

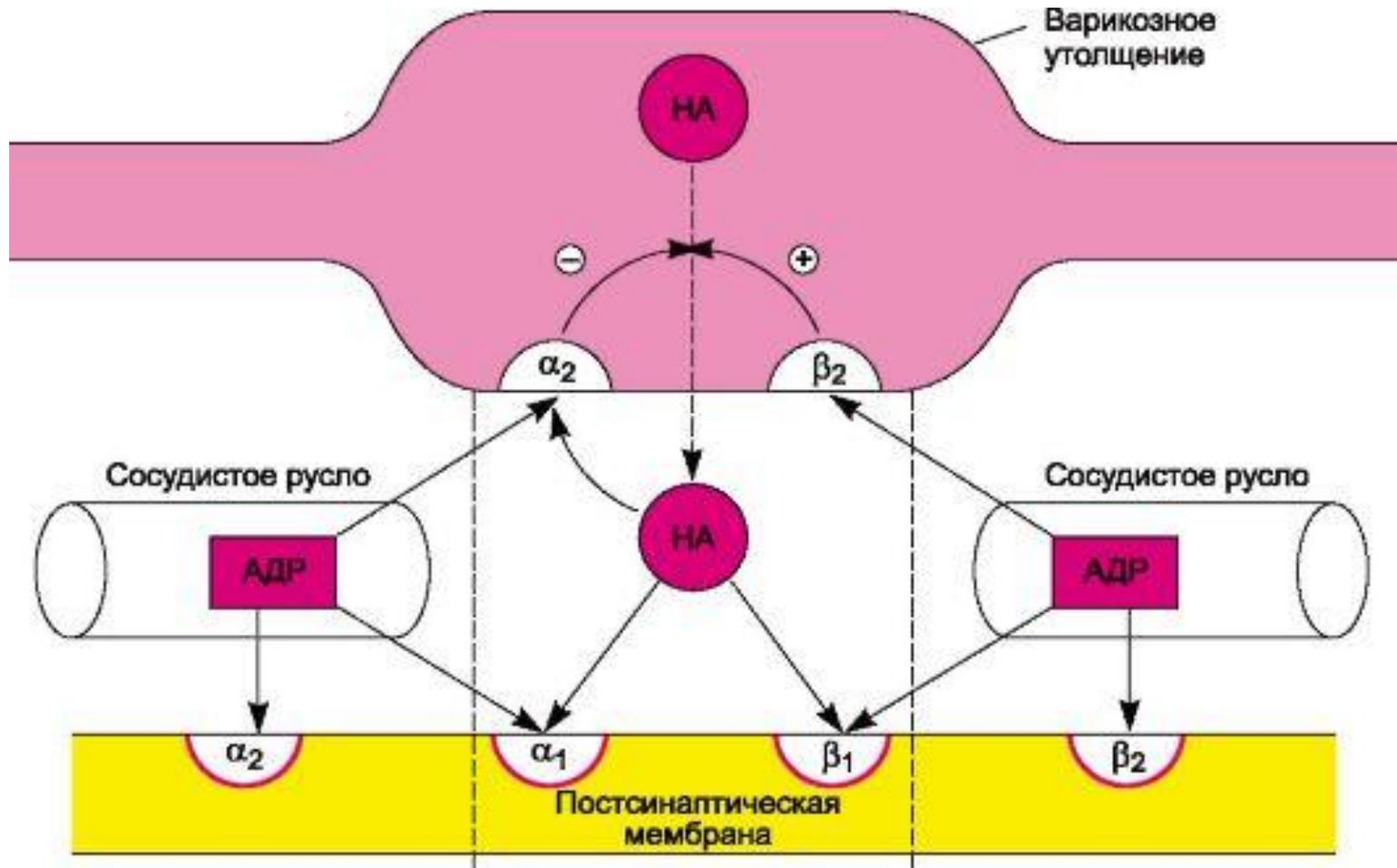
Средства, действующие на адренергические синапсы

часть 1

адреностимуляторы

Кафедра общей и клинической
фармакологии РУДН

Направленность действия норадреналина (НА) и адреналина (АДР)



