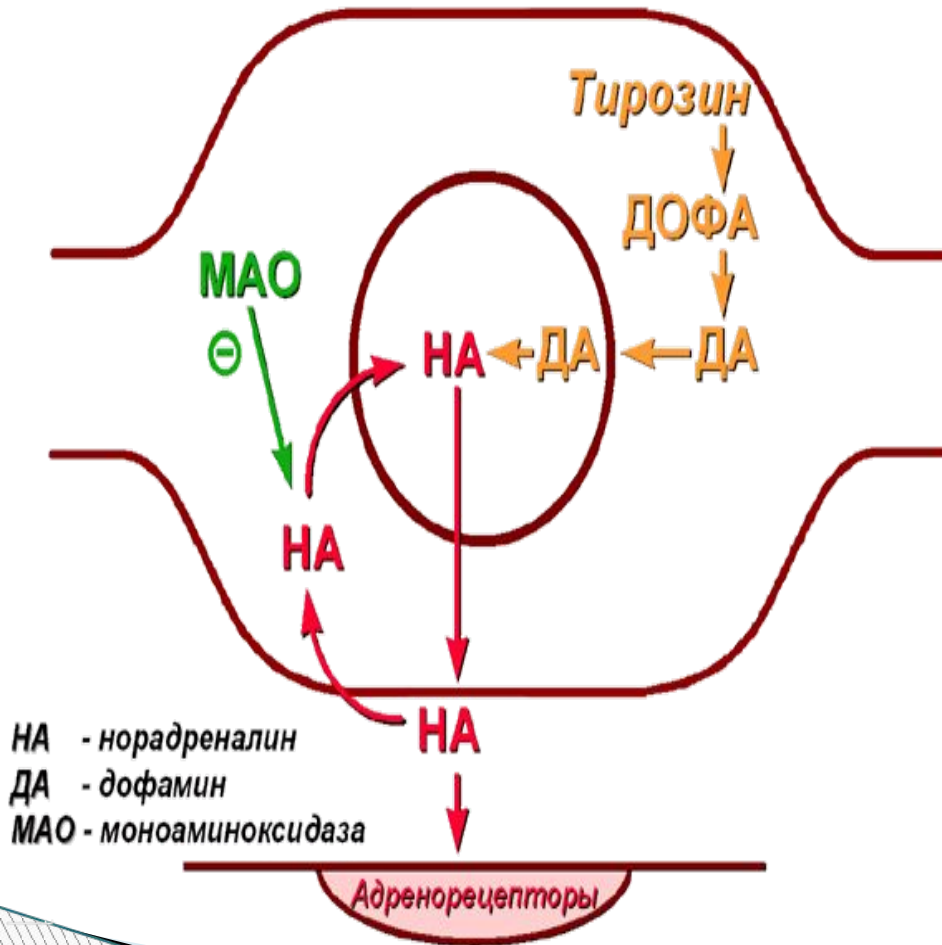


Средства, влияющие на адренорецепторы

Адренергический синапс и этапы нейромедиации

На уровне ганглионарного нейрона симпатических нервов и синаптических терминалей его аксонов происходит образование и депонирование норэпинефрина в рамках следующих превращений:
фенилаланин - тирозин - 3,4 -
диоксифенилаланин (ДОФА) - дофамин -
норэпинефрин (НА)

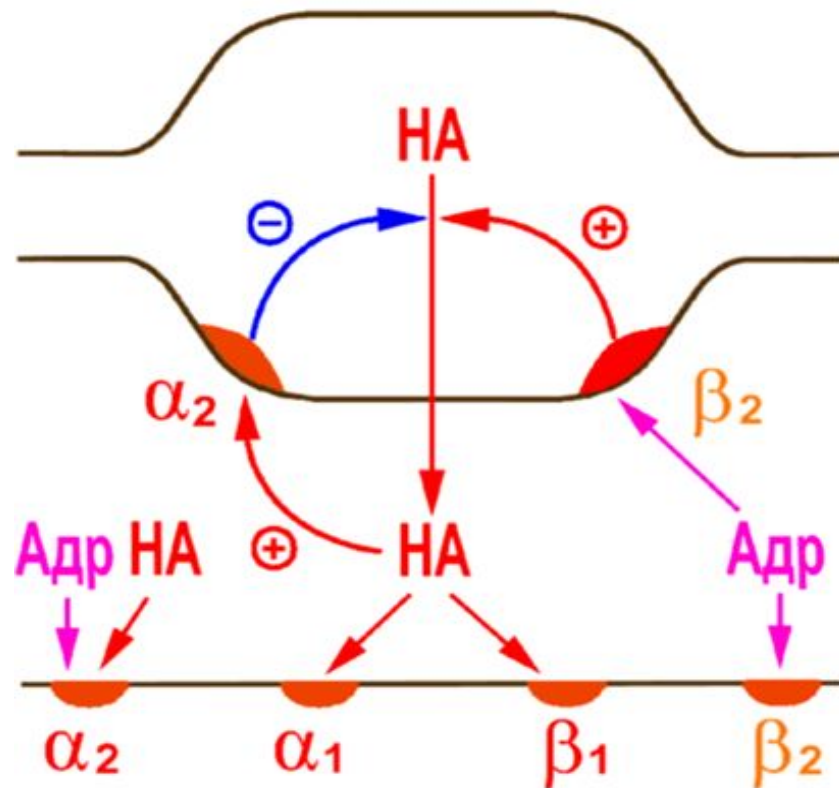
Адренергический синапс и этапы нейромедиации



