

АДРЕНОМИМЕТИКИ

ФИЗИОЛОГИЯ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Адренергические рецепторы делят на две главные группы – альфа (α) и бета (β). Каждую из групп подразделяют, по меньшей мере, на две подгруппы: α_1 и α_2 , β_1 и β_2 . Для α -адренорецепторов характерен следующий ряд активности адреномиметических: адреналин (эпинефрин) \geq норадреналин (норэпинефрин) \gg изопротеренол. Для β -адренорецепторов ряд активности выглядит так: изопротеренол $>$ адреналин \geq норадреналин. Основные свойства рецепторов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные свойства и эффекты адренорецепторов

Рецептор	Ткань	Эффекты
α_1	глаз	сокращение радиальной мышцы радужки (мидриаз)
	слюнные железы	\uparrow секреции
	гладкие мышцы сосудов	сокращение \rightarrow сужение сосуда
	легкие	сужение бронхов
	поджелудочная железа	\downarrow секреции инсулина
	верхний отдел ЖКТ	сокращение сфинктеров
	печень	гликогенолиз
	мочевой пузырь	сокращение сфинктера
α_2	тромбоциты	агрегация
	адренергические и холинергические нервные терминали	подавление высвобождения медиаторов
	гладкие мышцы некоторых сосудов	сокращение
	жировые клетки	подавление липолиза
β_1	сердце	\uparrow ЧСС, \uparrow проводимость, \uparrow сократимость
β_2	гладкие мышцы дыхательных путей	расслабление \rightarrow расширение бронхов
	гладкие мышцы сосудов и матки	расслабление \rightarrow расширение сосудов
	поджелудочная железа	\uparrow секреции инсулина
	верхний отдел ЖКТ	снижение тонуса и сократительной активности
	скелетные мышцы	усиление захвата калия
	печень	активация гликогенолиза

Альфа-адренорецепторы

Альфа₁-рецепторы представляют постсинаптические адренорецепторы, расположенные в гладких мышцах бронхов; радужной оболочки глаза; кровеносных сосудах кожи, слизистых оболочек, мышц, сердца, мозга, матки, кишечника и органов мочеполовой системы. Активация α_1 -адренорецепторов увеличивает концентрацию ионов кальция внутри клетки, что приводит к *сокращению мышц*. За исключением некоторых зон головного мозга этот эффект не опосредован изменением активности аденилатциклазы или концентрации цАМФ в клетках, так что механизм увеличения концентрации Ca^{2+} полностью не выяснен. Некоторое количество α_1 -рецепторов имеется в миокарде, при их стимуляции сила сердечных сокращений немного увеличивается, а частота – уменьшается. Но, **наиболее важный результат стимуляции α_1 -рецепторов – это сужение кровеносных сосудов, приводящее к повышению ОПСС и АД.**

Альфа₂-рецепторы в основном располагаются пресинаптически, на нервных окончаниях. Их активация угнетает активность аденилатциклазы и вызывает снижение внутриклеточного уровня цАМФ, подавляется поступление ионов кальция в нервные окончания. Снижение концентрации Ca^{2+} нарушает механизм экзоцитоза, за счет чего происходит *ингибирование выделения норадреналина в синаптическую щель*. В гладкомышечных клетках сосудов находятся постсинаптические α_2 -адренорецепторы, стимуляция которых вызывает вазоконстрикцию. Стимуляция постсинаптических α_2 -рецепторов в ЦНС оказывает седативный эффект и подавляет симпатическую импульсацию, что снижает ОПСС и АД.

Таким образом, введение агонистов α_2 -адренорецепторов сопровождается парасимпатическими эффектами (брадикардией, учащением мочеиспускания, расширением сосудов и т.д.). Антагонисты α_2 -рецепторов усиливают симпатические эффекты.

Бета-адренорецепторы

Бета₁-рецепторы расположены постсинаптически, в основном сосредоточены в сердце. Стимуляция β_1 -рецепторов приводит к активации аденилатциклазы и интенсифицирует синтез цАМФ из АТФ, инициирует каскад фосфорилирования киназы, увеличивает входение Ca^{2+} внутрь клетки. Конечный эффект агонистов β_1 -адренорецепторов – **увеличение силы и частоты сердечных сокращений**, облегчение проводимости.

