

«Адренергические средства»

■
доцент кафедры фармакологии
Д.М.Кадырова
2016-2017 уч. год

Адренергические синапсы широко представлены в ЦНС и периферической иннервации эффекторных органов.

Передача возбуждения в этих синапсах происходит при помощи медиатора норадреналина

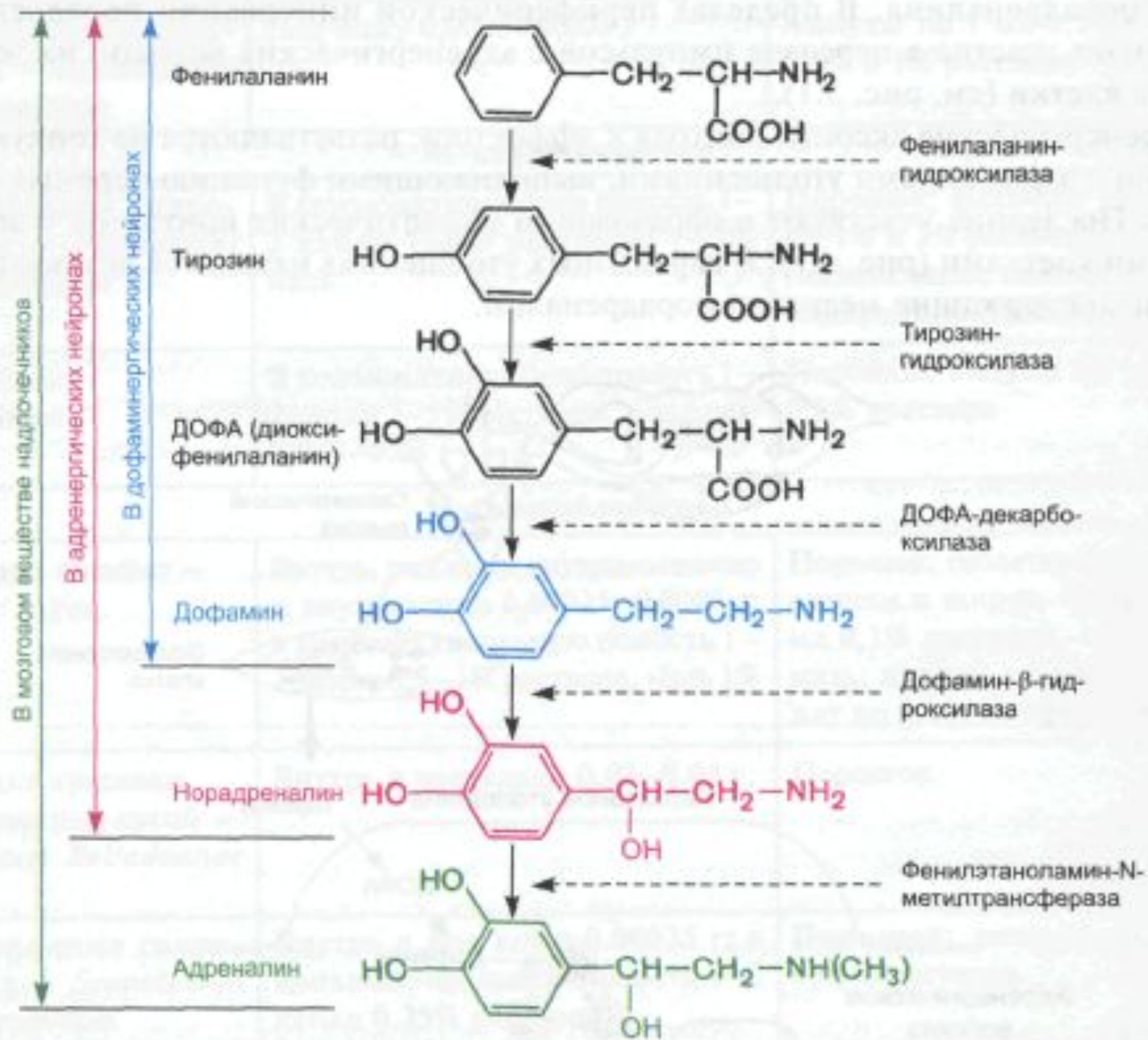






Схема 4.1. Пути биосинтеза дофамина, норадреналина и адреналина.



