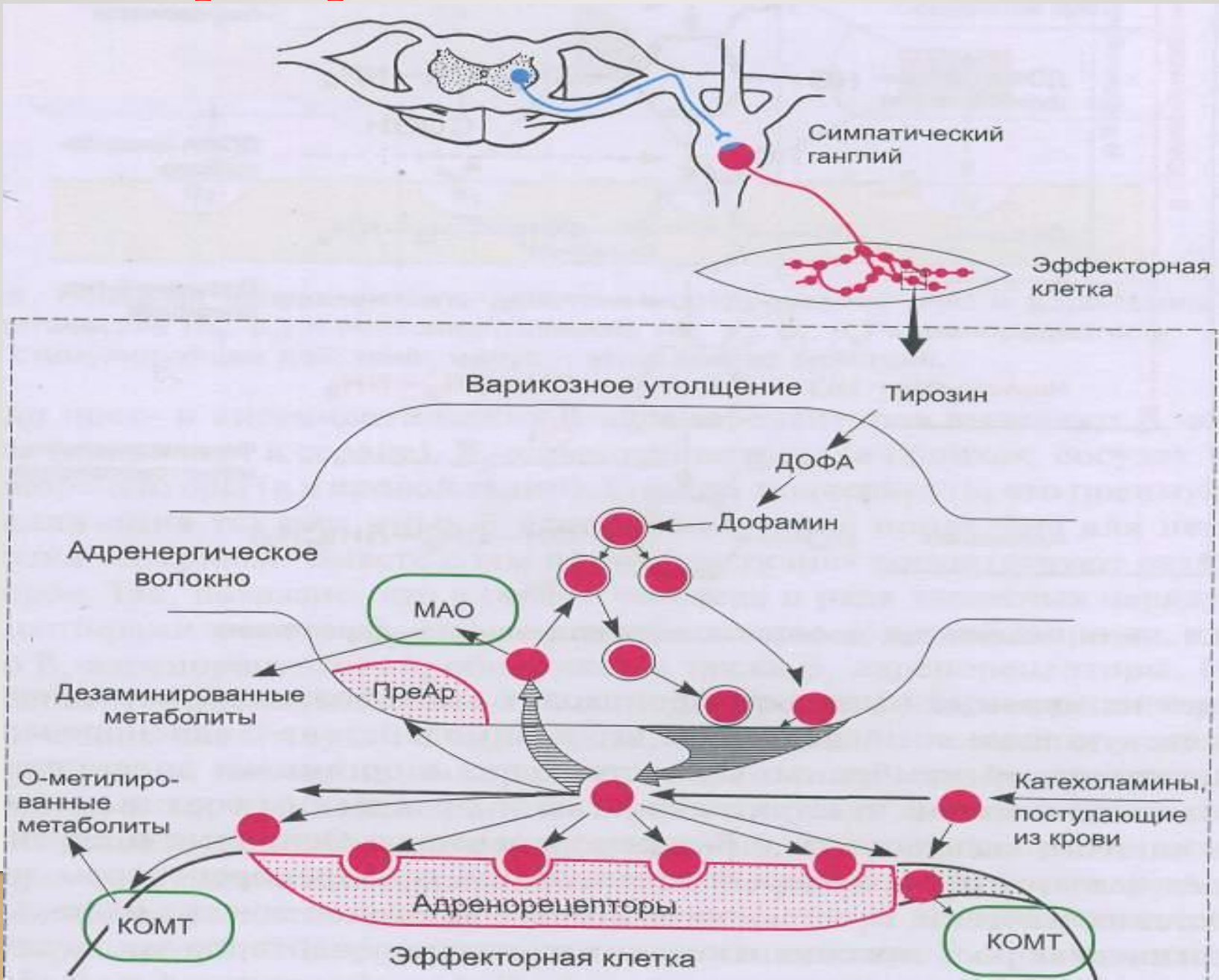


**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ  
СРЕДСТВА,  
ВЛИЯЮЩИЕ НА  
АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ  
СИНАПСЫ**

# План лекции

1. Схема адренергического синапса и процессы, происходящие в синапсе
2. Классификация адренорецепторов
3. Локализация разных типов адренорецепторов (АР) и эффекты их возбуждения
4. Классификация адренергических средств
5. Характеристика адреномиметиков
6. Особенности действия симпатомиметиков
7. Характеристика адреноблокаторов и симпатолитиков