- 1) Образовавшийся НА депонируется в везикулах и гранулах пресинаптической терминали.
 - 2) При возбуждении симпатических нервов происходит выброс НА в синаптическую щель (этот процесс регулируется с помощью пресинаптических адренорецепторов)
 - 3) НА, попавший в синаптическую щель взаимодействует с адренорецепторами, затем происходит диссоциация комплекса НА-адренорецептор
 - 4) около 80 % освободившегося от связи с рецептором НА подвергается обратному нейрональному захвату с последующим депонированием в везикулах
 - 5) Свободный медиатор (не успевший попасть в везикулы) подвергается интранейрональному (пресинаптическому) разрушению MAO
- 10 % НА из синаптической щели диффундирует в кровь. И ещё 10 % НА расщепляется КОМТ

Фармакофизиология адренорецепторов

Все адренорецепторы (АР) подразделяются на два типа α и β . Каждый из типов подразделяется на подтипы - для α - α_1 и α_2 подтипы; для β - β_1 , β_2 и β_3 подтипы. Подтипы адренорецепторов отличаются по расположению в синапсе. α_1 и β_1 - расположены постсинаптически. α_2 и β_2 - расположены пресинаптически и внесинаптически.



Фармакофизиология

адренорецепторов

Пресинаптические β_2 -АР обладают высоким сродством к НА и усиливают его выделение в синаптическую щель по механизму **положительной обратной связи**.

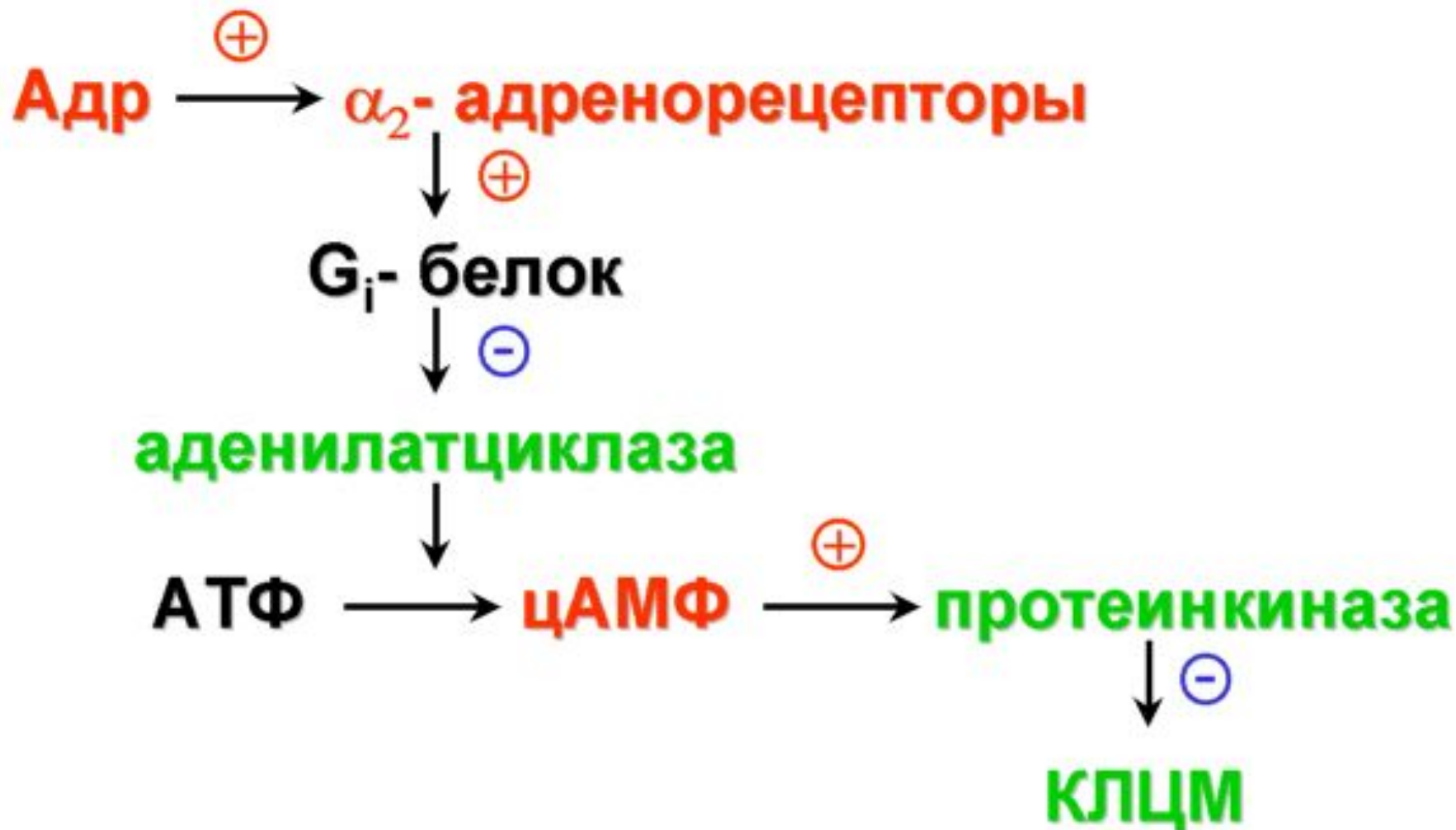
Пресинаптические α_2 -АР обладают низким сродством к НА (для связывания нужны большие концентрации НА) и снижает его выделение в синаптическую щель по механизму **отрицательной обратной связи**.

