Адренергические средства

Лекция № 4

Профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии
Никитина Ирина Леонидовна

2020 г

План лекции

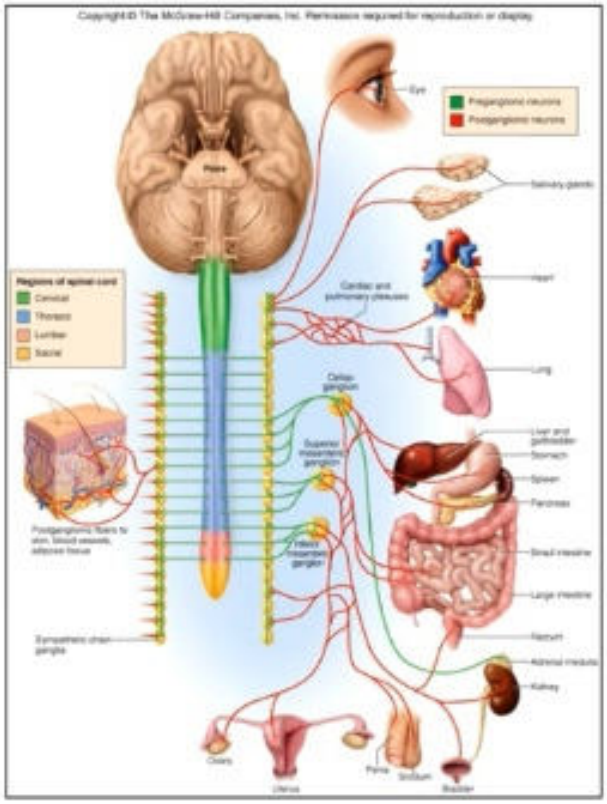
1. Строение симпатического отдела
2. Локализация адренергических синапсов
3. Типы / подтипы адренорецепторов и их функции
4. Классификация адренергических средств
5. Адреномиметики
6. Симпатомиметики
7. Адреноблокаторы
8. Симпатолитики

Адренергические средства

действующие на структуры, в которых медиаторами передачи являются эндогенные катехоламины:

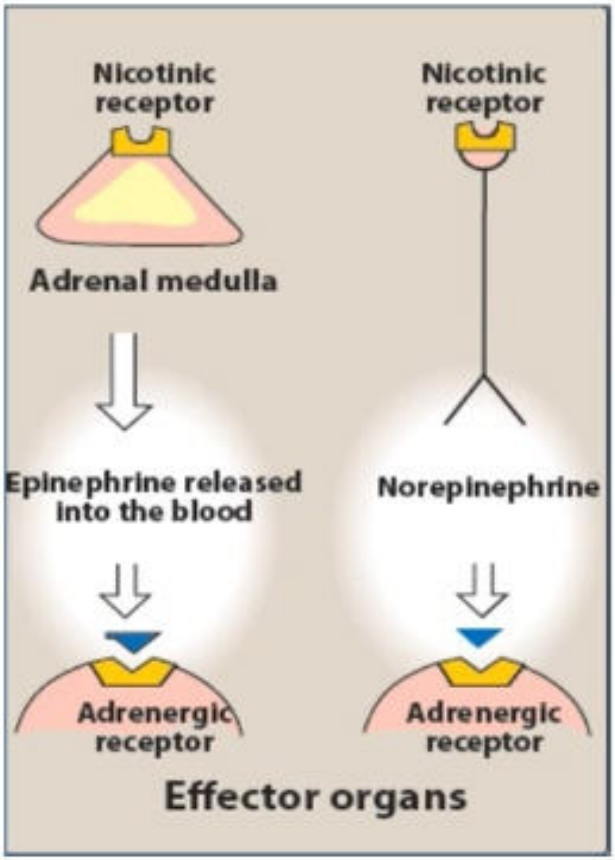
1. Норадреналин
2. Адреналин
3. Дофамин

Симпатический отдел ВНС (строение)



- Симпатические нервы состоят из коротких преганглионарных и длинных постганглионарных волокон, они образуют синаптический контакт в вегетативных ганглиях
- Центры преганглионарных волокон **находятся в боковых рогах грудного отдела спинного мозга (сегменты C8, Th — L3)**
- Ганглии (симпатические) образуют цепочку около позвоночника
- Симпатические преганглионарные волокна - холинергические, постганглионарные волокна — адренергические
- Есть исключения (см. дальше)

Мозговой слой надпочечников



- Эфферентные нервы мозгового слоя надпочечников не прерываются в вегетативных ганглиях и представляют собой преганглионарные холинергические волокна
- Хромаффинную ткань надпочечников рассматривают как аналог симпатических ганглиев, у которых редуцировались аксоны, а медиатор стал гормоном (70 — 90 % — адреналин, 10 — 30% — норадреналин)

