

Лекция №10

**Вещества, влияющие на
адренергические
синапсы.**

доц., к.вет.н. Попова О.С.

План лекции

- * 1. История открытия .
- * 2. Классификация ЛС.
- * 3. Механизм воздействия на адренорецепторы (АР).
- * 4. Характеристика ЛС

Литература

(кроме учебной литературы
каф.фармакологии и токсикологии):

- * **М.Д. Машковский. Лекарственные средства. - Москва: "Новая Волна" , 2019. 16 издание**
- * Д.А. Харкевич. Фармакология. - М. : Медицина, 2004. - 735 с.
- * Фармакология в схемах и рисунках. В. В. Годован. В 2-х томах Том 1, стр.224

Vita sine litteris mors est (Harvey).

Жизнь без наук – смерть.



- * Эфферентная иннервация включает вегетативные нервы (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы) и двигательные нервы скелетных мышц.
- * Вегетативную иннервацию в зависимости от медиатора, выделяющегося в синапсах, в основном подразделяют на холинергическую, или парасимпатическую (**медиатор - ацетилхолин**), и адренергическую, или симпатическую (**медиатор - норадреналин**).

Парасимпатический отдел

Симпатический отдел

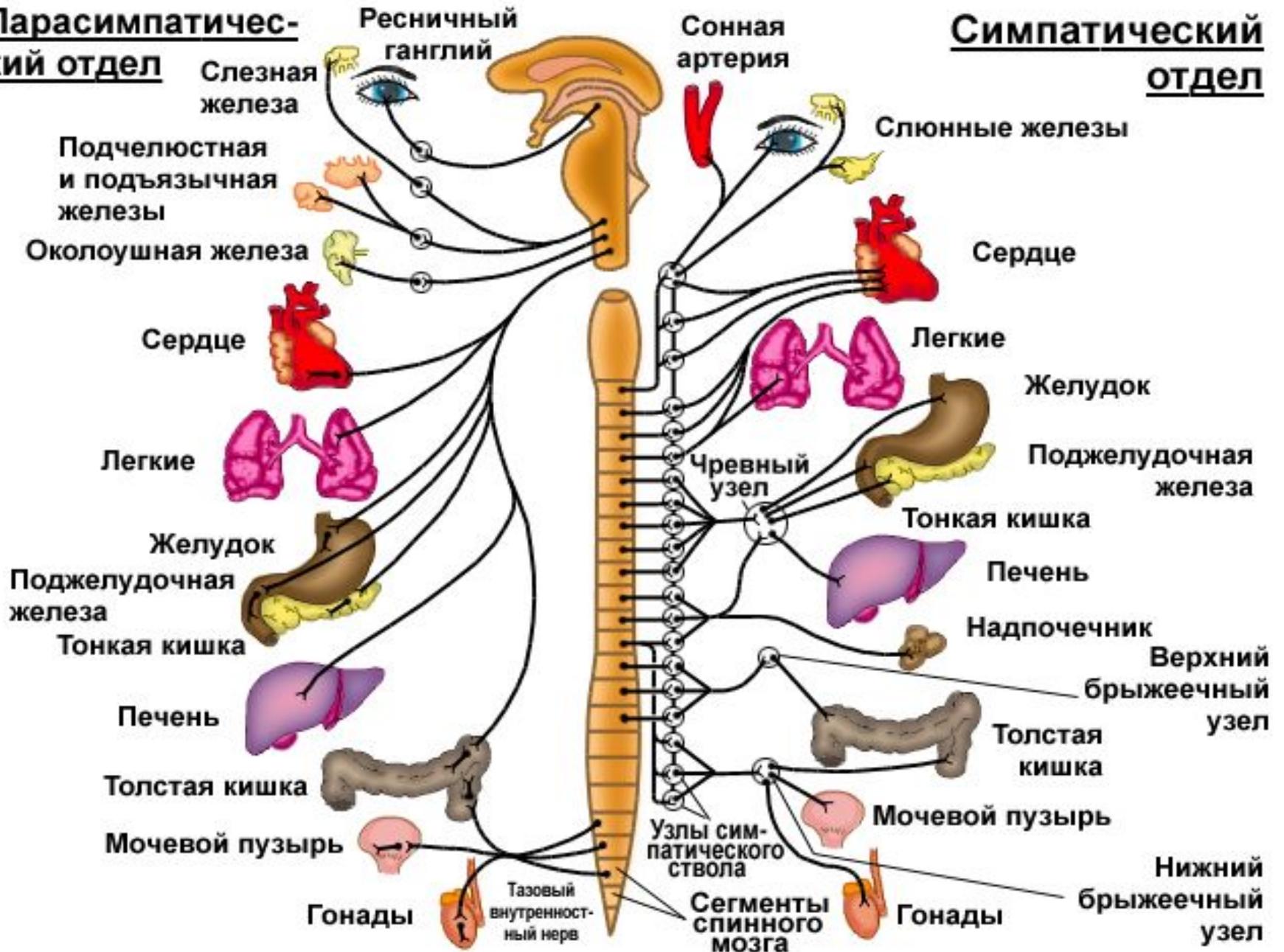
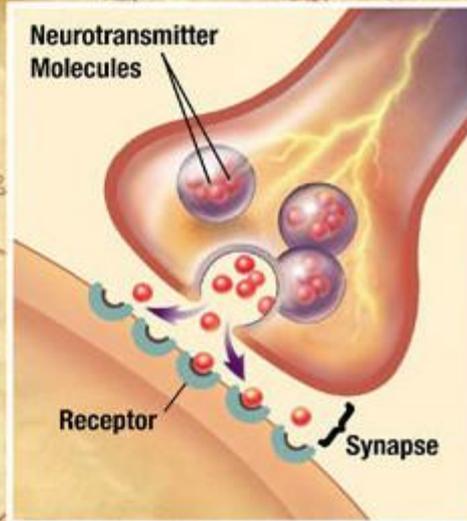
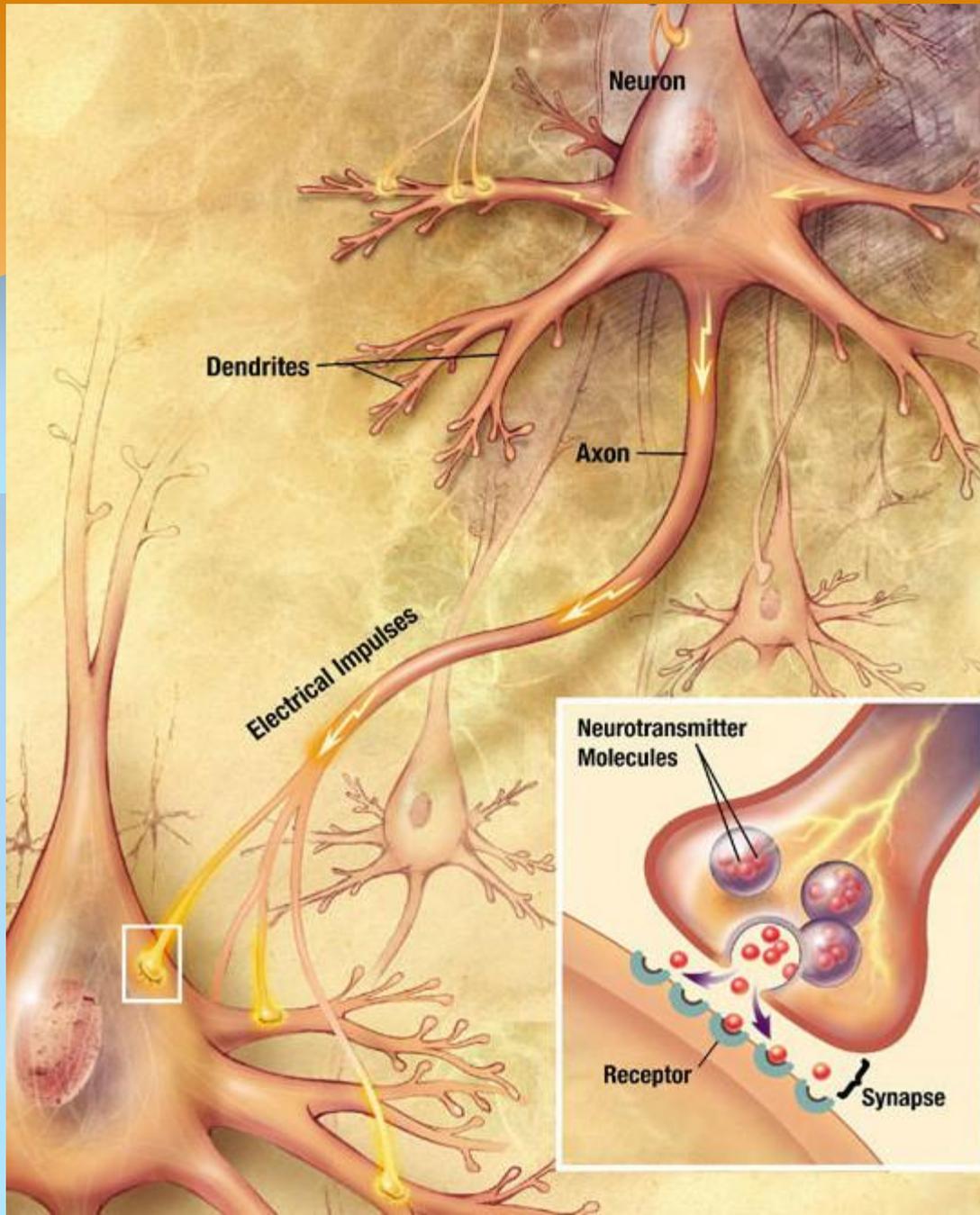