# Адренергический синапс



# Классификация адренорецепторов (АР)

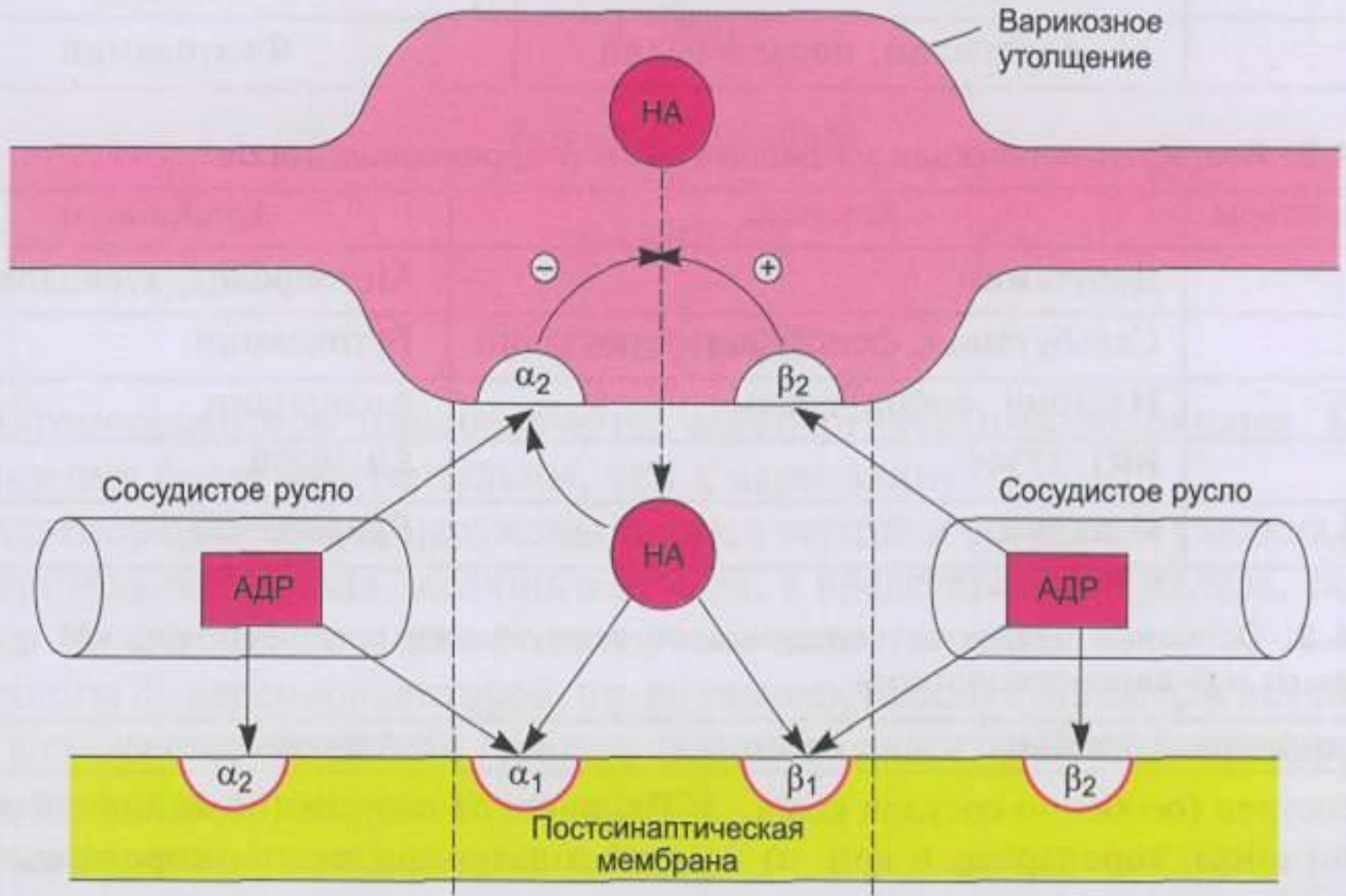
- $\alpha$ -АР

$\beta$ -АР

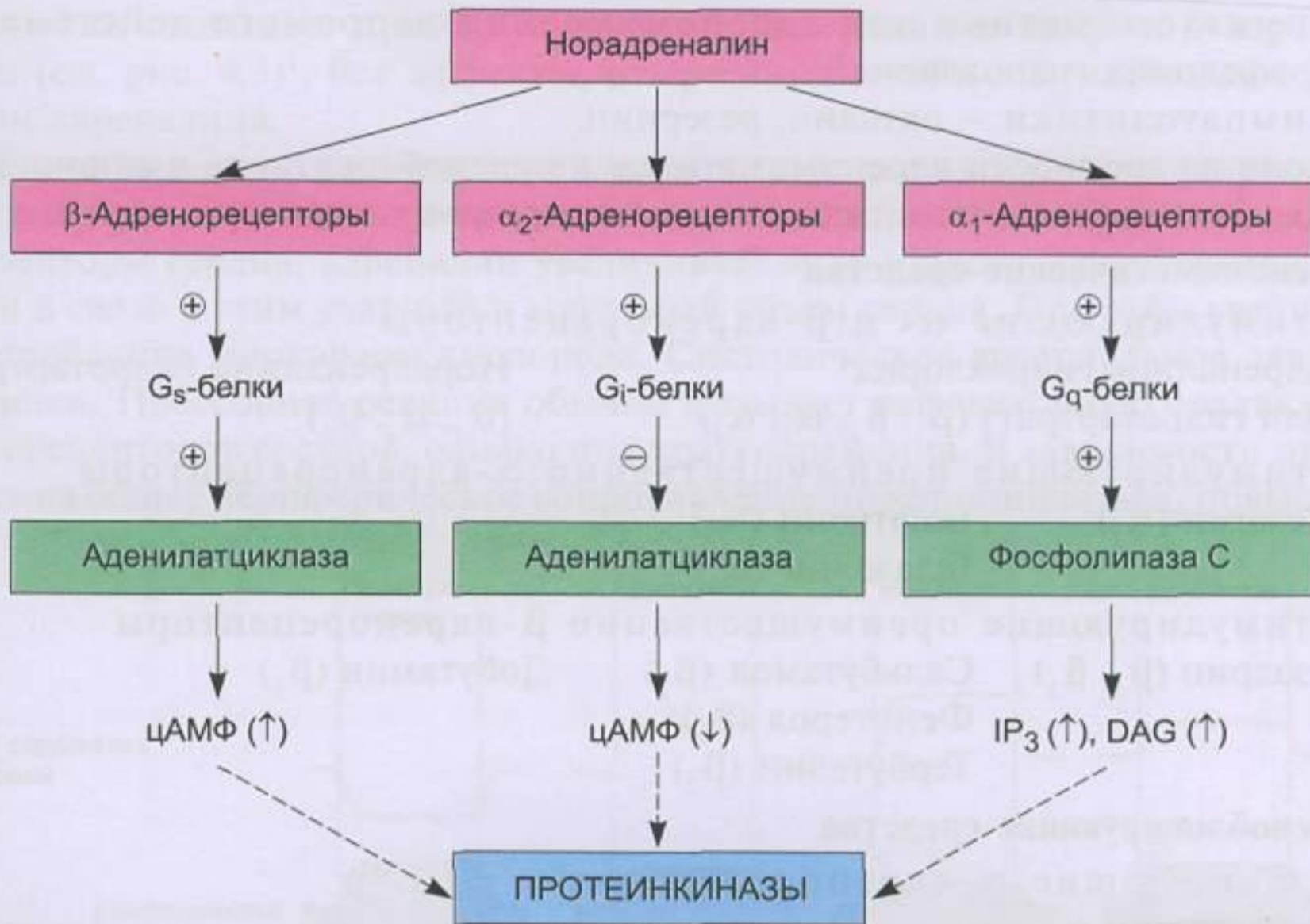
$\alpha_1$ АР  $\alpha_2$ АР

$\beta_1$ АР  $\beta_2$ АР  $\beta_3$ АР

# Локализация разных типов АР в синапсах



# Пути сопряжения с эффектором разных подтипов АР при влиянии НА



# Локализация $\alpha_1$ AR

## Органы, системы

## Эффект возбуждения

1. Сосуды (кожи, слизистых, почек, брюшной полости)	сокращение, (АД)
2. Радиальная мышца радужки	сокращение
3. Сфинктеры ЖКТ, моч.пузыря	сокращение
4. Матка небеременная	сокращение
5. Семенные протоки	сокращение
6. Волосяные фолликулы	сокращение
7. ЦНС	возбуждение

• Локализация  $\alpha_2$ AR

Органы, системы      Эффект возбуждения

1. Пресинаптическая мембрана (Х,А), Снижение выделения АцХ, НА  
внесинаптические

2. Сосуды (неиннервир.)      Сужение

3. Гладкая мускулатура ЖКТ      Расслабление

4. Тромбоциты      Агрегация↑

5. Поджелуд железа      Снижен прод. Инсулина

6. Сосудодвиг. Центр      Угнетение

7. Жировая ткань      Липолиз↓

8. ЦНС      Седативный эффект



# Локализация $\beta_1$ АР и $\beta_2$ АР

- Органы, системы Эффект возбуждения

1. Сердце  $\beta_1$ АР(постсин) Повышение силы и частоты сердечных сокращений
2. ЮГАП Ренин  $\uparrow$   
 $\beta_2$ АР (пресинаптические)
2. Бронхи Расслабление
3. Сосуды (сердца, легких, печени, мозга) Расширение
4. Мускулатура ЖКТ Расслабление, сокр. сфинкт.
5. Матка беременная Расслабление
6. Печень, мышцы Усиление гликогенолиза
7. Жировая ткань Липолиз  $\uparrow$
8. Щитовидная железа Инкреция гормонов  $\uparrow$

# Адреномиметические средства

- $\alpha$  и  $\beta$ - адреномиметики:

- Адреналина гидрохлорид ( $\alpha_1 \alpha_2 \beta_1 \beta_2$ )
- Норадреналина гидротартрат ( $\alpha_1 \alpha_2 \beta_1$ )

- $\alpha$ -адреномиметики:

- Нафтизин ( $\alpha_2$ )
- Галазолин ( $\alpha_2$ )
- Клонидин ( $\alpha_2$ )
- Гуанфасцин ( $\alpha_2$ )
- Метилдофа ( $\alpha_2$ )

Мезатон ( $\alpha_1$ )  
(фенилэфрин)

# Адреномиметические средства

## • $\beta$ -адреномиметики:

- Изадрин ( $\beta_1, \beta_2$ )
