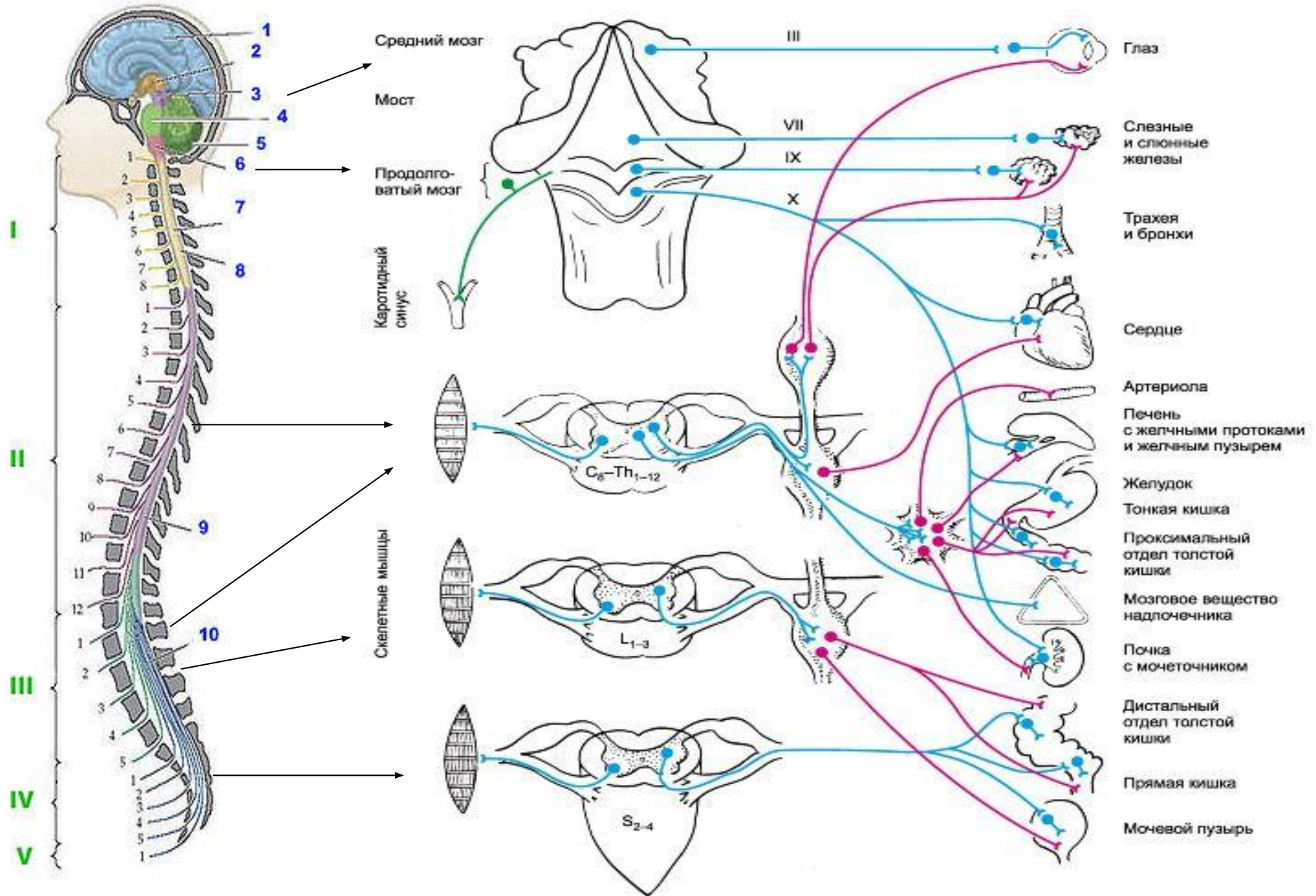


Тема лекции:
**«Эфферентная иннервация.
Адренергия»**

Эфферентная иннервация

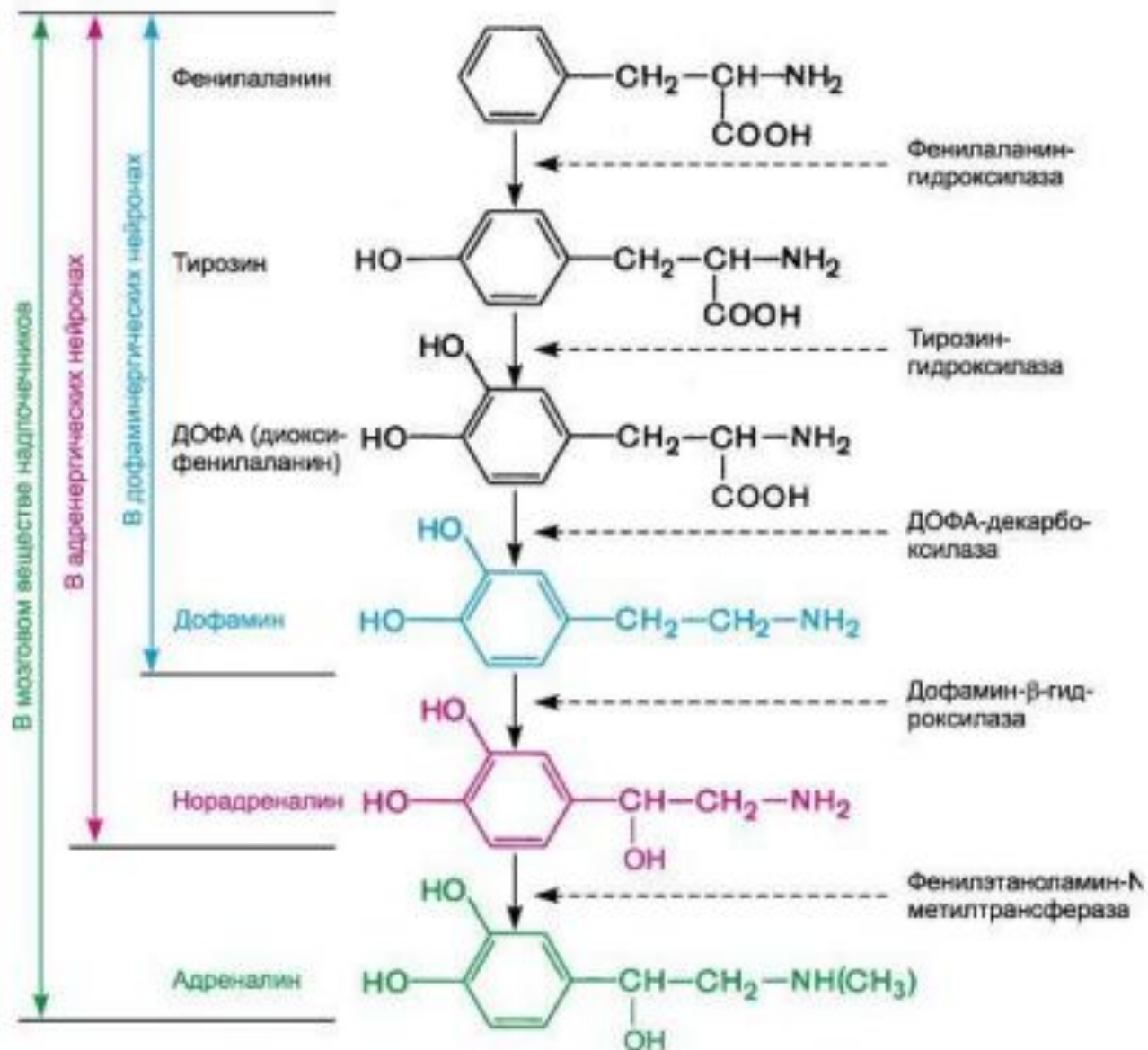


Адренергическая система

Синапсы, медиатором которых является **норадреналин**, наз. **адренергическими**.

Находящиеся в органах адренергические синапсы, получающие симпатическую иннервацию, образованы окончаниями постганглионарных симпатических (адренергических волокон) и эффекторными клетками. Аксоны ганглионарных клеток симпатической системы в непосредственной близости от эффекторных органов разветвляются с образованием сети адренергических волокон со множеством варикозных утолщений, которые участвуют в образовании синаптических контактов с клетками эффекторных органов. В варикозных утолщениях находятся везикулы (пузырьки), содержащие норадреналин.

