



МОЗ України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра фармакології та фармакотерапії



Ветеринарна фармакологія
**Засоби, що впливають
на еферентну іннервацію**

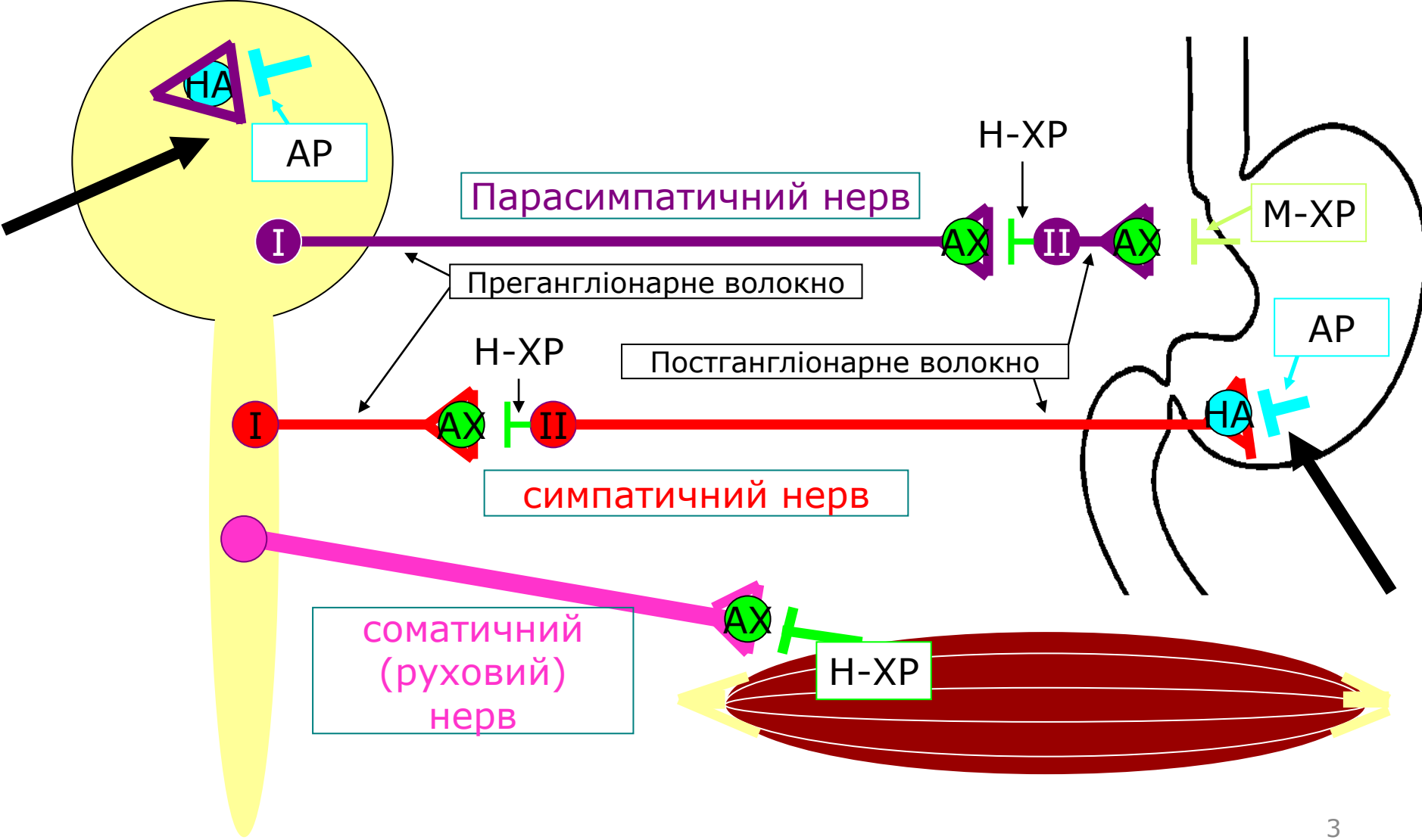
Адренотропні препарати
Дофамін

Штриголь Сергій Юрійович,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри

План лекції

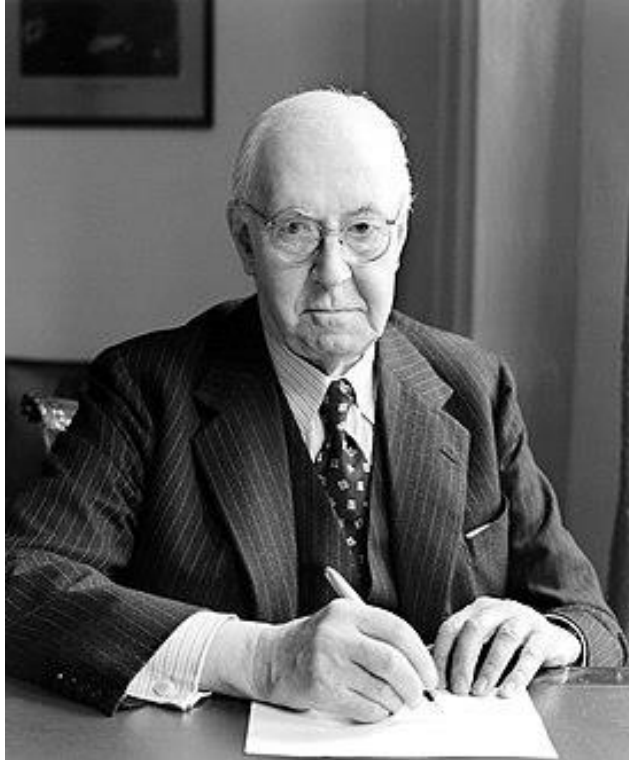
- Де локалізуються та як функціонують адренергічні синапси
- Види та функціонування адренорецепторів
- Класифікація та номенклатура адренотропних препаратів: адреноміметики прямої (α - , β - , α,β -) та непрямої дії, адреноблокатори (α - , β - , α,β -), симпатолітики
- Систематичний розгляд адренотропних препаратів за групами: механізми дії, ефекти, показання, побічна дія, протипоказання; особливості окремих препаратів
- Дофамін: фармакологічні властивості, застосування у ветеринарній медицині

Схема еферентної ланки периферичної нервової системи та основна локалізація адренергічних синапсів



Зробили великий внесок у вивчення синаптичної передачі

*Генрі Дейл (1875-1968)
адренорецептори*

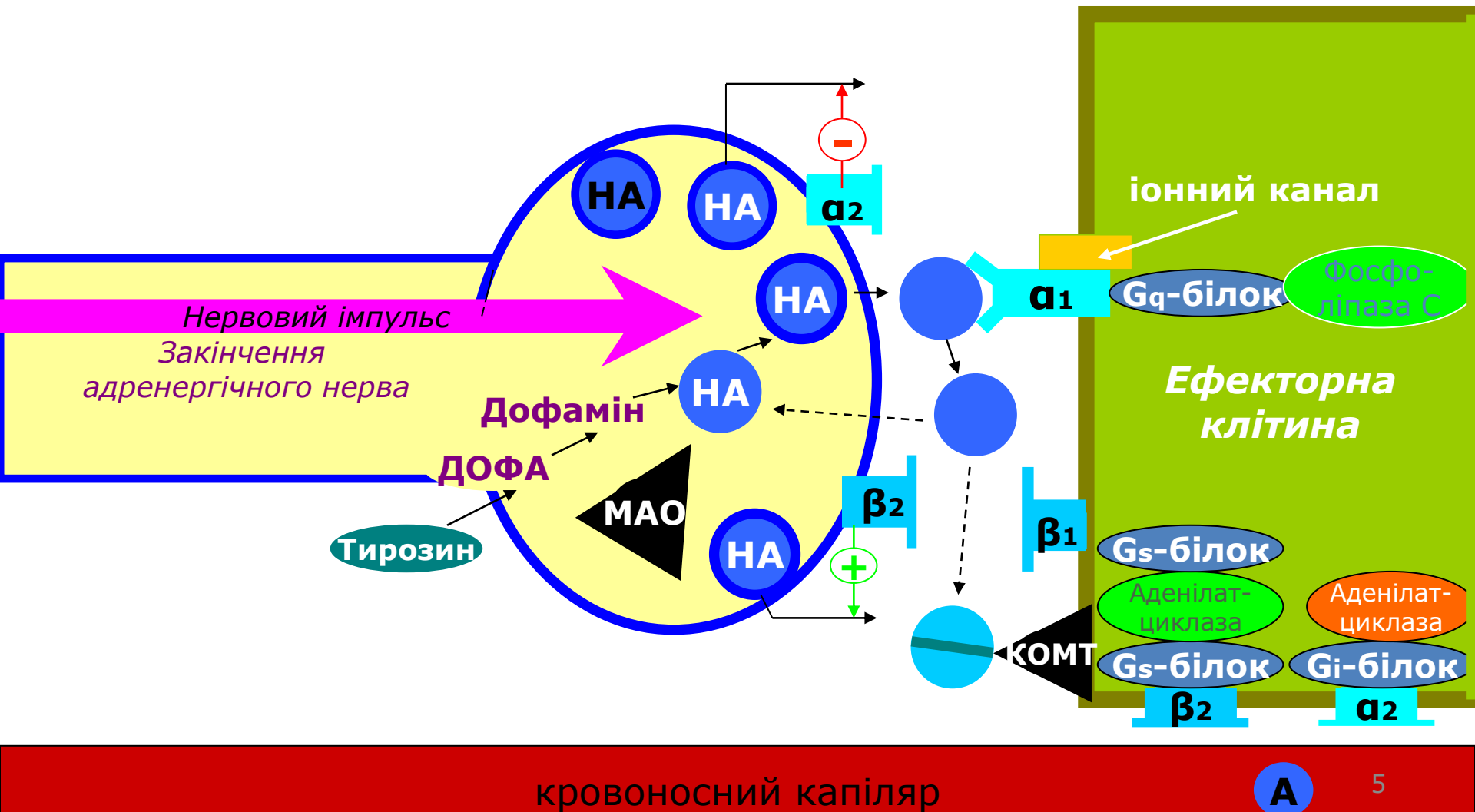


*Отто Льові (1873-1961)
медіатор парасимпатичної іннервації ацетилхолін*



Нобелівська премія 1936 року «за відкриття, що пов'язані з хімічною передачею нервових імпульсів»