Бета₂-рецепторы – это главным образом постсинаптические адрено-рецепторы, расположенные в гладкомышечных и железистых клетках. Их стимуляция, как и стимуляция β_1 -рецепторов, приводит к активации аденилатциклазы и натрий-калиевого насоса, который перемещает ионы калия внутрь клетки, что может способствовать возникновению гипокалиемии и аритмий. Эффекты агонистов β_2 -адренорецепторов – **бронходилатация, вазодилатация**, расслабление матки, мочевого пузыря и кишечника. Отмечается стимуляция глюкогонолиза и глюконеогенеза, увеличивается секреция инсулина.

Дофаминергические рецепторы

Дофаминовые рецепторы отличаются от α - и β -рецепторов. Особенно важную роль играют в функционировании головного мозга, внутренних органов и сосудов почек. В основном выделяют два подтипа дофаминергических рецепторов – D_1 и D_2 . Активация D_1 -рецепторов ассоциируется со стимуляцией аденилатциклазы и расслаблением гладких мышц (вероятно вследствие аккумуляции цАМФ в сосудистых зонах, где дофамин является вазодилататором). Возбуждение D_2 -рецепторов угнетает активность аденилатциклазы, открывает калиевые каналы и уменьшает ток ионов кальция.

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Все адреномиметики различаются по специфичности (селективности) воздействия на адренорецепторы (табл. 2 и 3). Отсутствие избирательности действия затрудняет предсказуемость клинического эффекта. Так, адреналин стимулирует адренорецепторы всех четырех видов, причем его эффект, опосредуемый α_1 -адренорецепторами (вазоконстрикция), противоположен эффекту, опосредуемому β_2 -адренорецепторами (вазодилатация). Поэтому в фармакологических дозах адреналин, действуя через α_1 -рецепторы – повышает артериальное давление, но на фоне действия антагонистов α_1 -адренорецепторов вызывает резкое падение АД, так как сохраняется только его сосудорасширяющий эффект (через β_2 -адренорецепторы). Норадреналин несколько сильнее влияет на α_1 -адренорецепторы, чем адреналин, но практически не действует на β_2 -адренорецепторы, поэтому его эффекты более предсказуемы.

Таблица 2

Взаимодействие адреномиметиков с различными рецепторами [3]

Препарат	α_1	α_2	β_1	β_2
Epinefrine ⁽²⁾	++	++	+++	++
Norepinephrine ⁽²⁾	++	++	++	0
Ephedrine ⁽¹⁾	++	?	++	+
Phenylephrine	+++	+	+	0
Dopamine ⁽²⁾	++	++	++	+
Isoproterenol	0	0	+++	+++
Dobutamine	0/+	0	+++	+
Terbutaline	0	0	+	+++
Clonidine	+	+++	0	0
Methyldopa	+	+++	0	0
Metaraminol ⁽¹⁾	+++	?	++	0

Примечание: (1) – первичный механизм действия – является непрямая стимуляция; (2) – α_1 эффект проявляется при высоких дозах. 0 – отсутствие эффекта; + – слабая стимуляция; ++ – умеренная стимуляция; +++ – сильная стимуляция; ? – нет данных.

Таблица 3

Относительная селективность агонистов адренорецепторов [2]

Группа агонистов	Относительный аффинитет к рецепторам
α -агонисты фенилэфрин, метоксамин клонидин, метилнорадреналин	$\alpha_1 > \alpha_2 \ggggg \beta$ $\alpha_2 > \alpha_1 \ggggg \beta$
Смешанные α -, β -агонисты норадреналин адреналин	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 \gg \beta_2$ $\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 = \beta_2$
β -агонисты добутамин изопротеренол тербуталин, метапротеренол, альбутерол	$\beta_1 > \beta_2 \ggggg \alpha$ $\beta_1 = \beta_2 \ggggg \alpha$ $\beta_2 \gg \beta_1 \ggggg \alpha$
Дофаминовые агонисты дофамин	$D_1 = D_2 \gg \beta \gg \alpha$

Выделяют адреномиметики прямого и непрямого действия. **Адреномиметики прямого действия** связываются с адренорецепторами, в то время как адреномиметики непрямого действия усиливают высвобождение норадреналина или угнетают его обратный захват. Различия между эффектами препаратов прямого и непрямого действия становятся особенно выраженными, если запасы эндогенного норадреналина изменены - воздействие некоторых гипотензивных препаратов, ингибиторов МАО. В этих случаях следует использовать только адреномиметики прямого действия, поскольку реакция на препараты непрямого действия может быть изменена.