Схема процесса передачи нервного сигнала в химическом синапсе



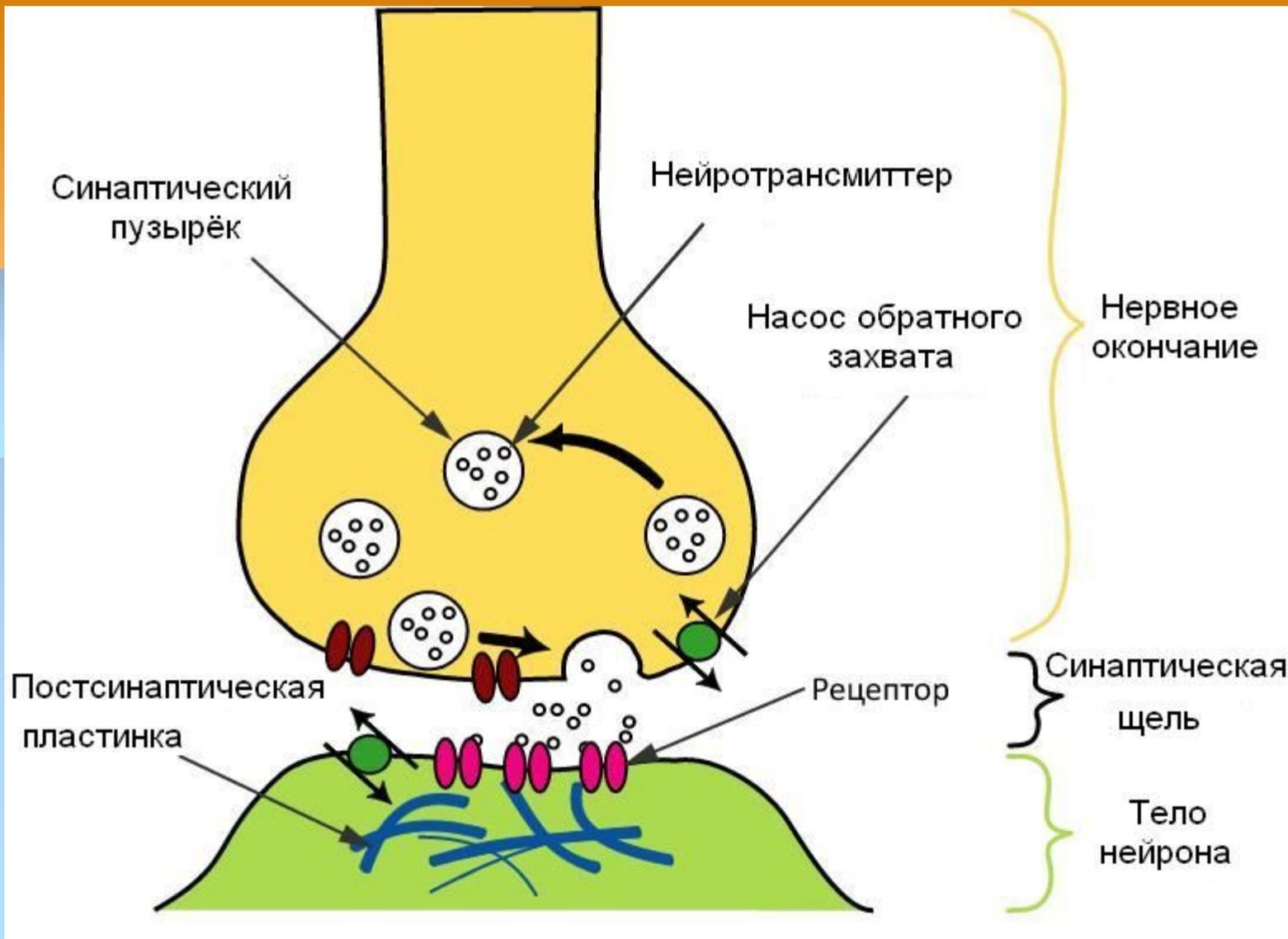
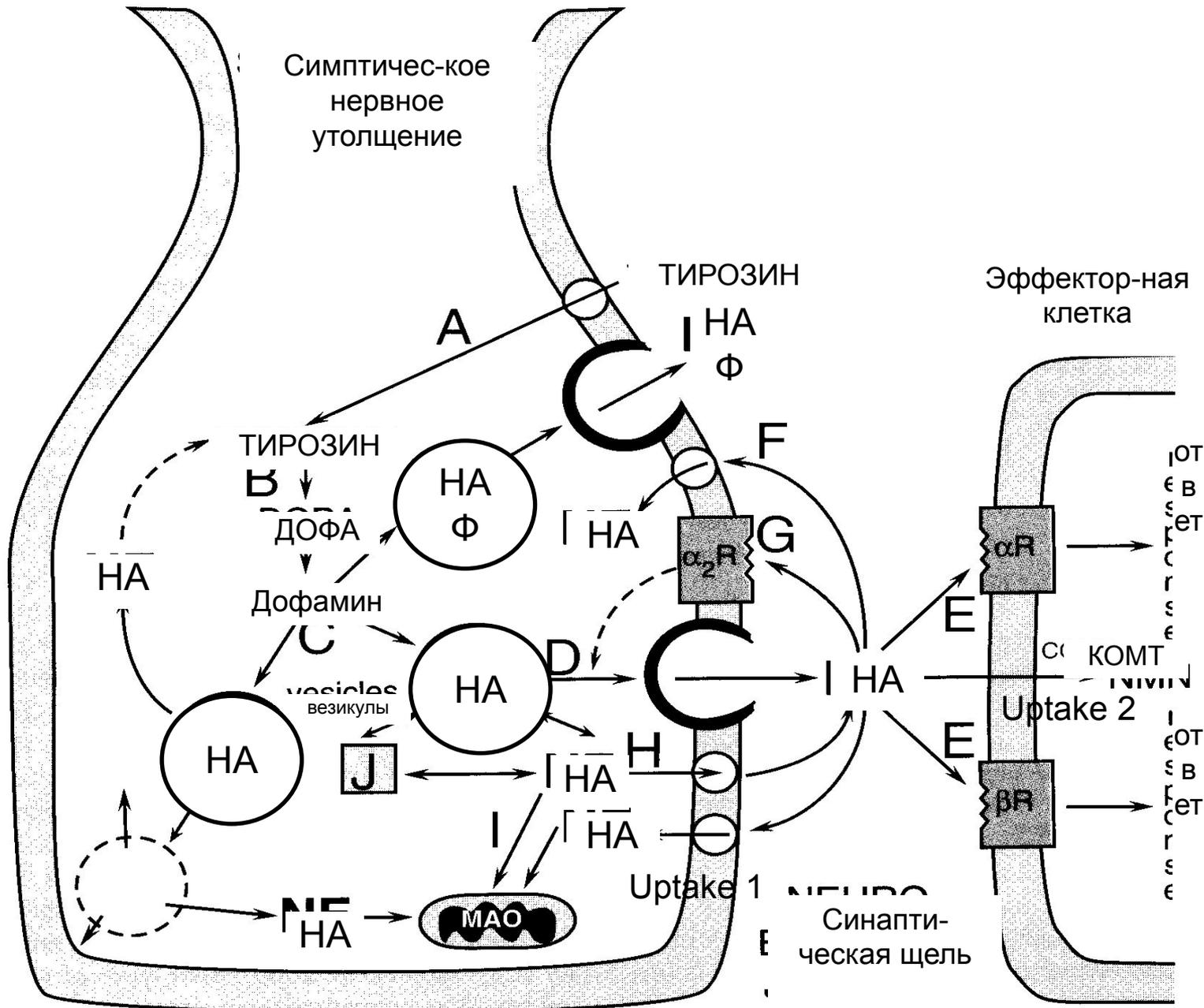