Локализация адренергических синапсов

Локализация синапсов в ЦНС

- ЦНС:
  1) голубое пятно среднего мозга,
  2) мост,
  3) продолговатый мозг
  4) в симпатических ганглиях

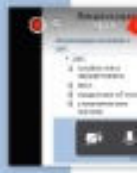
Локализация синапсов в других органах и тканях

- сердце;
- кровеносные сосуды;
- бронхи;
- кишечник;
- матка

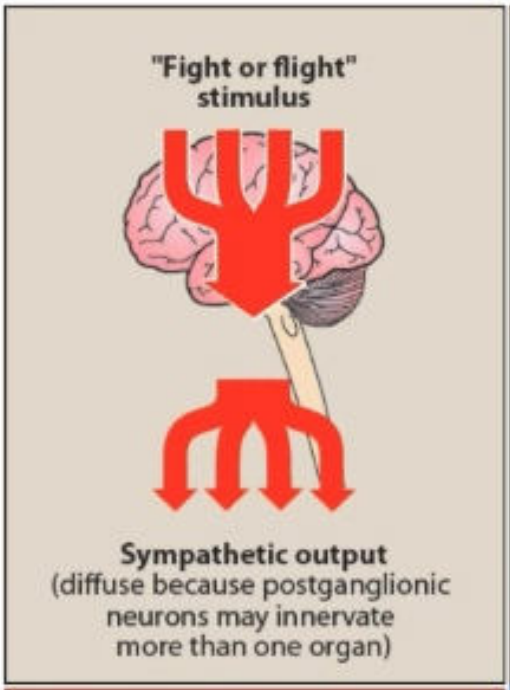
Главным медиатором на периферии является норадреналин, в ЦНС – дофамин

Адреналин синтезируется преимущественно в клетках надпочечников

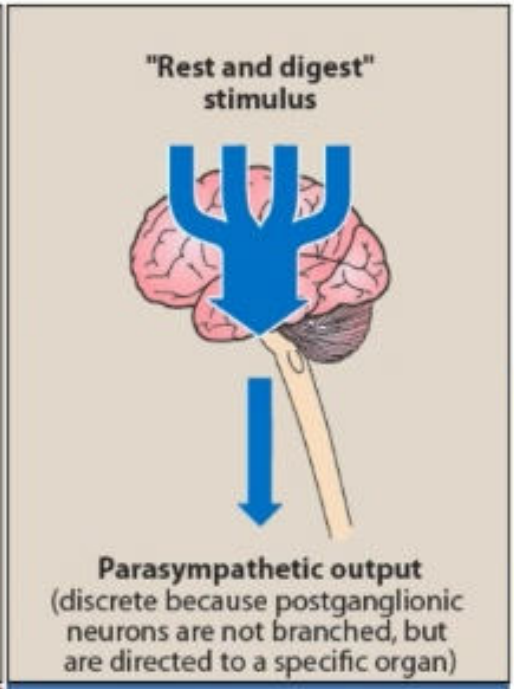
Большинство адренергических нейронов производят норадреналин



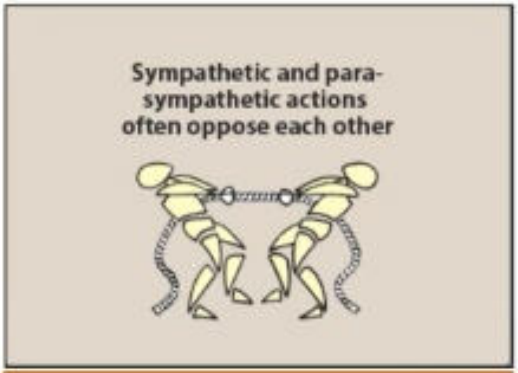
Двойственная регуляция внутренних органов



