Фармакология .

тема: антиадренергические средства.

 Существует несколько возможностей уменьшить симпатические влияния на исполнительные органы:

1. влияние на уровне пресинаптической мембраны (симпатолитики)
2. Воздействие на уровне рецепторов, которое моет иметь конкурентный и неконкурентный характер (адреноблокаторы конкурентного и неконкурентного типа действия).

 Симпатолитики включают в себя следующие препараты: резерпин, октадин, орнид.

 Адреноблокаторы подразделяются на альфа и бета адреноблокаторы. К альфа1адреноблокаторами относятся фентоламин, тропафен, лабетолол, празозин, причем эти вещества в какой-то мере блокируют и альфа-2адренорецепторы. Сюда же относятся препараты центрального действия - бутироксал, пироксан, введенные в практику профессором С.С. Крыловым и аминазин.

 Бета-адреноблокаторы могут быть бета1-блокирующее действия, селективно действующие на сердце и смешанного действия, действующие и на бета1 и на бета 2 рецепторы. Бета1 блокаторы - это талинолол, метапролол. Смешанного действия препараты - это анаприлин, тразикор (окспренолол) , кстати эти же вещества обладают внутренней симпатомиметической активностью. К бета-адреноблокаторам относятся вещества мембраностабилизирующего действия, и неконкурентные блокаторы (амиодарон).

Симпатолитики влияют на синтез , образования, накопление, выделение медиатора. К симпатолитикам относится резерпин, он истощает запасы катехоламинов в гранулах , истощает запасы серотонина, нарушается взаимодействие норадреналина с АТФ, а значит нарушается депонирование медиатора. Резерпин применяется для лечения гипертонической болезни, раньше его применял для лечения психических заболеваний (учитывая его влияние на серотонинергические системы). Лучший эффект резерпин проявляет на ранних стадиях гипертонической болезни. Лечение начинают с четверть, пол таблетки резерпина, с последующим переходом на среднюю терапевтическую дозу. Гипотензивный эффект развивается постепенно, но зато длительно сохраняется. Это объясняется тем, что резерпин влияет на синтез медиатора. Поэтому эффект проявляется на втором неделе приема. Свойство резерпина оказывать антисеротониновое действие позволяет применять его гипертоникам с психическими расстройствами ( больной успокаивается). При использовании резерпина развивается ряд побочных действий, среди них наблюдается брадикардия, усиление перистальтики, секреции желудочно-кишечного тракта и другие явления, связанные с подавлением симпатических влияний и преобладанием парасимпатических влияний. При осложнениях можно применить м-холинолитики. Кроме того, резерпин способствует выбросу гистамина, поэтому если в анамнезе у больного аллергические явления , бронхиальная астма, то резерпин назначать нецелесообразно.

 Октадин обладает резерпиноподобным действием кроме того он связывает дофаминоксидазу и таким образом тормозит синтез норадреналина. Орнид нарушает биосинтез на уровне перехода ДОФА в дофамин и дофамина в норадреналин. Орнид блокирует затравочную порцию ацетилхолина, это приводит к тому что мембрана становится непроницаемой для входа кальция и выхода норадреналина в синаптическую щель. Таким образов симпатолитики имеют одно показание к назначение - гипертоническая болезнь. При передозировке этими препаратами назначают адреномиметики прямого типа действия: норадреналин, мезатон и др.

Альфа-1-блокаторы. Эти вещества избирательно угнетают чувствительность альфа-1-адренорецепторов к норадреналину и альфа-1-адреномиметикам. Учитывая локализацию альфа-1-адренореактивных систем - это сосуды периферии - кожа, слизистые, под влиянием альфа-1-блокаторов отсутствует возможность возбуждающего действия на альфа-1-адренорецепторы, наблюдается вазодилатация главным образом периферических сосудов. Главное показание к применению этих препаратов это нарушение периферического кровоснабжения: эндоартерииты, трофические язвы, вялотекущие раны, пролежни, вибрационная болезнь, при отеке легких, в комплексном лечении травматического шока, в комбинированных подходах к лечению гипертонической болезни. Пироксан относящийся к препаратам этого ряд, альфа-1-блокатор центрального действия, применяется при симпатоадреналовом кризе - то есть то кризе диэнцефальной природы, при диэнцефальных синдромах. Аминазин также является альфа-1-блокатором , причем он не только блокирует но и разрушает альфа-1-адреноструктуры. Больной успокаивается, но через неделю у него может наступить коллапс, резкое снижение давления, вследствие разрушения альфа-1-адренорецепторов на периферии. Поэтому при лечении аминазином психиатр всегда ожидает 3 варианта осложнений: ортостатический коллапс, депрессия, лекарственные паркинсонизм. Меры помощи при передозировке альфа-1-адреноблокаторов: назначать адреномиметики нецелесообразно так как имеется конкурентный антагонизм, поэтому назначают препараты миотропного действия , окситоцин, адренокортикотропный гормон, питуитрин.