Схема процесса передачи нервного сигнала в химическом синапсе

**АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА – это вещества,
действующие на
адренореактивные структуры**



Адренергическая передача

* Инактивация медиатора

- * 80% выделившегося норадреналина подвергается обратному нейрональному захвату (uptake 1) пресинаптическим окончанием, где опять попадает в везикулы.
- * В цитоплазме нейронов также имеется фермент моноаминоксидаза (МАО), расщепляющий норадреналин (обр. оксиминдальная кислота).
- * Остальная часть норадреналина подвергается экстранейрональному захвату (uptake 2) и разрушается ферментом катехол-о-метилтрансферазой (КОМТ)

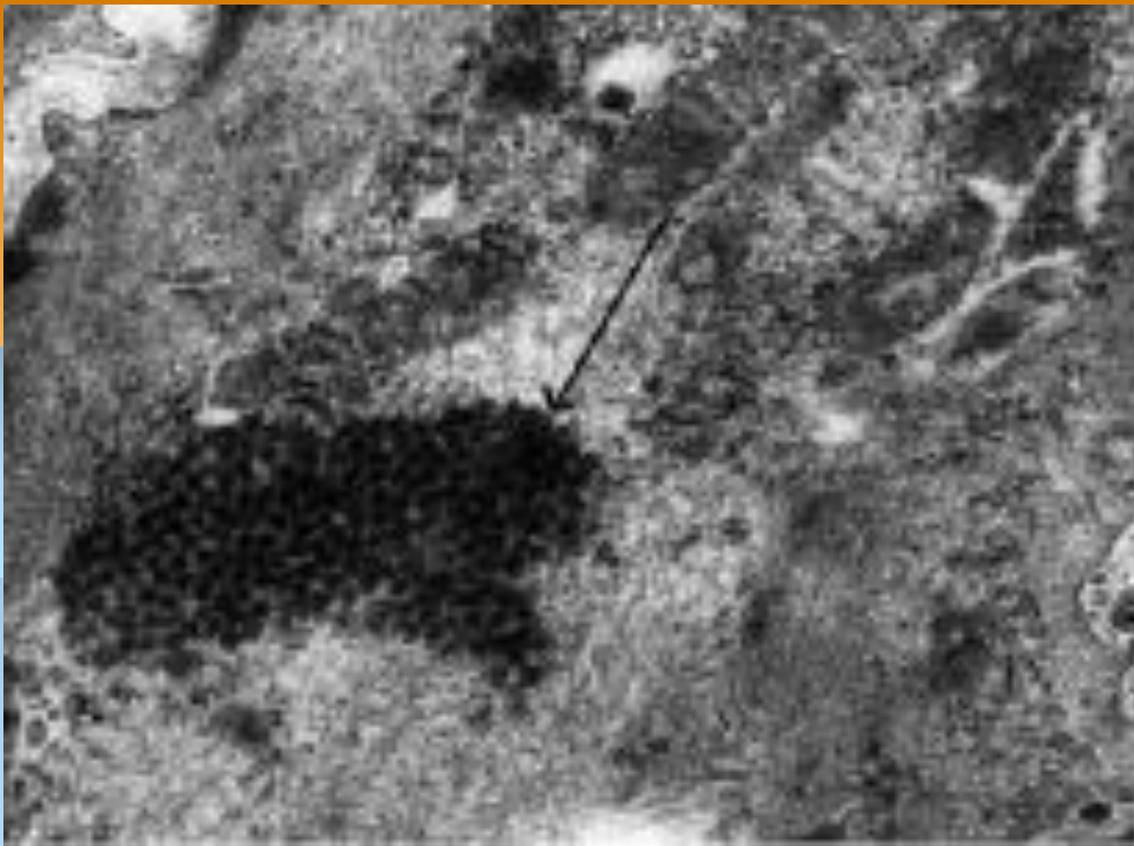


Рис. 1. Скопление адренергических пузырьков в гладких мышечных клетках артерии. Ув. 35 000

Классификация адренергических средств

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Прямого действия

Непрямого действия

α, β -адреномиметики

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

- Норадrenalина гидротартрат ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$)

α -адреномиметики

- Мезатон (α_1)

- Нафтизин (санорин), галазолин (α_2)

β -адреномиметики

- Изадрин (β_1, β_2)

- Добутамин (β_1)

-Салбутамол, тербуталин, фенотерол (β_2)

Симпатомиметики

- Эфедрин

- Фенамин

Классификация адренергических средств

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Прямого действия

α -адреноблокаторы

- Празозин (α_1)

- Фентоламин, тропafen,

дигидроэрготоксин (α_1, α_2)

- Тамсулозин (омник) (α_{1A})

- Теразозин, альфузозин (α_1)

β -адреноблокаторы

- Анаприлин (β_1, β_2)

- Метопролол, атенолол, талинолол

(β_1)

α, β -адреноблокаторы

- Лабеталол ($\alpha_1, \beta_1, \beta_2$)

Непрямого действия

Симпатолитики

- Октадин

- Резерпин

- Орнид

Типы адренергических рецепторов

Рецептор	Локализация
α_1	<u>Постсинаптически</u> , эффекторные клетки, в особенности гладкие мышцы
α_2	<u>Пресинаптическая</u> мембрана нервных окончаний, тромбоциты, липоциты, гладкие мышцы
β_1	<u>Постсинаптически</u> , эффекторные клетки, в особенности сердце; липоциты, мозг, ЮГА почек
β_2	<u>Пресинаптическая</u> мембрана нервных окончаний, <u>Постсинаптически</u> , эффекторные клетки, в особенности гладкие мышцы
β_3	<u>Постсинаптически</u> , эффекторные клетки, в особенности липоциты

Подтипы α -адренорецепторов:
 α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} and α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}

Расположение адренорецепторов

Орган	Рец	Эффекты при возбуждении
Сосуды почек и кожи	α_1, α_2	Сужение
Сосуды скелетных мышц, печени, коронарные	β_2	Расширение
Вены	α_{1A}	Сужение
Сердце	β_1	Тахикардия ↑ сократимости
Бронхи	β_2 α_1	Расширение Сужение
Глаз (круговая мышца)	α_1	Сокращение — мидриаз

Расположение адренорецепторов

Орган	Рец	Эффекты при возбуждении
ЖКТ: - гладкие мышцы - сфинктеры	$\alpha_{1'}$, $\alpha_{2'}$ β_2 α_1	↓ тонус, перистальтика Сужение сфинктеров
Предстательная железа, сфинктер мочевого пузыря	α_{1A}	Повышение тонуса гладких мышц, эякуляция, сокращение сфинктера
Почки (ЮГА)	β_1 β_2	↑ Секреции ренина
Капсула селезенки	α_1	Сокращение
Тромбоциты	α_1 β_2^1	↑ агрегации ↓ Агрегации
β -клетки ПЖЖ	α_1	↓ секреции инсулина
Депо гликогена	β_2	Гликогенолиз

Адреномиметики

АДРЕНАЛИН (Adrenalinum)

- * **Адреналин (эпинефрин)** — основной гормон мозгового вещества надпочечников, а также нейромедиатор. По химическому строению является катехоламином
- * Адреналин содержится в разных органах и тканях, в значительных количествах образуется в хромоаффинной ткани, особенно в мозговом веществе надпочечников.