-  — холинергический нейрон
-  — адренергический нейрон
-  — свободный норадреналин
-  — норадреналин в везикулах

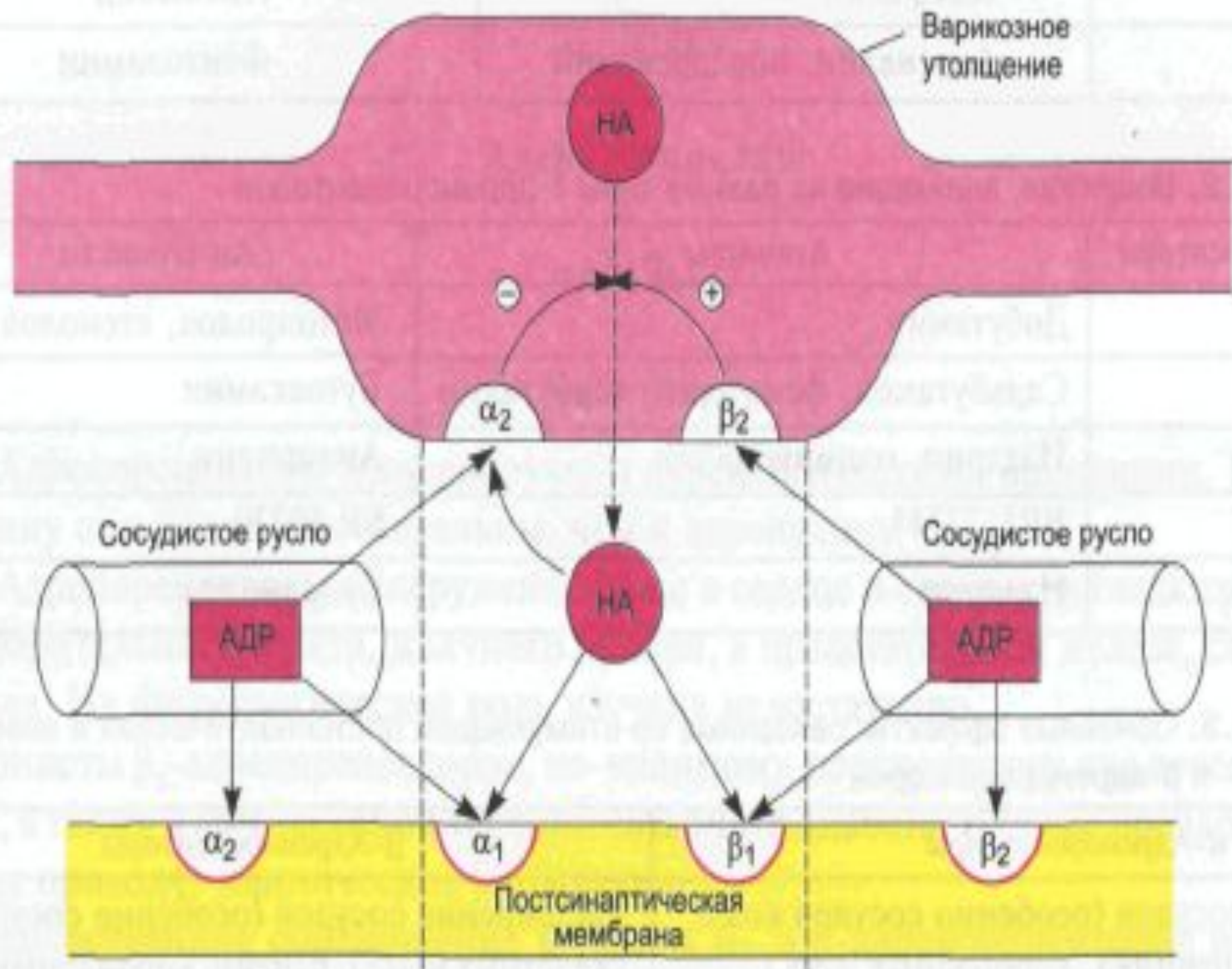


Рис. 4.2. Основная направленность действия норадреналина (НА) и адреналина (АДР) на пре-синаптические (α_2 , β_2) и постсинаптические (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) адренорецепторы. Плюс – стимулирующее действие; минус – угнетающее действие.