Биосинтез норадреналина

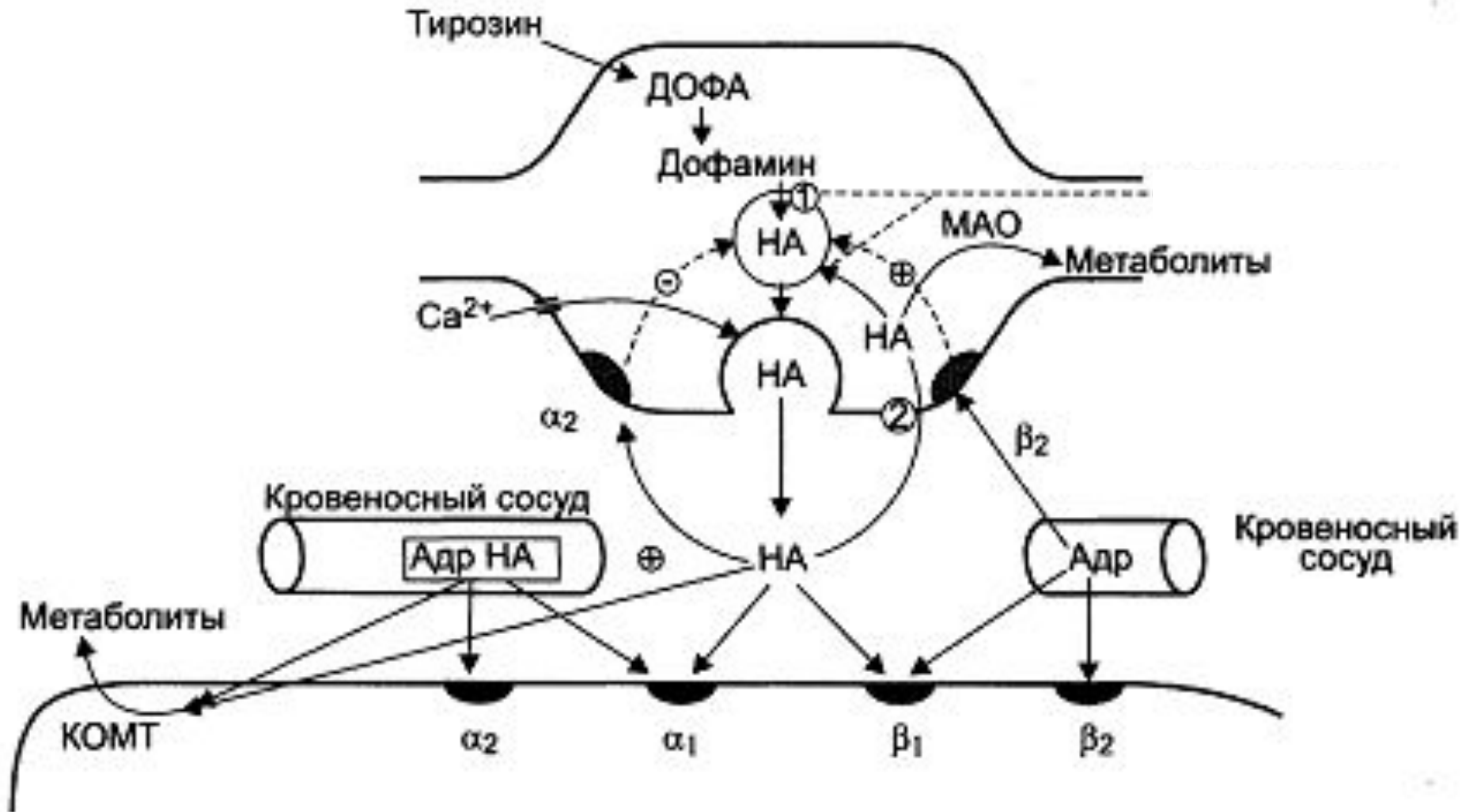


Метаболизм норадреналина

После высвобождения в синаптическую щель норадреналин стимулирует адренергические рецепторы (α и β), действуя непродолжительно, т.к. его большая часть (80 %) путем **обратного нейронального захвата** поступает в пресинаптическую мембрану и далее – в везикулы. При этом часть норадреналина окисляется под действием фермента моноаминоксидазы (МАО).

Кроме того, небольшая часть норадреналина захватывается эффекторными клетками – **экстранейронный захват**. В эффекторных клетках норадреналин метаболизируется под действием фермента катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ) и теряет свою активность.

Схема адренергического синапса



Адренорецепторы

Адренорецепторы подразделяются на α и β типы, которые находятся на постсинаптической, пресинаптической мембране и в органах, не получающих адренергической иннервации (внесинаптически).