* **Секреция адреналина резко повышается при стрессовых состояниях, пограничных ситуациях, ощущении опасности, при тревоге, страхе, при травмах, ожогах и шоковых состояниях. Действие адреналина связано с влиянием на α - и β -адренорецепторы и во многом совпадает с эффектами возбуждения симпатических нервных волокон.**

Показание к применению

- * Аллергические реакции немедленного типа (в том числе крапивница, ангионевротический шок, анафилактический шок), развивающиеся при применении ЛС, сывороток, переливании крови, употреблении пищевых продуктов (?), укусах насекомых или введении др. аллергенов

Показание к применению

- * бронхиальная астма (купирование приступа), бронхоспазм во время наркоза;
- * асистолия (в том числе на фоне остро развившейся атриовентрикулярной блокады III ст.); кровотечение из поверхностных сосудов кожи и слизистых оболочек (в том числе из десен),

* артериальная гипотензия,
не поддающаяся
воздействию адекватных
объёмов замещающих
жидкостей (в том числе
шок, травма, бактериемия,
операции на открытом
сердце, почечная
недостаточность

Противопоказания

* Гиперчувствительность,
Гипертрофическая
кардиомиопатия (ГОКМП),
феохромоцитома, артериальная
гипертензия, тахиаритмия,
ишемическая болезнь сердца
(ИБС), фибрилляция
желудочков, беременность,
период лактации.

АДРЕНАЛИН (Adrenalinum).

* Назначают наружно, подкожно, внутримышечно, иногда внутривенно, при остановке сердца внутрисердечно. Дозы (мл/кг) подкожно и внутримышечно (0,1%-го раствора): лошадям и крупному рогатому скоту 0,006—0,02, овцам 0,01—0,06, свиньям 0,007—0,04; внутривенно: лошадям и крупному рогатому скоту 0,002—0,006, овцам 0,004—0,02,

- * Собакам, кошкам при асистолии 0,05-0,5мг (0,5-5мл) 1:10000 раствора в/в, интратрахеально
- * При анафилаксии: 0,01-0,02 мг/кг в/в



ЭФЕДРИН (Ephedrinum)

* Суживает периферические сосуды, усиливает работу сердца, повышает артериальное давление, расслабляет мускулатуру бронхов и желудочно-кишечного тракта, тормозит перистальтику кишечника, расширяет зрачки и повышает уровень глюкозы в крови.

ЭФЕДРИН (Ephedrinum)

- * Возбуждает центральную нервную систему, повышает возбудимость дыхательного центра, расширяет сосуды сердца, повышает сократительную способность скелетных мышц.

ЭФЕДРИН (Ephedrinum)

- * Назначают подкожно и внутримышечно в дозах (мг/кг): лошадям и крупному рогатому скоту 0,1—1, овцам 0,4—2, свиньям
- * 0,3—1,14, собакам 1—3, курам 0,5—3; внутрь: собакам 2—5 мг 2—3 раза в день.

МЕЗАТОН (Mesatonum)

* **Мезатон- синтетический адреномиметический препарат.**

Является стимулятором α - адренорецепторов; мало влияет на β - рецепторы сердца. Вызывает сужение артериол и повышение артериального давления (с возможной рефлекторной брадикардией)

* По сравнению с норадреналином и адреналином повышает артериальное давление менее резко, но действует более длительно. Сердечный выброс под влиянием мезатона не увеличивается (может даже уменьшаться).

* В отличие от адреналина и норадреналина мезатон не является катехоламином, в связи с этим мезатон более стоек, оказывает более длительный эффект; эффективен при приеме внутрь (однако меньше, чем при парентеральном введении).

* **Применяют мезатон** для повышения артериального давления при коллапсе и гипотензии, связанных с понижением сосудистого тонуса (но не при первичной сердечной слабости), при подготовке к операциям и во время операций, при интоксикациях, инфекционных заболеваниях, гипотонической болезни; для сужения сосудов и уменьшения воспалительных явлений при вазомоторном и сенном насморке, конъюнктивитах и т. п.; как заменитель адреналина в растворах анестетиков; для расширения зрачка.

МЕЗАТОН (Mesatonum)



Дозы (мг/кг):
внутримышечно и
подкожно: лошадям
0,1—0,2, собакам 0,5—1;
внутривенно: лошадям
0,04—0,08, крупному
рогатому скоту
0,02—0,06, собакам
0,01—0,02. В
офтальмологии
применяют 0,25—1%-е
растворы.

НАФТИЗИН (Naphthyzinum)

- * Назначают местно в виде 0,05%-го и 0,1%-го раствора по 1—2 капли в носовой ход 2—4 раза в день. При кровотечениях тампоны, смоченные раствором, в носовой ход. При конъюнктивитах 1—2 капли 0,05%-го раствора.



Альбутерола сульфат

Albuterol sulfate

- * Является β_2 агонистом, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, матки и сосудов. Применяется для лечения собак и кошек с целью уменьшения бронхоспазма или облегчение кашля. Препарат можно назначать лошадям в качестве бронхолитического средства



- * Дозы: собакам перрорально 0,05 мг/кг каждые 8 часов
- * Для ингаляций 0,5 мл 0,5% р-ра,
- * Лошадям 8микрограмм перрорально каждые 12ч



- * Стимулирует β -адренорецепторы, находящиеся главным образом, в гладкой мускулатуре бронхов, сосудов и матки и вызывает их релаксацию.
- * Дозы: собакам, кошкам 0,01 мг/кг п/к каждые 4 часа, 0,03мг/кг перорально.