Постсинаптические α_1 и β_1 АР обеспечивают функциональный отклик эффекторных клеток на НА, выделившийся в синаптическую щель.

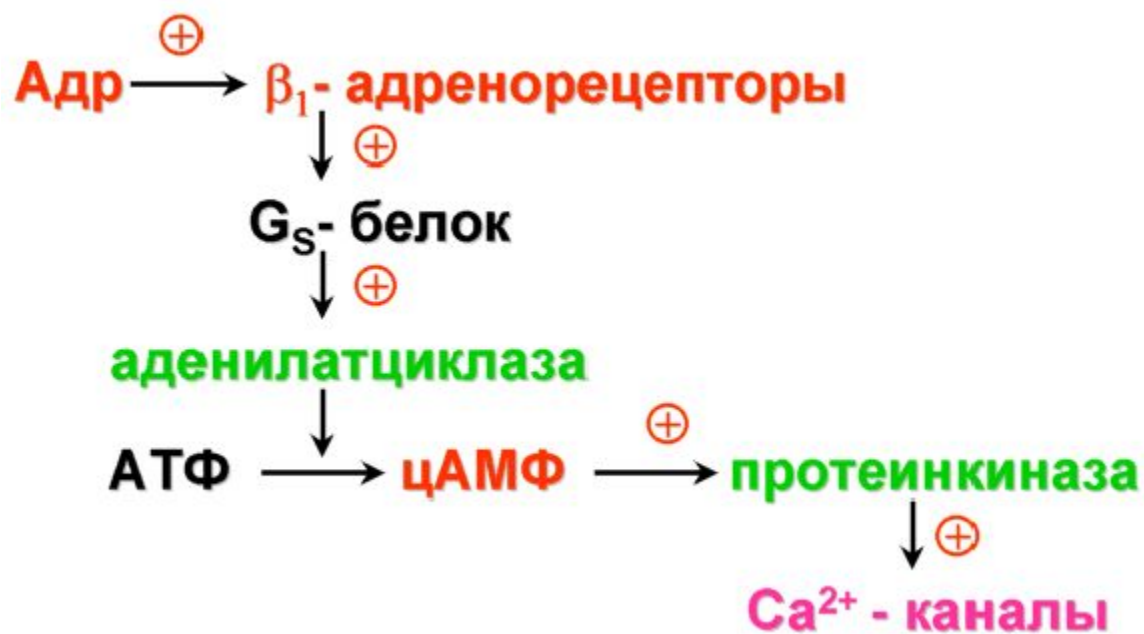
Внесинаптические α_2 и β_2 обеспечивают функциональный отклик эффекторных тканей на адреналин (гормональное звено симпатoadреналовой системы), а также на НА, уклонившийся из синаптических щелей в кровь.

