

ОДЕСКИЙ НАЦИОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ФАРМАКОГНОЗІЇ

ТЕМА

ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,

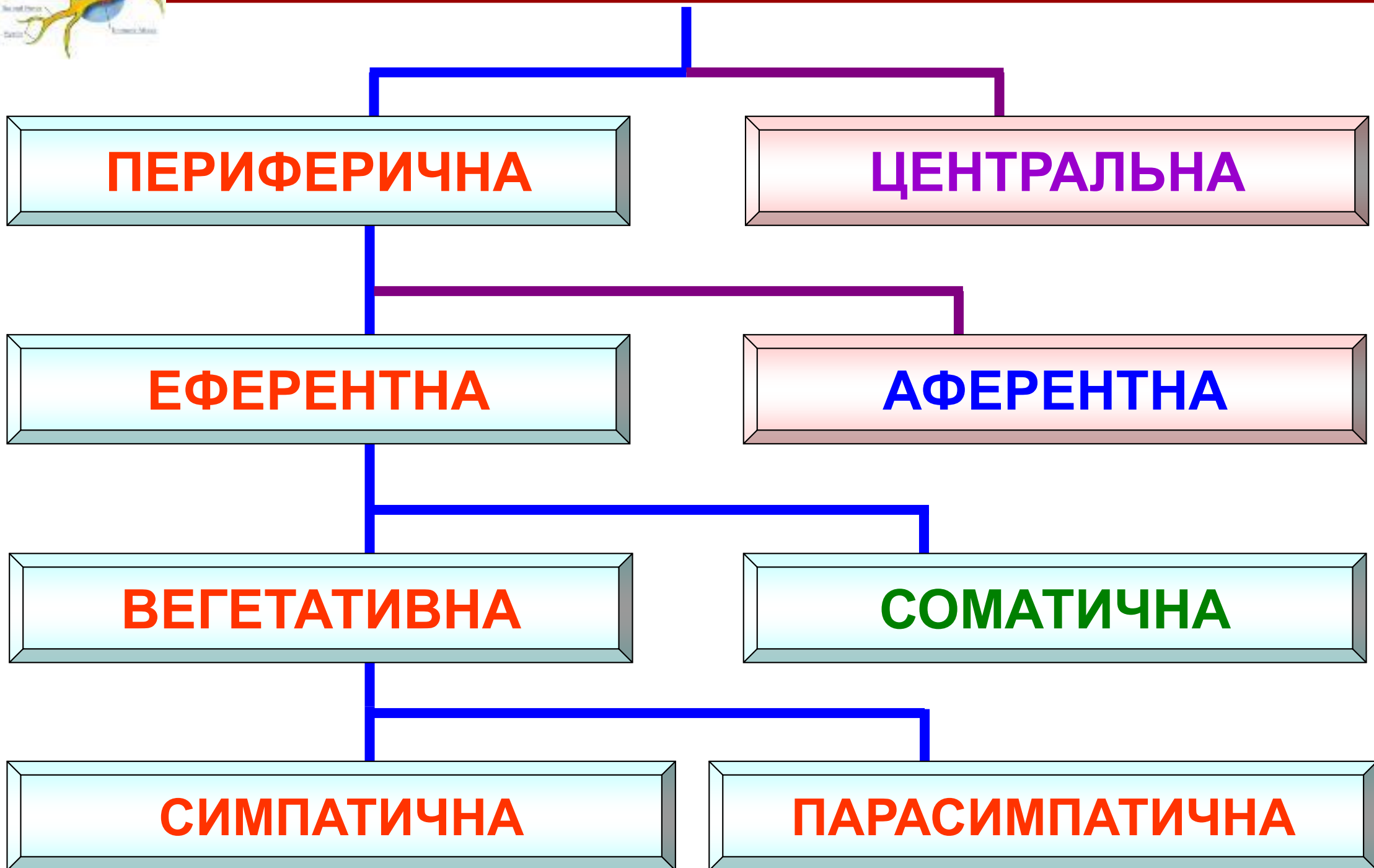
ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА

АДРЕНОРЕЦЕПТОРИ

(адреноміметики, антиадренергічні засоби)



НЕРВОВА СИСТЕМА



РЕЧОВИНИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА МЕДІАТОРНІ ПРОЦЕСИ

- холінергічні (холінотропі)
- адренергічні (адренотропі)
- дофамінергічні (дофамінотропі)
- серотонінергічні
- ГАМК-ергічні
- гістамінотропі та ін.