Стимулы борьбы или полета

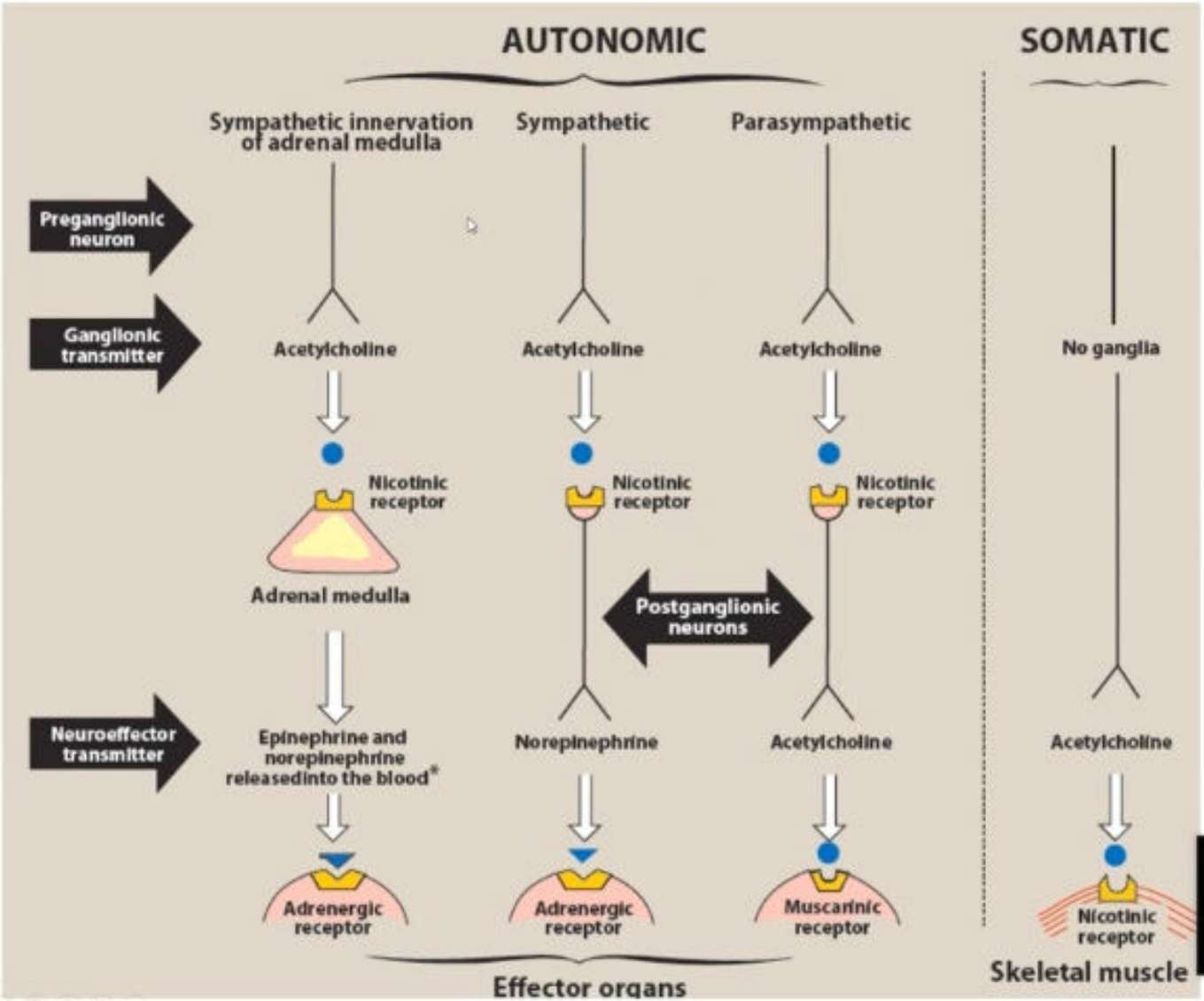


Стимулы отдыха и пищеварения



Симпатические и парасимпатические эффекты противоположны по направленности

Figure 3.4
Sympathetic and parasympat
actions are elicited by differe
stimuli.


AUTONOMIC
SOMATIC
Sympathetic innervation of adrenal medulla
Sympathetic
Parasympathetic
Preganglionic neuron
Ganglionic transmitter
Acetylcholine
Acetylcholine
Acetylcholine
No ganglia
Nicotinic receptor
Nicotinic receptor
Nicotinic receptor
Adrenal medulla
Postganglionic neurons
Neuroeffector transmitter
Epinephrine and norepinephrine releasedinto the blood*
Norepinephrine
Acetylcholine
Acetylcholine
Adrenergic receptor
Adrenergic receptor
Muscarinic receptor
Nicotinic receptor
Effector organs
Skeletal muscle

Адренергический синапс (особенность)

Адренергические аксоны, подходят к эффектору,
разветвляются на тонкую сеть волокон с варикозными утолщениями,
выполняющими функцию нервных окончаний
Они образуют синаптические контакты с клетками эффекторных органо
Это их особенность !!!