**Различные АР
характеризуются также
разными системами
вторичных посредников
сигнала в эффекторной
клетке**

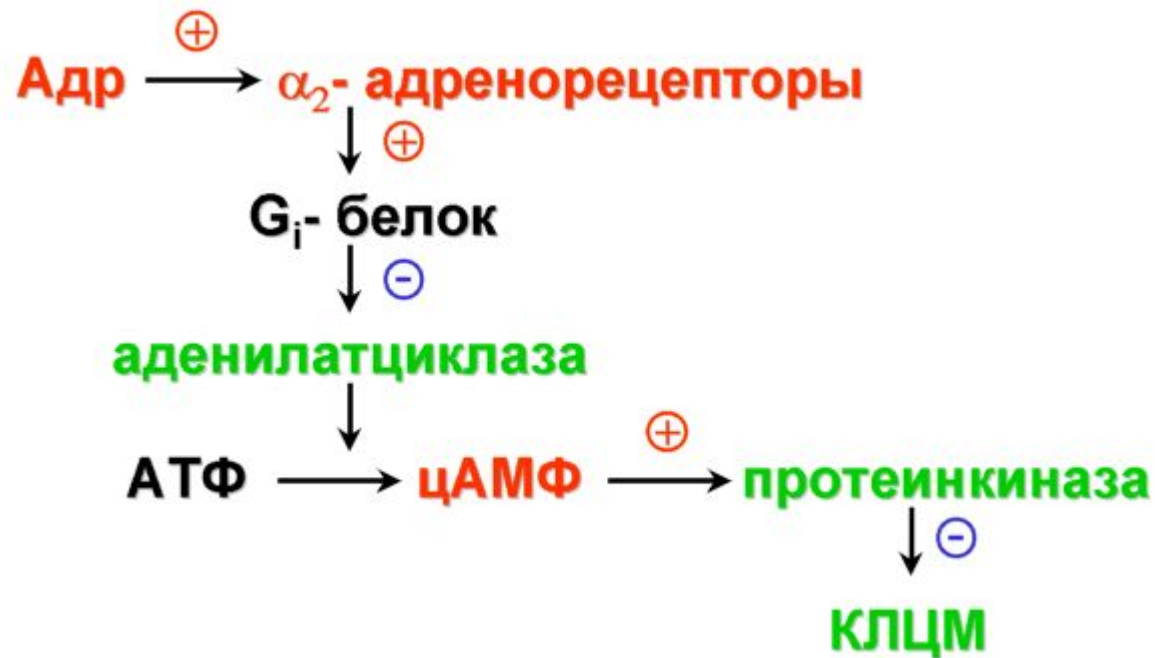
α_1 - адренорецепторы



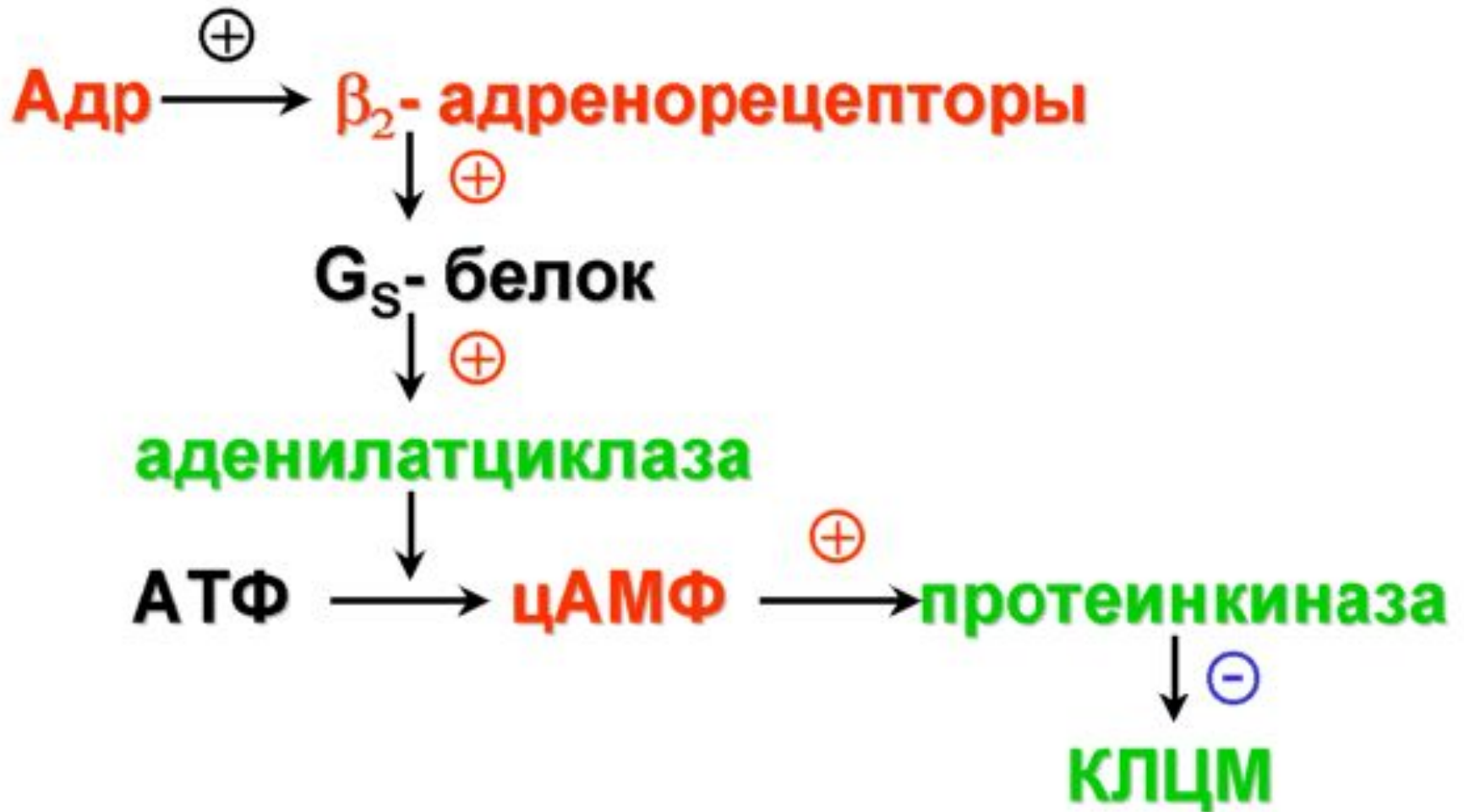
β_1 - адренорецепторы



α_2 - адренорецепторы



β_2 - адренорецепторы



АР также характеризуются различным расположением в тканях и характером эффектов на органном и тканевом уровнях