Локализация и физиологические эффекты α -адренорецепторов

| Органы и ткани | α - рецептор | Физиологический эффект |
|---|----------------------|------------------------------------|
| Кровеносные сосуды (кожи, слизистых, органов брюшной полости) | α_1, α_2 | Вазоконстрикция артерий и вен |
| Радиальная мышца радужки | α_1 | Мидриаз, ↓ внутриглазного давления |

| Органы и ткани | α - рецептор | Физиологический эффект |
|--------------------------------|---------------------|------------------------|
| Мышцы волосяных сосочков | α_1 | Сокращение |
| Капсула селезенки | α_1 | Сокращение |
| Сфинктеры ЖКТ | α_1 | Сокращение |
| Небеременная матка | α_1 | Сокращение |
| Печень | α_1 | Гликогенолиз |
| β - клетки островков | α_2 | ↓ секреции инсулина |

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ β - АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

| ОРГАНЫ И ТКАНИ | β – РЕЦЕПТОРОВ | ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ |
|----------------------|----------------------|---|
| СЕРДЦЕ | $\beta 1$ | УВЕЛИЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЦЕБИЕНИЙ, УСИЛЕНИЕ СОКРАТИМОСТИ И ПРОВОДИМОСТИ |
| КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ | $\beta 2$ | ВАЗОДИЛАТАЦИЯ |
| ПОЧКИ | $\beta 1 \beta 2$ | УСИЛЕНИЕ ВЫБРОСА РЕНИНА |
| ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА | $\beta 2$ | УСИЛЕНИЕ ВЫБРОСА ИНСУЛИНА |
| СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ | $\beta 2$ | ГЛИКОГЕНОЛИЗ |
| ЖИРОВАЯ ТКАНЬ | $\beta 3$ | УСИЛЕНИЕ ЛИПОЛИЗА |
| ЛЕГКИЕ И БРОНХИ | $\beta 2$ | БРОНХОДИЛАТАЦИЯ |
| МАТКА | $\beta 2$ | РАССЛАБЛЕНИЕ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН |

- **АДРЕНОМИМЕТИКИ** - вещества, стимулирующие адренорецепторы
- **АДРЕНОБЛОКАТОРЫ** – вещества, блокирующие адренорецепторы

Адренергические средства

I. ПОСТСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НЕПОСРЕДСТВЕННО НА АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ ПОСТСИНАПТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

А) АДРЕНОМИМЕТИКИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

- НОРАДРЕНАЛИНА ГИДРОТАРТРАТ
- АДРЕНАЛИНА ГИДРОХЛОРИД
- ИЗАДРИН

Б) АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- α – ФЕНТОЛАМИНА ГИДРОХЛОРИД
- β – ПРОПРАНОЛОЛ (АНАПРИЛИН)

II. ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

*А) АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ
(СИМПАТОМИМЕТИКИ)*

- ЭФЕДРИНА ГИДРОХЛОРИД

Б) СИМПАТОЛИТИКИ

- ОКТАДИН
- РЕЗЕРПИН

Адреномиметики прямого типа действия

Стимулирующие α и β –адренорецепторы

- Адреналина гидрохлорид (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3)-эпинефрин
- Норадrenalина гидротартрат (α_1 , α_2 , β_1 , β_3)-норэпинефрин

Стимулирующие преимущественно α -адренорецепторы

- Мезатон (α_1)-фенилэфрин
- Нафтизин (α_2)-нафазолин
- Галазолин (α_2)

*Стимулирующие преимущественно β
адренорецепторы*

Изадрин (β_1 и β_2)

Орципреналин (β_1 и β_2)

Добутамин (β_1)-добутрекс

Салбутамол (β_2)

Фенотерол (β_2)

Тербуталин (β_2)

Сальметерол (β_2)

Адреномиметики непрямого типа действия

(симпатомиметики)

Эфедрина гидрохлорид
(α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3)

Механизм действия

- β_1
- Стимулируют Gs-белки, связанные с аденилатциклазой,
- ↑ активность протеинкиназ,
- ↑ цАМФ,
- фосфорилируются Ca каналы мембран кардиомиоцитов,
- ↑ количество Ca в клетках

Механизм действия α_1

- Активируют Gq-белки, связанные с фосфолипазой C,
- гидролизуетя фосфотидинозитол 4,5-фосфат клеточных мембран,
 - взаимодействует с Ca каналов саркоплазматического ретикулума



- ↑ поступление Ca в цитоплазму

Адреналин

- Влияет на все гладкомышечные органы и обменные процессы.

