

ЛЕКЦИЯ »ЛС ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ Р. АДРЕНОМИМЕТИКИ, СИМПАТОМИМЕТИКИ»



АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

основным медиатором симпатической НС является **Норадреналин** (НА)

(Норэpineфрин), отсюда название
адренергическая иннервация.

Адренергические ЛС оказывают действие в области адренергического синапса.

Адренергические синапсы образованы окончаниями постгангионарных 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 мемрану везикул, где превращ-ся в НА.

При →импульса происходит деполяризация пресинаптической мембранны, 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 мембранны.

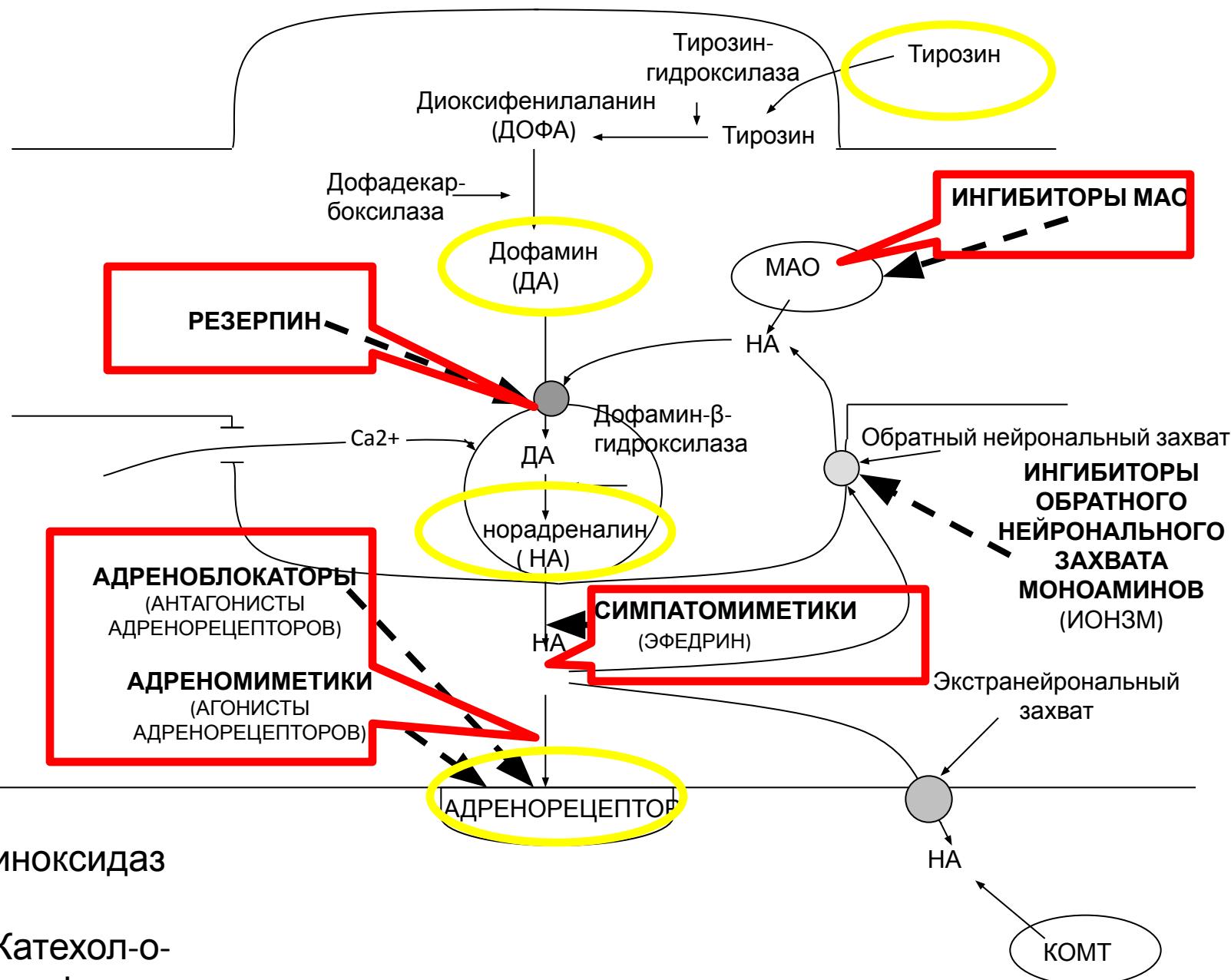
Д-е НА кратковременно, ≥ часть (80%) подвергается нейрональному захвату. В варикоз. утолщении часть НА дезаминируется под влиянием моноаминоксидазы (МАО), основное кол-во НА захватывается везикулами (везикулярный захват).