  - Фенотерол ( $\beta_2$ )
  - Сальбутамол ( $\beta_2$ )
  - Формотерол ( $\beta_2$ )
  - Сальметерол ( $\beta_2$ )
- Добутамин ( $\beta_1$ )

## Средства пресинаптического действия

### Симпатомиметики:

Эфедрин гидрохлорид

## $\alpha_1$ -адреномиметик

### • Фенилэфрина гидрохлорид (Мезатон)

#### Фармакологические эффекты

- Сужение сосудов  $\rightarrow$  АД  $\uparrow$   $\rightarrow$  стимуляция барорецепторов дуги аорты  $\rightarrow$  рефлекторная брадикардия
- Расширение зрачков (сокращение радиальной мышцы), на цилиарную мышцу не влияет (парасимпатическая иннервация)

#### • Применение

- Повышение АД
- открытоугольная глаукома (мидриатический эффект 4-6 ч)
- В комбинации с блокаторами H1 гистаминовых рецепторов при рините,
- с местными анестетиками

#### • Побочное действие

- Чрезмерное повышение АД
- Головная боль, брадикардия, ишемия тканей, нарушение мочеиспускания

- $\alpha_2$ -адреномиметики (внесинаптические АР)

Нафазолин (Нафтизин, Санорин)

Оксиметазолин (Назол),

Ксилометазолин (Галазолин)

## Фармакологические эффекты

Сужение периферических сосудов (более длительно чем фенилэфрин)

Применение - Ринит (действие 6-8 ч до 10-12 ч)

## Побочное действие

- Тахифилаксия
- После отмены эффект последействия (заложенность носа, вследствие рикошетной вазодилатации) особенно у ксилометазолина и оксиметазолина

- $\alpha_2$ -адреномиметики (пресинаптические  $\alpha_2$ -АР)

- Клонидин (Клофелин), Гуанфацин, Метилдопа

- Стимуляция  $\alpha_{2\_a/p}$  в ЦНС  $\rightarrow$  ЧСС $\downarrow$ , расширение сосудов  $\rightarrow$  АД $\downarrow$

- Стимуляция периферических  $\alpha_{2\_a/p}$   $\rightarrow$  НА $\downarrow$ , что также снижает влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды  $\rightarrow$  АД $\downarrow$

- - Седативный

- - потенцирует действие алкоголя

- - уменьшает продукцию внутригл жидкости и улучшает ее отток

## Применение

- Гипертоническая болезнь

- Гипертонический криз (в/в введение может вызвать кратковременное  $\uparrow$  АД, из-за стимуляции внесинаптических  $\alpha_{2\_a/p}$ )