Влияние на ССС

- ↑ силу и частоту сердечных сокращений
- вызывает кратковременную брадикардию
- ↑ ударный и минутный объем крови
- ↑ потребность миокарда в кислороде
- ↑ систолическое давление
- ↑ среднее артериальное давление

Прессорное действие сменяется небольшой гипотензией.

Адреналин

- ↑ Сосуды кишечника, кожи, почек.
- ↓ Скелетной мускулатуры, коронарные сосуды.
- ↑ Мышцы капсулы селезенки.
- ↑ Небеременной матки.
- ↑ Тонус сфинктеров ЖКТ.
- Вызывает спазм пиломоторов (“гусиная кожа”).

Адреналин

- ↑ Радиальные мышцы радужной оболочки глаза
- ↑ Суживает сосуды и ↓ секрецию внутриглазной жидкости.

Адреналин

- ↓ тонуса скелетной мускулатуры, коронарных сосудов
- ↓ тонуса гладкой мускулатуры бронхов
- ↓ тонуса гладких мышц кишечника и мочеточников

Адреналин

Влияние на обмен веществ

- ↑ Гликогенолиз
- ↑ Содержание в крови молочной кислоты, ионов калия
- ↑ Липолиз (СЖК)
- ↑ Йодсодержащих гормонов щитовидной железы
- ↑ Паратгормона

Адреналин - показания к применению

- анафилактический шок (↓ выделения БАВ)
- бронхиальная астма (купирование острых приступов)
- аллергические реакции на прием лекарств
- передозировка инсулина

Адреналин - показания к применению

- при шоке и коллапсе (иногда - в качестве прессорного вещества)
- как местное сосудосуживающее средство – добавляют к местноанестезирующим веществам для удлинения их действия

Адреналин - показания к применению

- для расширения зрачка и при открытоугольной форме глаукомы
- для устранения атриовентрикулярного блока
- остановка сердца (оживление здорового сердца при травмах)

Адреналин противопоказан при

- ИБС
- Аритмии
- Сердечной недостаточности
- Артериальной гипертензии
- Атеросклерозе
- Тиреотоксикозе
- Сахарном диабете
- Фторотановом наркозе

Норадреналин

- ↑ АД в 5-10 раз сильнее, чем адреналин
- Мало влияет на работу сердца
- Ударный объем возрастает, минутная объем не меняется
- Не ↑ потребность миокарда в кислороде
- Практически не влияет на тонус гладкой мускулатуры бронхов и содержание сахара в крови

Норадреналин

Применение

- Купирование сосудистого коллапса при

Хирургических вмешательствах

Травмах

Интоксикациях

Норадреналин

Противопоказан

- При коллапсе на фоне фторотанового наркоза из-за опасности аритмии
- При резко выраженном атеросклерозе

Мезатон

- Суживает периферические сосуды
- Вызывает рефлекторную брадикардию
- В отличие от норадреналина и адреналина
 - ↑ АД менее резко
 - действует более длительно

Показания к применению

Мезатон

- при понижении АД
- коллапс
- гипотензия во время операции
- интоксикации
- инфекционные заболевания
- местно при насморке, конъюнктивитах
- как заменитель адреналина в растворах анестетиков
- для расширения зрачка

Показания к применению Нафтизин, Галазолин

- **острые риниты**
- **воспаление гайморовых полостей**
- **остановка носовых кровотечений**
- **аллергические конъюнктивиты**
- **продлонгирование действия местных анестетиков**

Нафтизин, Галазолин

Противопоказаны при

- Артериальной гипертензии
- Тахикардии
- Атеросклерозе
- При длительном применении вызывают атрофию слизистой носа