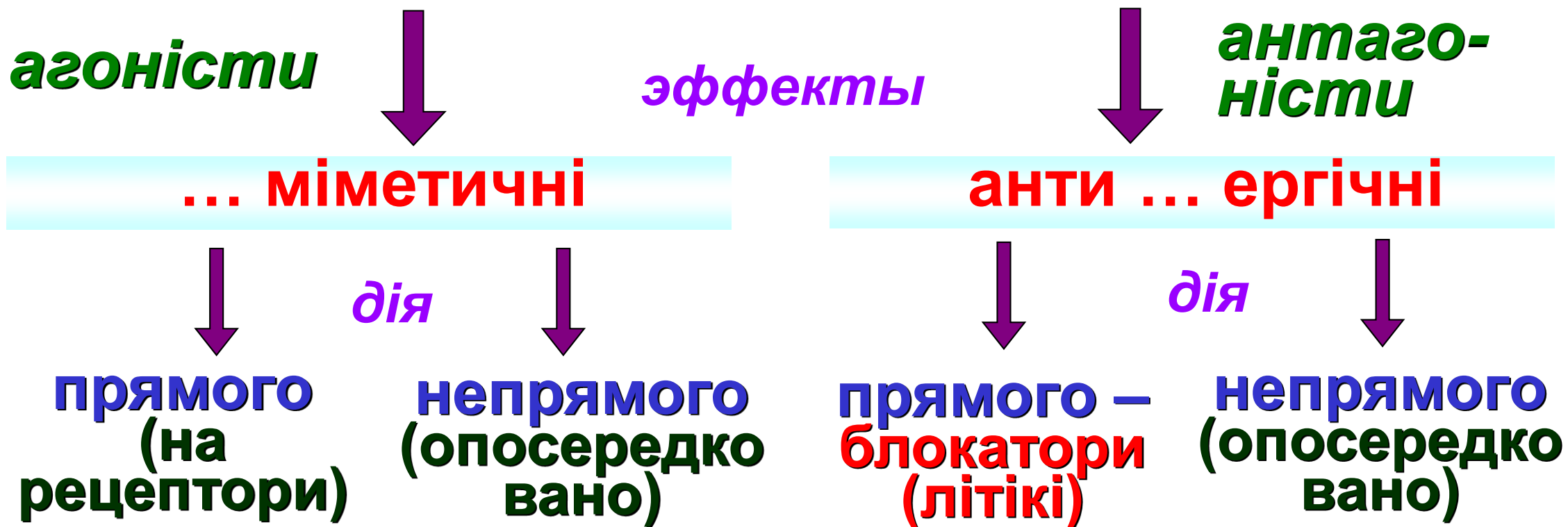
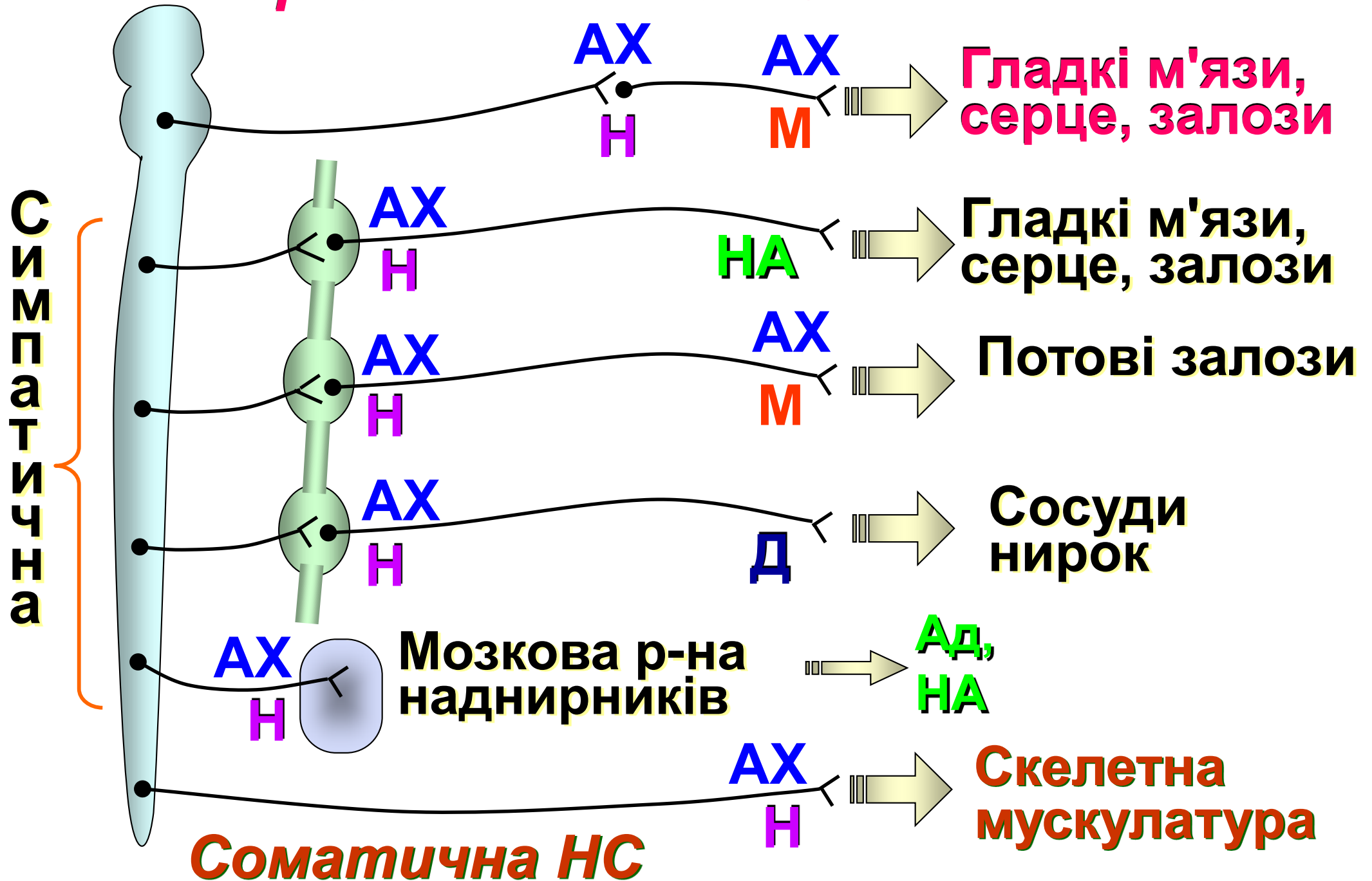


