

# ЛЕКЦИЯ «ЛС ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ R. АДРЕНОМИМЕТИКИ, СИМПАТОМИМЕТИКИ»



БФУ им. И. Канта  
Кафедра фундаментальной  
медицины  
Доцент, к.м.н.  
ХРЕБТОВА О.М.  
2011 г

# АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

основным медиатором симпатической НС является **Норадреналин (НА)** (Норэпинефрин), отсюда название **адренергическая иннервация**. Адренергические ЛС оказывают действие в области адренергического синапса.

Адренергические синапсы образованы окончаниями постганглионарных симп-х (адренергических) волокон и клетками эффекторных органов.

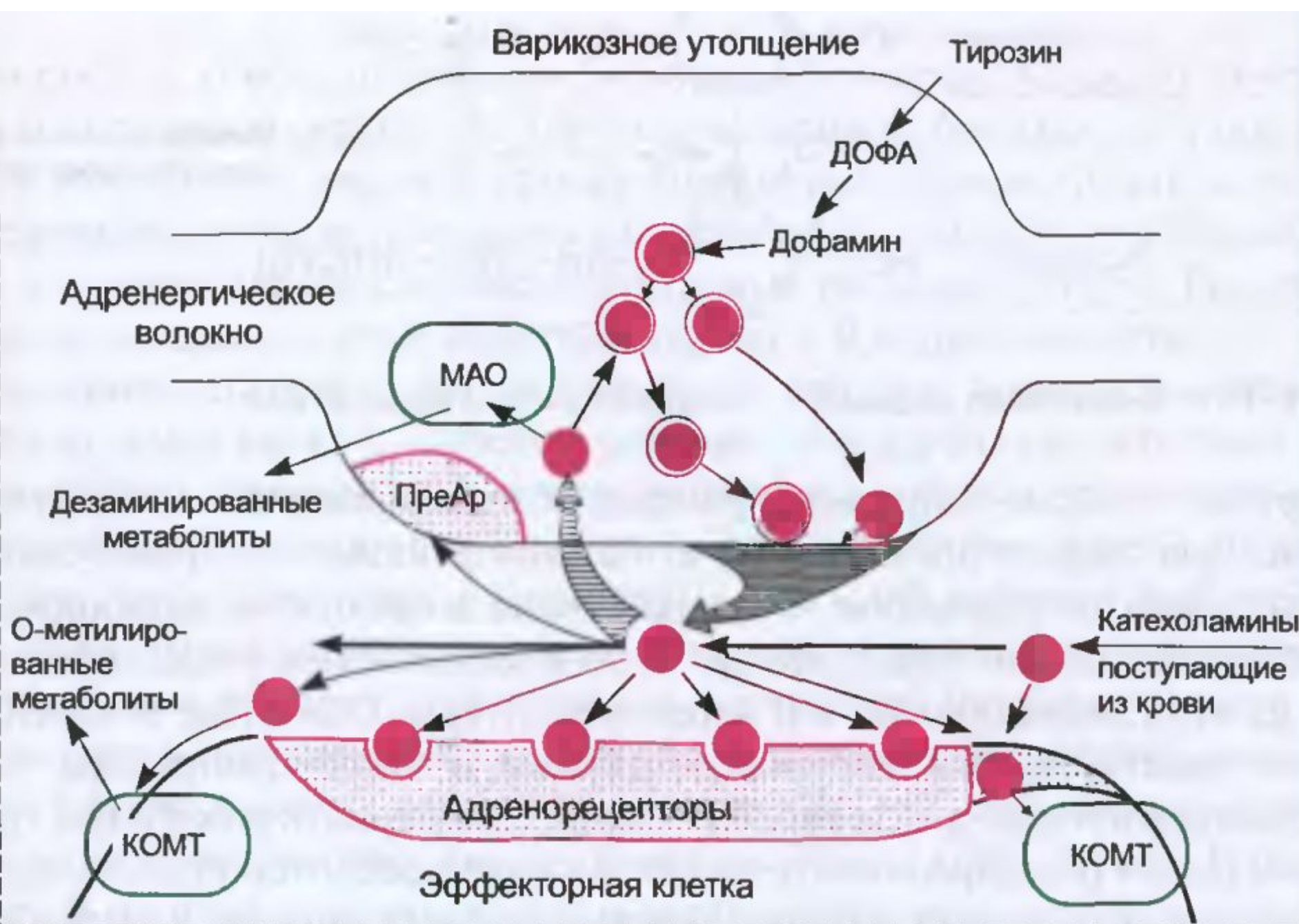
Синтез НА из тирозина → в варикозные утолщения, под влиянием тирозингидроксилазы превращается в ДОФА (диоксифенилаланин). Из ДОФА при участии ДОФА-декарбоксилазы → дофамин. Путем акт. транспорта дофамин → ч/з мембрану везикул, где превращ-ся в НА.

