text{K}^+ \downarrow$ \rightarrow деполяризация мембраны + изменение проницаемости к $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+}$ + ингибирование АЦ-азы.

α_1 -AP гладких мышц сосудов \rightarrow комплекс P-G_q-белок – фосфолипаза C \rightarrow сокращение \rightarrow АД \uparrow

α_1 -AP гладких мышц кишечника \rightarrow расслабление

α_1 -AP радиальных мышц радужки \rightarrow сокращение \rightarrow мидриаз

α_2 -AP гладких мышц сосудов \rightarrow сокращение \rightarrow АД \uparrow
пресинаптические α -AP \rightarrow регуляция выхода НА

α - активация в ЦНС \rightarrow угнетение выхода НА \rightarrow угнетение симп.н.с.

Типы адренорецепторов

β -АР

β -АР → комплекс Р- G_s -белок – АЦ-аза → цАМФ↑

β_1 -АР сердца → +ино-, +хроно-, +дромо-, +батмо-,
↑гликогенолиза

β_1 -АР коронарные сосуды → расширение

β_1 -АР кишечника → расслабление мышц

β_2 -АР гладких мышц бронхов, трахеи → расширение бронхов

β_2 -АР матки, мочевого пузыря → расслабление

β_2 -АР гладких мышц сосудов → расширение артерий ↓АД



Фармакологическая (лекарственная) регуляция адренергического процесса

1. Регуляция биосинтеза норадреналина

а) поступление с пищей или введение Фен или Тир → без эффекта

б) введение ДОФА → активация симпато-адреналовой системы → тахикардия, двигательная активность

в) ингибирование тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы, дофамин-β-гидроксилазы.

2. Регуляция депонирования норадреналина в везикулах: ингибирование → опустошение;

3. Регуляция высвобождения норадреналина в синаптическую щель: стимуляция;

4. Возбуждение адренорецепторов (адреномиметики: избирательные, неизбирательные)

5. Блокирование адренорецепторов (адреноблокаторы, адренолитики: избирательные, неизбирательные);

6. Регуляция ферментной инактивации норадреналина:

а) ингибирование КОМТ

б) ингибирование MAO.

7. Ингибирование обратного захвата норадреналина.

Адреномиметики: α , β -адреномиметики



Эпинефрин (Адреналин) Epinephrini hydrochloridum: амп. 0,1% - 1 мл

Epinephrini hydrotartras: амп. 0,18% - 1 мл; гл.кап. 1% - 10 мл

ФК: внутрь разрушается; применяется п/к, в/м, в/в, местно

Действие кратковременное: от 5 мин (в/в) до 30 мин (п/к); метаболиты выводятся почками

ФД: стимуляция α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -АР

Эффекты:

- кратковременное сужение сосудов (α_1 -, α_2 -АР) кожи, слизистых, органов брюшной полости;
- продолжительное расширение сосудов скелетных мышц (β_2 -АР), \uparrow АД \downarrow АД (2 фазы);
- (+)инотропный, (+)хронотропный, (+)батмотропный эффекты (β_1 -АР) $\rightarrow \uparrow$ УО $\rightarrow \uparrow$ АД; $\rightarrow \uparrow$ О₂
- мидриаз (α_1 -АР радиальных мышц радужки);
- \downarrow внутриглазного давления (снижение продукции и увеличение оттока);
- расслабление гладких мышц бронхов (β_2 -АР);
- повышение тонуса сфинктера мочевого пузыря, гладких мышц предстательной железы (α_1 -АР); - гипогликемия (β_2 -АР гепа

Применение:

Анафилактический шок

Бронхиальная астма (купирование приступа) – п/к

Асистолия (остановка сердца) – в/с

Глаукома (открытоугольная форма) – гл/кап

Гипогликемическая кома – п/к

Комбинации с местными анестетиками для пролонгирования их эффекта

НЭ: \uparrow АД \rightarrow (инсульт). аритмии. ЦНС: головные боли. головокружение. двигательная



Адреномиметики: α , β -адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)

Ephedrine hydrochloridum: наз/кап, амп. 5% – 1 мл, табл. 0,025, табл. для детей 2, 3, 10 мг.

Алк. растений рода *Ephedra* (L-изомер), синтетический – сумма L- и D-изомеров).

Адреналин

ФК: не содержит гидроксильных групп, более устойчив, не метаболизируется М, выводится почками в неизменном виде, время полужизни 3-6-ч.

ФД: стимулирует высвобождение НА из синаптических везикул, возбуждает α - и β -р-р (слабо).

ОЭ: эффекты Адреналина (кардиостимулирующий, сосудосуживающий, гипертензивный, Эфедрин

бронходилатирующий, мидриатический, гипергликемический, ЦНС: стимуляция дыхательного и сосудодвигательного центров, психостимулирующий, повышение работоспособности).

Применение (внутри, п/к, в/м):

Ринит (катаральный, вазомоторный), синусит;

Аллергические реакции (поллиноз, сенная лихорадка, крапивница, сывороточная болезнь (в составе комбинированной терапии));

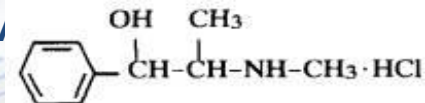
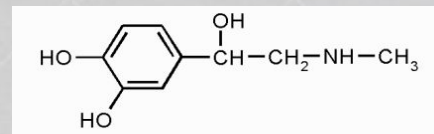
Артериальная гипотензия (коллапс, шок, оперативные вмешательства, травмы, кровопотеря, бактериемия, передозировка ганглиоблокаторов, адреноблокатор

Бронхиальная астма;

Нарколепсия, депрессия, отравления снотворными ЛС и наркотиками;

Кровотече

Диагности



а; асширения зрачка).

Входит в состав:

«Бронхолитин»,

«Солутан», «Теофедрин»



Адреномиметики: α , β -адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)

НЭ: возбуждение, бессонница, анорексия, задержка мочеиспускания, дрожание конечностей.

При повторных введениях, через 10-30 мин прессорное действие снижается, развивается привыкание (тахифилаксия), обусловленное истощением запасов НА в синаптических везикулах.

ПП: гипертоническая болезнь, атеросклероз (стенокардия), расстройства сна. Запрещенный допинг.

Phenaminum (amphetaminum): табл. 0,01

ФД: ЦНС – непрякая стимуляция центр. α - и β -АР, ингибирование MAO, ингибирование reuptake, слабый периферический α - , β -адреномиметик, \uparrow АД.

