Фармакология лекция 3

ТЕМА: ВЕЩЕСТВА ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ.

Адренергическая нервная система играет важную роль при различного рода опасных или стрессовых ситуациях, когда организм вынужден защищаться . При этом мы может отметить наиболее яркие эффекты: усиление, учащение работы сердца, повышение артериального давления, отмечается вазоконстрикция, усиливаются гликолитические процессы то есть повышается сахар, расширяются зрачки и т.д. Таким образом наблюдаются реакции направленные на преодоление опасной ситуации или стресса. В настоящее время установлено, что медиатором симпатических нервных волокон является норадреналин и лишь в 3-5% выделяется адреналин. С другой стороны мозговой слой надпочечников выделяет до 90% адреналина, а около 10% норадреналина. Адреналин и норадреналин называют катехоламинами.

***Этапы синтеза катехоламинов:***

1. Этап - из исходных продуктов фенилаланин и тирозин путем гидроксилирования образается диоксифенилаланин (ДОФА). Данный этап синтеза в ЦНС происходит преимущественно в черной субстанции.

2. Этап ДОФА под действием декарбоксилазы преобразуется в дофамин который в ЦНС является готовым медиатором и выделяется окончаниями нервных клеток, вызывая собственный эффект. Однако не весь дофамин расходуется в ЦНС таким образом, часть его поглощается специальными гранулами и гидроксилируется и образуется норадреналин. В надпочечниках процесс аналогичен, с той лишь разницей что большая часть дофамина идет на синтез норадреналина. В ЦНС имеено на этом этапе заканчивается синтез катехоламинов. Норадреналин поглощается специальными гранулами, где связывается с АТФ ( резервная форма медиатора).

3. Ноадреналин также как и дофамин является медиатором, и может выделяться в синапсы и вызывать собственные эффекты. Однако в надпочечниках норадреналин метилируется и образуется адреналин - гормон ( так как синтезируется в надпочечниках и выделяется в кровь).

. Норадреналин является регулятором тонуса сосудов, а значит он регулирует кровяное давление. При избытке норадреналина наблюдается повышение давления.

Адреналин синтезируется в мозговом веществе надпочечников, а он не является медиатором, так как для каждого медиатора существует специфический рецептор, а адреналин выбрасывается непосредственно в кровь, поэтому и является гормонов. Адреналин обеспечивает трофические процессы , влияет на углеводный обмен, на работу сердца и т.п. это зависит от того какую структур он возбуждает альфа1, альфа2 или бета1 и бета2 рецепторы.

Таким образом в ЦНС идет преимущественный синтез катехоламинов до стадии норадреналина, а в надпочечниках до стадии адреналина (на адреналин приходится 90% от всего количества катехоламинов выделяемых надпочечниками).

Метаболитов адреналина является изопропилнорадреналин на базе которого были синтезированы изадрин, солутан, сальбутамол.

Норадреналин находится в нервных окончаниях в виде 3-х фракций:

1. Стабильная фракция (депонированная) - прочно связанная с АТФ.
2. Лабильная фракция, связанная с белком непрочно.
3. Свободная фракция.

Между фракциями существуют динамическое равновесие: при использовании одной из них пополнение идет за счет двух других. Импульс идущий по симпатическим нервных волокнам возбуждает затравочную порцию ацетилхолина, которая приводит к повышению проницаемости клеточной мембраны, благодаря чему в клетку устремляется ионы кальция. Ионы кальция являются модуляторами адренергической передачи, а с другой стороны увеличение проницаемости способствует выделению медиаторы в симпатическую щель, выделяется свободная фракция, пополнение в нее идет за счет лабильной, а в нее из стабильной, а в стабильную за счет синтеза норадреналина. Синтез продолжается 12 дней. Часть выделенного медиатора вступает в связь с биохимическими структурами, с тем чтобы импульс перешел на исполнительный орган, вторая часть возвращается на пресинаптическую мембрану и депонируется там, третья взаимодействует с ферментами - ***моноаминооксидазой и катехолметилтрансферазой*** - это ферменты, ингибирующие медиатор, разрушающие его . Часть медиатором через кровеносное русло попадает в печень где происходит и разрушение с образованием сложных эфиров серной и глюкуроновой кислот. И наконец еще одна часть медиатора разрушается с образованием адренохрома и адренолитина.