Адренергічний синапс



Види та синаптична локалізація адренорецепторів

- ***α -адренорецептори:***

α_1 - (постсинаптичні): **α_{1A} -**, **α_{1B} -**

α_2 - (пре- та екстрасинаптичні)

- ***β -адренорецептори:***

β_1 - (постсинаптичні)

β_2 - (пре- та екстрасинаптичні)

β_3 -

α_1 - і β_1 -АР реагують переважно на НА, що вивільняється із закінчень постгангліонарних симпатичих волокон

α_2 -АР – на А та НА

β_2 -АР – переважно на А

Пресинаптичні α_2 -АР – негативний зворотний зв'язок (при збудженні інгібується вивільнення НА)

Пресинаптичні β_2 -АР – позитивний зворотний зв'язок

Переважаюча органна локалізація та функціональне значення окремих типів адренорецепторів

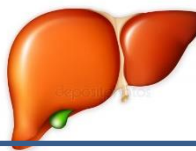


Серце та його провідна система: переважають β_1 -АР
(збудження – \uparrow сила і частота скорочень, збудливість, потреба серця в кисні, \uparrow АТ)



Судини, бронхи (бронхіоли), матка, печінка: переважають β_2 -АР

Непосмуговані м'язи: розслаблення



Печінка: стимуляція глікогенолізу, гіперглікемія



Нирки: β_1 -АР (ЮГА, \uparrow виділення реніну, \downarrow видільної функції)

Жирова тканина: β_3 -АР (\uparrow ліполізу, виділення енергії, \uparrow теплопродукції)

Сечовивідні шляхи: β_3 -АР (розслаблення)



Судини: збудження α_{1B} -АР – спазм, \uparrow АТ,

\downarrow проникності

Збудження α_2 -АР – «петля зворотного зв'язку», \downarrow АТ



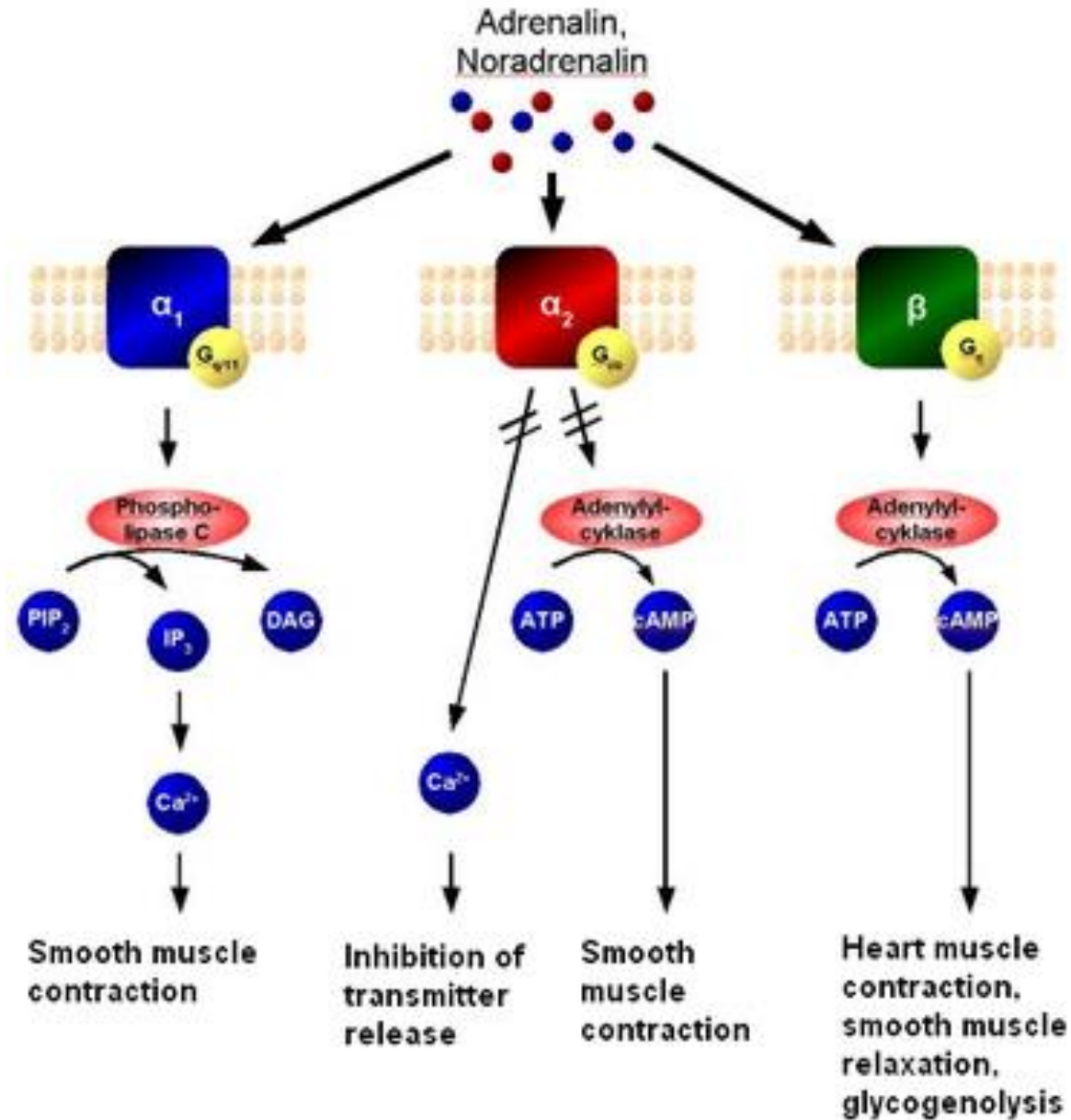
Передміхурова залоза:

збудження α_{1A} -АР – скорочення сфінктера

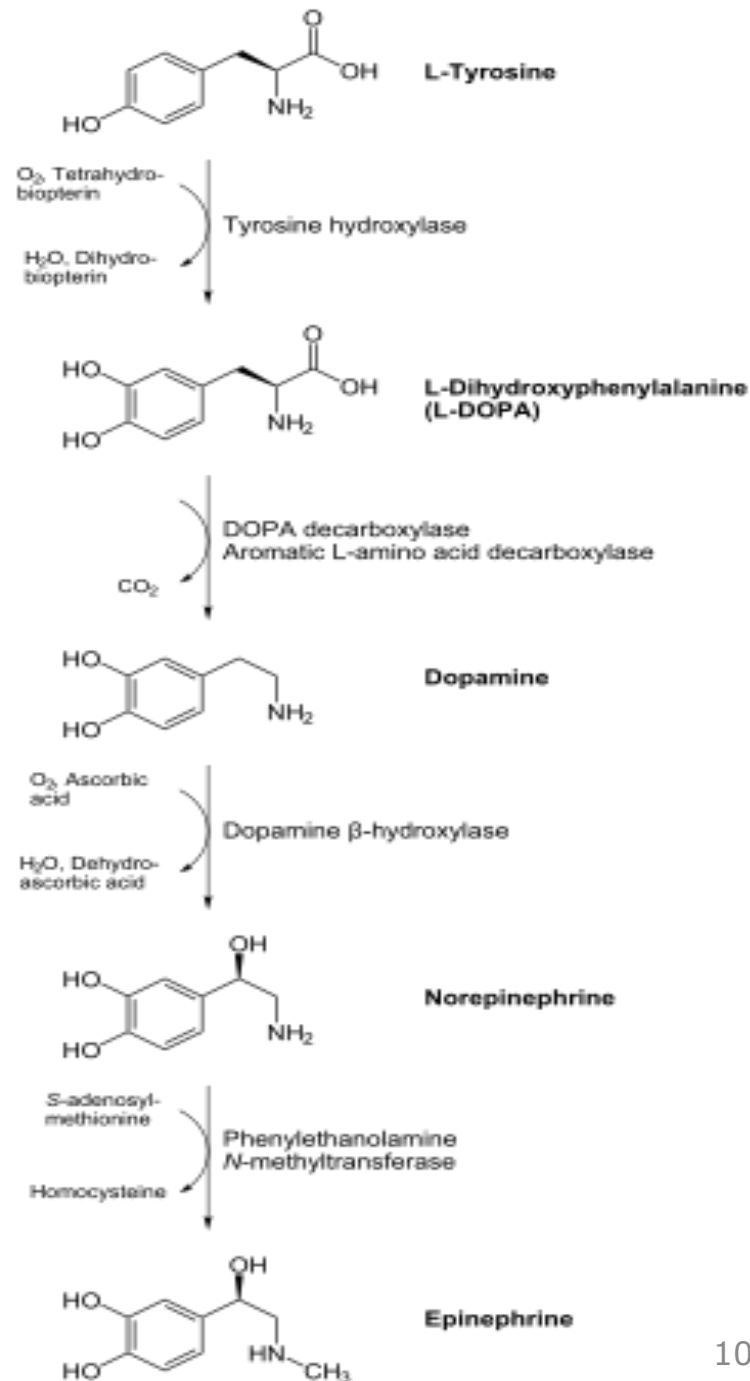
Деякі реакції, що їх опосередковано адренорецепторами

