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.

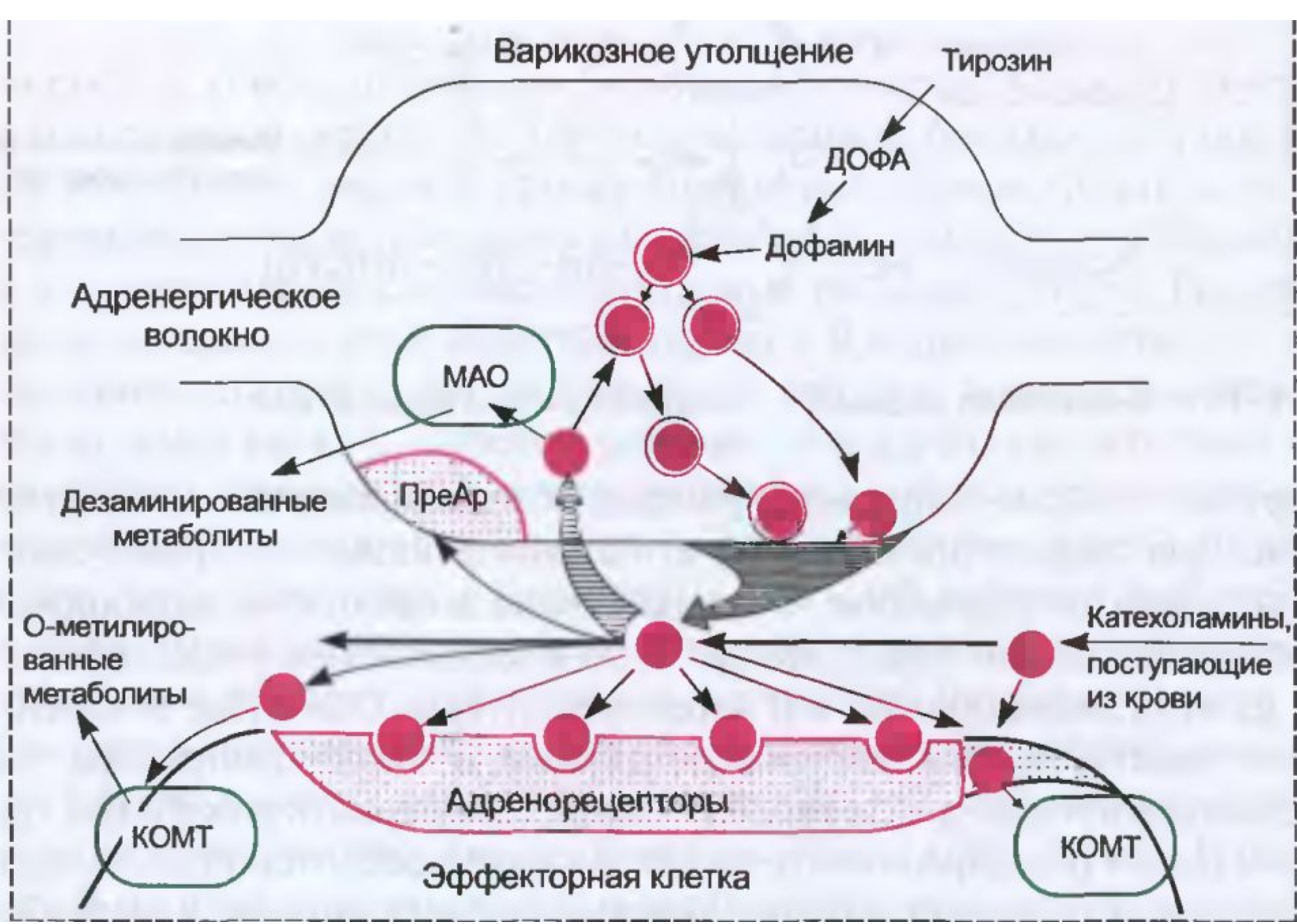
Синтез НА из тирозина→ в варикозные утолщения, под влиянием тирозингидроксилазы превращается в ДОФА (диоксифенилаланин). Из ДОФА при участии ДОФА-декарбоксилазы →дофамин. Путем акт. транспорта дофамин → ч/з мембрану везикул, где превращ-ся в НА.