- - болеутоляющее

- - Глаукома

# Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с алкоголем (2)

**АЛКОГОЛЬ**

**+**

**КЛОФЕЛИН**

**Коллапс  
Амнезия  
Летальный исход**



# $\beta_1$ - адреномиметики

Добутамин (Добутрекс)

Дофамин (Допамин)

- Стимуляция  $\beta_1$  -а/р кардиомиоцитов - **силу и частоту сердечных сокращений**↑
- Стимуляция  $\beta_1$  -а/р ЮГАП- ↑ секреция ренина → образование ангиотензина II →

**АД**↑

- Допамин стимулирует D1- рецепторы → **расширение сосудов внутренних органов и почек** → препятствует развитию ишемии внутренних органов при кардиогенном шоке

## Применение

- **Кардиотоническое средство при острой сердечной недостаточности**
  - Побочное действие
    - Тахикардия, ↑ потребность миокарда в кислороде, увеличение работы сердца, аритмии



# $\beta_2$ - адреномиметики

Сальбутамол, Фенотерол, Сальметерол, Формотерол

Стимулирует внесинаптические  $\beta_2$  a/p –

- **расслабление** гладких мышц бронхов,
- **снижается** тонус и сократительная активность миометрия,
- **расширяются кровеносные сосуды** (скелетных мышц, печени, коронарные сосуды)

## Применение

- Бронхиальная астма
- Угроза выкидыша, токолитическое средство

- **Время наступления и продолжительность бронхорасширяющего действия  $\beta_2$  адр-мимет**

Препараты Путь введения	Начало эффекта	Максимальный эффект	Продолжит. эффекта
<b>Фенотерол</b>			
ингаляционно	5 мин	0,5-1,5 ч	3-6 ч
<b>Сальбутамол</b>			
ингаляционно	5 мин	0,5-1,5 ч	3-6 ч
перорально	15-30 мин	2-3 ч	до 8 ч
подкожно	15 мин	30-60 мин	1,5-4 ч
ингаляц			
<b>Сальметерол</b>	10-20 мин	3-4 ч	12 ч
<b>Формотерол</b>	5 мин	3-4 ч	12 ч

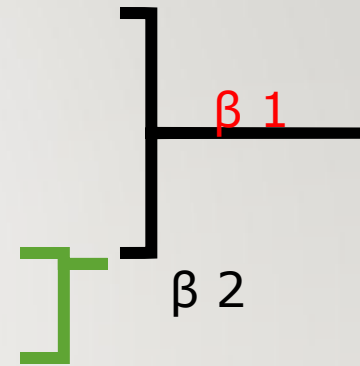
- Длительно действующие  $\beta_2$  адр-миметики (24 часа)
- Индакатерол
- Вилантерол
- Олодатерол

$\beta_1, \beta_2$  - адреномиметики

*Изопrenalин (Изадрин)*

## Фармакологические эффекты

- повышение ЧСС, систолическое давление  $\uparrow$
- облегчение атриовентрикулярной проводимости
- повышение автоматизма,
- расширение сосудов, ОПСС  $\downarrow$ , ДД  $\downarrow$ , среднее АД  $\downarrow$
- снижение тонуса бронхов



## Применение

- Для повышения атриовентрикулярной проводимости
  - Бронхорасширяющее средство (в наст.вр. не используется)

### - Побочное действие

выраженная тахикардия, высокая потребность миокарда в кислороде,  
высокая опасность возникновения аритмий

## $\alpha$ и $\beta$ - адреномиметики:

### (Эпинефрин)

## Адреналина гидрохлорид ( $\alpha_1 \alpha_2 \beta_1 \beta_2$ )

### Фармакологические эффекты

- суживание сосудов, ОПСС↑
- ЧСС↑, ударный объем и сердечный выброс сердца ↑
- АД↑
- - расширение зрачков
- - снижает внутриглазное давление
- - расслабляет гладкие мышцы бронхов
- - снижение тонуса и моторики ЖКТ, тонус сфинктеров при этом ↑
- - гликогенолиз ↑ → гипергликемия
- - активация липолиза → ↑ в плазме крови свободных жирных кислот
- - улучшается функциональное состояние скелетных мышц на фоне их утомляемости

## Применение

Анафилактический шок

Остановка сердца

Открытоугольная глаукома

Гипогликемическая кома

Совместно с местными анестетиками с целью пролонгации их действия и уменьшения их резорбтивного действия

При приеме вовнутрь разрушается, применяется парентерально (п/к, в/м, в/в) и местно. Действие кратковременно ( в/в – 5 мин; п/к – 30 мин)

- **Адреналина гидрохлорид ( $\alpha_1 \alpha_2 \beta_1 \beta_2$ )**

## Побочное действие

Резкое  $\uparrow$  АД – возможно кровоизлияние в мозг

Нарушение сердечного ритма (при высоких дозах)

Возбуждающее действие на ЦНС (беспокойство, головокружение, головная боль, тремор, тошнота)