| Клітини, органи, системи, процеси | Тип АР | Відповідна реакція |
|-----------------------------------|---|--|
| ЦНС | α , β α_2 | Збудження ↓ тону су судинорухового центру, ↓ АТ, ↓ болю, пригнічення ЦНС |
| Кровоносні судини | α_1 , α_2 β_1 β_2 | Звуження артерій, вен Розширення коронарних артерій Розширення більшості артерій |
| Легені | α β_2 | Звуження бронхів Розширення бронхів |
| Скелетні м'язи | β_2 | ↑ сили та тривалості скорочення швидкоскоротливих м'язів, ↓ – повільноскоротливих |
| Око | α_1 α_2 | Мідріаз (скорочення радіального м'яза райдужки) ↓ продукції ВОР, ↓ ВОТ |
| Тромбоцити | α_2 , β | ↑ агрегації |
| Нирки | α β | ↑ видільної функції ↓ видільної функції |
| Секреція інсуліну | α β_2 | ↓ ↑ |
| Секреція паратгормону | β | ↑ |
| Вивільнення АХ | α | ↑ – в скелетних м'язах ↓ – в симпатичних гангліях, кишечнику |

Механізм функціонування адренорецепторів



Біосинтез катехоламінів



Засоби, що впливають на адренергічні синапси

- **Адреноміметики** (агоністи АР, адренергічні засоби)
 - α, β -адреноміметики **прямої дії**
 - α, β -адреноміметики **непрямої дії** (симпатоміметики)
 - α -адреноміметики *
 - β -адреноміметики *

- **Адреноблокатори**
 - α -адреноблокатори *
 - β -адреноблокатори *#
 - α, β -адреноблокатори
- **Симпатолітики**

**Антиадренергічні
засоби**

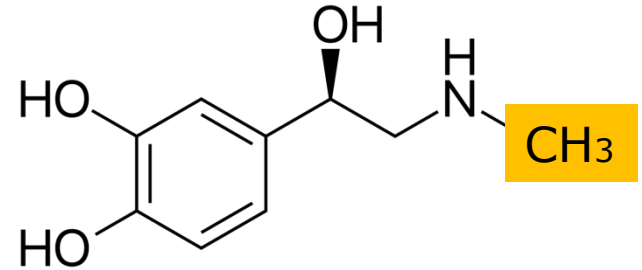
* і за підтипами рецепторів (1, 2...)

із внутрішньою симпатоміметичною активністю та без неї

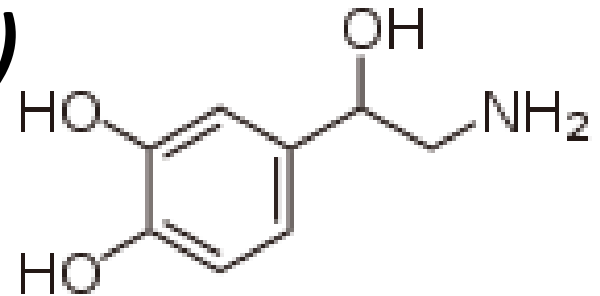
α, β -Адреноміметики прямої дії

- *епінефрин*

(адреналіну гідрохлорид) ($\alpha_{1,2}$, $\beta_{1,2}$)



- *норепінефрин (норадреналіну
гідротартрат)* ($\alpha_{1,2}$, β_1)



Префікс «нор» (**Nor**) – від німецького **Nitrogen ohne radikale**:
«адреналін з нітрогеном без (метильного) радикала»

Ефекти епінефрину (адреналіну)

- Кардіостимулювальний (↑сила скорочень, ↑ЧСС) – «злякисний кардіотонік»
- Підвищення збудливості, провідності, потреби серця в кисні
- Розширення судин серця, головного мозку, легенів, печінки, скелетних м'язів (в яких переважають β -АР)
- Звуження судин шкіри, слизових оболонок, кишечника, нирок (в яких переважають α -АР)
- Централізація кровообігу
- АТ: систолічний і середній↑, діастолічний↓
- Бронхолітичний
- Зниження перистальтики ШКТ
- ОКО: мідріаз, ↓продукції ВОР, ↓ВОТ
- ЦНС – збудження, порушення сну
- Скелетні м'язи - тремтіння
- ОБМІН РЕЧОВИН: ↑ліполізу, ↑глюкози кров.
- Протиалергічна дія (гальмує виділення гістаміну, зменшує системні прояви алергічної реакції)



Застосування адреналіну

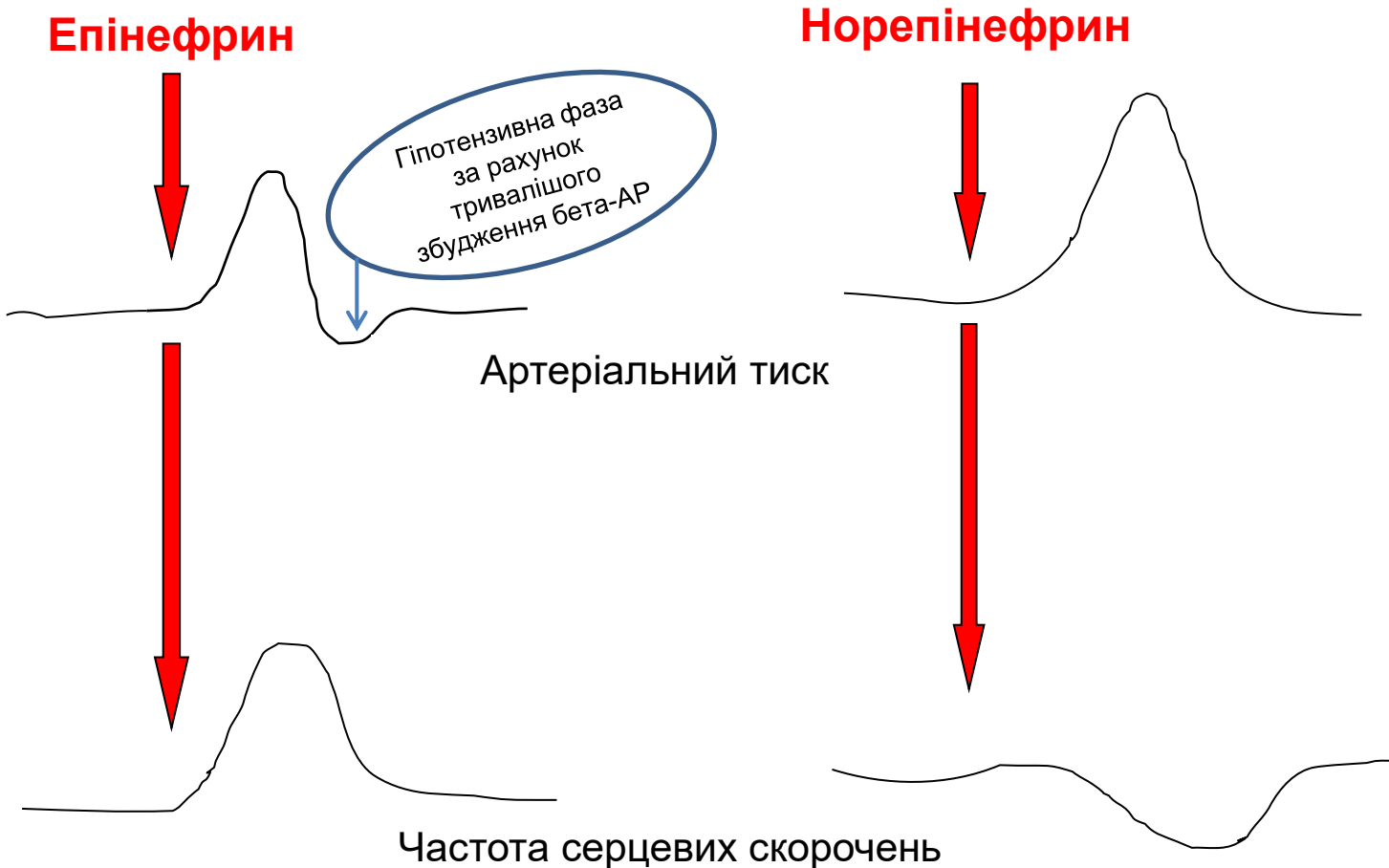
| Показання | Протипоказання |
|--|--|
| Зупинка серця (внутрішньосерцево)  | Аритмія Серцева недостатність |
| Гострий кон'юнктивіт, риніт (місцево), з місцевими анестетиками (прокаїн, дикаїн) для посилення дії | ІХС Фторотановий і циклопропановий наркоз (сенсibiliзує міокард до катехоламінів) |
| Гостра гіпотензія | Артеріальна гіпертензія |
| Анафілактичний шок | Немає ! <i>(життєве показання)</i> |
| Напад бронхіальної обструкції (рідко – коротка дія, багато ПЕ) | Атеросклероз |
| Відкритокутова глаукома (коротка дія, малоефективно, низький комплаєнс) | Закритокутова глаукома |
| Гіпоглікемія при передозуванні інсуліну | Цукровий діабет |