Адренорецепторы . Различают 2 типа адренорецепторов: альфа ( делятся на 1 и 2), и бета , которые также делятся на 1 и 2.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип рецептора | локализация | эффекты возбуждения |
| АЛЬФА 1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ | 1. гладкая мускулатура кровеносных сосудов 2. радиальная мышца радужки 3. капсула селезенки 4. гладкая мускулатура кишечника | 1. сокращение гладкой мускулатуры сосудов - повышение АД 2. мидриаз 3. увеличение гликогена печени 4. снижение перистальтики кишечника |
| АЛЬФА-2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ | 1. пресинаптическая мембрана в окончаниях адренергических синапсов 2. жировая ткань | 1. снижение высвобожднеия катехоламинов 2. активазия липолиза |
| БЕТА-1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ | 1. миокард 2. синусовый , АВ-узлы и проводящая система сердца | 1. увеличение сократимости 2. увеличение автоматизма 3. повышение возбудимости что ведет в тахикардии |
| БЕТА-2-АДРЕНОРЕЦПТОРЫ | 1. гладкая мускулатура бронхов 2. беременная матка 3. ЮГА почек 4. сосуды жизненно-важных органов ( печень, мозг, легкие). | 1. Расширение бронхов 2. уменьшение тонуса и сократимости беременной матки 3. увеличение секреции ренина 4. расширение сосудо жизненно важных органов |

Распределение в органах и функциональное значение адренорецепторов:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| локализация и функциональное значение | альфа-адренорецепторы | бета-адренорецепторы |
| сосуды | кожии слизистых, почек, органов брюшной полости, скелетных мышц, легких, мозговые ( перечислены в порядке уменьшения плотности рецептора)  Сужение | скелетных мышц, коронарных, легких, органов брюшной полости, мозга  Расширение |
| СЕРДЦЕ |  |  |
| ЧСС | не изменяется | повышается |
| сила сокращений | не изменяется | повышается |
| проводимость | не изменяется | повышается |
| БРОНХИ |  |  |
| тонус | не изменяется | понижается |
| КИШЕЧНИК |  |  |
| перистальтика, тонус | повышаются | тормозятся |
| сфинктеры | сокращаются | не изменяются |
| МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ |  |  |
| тонус детрузора | не изменяется | расслабляется |
| сфинктер | сокращается | не изменяется |
| ГЛАЗ |  |  |
| радиальная мышца | сокращается | не изменяется |
| цилиарная мышца | не изменяется | расслабляется |

ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЕЙСТВУЮЩИХ НА АДРЕНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ. Вещества действующие на адренореактивные системы делятся на вещества возбуждающие адренореактивные системы - адреномиметики и вещества антиадренергической группы. Адреномиметики могут возбуждать 1,2 и  1,2 рецепторы. Различают адреномиметики прямого ( непосредственно возбуждают рецептор) и непрямого типа действия( действуют опосредованно через эндогенные катехоламины - высвобождают мобильные запасы медиатора в нервных окончаниях).

Адреномиметики прямого типа действия:

1. 1-адреномиметики : норадреналина гидратартрат, мезатон, нафтизин, галазолин.
2. 2-адреномиметики : клофелин.
3.  1адреномиметики : нонахлазин.
4.  2 адреномиметики: сальбутамол, тербутамин.

Препараты непрямого действия: эфедрин гидрохлорид, фенамин, сиднофен.

***Адреномиметики относятся к веществам , широко используемым при неотложной помощи. Применение их показано в следующих случаях:***