+ стимулирующее действие

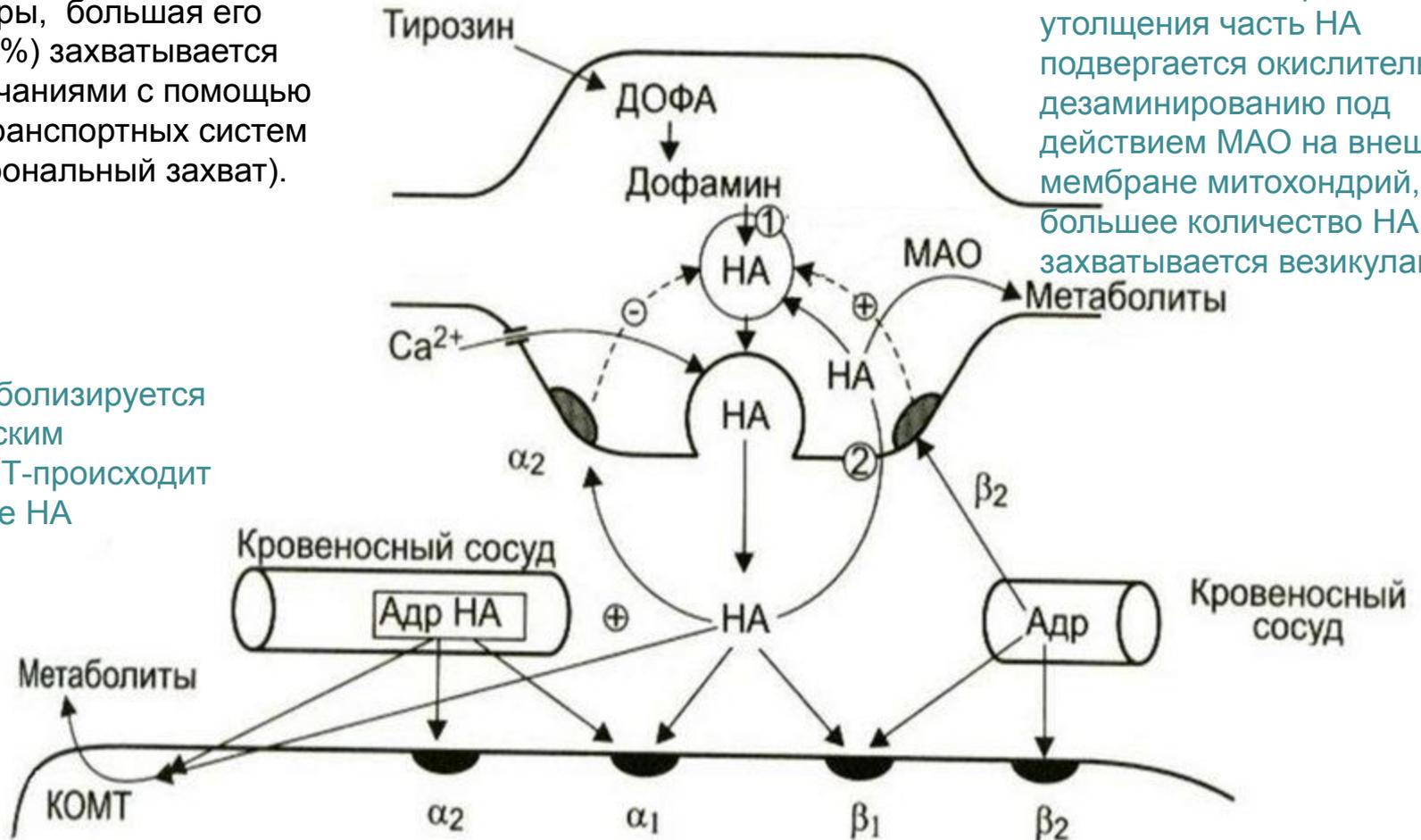
- угнетающее действие

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС (схема)

После того как НА стимулирует адренорецепторы, большая его часть (около 80%) захватывается нервными окончаниями с помощью специальных транспортных систем (обратный нейрональный захват).