Помимо этого, адреномиметики неодинаковы по своей химической структуре. Препараты содержащие 3,4-дигидроксibenзол, относят к **катехоламинам**. Их продолжительность действия невелика, так как они быстро метаболизируются под действием моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы. Следовательно, ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты резко усиливают прессорный эффект катехоламинов. В организме вырабатываются следующие катехоламины: дофамин, норадреналин и адреналин (рис. 1).

ФЕНИЛАЛАНИН

↓ фенилаланингидроксилаза

ТИРОЗИН

↓ тирозингидроксилаза

ДОФА

↓ ДОФАдекарбоксилаза

ДОФАМИН

↓ дофамин-β-гидроксилаза (синаптические пузырьки)

НОРАДРЕНАЛИН

↓ фенилэтанолламин-N-метилтрансфераза (мозговое вещество надпочечников)

АДРЕНАЛИН

Рисунок 1. Биосинтез норадреналина. ДОФА (диоксифенилаланин) – ключевая реакция, определяющая скорость синтеза катехоламинов. Дофамин активно транспортируется в синаптические пузырьки. В мозговом веществе надпочечников из норадреналина образуется адреналин.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СИМПАТОМИМЕТИКИ

Катехоламины

Адреналин (эпинефрин) - это гормон мозгового слоя надпочечников. Его концентрация в точке приложения своего действия не отличается от плазменной концентрации. Стимулирует все 4 подтипа адренорецепторов. Стимулируя β_1 -рецепторы, существенно повышает сократимость миокарда и ЧСС (ускоряет IV фазу сердечного цикла – спонтанную деполяризацию), что увеличивает сердечный выброс и потребность миокарда в кислороде. Стимуляция α_1 -адренорецепторов приводит к снижению кровотока в кишечнике и почках, но увеличивает церебральное и коронарное перфузионное давление. Систолическое артериальное давление возрастает, в то время как диастолическое может снизиться вследствие вазодилатации сосудов скелетных мышц - за счет активации β_2 -рецепторов. Стимуляция β_2 -адренорецепторов также вызывает расширение бронхов (табл. 4 и 5).

Таблица 4

Органные эффекты адренергических препаратов [3]

Препарат	ЧСС	АД среднее	Сердечный выброс	ОПСС	Бронходилатация	Почечный кровоток
Ephinephrine	↑↑	↑	↑↑	↑ / ↓	↑↑	↓↓
Norepinephrine	↓	↑↑↑	↓ / ↑	↑↑↑	0	↓↓↓
Ephedrine	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↓↓
Dopamine	↑ / ↑↑	↑	↑↑↑	↑	0	↑↑↑
Isoproterenol	↑↑↑	↓	↑↑↑	↓↓	↑↑↑	↓ / ↑
Dobutamine	↑	↑	↑↑↑	↓	0	↑
Phenylephrine	↓	↑↑↑	↓	↑↑↑	0	↓↓↓
Methyldopa	↓	↓↓	↓	↓↓	0	↑

Примечание: 0 - нет эффекта; ↑ - увеличение (слабое, умеренное, выраженное); ↓ - снижение (слабое, умеренное, выраженное); ↓/↑ - эффект варьирует.

Адреналин увеличивает легочный кровоток за счет повышения сердечного выброса. У больных с легочной гипертензией это сочетается с повышением сопротивления легочных сосудов и увеличением давления в легочной артерии. У пациентов с нормальным давлением в легочной артерии вышеупомянутые эффекты на малый круг кровообращения не отмечены. Рассматривается как препарат выбора при анафилаксии и

электромеханической диссоциации, применяют при асистолии и мелковолевой фибрилляции желудочков.

Адреналин инактивируется в стенке желудка и кишечника, поэтому используют только парентеральные пути введения. При подкожных инъекциях всасывается медленно вследствие сильного местного сосудосуживающего эффекта (преобладание α -рецепторов в сосудах кожи и подкожно-жировой клетчатки). Внутримышечный путь введения эффективнее за счет преобладания β_2 -адренорецепторов в сосудах мышц.