1. Гипотонии различного происхожднеия (коллапс, шок, передозировка ганглиолитиков, отравления, инфекции т.п.). наиболее надежный эффект достигается при внутривенном капельном вливании растворов норадреналина, мезатона или эфедрина. Если услвоиях для внутривенное вливания нет рекомендуется вводить меатон или эфедрин внутримышено с интервалами 40-60 мин. При назначениее адреномиметиков периодически (через5-15 минут) контролируют уровень АД.
2. Остановка сердца. С помощью длинной иглы вводят в полость сердца 0.5-0.7 мл ампульного раствора адреналина ( лучше развести в 8-10 мл физиологического раствора).
3. Бронхиальная астма. В периоды обострений систематическая терапия может осуществляться эфедрином, назначаемым внутрь в таблетках. Устранение приступа достигается ингаляцией растворов изадрина или адреналина , подкожным введением адреналина, эфедрина или назначением таблетки изадрина под язык.
4. Воспалительные заболевания слизистых оболочек носа, глаз. Местно назначаются эфедрин, мезатон в форме капель, что уменьшается количество отделяемого и явления воспаления.
5. Для удлинения времени действия и уменьшения токсичности местных анестетиков при проводниковой и терминальной анестезии (адреналин или мезатон). Норадреналин применять нельзя так как при подкожном введении он вызывает некрозы!

***Токсические эффекты:*** связаны с сильным вазоконстрикторным действием и опасным подъемом кровяного давления. Это может вызвать перегрузку и истощение сердца, острую сердечную слабость с развитием отека легких.у больных атеросклерозо резкий подъем АД может привести к инсульту.

***Противопоказания:*** болезни сердца, склероз мозговых и коронарных сосудов, гипертоническая болезнь, гипертиреоз, диабет. Эти противопоказания не являются абсолютными: если у больного одним из этих заболеваний разовьется опасная гипотония, адреномиметки применять нужно, но с очень тщательным контролем.

***Антиадренергические средства***: средства , блокирующие альфа-адренорецепторы, бета-адренорецепторы и вместе альфа и бетаадренорецепторы.

АЛЬФА1АДРЕНОМИМЕТИКИ. Типичным представителем этого ряда является норадреналина гидротартрат. Подобно медиатору он оказывает прямое возбуждающее действие на альфа1 адренорецепторы, что приводит к вазоконстрикции и повышению давления. Однако при подкожной или внутримышечной инъекции он вызывает сильнейшую вазоконстрикцию в месте инъекции что приводит к некрозу, поэтому норадреналина гидротартрат вливают в литре изотонического раствора ( в глюкозе) - допускается 0.1% или 0.2% растворы. Таким образом норадреналин применяют для немедленного повышения кровяного давления при значительном его снижении ( травматический шок, отравления ганглиоблокаторами, сосудистой коллапсе и т.п.). К препаратам этого ряда принадлежат мезатон, фетанол, они значительно хуже подвергаются инактивации в организме , поэтому их можно применять и подкожно и внутримышечно и внутривенно и даже в таблетках. Для местного применения используются санорин, нафтизин которые сужая сосуды уменьшают отек слизистой носа при ринитах.

АЛЬФА2АДРЕНОМИМЕТИКИ. Сюда относится клофелин. У этого препарата 2 мишени:

1. альфа-2-рецепторы сосудодвигательного центра,
2. окончания симпатических нервов.

Возбуждая альфа-2-адренорецепторы гипоталамуса уменьшается поток сосудосуживающих импульсов , усиливается депрессорное влияние. Возбуждая альфа-2-адренорецепторы на пресинаптических мембранах в нервных окончаниях препарат тормозит выделение медиаторов, использование обоих этих эффектов позволяет применять препарат не только для лечения гипертонической болезни , но и для купирования кризов. Если препарат используется для купирования криза, необходимо разбавить ампулу в 20 мл изотонического раствора так как при передозировке ( если забыли разбавить) клофелин проявляет миметическое действие. Препарат потенциирует действие снотворных , наркотиков, алкоголя.

БЕТААДРЕНОМИМЕТИКИ. Наибольшую ценность среди бета-адреномиметиков представляют вещества, которые действуют на уровне сосудов жизненноважных органов, на уровне бронхов и на уровне матки. Типичным бронхолитиком является изадрин, сюда же относятся сальбутамол , солутан, и др. Эти препараты возбуждая бета2-адренорецепторы бронхов расширяют бронхи. Изадрин применяют в виде таблеток для рассасывания и 0.5% раствор для ингаляций.