Изадрин

Влияние на сердце

- ↑ Частоты сердечных сокращений
- ↑ Проводимости сердца
- ↑ Сократимости сердца
- ↑ Потребности миокарда в кислороде
- ↑ Систолическое АД
- ↓ Диастолическое
- ↓ Среднее АД

Влияние на β_2 – адренорецепторы средних и мелких бронхов

- ↓ расширяет бронхи
- ↑ дренажную функцию мерцательного эпителия
- ↑ образование сурфактанта в альвеолах легких

Изадрин

- ↓ выделение медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток, базофилов, лимфоцитов, альвеолярных макрофагов
- ↓ Фосфолипазу A2
- Нормализует проницаемость микрососудов легких

B2 – адреномиметические эффекты

- ↓ расслабляет матку
- ↑ гликогенолиз
- ↑ гликонеогенез
- ↑ секрецию инсулина

Применение Изадрина

- Выраженная брадикардия
- Атриовентрикулярная блокада
- Купирование приступов Морганьи-Адамса-Стокса
- Бронхиальная астма (купирование, приступов - ингаляции аэрозолей)
- Хроническая обструктивная болезнь легких

(изадрин – таблетки под язык)

Побочные эффекты

- Тремор
- ↑ Потребности миокарда в кислороде
- Аритмии
- Привыкание
- Деструкция мерцательного эпителия

Избирательные β_2 - адреномиметики

- Расширяют бронхи через 2-3 мин, действуют 4-6 часов.
- Слабее возбуждают ЦНС и сердце
- Ингибируют выделение медиаторов аллергии и воспаления
- Устойчивы к действию КОМТ

Применение

- Бронхиальная астма – купирование и предупреждение приступов
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Расслабление мускулатуры матки (токолитическое действие при угрозе выкидыша, преждевременных родах)

Побочные эффекты β_2 -адреномиметиков

- Тахикардия
- Нарушения метаболизма
- Тремор

β 1- адреномиметики (Добутамин)

- *↑ Силу сердечных сокращения, меньше влияет на частоту*
- *Улучшает кровоснабжение сердце, почек легких*
- *Снижает постнагрузку*
- *Уменьшает давление в малом круге кровообращения*

Добутамин

Применение

- Острая сердечная недостаточность
- После операций по поводу хирургической коррекции пороков сердца
- Инфаркт миокарда,
- Кардиогенный шок,
- Травмы, кровопотеря,
- Сепсис

Добутамин

Побочные эффекты

- Аритмии
- Тахикардия
- Тошнота, рвота
- Головная боль

Эфедрин

Механизм действия

- Вытесняет из пресинаптических образований норадреналин
- Оказывает непосредственное влияние на адренорецепторы
- Угнетает нейрональный захват норадреналина
- Фармакологические свойства его сходны с таковыми у адреналина

Показания к применению

Эфедрин

- для предупреждения приступов бронхиальной астмы
- для предупреждения падения АД при спинномозговой анестезии, сосудистый коллапс.
- местно - при ринитах
- при отравлениях снотворными и наркотическими средствами
- при нарколепсии
- в глазной практике для расширения зрачка

Эфедрин

Побочные эффекты

- Нервное возбуждение
- Бессоница
- Тремор
- Психическая зависимость
- Задержка мочи

АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- *α – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ*

α 1 ПРАЗОЗИН, ДОКСАЗОЗИН

α 1,, α2 ФЕНТОЛАМИН, ДИГИДРОЭРГОТАМИН

- *β– АДРЕНОБЛОКАТОРЫ*

β1, β2 ПРОПРАНОЛОЛ (АНАПРИЛИН), ОКСПРЕНОЛОЛ

β1 МЕТОПРОЛОЛ, АТЕНОЛОЛ, БИСОПРОЛОЛ

- *α И β – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ*

- ЛАБЕТОЛОЛ, КАРВЕДИЛОЛ

- *СИМПАТОЛИТИКИ*

- ОКТАДИН, РЕЗЕРПИН

Фентоламин

- ↓ Артерии
- ↓ Прекапиллярные сфинктеры
- ↓ Вены в больших дозах
- Оказывает миотропные спазмолитическое действие
- ↓ Выделение норадреналина в сосудодвигательном центре, угнетает сосудодвигательный центр
- ↓ АД кратковременно (блокада альфа – адренорецепторов пресинаптической мембраны приводит к ↑ выделение норадреналина)
- ↓ Периферическое сопротивление сосудов