Локализация α -АР	Эффект стимуляции
<p>α1 - радиальная мышца глаза</p> <p>α1 - сосуды кожи, легких, почек, кишечника</p> <p>α1 - сфинктеры ЖКТ и мочевыводящих путей</p> <p>α1 - миометрий</p> <p>α2 - сосуды (внесинаптические)</p> <p>α2 - тромбоциты</p> <p>α2 - гладкая мускулатура ЖКТ</p>	<p>сокращение РМГ, мидриаз</p> <p>увеличение сосудистого тонуса, рост диастолического АД</p> <p>сокращение сфинктеров</p> <p>повышение тонуса и сократимости матки</p> <p>вазоконстрикция</p> <p>усиление агрегации тромбоцитов</p> <p>снижение тонуса и моторики ЖКТ</p>

Адренорецепторы

Локализация β -АР	Эффект стимуляции
β_1 – миокард, проводящая система сердца	Положительный хроно- и инотропный эффекты, улучшение атриовентрикулярной проводимости.
β_1 – юкстагломерулярные клетки почки	Усиление секреции ренина, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержка Na, рост АД
β_2 – сосуды скелетных мышц, сердца, органов брюшной полости	Вазодилатация, снижение АД
β_2 – бронхи	Расширение бронхов
β_2 - Миометрий	Токолитический эффект
β_2 - ЖКТ	Снижение тонуса и моторики
β_2 - Скелетная мускулатура, гепатоциты	Стимуляция гликогенолиза, гипергликемия, гиперлактатацидемия
β_3 - Адипоциты	Липолиз, нарастание уровня СЖК в крови

**Эфедрина гидрохлорид
(алкалоид эфедры -
кузьмичевой травы)**

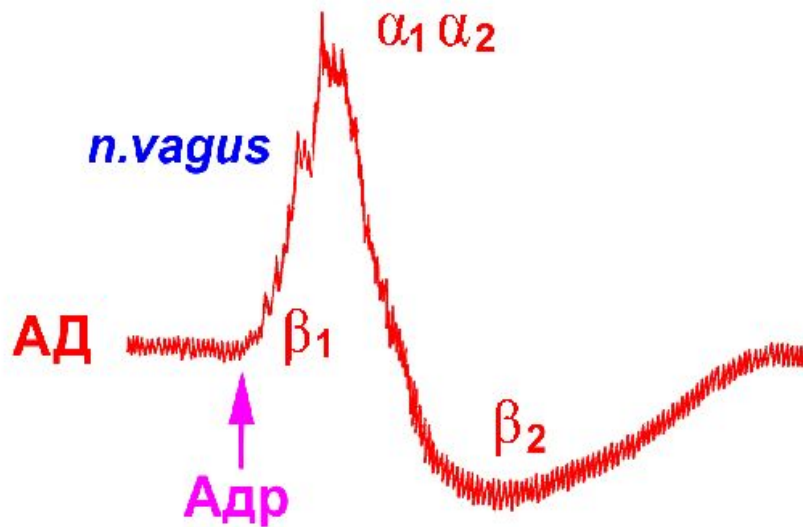
Эпинефрин

Влияние на сердечно-сосудистую систему:

Обладает положительным хронотропным, инотропным и батмотропным действием (т.е. увеличивает частоту сердечных сокращений, их силу и улучшает атриовентрикулярную проводимость). Увеличивает ударный объем сердца и минутный объем кровообращения. Увеличивает кислородный запрос миокарда (т.е. повышает потребность миокарда в кислороде).

На сосудистый тонус оказывает неоднозначное действие (т.е. вызывает $\alpha 1$ -адренезависимую вазоконстрикцию и $\beta 2$ -адренезависимую вазодилатацию).