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.

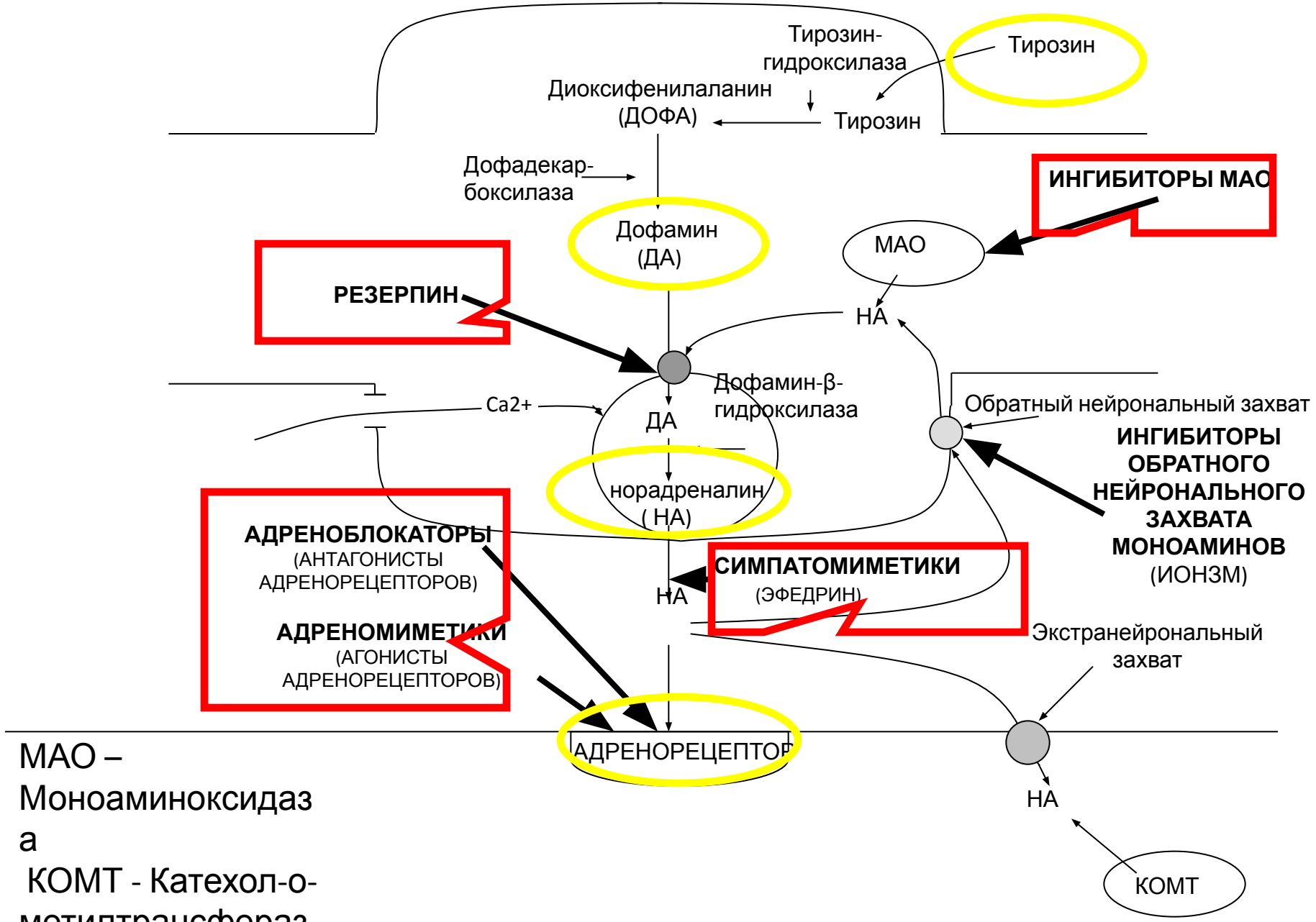
Д-е НА кратковременно, ≥ часть (80%) подвергается нейрональному захвату. В варикоз. утолщении часть НА дезаминируется под влиянием моноаминоксидазы (МАО), основное кол-во НА захватывается везикулами (везикулярный захват).

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.