Функции α -адренорецепторов

α_1 (постсинаптические) – повышение тонуса гладких мышц сосудов (сужение сосудов); сокращение радиальной мышцы радужки глаза (мидриаз);

α_2 (пресинаптические) – угнетение выделения норадреналина в синаптическую щель в адренергических волокнах;

α_2 (внесинаптические) – повышение тонуса сосудов (находятся в эндотелии сосудов); угнетение выделения инсулина клетками поджелудочной железы; угнетение липолиза (распад жиров) в жировой ткани, повышение агрегации тромбоцитов.

Адренорецепторы

Функции β -адренорецепторов

β_1 (постсинаптические) – повышение сократимости, проводимости, автоматизма и возбудимости сердца; повышение активности сосудодвигательного центра ЦНС;

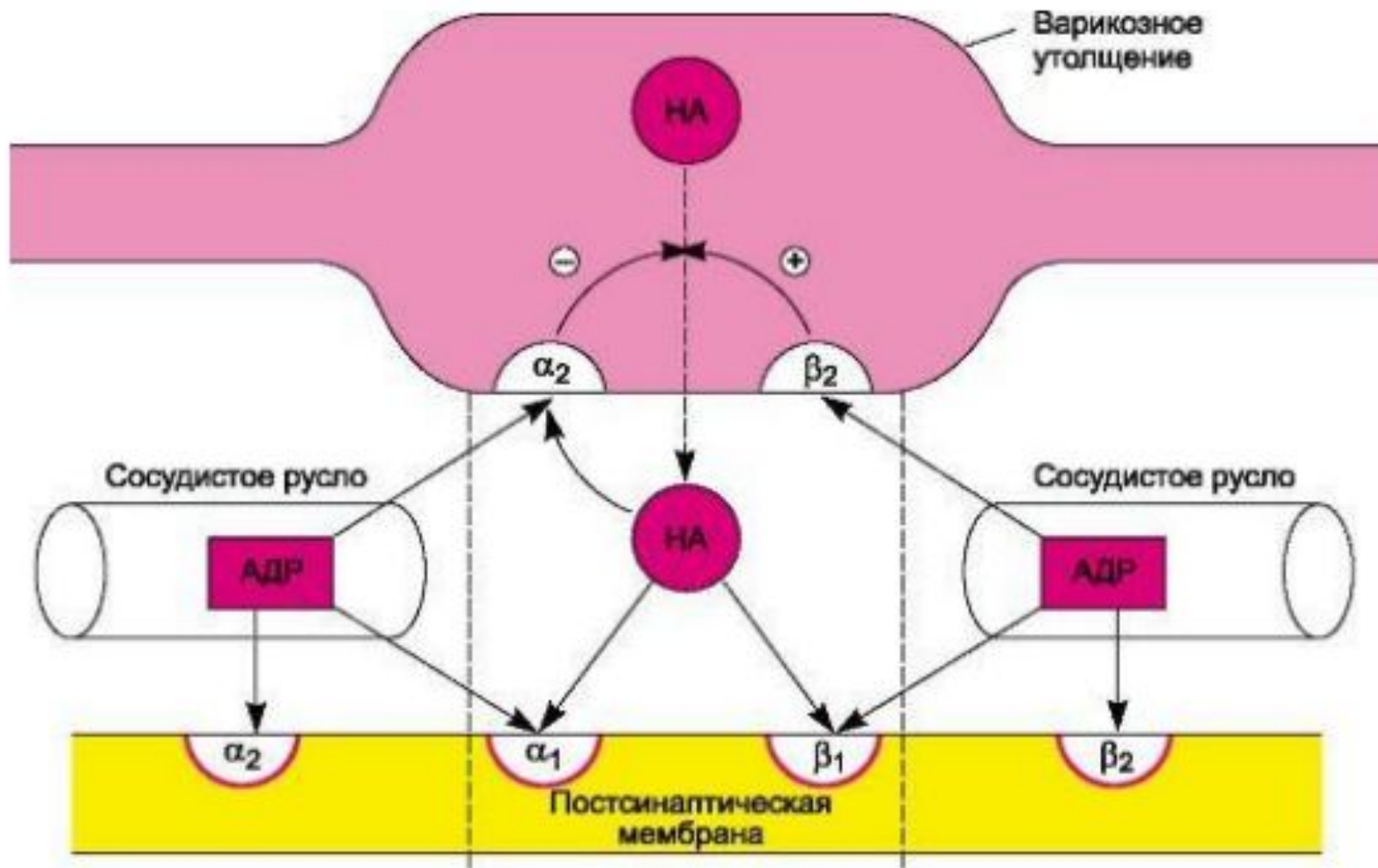
β_1 (внесинаптические) – выделение в кровь ренина юкстагломерулярным аппаратом почек;

β_2 (пресинаптические) – усиление выделения норадреналина в синаптическую щель в адренергических волокнах;

β_2 (внесинаптические) – снижение тонуса гладких мышц сосудов (особенно артерий головного мозга, сердца, скелетных мышц), бронхов, матки; снижение агрегации тромбоцитов; повышение гликогенолиза в печени; угнетение синтеза и высвобождения гистамина и лейкотриенов тучными клетками; повышение возбудимости сердца.