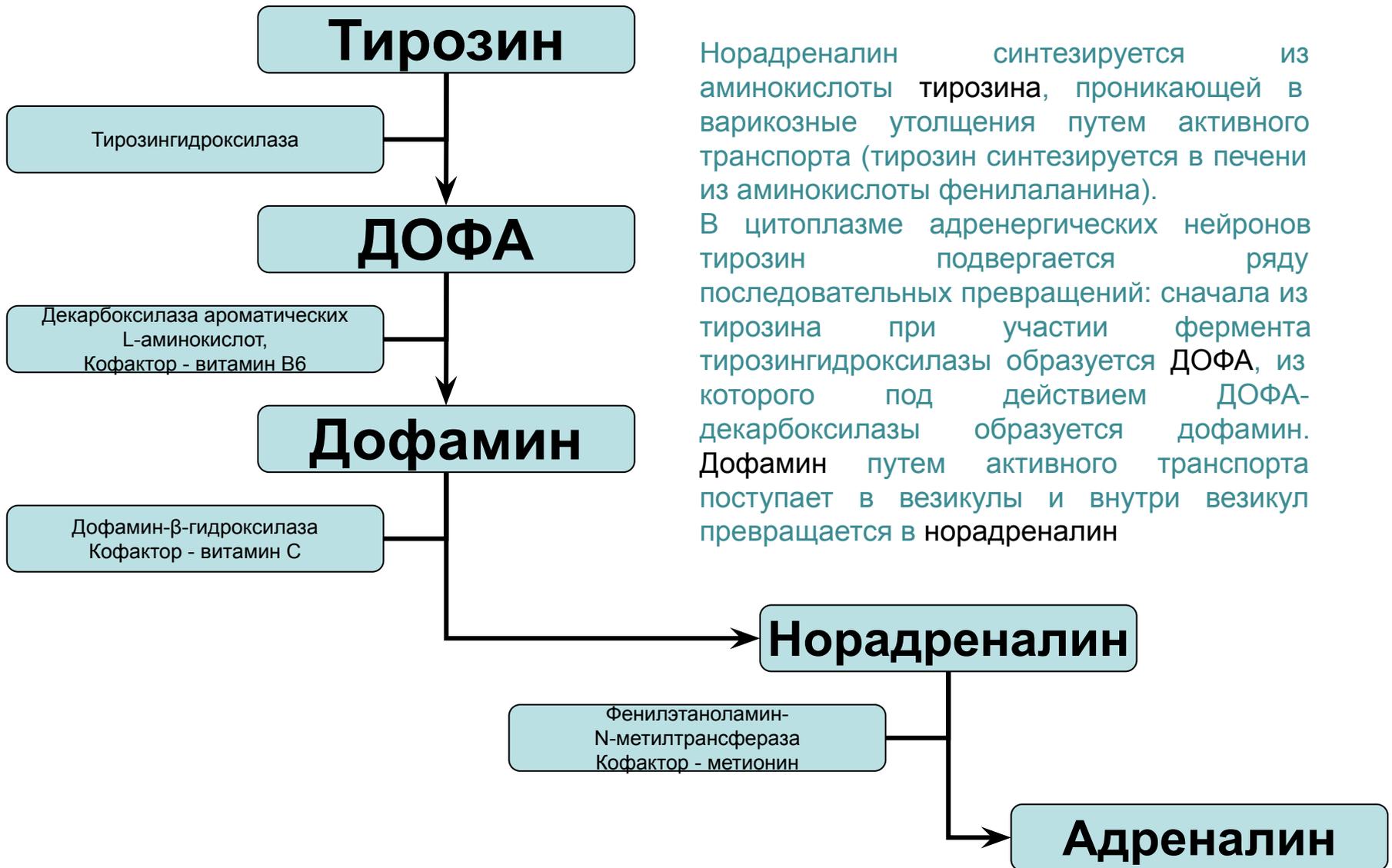
В цитоплазме варикозного утолщения часть НА подвергается окислительному дезаминированию под действием MAO на внешней мембране митохондрий, но большее количество НА захватывается везикулами.

В эффекторных клетках НА метаболизируется цитоплазматическим ферментом КОМТ-происходит O-метилирование НА