Фентоламин

Показания к применению

- Купирование гипертензивных кризов
- Болезнь Рейно, облитерирующий эндоартерит
- Трофические язвы конечностей, отморжения,
- Диагностика феохромоцитомы
- Отек легких

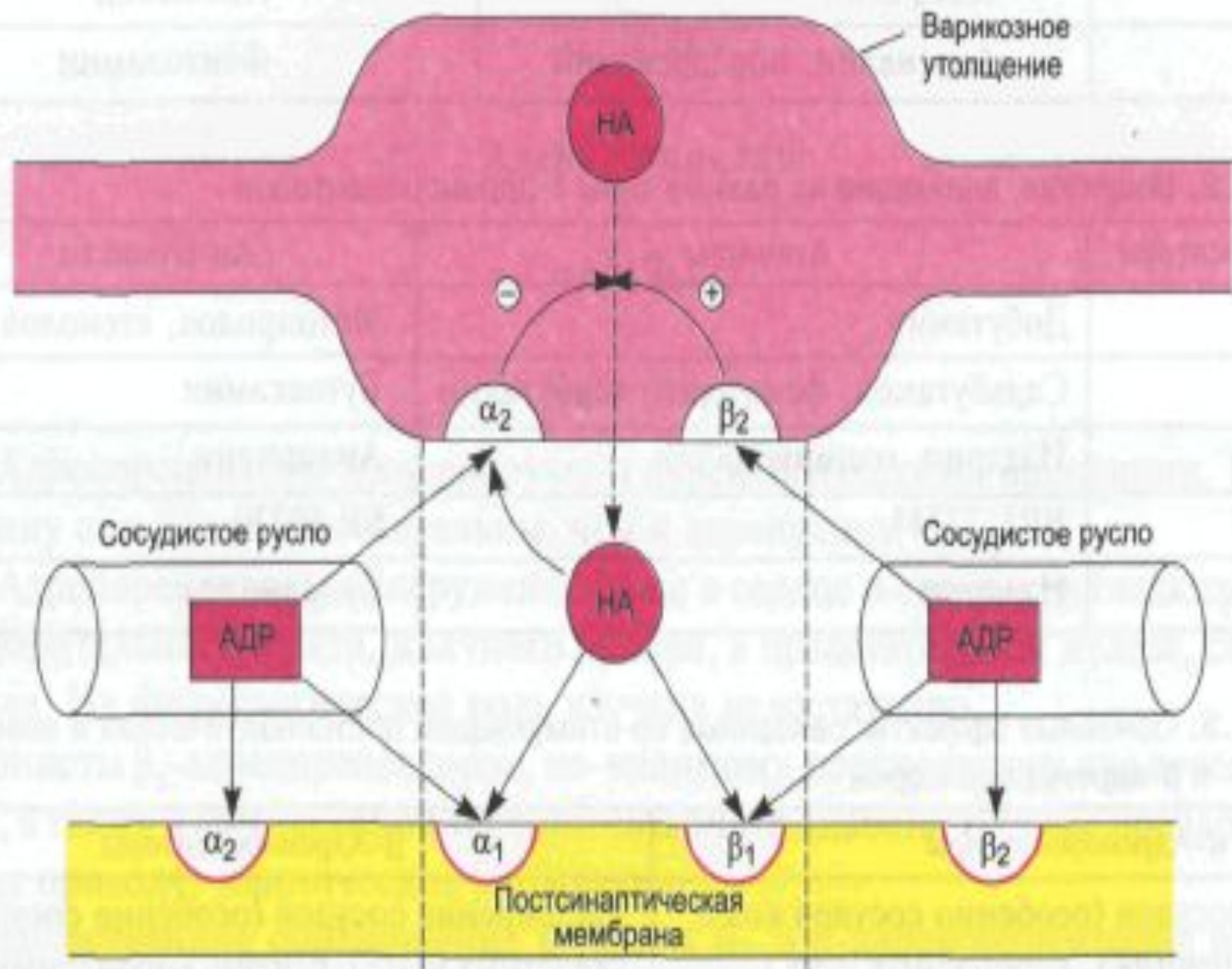


Рис. 4.2. Основная направленность действия норадреналина (НА) и адреналина (АДР) на пре-синаптические (α_2 , β_2) и постсинаптические (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) адренорецепторы. Плюс – стимулирующее действие; минус – угнетающее действие.