β_3 (постсинаптические) – повышение липолиза в жировой ткани; снижение сократимости сердца.

Схема действия пост- и пресинаптических рецепторов



Средства, стимулирующие адренергические синапсы

Средства, усиливающие адренергическую (АЭ) передачу, наз. адреномиметиками.

Адреномиметики

```
graph TD; A[Адреномиметики] --> B[Прямые адреномиметики: напрямую стимулируют АЭ рецепторы: α и β-адреномиметики; α-адреномиметики; β-адреномиметики]; A --> C[Непрямые адреномиметики: увеличивают содержание медиатора в синаптической щели];
```

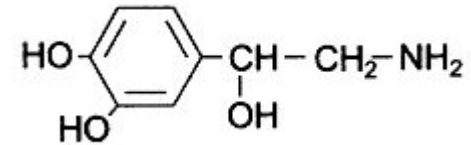
Прямые адреномиметики:
напрямую стимулируют
АЭ рецепторы:
 α и β -адреномиметики;
 α -адреномиметики;
 β -адреномиметики

Непрямые адреномиметики:
увеличивают содержание
медиатора в синаптической
щели

Прямые α и β -адреномиметики

Норадреналин, син. Норэпинефрин

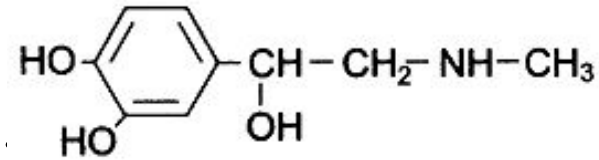
(Noradrenalini hydrotartras, 0,2 % p-p в амп. по 1 мл) стимулирует α_1 , α_2 , β_1 -адренорецепторы.



- Вызывает выраженное непродолжительное повышение АД, из-за чего возникает рефлекторная брадикардия: рефлекс с барорецепторов дуги аорты на повышение АД – стимуляция центра блуждающего нерва и усиление его тормозного влияния на ЧСС.
- Стимуляция β_1 -рецепторов сердца приводит к увеличению силы сердечных сокращений, ударный объем сердца возрастает при не изменяющемся минутном объеме.
- Стимуляция α_1 и α_2 -рецепторов приводит к повышению тонуса гладких мышц сосудов и внутренних органов.
- При введении внутрь разрушается; подкожно и внутримышечно – вызывает спазм сосудов в месте инъекции, возможен некроз, поэтому вводят внутривенно (обычно капельно).
- Применяют при коллапсе, шоке.

Прямые α и β -адреномиметики

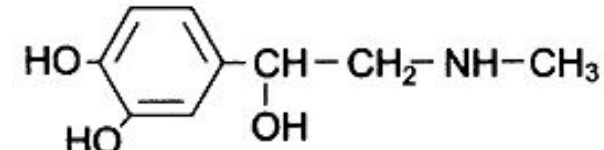
Адреналин, син. Эпинефрин (Adrenalini hydrochloridum, 0,1 % р-р в амп. по 1 мл) стимулирует α_1 , α_2 , β_1 и β_2 адренорецепторы, β -рецепторы проявляют большую чувствительность к адреналину, чем α .



- При введении высоких доз сначала действует на α -рецепторы – сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, органов брюшной полости и в меньшей степени – мышц. При снижении концентрации в крови преобладает действие на β_2 -рецепторы, и сосудосуживающее действие сменяется на сосудорасширяющее, т.к. адреналин действует на β_2 -рецепторы более продолжительно.
- Стимуляция β_1 -рецепторов сердца приводит к увеличению силы и ЧСС. Из-за повышенного сердечного выброса и периферического сопротивления сосудов в обычных терапевтических дозах повышает АД.
- Расслабляет бронхи, снижает тонус ЖКТ, повышает тонус сфинктера мочевого пузыря, гладких мышц уретры и простаты, вызывает гипергликемию, активирует липолиз.