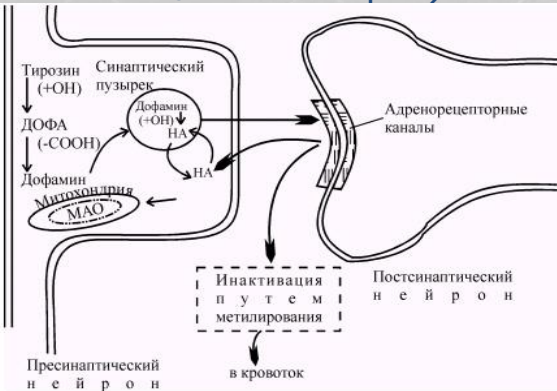
Показания: психостимулятор. Много НЭ: гипертензия, перевозбуждение, апатия, развитие пристрастия.

Адреномиметики: α , β -адреномиметики

Норэпинефрин (норадреналин) Norepinephrini hydrotartras: амп. 0,2% - 1 мл.

ФК: внутрь не эффективен (разрушается), п/к и в/м → спазма сосудов в месте инъекции и вероятен некроз ткани. Вводят чаще в/в капельно. Быстро инактивируется MAO, КОМТ. Метаболиты и сам НА выводятся почками.

ФД: возбуждение α_1 -, α_2 -АР сосудов и β_1 -АР сердца; β_2 -АР малочувствительны к НА.



Основные эффекты: сильное, но непродолжительное (несколько минут) \uparrow АД (без последующего снижения АД, но с рефлекторной брадикардией). Стимуляция β_1 -АР ведет к увеличению ударного объема, но без увеличения минутного объема сердца.

Применение: при остром снижении АД (травмы, отравления, хирургические вмешательства → угнетение сосудодвигательного центра).

НЖ: аритмии, головная боль, нарушение дыхания.

ПП: сердечная слабость (кардиогенный шок!), выраженный атеросклероз, а-в блокада.

Адреномиметики: α-адреномиметики

α₁-адреномиметики – ЛС, возбуждающие α₁-АР на постсинаптических мембранах эффекторных клеток органов с симпатической иннервацией (гладкие мышцы сосудов (артериол), радиальные мышцы радужки, гладкие мышцы сфинктера мочевого пузыря, уретры и предстательной железы) → сокращение мышц → ↑АД, мидриаз, задержка мочеиспускания.

Фенилэфрин (мезатон) - *Phenylephrini hydrochloridum (Mesatonum)*: амп. 1%-1 мл.

ФК: не инактивируется КОМТ.

Повышает АД менее резко, но действует более длительно, чем А и НА. Сердечный выброс не увеличивается.

Применение: для повышения артериального давления при коллапсе и гипотензии, связанных с понижением

сосудистого тонуса (но не при первичной сердечной слабости), при время операций, при интоксикациях, инфекционных заболеваниях, гипотонической для сужения

сосудов и уменьшения воспалительных явлений при вазомоторном и сенном насморке, конъюнктивитах и т. п.;

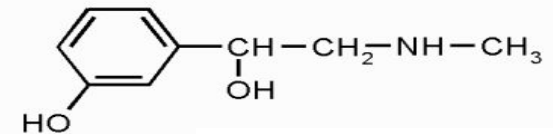
как заменитель адреналина в растворах анестетиков; для расширения зрачка (4-паралич аккомодации).

Ирифрин – гл. кап. мезатона.

Виброцил – мезатон с диметинденом (H₁-блокатор) лечение ринита.

НЭ: высокое АД, головные боли, головокружение, брадикардия, нарушение мочеиспускания.

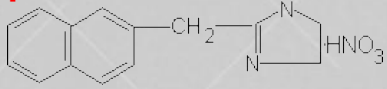
ПП: гипертоническая болезнь, стенокардия, спазмы сосудов, закрытоугольная глаукома



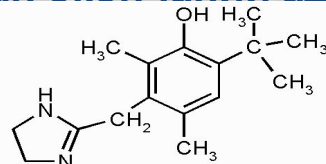
Адреномиметики: α -адреномиметики

α_2 -адреномиметики – ЛС, возбуждающие внесинаптические α_2 -АР сосудов (сокращение) и пресинаптических мембран окончаний адренергических нервов.

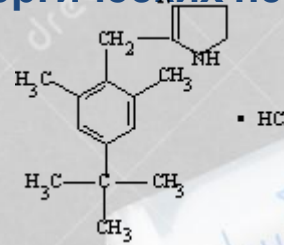
Производные имидазолин



нафазолина нитрат



Оксиметазолин



Ксилометазолин

Тетризолин

Введение в нос → сужение сосудов слизистой носовой полости, уменьшение отека слизистой, улучшение оттока из околоносовых пазух, уменьшение притока крови к венозным синусам, облегчение носового дыхания.

Применение: ринит (капли, спреи, эмульсии), ОРВИ с явлениями ринита, синусит, ларингит, полиноз; средний отит (для уменьшения отека слизистой оболочки носоглотки). Подготовка больного к



...сия 0,1% -1 мл, флакон-капельница 0,05% и 0,1% -10 мл, спрей

Адреномиметики: α-адреномиметики

Ксилометазолин (галазолин): фл. 0,05% (для детей) и 0,1% - 10 мл.



Оксиметазолин (назол):
аэрозоль фл. 20 и 30 мл (в 1 мл - 500 мкг),
гл. кап. 10 мл (в 1 мл - 250 мкг),
наз. кап. фл. 10 мл (в 1 мл - 250 и 500 мкг),
наз. кап. фл.-капельница 5 мл (в 1 мл - 100 мкг)



Адреномиметики: α -адреномиметики

Тетризолин (тизин):

гл. кап. фл. 8 мл, 15 мл и
флакон-капельница 10 мл (в 1 мл 500 мкг),
наз. капли фл. 15 мл (в 1 мл - 1 г),
наз. кап. детей фл. 15 мл (в 1 мл - 500 мг).



Топические назальные деконгестанты



Адреномиметики: α -адреномиметики

НЭ: При частом и/или длительном применении

- раздражение и/или сухость слизистой носоглотки,
- жжение и парестезии слизистой оболочки полости носа, чиханье, гиперсекреция слизистой оболочки полости носа.
- Редко - отек слизистой оболочки полости носа, сердцебиение, тахикардия, аритмии, повышение артериального давления, головная боль, рвота, бессонница, нарушение зрения; депрессия (при длительном применении в высоких дозах).
- Резистентность развивается в течение 3-5 дней.