Формы выпуска и дозы. Адреналин выпускается в виде 0,1% раствора адреналина гидрохлорида или 0,18% адреналина гидротартрата в ампулах по 1 мл. В неотложных ситуациях (брадикардия, асистолия, шок, анафилактические ре-

Таблица 5

Реакция сердечно-сосудистой системы на симпатомиметики [2]

Показатель	Адреналин	Мезатон	Изопротеренол
Сосудистое сопротивление			
- кожи, слизистых оболочек (α)	↑↑ ↓ или ↑	↑↑ ↑	0 ↓↓
- скелетных мышц (β_2, α)	↑	↑	↓
- почек (α, D_1)	↓ или ↑*	↑↑	↓
- внутренних органов (α)	↓ или ↑*	↑↑↑	↓↓
- общее периферическое сопротивление	↑	↑	↓
- тонус вен			
Сердечная деятельность			
- сократимость (β_1)	↑↑↑	0 или ↑	↑↑↑
- ЧСС (преимущественно β_1)	↑ или ↓	↓ ↓ (вагусный рефлекс)	↑↑↑
- ударный объем	↑		↑
- МОК	↑	0, ↓, ↑ ↓	↑↑
Артериальное давление			
- среднее	↑	↑↑	↓
- диастолическое	↓ или ↑*	↑↑	↓↓
- систолическое	↑↑	↑↑	0 или ↓
- пульсовое	↑↑	0	↑↑

акции) вводят внутривенно струйно в дозе 0,01 мг/кг (концентрация раствора 1:10000) у детей младшего и среднего возраста и по 0,3-1 мг (в зависимости от степени декомпенсации кровообращения) у детей старшего возраста и взрослых - каждые 5 минут или по необходимости. Для улучшения сократимости миокарда и увеличения ЧСС используют постоянное внутривенное введение (табл. 6). **Эффективность дозы контролируют по клиническим параметрам: величине АД и ЧСС, состоянию периферического кровообращения, диурезу, изменению выраженности симптомов бронхиальной обструкции.**

Необходимо помнить – медленное введение адреналина в малых дозах стимулирует высокочувствительные бета2-адренорецепторы сильнее, чем менее чувствительные альфа1-адренорецепторы, что должно вызывать расширение сосудов. При быстром введении адреналина в больших дозах максимально стимулируются оба подтипа рецепторов, что приводит к резкому сужению сосудов.

Норадреналин (норэпинефрин) – главный передатчик нервных импульсов симпатического отдела вегетативной нервной системы. Депонируется в везикулах пресинаптических окончаний постганглионарных симпатических нервов. Механизм действия заключается в прямой стимуляции адренорецепторов. Стимуляция α_1 -адренорецепторов в отсутствие активации β_1 -рецепторов вызывает выраженное сужение артериальных и венозных сосудов. Стимуляция β_1 -адренорецепторов увеличивает сократимость миокарда, что повышает АД. Увеличение постнагрузки и рефрактерная брадикардия препятствуют возрастанию сердечного выброса. **Снижение почечного кровотока и увеличение потребности миокарда в кислороде ограничивают применение норадреналина для поддержания тканевой перфузии.** Иногда препарат применяют в сочетании с

Таблица 6

Препараты инотропного действия

Препарат	Доза	Рецептор	Действие
Адреналин мкг/кг/мин	0,0025- 0,005	$\beta_2 > \beta_1$ β_1 и β_2	Метаболический эффект – усиление метаболизма глюкозы, увеличение гликолиза в скелетных мышцах, увеличение предшественников глюконеогенеза - без видимых гемодинамических изменений. Улучшает сократимость, \uparrow ЧСС; пони-