СХЕМА НЕЙРОНАЛЬНОЇ ПЕРЕДАЧІ

Парасимпатична НС



АДРЕНЕРГІЧНИЙ СИНАПС



ТОЧКИ ПРИКЛАДАННЯ АДРЕНОТРОПНИХ ЗАСОБІВ

Адреноміметичні засоби - агоністи

Антиадренергічні засоби - антагоністи

дія:

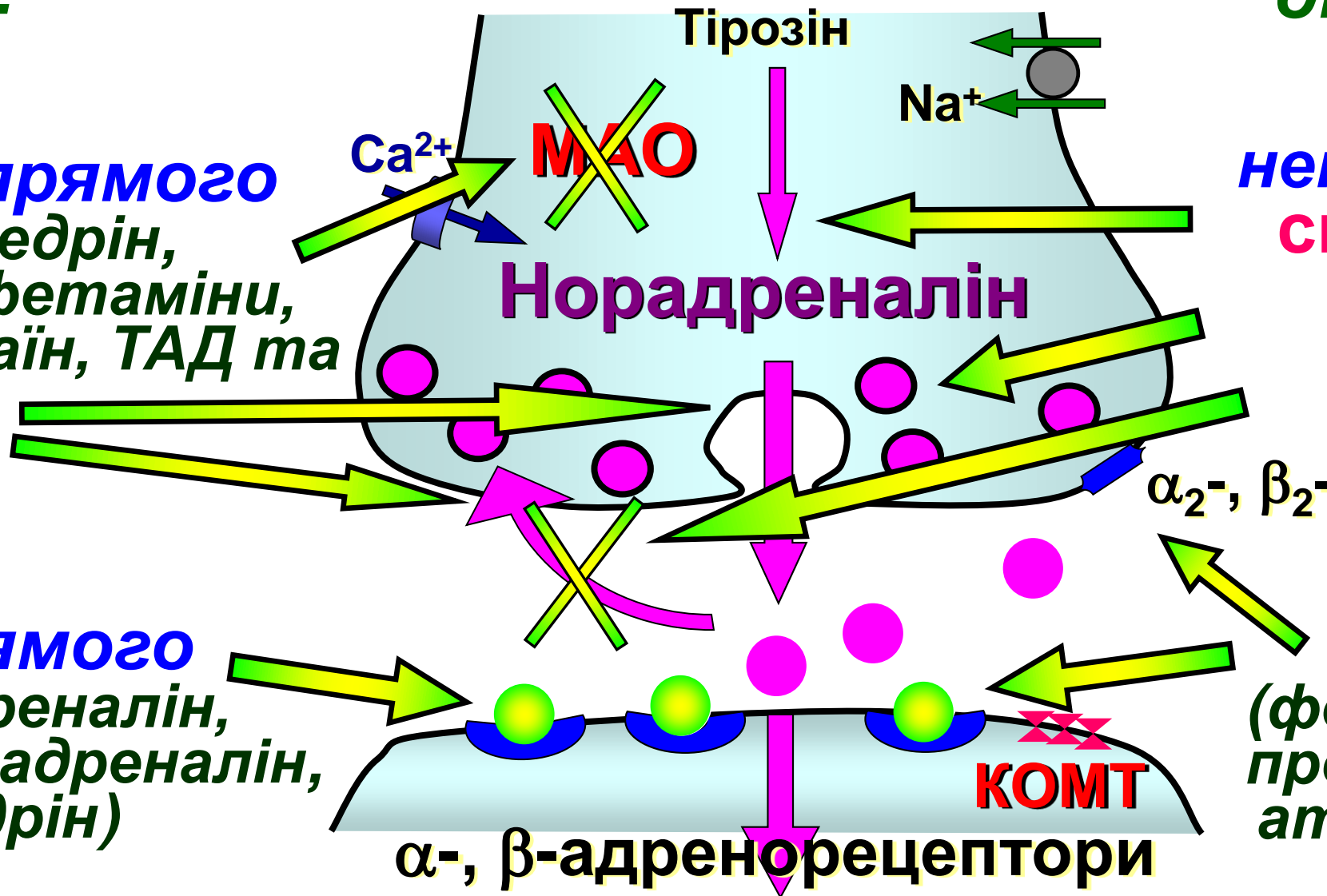
дія:

непрямого
(ефедрін, амфетаміни, кокаїн, ТАД та ін.)