III: гиперчувствительность, артериальная гипертензия, тахикардия, выраженный атеросклероз, глаукома, атрофический ринит, хирургические вмешательства на мозговых оболочках (в анамнезе).



Адреномиметики: α_2 -адреномиметики

α_2 -адреномиметики, возбуждающие АР пресинаптических мембран адренергических нервов.

Клонидин (клофеллин)

Гуанфацин

Метилдопа (пролекарство)

Тизанидин

ФД: 1 стимуляция α_2 -АР нейронов солитарного тракта продолговатого мозга → активация

центральных нейронов n.vagus и угнетение активности нейронов сосудо-двигательного центра →

(-)инотропный эффект, (-) хронотропный эффект, дилатация кровеносных сосудов → ↓АД

2. стимуляция пресинаптических α_2 -АР адренергических нейронов → подавление высвобождения НА в синаптическую щель → снижение влияния симпатических нервов на сердце

и сосуды → ↓АД.

3. клонидин потенцирует действие алкоголя, вызывает седативный эффект, облегчает

абстинентный синдром при опиоидной зависимости.

4. клонидин снижает продукцию внутриглазной жидкости и облегчает ее отток.

5. тизанидин стимулирует α_2 -АР нейронов спинного мозга → подавляет высвобождение

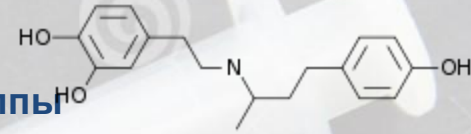
возбуждающих аминокислот-медиаторов → снижение тонуса скелетных мышц

(миорелаксанта́ный эффект).

Применение: гипертоническая болезнь, гипертонический криз для клонидина -

Адреномиметики: β_1 -адреномиметики

Добутамин (Dobutaminum, Dobutrex, Inotrex) (4-[2-пара-Оксифенил)-1-метилпропил]-3,4-диоксифенилэтиламин (гидрохлорид). По химической структуре является катехоламином и наиболее близок к дофамину, от которого отличается тем, что один атом водорода аминогруппы замещен на пара-оксифенилметилпропильный радикал.



ФД: стимуляция β_1 -АР \rightarrow (+) инотропный эффект; действует непосредственно на рецепторы (этим отличается от дофамина, который вытесняет НА из депо. Не влияет на АР сосудов. Мало влияет на автоматизм желудочков, обладает слабым хронотропным действием, поэтому меньше (по сравнению с др. КХА) риск развития аритмий.

В отличие от ДА не вызывает расширения сосудов почек, но из-за усиления сердечного выброса улучшает перфузию почек и усиливает диурез у больных с заболеваниями сердца. В связи с инотропным эффектом увеличивает коронарный кровоток. ОПСС несколько уменьшается.

Применение: как кардиотоническое ЛС при необходимости кратковременно усилить сокращение миокарда: при декомпенсации сердечной деятельности, связанной с органическими заболеваниями, хирургическими вмешательствами на сердце. Применяют только у взрослых (отсутствует

Вводят в/в со

скоростью от 2,5 до 10 мкг/кг в мин. Разводят в стерильной воде для инъекций или в 5% р-ре



Адреномиметики: β_2 -адреномиметики

ФД: стимуляция β_2 -АР бронхов (бронхиол), кровеносных сосудов и миометрия.

Ингибирование

Высвобождения из тучных клеток гистамина, лейкотриенов, ПГ D₂.

(противовоспалительный

эффект). Снижение сопротивления в дыхательных путях, увеличение ЖЕЛ, стимуляция секреции

слизи, активирование функции мерцательного эпителия; снижение уровня K⁺ в плазме, гипергликемия, липолитический эффект. В терапевтических дозах не оказывают

отрицательного

влияния на сердечно-сосудистую систему, не повышают АД. Вызывают расширение

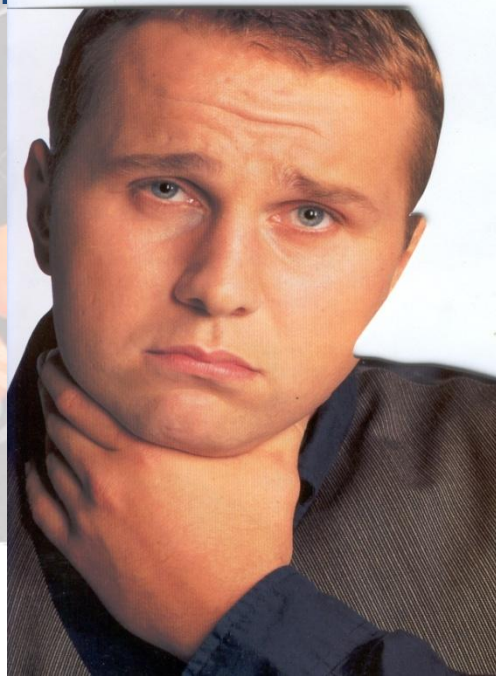
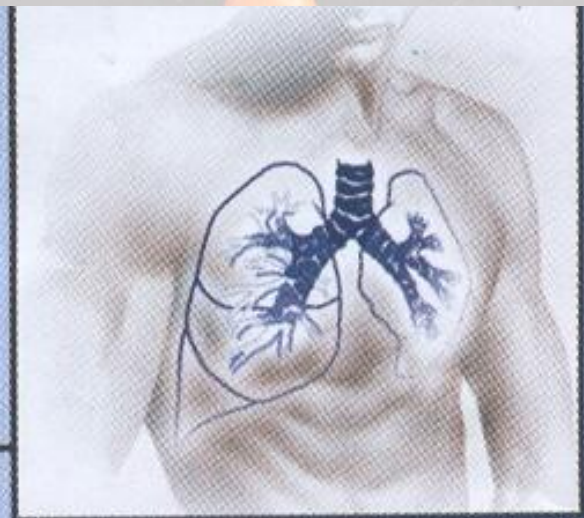
коронарных

артерий.

Показания: бронхоспастический синдром, бронхиальная астма, ХОБЛ (в т.ч.

хронический бронхит,

эмфизема легких).



Адреномиметики: β_2 -адреномиметики

Сальбутамол (Salbutamolum, Ventolin) (2-трет-бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметил-фенил)-этанол:

табл. 0,002 и 0,004, аэр.балл. (доз. клапан) 10 мл (200 доз по 0,1 мг мелкодисперсных частиц ок. 5 мкм); **начало – 5 мин, макс. – 30-90 мин, продолжительность действия – 3-6 ч.**

Фенотерол (Fenoterolum, Verotec) 1-(3,5-Диоксифенил)-2-(пара-окси-а-метил-фенетиламино)-

этанол (гидробромид): аэр. балл. 15 мл (300 доз по 0,2 мг). По одному вдоху 2-3 р/день. начало – 5 мин, макс. – 30-90 мин, продолжительность действия – 3-6 ч.