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 экстрапирамидального захвата медиатора;
- 7) непосредственное действие 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 (кatabолизм 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

α_2 -АР локализ-ся на постсинаптической и на пресинаптической мембране адренергических синапсов и выполняют тормозную функцию

активация пресинаптических α_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 (нейр-е) α_2 -АР

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

β -АР

$\beta 1$ -АР в большом кол-ве локализуются на постсинапт-й мембране клеток сердечной мышцы

возбуждение $\beta 1$ -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

β_2 -АР расположены на постсинаптической мемbrane гладкомышечных клеток:

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

Возбуждение β_2 -АР вызывает расслабление

гладкой мускулатуры бронхов,
сосудов скелетной мускулатуры,
сердца, мозга, печени,
 \downarrow тонуса матки

Существуют неиннервируемые β_2 -АР (вне синапсов)

β₃-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:

- Норэpineфрина гидратартрат
(Норадреналин)
- Эpineфрина гидрохлорид
(Адреналин)

α-АМ

α1-АМ:

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

α1 -,α2-АМ (неселективные):

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

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

β -AM

β_1 -, β_2 -AM

Изопреналин (изадрин)

Орципреналин (алупент)

β_2 -AM

Сальбутамол (вентодиск)

Сальметерол (серевент)

Фенотерол (беротек, партусистен)

Тербуталин (бринамил)

β_1 -AM
(кардиоселективные):
✓ Добутамин

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики):

Эфедрина гидрохлорид

Фенилпропаноламин (тремекс)

Комбинированные препараты:

Аэрозоль «Беродуал» (фенотерол + ипратропия бромид)

Аэрозоль «Дите́к» (фенотерол + кромолин-натрий)

Интал плюс (сальбутамол + кромолин натрий)

Колдрекс (парацетамол, фенилэфрин, аскорбиновая кислота)

ФАРМ. ЭФФЕКТЫ α - β -АМ

Влияние на сосудистый тонус

адреналин оказывает ↑влияние на α_1 - и β_2 -АР сосудов

↓сосуды кожи и внутренних органов (α_1 -АР) и
↑сосуды мозга, сердца, скелетных мышц (β_2 -АР)

↑АД

прессорное действие адреналина сменяется небольшой гипотензией (за счет ↑ β_2 -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 β_1 -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
 \downarrow ВГД // возбуждая α -АР, они \uparrow отток ВГЖ, стимулируя β_2 -АР, \downarrow продукцию ВГЖ

Дей-е на мускулатуру бронхов

адреналин более выражено \uparrow β_2 -АР, расширяет бронхи, устраняет бронхоспазм

ЭФФЕКТЫ α - β -АМ

Влияние на ЖКТ

тонус и моторика ЖКТ ↓ за счет ↑ α_1 - и β_2 -АР

сфинктеры ЖКТ и капсула селезенки сокращаются в результате возбуждения α_1 -АР

Влияние на обмен веществ

Адреналин стимулирует гликогенолиз (за счет стимуляции β_2 -АР клеток скелетных мышц, печени) - возникает ↑гликемия

и липолиз (\uparrow содержание в крови свободных ЖК за счет стимуляции β_3 -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 а- 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

α_1 -АР сосудов, происходит их сужение

\uparrow ОПСС, АД, преднагрузка на сердце и \uparrow потребность миокарда в О₂

Основной эффект НА - выраженное, но

непродолжительное \uparrow АД с перераспределением крови в жизненно важные органы (мозг, сердце, легкие)

Влияние на сердце НА

НА возбуждает β_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 Х нерва

рефлекторная вагусная брадикардия нивелирует возбуждающее влияние НА на β_1 -АР сердца

в итоге сердечный выброс существенно не изменяется

α 1- АДРЕНОМИМЕТИКИ

α 1-АМ: Мезатон

обладает преимущественным стимулирующим действием на α 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 α_1 -АМ

α_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

α_1 , α_2 - АДРЕНОМИМЕТИКИ

α_1, α_2 -АМ: Нафтизин, Галазолин \uparrow одновременно
синаптические α_1 -AP и внесинаптические α_2 -AP

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

это \downarrow их отечность и секрецию слизи (антиконгестивное)
действие

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

β 1-, β 2-АМ

Изопреналин (Изадрин), Орципреналина сульфат (Алупент)

оказывают ↑ действие на сердце за счет возбуждения β 1-АР

↑ автоматизм, возбудимость миокарда

облегчают А-В проводимость

↑ ЧСС и силу сердечных сокращений

↑ β 2-АР гладких мышц бронхов, сосудов и других гладкомышечных органов

в результате ↑ бронхи

↓ тонус мышц ЖКТ

Орципреналин сильнее действует на β 2-АР бронхов, поэтому реже, чем изопреналин вызывает тахикардию

Показания для применения β 1-, β 2-АМ

для профилактики и купирования
приступов бронхиальной астмы

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

β_1 –адреномиметики

Добутамин

оказывает сильное инотропное (\uparrow сократимости) влияние на сердечную мышцу (β_1 -АР миокарда)

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

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

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

β_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

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.)

Сальбутамол Фенотерол Тербуталин

Препараты длительного действия (12 час.)

Балиметерол 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.

Ингаляционно, внутривенно, внутримышечно, внутрь Ингаляционно

Способы применения

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
 - трепет 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 ↑ действием на АР
сенсибилизирует 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
- трепет
- 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)