Варикозное утолщение
Тирозин
ДОФА
Дофамин
Адренергическое волокно
МАО
Дезаминированные метаболиты
ПреАр
О-метилированные метаболиты
Катехоламины, поступающие из крови
КОМТ
Адренорецепторы
КОМТ
Эффекторная клетка

ОСНОВНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛВ, ВЛИЯЮЩИХ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ



МАО – Моноаминоксидаза

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 инактвации 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 α- и β-АР

α - АР

α1-АР локализуются на постсинаптич. 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 α1-АР сопровождается:

↑тонуса сосудов

↑тонуса сфинктеров ЖКТ

α – АР

α2-АР локализ-ся на постсинаптической и на пресинаптической мембране адренергических синапсов и выполняют тормозную функцию

активация пресинаптических α2-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) α2-АР

локализуются в Тр, во внутр. слое сосудов и ↑адреналином, циркулирующим в крови

их активация вызывает ↓сосудов, агрегацию Тр

β-АР

β1-АР в большом кол-ве локализуются на *постсинапт-й* мембране *клеток сердечной мышцы*

возбуждение β1-АР↑ все функции сердца: автоматизм, АВ-проводимость, возбудимость, сократимость
↑ЧСС и сила сердечных сокращений,
↑потребление О2 миокардом
при избытке КА в крови могут возникать тахиаритмии

β-АР

β2-АР расположены на *постсинаптической* мембране гладкомышечных клеток:

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

Возбуждение β2-АР вызывает расслабление

гладкой мускулатуры бронхов,
сосудов скелетной мускулатуры,
сердца, мозга, печени,
↓ тонуса матки

Существуют неиннервируемые β2-АР (вне синапсов)

β-АР

β3-АР *обнаружены на мембранах клеток жировой ткани*

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

агонисты β3-АР перспективны для лечения ожирения, лечения СД

адренорецепторы принимают участие в регуляции углеводного и жирового обмена

возбуждение их КА стимулирует метаболизм и ↑потребление О2

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

облегчают проведение нервного возбуждения в адренергических синапсах

Адреномиметики прямого действия:

α-,β- АМ (неселективные) - стимулируют все типы АР:

- Норэпинефрина гидротартрат (Норадреналин)
- Эпинефрина гидрохлорид (Адреналин)

α-АМ

α1-АМ:

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

α1 -,α2-АМ (неселективные):

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

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

β-АМ

β1 -,β2 –АМ

Изопреналин (изадрин)

Орципреналин (алупент)

β1-АМ (кардиоселективные):

Добутамин

β2-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 α-,β-АМ

В л и я н и е н а с о с у д и с т ы й т о н у с

адреналин оказывает ↑влияние на α1- и β2-АР сосудов
↓сосуды кожи и внутренних органов (α1-АР) и ↑сосуды мозга, сердца, скелетных мышц (β2-АР)
↑АД
прессорное действие адреналина сменяется небольшой гипотензией (за счет ↑β2-АР сосудов скелетных мышц и их расширения)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ α-,β-АМ

Влияние на сердце

Адреналин оказывает более выраженное действие на сердце

↑силу и ЧСС, стимулируя β1-АР сердца

↑автоматизм, возбудимость,

↑скорость проведения импульсов по А-В узлу

↓рефрактерный период, ↑сердечный выброс

↑АД и ЧСС рефлекторно возбуждает n.vagus могут развиться рефлекторно аритмии сердца

ФАРМАКОЛОГ-Е ЭФФ-ТЫ α-,β-АМ

Влияние на глаз

расширяют зрачок за счет сокращения радиальной мышцы радужки
↓ВГД // возбуждая α-АР, они ↑отток ВГЖ, стимулируя β2-АР, ↓продукцию ВГЖ

Дей-е на мускулатуру бронхов

адреналин более выраженно ↑β2-АР, расширяет бронхи, устраняет бронхоспазм

ЭФФЕКТЫ α-,β-АМ

Влияние на ЖКТ

тонус и моторика ЖКТ ↓за счет ↑α1- и β2-АР

сфинктеры ЖКТ и капсула селезенки сокращаются в результате возбуждения α1-АР

Влияние на обмен веществ

Адреналин стимулирует гликогенолиз (за счет стимуляции β2-АР клеток скелетных мышц, печени) - возникает ↑гликемия