Комбинация беротека с ипратропиумом = «беродуал»; с кромолин-натрием = «дитек».

Гексопреналин (Hexoprenalinum): аэр. балл. 15 мл (400 доз по 0,2 мг), табл. 0,0005, амп. 0,25%-2 мл для в/в, сироп (для детей) во флаконах по 150 мл (0,125 мг в 1 мерной ложке (5 мл).

Салметерол (Salmeterol): аэр. балл. 15 мл (1 доза - 25 мкг или 50 мкг – 2 р/сут).

начало – 10-20 мин, макс. – 3-4 ч, продолжительность действия – 12 ч. (только для профилактики; ночной).

Формотерол: пор. д/инг в капс.; начало – 1-3 мин, продолжительность действия – 12 ч. (ночной)

Тербуталин: аэр. балл., табл. 0,0025, апм. 0,05%-1 мл. начало – 5 мин, макс. – 30-90 мин, продолжительность действия – 3-6 ч.

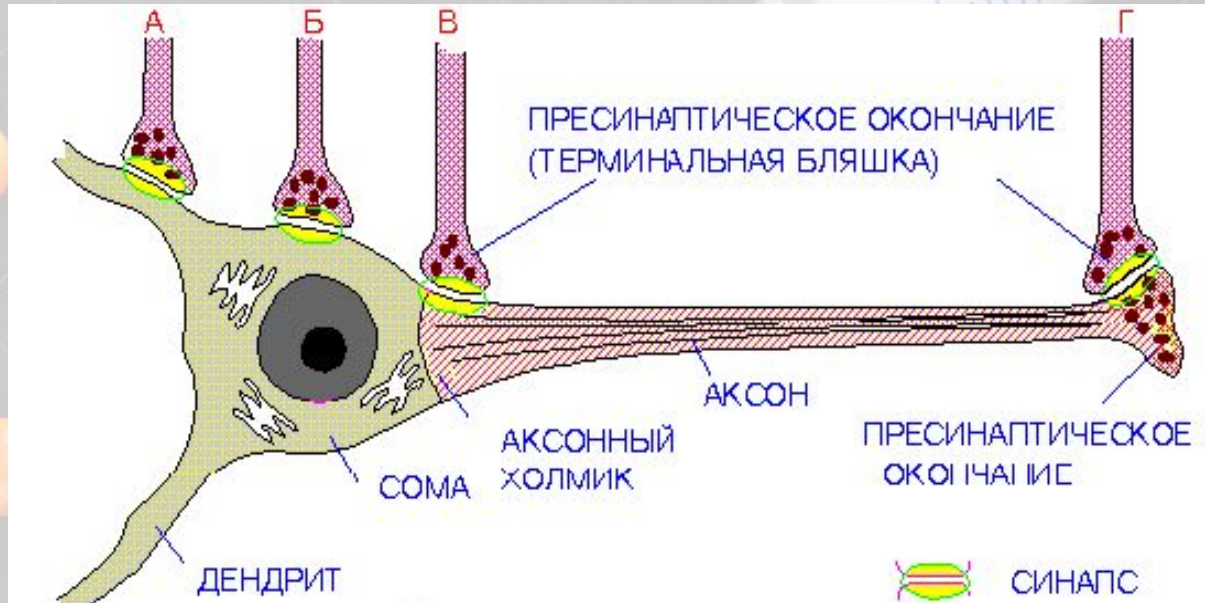
НЭ: Тремор (дрожание конечностей вследствие стимуляции β_2 -АР скелетных мышц), снижение диастолического



Антиадренергические ЛС

ЛС, предупреждающие или снимающие эффект раздражения адренергических (симпатических) нервов

- 2 группы:
1. Воздействие на уровне рецепторов постсинаптической мембраны – адреноблокаторы (адренолитики) конкурентного и неконкурентного типа действия, препятствуют взаимодействию НА и А с АР; избирательные и неизбирательные;
 2. Влияние на уровне синаптических везикул и пресинаптической мембраны (симпатолитики) – исторически первые антиадренергические средства.



Синапсы на нейроне. А Аксо-дендритный синапс.

Б Аксо-соматический синапс.

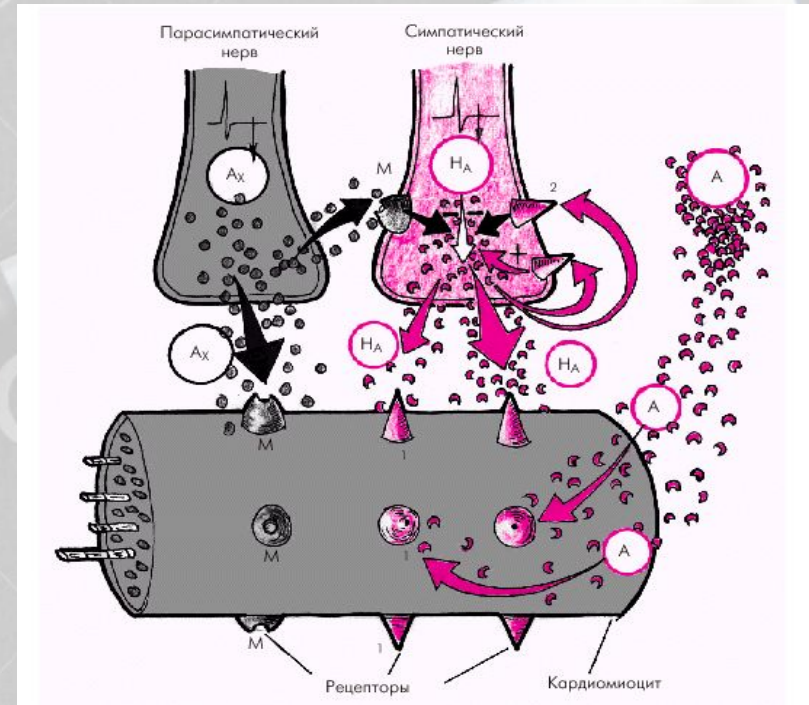
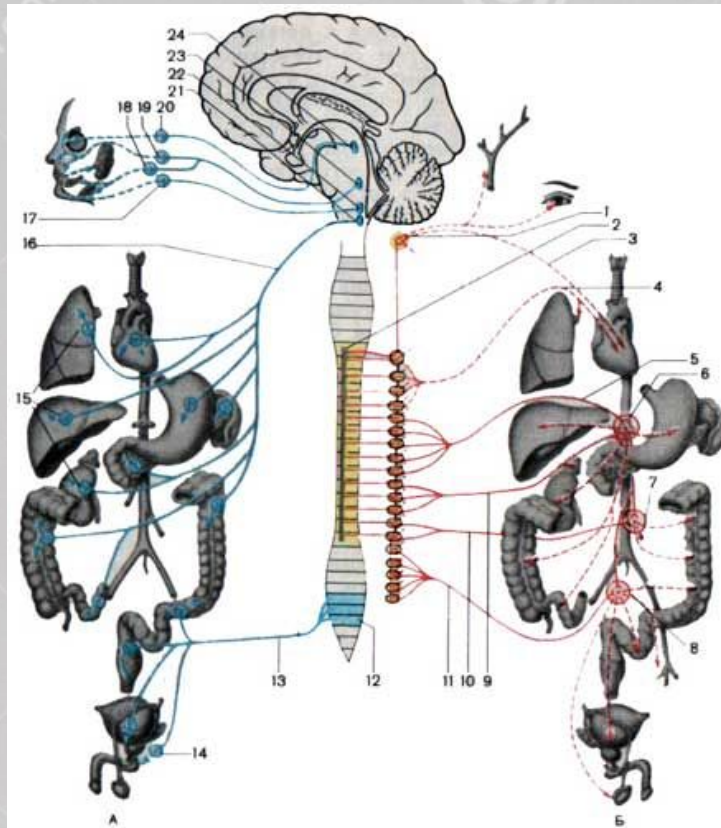
В Проксимальный аксо-аксонный синапс - обычно тормозной