ДОБУТАМИН (Dobutaminum)

* является представителем избирательных стимуляторов β_1 - адренорецепторов миокарда и оказывает в связи с этим сильное инотропное влияние на сердечную мышцу. Он действует непосредственно на рецепторы и отличается этим от дофамина, оказывающего не прямое действие

ДОБУТАМИН (Dobutaminum)

- * Добутамина практически не влияет на адренорецепторы сосудов. Он мало влияет на автоматизм желудочков, обладает слабым хронотропным действием, в связи с чем при его применении меньше (по сравнению с другими катехоламинами) риск развития аритмий.

ДОБУТАМИН (Dobutaminum)

- * **Применяют добутамин** как кардиотоническое средство при необходимости кратковременно усилить сокращение миокарда: при декомпенсации сердечной деятельности, связанной с органическими заболеваниями сердца или с хирургическими вмешательствами на сердце.

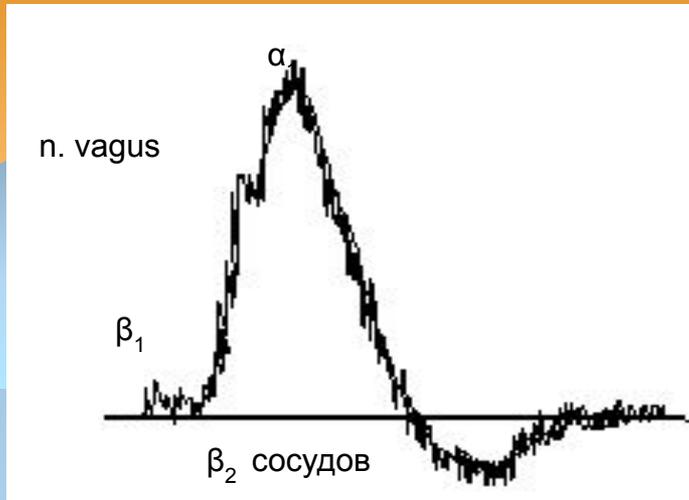
ДОБУТАМИН (Dobutaminum)



* Дозы собакам 5-20 мкг/кг/мин, специфических доз для кошек не определено.

* Лошадям 1-5 мкг/кг/мин

Влияние на системное артериальное давление (в/в): Фармакологические эффекты адреналина (эпинефрин)



1 фаза – стимуляция β_1 AP (сокращение желудочков)

2 фаза – влияние n. vagus

3 фаза – стимуляция α_1 AP
(вазоконстрикция)

4 фаза – активация β_2 AP сосудов
(вазодилатация)

Влияние на сердце:

Некоторое увеличение ЧСС (β_1 -активация)

Увеличение ударного выброса и МОК

Увеличение потребности в O_2

Эффекты на гладкую мускулатуру:

Расслабление бронхов(β_2)

Расслабление гладких мышц ЖКТ (α_2 - и β -AP активация)

Сокращение сфинктеров(α_1 -стимуляция),

Метаболические эффекты:

Гипергликемия (печеночный и мышечный гликогенолиз)

43 Угнетение секреции инсулина (α_1)

Повышение уровня свободных жирных кислот

Показания к применению адреномиметиков

α, β -адреномиметики

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

- * Анафилактический шок и др. аллергические реакции
- * Приступ бронхиальной астмы – для купирования
- * Гипогликемическая кома, вызванная противодиабетическими средствами
- * Для пролонгации действия местных анестетиков
- * Остановка сердца (внутрикардиально) и АВ-блок
- * Открытоугольная форма глаукомы

Побочные эффекты

- * Возбуждение, тремор, головная боль
- * Может провоцировать ишемию и инфаркт (\uparrow работы сердца)
- * Аритмии

Норадреналина гидротартрат (норэпинефрин) ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$)

- * Острое снижение АД (коллапс)

Побочные эффекты

- * Может провоцировать ишемию и инфаркт (\uparrow работы сердца)
- * Аритмии
- * Некроз при попадании во внесосудистое пространство

Показания к применению адреномиметиков

α -адреномиметики

Мезатон (α_1)

- * Острое снижение АД
- * Ринит
- * Для пролонгации действия местных анестетиков
- * Открытоугольная форма глаукомы
- * Нафтизин, галазолин (α_2)
- * Острый ринит
- * Операции в полости рта

β -адреномиметики

Изадрин (β_1, β_2)

- * Бронхоспазм
- * АВ-блок

Добутамин (β_1)

- * Нарушение сократительной функции миокарда

Салбутамол, тербуталин, фенотерол (β_2)

- * Бронхоспазм
- * 45 Сохранение беременности

Показания к применению симпатомиметиков

Симпатомиметики

Эфедрин (алкалоид эфедры)

- * Действует пресинаптически, способствует высвобождению НА
- * Лечение бронхиальной астмы
- * Ринит
- * Как прессорное средство при спинальной анестезии
- * Артериальная гипотензия
- * АВ-блок