и липолиз (↑сод-е в крови свободных ЖК за счет стимуляции β3-АР)

Показания к применению α-,β-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 α-,β-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)

α-,β-АДРЕНОМИМЕТИКИ

Норадреналин

Влияние на сосудистый тонус

НА преимущественно активирует
α1-АР сосудов, происходит их сужение

↑ОПСС, АД, преднагрузка на сердце и ↑потребность миокарда в О2

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

Влияние на сердце НА

НА возбуждает β1-АР и ↑сократимость миокарда

ритм сердечных сокращений при этом урежается, что объясняется рефлекторным механизмом

↑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 β1-АР сердца

в итоге сердечный выброс существенно не изменяется

α1- АДРЕНОМИМЕТИКИ

α1-АМ: **Мезатон**

обладает преимущественным стимулирующим действием на α1-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 α1- АМ

α1-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

α1, α2- АДРЕНОМИМЕТИКИ

α1-,α2-АМ: Нафтизин, Галазолин ↑*одновременно синаптические α1-АР и внесинаптические α2- 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-АМ

Изопреналин (Изадрин), Орципреналина сульфат (Алупент)

оказывают ↑действие на сердце за счет возбуждения β1-АР

↑ автоматизм, возбудимость миокарда

облегчают А-В проводимость

↑ЧСС и силу сердечных сокращений

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

в результате ↑ бронхи

↓ тонус мышц ЖКТ

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

Показания для применения β1–, β2-АМ

для профилактики и купирования приступов бронхиальной астмы

Изопреналин иногда назначают

при выраженной брадикардии, а также

при нарушении АВ- проводимости

β1 –адреномиметики

Добутамин

оказывает сильное инотропное (↑сократимости) влияние на сердечную мышцу (β1-АР миокарда)

↑силы сокращений сердца приводит к ↑сердечного выброса. При этом практически не изменяется ЧСС и АД.

Добутамин быстро инактивируется МАО, Т1/2 - 2-3 мин.

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

β2 -адреномиметики

Сальбутамол, Фенотерол, Тербуталин, Сальметерол

являются избирательными ↑ β2-АР

оказывают более избирательное действие на гладкую мускулатуру бронхов, расширяют их

меньше вызывают побочных явлений, чем неизбирательные адреномиметики

↑ β2-АР матки и вызывают расслабление ее мускулатуры

β_2-Адреномиметики
(агонисты β_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.)	**Препараты длительного действия (12 час.)**
Сальбутамол Фенотерол Тербуталин	Салметерол Кленбутерол

Показания к применению

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 β_2-адренорецепторов сердца 2. Стимуляция пресинаптических β_2- адренорецепторов → повышается высвобождение норадреналина в синаптическую щель, поэтому усиливается стимуляция β_1-адренорецепторов сердца 3. Активация барорефлекса в связи с расширением сосудов.
- Сердечные аритмии
- Тремор
- Гипергликемия

Применение β2 -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 β-АМ

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

в таких случаях уменьшают дозу препарата

- при частом применении β2-АМ возможно развитие привыкания и ослабление эффекта

АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (СИМПАТОМИМЕТИКИ)

Эфедрина 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 ↑ действем на АР

сенсибилизирует адренорецепторы к КА

Эфедрин проникает через ГЭБ, оказывает возбуждающее действие на ЦНС

<u>Особенность эфедрина в сравнении с адреналином</u>:

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 :