Особливості норепінефрину (норадреналіну)

- Викликає рефлекторну брадикардію
- Сильніша (порівняно з адреналіном) судинозвужувальна і пресорна дія
- При потраплянні під шкіру можливий некроз!
- Слабший вплив на гладку мускулатуру
- Застосовується дуже рідко при гострій гіпотензії

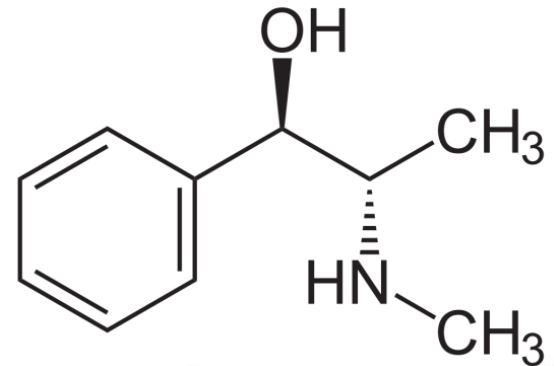


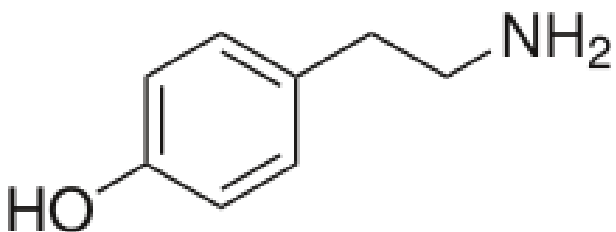
Вплив епінефрину та норепінефрину на АТ та ЧСС

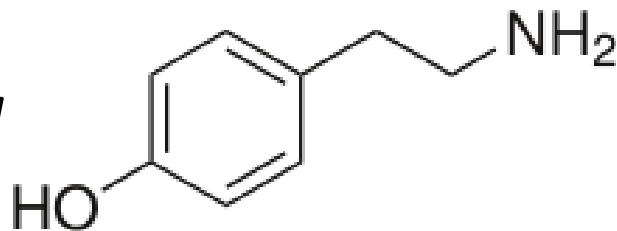


α,β -Адреноміметики непрямої дії (симпатоміметики)

- **Ефедрину гідрохлорид**
алкалоїд ефедри

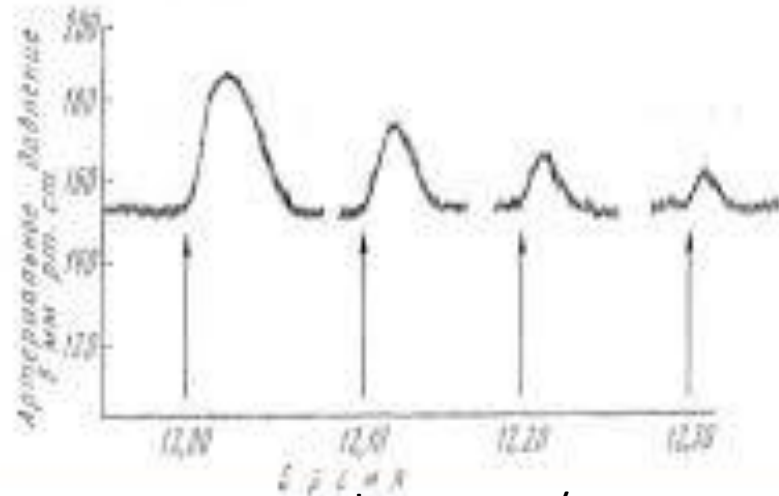


- **Тирамін**




Особливості симпатоміметиків

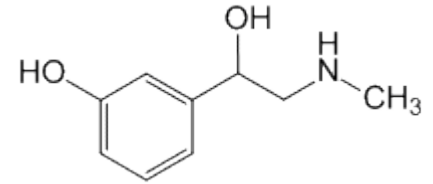
- У механізмі дії переважає вплив на пресинаптичний апарат – стимуляція викиду медіатора
- Тому при частих повторних введеннях запас медіатора швидко виснажується, розвивається тахіфілаксія – швидке звикання



- У медичній практиці застосовується ефедрину г/х
- За фармакол. ефектами ефедрину г/х близький до адреналіну
- Яскраво виражений стимулювальний вплив на ЦНС, викликає залежність (через ейфорію)
- Застосовується переважно при синдромі бронхіальної обструкції, гіпотензії, гострому риніті, отруєнні снодійними засобами, іноді – при патологічній сонливості
- Тирамін не є лікарським препаратом; міститься в тверому сири, оселедцях, пиві, червоних винах, шоколаді тощо; в ШКТ швидко руйнується MAO; механізм дії та ефекти – як у ефедрину; їжу, що містить тирамін, заборонено вживати при лікуванні антидепресантами – інгібіторами MAO (ризик сирного синдрому)

α -Адреноміметики

- *Фенілефрин (мезатон) (α_1)*

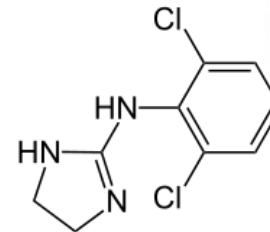


- *Тетризолін (α_1)*

- *Нафазолін (нафтизин) (α_2)*

- *Галазолін (α_2)*

- *Клонідин [клофелін] (α_2)*



також є агоністом імідазолінових I₁-рецепторів

- ***Ксилазин (α_2)***

- ***Медетомідин (α_2)***

*Застосовуються
винятково
у ветеринарній
медицині
для загальної
анестезії*



Особливості α -адреноміметиків

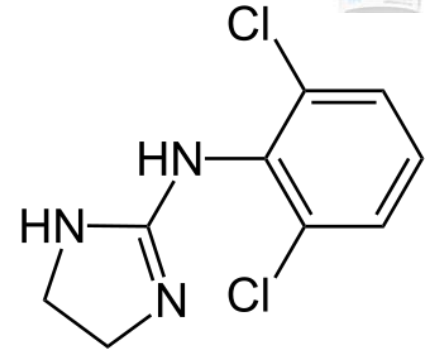
- У α_1 -адреноміметиків переважає судинозвужувальна, пресорна дія
- У α_2 -адреноміметиків за резорбтивної дії переважає гіпотензивний, знеболювальний ефекти, пригнічення ЦНС
- Для резорбтивної дії застосовується фенілефрин (гостра гіпотензія, посилення дії комбінованих протизастудних препаратів («Колдрекс» та ін. – за рахунок деконгестивної дії)
- Місцево *фенілефрин* – при риніті, з місцевими анестетиками, для огляду очного дна (розширює зіницю), при відкритокутовій глаукомі
- *Нафтизин*, *галазолін* – тільки місцево при риніті
- *Тетризолін* – місцево в око (кон'юнктивіт, набряк кон'юнктиви тощо), назально (риніт, але не сухий!; фарингіт, синусит, поліноз)

Механізм гіпотензивної дії клонідину (центрального нейротропного вазодилататора)





Особливості клонідину



- ↓ АТ (за рахунок впливу на ЦНС)
- Застосовується при гіпертонічній хворобі
- ↓ ВОТ (↓ продукцію ВОР)
- Застосовується при відкритокутовій глаукомі
- Болезаспокійливий ефект
- Коротка дія
- Синдром скасування! (не слід раптово припиняти прийом)
- Сухість у роті
- Гипноседативна дія, ↓ уваги
- ↓ статеву потенцію
- Різке потенціювання ефектів речовин, що пригнічують ЦНС, в т.ч. алкоголю!
- Категорично заборонено поєднувати його зі спиртними напоями

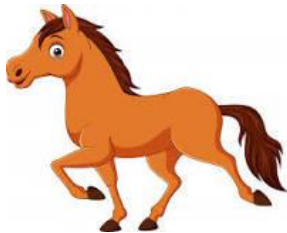


Клонідин – видові особливості

Жуйні тварини (ВРХ, вівці, кози тощо) особливо чутливі до клонідину та інших α_2 -адреноміметиків – доза нижче



Клонідин у ВРХ застосовують в 1/10 дози, яка викликає еквівалентний седативний ефект у коней, собак і кішок



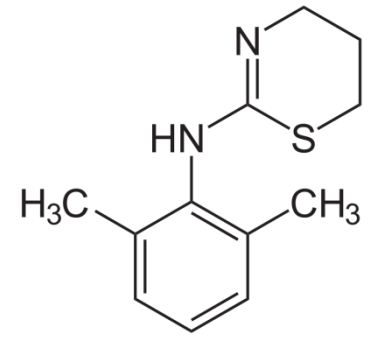
Клонідин за рахунок знеболювального та заспокійливого ефектів належить до заборонених речовин, які підвищують результати спортивних коней, що змагаються в перегонах



У собак, які перебувають у збудженому стані, може не виявлятися ефект клонідину; тваринам треба забезпечити спокій та відпочинок до й після введення препарату