Прямые α и β -адреномиметики

Адреналин, син. Эпинефрин (Adrenalinum hydrochloridum, 0,1 % р-р в амп. по 1 мл) стимулирует α_1 , α_2 , β_1 и β_2 -адренорецепторы, β -рецепторы проявляют бóльшую чувствительность к адреналину, чем α .



- Вводят парентерально и местно.
- Применяют при анафилактическом шоке, приступах бронхиальной астмы, остановке сердца, гипогликемической коме, для снижения внутриглазного давления.

α -адреномиметики

1. **α_1 -адреномиметики** стимулируют постсинаптические α_1 -рецепторы, вызывая:

- сокращение гладких мышц сосудов: сужение сосудов, увеличение общего периферического сопротивления сосудов и повышение АД;
- сокращению радиальной мышцы глаза: мидриаз, понижение внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме;
- сокращение сфинктера мочевого пузыря: задержка мочеиспускания;
- показания: коллапс, гипотония, острые риниты.

Препарат:

Мезатон, син. Фенилэфрина гидрохлорид (Phenylephrini hydrochloridum, 1 % р-р в амп. по 1 мл) – более продолжительно действует, чем адреналин и норадреналин, т.к. практически не инактивируется КОМТ.

α -адреномиметики

2. α_2 -адреномиметики:

а) периферические α_2 -адреномиметики:

- стимуляция α_2 -адренорецепторов приводит к сокращению гладких мышц и сужению кровеносных сосудов.
- применяются при острых ринитах.

Препараты:

- **Нафазолин** (Naphazolini nitras, 0,05 и 0,1 % р-р во флаконах по 10 мл);
- **Ксилометазолин** (Xylomethazolinum, 0,05 и 0,1 % р-р во флаконах по 10 и 25 мл)

При интраназальном введении сужают сосуды слизистой оболочки носовой полости, что уменьшает ее отечность; снижают приток крови к венозным синусам, облегчая носовое дыхание. При длительном применении (более 5 суток) сосудосуживающий эффект снижается из-за тахифилаксии.

α -адреномиметики

2. α_2 -адреномиметики:

б) центральные α_2 -адреномиметики:

- стимуляция α_2 -адренорецепторов ЦНС приводит к повышению активности блуждающего нерва и угнетению активности сосудодвигательного центра, в результате снижается сила и ЧСС, расширяются сосуды и снижается артериальное давление;
- стимуляция α_2 -адренорецепторов ЦНС приводит оказывает болеутоляющее действие;
- применяются при артериальных гипертензиях.

Препараты:

- **Клофелин** (Clonhelinum, табл. по 0,075 мг) кроме активации α_2 -рецепторов ЦНС стимулирует пресинаптические α_2 -рецепторы окончаний адренергических нейронов, уменьшая выделение норадреналина и таким образом снижая влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды, что приводит к снижению АД.

β-адреномиметики

1. β₁-адреномиметики:

- стимуляция β₁-адренорецепторов сердца приводит к увеличению поступления Ca²⁺ в кардиомиоциты, вследствие чего его концентрация в цитоплазме клеток повышается: в атриовентрикулярном узле это приводит к облегчению атриовентрикулярной проводимости; в клетках миокарда это приводит к увеличению силы и частоты сердечных сокращений; увеличивается автоматизм сердца;
- применяются при острой сердечной недостаточности, брадиаритмии.

Препарат:

Добутамин (Dobutaminum, 5 % р-р в амп. по 5 мл; 1,25 % р-р в амп. по 20 мл) повышает потребность сердца в кислороде вследствие его повышенной работы.

β-адреномиметики

2. β₂-адреномиметики:

- стимуляция внесинаптических β₂-адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов, снижению тонуса и сократительной активности миометрии, расширению кровеносных сосудов;
- применяются для профилактики преждевременных родов и при бронхиальной астме.

Препараты:

Сальбутамол (Salbutamol, аэрозоль для ингаляций, доза - 100 мкг, флаконы на 100 доз; таблетки по 2, 4, 8 мг)

Сальметерол (Salmeterol, аэрозоль для ингаляций, доза - 25 мкг, флаконы на 60 и 120 доз)

Применяются ингаляционно для профилактики купирования приступа бронхиальной астмы: эффект наступает в течение 5 мин, длится до 5 ч.