непрямого – симпатолітики
(резерпін)

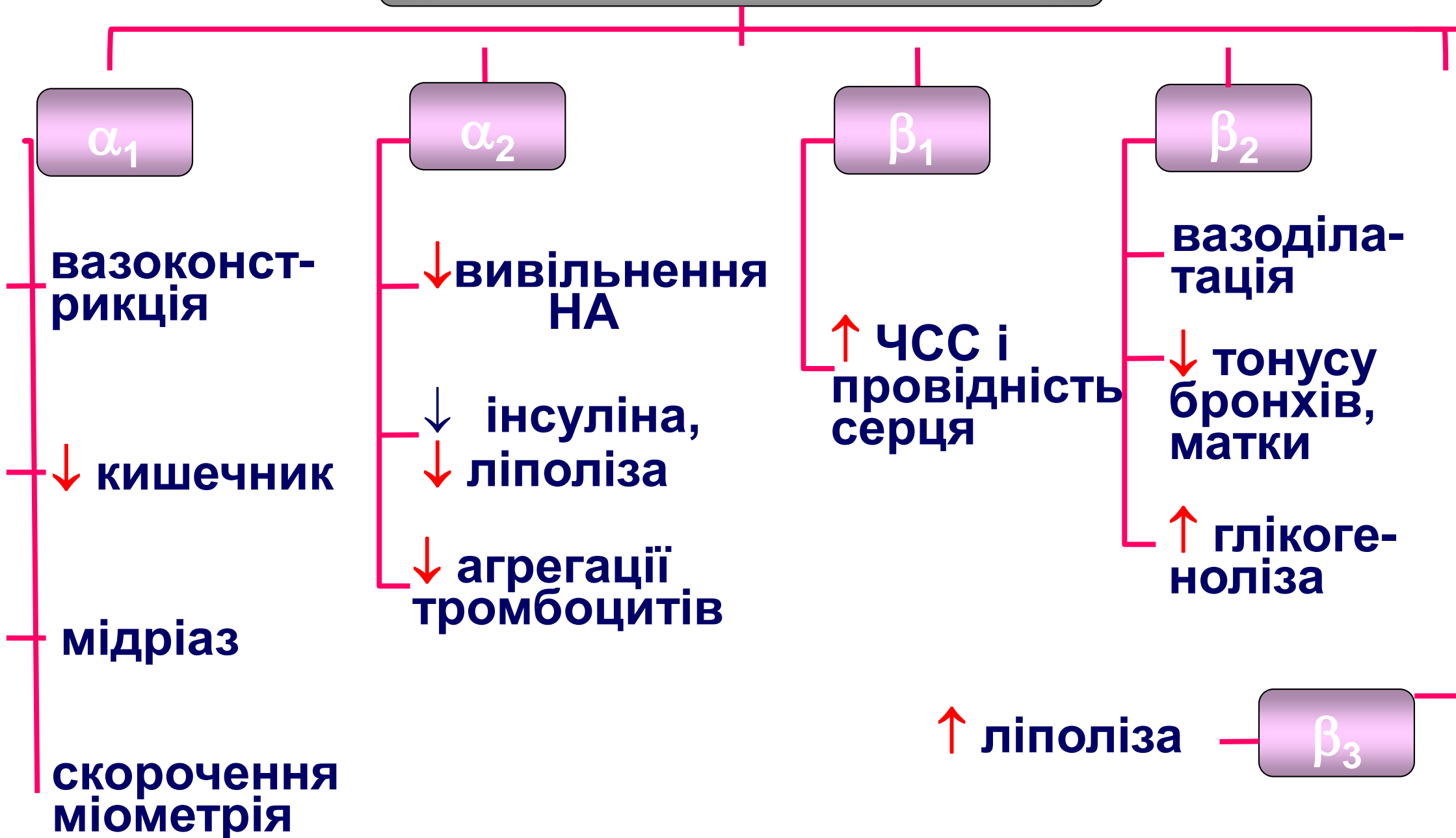
прямого
(адреналін, норадреналін, ізадрін)

прямого
(фентоламін, пропранолол, атенолол та ін.)



ОСНОВНІ ЕФЕКТИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

АДРЕНОРЕЦЕПТОРИ



КЛАСИФІКАЦІЯ АДРЕНОМІМЕТІКІВ

⇒ **α-, β- адреноміметики:**

✓ **прямої дії:** адреналін

✓ **непрямої дії:** ефедрин, дофамін

⇒ **α-адреноміметики:** норадреналін, мезатон, нафтизин и **центральні α₂-** (клофелін, метилдопа, гуанфацін)

⇒ **β-адреноміметики:**

✓ **неселективні (β₁+β₂):** ізадрин, орціпреналін (астмопент, алупент)

✓ **селективні (β₁):** добутамін, орціпреналін

✓ **селективні (β₂):** *короткої дії (3-8 год) –* сальбутамол, фенотерол; *довготривалої дії (10-12 год) –* кленобутерол, формотерол

ФАРМАКОДИНАМІКА АДРЕНОМІМЕТИКІВ

сосуди шкіри (α) > нирок (D_1, α) > кишечника (α) > скелетної мускулатури (β_2, α) > легких (β_2) > мозку (α_2) > серця (β_1)