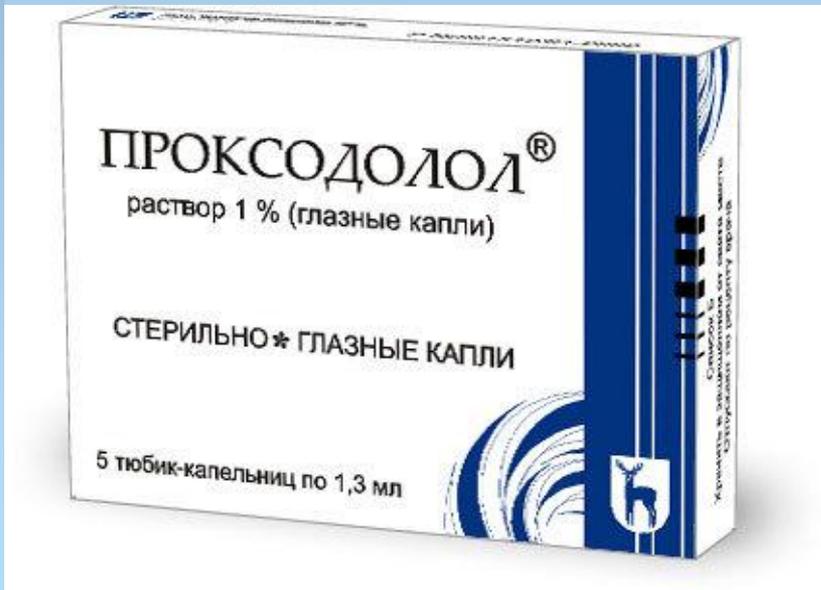
Побочные эффекты:

- * Сходны с адреналином
- * Возбуждение и возможность развития зависимости

Адреноблокаторы

ПРОКСОДОЛОЛ (Proxodololum)

* Оказывает антигипертензивное, антиишемическое и антиаритмическое действие. Эффективно снижает внутриглазное давление при глаукоме.



ПРОКСОДОЛОЛ (Proxodololum)



* Дозы внутрь, мг/кг:
лошадям, КРС –
0,2-0,3; овцам, козам,
свиньям – 0,3-0,5;
собакам, кроликам,
кошкам 0,6-0,7. В
качестве глазных
капель используют
1-2% растворы

Празозин (Prazosinum)

* Празозин является гипотензивным α - адреноблокирующим препаратом, применяемым при гипертонической болезни и застойной сердечной недостаточности. Особенностью празозина является его избирательное влияние на сосудистые постсинаптические α_1 - адренорецепторы, что отличает его от обычных α -адреноблокаторов, таких, как фентоламин, и других.

* **Применяют празозин** при разных формах артериальной гипертензии. Гипотензивное действие празозина усиливается при сочетании с тиазидными диуретиками, β - адреноблокаторами и другими антигипертензивными препаратами. В связи с уменьшением нагрузки на сердце используется также при лечении застойной сердечной недостаточности.

Празозин (Prazosinum)

* Дозы

- * Внутрь, мг/кг:
лошадям, крупному
рогатому скоту –
0,05-0,07; овцам,
козам, свиньям
0,07-0,09; собакам,
кроликам, кошкам
0,1-0,15



Показания к применению адrenoблокаторов

α -адrenoблокаторы

Празозин (α_1), фентоламин, тропafen (α_1, α_2)

- * Нарушение периферического кровообращения (болезнь Рейно, облитерирующий атеросклероз, эндартериит и т. д.)
- * Геморрагический и кардиогенный шок
- * Феохромоцитома
- * Артериальная гипертензия, в т.ч. гипертонические кризы

Теразозин, альфузазин (α_1)

- * Доброкач. гиперплазия предстательной железы

Тамсулозин (омник) (α_{1A})

- * Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- * Снижает тонус гладких мышц шейки мочевого пузыря, приводит к улучшению оттока мочи.

Показания к применению адrenoблокаторов

β -адrenoблокаторы

Анаприлин (β_1, β_2), метопролол, атенолол, талинолол (β_1)

- * ИБС
- * Артериальная гипертензия
- * Суправентрикулярные аритмии
- * Тахикардия
- * Аритмии, вызванные адреномиметиками и сердечными гликозидами
- * Глаукома

α, β -адrenoблокаторы

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

- * Артериальная гипертензия
- * Феохромоцитома

Показания к применению симпатолитиков

Симпатолитики (действуют пресинаптически)

Резерпин (алкалоид Раувольфии)

- * Ингибирует депонирование НА в везикулах, НА интенсивно разрушается МАО. Процесс протекает как в периферических, так и в центральных нейронах.
- * Лечение артериальной гипертензии

Побочные эффекты:

- * Седация
- * Депрессия, которая может повлечь самоубийство
- *⁵⁵ Диарея

Показания к применению симпатолитиков

Октадин (гуанетидин)

- * Ингибирует высвобождение НА из периферических нейронов. Вызывает выброс НА из везикул и его разрушение МАО, что вызывает опустошение депо медиатора.
- * Длительно лечение артериальной гипертензии
- * Глаукома

Побочные эффекты:

- * Ортостатическая гипотензия
- * Диарея
- * Отеки
- * Противопоказан больным, принимающим ингибиторы МАО