## Противопоказание

Гипертоническая болезнь, стенокардия

Выраженный атеросклероз, закрытоугольная глаукома,

Сахарный диабет, беременность

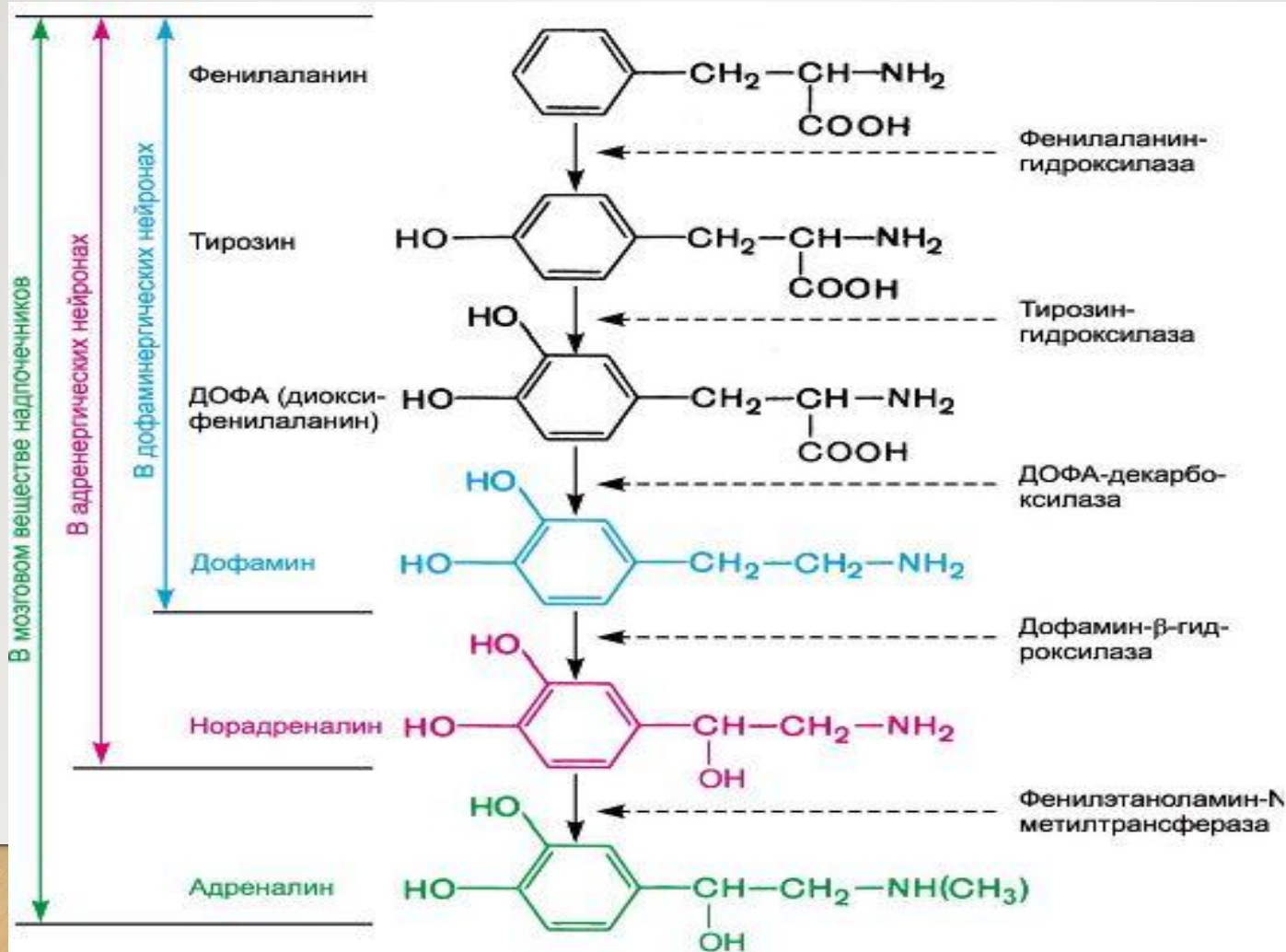
**Нельзя применять в сочетании с некоторыми средствами для наркоза (фторотан, галотан), что повышает опасность возникновения аритмий**

# $\alpha$ и $\beta$ - адреномиметики:

## (Норэпинефрин)

# Норадреналина гидротартрат ( $\alpha_1 \alpha_2 \beta_1 \beta_2$ )

Схема биосинтеза дофамина, адреналина, норадреналина



# Норадреналина гидротартрат ( $\alpha_1 \alpha_2 \beta_1 \beta_2$ )

## Фармакологические эффекты

1. Суживание сосудов, ОПСС  $\uparrow \rightarrow$  АД  $\uparrow$  (стимуляция  $\alpha$ - адренорецепторов)

(в отличии от Адреналина последующего снижения АД не наблюдается т. к. НА мало влияет на  $\beta_2$  – адренорецепторы)

2. Повышение АД  $\rightarrow$  стимуляция центра блуждающего нерва  $\rightarrow$  усилению его тормозного влияния на ЧСС  $\rightarrow$  рефлекторной брадикардии

3. Стимулируя  $\beta_1$  - а/р сердца  $\rightarrow$  ЧСС  $\uparrow$ , ударный объем  $\uparrow$ , но вследствие рефлекторного снижения ЧСС не происходит увеличение сердечного выброса.

4. На гладкие мышцы внутренних органов, обмен веществ и ЦНС оказывает такое же влияние как и Адреналин, но менее выраженное

## Применение

При многих состояниях, сопровождающихся острым снижением АД (травмы, хирургические вмешательства)

## Побочное действие

Нарушение дыхания, головная боль, аритмии

При приеме вовнутрь разрушается, при п/к введении вызывает спазм сосудов на месте инъекций, плохо всасывается, некроз тканей.

**Основной путь – в/в капельно**

## Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)

### Эфедрин гидрохлорид

(эфедрин-алкалоид, содержится в различных видах *Ephedra L.*)

*Фармакологические эффекты* - Характерные для адреналина

На ЦНС, умеренное психостимулирующее действие, уменьшает усталость, потребность во сне, повышает работоспособность (уступает амфетамину).