Г дистальный аксо-аксонный синапс, который всегда бывает

тормозным (пресинаптическое торможение).

(Schmidt R.F., Thews G., "Human Physiology", 1989.)

Адреноблокаторы препятствуют взаимодействию НА и А с адренорецепторами (α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2)

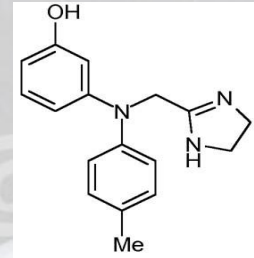


- А) подавление эффектов симпатических нервов (норадреналин)**
Б) подавление эффектов адреналина надпочечников

Адреноблокаторы – препятствуют взаимодействию НА и А с

адренорецепторами (α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2)

α_1 -, α_2 -Адреноблокаторы (синтетические):



Фентоламин (Phentolamini hydrochloridum):

2-[N-пара-толил-N-(мета-оксифенил)-аминометил]-имидазолина гидрохлорид: табл. 0,025. Продолжительность действия 6-8 ч.

ФД: блок постсинаптических α_1 - и внесинаптических и пресинаптических α_2 -АР → расширение сосудов → ↓ АД и

ВД (рефлекторная тахикардия + усиление высвобождения НА из симпатических нервов → активация β_1 -АР сердца

→ тахикардия; активация α_1 -АР сосудов → уменьшение сосудорасширяющего действия фентоламина);

расширению периферических сосудов, особенно артериол и прекапилляров, улучшению кровоснабжения мышц, кожи, слизистых оболочек.

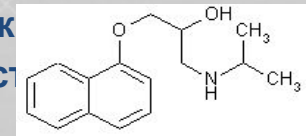
Применение: при расстройствах периферического кровообращения (болезнь Рейно, эндартериит, акроцианоз, начальные стадии атеросклеротической гангрены); лечение трофических язв конечностей, вяло заживающих

ран, пролежней, отморожений; феохромоцитома; амп. → в/в при гипертоническом кризе

НЭ: тахикардия, головокружение, покраснение и зуд кожи, набухание и отек слизистых (заложенность),

иногда тошнота и рвота, понос (усиление выделения АХ после блокады пресинаптических α_2 -АР), ортостатический коллапс (расширение вен).

ПП: артериальная гипотензия, стенокардия, состояние после инфаркта миокарда.



Феноксифензамин:

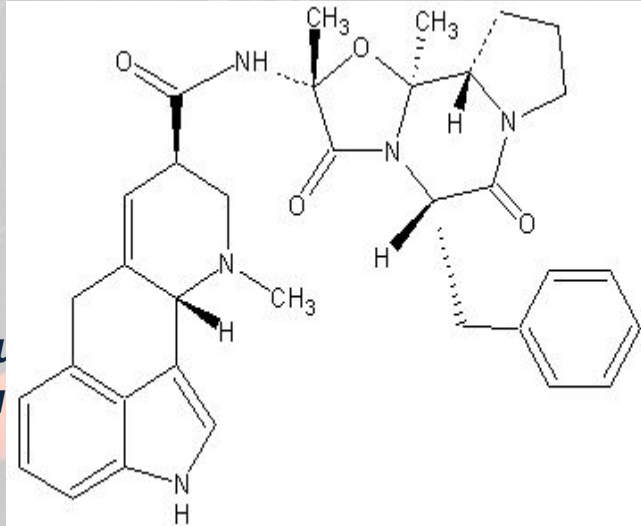
Продолжительность действия 48 ч.

ФД: блок α - и α -АР (с образованием прочных ковалентных связей с Р) → длительное

α_1 - , α_2 -Адреноблокаторы (природные):

Алкалоиды спорыньи

Спорынья – это 1) паразитический гриб, 2) болезнь злаков, вызываемая грибом *Claviceps purpurea*



Эрготамин

Алкалоиды спорыньи –

D-лизергиновой кислоты

сильное альфа-адреноблокирующее,
сосудосуживающее и
действие;

ЛС – дигидрированные производные
алкалоидов спорыньи.

Спорынья: с-во Нурореасеае, класс сумчатых грибов;
рожки (длиной 1-5 см) содержат ядовитые вещества,
их примесь в муке и корме может вызвать у человека
и животных тяжелое заболевание.

0,0025 г

ФД: блокада α_1 - , α_2 - АР → расширение периферических сосудов → ↓АД
стимуляция 5HT₁ -серотониновых рецепторов → регуляция тонуса сосудов мозга
(сосудосуживающий эффект наблюдается при низком тоне, при высоком тоне отмечается вазодилатация).

Применение: острые приступы мигрени, болезнь Рейно и др. нарушения периферического кровообращения.