При → импульса происходит деполяризация пресинаптической мембраны, открываются потенциал-зависимые  $Ca^{2+}$ -каналы, ионы  $Ca^{2+}$  поступают в цитоплазму варикозного утолщения, способствуют экзоцитозу везикул, высвобождению НА в синаптическую щель и его взаимодействие с АР постсинаптической мембраны.

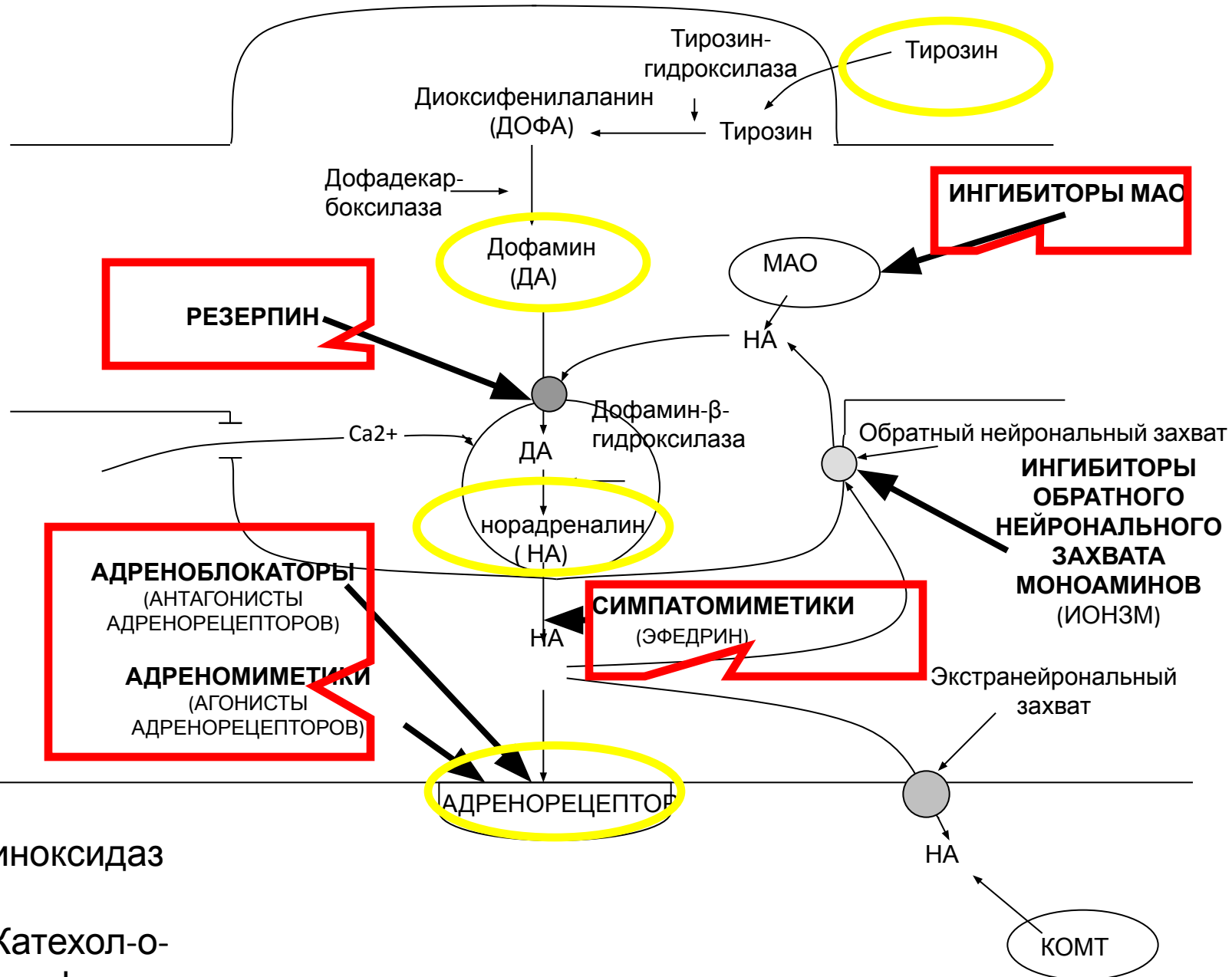
Д-е НА кратковременно, ≥ часть (80%) подвергается нейрональному захвату. В варикоз. утолщении часть НА дезаминируется под влиянием моноаминоксидазы (МАО), основное кол-во НА захватывается везикулами (везикулярный захват).