Бета-адреноблокаторы. Для нас интерес представляют вещества , влияющие на работу сердца - бета-1-адреноблокаторы. Но к сожалению такие препараты не обладают достаточной селективностью действия то есть они блокируют не только бета-1 но и через какое-то время и бета-2-адренорецепторы ( как побочное действие может быть бронхоспазм через 1-1.5 недели приема бета1-адреноблокаторов). При применении бета1-блокаторов наблюдается урежение частоты сердцебиения, уменьшается сила и работа сердца (кардиодепренирующее действие), уменьшается потребность миокарда в кислороде, снижается возбудимость и автоматизм проводящей системы сердца. Показания к применению бета-1-адреноблокаторов:

1. аритмии сердца особенно при аритмиях связанных с передозировкой общими анестетикикам ингаляционного и неингаляционного ряда
2. при стенокардии
3. тахиаритмии
4. ишемия миокарда
5. гипертоническая болезнь на 1 и 2 ст.

 Однако вследствие блокады бета-1-адренорецепторов при применении этих препаратов мы наблюдается сужение бронхов, они могут взывать тяжелый и длительный приступ бронхиальной астмы, они уменьшают сократительную способность миокарда. Поэтому примерно 50% больных может быть отобрано для лечения этими препаратами. Противопоказаниями являются: сердечная недостаточность, заболевания связанные с нарушением проводимости, брадикардия, бронхиальная астма, нарушения кровообращения в конечностях ( болезнь Рейно) - так как могут вызвать спазм сосудов скелетных мышц, возникает синдром перемежающейся хромоты. Исходя их этого значительно большую ценность в кардиологии представляют антагонисты кальция.

Антиадренергические средства неконкурентного типа (амиодарон). В миокарде кроме бета-1-адренорецепторов есть еще рецепторы чувствительные к глюкагону. Поэтому препараты неконкурентного типа - амиодарон (кордарон) блокируют примерно 50% адрено и 50% глюкагоновых рецепторов. Амиодарон обладает действие только по отношению к сердцу и артериям , он уменьшает работу сердца, улучшает коронарный кровоток, также как и бета-адреноблокаторы), увеличивает доставку кислорода к сердцу. Показаны эти препараты при стенокардии напряжения, при различных аритмиях, к этому препарату прибегают в случаях отсутствия эффекта бета-адреноблокаторов или плохой их переносимости.

 Дофамин является предшественников норадреналина и образуется из тирозина. Он оказывает специфические влияния на свои собственные рецепторы, при увеличении дозы возбуждает бета и альфаадренореактивные системы ( это действие не является прямым, он опосредованно). Дофамин в дозе 5 мг на кг в минуту возбуждает дофаминорецепторы, в дозе 10 мг на кг в минуту - бетаадренорецепторы, 20 и более мг на кг в минуту - альфа-адренорецепторы. Наиболее важно в практическом плане при возбуждении дофаминреактивных систем уменьшается сопротивление почечных сосудов, расширяются сосуды печени и увеличивается кровоток в них, увеличивается диурез за счет торможения реабсорбции натрия и фосфатов. Кроме того дофамин улучшает микроциркуляцию в тканях, снижает спазм прекапиллярных сфинктеров. При увеличении доза, и , соответственно , возбуждение бета1 и бета2 адренореактивных систем, происходит улучшение кровоснабжения жизненно важных органов, параллельно с увеличением работы сердца, наблюдается улучшение трофики сердца, мозга и др. Органов. Если еще увеличить дозу - наблюдается вазоконстрикция. Учитывая эти эффекты , дофамин применяется:

1. При кардиогенном шоке, для улучшения трофики сосудов сердца
2. при почечной недостаточности
3. при циррозе печени ( также за счет улучшения трофики тканей
4. при гипертонической болезни с выраженной почечной или сердечной недостаточностью
5. при травматическом шоке, коллапсе.