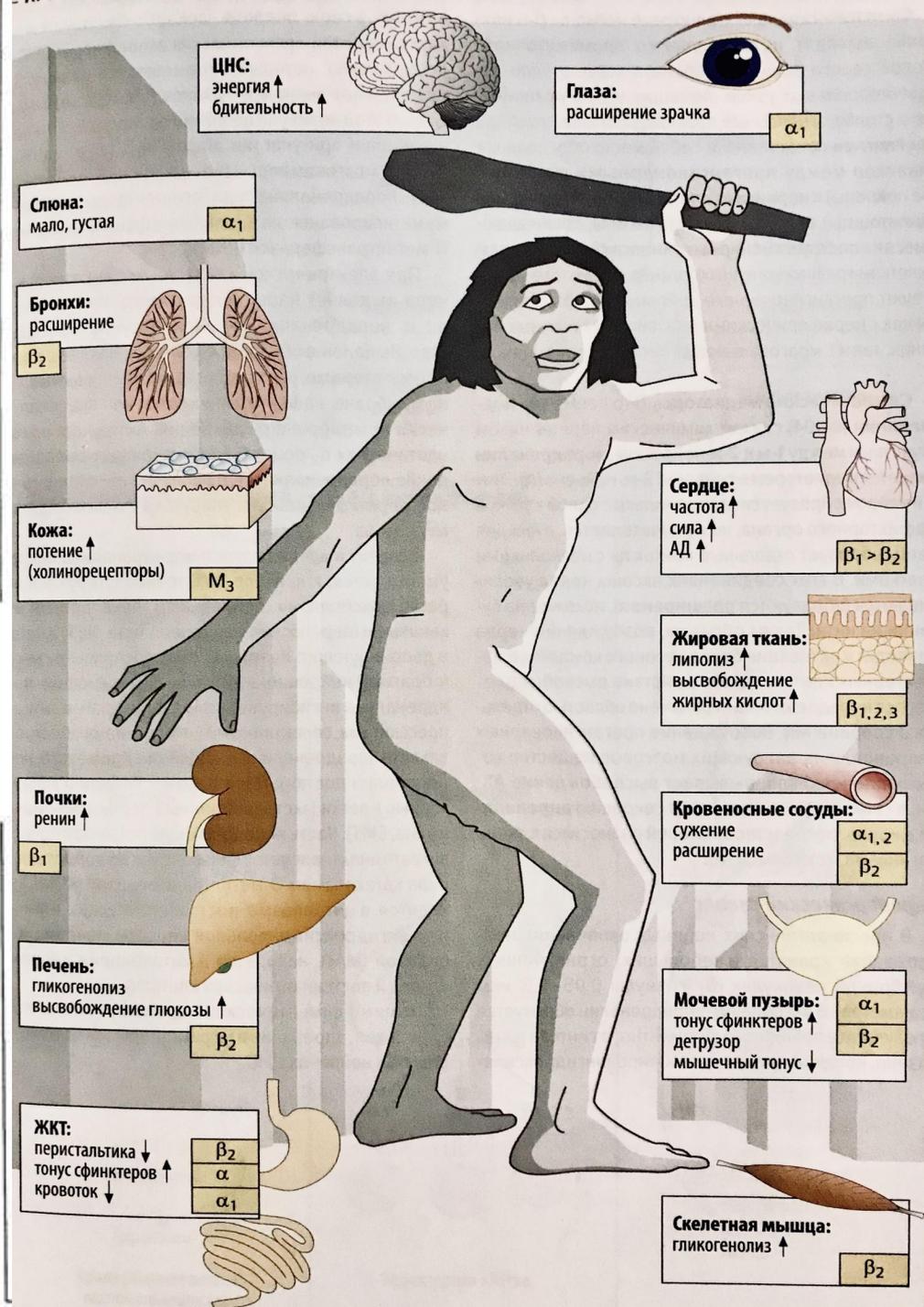
Обозначения: Адр – адреналин, НА – норадреналин, ДОФА – диоксифенилаланин, MAO – моноаминоксидаза, КОМТ – катехол-O-метилтрансфераза, 1 – транспортная система мембран везикул, 2 – система обратного нейронального захвата.

Синтез медиаторов адренорецепторов



Норадреналин синтезируется из аминокислоты тирозина, проникающей в варикозные утолщения путем активного транспорта (тирозин синтезируется в печени из аминокислоты фенилаланина). В цитоплазме адренергических нейронов тирозин подвергается ряду последовательных превращений: сначала из тирозина при участии фермента тирозингидроксилазы образуется ДОФА, из которого под действием ДОФА-декарбоксилазы образуется дофамин. Дофамин путем активного транспорта поступает в везикулы и внутри везикул превращается в норадреналин

Ответ на симпатическую стимуляцию



Классификация адреномиметиков (1)