	0,05 - 0,2 0,5 - 1,5	$\alpha > \beta$ (частично β_1)	жает системное сосудистое сопротивление. Доминируют α -адренергические эффекты. \uparrow силу и частоту сердечных сокращений, а также системное сосудистое сопротивление, может отмечаться \downarrow почечного кровотока, дизаритмии.
Норадреналин мкг/кг/мин	0,1 – 0,5 0,5 – 1,0	смешанные β_1 и α частично β_1 , в основном α	Повышает силу и частоту сердечных сокращений, а также АД. \uparrow диаст. АД, улучшает коронарный кровоток. Может вызвать бронхоспазм, \downarrow кровоток в почках и внутренних органах, вследствие выраженного \uparrow системного сосудистого сопротивления может снизиться МОС.
Мезатон мкг/кг/мин	0,1 – 0,5	α	Повышает сосудистое сопротивление. Может вызвать ишемию почек.
Допамин мкг/кг/мин	0,5 – 3 5 – 10 > 10	дофаминовые β_1, β_2 и дофаминовые α	Расширяет сосуды внутренних органов (почек), увеличивает гломерулярную фильтрацию и диурез. Повышает силу и частоту сокращений, преобладают β -адренергические эффекты. Доминируют α -адренергические эффекты – прогрессирующее сужение сосудов. Отмечается прогрессирующая тахикардия. Возможна легочная гипертензия. Может снизиться диурез.
Изопротеренол мкг/кг/мин	0,05-1,5	β_1 и β_2	Мощный инотропный эффект, повышает силу и частоту сердечных сокращений. Расширяет периферические сосуды (вазодилатация может спровоцировать субэндокардиальную ишемию вследствие снижения коронарного диастолического потока. Может отмечаться \uparrow или \downarrow АД и аритмии. Бронхорасширяющий эффект.

Добутамин мкг/кг/мин	2-15	β_1 и β_2	Улучшает сократимость, \uparrow ЧСС; отмечается периферическая вазодилатация. Могут развиваться тахиаритмии и артериальная гипотензия
-------------------------	------	-----------------------	---

α -адреноблокаторами (фентоламином) с целью добиться благоприятной стимуляции β -рецепторов.

Норадреналин плохо всасывается при подкожных инъекциях, кроме того, может вызывать некроз тканей. Единственным рациональным путем введения препарата является внутривенное введение (главным образом постоянное титрование или капельное введение). Препарат метаболизируется в печени, крови и других тканях моноаминоксидазой или катехолортометилтрансферазой, от 4 до 16% введенной дозы выводятся почками в неизменном виде. При введении норадреналина необходим постоянный мониторинг основных параметров гемодинамики или как минимум каждые 10-15 мин.

Формы выпуска и дозы. Выпускается в виде норадреналина гидротартрата в ампулах по 1 мл 0,2% раствора. Для постоянного внутривенного введения разводят в 5% глюкозе или солевых растворах. Дозы представлены в табл. 6.

Дофамин (допамин, допмин) – неселективный адреномиметик смешанного (т.е. прямого и непрямого) действия. С одной стороны он является предшественником норадреналина и адреналина (рис. 1) в нейронах симпатической нервной системы и в мозговом слое надпочечников, а с другой стороны – нейромедиатором, выделяющимся из окончаний некоторых нейронов головного мозга и симпатической нервной системы. Эффекты препарата значительно варьируют в зависимости от дозы (табл. 6).

Низкие дозы (≤ 3 мкг/кг/мин) не оказывают влияния на адренорецепторы, но стимулируют дофаминергические рецепторы. Возбуждение D_1 -рецепторов приводит к расширению сосудов, в том числе и сосудов почки и вследствие этого увеличивается диурез. Имеет место усиление работы сердца без значительного увеличения ЧСС и торможение освобождения норадреналина (за счет активации D_2 -рецепторов). В средних дозах (2,5-8 мкг/кг/мин) дофамин стимулирует β -адренорецепторы. Активация β_1 -рецепторов увеличивает сократимость миокарда, ЧСС и сердечный выброс. Повышение потребности миокарда в кислороде может возрасти в большей степени, чем возможность увеличения его доставки. Стимуляция

β_2 -рецепторов вызывает расширение сосудов и бронхов, усиливает высвобождение норадреналина и ацетилхолина. В высоких дозах (8-20 мкг/кг/мин) преобладает стимуляция α_1 -адренорецепторов, что вызывает увеличение ОПСС и снижение почечного кровотока.

Дофамин достаточно быстро метаболизируется ферментами инактивирующими катехоламинами. Метаболиты выводятся с мочой, за 24 часа в виде метаболитов экскретируется 80% введенной дозы. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и плохо всасывается при подкожном и внутримышечном введении. Период полувыведения равен нескольким минутам, эффект развивается сразу после введения и заканчивается через 5-10 минут после окончания инфузии.