 Форма выписки дофамина 0.4 -0.5% раствор. Предполагают что существуют 2 типа дофаминовых рецепторов - Д1 и Д2. Возбуждение Д1 рецепторов связано со стимулирующим действием дофамина на аденилциклазу и образованием циклической АМФ. Д2 рецепторы с этим не связаны, дофамин является в большей мере агонистом Д2 рецепторов. Различают прямые и непрямые дофаминомиметики. К прямым относятся дофамин, апоморфина гидрохлорид, мидантан. Из непрямых используют амантадин, ремантадин (противовирусные средства при гриппе). Дофамин применяется при различных видах шока. Шокогенная травма всегда сопровождается выбросом в кровь биогенных аминов, адреналина, глюкокортикоидов и это отражается на уровень АД. Кратковременно наступает повышение давления, а затем в торпидной стадии давление снижается (выброс гистамина, выпот плазмы в ткани, уменьшение работы сердца). Оно может снизиться до критических цифр . в 1% случаев встречается молниеносный шок: вслед за повшением наблюдается стремительное падение АД и смерть больного. Давление в торпидной стадии удерживается за счет увеличения работы сердца (компенсаторно). Подходы к лечению следующие: назначают дофамин, альфа-адреноблокаторы - мы получаем расширение сосудов на периферии. Назначают норадреналин (хотя в условиях шока он плохо работает, так как рецепторы теряют к нему чувствительность, поэтому его назначают вместе с глюкокортикоидами, после восполнения объема циркулирующей крови).

 Антидофаминергические препараты. Специфических блокаторов дофаминовых рецепторов очень мало. Это нейролептики - аминазин, вызывающий лекарственный паркинсонизм, церукал, который применяют в гастроэнтерологии.

 Гистамин. Гистамин является биогенным амином который образуется при декарбоксилировании гистидина, он регулирует жизненно важные функции в том числе является медиатором ЦНС. В обычных условиях гистамин находится преимущественно в связанном состоянии (неактивном) но при патологических процессах , различных аллергических реакциях, при поступлении в организм некоторых химических и лекарственных веществ: резерпина, детубокурарина, при воздействиях на организм типа ожогов, укусов пчелами количество свободного гистамина увеличивается. Это приводит к расширению артерий, капилляров, снижается давление, повышается проницаемость сосудистой стенки, возникает отек, выпот жидкости приводит к сгущению крови и изменению ее реологических свойств. Повышается тонус гладкомышечных органов - желудка, кишечника, матки и особенно, бронхов. Усиливается секреция пищеварительных и бронхиальных желез. Для гистамина характерно наличие 3-х типов рецепторов: Н1, Н2, Н3. Возбуждение Н1-гистаминовых рецепторов сопровождается спастическим сокращением бронхов, кишечника. Наиболее характерным для возбуждения Н2-рецепторов является повышение секреции желудочных желез. Возбуждение Н3 рецепторов, находящихся в ЦНС, предположительно вызывает седацию, сонливость ( эти , видимо , объясняется седативное действие димедрола).

 Гистаминомиметики применяются редко так как эффекты гистамин фактические не имеют практической значимости. Гистамин применяется в клинике гастроэнтерологии в качестве прямого стимулятора желудочных желез, то есть для определения функциональной способности желез. Кроме того его применяют местно в составе мазей при полиартритах, ревматизме, радикулите. Наибольшую ценность представляют антигистаминные средства. Функциональным антагонистом гистамина является адреналин. Антигистаминные препараты обладают односторонним антагонизмом по отношению к гистамину ( одна доза димедрола нейтрализует несколько доз гистамина) . у них есть также свойство потенциировать действие наркотиков, обезболивающих , поэтому они входя в состав премедикационных средств (димедрол).

 К блокаторам Н1-рецепторов относят димедрол, тавегил, дипразин, супрастин, а также вещества не имеющие центральных эффектов - фенкарол, кетотифен ( применяются при бронхиальной астме). Блокаторы Н2-рецепторов - циметидин, ранитидин, фамотидин, их применяют в гастроэнтерологии для лечения язвенной болезни ( используется их свойство подавлять секрецию желудочных желез). Есть группа препаратов , которые снижают чувствительность гистаминовых рецепторов, повышая чувствительность адренорецепторов. К ним относятся глюкокортикоиды. Наконец существует группа препаратов, уменьшающих выход гистамина из тучных клеток - эфедрин, адреналин, сальбутамол, интал, эуфиллин. Из этой группы наиболее эффективен при бронхиальной астме интал (кромолин натрия), который тормозит дегрануляцию тучных клеток и задерживает выделение ими гистамина, брадикинина вызывающих бронхоспазм. Интал предупреждяет развитие приступа, но купировать его не может . применяют интал в ингаляциях вместе с изадрином.