Прямые адреномиметики	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ – адреномиметики	Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид или гидротартрат)
	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$ – адреномиметики	Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)
	α_1 – адреномиметики	Фенилэфрина гидрохлорид (Мезатон) Мидодрин (Гутрон)
	α_2 – адреномиметики	Ксилометазолин (Галазолин) Нафазолин (Нафтизин) Оксиметазолин (Називин) Клонидин (Клофелин) Тизанидин (Сирдалуд)

Классификация адреномиметиков (2)

Прямые адреномиметики	β_1, β_2 – адреномиметик β_1 – адреномиметик β_2 – адреномиметики	Изопреналина гидрохлорид (Изадрин) Добутамин (Добутрекс) Сальбутамол (Сальгим, Вентолин) Тербуталин (Бриканил) Фенотерол (Беротек, Партусистен) Салметерол (Серевент) Формотерол (Форадил)
Непрямые адреномиметики	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ – адреномиметик	Эфедрина гидрохлорид

Альфа-1-адренорецепторы

Локализация	Эффекты агонистов
Гладкие мышцы сосудов, миометрия, мочеполовой системы	Сокращение
Радиальная мышца радужки	Расширение зрачков
Гладкие мышцы пищеварительного тракта	Расслабление
Сердце	Повышение функций

α -1 адреномиметик - Фенилэфрин (Мезатон)

- не является катехоламином
- практически не инактивируется КОМТ
- оказывает более продолжительное действие, чем НА и Адр и эффективен при приеме внутрь
- вызывает сужение сосудов и повышение АД (прессорное действие)
- при повышении АД происходит стимуляция барорецепторов дуги аорты, возникает рефлекторная брадикардия
- вызывает расширение зрачков вследствие сокращения радиальной мышцы радужки и не влияет на аккомодацию

α -1 адреномиметик - Фенилэфрин (Мезатон)

Показания:

- гипотензия (в\в, п\к, в\м)
- в офтальмологии для расширения зрачков
- при открытоугольной глаукоме
- в комбинации с блокатором H₁-гистаминовых рецепторов диметинденом (препарат Виброцил*) используют местно при рините (вызывает сужение сосудов и уменьшает отек слизистой оболочки носовой полости)
- как дополнение к растворам местных анестетиков (сужение сосудов пролонгирует местное и снижает резорбтивное действие местных анестетиков).

Альфа-2-адренорецепторы

Локализация	Эффекты агонистов
Нервные окончания	Уменьшение выделения норадреналина
Бета-клетки островков поджелудочной железы	Уменьшение секреции инсулина
Тромбоциты	Агрегация
Гладкие мышцы сосудов	Сокращение

α 2-адреностимуляторы

В ЦНС с возбуждением α -2 адренорецепторов связаны гипотензивный, анальгетический, седативный, гипотермический и некоторые др. эффекты

К α 2-адреномиметикам относят

нафазолин (нафтизин*, санорин*), оксиметазолин (назол*), ксилометазолин (галазолин*, ксилен*), тетризолин (тизин*, октилия*)

клонидин (клофелин*, гемитон*)

гуанфацин (эстулик*)

метилдопа (допегит*)

тизанидин (сирдалуд*)

α 2-адреностимуляторы

- нафазолин, оксиметазолин, тетризолин, ксилометазолин — оказывают сосудосуживающее действие, вызывая более длительное сужение периферических сосудов, чем фенилэфрин. Применяют местно при ринитах в виде капель и спрея
- сужение сосудов слизистой оболочки носовой полости уменьшает ее отечность и улучшает отток из околоносовых пазух
 - снижается приток крови к венозным синусам и облегчается носовое дыхание
 - действие продолжается от 6–8 ч до 10–12 ч
 - при длительном применении (более 5 сут) развивается тахифилаксия

Применение норадреналина, мезатона, нафтизина

Эффекты	Показания	Противопоказания
Повышение тонуса сосудов	Шок, коллапс (норадреналин), ринит (нафтизин)	Артериальная гипертензия, наркоз (мезатон, норадреналин)
Расширение зрачков	Осмотр глазного дна (мезатон)	Закрытоугольная глаукома (мезатон)

α_2 -адреностимуляторы: клонидин. гуанфацин. Механизм действия.