Ксилазин

- Центральний і периферичний α_2 -адреноміметик із дозозалежною седативною, міорелаксантною, знеболювальною дією
- Дає можливість обстежити збудливих тварин, ввести їм лікарські препарати, виконати короткотривалі операції
- Застосовується лише у ветеринарній медицині у кішок, собак, коней, великої рогатої худоби для заспокоєння, премедикації, в/м та в/в (повільно !) анестезії
- В/м – ефект починається через 5-10 хв, в/в – через 3-5 хв
- Тривалість анальгетичного ефекту близько 15-30 хв (за в/в введення довше) у дрібних тварин, до 45 хв у великої рогатої худоби, у коней мінлива
- Седативна дія триває 1-2 год у дрібних тварин, 0,5-1 год у коней, 0,5-5 год у великої рогатої худоби, до 4 год залежно від виду тварини
- Виводиться переважно у вигляді метаболітів і кон'югатів нирками (близько 70%) і кишківником (до 30%)
- Ознаки початку ефекту – опущення голови, ослаблені рухи вух, блефароптоз, відвисання нижньої губи, у самців – часткове випадіння пеніса
- При подальшому розвитку ефекту тварина лягає, її стан нагадує сон



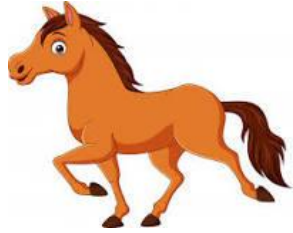
Ксилазин

- **Переваги:** дозозалежність ефекту, добра керованість анестезії, відсутність кумуляції
- **Недоліки – побічна дія:** пригнічення дихання, роботи серця (для запобігання необхідна премедикація атропіном), зниження температури тіла, порушення перистальтики кишківника (у великої рогатої худоби також передшлунка, що викликає метеоризм), нудоти, блювання, зменшення секреції інсуліну, на пізніх термінах вагітності може провокувати викидень
- **Протипоказання:** шоківий стан, шлуночкові аритмії, захворювання дихальної системи (особливо в собак брахіоцефальних порід, у яких задуха може загрожувати життю), непрохідність стравоходу, гостра ниркова або печінкова недостатність, цукровий діабет, судомний синдром, пізній строк вагітності (за винятком пологів)

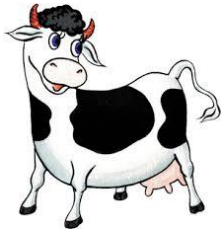
Взаємодії:

- Препарати, що пригнічують ЦНС (інші наркозні, анальгетики), посилюють кардіодепресивну та гіпотензивну дію, пригнічення дихання, необхідна обережність при комбінації з опіоїдними анальгетикам
- Несумісний з барбітуратами та галотаном, епінефрином та ін. катехоламінами (ризик тяжких аритмій)
- Антагоніст – ***йохімбін***

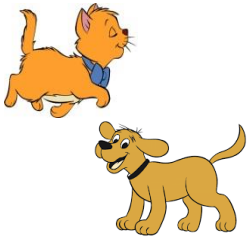
Ксилазин – видові особливості



необхідно уникати застосування ксилазину при ослабленій моториці кишківника, дуже обережно використовувати препарат при порушенні дихання та підвищеному ризику запалення основи шкіри копита

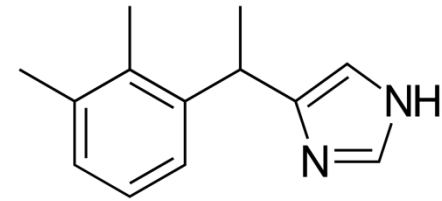


за кілька годин до введення ксилазину не слід годувати та напувати через небезпеку метеоризму внаслідок пригнічення моторики передшлунка, а при виході з наркозу потрібна грудинна позиція тварин через ослаблення рефлексів руктації, кашлю та ковтання



не слід застосовувати ксилазин перед рентгенологічним обстеженням шлунка та кишківника (накопичення газів заважає інтерпретації результатів)

Медетомідин



- За механізмом дії схожий на ксилазин (агоніст α_2 -адренорецепторів), гальмує передачу нервових збудження в адренергічних синапсах ЦНС
- **Переваги:** дозозалежність ефекту (седативна дія без анальгезії в малих дозах, знеболювальна – у більших дозах), що зумовлює добру керованість ефектом; можливість повторного введення через 10-15 хв після першого



Показання

- кішкам (підшкірно, внутрішньом'язово) – для знерухомлення та седації, в комбінації з кетаміном – для ввідного наркозу
- собакам (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно) – для знерухомлення, седації, анальгезії при клінічному огляді, діагностичних процедурах, для премедикації перед тіопенталовим і галотановим наркозом (дрібним породам потрібна вища доза на одиницю маси тіла, ніж крупним)



Медетомідин

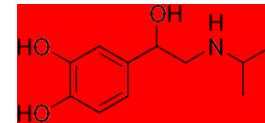
Недоліки – побічна дія: артеріальна гіпертензія відразу після введення медетомідину з подальшою нормалізацією або зниженням тиску, блювання після введення (в кішок також на виході з наркозу), посмикування м'язів, брадикардія, брадикардное, гіпотермія (тому після операції тварин слід утримувати в теплі щонайменше 12 год)

Протипоказання: серцева недостатність, ниркова та печінкова недостатність, вагітність

Взаємодія:

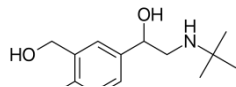
- при клінічно значущій брадикардії показаний атропін (обережно через ризик аритмії)
- антагоніст – ***йохімбін***

β-Адреноміметики



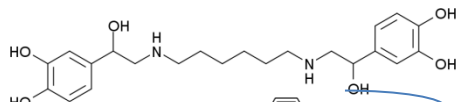
- **Ізопреналін (ізадрин) (β_{1,2})** – морально застарілий, знято з виробництва (коротка дія – 1-1,5 години, бо є катехоламіном і руйнується КОМТ, метаболіти мають властивості β-блокаторів)

- **Орципреналін (β_{1,2})**

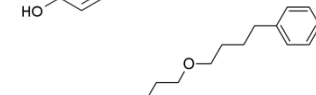


Коротка дія (до 4-6 годин)

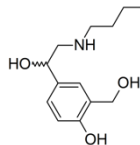
- **Сальбутамол (β₂)**



- **Гексопреналін (β₂)**

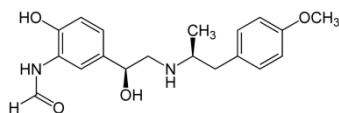
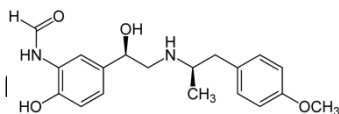


- **Сальметерол (β₂)**

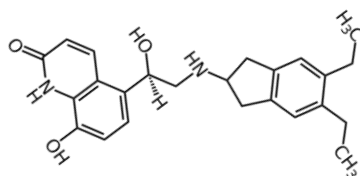


Тривала дія (до 12 годин)
Сальметерол – повільний початок дії (близько 20 хв.)
Формотерол – швидка дія (3-5 хв.)

- **Формотерол (β₂)**



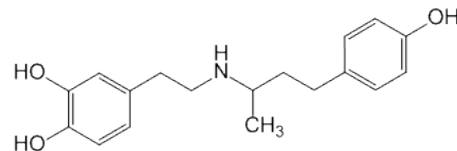
- **Індакатерол (β₂)**



Ультратривала дія (до 24 годин)

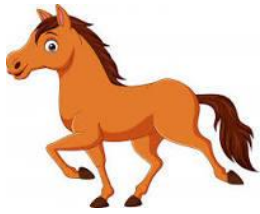
- **Ізоксупрін (β₂)**

- **Добутамін (β₁)**



Особливості β -адреноміметиків

- Найбільш цінні властивості β_2 -адреноміметиків – бронхолітична дія (застосовуються при бронхіальній обструкції, ХОЗЛ переважно у формі аерозолу: препарати швидкої дії – для припинення нападу, повільної – для профілактики), а також токолітична дія (застосовуються при загрозі викидня, передчасних пологах, особливо **гексопреналін** – для гальмування перейм у пологах (при гострій внутрішньоматковій асфіксії плоду, для іммобілізації матки перед кесаревим розтином, перед поворотом плода з поперечного положення, при пролапсі пуповини, при ускладненій пологовій діяльності), для гальмування передчасних пологів та для профілактики передчасних пологів)
- **Ізоксуприн** (β_2 -АМ) – переважають токолітичний і вазодилатуючий ефекти (останнє застосовується у ветеринарній медицині)
- **Добутамін** (β_1 -АМ) – кардіотонічний засіб (застосовується при гострій серцевій недостатності, ГІМ, кардіогенному шоці, ХСН)



Ізоксуприн – застосування у ветеринарній медицині

- Селективний АМ із периферичним вазодилатуючим ефектом
- Чинить позитивний інотропний і хронотропний кардіальні ефекти, розслаблює гладку мускулатуру матки
- Має незначну бронхолітичну дію
- У великих дозах інгібує агрегацію тромбоцитів і знижує в'язкість крові

Застосовується для лікування коней, переважно при навікулярній хворобі або ламініті (посилює кровопостачання дистальних відділів кінцівок, підвищує їхню температуру)