НЭ: при приеме внутрь возможны тошнота, рвота, слабость, сонливость, редко – парестезии, понос.
При парентеральном введении возможна коллаптоидная реакция. После в/м инъекций больной должен находиться некоторое время в лежачем положении. Описаны явления физической зависимости.

ПП: гипотензии, выраженный атеросклероз, органические поражения сердца, стенокардия, нарушения функций

печени и почек, старческий возраст, беременность , грудное вскармливание ребенка.

Ницерголин: лиоф. пор. д/ин амп. 4 мг 5 мл + р-ль натрия хлорид 0,9% 5 мл. № 5

ФД: альфа-адреноблокирующий и прямой спазмолитический эффекты (сосудов мозга и периферических сосудов); мало влияет на АД.

Применение: мигрень, нарушения мозгового и периферического кровообращения.

Дигидроэргокрестин,

Комбинированные препараты:

«Беллатаминал»:

Состав: эрготамин тартрат – 0.3 мг; сумма алкалоидов красавки – 0.1 мг; фенобарбитал – 20 мг в 1 табл.

Свойства: успокаивающее влияние на ЦНС, слабое гипотензивное действие, спазмолитическое действие на мускулатуру органов брюшной полости, умеренное потогонное действие.

Показания: повышенная раздражительность, бессонница, вегето-сосудистая дистония, эмоциональная неустойчивость, связанная с половым созреванием, нарушением менструального цикла, климактерическим периодом; гипертиреоз, нейродермит и другие дерматозы, мигрень, психомоторное возбуждение.

«Вазобрал»:

Состав: альфа-дигидроэргокрипин и кофеин.

Блокирует α_1 - и α_2 -АР мышечных клеток сосудов, стимулирует допаминергические и серотонинергические рецепторы ЦНС, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки, улучшает кровообращение и процессы метаболизма в головном мозге, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии. Кофеин стимулирует ЦНС, главным образом, кору головного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры, повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает чувствительность к гипоксии.

Кофеин стимулирует ЦНС, главным образом, кору головного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры, повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает чувствительность к гипоксии.

Повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает чувствительность к гипоксии.

Применение:

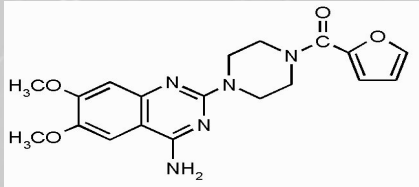
- цереброваскулярная недостаточность (в т.ч. вследствие церебрального атеросклероза);
- остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения (инсульт);
- снижение умственной активности, ухудшение памяти, снижение внимания, расстройства ориентации; профилактическое лечение мигрени;
- кохлео-вестибулярные расстройства (головокружение, шум в ушах, гипоккузия)



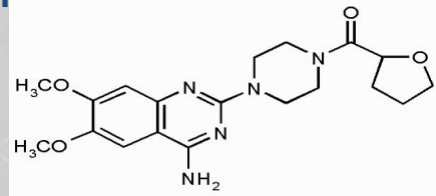
α_1 -адреноблокаторы (избирательные)

Селективные блокаторы постсинаптических альфа1-адренергических рецепторов:

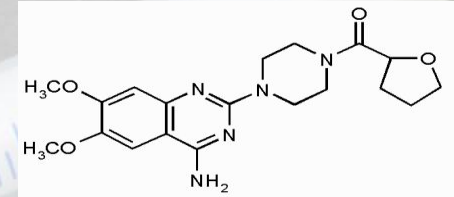
Празозин



Теразозин



Локсаозин



1. Расслабление сосудов \rightarrow \downarrow ОПСС (общее периферическое сосудистое сопротивление) \rightarrow гипотензивное действие (понижает артериальное давление). Действие на функцию сердца незначительно и имеет преходящий характер. При продолжительном лечении уменьшают массу левого желудочка. Одновременно артерио- и венорасширяющее действие (с несколько большим влиянием на объёмные, то есть венозные, сосуды), уменьшают в связи с этим венозный приток крови к сердцу и облегчают работу сердца из-за уменьшения периферического сопротивления, то есть уменьшают пре- и постнагрузку на миокард. Снижения минутного объема не вызывают. Можно также применять при нарушениях периферического кровообращения. Не вызывают, как правило, рефлексорной тахикардии.
2. Предотвращение сокращения гладких мышц верхнего отдела уретры и мышц простаты, которые окружают уретру. Релаксация этих мышц приводит к облегчению мочеиспускания, что значительно облегчает неприятные симптомы, наблюдаемые при доброкачественной гиперплазии простаты.

Лекарственные формы

Празозин: табл. 0,001 и 0,005 - продолжительность действия – 6-8 ч.

Теразозин: табл. 0,001; 0,002; 0,005 и 0,01 - продолжительность действия – 24 ч.

Доксазозин (Doxazosin, кардура): табл. 0,001; 0,002; 0,004 и 0,008 мг – продолжительность действия – 36 ч.

Применение:

- лечение артериальной гипертензии мягкой или умеренной степени тяжести (в монотерапии или в сочетании с др. антигипертензивными ЛС: диуретиками, бета-блокаторами, антагонистами кальция и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента);
- симптоматическое лечение доброкачественной гиперплазии простаты.

НЭ: «феномена первой дозы», головокружение, головная боль, бессонница, слабость, утомляемость, тошнота, понос, запор, сухость во рту. Обычно эти явления проходят самостоятельно. Возможно учащение сердечных сокращений.

Корректоры уродинамики:

В терапевтических дозах не влияют на альфа1-адренорецепторы сосудистой стенки. В высоких дозах снижают тонус гладкой мускулатуры артерий и вен, уменьшает ОПСС и системное АД).

Тамсулозин (омник)

Альфузозин (дальфаз): табл. 0,0025, табл. ретард 0,005.

Применение:

лечение доброкачественной гиперплазии простаты (аденома предстательной железы)



β_1 - , β_2 - адреноблокаторы (избирательные и неизбирательные)

Фармакологические эффекты:

Блокада β_1 -АР сердца → уменьшение силы сердечных сокращений;
снижение частоты сердечных сокращений;
ослабление автоматизма синусно-предсердного узла;
подавление атрио-вентрикулярной проводимости;
угнетение автоматизма атрио-вентрикулярного узла
и волокон Пуркинье

→ уменьшение ударного объема (минутного объема)

→ снижение потребности миокарда в O_2 .