- стимулируют α_2 -адренорецепторы в ЦНС, в частности α_2 -адренорецепторы, локализованные на нейронах ядер солитарного тракта в продолговатом мозге
- клонидин , кроме того, стимулирует имидазолиновые I₁- рецепторы той же локализации

Стимуляция нейронов ядер солитарного тракта приводит к повышению активности центра блуждающего нерва (вагуса) и угнетению активности сосудодвигательного центра. Снижается сила и ЧСС.

α 2-адреностимуляторы: клонидин.

Показания к применению.

- лечение артериальной гипертензии
- при гипертензивных кризах
- оказывает болеутоляющее действие и применяется в качестве анальгетика (анальгетическое действие связано со стимуляцией α 2-адренорецепторов в ЦНС)
- может быть использован для уменьшения абстинентного синдрома при зависимости к опиоидам
- для лечения открытоугольной глаукомы

β -Адреномиметики. Классификация.

- с преимущественным действием на β 1-адренорецепторы (β 1-адреномиметики)- добутамин, допамин
- с преимущественным действием на β 2-адренорецепторы (β 2-адреномиметики) сальбутамол, фенотерол, салметерол, формотерол, кленбутерол.
- вещества неизбирательного действия (β 1-, β 2-адреномиметики-изопреналин

Бета-1-адренорецепторы

Локализация	Эффекты агонистов
Сердце	Повышение функций
Юкстагломерулярный аппарат почек	Секреция ренина
Жировая ткань	Липолиз

β 1-адреномиметик: добутамин

агонист β 1-адренорецепторов.

Обладает выраженной кардиотонической активностью (применяют для непродолжительной стимуляции сердца при его декомпенсации).

Может вызывать тахикардию, аритмию, гипертензию и др. побочные эффекты.

Вводят в/в путем инфузии (тк добутамин разрушается в ЖКТ)

Начинает действовать через 1–2 мин, максимальный эффект отмечается через 10 мин. Метаболизируется в печени КОМТ.

β 1-адреномиметик: добутамин

Выводится почками в виде конъюгатов ($t_{1/2}$ — 2 мин).

Из **побочных эффектов** отмечают тахикардию, аритмии, повышение работы сердца и потребления миокардом кислорода (вследствие этого может увеличиваться зона инфаркта), загрудинные боли, гипертензию.

К действию добутамина в течение нескольких дней развивается толерантность.

Применение дофамина

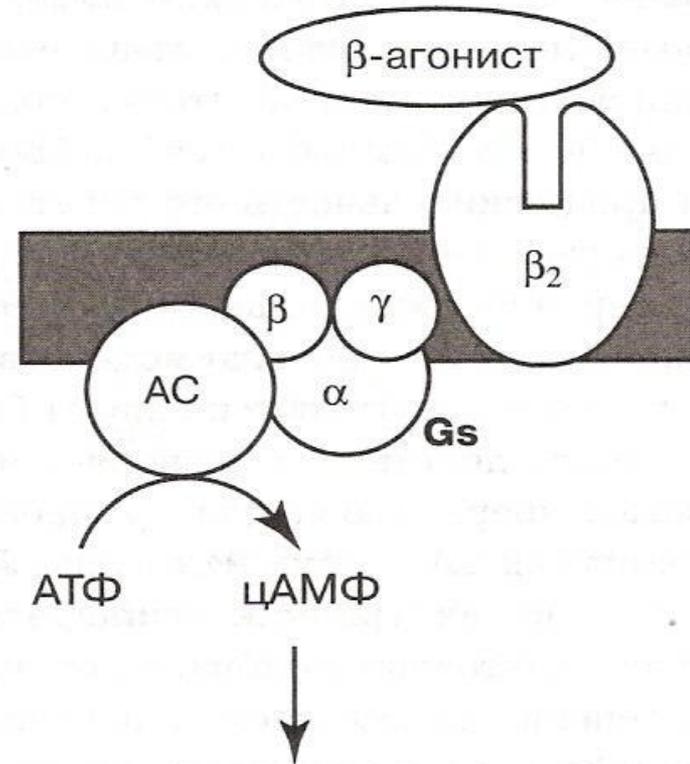
Эффекты	Показания	Противопоказания
Повышение тонуса сосудов	Кровотечение, удлинение действия местных анестетиков, артериальная гипотензия, шок	Артериальная гипертензия
Психостимуляция, стимуляция дыхательного центра	Астения, патологическое дыхание	Бессонница, страх, невроз, психоз
Кардиостимуляция	Брадикардия, блокада сердца	Тахикардия, ишемия миокарда
Расширение бронхов	Бронхиальная астма	
Гипергликемия	Гипогликемическая кома	Сахарный диабет