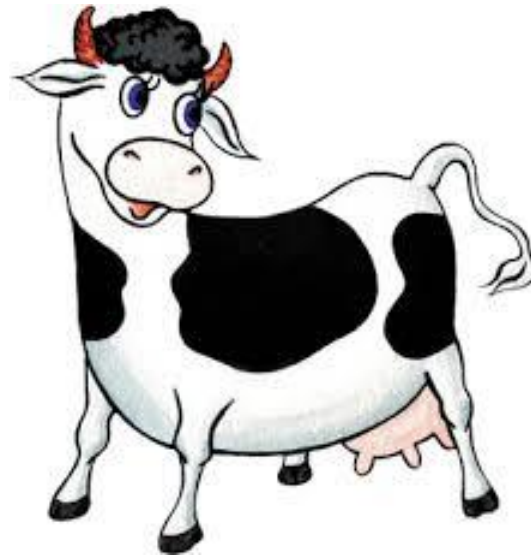
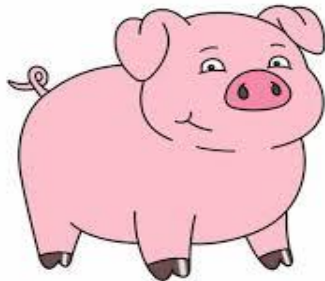
Особливість у коней – біодоступність при пероральному застосуванні складає лише 2 % (ефект першого проходження через печінку, а $T_{1/2}$ вище (близько 3 год), тому вводять в/в (у людини біодоступність за орального введення близько 100%))

За перорального застосування концентрації препарату в плазмі сильно варіюють, ефективність сумнівна

Побічні ефекти у коней – стимуляція ЦНС (занепокоєння, підвищена збудливість, тертя носа), пітливість, гіпотензія, тахікардія

Рактопамін, зілпатерол

- Селективні β_2 -адреноміметики
- У деяких країнах (США, Канада та ін.) використовують у великої рогатої худоби та свиней як кормові добавки для пришвидшення зростання м'язової маси за рахунок посилення ліполізу



Добутамін

- Структурний аналог дофаміну, кардіоселективний β_1 -АМ
- Виразна позитивна інотропна дія
- Помірно збільшує частоту серцевих скорочень і потребу міокарда в кисні, покращує коронарний та нирковий кровообіг
- Вводять в/в (інфузія)
- Ефект настає через 1–2 хв
- Швидко інактивується MAO

Показання. Для короткочасної стимуляції серця при його декомпенсації, пов'язаній з органічними захворюваннями серця або хірургічним втручанням; артеріальна гіпотензія при хронічній нирковій недостатності, мітральна регургітація, дилатаційна кардіоміопатія та застійна серцева недостатність.

Побічна дія. Тахікардія, аритмія, артеріальна гіпертензія.

Протипоказання. Стеноз аорти, шлуночкові аритмії.

Дозування



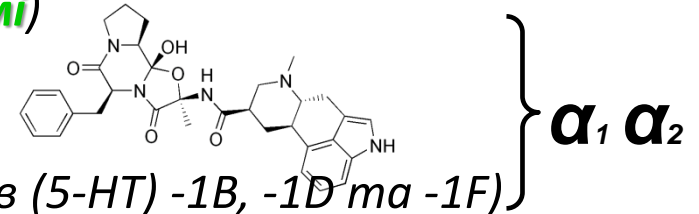
Для собак швидкість введення становить 5–20 мкг/кг/хв, починаючи з нижчого діапазону доз



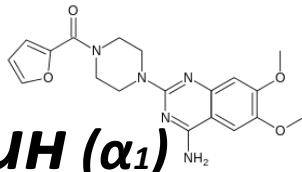
Для котів застосовують нижчі дози (2–5 мкг/кг/хв), оскільки на тлі вищих доз можуть виникнути судоми

α-Адреноблокатори

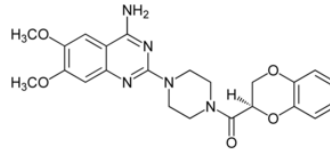
- фентоламін (переважно при **феохромоцитомі**)
- тропafen
- **дигідроерготамін** – зазвичай при **мігрени**
(є також агоністом серотонінових рецепторів (5-HT) -1B, -1D та -1F)



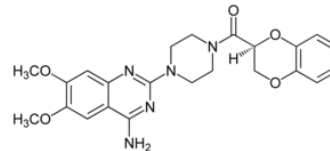
- **празозин (α₁)**



- **доксазозин (α₁)**



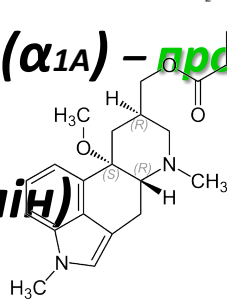
- **теразозин (α₁)**



- **тамсулозин (α_{1A})** – **простатопротектор**

- піроксан

- серміон (ніцерголін)

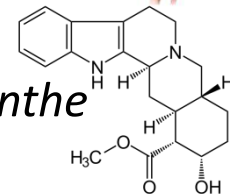


Впливають переважно на мозковий кровообіг



- **йохімбін (α₂)** – алкалоїд з кори африканського дерева *Corynanthe*

- **атипамезол (α₂)** – препарат для застосування у тварин



Механізм дії – блокада α-адренорецепторів

Основні ефекти α -адреноблокаторів та їхні механізми

- Судини – \downarrow тонусу (блок. α -АР)
- АТ – \downarrow (за рахунок ЗПОС)
- ЧСС – рефлекторна тахікардія (блокада пресинаптичних α_2 -АР – негативний зворотній зв'язок – \uparrow викиду; постсинаптичні α_1 -адреноблокатори практично не впливають)
- Мікроциркуляція, в т. ч. в головному мозку – поліпшення
- Простата – \downarrow об'єму, тонусу м'язової частини (особливо α_{1A} -адреноблокатори – **тамсулозин**, частково **доксазозин**, **теразозин**), полегшення сечовипускання
- **Йохімбін**, **атипамезол** – збільшують центральний обмін адреналіну, посилюють вивільнення НА (негативний зворотний зв'язок за рахунок блокади пресинаптичних α_2 -АР);

Йохімбін, атипамезол

- **Йохімбін** – блокатор периферичних та центральних α_2 -АР
- Викликає психостимулювальний ефект, збільшення частоти серцевих скорочень, підвищення артеріального тиску, посилення моторики шлунково-кишкового тракту, збільшення інсулінемії
- **Показання:** одношлунковим тваринам, собакам, кішкам для усунення ефектів та побічної дії α_2 -адреноміметиків (ксилазину, медетомідину та ін.) у гуманній медицині – при еректильній дисфункції, як афродизіак
- Йохімбін менш ефективний у жуйних тварин
- Рівномірно розподіляється після в/в введення, $T_{1/2}$ 0,5–1,5 год у коней і 1,5–2 году собак
- **Побічні ефекти:** стимуляція ЦНС, тахікардія, артеріальна гіпертензія, посилення моторики ШКТ
- **Атипамезол (антиседан)** вибірково блокує α_2 -АР, використовується у собак та кішок аналогічно йохімбіну
- Не застосовують у племінних тварин, у тваринам із патологіями печінки або нирок.

Йохімбін, атипамезол – антагоністи **ксилазину, медетомідину** (застосовуються для припинення їхньої дії)

Показання до застосування α -адреноблокаторів

Загальні показання

- Артеріальна гіпертензія та купування кризів (переважно α_1 -АБ)
- Діагностика та лікування феохромоцитоми в собак і кішок (*фентоламін*)
- Застійна серцева недостатність (*празозин*)
- Вторинні уретральні спазми, спричинені обструкцією уретри у кішок і собак
- При передозуванні α_2 -адреноміметиків (*йохімбін, атипамезол*)
- Когнітивна дисфункція, цереброваскулярна недостатність (*ніцерголін*)

Основні побочні ефекти α_1 -блокаторів

- Ортостатична гіпотензія, особливо «ефект першої дози»
- Головний біль, запаморочення, стомлюваність, тремор
- Серцебиття
- Затримка натрію та води
- Гіперсалівація, нудота, блювання, пронос, м'язовий тремор (*йохімбін*)

Загальні протипоказання до застосування α_1 -адреноблокаторів

- Артеріальна гіпотензія, ІХС, тахікардія, екстрасистолія (для неселективних)
- Серцева недостатність при СУА, мітральному стенозі (*празозин*)
- Вагітність, лактація, дитячий вік
- Індивідуальна непереносимість
- Не можна на тлі альфа-АБ вводити *адреналін* (спричинить значне падіння АТ)

Видові та породні особливості застосування альфа-АБ

Празозин використовується переважно для лікування функціональної обструкції уретри у кішок і собак



У собак внутрішньовенне введення **празозину** (0,025 мг/кг) викликає максимальне зниження артеріального тиску через 10 хв після введення, але не викликає клінічно значущої гіпотензії



Виразна гіпотензія можлива у кішок, які отримували **празозин** для лікування функціональної обструкції уретри (для зниження ймовірності гіпотензії під час анестезії тварин, які отримують празозин, доцільно припиняти застосування препарату за 12–24 год до введення в наркоз



Собаки з мутацією ABCB1 (зазвичай порода коллі) можуть бути гіперчутливими до **празозину**, як і до багатьох інших препаратів (ця мутація призводить до дефіциту Р-глікопротеїну із наступним сповільненим транспортом ксенобіотиків)

Видові та породні особливості застосування альфа-АБ

Ніцерголін – похідне ерголіну, синтетичний аналог алкалоїдів маткових ріжків

Окрім α_2 -адреноблокувальної, чинить спазмолітичну дію, особливо на судини мозку та периферійні судини

Виявляє численні нейрофармакологічні ефекти: підвищує надходження глюкози до мозку та її споживання, підсилює біосинтез білка та нуклеїнових кислот, впливає на нейротрансмітерні системи

Покращує церебральні холінергічні функції у старих тварин

Застосовують у собак із ознаками вікових порушень поведінки (синдром когнітивної дисфункції собак) та церебральною недостатністю судинного генезу, таких як порушення циклів сну/неспанья та втрата засвоєної поведінки

Також **рекомендують** при лікуванні агресії, пов'язаної із старінням тварини

Не зареєстрований для застосування у кішок, але є дані щодо застосування у цих тварин для вирішення поведінкових проблем, пов'язаних зі старінням (надмірна вокалізація та занепокоєння, особливо вночі)

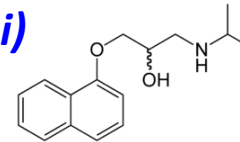


β-Адреноблокатори

Blask за роботи зі створення β-адреноблокаторів вшанований Нобелівською премією 1988 р.