β -адреномиметики

3. β_1 , β_2 –адреномиметики:

- стимуляция β_1 -рецепторов сердца приводит к увеличению силы и ЧСС, улучшению атриовентрикулярной проводимости, автоматизма сердца; при этом потребность сердца в кислороде повышается;
- стимуляция внесинаптических β_2 -рецепторов сосудов приводит к снижению общего периферического сопротивления и уменьшению АД; происходит расслабление гладких мышц бронхов, снижается тонус и сократительная активность миометрия.

Препараты: **Изопреналин, Орципреналин**. Применяются при брадиаритмии (изопреналин), бронхиальной астме (изопреналин, орципреналин).

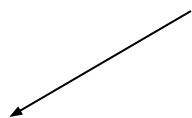
Непрямые адреномиметики - симпатомиметики

Эфедрин гидрохлорид (*Ephedrini hydrochloridum*, табл. по 25мг, 5 % р-р в амп. по 1 мл):

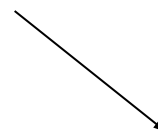
- способствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель, и незначительно стимулирует адренорецепторы. Эффект препарата зависит от количества медиатора в окончаниях симпатических волокон;
- возбуждает все подтипы адренорецепторов, действуя подобно адреналину;
- оказывает стимулирующее действие на ЦНС: активирует дыхательный и сосудодвигательный центры, проявляет умеренную психостимулирующую активность.;
- применяется ограниченно для повышения АД; при атриовентрикулярном блоке; насморке; как противоаллергическое средство; средство для терапии бронхиальной астмы (входит в состав комбинированных препаратов – н-р, «Бронхолитин»).

Средства, блокирующие адренергические синапсы

Средства, блокирующие адренергические (АЭ) синапсы:



Адреноблокаторы:
напрямую блокируют
АЭ рецепторы:
 α -адреноблокаторы;
 β -адреноблокаторы



Симпатолитики:
истощают запасы медиатора
или препятствуют его выходу
в синаптическую щель

α -адреноблокаторы

1. α_1 , α_2 -адреноблокаторы неселективно блокируют α -адренорецепторы, вызывая:

- снижение тонуса сосудов, в результате снижается артериальное и венозное давление, повышается внутриорганный кровоток, может возникнуть рефлекторная тахикардия;
- применяются при нарушениях периферического кровообращения, шоке, феохромоцитоме (гормонпродуцирующая опухоль мозгового вещества надпочечников, при которой в кровь выделяется большое количество адреналина и норадреналина).

Препараты:

Фентоламин, Тропафен, Дигидроэрготамин, Дигидроэрготоксин.

α -адреноблокаторы

2. α_1 -адреноблокаторы селективно блокируют α_1 -адренорецепторы, вызывая:

- расширение артериальных и венозных сосудов, уменьшение общего периферического сопротивления, венозного возврата крови к сердцу, в результате снижется АД, возможна рефлекторная тахикардия;
- нормализацию липидного состава крови: снижают количество липопротеинов низкой плотности и повышают количество липопротеинов высокой плотности;
- снижение тонуса гладких мышц шейки мочевого пузыря, простаты;
- показаны при артериальной гипертензии (празозин, теразозин, доксазозин) и аденоме простаты (тамсулозин, празозин, теразозин).

Препараты: **Доксазозин**

(Doxazosinum, табл. по 4 мг),

Тамсулозин

(Tamsulosinum, табл. по 0,4 мг),

Празозин

(Prazosinum, табл. по 1 и 5 мг)

Нормальная простата



Аденома простаты



α -адреноблокаторы

3. **α_2 -адреноблокаторы** селективно блокируют пресинаптические α_2 -адренорецепторы, вызывая:

- активацию адренергической системы в ЦНС и усиление кровонаполнения органов малого таза;
- применяются при психогенной и функциональной импотенции.

Препарат:

Иохимбин

β -адреноблокаторы

1. β_1 , β_2 -адреноблокаторы неселективно блокируют β_1 и β_2 -адренорецепторы, вызывая:

- уменьшение симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему: снижение силы и ЧСС, следовательно, снижают потребность сердца в кислороде;
- снижение синтеза и выделения в кровь ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, в результате снижается образование ангиотензина II, обладающего выраженными сосудосуживающими свойствами;
- снижение агрегации тромбоцитов и усиление отдачи эритроцитами кислорода ишемизированным тканям;
- обладают транквилизирующим действием (только липофильные препараты, проникающие в ЦНС);
- при артериальной гипертензии (АГ) восстанавливают барорецепторный рефлекс, который при АГ подавлен из-за снижения чувствительности барорецепторов дуги аорты.

