

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



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.

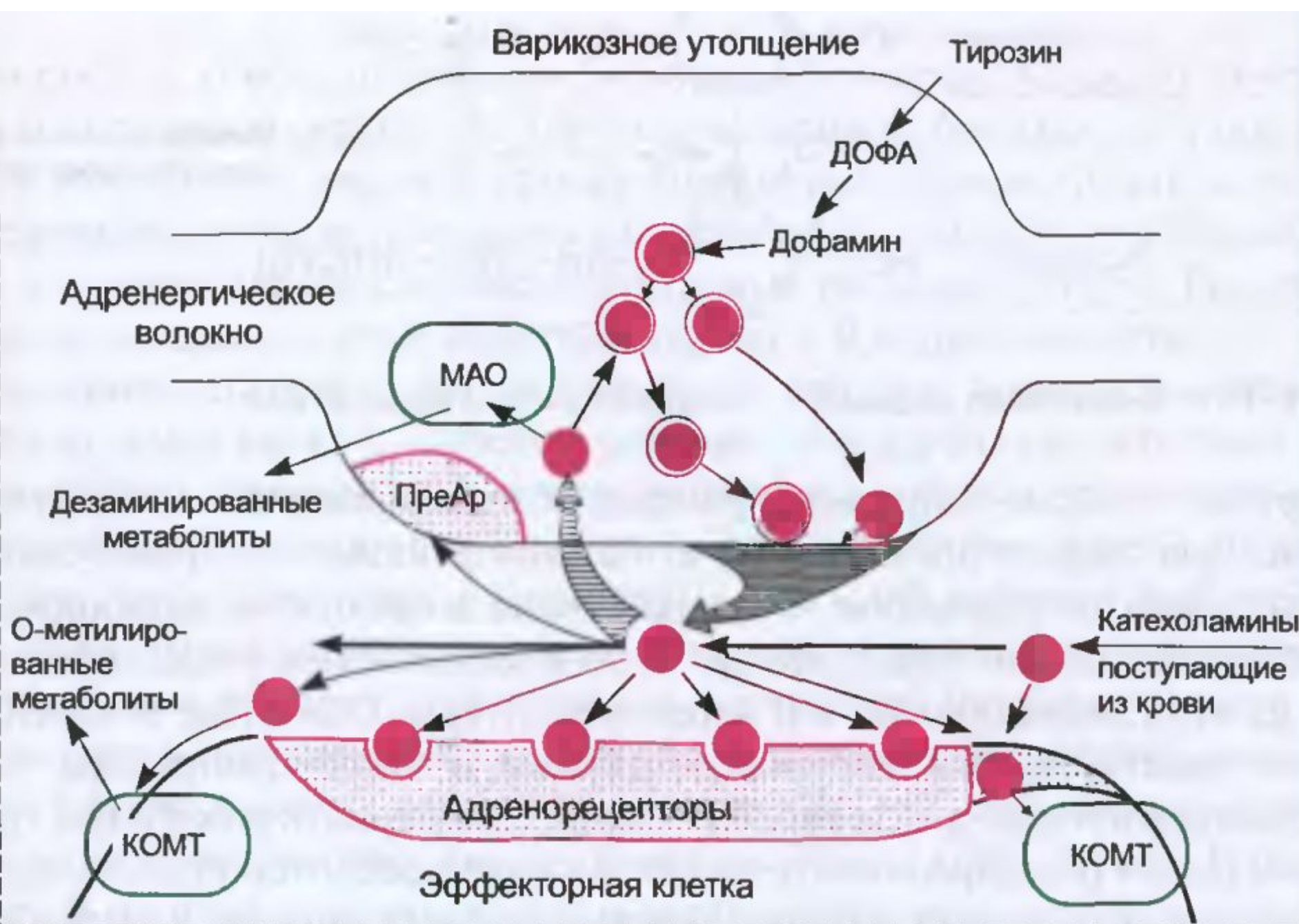
Синтез НА из тирозина → в варикозные утолщения, под влиянием тирозингидроксилазы превращается в ДОФА (диоксифенилаланин). Из ДОФА при участии ДОФА-декарбоксилазы → дофамин. Путем акт. транспорта дофамин → ч/з мембрану везикул, где превращ-ся в НА.

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.