Влияние эпинефрина на АД



АД - артериальное давление

Адр - адреналин

- 1) Первоначальный рост АД в связи со стимуляцией β_1 -адренорецепторов сердца, что ведет к нарастанию МОК.
- 2) Замедление первоначального прироста АД в связи с барорефлексом из-за стимуляции барорецепторов синокаротидной зоны и дуги аорты (вагусопосредованная брадикардия)
- 3) Дальнейший рост АД в связи с α -адренезависимой вазоконстрикцией
- 4) Снижение АД в связи со стимуляцией β_2 -адренорецепторов сосудистой стенки (возбуждение β_2 -АР под действие эпинефрина сохраняется дольше, чем возбуждение α -АР)

Влияние эпинефрина на глаз:

Стимуляция $\alpha 1$ -АР радиальной мышцы радужной оболочки глаза - расширение зрачка (мидриаз) - внутриглазное давление при этом не только не нарастает, но даже снижается, т.к. одновременно снижается продукция внутриглазной жидкости и усиливается её отток (возбуждение $\alpha 1$ -АР сосудов сетчатки).

Органные эффекты эпинефрина

- ▣ на бронхи: β_2 - адренозависимая бронходилатация
- ▣ на ЖКТ: Стимуляция α_1 -АР сфинктеров ЖКТ вызывает увеличение тонуса сфинктеров. Одновременно стимуляция α_2 -АР и β_2 -АР снижает тонус гладкой мускулатуры, что ведет к уменьшению тонуса и моторики гладких мышц ЖКТ.

Эффекты эпинефрина

- ▣ **на мочеполовую систему**: Также как и в случае с ЖКТ. Стимуляция $\alpha 1$ -АР сфинктеров МП вызывает увеличение их тонуса. У мужчин стимуляция $\alpha 1$ -АР семявыносящего протока, семенных пузырьков и простаты играет важную роль в эякуляции (семяизвержении). Стимуляция $\beta 2$ -АР снижает тонус детрузора мочевого пузыря. У женщин стимуляция $\beta 2$ -АР снижает тонус и сократительную активность миометрия.
- ▣ **на селезенку**: Стимуляция $\alpha 1$ -АР капсулы селезенки вызывает сокращение капсулы селезенки, что ведет к уменьшению органа. Высокие дозы эпинефрина вызывают лейкоцитоз.

Эффекты эпинефрина

- ▣ **на метаболизм**: Стимуляция $\beta 2$ -АР в печени вызывает усиление гликогенолиза и глюконеогенеза, что ведет к развитию гипергликемии. Стимуляция $\beta 2$ -АР в скелетных мышцах вызывает усиление гликогенолиза и последующего липолиза - в крови накапливается молочная кислота. Стимуляция $\beta 3$ -АР в адипоцитах стимулирует гормонозависимую липазу - усиливается гидролитический распад триглицеридов в крови нарастает содержание глицерина и СЖК. Стимуляция $\beta 1$ -АР вызывает увеличение активности некоторых окислительных ферментов митохондрий - нарастает интенсивность окислительных процессов - растет потребность в кислороде.

Эффекты эпинефрина

- на ЦНС: Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Вызывает слабо выраженный стимулирующий эффект (так называемую реакцию пробуждения). Это сопровождается десинхронизацией ЭЭГ. Может развиваться беспокойство, тремор стимуляция центра, который находится в одной из "безбарьерных" зон (дно четвертого желудочка). Влияние эпинефрина на другой "безбарьерный" регион мозга - гипоталамус может вызвать центральную стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (нарастание уровня АКТГ и кортизола).

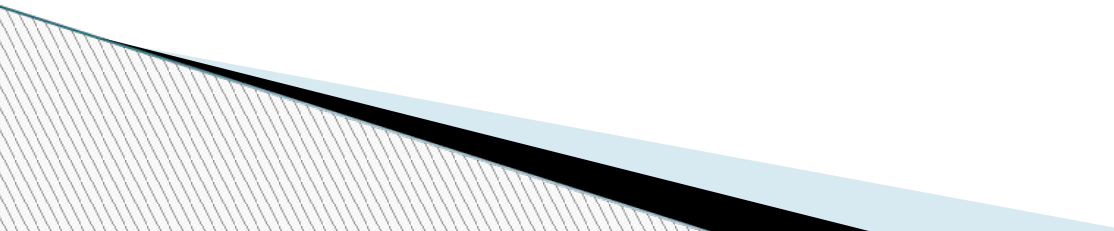
Эффекты эпинефрина

- ▣ **на скелетную мускулатуру**: Облегчает нейромышечную передачу (особенно на фоне утомления). Стимуляция β_2 -АР скелетных мышц усиливает захват калия мышечными волокнами (большие дозы эпинефрина могут за счет этого вызвать некоторое снижение концентрации калия в плазме крови).