β -адреноблокаторы

1. β_1 , β_2 -адреноблокаторы Препараты:

Пропранолол, син. Анаприлин (Propranololum, табл. по 10, 40 мг) применяется при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения (снижение доставки кислорода к сердцу из-за сужения просвета коронарных сосудов атеросклеротическими бляшками), аритмиях. Обладает местноанестезирующей активностью, снижает внутриглазное давление. Применяют для профилактики приступов мигрени и для снижения тремора, обусловленного повышением симпатической активности. Проявляет транквилизирующее действие.

Тимолол применяют для лечения открытоугольной глаукомы.

Пиндолол, окспренолол, бопиндол – препараты с внутренней симпатомиметической активностью, т.е. стимулируют β_1 , β_2 -рецепторы, но значительно менее выражено, чем адреналин. Действуют подобно β_1 , β_2 -адреноблокаторам только на фоне повышенного влияния симпатической нервной системы.

β-адреноблокаторы

2. **β₁-адреноблокаторы (кардиоселективные)** блокируют β₁-рецепторы, вызывая:

- уменьшение симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему: снижение силы и ЧСС, следовательно, уменьшение потребности сердца в кислороде; снижают АД за счет уменьшения сердечного выброса;

- в сравнении с неселективными β₁, β₂-адреноблокаторами в меньшей степени повышают тонус бронхов, периферических сосудов и мало влияют на действие гипогликемических средств;

- применяют при артериальной гипертензии, аритмиях сердца, стенокардии напряжения, хроническая сердечная недостаточность.

Препараты:

Метопролол (Metoprololum, табл. по 50, 100 и 200 мг)

Атенолол, Бисопролол, Бетаксолол, Талинолол

Небиволол обладает наибольшей селективностью к β₁-рецепторам и прямым сосудорасширяющим действием вследствие активации выработки эндотелием сосудов оксида азота.

Побочные эффекты β -адреноблокаторов

1. Обусловленные блокадой β_2 -адренорецепторов:

- бронхоспазм,
- повышение тонуса периферических сосудов,
- гипогликемия,
- повышение уровня холестерина в крови.

2. Обусловленные блокадой β_1 -адренорецепторов:

- атриовентрикулярная блокада;
- сердечная недостаточность;

3. Обусловленные блокадой β_1 и β_2 -адренорецепторов:

- нарушение сна, депрессия (только для липофильных препаратов: пропранолола, метапролола, небиволола, карведилола, окспреналолола),
- постуральная гипотензия,
- импотенция (кроме Небиволола),
- синдром отмены

α и β -адреноблокаторы

Блокируют β_1 и β_2 -адренорецепторы и α_1 -адренорецепторы:

- блокада α_1 -адренорецепторов вызывает расширение периферических сосудов и снижение общего периферического сопротивления;
- блокада β_1 -рецепторов сердца приводит к снижению силы и ЧСС, автоматизма и проводимости.

Препараты:

Лабетолол (Labetalolum, табл. по 100 и 200 мг; 1 % р-р в амп. по 5 мл). Основное показание – артериальная гипертензия, снижение АД на фоне препарата не сопровождается рефлекторной тахикардией.

Карведилол оказывает более длительный эффект по сравнению с лабеталолом; обладает антиоксидантными свойствами.

Симпатолитики

- Тормозят передачу возбуждения с окончаний постганглионарных адренергических волокон на эффекторные органы путем уменьшения количества медиатора в синаптической щели, в результате устраняется влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды: уменьшается сила и ЧСС, сосуды расширяются, АД снижается.
- В результате начинает преобладать парасимпатическая иннервация: усиление моторики ЖКТ, секреции экзокринных желез, которые устраняются атропином.
- Вызывают компенсаторное увеличение количества адренорецепторов на постсинаптической мембране эффекторных клеток, поэтому на фоне приема симпатолитиков адреномиметики оказывают более выраженное и продолжительное действие.

Симпатолитики

Препарат:

Резерпин (Reserpinum, табл. по 0,1 и 0,25 мг) нарушает процесс депонирования норадреналина и дофамина в везикулах варикозных утолщений синапса, в цитоплазме пресинаптической мембраны медиаторы разрушаются МАО. Хорошо проникает через ГЭБ. Применяется для лечения артериальной гипертензии, входит в состав комбинированного препарата «Адельфан». В связи со снижением уровня дофамина в ЦНС оказывает слабый антипсихотический эффект.