Фентоламин

Побочные эффекты

- ↑ Усиление саливации
- ↑ Секреторная деятельность ЖКТ
- Набухание слизистой носа
- Тахикардия
- Ортостатический коллапс

Празозин (селективный α -адреноблокатор)

- Блокирует постсинаптические α -адренорецепторы
- ↓ Фосфодиэстеразу, оказывает миотропный спазмолитический эффект
- ↓ Артерии, вены
- ↓ Преднагрузку и постнагрузку на сердце
- ↓ АД
- ↓ Периферическое сопротивление сосудов

Празозин

- ↓ Вязкость крови
- Улучшает микроциркуляцию
- Не влияет на функцию почек, электролитный метаболизм
- Не влияет на тонус бронхов
- ↓ Количество триглицеридов
- ↑ Соотношение ЛПВП к ЛВНП

Празозин

Применение

- Артериальная гипертензия
- Нарушения периферического кровообращения

Празозин

Побочные эффекты

- “Феномен первой дозы”
- Головокружение, головная боль
- Бессоница, слабость, утомляемость
- Запор, сухость во рту

Противопоказания

- Артериальная гипотензия
- Беременность
- Не рекомендуется детям до 12 лет

Доксазозин

- ↓ АД
- ↓ Содержание атерогенных фракций липопротеинов
- ↑ Количество липопротеинов высокой плотности
- ↓ Агрегация тромбоцитов
- ↓ Синтез коллагена в сосудистой стенке
- Отсутствие рефлексной тахикардии и эффекта первой дозы

Доксазозин

Применение

- Консервативная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

β адреноблокаторы

I. β_1 и β_2 – неселективные

II. β_1 – кардиоселективные

III. Препараты обладающие внутренней симпатомиметической активностью

IV. Мембраностабилизирующие

V. Растворимые в жирах

β – адреноблокаторы

Липофильные

- Пропранолол (анаприлин)
- Бисопролол
- Окспренолол
- Небиволол

Умеренно липофильные

- Метопролол

Гидрофильные

- Атенолол

β – адреноблокаторы

1. Длительного действия

- Атенолол, бисопролол

2. Средней продолжительности действия

- Пропранолол, метопролол

3. Короткого действия

- Окспренолол

БЕТА – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

| ПРЕПАРАТЫ | КАРДИО-СЕЛЕКТИВНОСТЬ | ЧАСТИЧНЫЙ АГОНИСТ | МЕМБРАНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ | РАСТВОРИМОСТЬ В ЛИПИДАХ | ВРЕМЯ ПОЛУ-ВЫВЕДЕНИЯ |
|----------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| ТАЛИНОЛОЛ (КОРДАНУМ) | + | + | + | + | =7 |
| МЕТОПРОЛОЛ (БЕТАЛОК) | + | - | ± | ++ | 3-4 |
| ОКСПРЕНОЛОЛ (ТРАЗИКОР) | - | ++ | + | ++ | 2 |
| ПИНДОЛОЛ (ВИСКЕН) | - | +++ | - | + | 3-4 |
| ПРОПРАНОЛОЛ (АНАПРИЛИН) | - | - | ++ | ++ | 3-6 |
| ТИМОЛОЛ (БЛОКАРДЕН) | - | ± | - | - | 4-5 |

Антиангинальное действие бета – адреноблокаторов

- уменьшают ЧСС
- снижают сократительную способность миокарда
- уменьшают потребность миокарда в кислороде (предохраняют высвобождение СЖК)
- нормализуют агрегацию тромбоцитов,
- перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированных участков

Антигипертензивное действие бета – адреноблокаторов

- снижение сократительной активности миокарда
- уменьшают сердечный выброс, МОК
- уменьшают секрецию ренина в почках
- повышают высвобождение простаглицинов
- понижают возбудимость ЦНС, способствуют действию катехоламинов на α -адренорецепторы тормозных структур гипоталамуса или продолговатого мозга