Блокада β_1 -АР клеток юкстагломерулярного аппарата → уменьшение образования ангиотензина II

Блокада β_1 -АР ресничного эпителия → снижение продукции внутриглазной жидкости

Блокада β_2 -АР кровеносных сосудов → сужение → повышение ОПСС (при длительном применении
-10-15 дней –

сосуды расширяются → снижается ОПСС за счет восстановления барорецепторного депрессорного
механизма,

который подавляется при гипертонической болезни из-за сниженной чувствительности
барорецепторов аорты)

Блокада β_2 -АР бронхов → повышение тонуса

Блокада β_2 -АР гладких мышц матки → сокращение

Блокада β_2 -АР гепатоцитов → ослабление гипергликемического эффекта адреналина (подавление
гликогенолиза → снижение уровня глюкозы в крови.

Главные эффекты β_1 - адреноблокаторов:

Антигипертензивный

Антиангинальный

Антиаритмический



Показания к применению: гипертоническая болезнь, гипертонический криз (антигипертензивные ЛС), стенокардия (антиангинальные ЛС), аритмии (синусовые аритмии, пароксизмальная тахикардия экстрасистолии, трепетание и мерцание предсердий – антиаритмические ЛС), глаукома (открытоугольная), тиреотоксикоз; период после инфаркта миокарда.

Препараты

Блокаторы β_1 - , β_2 - АР (неизбирательные, некардиоселективные):

Пропранолол (Propranololi hydrochloridum, Inderal, Obsidan): 1-Изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид. табл. 0,01 и 0,04; амп. 0,25%-1 мл, гл.кап. («Топум»); **эффект 6-8 ч, назначают 3-4 р/сут; проходит ч/з ГЭБ.**

Окспренолол (Oxprenololum, Trasicor): 1-(орто-Аллилоксифенокси)-3-изо-пропил-ино-2-пропанола гидрохлорид.

табл. 0,02, **назначают 3 р/сут.**

Надолол (Nadolol, Corgard): 2,3-цис-1,2,3,4-тетрагидро-5-[2-окси-3(трет-бутиламино)]пропокси-2,3-нафталиндиол; табл. 0,02; 0,04; 0,08; 0,12 и 0,16. **Эффект 12-24 ч, назначают 1 р/сут; не проходит ч/з ГЭБ.**

Тимолол (Timolol, Timoptic): (2S)-1-(терт-бутиламино)-3-[(4-морфолино-4-ил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси]пропан-2-ол.

фл. 0,25% и 0,5% - 0,5 мл – **местно для лечения глаукомы; начало – через 20 мин после инстилляции, макс. –**

через 1–2 ч , продолжительность – ок. 24 ч. Внутрь (редко) – для лечения стенокардии и артериальной гипертензии.

Пиндолол ((Pindololum, Viscen): 1-(4-Индолилокси)-3-изопропиламино-2-пропанол; табл. 0,005; 0,01; 0,015; табл. ретард 0,02; амп. 0,004%-1 мл; **назначается 2-3 р/сут.**

Бопиндолол : 1-трет-бутиламино-3-[(2-метил-4-индолил)-окси]-2-пропанол бензоат; табл. 0,001; **Эффект до 24 ч, назначают 1 р/сут.**

НЭ пропранолола: чрезмерное снижение ударного объема, брадикардия → сердечная недостаточность; чрезмерное угнетение а-в проводимости → а-в блокады; повышение тонуса

bronхов (приступ астмы), выраженная гипогликемия; чувство холода в конечностях; угнетение ЦНС:

вялость, апатия, сонливость, депрессия, диспепсические р-ва, синдром отмены.

ПП: бронхиальная астма, гипотензия, сердечная недостаточность, а-в блокады.

Окспренолол, пиндолол, бопиндолол – бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической

активностью: слабые стимуляторы β_1 - и β_2 -АР (но устраняют действие НА и А; особенно эффективны на фоне повышенного тонуса симпатической системы; на фоне сниженного тонуса

симпатической системы эффект слабый. Меньше влияют на бронхи, сосуды и уровень глюкозы. Не

вызывают выраженной брадикардии. Применяются как гипотензивные и антиангинальные ЛС.

Блокаторы β_1 -АР (избирательные, кардиоселективные): Меньше повышают тонус бронхов и сосудов и не

влияют на уровень глюкозы.

Талинолол ((Talinololum, Cordanum): 1-[4-(3-циклогексилуреидо)-фенокси]-2-окси-3-трет-бутиламинопропан.

драже 0,05; действует 6-8 ч; назначают 2-3 р/сут.

Метопролол (Metoprolol): 1-(Изопропиламино)-3-[пара-(метоксиэтил)фенокси]-2-пропанол.

Эсмолол (Esmolol, Brevibloc) -4-[2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]бензолпропановой кислоты метиловый эфир

Гидрохлорид: амп. 10 мл (250 мг/мл) для приготовления инфузионного р-ра (10 мг/мл).

Бета-блокатор ультракороткого действия; период полужизни около 10 мин (метаболизируется в

крови эстеразами эритроцитов); вводят в/в при пароксизмальной тахикардии, при тиреотоксическом кризе, отеке легких (на фоне тахикардии).

Бетаксолол (локрен): табл. 0,02; действует до 36 ч; (гл. кап. Бетоптик 0,5% - фл. 5 мл; сусп. гл. 0,25% - фл. 5 мл); назначают 1 р/сут; после инстилляций действует 12 ч.

Атенолол, талинолол, метопролол и бетаксолол – относительная кардиоселективность; не назначают при бронхиальной астме; в больших дозах блокируют β_2 -АР.

Бисопролол (Bisoprolol, Гексал): табл. 0,01, (наибольшая бета1-селективность); назначают 1 р/сут
назначают 1 р/сут.

Небиволол (Небилет): табл. 5 мг– назначают 1 р/сут. (наибольшая бета1-селективность); сильный

сосудорасширяющий эффект (стимуляция синтеза NO в эндотелиальных клетках сосудов).

Три поколения β - адреноблокаторов

Таблица 1. Три поколения β -адреноблокаторов

Тип β -адреноблокатора	Определение	Типичные представители
Первое поколение	Неселективные $\beta_1+\beta_2$ -адреноблокаторы без дополнительных свойств	Пропранолол, тимолол, надолол
Второе поколение	Селективные β_1 -адреноблокаторы без дополнительных свойств	Метопролол, атенолол
Третье поколение	Неселективные или селективные β -адреноблокаторы с потенциально полезными дополнительными свойствами (например, с сосудорасширяющим действием)	<i>Неселективные:</i> карведилол, лабетолол, буциндолол <i>Селективные:</i> небиволол, целипролол

Неселективные бета-блокаторы показаны при сочетании стенокардии с тахикардиями и гипертензией.