### *Применение*

Бронхорасширяющее средство

Для повышения АД

Аллергические заболевания (сенная лихорадка, сывороточная болезнь)

Ринит

Нарколепсия (патологическая сонливость)

### *Побочное действие*

- При повторных введениях через небольшие промежутки (10-30 мин) - быстрое привыкание (тахифилаксия)
- Нервное возбуждение, бессонница, расстройство кровообращения, дрожание конечностей, задержку мочеиспускания
- *Эфедрин относится к допинговым препаратам и запрещен к приему у спортсменов*

*спортсменов*



# *Адреноблокаторы*

*Средства, блокирующие адренергические синапсы, нарушают передачу возбуждения с окончаний постганглионарных симпатических волокон на эффекторные органы и ткани*

# Адреноблокирующие средства

## *$\alpha$ -адреноблокаторы:*

- Фентоламин ( $\alpha_1 \alpha_2$ )                      Празозин, Доксозазин ( $\alpha_1$ )
- Тропафен ( $\alpha_1 \alpha_2$ )                        Теразозин, Тамсулозин ( $\alpha_1$ )
- Дигидроэрготамин ( $\alpha_1 \alpha_2$ )

## *$\beta$ - адреноблокаторы:*

- Анаприлин ( $\beta_1 \beta_2$ )                      Метопролол ( $\beta_1$ )
- Окспренолол ( $\beta_1 \beta_2$ )                    Атенолол ( $\beta_1$ )

## *$\alpha$ - и $\beta$ – адреноблокаторы:*

Лабеталол  
Карведилол

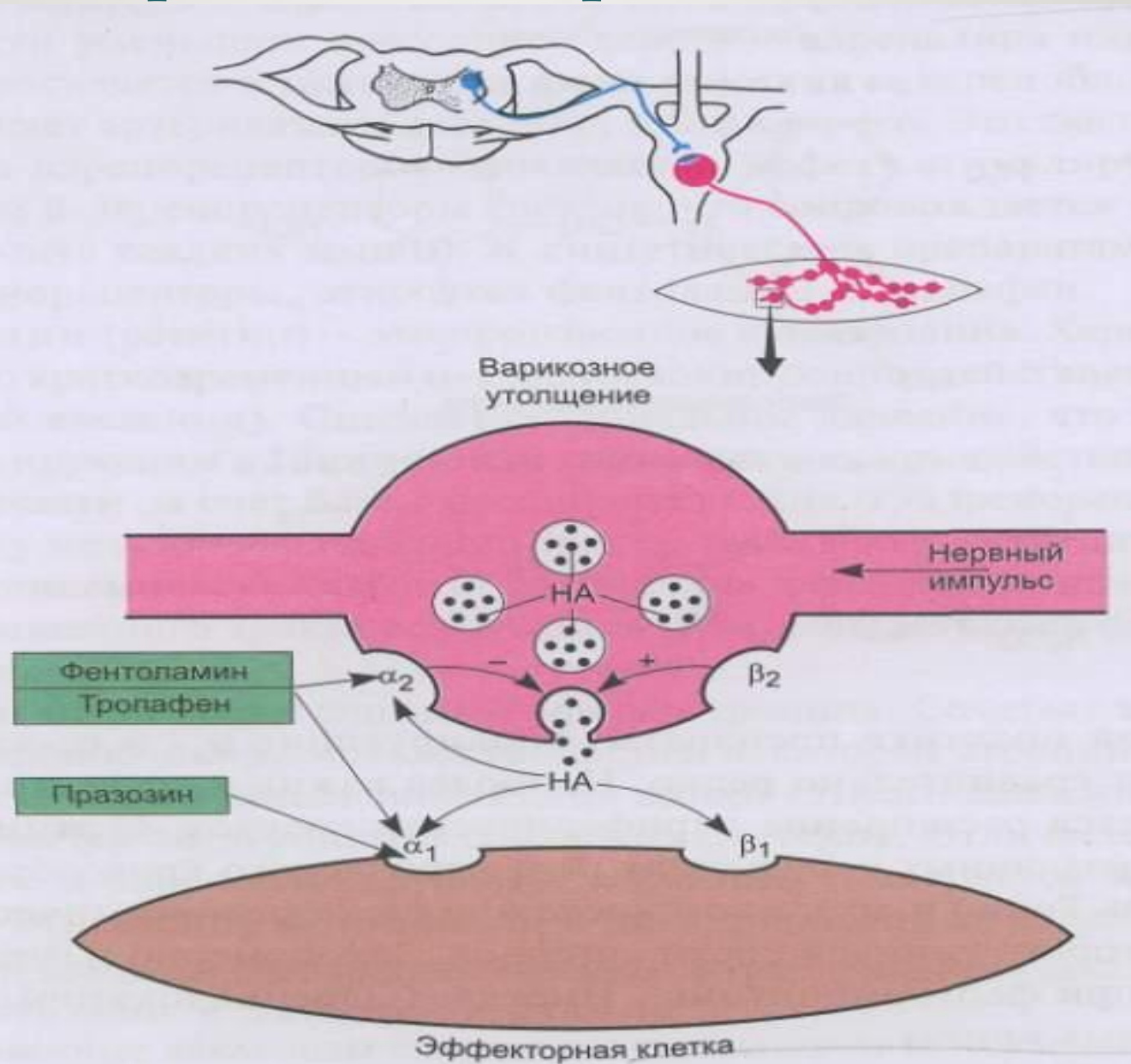
# Средства пресинаптического действия

## *Симпатолитики:*

- Резерпин
- Октадин (Гуанетидин)
- Орнид

**α-адрено-**  
**[ блокатор ]**  
**ы**

# Локализация действия $\alpha$ -адреноблокаторов



# Блокада альфа-АР



Отечность слизистой носа – блокада  $\alpha$ -рецепторов сосудов слизистой.  
Снижение почечного кровотока → снижение скорости фильтрации → задержка ионов натрия и воды в организме.  
Снижение потенции у мужчин.