ПРЕПАРАТЫ ВОЗБУЖДАЮЩИЕ АЛЬФА И БЕТА АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ. К альфа и бета адренорецепторами относится адреналина гидрохлорид. Это неустойчивое соединение , поэтому его действие выраженное, но кратковременное. При внутривенной инъекции наблюдается повышение уровня кровяного давления ( в физиологической концентрации адреналин возбуждает только бета1 и бета2 адренорецепторы). Наблюдается учащение работы сердца, расширение сосудов мозга, сердца, почек , мышц , расширение бронхов, токолитическое действие на матку и усиление гликолитических процессов. При увеличении концентрации адреналин начинает действовать и на альфа-2 адренорецепторы, оказывая вазоконстрикторное действие. При применении адреналина усиливается распад гликогена, в крови повышается содержание сахара и молочной кислоты. Адреналин снимает утомление скелетных мышц. Сосудосуживающий эффект адреналина проявляется особенно при его местном действии на ткани. Адреналин угнетает моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта, но этот эффект значительно слабее эффекта м-холинолитиков. Адреналин применяют при бронхиальной астме - подкожная инъекция до 0.5 мл 0.1% растворе широко применяет с этой целью, при гипогликемических состояниях ( передозировка инсулином). При различных аллергических состояниях ( чтобы не было отека, анафилактической шоке - адреналин является антагонистом гистамина), применяется адреналин для остановки сердца 0.5-0.7 мл вливают в левый желудочек) , для остановки поверхностного кровотечения, для уменьшения токсичности и удлинения действия местных анестетиков ( в раствор новокаина добавляют несколько капель адреналина, происходит спазм сосудов в месте введения анестезии и новокаин дольше действует).

НЕПРЯМЫЕ АДРЕНОМИМЕТИКИ.

***Механизм действия*** - под влиянием непрямых адреномиметиков облегчается выброс медиатора связанного с белком, непрямые адреномиметики тормозят возврат медиатора и пресинаптической мембране, повышают чувствительность рецепторов к медиатору, ингибируют моноаминооксидазу (МАО), разрушающую медиатор, оказывают прежде возбуждающее действие на рецепторы.

При использовании адреномиметиков непрямого типа действия в синаптической мембране накапливается медиатор - норадреналин, который проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает выраженное возбуждающее действие на сосудодвигательный центр. Однако при частом применении препаратов этого ряда наблюдается снижение и даже полное отсутствие эффекта в связи с опустошением пресинаптической мембраны ( нет медиатора, нужно ждать 12 дней, пока не синтезируется еще медиатор).

Препараты стимулирующие бета-1-адренорецепторы стимулируют и бета-2-адренорецепторы поэтому при их применении может быть учащение ритма сердца и др. эффекты со стороны миокарда в качестве побочного действия.

К препаратам непрямого действия относятся: эфедрин гидрохлорид, фенамин, сиднофен.

***Показания*** - гипотония, бронхиальная астма, коллапс, аллергические риниты, отравления, сопровождающиеся понижением уровня АД. Эфедрин вводят всеми путями. Сиднокарб, сиднофен обладают более выраженным действие по сравнению с эфедрином на ЦНС. При этом наблюдается уменьшение чувства утомления, улучшается и повышается настроение, работоспособность то есть это стимулятор, допинг для ЦНС. Однако у 15% испытуемых наблюдается обратный эффект. При длительном применении препаратов они вызывают тахифилаксию (истощение резервов).

Рецептура:

Показание - остановка сердца, асистолия

Rp.: Adrenalini hydrocloridi 0.1% 1 ml

D.t.d. #3 in amp.

S. Развести в 10 мл физиологического раствора, вводить внутрисердечно.

Показание - глаукома

Rp.: Adrenalini hydrocloridi 1% 10 ml

D.t.d. #3 in amp.

S. Глазные капли. Закапывать в конъюктивальный мешок во 1 капле 3 раза в день.

Показание - хронический ринит.

Rp.: Adrenalini hydrocloridi 0.1% 1 ml

Mentholi 0.02

Zinci oxydi 1.0

Vaselini 10.0

M.f. ung.

D.S. Смазывать слизистую носа 2 раза в день.

S. Развести в 10 мл физиологического раствора, вводить внутрисердечно.

Rp.: Mesatoni 1% 1 ml

D.t.d. #3 in amp.

S. Вводить подкожно 1 мл, под контролем АД.