↓ звуження прекапіляри > артерії > венули > вени

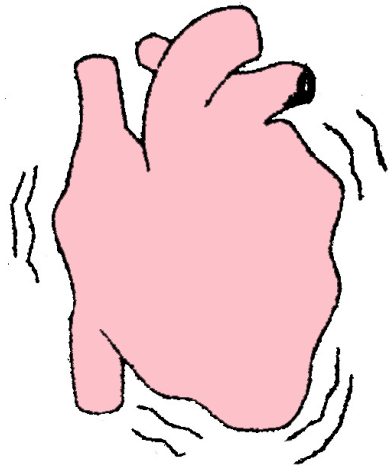


Показник	адреналін (α, β)	мезатон (α)	ізадрін (β)
Тонус судів: <ul style="list-style-type: none"> • шкіра (α) • скелетних м'язів (β_2, α) • нирок (D_1, α) • внутрішніх органів (α) • загальний периферичний опір 	↑↑ ↓ чи ↑ ↑ ↓ чи ↑ ↓ чи ↑	↑↑ ↑ ↑ ↑↑ ↑↑↑	0 ↓ ↓ ↓ ↓↓
Артеріальний тиск: <ul style="list-style-type: none"> • систолічне • диастолічне • пульсове 	↑↑ ↓ чи ↑ ↑↑	↑↑ ↑↑ 0	0 чи ↓ ↓↓ ↑↑

ФАРМАКОДИНАМІКА АДРЕНОМІМЕТИКІВ

серце

«+» хроно-, інотропний,
↑ потреба міокарду O₂

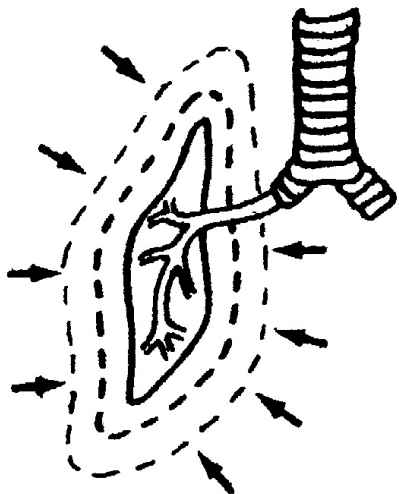


Показник	Адреналін (α, β)	Мезатон (α)	Ізадрін (β)
• скоротність	↑↑↑	0 чи ↑	↑↑↑
• ЧСС	↓ чи ↑	↓↓	↑↑↑
• ударний обсяг	↑	0, ↓, ↑	↑
• серцевий викид	↑	↓	↑↑

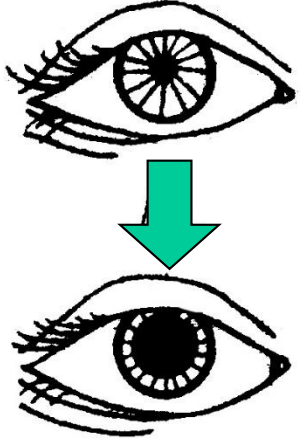
дихання

(β₂, суди дихальних шляхів – α₁)

**бронходилатація,
протівонабрякове (деконгестивне)**



ФАРМАКОДИНАМІКА АДРЕНОМІМЕТИКІВ



ОКО

мідріаз,

α -агоністи – \uparrow відтік рідини, \downarrow внутриокового тиску,

β -агоністи – \uparrow продукції

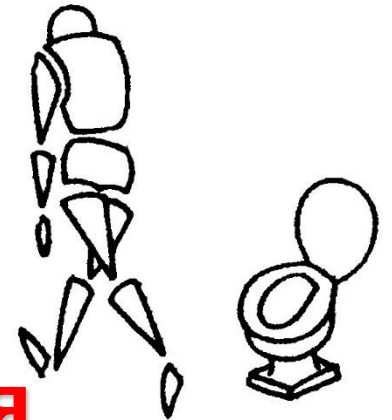
ШКТ

**моторика – зменшення,
сфінктери – скорочення**

сечостатева система

**матка (α - и β_2) – розслаблення
(токолітична дія),**

**сечовий міхур (β_2) - розслаблення,
сфінктер уретри та простата (α) –
скорочення**



**екзокринні
залози**

**апокринні потові залози (α) – \uparrow
секреції**

ФАРМАКОДИНАМІКА АДРЕНОМІМЕТИКІВ

метаболізм

↑ глікогеноліза, ↑ глюкози крові,
β₃ – жировые клетки ⇒
↑ ліполіза

ендокринна функція

модулює секрецію тіроксину, паратиреоїдного гормону, кальцитоніну, гастрину, інсуліну та реніну

ЦНС



Погано та непроникаючі через ГЭБ (катехоламіни та ін.) – нервозність, «відчуття неминучої катастрофи» (великі дози),
Добре проникаючі через ГЭБ (непрямої дії – ефедрин, амфетаміны, кокаїн та ін.) – психостимуляція, гипосомнія та ін.

ПРЕДСТАВНИКИ АДРЕНОМІМЕТИКІВ

Адреналін (епінефрін) – $\alpha=\beta$

- **кардіостимулятор** (+ хроно-, інотропний ефект, різке \uparrow потреби кисню міокардом). При в/в введенні може наступить брадикардія!
- **вазоконстриктор**, але розширює суди, містить β -рецептори (скелетна мускулатура, серце, головний мозок, печінка, легені)
- \uparrow САД, \downarrow або \uparrow ДАД та загальні периферичний спротив (в залежності від шляхів введення і доз є останні два ефекти!)
- при введенні адреноблокаторів «перекручення» ефектів на суди – \downarrow АД
- **бронходилататор**
- **функціональний антагоніст інсуліну**
- \downarrow внутριοкового тиску, мідріатик

ПРЕДСТАВНИКИ АДРЕНОМІМЕТИКІВ

Норадреналін – $\alpha_1 = \alpha_2 > \beta_1 > \beta_2$

- **вазоконстриктор** (\uparrow САД, \uparrow ДАД, \uparrow периферичного опору)
- **+ інотропний ефект**
- **тільки в/в введення !**