# Неселективные $\alpha$ -АБ

- фентоламин
- феноксипбензамин
- тропафен
- пирроксан
- бутироксан

Дигидрированные  
производные  
алкалоидов спорыньи:

Дигидроэрготамин  
Дигидроэрготоксин  
Дигидроэргокриптин

Аналог алкалоидов спорыньи с  
остатком никотиновой кислоты:

**- Ницерголин**

# $\alpha_1$ $\alpha_2$ адреноблокаторы

## Фентоламин

### Фармакологические эффекты

Выраженное сосудорасширяющее действие

Снижение АД и ВД

Рефлекторная тахикардия

«Извращает» прессорное действие адреналина

### Применение

Для диагностики феохромоцитомы

Болезнь Рейно,

Облитерирующий эндартериит

### Побочные эффекты

Ортостатическая гипотензия, тахикардия, головокружение, заложенность носа, стенокардии, аритмии.

↑ **секреции HCl, диарея**



# Производные алкалоидов спорыньи

## Дигидроэрготамин;

### Фармакологические эффекты

Расширение периферических сосудов, АД↓

Регулирующее влияние на тонус сосудов мозга  
(дигидроэрготамин агонист серотониновых 5-HT 1-рецепторов)

### Применение

Мигрень

## Миотропная спазмолитическая активность (ницерголин)

### Применение

Хронические нарушения мозгового кровообращения

Расстройства периферического кровообращения

# Селективные $\alpha$ -АБ

- Вазоактивные:

- Празозин
- Доксазозин
- Теразозин

- С дополнительным центральным

- действием:

- -Урапидил

Вазонеактивные:

- Альфузозин

Тамсулозин

# $\alpha_1$ - адреноблокаторы

## Празозин, Доксозазин, Теразозин

### Фармакологические эффекты

- Расширение артериальных и венозных сосудов, ОПСС и венозный возврат крови к сердцу ↓, АД↓ и ВД↓ → рефлекторная тахикардия.
- Вследствие расширения венозных сосудов → ортостатическая гипотензия
- Увеличение уровня ЛПВП и снижение ЛПНП (Празозин)

### Применение

Артериальная гипертензия, синдром Рейно, доброкачественная гиперплазия предстательной железы

### Побочное действие

- "феномен первой дозы": резкое снижение артериального давления и даже развитие ортостатического коллапса после первых приемов препарата. Профилактика: прием в половинной дозе перед сном
- учащенное мочеиспускание,
- заложенность носа,
- периферические отеки

## Урапидил

- Оказывает гипотензивное действие; снижает периферическое сосудистое сопротивление.
- В основном препарат применяют для снижения артериального давления при гипертонических кризах,
- а также при тяжело протекающих формах артериальной гипертензии,
- в том числе в случаях, резистентных к действию других антигипертензивных средств.

# **$\alpha$ -АДР-блокаторы показания к применению**

## **Неселективные $\alpha_1$ -, $\alpha_2$ -адреноблокаторы:**

- **Купирование гипертензивных кризов и диагностика феохромоцитомы (фентоламин, тропafen).**
- **Длительное лечение феохромоцитомы (феноксibenзамин).**
- **Нарушение периферического кровообращения.**
- **Вестибулярные расстройства (пирроксан).**
- **Купирование острых приступов мигрени (дигидроэрготамин и др. дигидрированные алкалоиды спорыньи).**
- **Заболеваниях сосудов мозга (вазобрал, ницергидин).**

## **Селективных $\alpha_1$ -, $\alpha_2$ -адреноблокаторов:**

- **Артериальная гипертензия.**
- **Аденома предстательной железы (тамсулозин).**
- **Нарушение периферического кровообращения.**

# **$\alpha$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ побочные эффекты**

## **Неселективных $\alpha_1$ -, $\alpha_2$ -адреноблокаторов:**

- **Ортостатическая гипотензия.**
- **Тахикардия**
- **Головокружение, покраснение кожи, заложенность носа**
- **Аритмии**
- **Диарея**
- **Повышение секреции HCl желудка**

## **Селективных $\alpha_1$ -, $\alpha_2$ -адреноблокаторов:**

- **Эффект первой дозы**
- **Головокружение, головная боль, бессонница**
- **Слабость, тошнота**
- **Рефлекторная тахикардия**
- **Учащенное мочеиспускание**



# *Бета- адреноблокаторы*

# Классификация $\beta$ -адреноблокаторов

## Неселективные ( $\beta_1+\beta_2$ ):

- А. без внутренней симпатомиметической активности –
- *пропранолол (анаприлин), соталол, тимолол;*
- Б. с внутренней симпатомиметической активностью –
- *пиндолол, окспренолол, алпренолол;*

## Кардиоселективные ( $\beta_1$ ): .

- А. без внутренней симпатомиметической активности –
- *атенолол, метопролол, бисопролол, небиволол, бетаксолол, талинолол;*
- Б. с внутренней симпатомиметической активностью –
- *ацебутолол, практолол;*
- *С вазодилатирующими свойствами:*