Небольшое кол-во НА захват-ся эффекторными клетками, где он инакт-ся катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ).

С помощью ЛС влияют на разные этапы норадренергической передачи.



# ОСНОВНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛВ, ВЛИЯЮЩИХ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ



МАО –  
Моноаминоксидаз  
а  
КОМТ - Катехол-о-  
метилтрансфераз

# Влияние на адренергическую иннервацию

Возможности фармакологического воздействия на адренергическую передачу нервных импульсов довольно разнообразны. Направленность действия веществ может быть следующей:

- 1) влияния на синтез НА;
- 2) нарушение депонирования НА в везикулах;
- 3) угнетение ферментативной инактивации НА;
- 4) влияние на выделение НА из окончаний;
- 5) нарушение процесса обратного захвата НА пресинаптическими окончаниями;
- 6) угнетение экстранейронального захвата медиатора;
- 7) непосредственное воздействие на АР эффекторных клеток.

# Ферменты инактивации КА

## 1. МАО (моноаминоксидаза)

разрушение происходит в основном в пресинаптической мембране  
МАО инактивирует до 20% КА в синапсах  
выделяют МАО-А (дезаминирует НА) и МАО-В (катаболизм дофамина)

## 2. КОМТ (катехол-о-метил-трансфераза)

по этому пути инактивируется до 80% КА  
*может быть и обратный нейрональный захват  
(НА захватывается обратно пресинаптической мембраной)*

# Адренорецепторы

выделяют  $\alpha$ - и  $\beta$ -АР

## $\alpha$ - АР

$\alpha$ 1-АР локализуются на постсинаптической мембране:

сосудов кожи и внутренних органов, магистральных сосудов

радиальной мышцы радужной оболочки глаза  
кишечника, сфинктерах ЖКТ, трабекулах селезенки  
миометрия и семявыносящего, гладких мышц  
предстательной железы, желчных путей и др.

Возбуждение  $\alpha$ 1-АР сопровождается:

↑ тонуса сосудов

↑ тонуса сфинктеров ЖКТ



# $\alpha$ – АР

$\alpha_2$ -АР локализуется на постсинаптической и на пресинаптической мембране адренергических синапсов и выполняют тормозную функцию

активация пресинаптических  $\alpha_2$ -АР тормозит выделение НА из варикозных утолщений в синаптическую щель по принципу (-) обратной связи

в ЦНС это → к ↓сосудодвиг-го центра и ↓АД

**внесинаптические (неиннер-е)  $\alpha_2$ -АР**

локализуются в Тр, во внутр. слое сосудов и ↑адреналином, циркулирующим в крови их активация вызывает ↓сосудов, агрегацию Тр

# $\beta$ -АР

**$\beta 1$ -АР** в большом кол-ве локализируются на *постсинаптической мембране клеток сердечной мышцы*

возбуждение  $\beta 1$ -АР  $\uparrow$  все функции сердца:  
автоматизм, АВ-проводимость, возбудимость,  
сократимость

$\uparrow$  ЧСС и сила сердечных сокращений,

$\uparrow$  потребление O<sub>2</sub> миокардом

при избытке КА в крови могут возникать  
тахикардии

# $\beta$ -АР

**$\beta 2$ -АР** расположены на *постсинаптической* мембране гладкомышечных клеток:

bronхов, трахеи,  
матки, мочевого пузыря,  
в гладкой мускулатуре сосудов скелетных мышц,  
сердца, мозга, печени

**Возбуждение  $\beta 2$ -АР вызывает расслабление**  
гладкой мускулатуры бронхов,  
сосудов скелетной мускулатуры,  
сердца, мозга, печени,  
↓ тонуса матки

**Существуют неиннервируемые  $\beta 2$ -АР (вне синапсов)**

# β-AP

**β3-AP** обнаружены на мембранах клеток жировой ткани

они возбуждаются КА в более ↑концентрациях, что стимулирует липолиз и термогенез в жировой ткани

агонисты β3-AP перспективны для лечения ожирения, лечения СД

адренорецепторы принимают участие в регуляции углеводного и жирового обмена  
возбуждение их КА стимулирует метаболизм и ↑потребление O<sub>2</sub>

# КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

*облегчают проведение нервного возбуждения в адренергических синапсах*

## Адреномиметики прямого действия:

*$\alpha$ -, $\beta$ - АМ (неселективные) - стимулируют все типы АР:*

- Норэпинефрина гидротартрат (Норадреналин)      Эпинефрина гидрохлорид (Адреналин)

## *$\alpha$ -АМ*

### *$\alpha$ 1-АМ:*

- ✓ Фенилэфрин (мезатон)
- ✓ Этафедрин (фетанол)
- ✓ Мидодрин (гутрон)

### *$\alpha$ 1 -, $\alpha$ 2-АМ (неселективные):*

- Нафазолин (нафтизин)
- Ксилометазолин (галазолин)
- Оксиметазолин (назол, називин)
- Тетризолин (тизин)

# КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

$\beta$ -АМ

$\beta_1$  -,  $\beta_2$  -АМ

Изопреналин (изадрин)  
Орципреналин (алупент)

$\beta_1$ -АМ

(кардиоселективные):

✓ Добутамин

$\beta_2$ -АМ

Сальбутамол (вентодиск)  
Сальметерол (серевент)  
Фенотерол (беротек, партусистен)  
Тербуталин (бриканил)

# КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

## Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики):

Эфедрина гидрохлорид  
Фенилпропаноламин (тримекс)

## Комбинированные препараты:

Аэрозоль «Беродуал» (фенотерол + ипратропия бромид)

Аэрозоль «Дитек» (фенотерол + кромолин-натрий)

Интал плюс (сальбутамол + кромолин натрий)

Колдрекс (парацетамол, фенилэфрин, аскорбиновая кислота)

## ФАРМ. ЭФФЕКТЫ $\alpha$ -, $\beta$ -АМ

### **Влияние на сосудистый тонус**

адреналин оказывает  $\uparrow$  влияние на  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -АР  
сосудов

$\downarrow$  сосуды кожи и внутренних органов ( $\alpha_1$ -АР) и

$\uparrow$  сосуды мозга, сердца, скелетных мышц ( $\beta_2$ -  
АР)

$\uparrow$  АД

прессорное действие адреналина сменяется  
небольшой гипотензией (за счет  $\uparrow$   $\beta_2$ -АР  
сосудов скелетных мышц и их расширения)



# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

## $\alpha$ -, $\beta$ -АМ

### ***Влияние на сердце***

Адреналин оказывает более выраженное действие на сердце

↑силу и ЧСС, стимулируя  $\beta$ 1-АР сердца

↑автоматизм, возбудимость,

↑скорость проведения импульсов по А-В узлу

↓рефрактерный период, ↑сердечный выброс

↑АД и ЧСС рефлекторно возбуждает n.vagus

могут развиваться рефлекторно аритмии сердца

# ФАРМАКОЛОГ-Е ЭФФ-ТЫ $\alpha$ -, $\beta$ -АМ

## ***Влияние на глаз***

расширяют зрачок за счет сокращения радиальной мышцы радужки  
 $\downarrow$ ВГД // возбуждая  $\alpha$ -АР, они  $\uparrow$ отток ВГЖ, стимулируя  $\beta$ 2-АР,  $\downarrow$ продукцию ВГЖ

## ***Дей-е на мускулатуру бронхов***

адреналин более выражено  $\uparrow$  $\beta$ 2-АР, расширяет бронхи, устраняет бронхоспазм

# ЭФФЕКТЫ $\alpha$ -, $\beta$ -АМ

## ***Влияние на ЖКТ***

тонус и моторика ЖКТ ↓ за счет ↑ $\alpha$ 1- и  $\beta$ 2-АР  
сфинктеры ЖКТ и капсула селезенки сокращаются в результате возбуждения  $\alpha$ 1-АР

## ***Влияние на обмен веществ***

Адреналин стимулирует гликогенолиз (за счет стимуляции  $\beta$ 2-АР клеток скелетных мышц, печени) - возникает ↑гликемия  
и липолиз (↑сод-е в крови свободных ЖК за счет стимуляции  $\beta$ 3-АР)

# Показания к применению $\alpha$ -, $\beta$ -АМ

*Применяют только парентерально, т.к. в желудке разрушаются*

**Адреналин применяют при экстренной помощи**

при анафилактическом шоке

при ОСН и сосудистой недостаточности

для купирования бронхоспазма при приступе БА

при гипогликемической коме

действует он кратковременно: при в/в введении 5 мин, при п/к – 30 мин

## Показания к применению $\alpha$ -, $\beta$ -АМ

Адреналин может быть использован для устранения А-В блока и при остановке сердца

как сосудосуживающее средство 0,1% р-р адреналина гидрохлорида добавляют в растворы местных анестетиков