Мезатон – α

- **вазоконстриктор** (\uparrow САД, \uparrow ДАД)
- **мідріатик**
- **протиабрюкове (антиконгестантне)**
- **не інактивується КОМТ \Rightarrow дія довша !**

Ізадрин – $\beta_1 = \beta_2$

- **вазоділататор** (\uparrow серцевий виброс, не впливає чи незначно \uparrow САД + \downarrow ДАД, периферичний опір)
- **+ хроно-, іно-, дромотропні ефекти**
- **бронходілататор, \downarrow тонузу ШКТ, \uparrow ЦНС**

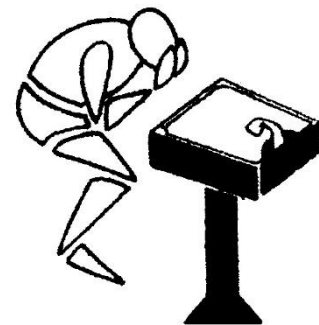
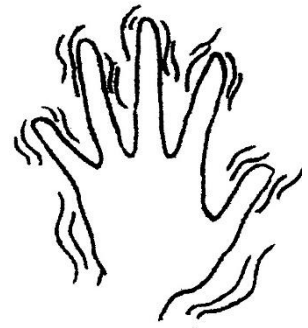
ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ АДРЕНОМІМЕТИКІВ

- **зупинка серця – адреналін**
- **гострі гипотензії (шок, колапс) – норадреналін, дофамін, мезатон**
- **кардіогенний шок – ізадрін, добутамін**
- **анафілактичний шок – адреналін**
- **гіпоглікемія та передозування інсуліном – адреналін**
- **зниження регіонального кровотоку (операції, місцева анестезія) – адреналін, мезатон**
- **бронхіальна астма - β -адреноміметики (салбутамол, астмопент)**
- **загроза передчасних пологів – фенотерол, гексопреналін**
- **риніти – нафтизин, галазолін**
- **офтальмологія (глаукома, діагностика) – мезатон, адреналін та ін.**



НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ АДРЕНОМІМЕТИКІВ

- ✓ ↑ АД (інсульт, набряк легенів)
- ✓ аритмії, гостра лівошлуночкова недостатність, інфаркт міокарду
- ✓ збудження, гіпосомнія, тремор, (ефедрин та ін.)
- ✓ розвиток некрозу при підшкірному введенні (норадреналін)
- ✓ сухість у роті (β -адреноміметики)
- ✓ сухість у носі (α -адреноміметики)
- ✓ подразнення кон'юнктиви, мідріаз
- ✓ тахіфілаксія у результаті швидкого виснаження пресинаптичного пулу норадреналіна (ефедрин та ін.)
- ✓ толерантність (десенситизація) рецепторів
- ✓ психічна та фізична залежність (ефедрин, амфетаміни)



КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИАДРЕНЕРГІЧНИХ ЗАСОБІВ

⇒ **α -, β - адреноблокатори:** лабеталол, карведилол, проксодолол

⇒ **α -адреноблокатори:**

✓ **неселективні ($\alpha_1 + \alpha_2$):** дігідроерготамін, аміназин, ніцерголін (серміон), фентоламін, піроксан

✓ **селективні (α_1):** празозін, доксазозін (кардура), теразозін, тамсулозін (омнік)

⇒ **β -адреноблокатори:**

✓ **неселективні ($\beta_1 + \beta_2$):** пропранолол (анаприлін), надолол, тімолол

✓ **селективні (β_1):** атенолол, метопролол, бісопролол, ацебутолол, целипролол

⇒ **симпатолітики:** резерпин, октадин

α-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

**Дігідроерготамін, фентоламін,
пірроксан, празозін, доксазозін та ін.**

ФАРМАКОДИНАМІКА

судини – різка гіпотензія (ортостатичний колапс!),
поліпшення внутріорганного
кровообігу

серце – рефлєкторна тахікардія

ШКТ – моторика – ↑, сфінктери – ↓,
секреція – ↑

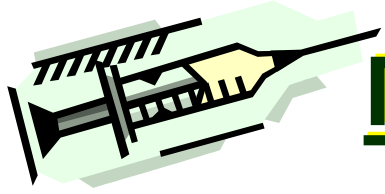
око – міоз

залози – ↓ потовиділення, закладеність носа

сечостатева система – розслаблення сфінктерів і
м'язів, ↑ ерекції



α -АДРЕНОБЛОКАТОРИ



ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

- **феохромоцитома – фентоламин**
- **артеріальні гіпертензії – аміназин**
- **Гіпертонічна хвороба – α_1 -блокатори (празозін та ін.)**
- **порушення мозкового кровообігу – ніцерголін**
- **захворювання периферичних судин (ендаартеріт, хвороба Рейно)**
- **затримка сечевипускання (аденома передміхурової залози), сексуальні дисфункції – доксазозін, теразозін**
- **мігрень – дігідроерготамін та ін.**
- **надмірна місцева вазоконстрикція α -адреноміметиками**

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

Джеймс Блэк у 1964 році розробив перший адrenoблокатор (пропранолол) та гистаміноблокатор (циметидин) (Нобелівський лауреат, 1988 р.)