Используют для лечения сердечной недостаточности, шока, увеличения почечного кровотока. Часто применяют в сочетании с вазодилататорами (нитропруссид), что снижает постнагрузку и дополнительно увеличивает сердечный выброс. Инфузия дофамина должна производиться под постоянным мониторингом основных параметров гемодинамики и диуреза. Не рекомендуется использовать у больных получающих ингибиторы моноаминоксидазы. Осторожно у лиц получающих трициклические антидепрессанты. Не смешивать со щелочными растворами.

Форма выпуска. Дофамин выпускается в ампулах по 5 мл 0,5% или 4% раствора. Для введения его разводят 5% раствором глюкозы или изотоническим раствором натрия хлорида.

Изопротеренол (изадрин, изопреналин) – селективный агонист β -адренорецепторов (табл. 5). Стимуляция β_1 -рецепторов увеличивает ЧСС, сократимость миокарда и сердечный выброс. Потребность миокарда в кислороде увеличивается, в то время как его доставка может снижаться (особенно на фоне нарушения коронарного кровообращения); из-за этого дисбаланса, в подавляющем большинстве случаев, изопротеренол не подходит для инотропной поддержки. Возбуждение β_2 -рецепторов снижает ОПСС и диастолическое АД. Периферическое сопротивление снижается главным образом в скелетных мышцах, но и также в сосудах почек и кишечника. Имеет место расслабление гладкой мускулатуры бронхов, но при лечении бронхиальной астмы сегодня чаще используются селективные β_2 -адреномиметики. Снижает легочное сосудистое сопротивление и может использоваться у больных с легочной гипертензией.

Изопротеренол ненадежно абсорбируется при пероральном и сублингвальном применении и обычно назначается внутривенно в виде постоянной инфузии или в виде аэрозоля. Способен купировать устойчивую к атропину брадикардию, применяется при полной атриовентрикулярной блокаде, служит эффективным антидотом при передозировке β -адреноблокаторов. дозы приведены в табл. 6.

Форма выпуска – ампулы по 1, 5 или 10 мл, содержащие 0,2 мг изопротеренора в 1 мл. Раствор для инфузии должен содержать 1 мг препарата в 500 мл 5% глюкозы (2 мкг/мл). Дозу контролируют по ЧСС, у детей не должна превышать 180 уд/мин.

Добутамин – относительно селективный синтетический β_1 -адреномиметик, по своей химической структуре напоминает дофамин, но не влияет на допаминергические рецепторы. Увеличение сократимости миокарда и сердечного выброса – главные гемодинамические эффекты препарата. Обусловленное активацией β_2 -адренорецепторов уменьшение ОПСС предотвращает значительный подъем АД. Давление наполнения левого желудочка снижается, в то время как коронарный кровоток возрастает. Увеличение ЧСС выражено слабее, чем при использовании других β -адреномиметиков. Влияние на увеличение автоматизма синусового узла, скорость проведения предсердного и желудочкового проведения и повышение ав-узловой проводимости меньше, чем у изопротеренола. Поскольку влияние добутамина на ЧСС и систолическое АД минимально в сравнении с другими катехоламинами, потребность миокарда в кислороде может повышаться в меньшей степени. Это делает добутамин препаратом выбора при сочетании ИБС с сердечной недостаточностью, особенно при исходно повышенном ОПСС и ЧСС.

При приеме внутрь не эффективен. период полувыведения составляет около 2 минут. Используют в виде постоянной внутривенной инфузии под постоянным мониторингом гемодинамических показателей. Быстро метаболизируется в печени с образованием 3-О-метилдобутамина и эфиров глюкуроновой кислоты. В высоких дозах способен стимулировать α -адренорецепторы, повышая ОПСС. Дозы представлены в табл. 6.

Форма выпуска – флаконы по 20 мл содержащие 250 мг препарата. Раствор для инфузии должен содержать не более 1 г добутамина в 250 мл 5% глюкозы (4 мг/мл) или изотоническом растворе натрия хлорида.