- **Небиволол**



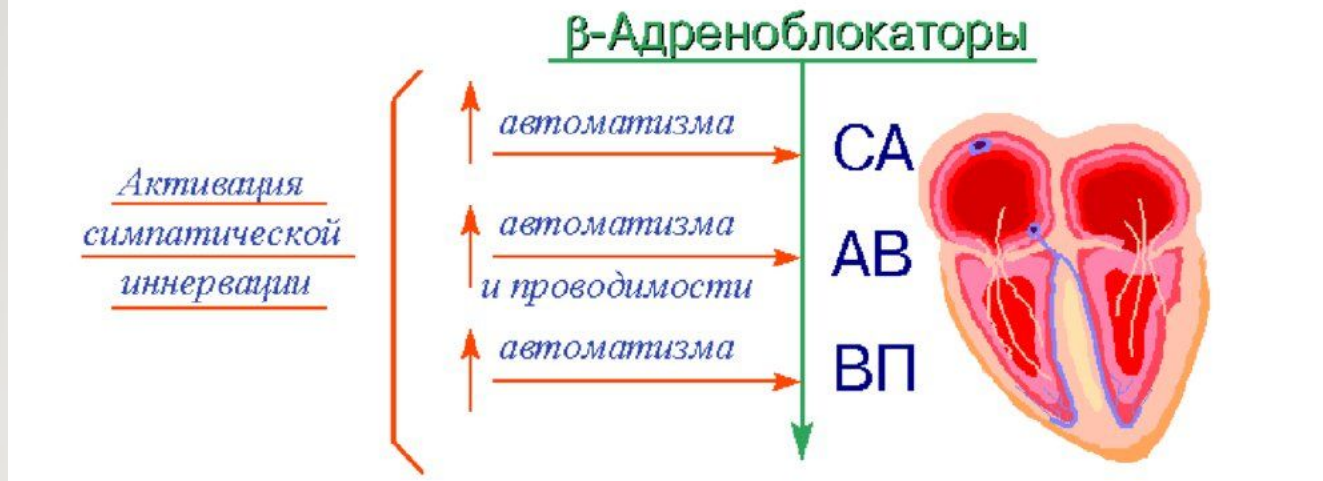
# Блокада $\beta_1$ -адренорецепторов

- Ослабление силы сокращений сердца
- Уменьшению частоты сокращений сердца (вследствие снижения автома-тизма синусного узла)  $\rightarrow \downarrow$  сердечного выброса, работы сердца  $\rightarrow \downarrow$  потребности миокарда в кислороде
- Угнетению атриовентрикулярной проводимости
- Снижение автоматизма атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье
- $\beta_{1-a/p}$  ЮГК почек  $\rightarrow$  уменьшение секреции ренина и образование ангиотензина II

# Механизм действия бета-адреноблокаторов



## Механизм противоаритмического действия $\beta$ -адреноблокаторов



- -сужение кровеносных сосудов
- Повышение тонуса бронхов
- Повышение сократительной активности миомеррия
- Снижение гипергликемического действия адреналина (подавляют гликогенолиз: снижается распад гликогена в печени и ↓ уровень глюкозы в крови)

# Противопоказания

✎ **Абсолютные противопоказания** к назначению  $\beta$ -блокаторов:

- застойная сердечная недостаточность, не компенсируемая сердечными гликозидами и диуретиками;
- бронхиальная астма и тяжелая обструктивная дыхательная недостаточность (для некардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов);
- брадикардия при частоте сердечных сокращений ниже 50 в мин;
- артериальная гипотензия (систолическое АД 100 мм рт. ст. и ниже);
- синдром слабости синусового узла;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени.

# Противопоказания

- **Относительные противопоказания** к назначению  $\beta$ -блокаторов:
  - • инсулинзависимый сахарный диабет;
  - • язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
  - • дислипотеинемии.

# Пропранолол ( $\beta_1$ - $\beta_2$ )

## Фармакологические эффекты

$\beta_1$  - ЧСС↓, угнетение атриовентрикулярной проводимости, ↓ автоматизма атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье.

$\beta_2$ - сужение кровеносных сосудов, ↑ тонуса бронхов, ↑ сократительной активности миометрия, ↓ уровня глюкозы в крови.

- Местноанестезирующая активность
- Гипотензивное
- Антиангинальное
- Антиаритмическое действие

# Пропранолол ( $\beta_1$ - $\beta_2$ )

(высоколипофилен, проникает через плацентарный и ГЭБ,  
90% связывание с белками плазмы)

## Применение

- ГБ,
- стенокардия напряжения,
- аритмии сердца,
- инфаркт миокарда после острого периода,
- тиреотоксикоз,
- для профилактики приступов мигрени
- эссенциальный тремор

## Побочное действие пропранолола

- Сердечная недостаточность (чрезмерное снижение сердечного выброса)
- Брадикардия,
- Атриовентрикулярный блок,
- Бронхоспазм,
- Спазм периферических сосудов,
- Усиливает гипогликемию вызванную ЛС,
- Угнетение ЦНС: вялость, быстрая утомляемость, сонливость, депрессия. Тошнота, рвота, диарея
- **Синдром отмены** - увеличение сердечного ритма, учащение приступов стенокардии.

## Синдром отмены

Увеличение плотности  $\beta$ -АР (феномен *иррегуляции*).

Как результат, реактивность сердца на стимулы симпатoadреналовой системы повышается.

Беспокойство, дрожь в теле, внезапное повышение давления, увеличение ЧСС и приступы стенокардии.

Инфаркт миокарда и внезапная смерть.

Для предотвращения препарат отменяется постепенно в течение 10 - 14 дней.



# Кардиоселективные $\beta_1$ адренблокаторы

Метопролол, Талинолол (действуют 6-8 ч)

Атенолол (24 ч)

Бисопролол (20 ч)

Бетаксолол (36 ч)

Эсмолол (ультракороткого действия  $T_{1/2}$  – 10 мин)

С вазодилатирующими свойствами

Небивалол

*(высокая кардиоселективность,  $\beta_1$  – адреноблокирующая  
активность + сосудорасширяющее свойство, т.к.  
стимулирует синтез NO в эндотелиальных клетках сосудов)*

# Неселективные $\alpha$ и $\beta$ адренорецепторов

Карведилол, ( $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ )

( $\beta_1, \beta_2$  – АР в большей степени, чем  $\alpha_1$ )

$\alpha_1$  – расширение периферических сосудов, ↓ ОПСС

$\beta_1$  - ↓ ЧСС. Снижение давления не вызывая тахикардии.

Обладает антиоксидантным действием.

## Применение

ГБ, стенокардии, в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности

## Побочное действие

- Брадикардия (блокада  $\beta_1$ )

■ Ортостатическая гипотензия (блокада  $\alpha_1$ )

■ Бронхоспазм (блокада  $\beta_2$ )



## *симпатолитики*

- Резерпин.
- Октадин.
- Орнид.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**