Показания к назначению эпинефрина

- 1) шок (в частности анафилактический шок), коллапс (в этих ситуациях эффект эпинефрина уступает $\alpha 1$ -адреномиметикам, его следует вводить лишь при отсутствии последних под рукой)
- 2) атриовентрикулярная блокада, остановка сердца (в последнем случае эпинефрин вводят внутрисердечно)
- 3) купирование приступов бронхиальной астмы (уступает в этой ситуации селективным $\beta 2$ -адреномиметикам)
- 4) для пролонгирования действия местных анестетиков (из-за вазоконстрикции препятствует абсорбции последних с места введения, вводят в смеси с местными анестетиками)
- 5) в оториноларингологии (местно) - при риноскопии, при ринитах, при носовых кровотечениях
- 6) в офтальмологии (местно) - при открытоугольной глаукоме

Нежелательные побочные эффекты

- тахикардия
 - нарушения сердечного ритма
 - ишемия миокарда
- 

Противопоказания к назначению

- 1) артериальная гипертензия
- 2) выраженный атеросклероз (ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия)
- 3) гипертиреоз (тиреотоксикоз)
- 4) сахарный диабет
- 5) беременность
- 6) галотановый и циклопропановый наркоз (усиливается аритмогенное действие эпинефрина)

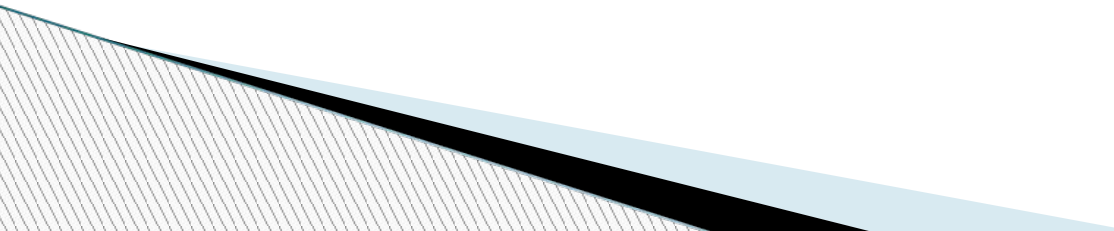
Механизм действия:

- 1) блокирует обратный нейрональный захват НА из синаптической щели, вытесняет его в синаптическую щель из варикозных расширений аксонов постганглинарных волокон симпатических нервов - увеличивает содержание НА в синаптической щели, за счет этого усиливается действие НА на АР (это основной механизм действия эфедрина)
- 2) ингибирует МАО
- 3) слабо стимулирует АР

Действие эфедрина на органно- тканевом уровне

Похоже на эффекты эпинефрина. В отличие от эпинефрина, эффекты эфедрина развиваются медленнее и длятся дольше. Эфедрин более устойчив, чем эпинефрин, поэтому эфедрин назначают как внутрь (per os), так и парентерально. Менее выражено, чем эпинефрин влияет на обменные процессы, на сердце. При небольшом временном интервале между повторными приемами эфедрина, его эффекты снижаются вследствие истощения пресинаптических запасов НА (тахифилаксия). Эфедрин обладает стимулирующим действием (амфитаминоподобным) на ЦНС (вызывает эйфорию, повышает настроение, умственную и физическую работоспособность). В силу этих особенностей может вызвать пристрастие (т.е. обладает аддиктивным потенциалом). Пристрастие к эфедрину в основном носит характер психической зависимости. Эфедрин обладает допинговой активностью (разновидность противоправного употребления эфедрина).

Показания к применению эфедрина

- 1) гипотония (шок, в том числе анафилактический)
 - 2) риниты
 - 3) атриовентрикулярная блокада
 - 4) для стимуляции ЦНС при нарколепсии
 - 5) при энурезе (для увеличения тонуса сфинктеров мочевыводящих путей)
- 

Нежелательное побочное действие

- ▣ 1) Нервное возбуждение, бессонница
- ▣ 2) Тахикардия и тахиаритмия

Норэпинефрин

Действие на органы и системы:

1) **сердечно-сосудистая система** - стимуляция α -АР ведет к вазоконстрикции - рост АД.

Стимуляция β_1 - АР сердца тоже вносит вклад в рост АД (из-за увеличения ударного объема сердца - следствие положительного инотропного эффекта НА). Одновременно развивается брадикардия из-за барорефлекса (падает минутный объем кровообращения).

2) по действию на **внутренние органы, ЦНС и метаболизм** оказывает эффект, сходный с эпинефрином, но значительно менее выраженный

3) не оказывает влияния на **bronхи**

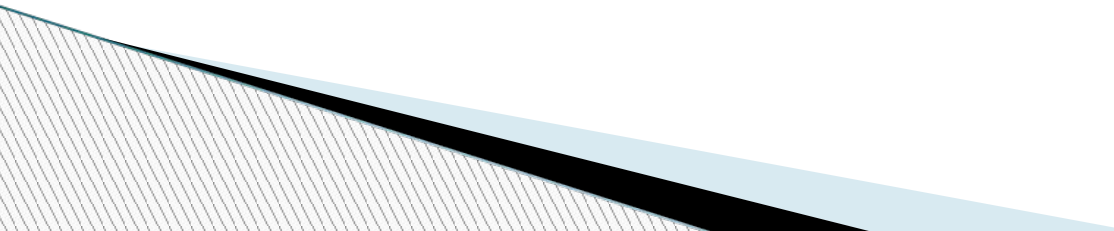
Показания к применению

- ▣ 1) острое падение АД (шок, коллапс)
- ▣ 2) можно применять местно при ринитах

Нежелательные побочные эффекты

- ▣ 1) выраженный подъем АД
- ▣ 2) некрозы при случайном попадании под кожу в процессе в/в введения

Противопоказания

- 1) наркоз галотаном или циклопропаном (опасность аритмогенного эффекта)
 - 2) сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада
 - 3) выраженный атеросклероз (ИБС, дисциркуляторная энцефалопатия)
 - 4) артериальная гипертензия
- 

Фенилэфрин

Механизм действия

- ▣ прямо стимулирует α_1 - АР, в незначительной степени способствует высвобождению НА из пресинаптических окончаний.