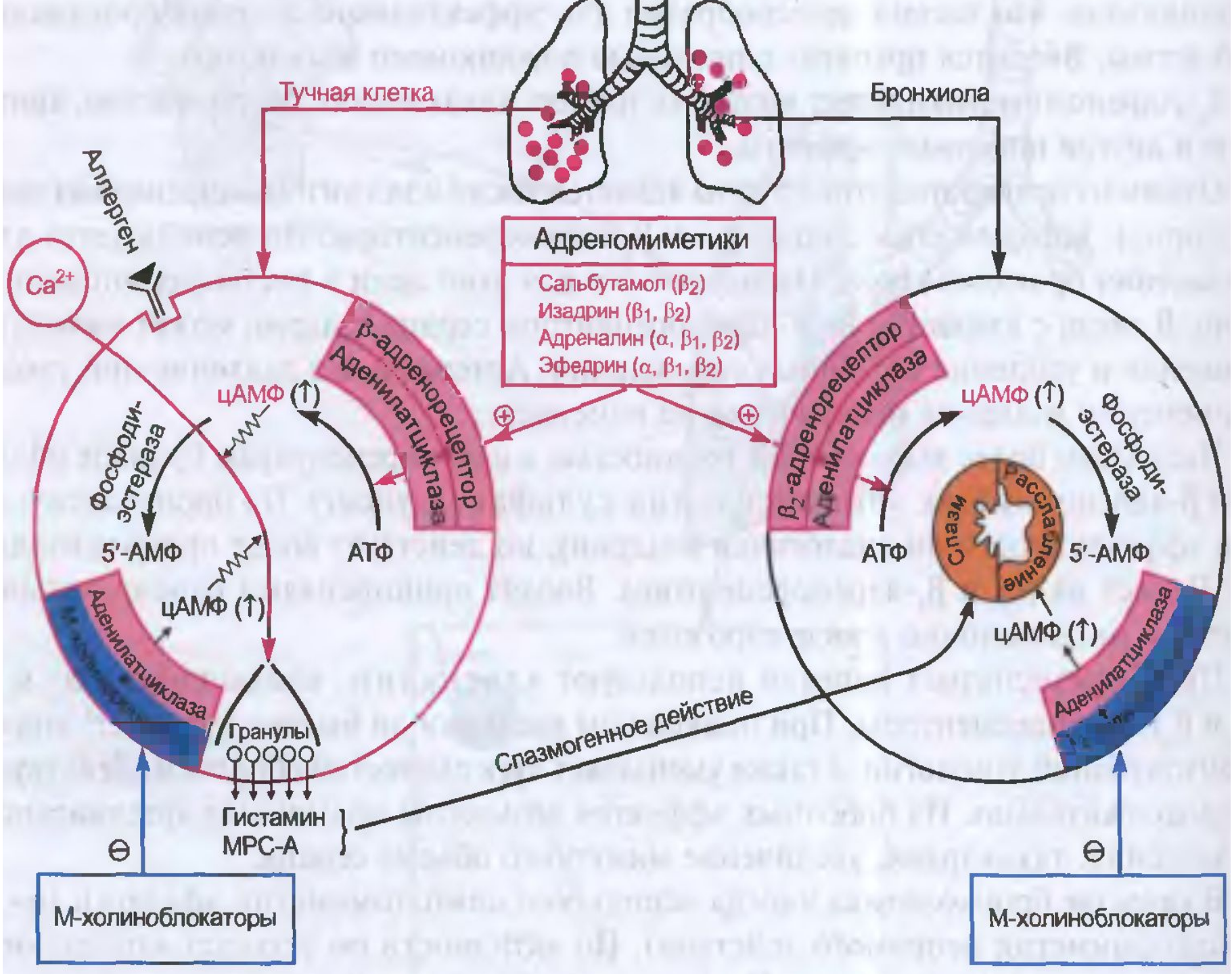
- возбуждение
- бессонница
- тремор
- потеря аппетита
- повышение АД
- сердцебиение

Комбинированные препараты:

- Часто используют

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

Беротек®
фенотерола
гидробромид
0,1%
Раствор для
ингаляции
20 мл раствора
Boehringer
Ingelheim
Беротек®
0,1%
Boehringer
Ingelheim


Тучная клетка
Бронхиола
Аллерген
Ca2+
Адреномиметики
Сальбутамол (β2)
Изадрин (β1, β2)
Адреналин (α, β1, β2)
Эфедрин (α, β1, β2)
β-адренорецептор
Аденилатциклаза
цАМФ (↑)
Фосфодиэстераза
5′-АМФ
АТФ
Аденилатциклаза
Гранулы
Гистамин
МРС-А
β2-адренорецептор
Аденилатциклаза
цАМФ (↑)
Фосфодиэстераза
АТФ
Спазм
Расслабление
5′-АМФ
цАМФ (↑)
Аденилатциклаза
Спазмогенное действие
М-холиноблокаторы
М-холиноблокаторы