Бета-2-адренорецепторы

Локализация	Эффекты агонистов
Нервные окончания	Повышение выделения норадреналина
Гладкие мышцы	Расслабление
Скелетные мышцы	Гликогенолиз, вход калия
Печень	Гликогенолиз, гликонеогенез (синтез глюкозы из жиров и белков)

Механизм действия β -адреностимуляторов

- Изменение конформации рецептора
- Рецептор взаимодействует с Gs-белком, активирующим аденилатциклазу
- Аденилатциклаза способствует синтезу и увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ



- активация протеинкиназы A
- регуляция процессов транскрипции
- снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}
- расслабление гладкой мускулатуры

Начало и длительность бронхорасширяющего эффекта дозированных аэрозолей и сухой пудры β_2 - адреностимуляторов

β_2 адрено- стимуляторы	Доза (мг) на 1 вдох	Начало действия (мин)	Максимум эффекта	Длительность действия (ч)
Сальбутамол	0,1	<4	30 мин	4-6
Фенотерол	0,2(0,1)	<4	45 мин	5-6
Тербуталин	0,25	<4	45 мин	5-6
Формотерол	0,012 (0,0045)	<4	2 ч	12
Сальметерол	0,05	>30	2-4 ч	12

Длительно действующие β_2 -адреностимуляторы



- **Формотерол**
- **сальметерол**

Развитие толерантности к β_2 -адреностимуляторам

Чрезмерная стимуляция приводит к

- «десенситизации» рецепторов (разобщение рецептора с G белком и аденилатциклазой)



- Уменьшению числа рецепторов на поверхности клетки
- Снижению эффективности β_2 -адреномиметиков



Побочные эффекты β_2 -адреностимуляторов

- Дозозависимы, возникают чаще при приеме внутрь, чем при ингаляционном приеме

Побочные эффекты β_2 -адреностимуляторов

- Головная боль
- Тремор
- Тахикардия
- Трепетание
- Мышечные судороги
- Снижение уровня калия в плазме крови

Частота побочных эффектов мала при использовании:

- Формотерола в дозе **12 мкг 2 раза в день**
- Сальметерола в дозе **50 мкг 2 раза в день**

Лекарственные взаимодействия

β_2 -адреностимуляторов

Лекарственное средство	Эффекты взаимодействия
β_2 -АС+ β -адреноблокаторы	антагонизм
β_2 -АС+М-холинолитики	потенцирование
β_2 -АС+теофиллины	Потенцирование(\pm)
β_2 -АС+глюкокортикостероиды	Синергизм: повышение чувствительности β_2 -адренорецепторов(\pm)

Применение изадрина, орципреналина

Эффекты	Показания	Противопоказания
Снижение тонуса сосудов		Артериальная гипертензия
Снижение тонуса бронхов	Приступ удушья	
Стимуляция сердца	Брадикардия, блокада сердца	Тахиаритмия

Заполнить таблицу

препарат	д-е на рецепторы	эффекты	Применение /показания
адреналин			
норадреналин			
фенилэфрин (мезатон)			
нафазолин (нафтизин)			
клонидин (клофелин)			
добутамин			
дофамин (допмин)			
изадрин			

Адреномиметики

- Стимуляторы α - и β -адренорецепторов : Адреналин (β_1 , β_2 , α_1 , α_2), Норадреналин (α_1 , α_2 , β_1);
- Стимуляторы преимущественно α -адренорецепторов: Фенилэфрин (мезатон*) (α_1), Нафазолин (нафтизин*) (α_2), Ксилометазолин (галазолин*) (α_2);
- Стимуляторы преимущественно β -адренорецепторов: Изопреналин (изадрин*) (β_1 , β_2), Сальбутамол (β_2), Фенотерол (β_2), Тербуталин (β_2), Добутамин (β_1).

Свойства адреналина (эпинефрина)

Местное действие:

- Спазм сосудов кожи и слизистых оболочек,
- Расширение зрачков (сокращение радиальной мышцы),
- Уменьшение внутриглазного давления.