Кардиоселективные бета-блокаторы предпочтительны при сопутствующих обструктивных заболеваниях органов дыхания и сахарном диабете.

Бета-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью не снижают толерантности к нагрузкам и могут быть применены у больных стенокардией с склонностью к брадикардии.

α- , β-адреноблокаторы

Блокаторы α-, β-АР (бета-АР блокируются в 10 раз сильнее, чем альфа-АР)

ОЭ: расширение периферических сосудов → ↓ОПСС → ↓АД (блокада альфа-АР);
(-) хронотропный и (-) инотропный эффекты (блокада бета-1-АР сердца);
уменьшение продукции внутриглазной жидкости, облегчение оттока → ↓ вн/гл.
давления.

Применение: гипертоническая болезнь, гипертонический криз; стенокардия; открыто- и закрытоугольная глаукома (гл.капли), вторичная глаукома.

Лабетолол (Labetalol): табл. 0,1 и 0,2 г, амп. 1%-5 мл.

Карведилол (Carvedilol); табл. 0,0125 и 0,025

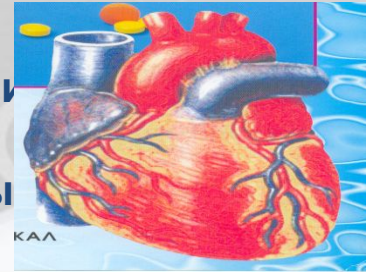
ПП: ХОБЛ, тяжелая печеночная недостаточность, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, АВ блокада II и III степени, декомпенсированная сердечная недостаточность, легочная гипертензия или кардиогенный шок, артериальная гипотензия, беременность, кормление грудью, возраст до 18 лет (безопасность у лиц младше 18 лет не установлена).

НЭ: головная боль, головокружение, мышечная слабость, нарушения сна, депрессия, парестезии, уменьшение секреции слезной жидкости, брадикардия, АВ блокада, ортостатическая гипотензия, прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоцитопения, лейкопения, заложенность носа, бронхоспазм, одышка, сухость во рту, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея или запор, отеки, обострение псориатических высыпаний, *аллергические реакции:* экзантема, крапивница, зуд, высыпания, увеличение массы тела.

Проксодолол: гл. капли 1% - 5 мл флакон; не влияет на аккомодацию, рефракцию и величину зрачка. Снижение внутриглазного давления начинается ч/з 15 мин после инстилляции, достигает макс. ч/з 4-6 ч; длительность действия - 24 ч.

Симпатолитики

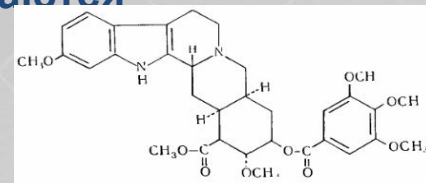
Действуют на окончания симпатических нервов, уменьшают содержание НА в везикулах → снижается выделение НА в синаптическую щель → устраняется влияние симпатической системы на эффекторные органы (-) хронотропный и (-) инотропный эффекты; сосуды (расширяются), ↓ ОПСС → ↓ АД (однако, проявляются эффекты парасимпатической системы; увеличивается синтез АР на постсинаптических мембранах, усиливаются эффекты экзогенных симпатомиметиков).



Резерпин (Reserpinum) 3,4,5-триметоксибензоат метилрезерпата.

Индолевый алкалоид, выделенный из растений рода раувольфия.

табл. 0,0001 и 0,00025



ФД: препятствует депонированию ДА в везикулах и обратному захвату НА везикулами, в цитоплазме НА разрушается МАО; истощает запасы НА и А в надпочечниках. Проникает в ЦНС, уменьшает запасы НА, ДА и С → слабый антипсихотический эффект.

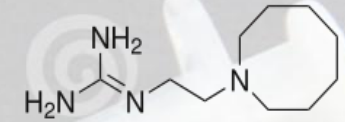
Показания: гипертоническая болезнь.

НЭ: В малых дозах побочных явлений, как правило, не вызывает. При больших дозах и повышенной чувствительности – гиперемия слизистых оболочек глаз, кожная сыпь, боли в желудке, диарея, брадикардия, слабость, головокружение, одышка, тошнота, рвота, кошмарные сновидения. При длительном применении возможны явления паркинсонизма. При курсовом лечении у больных психическими заболеваниями может развиваться чувство тревоги, беспокойства, упорная бессонница, состояние депрессии. У больных с бронхиальной обструкцией резерпин может вызвать острый приступ бронхоспазма.

Гуанетидин (Octadinum, Изобарин, Исмелин) ь-(N-Азациклооктил)-этилгуанидина сульфат.

табл. 0,025

ФД: ингибирует reuptake НА, встраиваясь в систему обратного нейронального захвата; вытесняет НА из синаптических везикул, который разрушается MAO; подавляет синтез НА из ДА в везикулах; эффект развивается постепенно: начинает проявляться через 2-3 дня, достигает максимума на 7-8-й, после прекращения приема действует от 4 до 14 дней. Не влияет на ЦНС и надпочечники. Назначается редко, гл.обр. при тяжелых формах гипертонической болезни с высоким и стойким давлением.



Комбинированные ЛС:

1. Адельфан (Adelphan) : табл. (резерпин - 0,0001, дигидралазин - 0,01).
 2. Адельфан-эзидрекс (Adelphan-Esidrex): табл. (резерпин - 0,1 мг, дигидралазин - 10 мг, дихлотиазид - 10 мг).
 3. Адельфан-эзидрекс-К (Adelphan-Esidrex K): драже (резерпин - 0,1 мг, дигидралазин - 10 мг, гидрохлортиазид - 10 мг, калия хлорид - 0,6 г).
 4. Бринердин (Brinerdin): драже (резерпин - 0,1 мг, дигидроэргокристин - 0,5 мг, клопамид (бринальдикс) - 5 мг).
 5. Кристепин (Crystepin): драже (резерпин - 0,1 мг, дигидроэргокристин - 0,5 мг, клопамид - 5 мг).
 6. Неокристепин (Neocrystepin): драже (резерпин - 0,1 мг, дигидроэргокристин - 0,58 мг, хлорталидона (оксодолина) - 25 мг .
 7. Трирезид (Tiresid) и Тринитон (Triniton): табл. одинакового состава: резерпин - 0,1 мг, дигидралазина сульфат (апрессин) - 10 мг, гидрохлортиазид - 10 мг.
- Применяют при различных формах артериальной гипертензии.