класифікація:

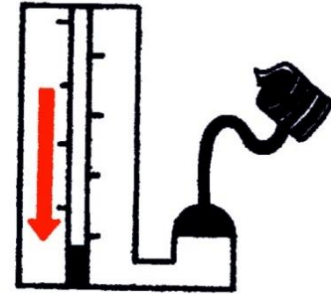
- ❖ **неселективні ($\beta_1 + \beta_2$):** пропранолол (анаприлін, обзідан, індерал), надолол, тімолол
- ❖ **селективні (β_1):** атенолол, метопролол, бісопролол, ацебутолол, целіпролол
- ❖ **з внутришньою симпатоміметичною активністю:** окспренолол, піндолол

β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

фармакодинаміка:

судини:

↓ **АТ** у людей з гіпертензією



серце:

± «-» хроно-, іно-, дромотропний ефекти,

± ↓ потреба міокарду O_2 ,

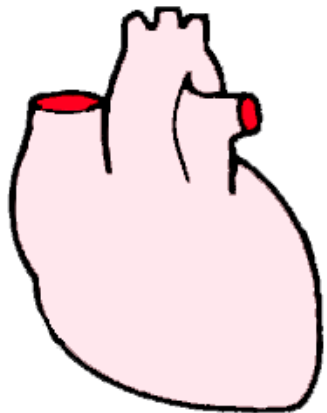
± кардіопротективне:

➤ ↓ ліполізу з ↓ часу окислення СЖК
⇒ стабілізація клітинних і лізосомальних мембран

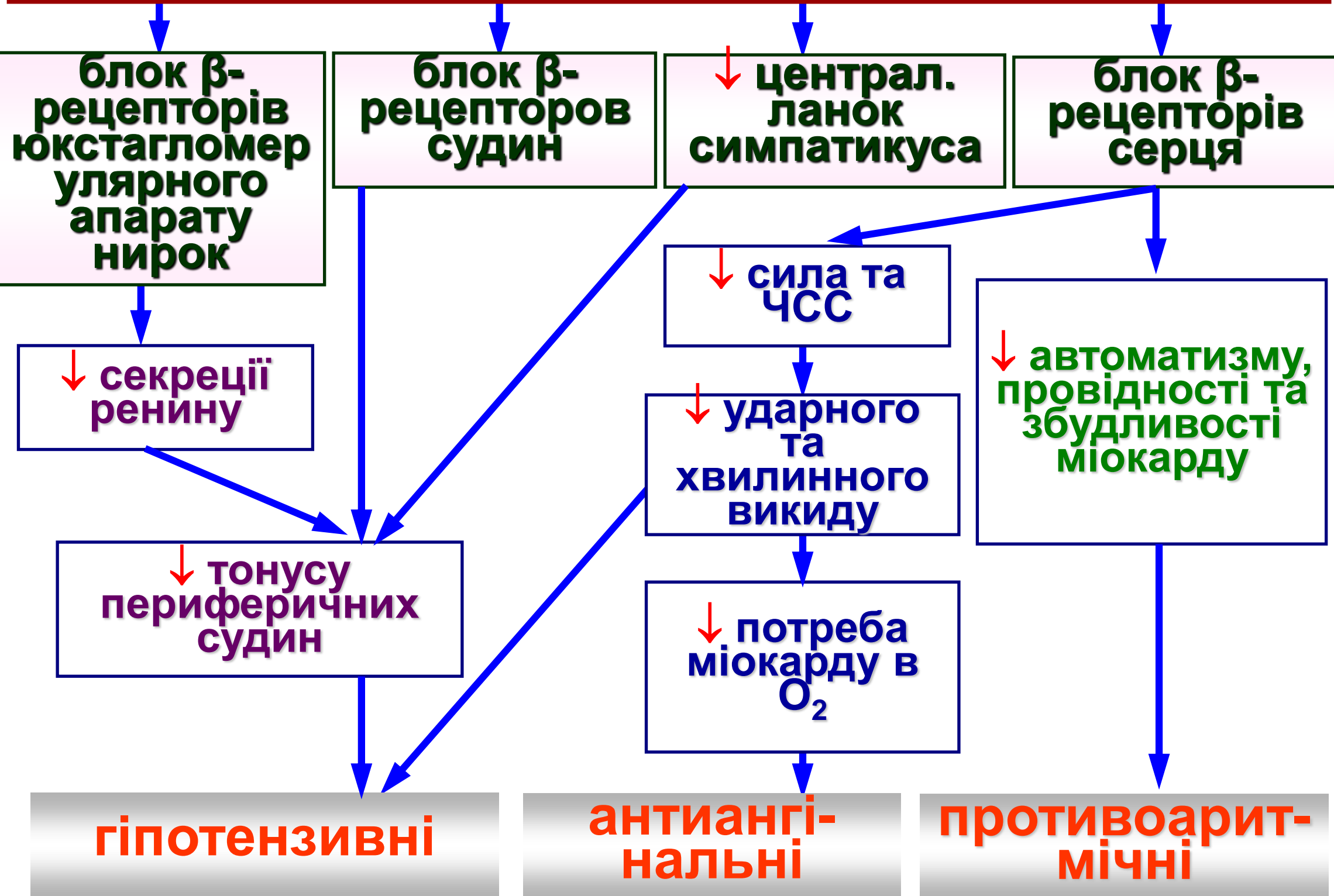
➤ антиоксидантні властивості

➤ полегшує дисоціацію оксигемоглобіну

➤ вивульнює простагліцилін з ендотелію судин ⇒ антиагрегантна дія



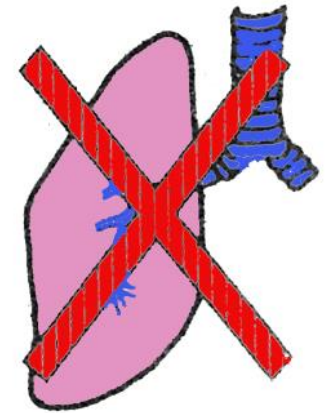
β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ



β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

фармакодинаміка:

дихання – бронхоспазм (особливо неселективні)



ЦНС – проникаючц через ГЭБ (анаприлін, метопролол та ін.) – стрес-протективна дія



ОКО – ↓ внутриокового тиску

метаболізм – ↓ сахару крови,
↑ холестерину, ↓ ліполізу,
↓ вироблення реніну

β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

фармакокінетика:

- ◆ **Всмоктування:** добре всмоктуються, пік концентрації через 1-3 год
- ◆ **Біодоступність:** «поріг першого проходження»
- ◆ **Розподіл** рівномірне, ліпофільне (анаприлін, метопролол та ін.) добре проникають через ГЭБ **та виведення** із сечею (різний $T_{1/2}$)

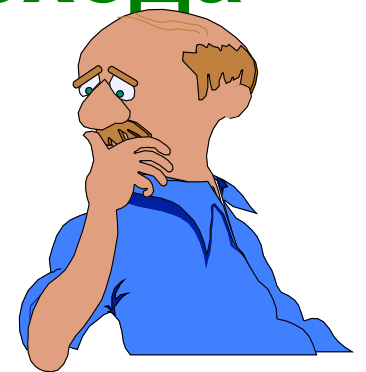
класифікація по тривалості дії:

- **Тривалої дії ($T_{1/2}$ – 6-24 год):** надолол, тімолол, атенолол, бісопролол, бетаксолол
- **Середньої тривалості дії ($T_{1/2}$ – 3-6 год):** анаприлін, піндолол, метопролол,
- **Короткої дії ($T_{1/2}$ – 1-4 год):** окспренолол, ацебутолол

β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

показання до застосування:

- артеріальні гіпертензії
- ІБС при переваженні нервово-метаболического фактору в патогенезі
- тахіаритмії, особливо при переваженні симпатичного статусу
- розшаровуюча аневризма
- кровотеча з варикозних вен стравохода
- глаукома – **тімолол**
- гіпертиреоз – **пропранолол**
- неврологічні розлади (мігрень, алкогольна абстиненція) – **пропранолол**



β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

Небажані ефекти

- ССС: аритмогена дія (порушення AV-прововідності, брадикардія та ін.), серцева недостатність, гіпотензия, набряки(↓ реніна)
- бронхоспазм
- спазм коронарних і периферичних судин («переміжна кульгавість»)
- гіпоглікемія
- порушення функції щитовидної залози(↓ триїодтироніна)
- атерогена дія
- ↓ агрегації тромбоцитів
- ↑ перистальтику кишечника
- скорочення вагітної матки
- десенситизація рецепторів
- синдром «віддачі» з ↑ ішемії міокарду



β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

Особливості препаратів з внутрішньою симпатоміметичною активністю

окспренолол, піндолол та ін.

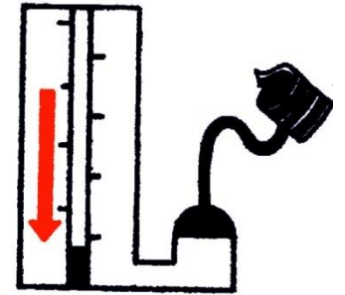
- менш виражено ↓ ЧСС та сила скорочення, серцевий викид у спокої та під час сну
- слабкіше звужуються коронарні, периферичні артерії та бронхи
- менше ↓ АД
- помірна кардіопротективна дія
- не погіршують перебіг атеросклерозу
- рідше виликають синдром «віддчі»



СИМПАТОЛІТИКИ

антиадренергічні препарати непрямої дії
(↓ синтез, депонування та вивільнення катехоламінів в синаптичну щілину)

резерпін (алкалоїд раувольфії, сума алкалоїдів - раунатин), **октадін** (гуанетидин), **метидопа**



ФАРМАКОДИНАМІКА

судини – повільно розвивається (резерпін через 5-14 днів !), помірна та стійка (1-3 міс після прийому !), гіпотензія

серце – ↓ ЧСС, серцевого випаду

ЦНС – добре проникають через ГЭБ ⇒ психоседативна (метилдопа) т нейролептична (резерпін) дія

ШКТ – моторика, тонус, секреція – ↑

СИМПАТОЛІТИКИ

Небажані ефекти

- **ЦНС (особливо резерпін, як нейролептик): сонливість, м'язова слабкість, депресивні стани, екстрапірамідні розлади**
- **ваготонічна дія:**
 - ✓ **ССС: брадикардія, набряки**
 - ✓ **бронхоспазм**
 - ✓ **набухання слизових та околовушних залоз, пітливість**
 - ✓ **діарея, загострення виразкової хвороби**
- **алергічні реакції сповільненого типу**