- **β_{1,2}-адреноблокатори (неселективні)**

- **пропранолол (анаприлін) #**



також збуджує 5-HT_{1A}-рецептори

- **окспренолол (тразикор) * #**

- **піндолол (віскен) ***

- **соталол** також інгібує калієві канали

- **β₁-адреноблокатори (кардіоселективні)**

- **атенолол (тенормін)**

- **ацебутолол (сектраль) ***

- **метопролол (беталок, корвитол) #**

- **талінолол (корданум)**

- **бісопролол (конкор)**

- **небіволол (небілет)**

- **есмолол (корротка дія)**

- **СЕЛЕКТИВНІСТЬ ЗМЕНШУЄТЬСЯ З ПІДВИЩЕННЯМ ДОЗИ**

* - препарати з внутрішньої симпатоміметичної активністю

- ліпофільні препарати проникають через ГЕБ,

метаболізуються в печінці, T_{1/2} короткий, призначаються 2-3 рази на день і частіше)



Механізм дії β -АБ

- Блокада β -АР
- \downarrow симпатоадреналових впливів на органи та системи організму

Ефекти β-адреноблокаторів

- Серце – зменшення ЧСС і сили скорочень, УО, ХОС, провідності, потреби в кисні
- Судини: неселективні – можливий первинний спазм (особливо в кінцівках), при тривалому лікуванні тонус знижується; первинна вазодилатація: небіволол – ↑ синтез NO, піндолол – ВСА до β2-АР
- **Антигіпертензивний** (переважно ↓ систолічний АТ за рахунок ↓ роботи серця)
- **Антиангінальний** (запобігають нападам стенокардії за рахунок ↓ роботи серця і його потреби в кисні)
- **Антиаритмічний** (за рахунок пригнічення автоматизму, збудливості, провідності)
- **Зниження ВОТ** (за рахунок зменшення утворення внутрішньоочної рідини, без впливу на розмір зіниці та акомодацию)
- **Бронхи – обструкція (особливо неселективні)**
- **Пролонгування лікарської гіпоглікемії при ЦД, маскування її симптомів; гіперглікемія, гіперхолестеринемія**
- **М'язова слабкість (неселективні – вазоконстрикція в скелетних м'язах)**
- **Синдром відміни!** Не можна різко припиняти прийом

Показання до застосування β -адреноблокаторів

- Артеріальна гіпертензія
- ІХС
- Аритмії (екстрасистоля, тахікардія)
- Початкові стадії серцевої недостатності (кардіоселективні БАБ)
- Глаукома (місцево – очні краплі: *арутимол*, *бетаксол*)

Наразі пріоритет мають кардіоселективні препарати



Есмолол, *пропранолол* – препарати першого вибору для внутрішньовенного застосування при тахіаритміях, для невідкладного лікування динамічної обструкції відтоку лівого шлуночка у котів

Протипоказання до застосування β -адреноблокаторів

- Брадикардія
- АВ-блокада
- Виразна серцева недостатність
- Облітеруючі захворювання судин кінцівок
- Артеріальна гіпотензія
- Бронхіальна астма, інші бронхообструктивні захворювання
- Цукровий діабет
- Вагітність

Особливе значення мають протипоказання для
неселективних препаратів!

α, β -Адреноблокатори («гібридні»)

- *лабеталол* *
- *проксодолол*
- *карведилол* ($\alpha_1, \beta_{1,2}$ -адреноблокатор без ВСА з співвідношенням $\alpha_1/\beta_{1,2}$ -адреноблокувальною активністю 1:100; помірні властивості БКК)

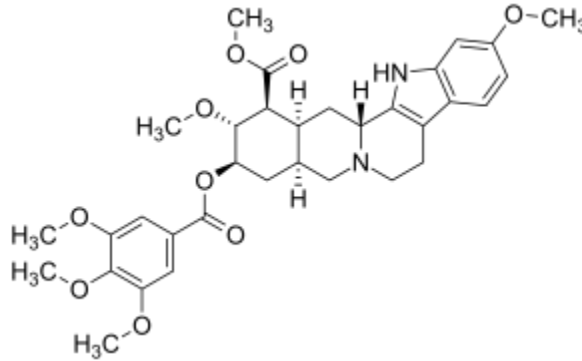
* - ВСА

Об'єднують властивості
 α - і β -адреноблокаторів,
одночасно \downarrow ХОС і ЗПОС



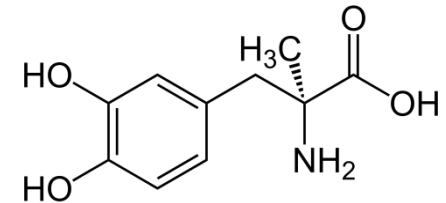
Симпатолітики

- **резерпін**

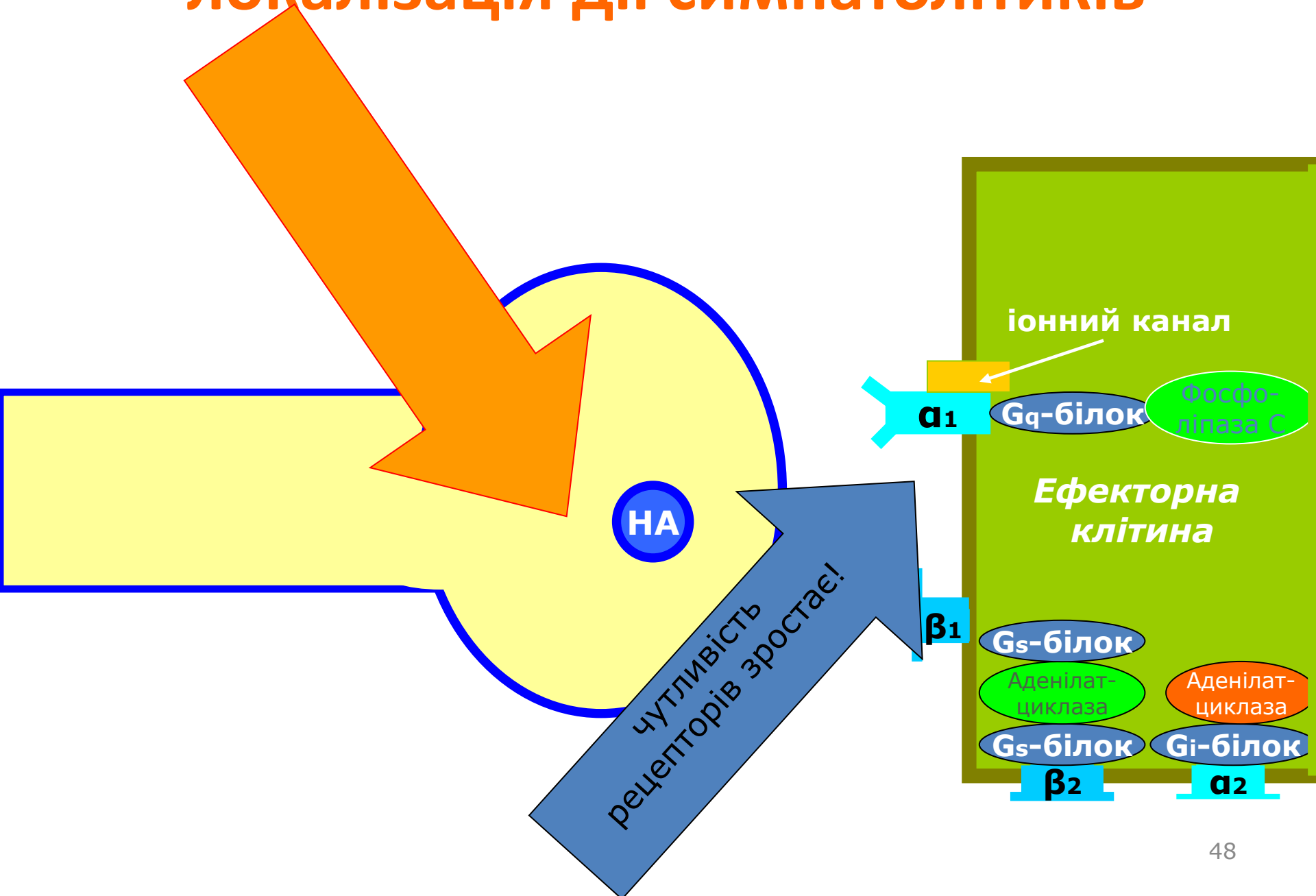


Rauvolfia serpentina

- **октадин** (наразі практично не використовується)
- **орнід**
- **метилдофа (метилдопа)**