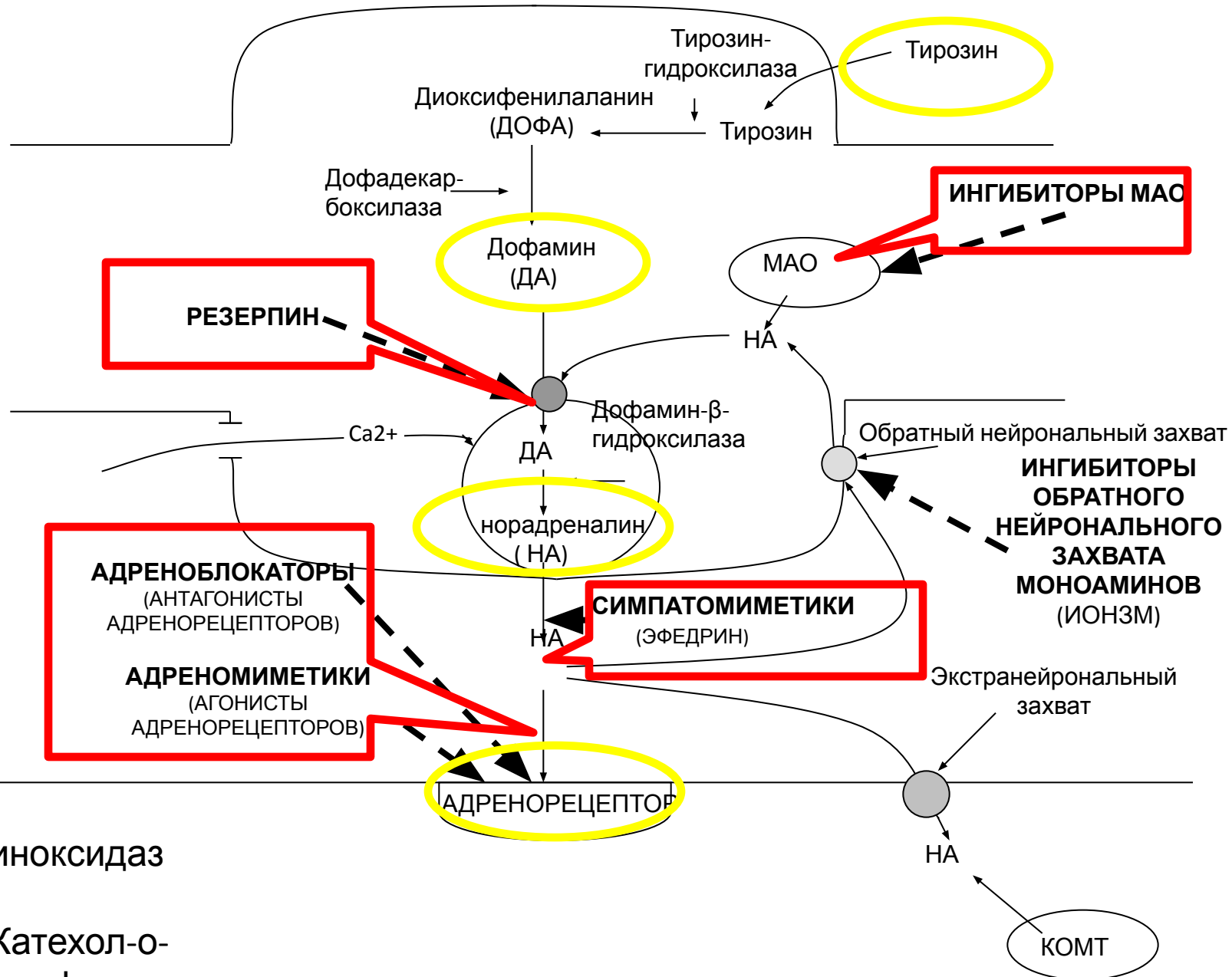
Д-е НА кратковременно, ≥ часть (80%) подвергается нейрональному захвату. В варикоз. утолщении часть НА дезаминируется под влиянием моноаминоксидазы (МАО), основное кол-во НА захватывается везикулами (везикулярный захват).

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



MAO –
Моноаминоксидаза
а
КОМТ - Катехол-о-
метилтрансфераза

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 α - и β -АР

α - 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

α – АР

α_2 -АР локализуется 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 (неиннер-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 локализируются на *постсинаптической мембране клеток сердечной мышцы*

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

↑ЧСС и сила сердечных сокращений,

↑потребление O₂ миокардом

при избытке КА в крови могут возникать
тахикардии

β -АР

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

бронхов, 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 O₂

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

α 1-АМ:

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

α 1 -, α 2-АМ (неселективные):

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

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

β -АМ

β_1 -, β_2 -АМ

Изопреналин (изадрин)
Орципреналин (алупент)

β_1 -АМ

(кардиоселективные):

✓ Добутамин

β_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 α -, β -АМ

Влияние на сосудистый тонус

адреналин оказывает \uparrow влияние на α_1 - и β_2 -АР
сосудов

\downarrow сосуды кожи и внутренних органов (α_1 -АР) и

\uparrow сосуды мозга, сердца, скелетных мышц (β_2 -
АР)

\uparrow АД

прессорное действие адреналина сменяется
небольшой гипотензией (за счет \uparrow 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 развиваться 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 (↑сод-е 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 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

α 1-АР сосудов, происходит их сужение

↑ОПСС, АД, преднагрузка на сердце и ↑потребность миокарда в O₂

Основной эффект НА - выраженное, но непродолжительное ↑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 X 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 -АР и внесинаптические α_2 - АР

оказывают выраженный сосудосуживающий эффект
Интраназально 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-AM

Изопреналин (Изадрин), Орципреналина сульфат (Алупент)

оказывают \uparrow действие на сердце за счет возбуждения β 1-AP

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

\uparrow β 2-AP гладких мышц бронхов, сосудов и других гладкомышечных органов

в результате \uparrow бронхи

\downarrow тонус мышц ЖКТ

Орципреналин сильнее действует на β 2-AP 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 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

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.)

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 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 β_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 β -АМ

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

в таких случаях уменьшают дозу препарата

- при частом применении β_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)