суживая сосуды, он замедляет всасывание анестетиков, удлиняет местную анестезию, предупреждает резорбтивное токсическое действие анестезирующих средств

# Побочные эффекты

Адреналин может вызвать:

- ✓ гипоксию миокарда, нарушение сердечного ритма
- ✓ особенно опасно аритмогенное действие адреналина на фоне применения наркозного средства галотана (фторотана)

# $\alpha$ -, $\beta$ -АДРЕНОМИМЕТИКИ

## *Норадреналин*

### *Влияние на сосудистый тонус*

НА преимущественно активирует

$\alpha$ 1-АР сосудов, происходит их сужение

↑ОПСС, АД, преднагрузка на сердце и ↑потребность миокарда в O<sub>2</sub>

Основной эффект НА - выраженное, но непродолжительное ↑АД с перераспределением крови в жизненно важные органы (мозг, сердце, легкие )

## **Влияние на сердце НА**

НА возбуждает  $\beta_1$ -АР и  $\uparrow$ сократимость миокарда

ритм сердечных сокращений при этом урежается, что объясняется рефлекторным механизмом

$\uparrow$ АД и УО под влиянием НА возбуждает барорецепторы в аорте и крупных сосудах, рефлекс с которых замыкается в ядрах X нерва

рефлекторная вагусная брадикардия нивелирует возбуждающее влияние НА на  $\beta_1$ -АР сердца

в итоге сердечный выброс существенно не изменяется



# $\alpha$ 1- АДРЕНОМИМЕТИКИ

## **$\alpha$ 1-АМ: Мезатон**

обладает преимущественным стимулирующим действием на  $\alpha$ 1-АР сосудов

вызывает более продолжительное, по сравнению с адреналином, сосудосуживающее действие (до 1 часа), так как медленнее разрушаются ферментами

повышает АД

на сердце заметного действия не оказывает, но может вызывать рефлекторную брадикардию

частично проникает ч/з ГЭБ и оказывают незначительное возбуждающее действие на ЦНС

## ПРИМЕНЕНИЕ $\alpha 1$ -АМ

$\alpha 1$ -АМ используют в качестве  
сосудосуживающих средств при  
гипотонических состояниях

Мезатон используют также при ринитах, и  
для продления действия МА

Фетанол используют при лечении  
открытоугольной формы глаукомы

# $\alpha_1$ , $\alpha_2$ - АДРЕНОМИМЕТИКИ

$\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -АМ: Нафтизин, Галазолин ↑одновременно  
синаптические  $\alpha_1$ -АР и внесинаптические  $\alpha_2$ - АР

оказывают выраженный сосудосуживающий эффект  
Интраназально вызывают быстрое (5-10 мин) и  
длительное (5-12 час) ↓сосудов слизистых оболочек  
носа и ВДП

это ↓ их отечность и секрецию слизи (антиконгестивное)  
действие

при ринитах действие этих препаратов симптоматическое  
длительное применение препаратов приводит к атрофии  
слизистой и привыканию (галазолиновая зависимость)

## β1-, β2-AM

### **Изопреналин (Изадрин), Орципреналина сульфат (Алупент)**

оказывают ↑ действие на сердце за счет возбуждения β1-AP

↑ автоматизм, возбудимость миокарда  
облегчают А-В проводимость  
↑ ЧСС и силу сердечных сокращений

↑ β2-AP гладких мышц бронхов, сосудов и других гладкомышечных органов

в результате ↑ бронхи

↓ тонус мышц ЖКТ

Орципреналин сильнее действует на β2-AP бронхов, поэтому реже, чем изопреналин вызывает тахикардию

## Показания для применения $\beta$ 1–, $\beta$ 2-АМ

для профилактики и купирования приступов бронхиальной астмы

Изопреналин иногда назначают при выраженной брадикардии, а также при нарушении АВ- проводимости

# $\beta_1$ –адреномиметики

## Добутамин

оказывает сильное инотропное ( $\uparrow$ сократимости) влияние на сердечную мышцу ( $\beta_1$ -АР миокарда)  $\uparrow$ силы сокращений сердца приводит к  $\uparrow$ сердечного выброса. При этом практически не изменяется ЧСС и АД.

Добутамин быстро инактивируется MAO,  $T_{1/2}$  - 2-3 мин.