локалізація дії симпатолітиків



Найважливіші ефекти симпатолітиків

- *Резерпін* (центр. і периферич. дія), *октадин* (периферич. дія), *метилдофа* (центр. дія) - зниження АТ
- *Резерпін* – також **антипсихотичний ефект**, але сьогодні як антипсихотик не використовується через значну кількість побічних ефектів

Застосовується рідко

У тварин як заспокійливий засіб при нервовому збудженні, легких формах серцевої недостатності з тахікардією (разом із серцевими глікозидами)

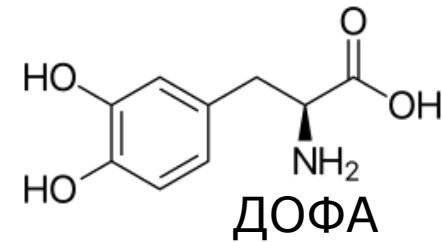
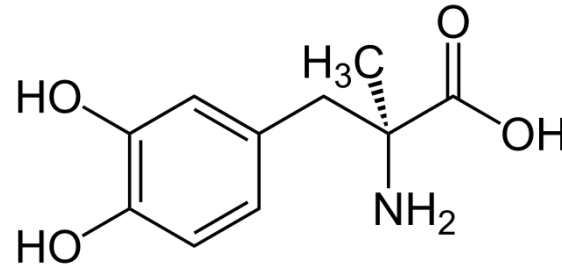


- *Орнід* – **антиаритмік III класу**; антиаритмічний ефект за рахунок подовження ефективного рефрактерного періоду; показаний при фібриляції шлуночків, шлуночкової тахікардії, тріпотінні передсердь
- Як вже відмічалось, багато **побічних ефектів**, особливо у резерпіну – сонливість, зниження уваги, психічна депресія, затримка натрію та води (набряки), набухання слизової оболонки носа
- *Метилдофа (допегіт)* – **антигіпертензивний ефект**

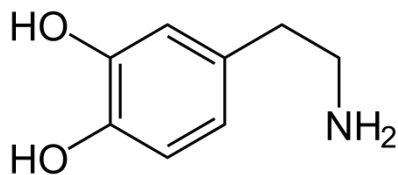
Особливості дії симпатолітиків

- Не впливають на адренорецептори
- Мішень дії – пресинаптичний апарат, обмін медіатора норадреналіну
- Зменшують запас медіатора
- Ефект більш стійкий, ніж у адреноблокаторів
- На тлі симпатолітиків, на відміну від адреноблокаторів, адреноміметики чинять свій ефект (навіть сильніший, ніж без симпатолітика) через підвищення чутливості рецепторів
- Мають значну кількість **побічних ефектів**, оскільки на ті їх дії переважає парасимпатичний тонус. Тому вони використовуються нечасто. Наприклад, **резерпін** завдяки виснаженню запасів моноамінів у ЦНС чинить депресогенну дію, зменшує фізичну та психічну активність, викликає сонливість, астеною. Для нього також досить типові набряки, припливи, брадикардія, у хворих на стенокардію можливе посилення болю у ділянці серця; при тривалому застосуванні можливе збільшення частоти нападів стенокардії; головний біль, пітливість, розвиток симптомів паркінсонізму; міоз; нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення або зниження апетиту, слинотеча, сухість у роті, підвищення секреції шлункового соку; при тривалому застосуванні у високих дозах можливе порушення функції печінки; дизурія, імпотенція; зниження лібідо, затримка натрію, підвищення секреції пролактину, галакторея, набухання молочних залоз, збільшення маси тіла; шкірні висипання, свербіж, сухість слизових оболонок, набряк слизової оболонки носа; тромбоцитопенія.

Особливості дії метилдопи (допегіт)



- Метильований L-диоксифенілаланін
- Перетворюється на метилнорадреналін («хибний медіатор»), зменшує вміст норадреналіну в адренергічних синапсах
- У довгастому мозку метилдопа (її метаболіт) також збуджує імідазолінові I₁-рецептори
- Знижує АТ
- Можна використовувати у вагітних



ДОФАМІНОТРОПНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- **Дофамін (допамін)** – моноаміновий нейромедіатор
- Синтезується в хромафінних клітинах специфічних структур головного мозку, у мозковій речовині надниркових залоз та інших тканин (наприклад, нирками), і в цьому разі забезпечує автокринну та паракринну регуляцію
- Як нейромедіатор **дофамін** є одним із факторів внутрішнього підкріплення
- Виділяється при формуванні задоволення, починаючи зі стадії його передчуття
- Бере участь у таких важливих процесах як регуляція поведінки, навчання
- В екстрапірамідній системі відіграє роль стимулюючого нейромедіатора, що сприяє підвищенню рухової активності, зменшенню рухової загальмованості та скутості, зниженню гіпертонусу м'язів
- Фізіологічними антагоністами дофаміну в екстрапірамідній системі є ацетилхолін і ГАМК
- У гіпоталамусі та гіпофізі дофамін відіграє роль природного гальмівного нейромедіатора, що пригнічує секрецію гормонів (пролактину, соматотропіну)
- У ЦНС дофамін стимулює хеморецептори тригерної зони та блювотного центру і таким чином стимулює блювання
- Чинить близьку до інших катехоламінів симпатоміметичну дію
- Рівень у крові підвищується при шоку, травмах, опіках, крововтраті, больових синдромах, тривозі, страхах
- Водночас рівень у крові підвищується при погіршенні кровопостачання нирок, підвищеному вмісті іонів натрію, підвищенні рівня ангіотензиногену чи альдостерону
- Цей фізіологічний механізм спрямований на усунення ішемії нирок та на протидію гіперальдостеронемії і гіпернатріємії (розширює судини нирок, збільшує діурез і натрійурез, пригнічує синтез альдостерону)

Дофамінові рецептори

- Дофамінові рецептори розташовані в ЦНС і в периферійних органах
- Розрізняють декілька типів дофамінових рецепторів: D_1 -подібні (D_1 та D_5) і D_2 -подібні (D_2 , D_3 та D_4), що відрізняються чутливістю до лігандів та характером біохімічних і фізіологічних реакцій, які виникають після їх активації
- D_1 -подібні рецептори виявлені лише на постсинаптичних мембранах клітин, чутливих до дофаміну, тоді як D_2 - та D_3 -рецептори – ще й на пресинаптичних мембранах дофамінергічних нейронів
- Усі 5 типів рецепторів дофаміну наявні у головному мозку (переважно в мезокортикальній, лімбічній та екстрапірамідній системах, гіпоталамусі та гіпофізі) та на периферії (у нирках, надниркових залозах, симпатичних гангліях, кровоносних судинах, серці та травному тракті, сітківці)
- D_1 - та D_2 -рецептори найбільш поширені
- Дофамін продукує як збуджувальні, так і гальмівні потенціали залежно від типу рецепторів, на які він діє

Класифікація та номенклатура дофамінотропних засобів

| Дофаміноміметики | | Дофаміно-блокатори |
|--|--|--|
| Прямої дії | | Непрямої дії |
| Дофамін Леводопа Наком, Ливоком (леводопа+карбідоба) Мадопар (леводопа+бенсеразид) | Бромокриптин Перголід Пірибедил Хінаголід | Селегілін Амантадин Глудантан Ентакапон |
| | | Хлорпромазин Галоперидол Метоклопрамід Домперидон |

Дофамін

Механізм дії

Збуджує дофамінові рецептори, а в більших дозах також опосередковано стимулює α - і β -адренорецептори

Фармакологічні ефекти

- У дозах до 2,5 мкг/кг/хв за рахунок збудження дофамінових рецепторів розширює мезентеріальні, мозкові, коронарні, ниркові судини, збільшує клубочкову фільтрацію, діурез та натрійурез
- В інтервалі середніх доз (2,5–5 мкг/кг/хв) стимулює β_1 -адренорецептори та виявляє кардіотонічну дію – підсилює скорочуваність серця без суттєвого впливу на частоту скорочень
- Підвищення потреби міокарда в кисні компенсується збільшенням коронарного кровообігу
- У великих дозах (5-10 мкг/кг/хв) збуджує α -адренорецептори, підвищує периферичний опір судин та систолічний артеріальний тиск

Дофамін

Особливості фармакокінетики

- Вводиться лише внутрішньовенно
- Після припинення введення ефект триває не більше 5–10 хв
- Близько 25% дози дофаміну захоплюється нейросекреторними везикулами, де утворюється норепінефрін
- Добре проникає до органів і тканин, однак транспорт крізь гематоенцефалічний бар'єр утруднений
- Швидко метаболізується у печінці, нирках та плазмі крові MAO та КОМТ до неактивних метаболітів
- Виводиться з організму протягом першої доби нирками

Показання *(препарат екстренної допомоги)*

Шок, застійна серцева недостатність, для підвищення ниркової перфузії, для посилення діурезу у пацієнтів, які не реагують на петльові або осмотичні діуретики

Дофамін

Побічні ефекти

Блювання, тахікардія, задишка та коливання артеріального тиску (гіпотензія або гіпертензія), вазоконстрикція

Протипоказання

Підвищена чутливість, феохромоцитома, тиреотоксикоз, тахіаритмія, фібриляція шлуночків, стани, які супроводжуються механічним опором наповненню шлуночків, гіповолемія (перед початком лікування препаратом необхідно відновити дефіцит об'єму циркулюючої крові), закритокутова глаукома, гіперплазія передміхурової залози із затримкою сечі

ЧИ Є ПИТАННЯ ?

Дякую за увагу