Другие симпатомиметики

Мезатон (фенилэфрин) – синтетический некатехоламиновый адреномиметик прямого действия, стимулирующий главным образом α_1 -адренорецепторы (в высоких дозах также α_2 - и β -адренорецепторы). Частично его эффекты могут зависеть от освобождения норадреналина из пресинаптических окончаний. Главный эффект – периферическая вазоконстрикция, сопровождающаяся повышением ОПСС и АД. Рефлекторная брадикардия иногда приводит к снижению сердечного выброса. Коронарный кровоток увеличивается, потому, что прямые сосудосуживающие влияния мезатона на артерии сердца нивелируются вазодилатацией, обусловленной высвобождением метаболитов и повышением коронарного перфузионного давления. Почечный, селезеночный, кожный кровоток, а также кровообращение в конечностях снижаются (табл. 4 и 5). Повышается давление в легочных сосудах.

Не являясь дериватом катехола, мезатон не инактивируется катехол-О-метилтрансферазой и действует значительно дольше, чем катехоламины. Так при болюсном внутривенном введении АД повышается на 20 мин, а при подкожном введении – на 50 мин.

Форма выпуска – ампулы 1% раствора по 1 мл. Перед введением разводят в 100 раз – 1 мл раствора должен содержать не более 100 мкг мезатона. Внутривенная струйная **доза** составляет 0,5–2 мкг/кг у детей и 50–100 мкг у взрослых; дозы постоянной инфузии представлены в табл. 6.

Приложение 1

Ответы основных эффекторных органов на автономные нервные импульсы [4]

Орган	Рецептор	Адренергический	Холинергический
Сердце	β_1 (β_2 ?)	↑ ЧСС ↑ сила сокращения ↑ автоматичность и ↑ скорость проведения	↓ ЧСС ↓ сила сокращения ↓ скорость проведения
Артерии	α_1 (α_2 ?)	кострикция	дилатация

		дилатация	
Вены	α_1 ($\alpha_2?$) β_2	констрикция + + дилатация +	
Легкие Бронхиальные мыш- цы Бронхиальные же- лезы	β_2 ?	расслабление + (угнетение ?)	констрикция + + стимуляция +
ЖКТ Моторика Сфинктеры	β_2 ($\alpha_2?$) α	снижение сокращение	повышение + + + расслабление
Почки	β_2	секреция ренина	
Желчный пузырь Расширитель Сфинктер	β_2 α	расслабление сокращение	констрикция + + + расслабление +
Печень	β_2, α	гликогенолиз + + гликонеогенез +	синтез гликогена ?
Матка	β_2	сокращение беремен- ной (α) и расслабление небеременной (β)	

Взаимоотношение симпатической (медиатор – норадреналин) и парасимпатической (медиатор – ацетилхолин) системы находится в сложном взаимоотношении. Влияние одной из них обычно противоположны действиям другой, но никоим образом не исключают друг друга. Главное помнить – фармакологическое угнетение одной из систем приводит к простому преобладанию активности другой.

Ацетилхолин снижает частоту разрядов синусового узла (отрицательный инотропный эффект) и замедляет проведение импульсов по атриоventрикулярному узлу о проводящей системе желудочков (отрицательный дромотропный эффект), обуславливая брадикардию. Сила сокращения сердечной мышцы также снижается (отрицательный инотропный эффект). В результате уменьшается ударный и минутный объем сердца.

Как правило стимулирует секреторные и экскреторные процессы. Усиливаются слюноотечение, слезотечение, мочеотделение, дефекация.

Список литературы

1. Интенсивная терапия в педиатрии. Том 1: Пер. с англ. / Под ред. Дж.П.Моррея, 1995.- С.101-111.
2. Катцунг Б.К. Базисная и клиническая фармакология.- Т.1 / Пер. с англ.- М.-СПб.:Бином-Невский Диалект, 1998.- С. 154-192.
3. Морган Дж.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: книга 1-я / Пер с англ.- М.- СПб.: Издательство БИНОМ-Невский Диалект, 1998.- С. 233-244.
4. Руководство по анестезиологии. Том I: Пер. с англ. / Под ред. А.Р.Эйткенхеда, Г.Смита.- М.: Медицина, 1999.- С. 255-277.
5. Clinical anesthesia / Ed. by P.G.Barash, B.F.Cullen, R.K.Stoelting.- 2nd ed.- Philadelphia.- 1992.- P. 902-905.