Применяют в качестве кардиотонического препарата при острой сердечной недостаточности, сочетающейся с дыхательной недостаточностью, у больных с кардиогенным (ОИМ) или септическим шоком

## $\beta_2$ -адреномиметики

**Сальбутамол, Фенотерол, Тербуталин,  
Сальметерол**

являются избирательными  $\uparrow \beta_2$ -АР  
оказывают более избирательное действие на  
гладкую мускулатуру бронхов, расширяют их  
меньше вызывают побочных явлений, чем  
неизбирательные адреномиметики  
 $\uparrow \beta_2$ -АР матки и вызывают расслабление ее  
мускулатуры

# $\beta_2$ -Адреномиметики (агонисты $\beta_2$ -адренорецепторов) селективные

## Фармакологические эффекты

1. Расслабление гладких мышц бронхов (бронхолитическое действие)
2. Расслабление гладких мышц кровеносных сосудов → расширение сосудов
3. Снижение тонуса и сократительной активности миометрия (токолитическое действие)

### **Препараты короткого действия (4-6 час.)**

Сальбутамол Фенотерол Тербуталин

### **Препараты длительного действия (12 час.)**

Показания к применению Салиметерол Кленбутерол

1. Купирование бронхоспазмов (нежелательно применять для профилактики бронхоспазмов, т.к. регулярное применение повышает смертность больных и не контролируют «ночную» астму)
2. Для остановки и профилактики преждевременной родовой деятельности, при чрезмерной родовой деятельности, при операциях на матке.

Профилактика бронхоспазмов

### Способы применения

Ингаляционно, внутривенно, внутримышечно, внутрь Ингаляционно

### Побочные эффекты

- Тахикардия (более выражена при применении препаратов короткого действия). Причины: 1. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов сердца 2. Стимуляция пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов → повышается высвобождение норадреналина в синаптическую щель, поэтому усиливается стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов сердца 3. Активация барорефлекса в связи с расширением сосудов.
- Сердечные аритмии
- Тремор
- Гипергликемия



## Применение $\beta_2$ -АМ

широко применяют в качестве бронхорасширяющих средств для купирования бронхиальной обструкции вводят препараты ингаляционно, внутрь, парентерально

применяются при угрозе невынашивания беременности (для предупреждения преждевременных родов) -

с этой целью используют Фенотерол в форме раствора в ампулах под названием «Партусистен»

## Побочные эффекты $\beta$ -АМ

- беспокойство
- сердцебиение
- тремор пальцев
- иногда головокружение, головная боль
- потливость

*в таких случаях уменьшают дозу препарата*

- при частом применении  $\beta_2$ -АМ возможно развитие привыкания и ослабление эффекта

# АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (СИМПАТОМИМЕТИКИ)

## **Эфедрин гидрохлорид и Фенилпропаноламин (Тримекс)**

**Эфедрин – алкалоид растения эфедра**

Мех-м действия: вытесняет из везикул НА,  
тормозит его обратный захват, ↑ его  
концентрацию в синаптической щели

последний оказывает ↑ действие на α- и β-АР

Эфедрин опосредованно через эндогенный НА  
оказывает неизбирательное активирующее  
действие на α- и β-АР

Эфедрин обладает и прямым ↑ действием на АР  
сенситизирует адренорецепторы к КА  
Эфедрин проникает через ГЭБ, оказывает  
возбуждающее действие на ЦНС

Особенность эфедрина в сравнении с адреналином:  
постепенное развитие фармакологических эффектов  
менее выраженное, но более продолжительное действие  
постепенным развитием симпатомиметического  
действия

## Применение симпатомиметиков

при БА с целью профилактики приступов при аллергических состояниях (крапивнице, сенной лихорадке)

при гипотонии, коллапсе для повышения АД назначают эфедрин также местно в виде капель для подавления секреции при рините (сужение сосудов слизистой носа)

в глазной практике для расширения зрачка иногда препарат используют при состояниях угнетения ЦНС (нарколепсия, передозировка снотворных, транквилизаторов)

# Побочные эффекты симпатомиметиков

## ВОЗМОЖНЫ :

- возбуждение
- бессонница
- тремор
- потеря аппетита
- повышение АД
- сердцебиение

# Комбинированные препараты:

- Часто используют *комбинированные препараты* (включают вещества с синергичным действием):
  - **БЕРОДУАЛ** (фенотерол + ипратропий бромид)
  - **ДИТЕК** (фенотерол + кромолиновая к-та)