Резорбтивное действие:

- Стимуляция дыхательного центра, теплопродукции, психостимуляция,
- Кардиостимуляция,
- Повышение тонуса сосудов,
- Снижение тонуса бронхов,
- Повышение секреции слюнных желез,
- Повышение липолиза.



Применение адреналина

Эффекты	Показания	Противопоказания
Повышение тонуса сосудов	Кровотечение, удлинение действия местных анестетиков, артериальная гипотензия, шок	Артериальная гипертензия
Расширение зрачков, уменьшение внутриглазного давления	Открытоугольная глаукома	Закрытоугольная глаукома
Психостимуляция, стимуляция дыхательного центра	Астения, патологическое дыхание	Бессонница, страх, невроз, психоз
Кардиостимуляция	Брадикардия, блокада сердца	Тахикардия, ишемия миокарда
Расширение бронхов	Бронхиальная астма	
Гипергликемия	Гипогликемическая кома	Сахарный диабет

Дозозависимые эффекты адреномиметиков

- Адреналин в малых дозах расширяет сосуды (β_2), в средних дозах стимулирует сердце (β_1), в высоких дозах суживает сосуды (α_1).
- Сальбутамол, фенотерол, тербуталин, формотерол, сальметерол в малых дозах расширяют бронхи (β_2), а в больших дозах – расширяют бронхи (β_2) и вызывают тахикардию.
- Дофамин в малых дозах расширяет сосуды (D1-дофаминовые рецепторы), в средних дозах стимулирует сердце (β_1), в высоких дозах суживает сосуды (α_1).

Механизм действия симпатомиметиков – адреномиметиков непрямого действия

- Вытесняют норадреналин из пресинаптической мембраны-амфетамин
- Ингибируют МАО (моноаминоксидазу)-моклобемид, ниаламид
- Тормозят нейрональный захват норадреналина- кокаин, ребоксетин, имипрамин , амитриптилин

Эфедрин

- адреномиметик непрямого действия, опосредованно стимулирует α и β – адренорецепторы;
- способствует высвобождению норадреналина из варикозных утолщений симпатических нервных волокон

Эффекты эфедрина

Местное действие:

- Расширение зрачков, снижение внутриглазного давления
- Сужение сосудов кожи и слизистых оболочек;

Резорбтивное действие:

- Повышает физическую и умственную работоспособность
- Улучшает настроение
- Тонизирует дыхательный и сосудодвигательный центры
- Вызывает психическую зависимость
- Стимулирует сердце, повышает АД
- Расширяет бронхи
- Расслабляет кишечник, матку
- Вызывает гипергликемию

Применение эфедрина

Эффекты	Показания	Противопоказания
Психостимуляция	Астения	Бессонница, невроз
Расширение зрачков	Осмотр глазного дна	Закрытоугольная глаукома
Повышение тонуса сфинктера мочевого пузыря	Энурез (ночное недержание мочи)	Аденома простаты, задержка мочи
Сужение сосудов	Ринит, конъюнктивит. Анафилактический шок, артериальная гипотензия	Артериальная гипертензия
Расширение бронхов	Приступ бронхиальной астмы	

Рецепты

- Фентоламин –Phentolaminum тб 0,025 № 10. Внутрь по 1 тб
- Тропафен – Тропарphenum-ампулы по 0,02 г . Для п/к введения растворить перед употреблением.
- Дигидроэрготоксин- Dihydroergotoxinum- флаконы по 10 мл 0,1% раствора. Внутрь по 5-40 кап. 0,1% раствора
- Празозин- Prazosinum 0,005 тб, для приема внутрь
- Анаприлин-Anaprilinum 0,01 тб для приема внутрь
- Атенолол -Atenolol – тб по 0,1 г
- Бисопролол –Bisoprolol тб по 0,005. Внутрь по 1 тб.
- Карведилол – Carvedilol тб по 0,0125 г. Внутрь по 1 тб.

Заполнить таблицу

Липофильные β -адреноблокаторы	Гидрофильные β -адреноблокаторы	Амфотрофильные β -адреноблокаторы
лабеталол	атенолол	ацебутолол
метопролол	надолол	бисопролол
небиволол	соталол	пиндолол
окспренолол	талинолол	целипролол
пропранолол	эсмолол	
тимолол		
бетаксолол		
карведилол		