Антигипертензивное действие бета – адреноблокаторов

- уменьшают поступление симпатических импульсов на периферию
- Развивается брадикардия и снижение периферического сопротивления сосудов
- увеличивается чувствительность барорецепторов и АД снижается

Антиаритмическое действие бета – адреноблокаторов

- устраняют аритмогенные симпатические влияния на проводящую систему сердца
- понижают автоматизм и скорость возбуждения по атриовентрикулярному узлу
- увеличивают рефрактерный период
- влияют на мембранные калиевые каналы
- стабилизируют содержание ионов калия в миокарде

Бета-блокаторы при ХСН

- Урежают сердечные сокращения
- Обеспечивают полноценную диастолу
- Повышают сократимость миокарда и сердечный выброс
- Противоаритмическое и кардиопротективное влияния
- Тормозят продукцию ренина и активацию ангиотензина-2
- Малые дозы в комбинации с ИАПФ

Глаукома

Тимолол

- Торможение секреции внутриглазной жидкости
- Улучшение оттока внутриглазной жидкости
- Отсутствие влияния на величину зрачка

Побочные эффекты бета – адреноблокаторов

- **Брадикардия**
- **Спазм бронхов**
- **Похолодание конечностей с синдромом Рейно у больных с перемежающейся хромотой**
- **Уменьшают фильтрацию в клубочках (кроме надолола), возможна задержка жидкости**

Побочные эффекты бета – адреноблокаторов

- синдром отмены
- депрессию, бессонницу, галлюцинации (иногда препараты, растворимые в жирах при длительном применении)
- Уменьшают количество СЖК, но могут увеличить уровень триглицеридов и снизить уровень ЛПВП

Карведилол

↓ α_1 -адренорецепторов

↓ β_1 - β_2 -адренорецепторов,
потенциал зависимых кальциевых
каналов

- Антиоксидантное действие
- Кардиопротективное действие
- ↓ Апоптоз кардиомиоцитов
- Низкая биодоступность

Применение

- Артериальная гипертензия
- Стабильное стенокардия
- ХСН

Симпатолитики

- Истощают ресурсы норадреналина в адренергических нервных окончаниях

Резерпин

Механизм действия

- Нарушает депонирование норадреналина в везикулах
- В цитоплазме варикозного утолщения норадреналина дезаминируется
- Часть норадреналина выделяется из окончаний
- На нейрональный захват резерпин не влияет

Резерпин

- Истощает ресурсы норадреналина, дофамина, серотонина в ЦНС
- Оказывает слабое антипсихотическое действие
- Способствует развитию сна
- Усиливает действие снотворных наркотического типа, средств для наркоза
- Снижает активность ренина

Резерпин

- Расширяет преимущественно артерии
- Антигипертензивное действие наступает через 2-3 недели

Резерпин. Показания к применению

- Лечение мягкой и умеренной гипертензии
- Тиреотоксикоз

Резерпин. Побочные эффекты

- Брадикардия
- секреторной и двигательной активности ЖКТ
- Миоз
- Бронхоспазм
- Сонливость, кошмарные сновидения
- Нарушается дыхание носом
- Депрессия, экстрапирамидные расстройства

Резерпин. Противопоказания

- Депрессия
- Паркинсонизм
- Эпилепсия

Октадин

Механизм действия

- Включается в гранулы как ложный медиатор
- Норадреналин в цитоплазме подвергается окислительному дезаминированию
- Блокирует кальциевые каналы пресинаптической мембраны, нарушает выделение норадреналина в синаптическую щель

Октадин

- Расширяет резистивные артерии, емкостные вены
- Снижает АД по резко ортостатическому типу
- Гипотензивное действие достигает максимума через 7-15 дней

Октадин (показания к применению)

- Тяжелая артериальная гипертензия
- Глаукома

Октадин (побочные эффекты)

- Брадикардия
- моторики кишечника
- секреции пищеварительных желез
- Боли в околоушной железе
- Ортостатический коллапс
- Задержка жидкости в организме

Октадин (противопоказания)

- Феохромоцитома
- Язвенная болезнь желудка
- Тяжелая сердечная недостаточность
- Беременность