Действие на органы и системы

- ▣ 1) вазоконстрикция - рост АД, противоотечное действие при воспалительном процессе
- ▣ 2) рефлекторная брадикардия (из-за стимуляции синокаротидной зоны и рефлексогенных зон дуги аорты)
- ▣ 3) вызывает мидриаз (расширение зрачка)
- ▣ 4) оказывает слабое стимулирующее действие на ЦНС

Показания к применению

- 1) острая гипотензия (коллапс, шок)
- 2) для пролонгирования действия местных анестетиков (из-за вазоконстрикции препятствует абсорбции последних с места введения, вводят в смеси с местными анестетиками)
- 3) используют местно при ринитах и конъюнктивитах

Нежелательные побочные эффекты:

выраженный подъем АД

Противопоказания

- 1) кровотечения
- 2) артериальная гипертензия
- 3) выраженный атеросклероз (ИБС, дисциркуляторная энцефалопатия)

Клонидин

Нафазолин

Ксилометазолин

Механизм действия

- оказывают деконгестивное действие (снимается чувство заложенности носа за счет уменьшения воспалительного отека). Эффект развивается за счет стимуляции внесинаптических α_2 - АР сосудистой стенки. Эффект длительный. Могут абсорбироваться с места введения и оказать угнетающее действие на ЦНС (особенно высока вероятность такого эффекта у детей). В больших дозах может вызвать стимуляцию α_1 - АР.

Показания к применению

- ▣ 1) острые риниты (включая аллергический вазомоторный ринит)
- ▣ 2) носовые кровотечения

Противопоказания

- ▣ 1) не назначают детям до 2-х лет
- ▣ 2) с осторожностью применяют у гипертоников
Нафазолин и ксилометазолин не рекомендуется применять дольше 5-7 дней (развивается толерантность, возможно нарушение трофики слизистой оболочки носа).

Изопреналин

Действие на органы и системы

- 1) на сердце- положительное хроно-, ино- и дромотропное действие (т.е. увеличивает ЧСС, ударный объем сердца и атриовентрикулярную проводимость, повышает автоматизм сердца) - эти эффекты за счет стимуляции β_1 -АР.
- 2) вазодилатация (за счет стимуляции β_2 -АР). Из-за вазодилатации на фоне увеличенного сердечного выброса может незначительно возрасти пульсовое давление (систолическое АД растет, а диастолическое АД несколько снижается). Среднее АД практически не меняется или несколько снижается.
- 3) релаксация гладкой мускулатуры бронхов (за счет стимуляции β_2 - АР)
- 4) токолитическое действие (расслабление миометрия за счет стимуляции β_2 -АР)
- 5) релаксация гладкой мускулатуры ЖКТ (за счет стимуляции β_2 -АР)
- 6) стимуляция гликогенолиза и липолиза
- 7) стимуляция ЦНС

Показания

- ▣ 1) бронхиальная астма
- ▣ 2) атриовентрикулярная блокада

Нежелательное побочное действие

- ▣ 1) тахикардия
- ▣ 2) тахиаритмия
- ▣ 3) диабетогенное действие

Противопоказания

- ▣ 1) тахиаритмии
 - ▣ 2) ИБС
- 

Добутамин

Действие на органы и системы

- ▣ положительный ино- и хронотропный эффекты

Показания

- ▣ острая сердечная недостаточность,
- ▣ декомпенсация хронической сердечной недостаточности

Нежелательное побочное действие:

- ▣ 1) тахикардия
 - ▣ 2) флебиты в месте введения
- 

Показания

- ▣ острая сердечная недостаточность,
- ▣ декомпенсация хронической сердечной недостаточности

Нежелательное побочное действие:

- ▣ 1) тахикардия
- ▣ 2) флебиты в месте введения

Салбутамол
Фенотерол
Тербуталин

Действие на органы и системы

- 1) релаксация гладкой мускулатуры бронхов
- 2) токолитическое действие
- 3) улучшение атриовентрикулярной проводимости

Показания:

- 1) бронхиальная астма
- 2) преждевременные роды, угроза прерывания беременности

Нежелательные побочные эффекты

- 1) тахикардия (этот вид побочного действия выражен слабее, чем у изопреналина)
- 2) атония мочевого пузыря и кишечника
- 3) диабетогенный эффект

Противопоказания

тахикардия



Спасибо за внимание