Схема адренергического синапса

Гранулы

НА + АТФ
+ хромогранин
+ ферменты +
нейропептиды
(энкефалины,
нейропептид
Y)

Синаптические пузырьки

Тирозин

печень

Фенилаланин

предшественник

ДОФА

Дофамин

РЕЗЕРПИН

НА

МАО

Метаболиты

Ca^{2+}

НА

НА

α_2

β_2

Варикозное утолщение

Кровеносный сосуд

Адр НА

НА

Адр

Кровеносный сосуд

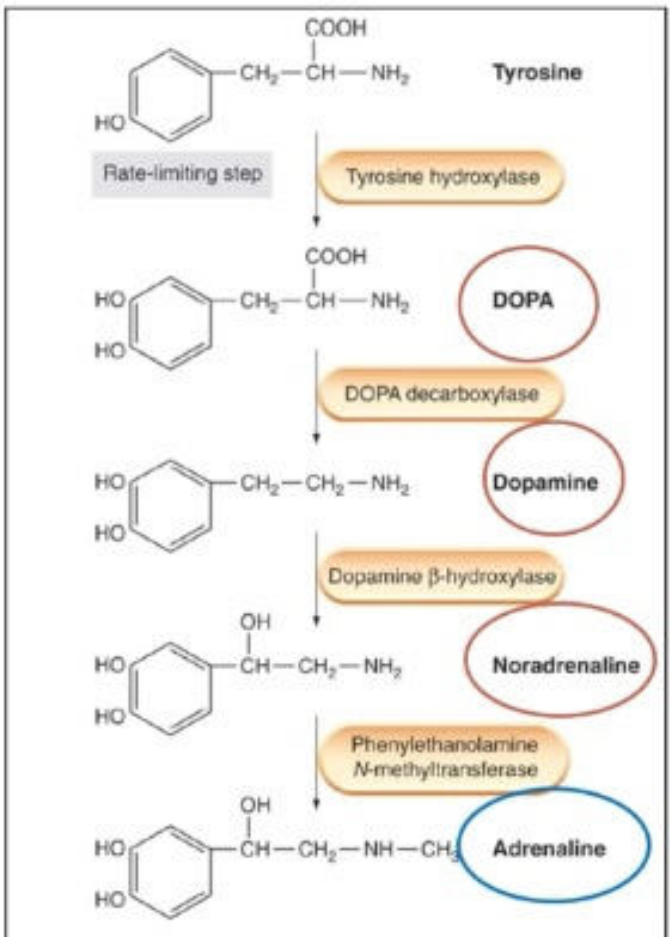
Метаболиты

КОМТ

α_2 α_1 β_1 β_2

Адр - адреналин; НА - норадреналин; ДОФА - диоксифенилалнин; МАО - моноаминоксидаза; КОМТ - катехолО-метилтрансфераза;
1 - транспортная система мембран везикул; 2 - система обратного нейронального захвата

Этапы синтеза адреналина



- Превращение фенилаланина в тирозин является неспецифическим процессом и происходит в печени
- Обе аминокислоты в большом количестве содержатся в твороге, сыре, шоколаде, бобовых.

Инактивация норадреналина

- ***Нейрональный захват (захват-1)*** — активный транспорт вначале через пресинаптическую мембрану – **80%;**
  (сопряжен с выходом Na+), а затем через мембрану гранул под влиянием АТФ-зависимой протонной транслоказы (при входе в гранулы одной молекулы норадреналина в цитоплазму выходят 2 Н+)
- ***Экстранейрональный захват (захват-2)*** нейроглией, фибробластами, миокардом, эндотелием и гладкими мышцами сосудов ***– 10%.***
- ***Инактивация ферментами – 10%*** ***(оксил. дезаминирование)***

ферменты

Моноаминоксидаза (МАО)
(в пресинаптической мембране на внешней мембране митохондрий и в гранулах)

Катехол-О-метилтрансфераза (КОМ
(в клетках эффекторах)

Адренорецепторы

(метаботропные рецепторы - сопряжены с системой вторичных мессенджеров)

Постсинаптические

- β 3
- β 1
- β 2
- α 1
  - α 1A
  - α 1B
  - α 1C

Пресинаптические

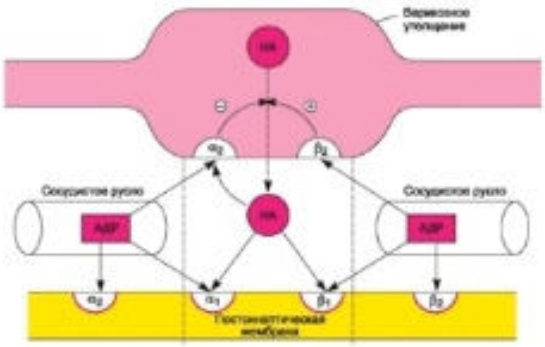
«-» обратной связи

- α 2
  - α 2A
  - α 2B
  - α 2C

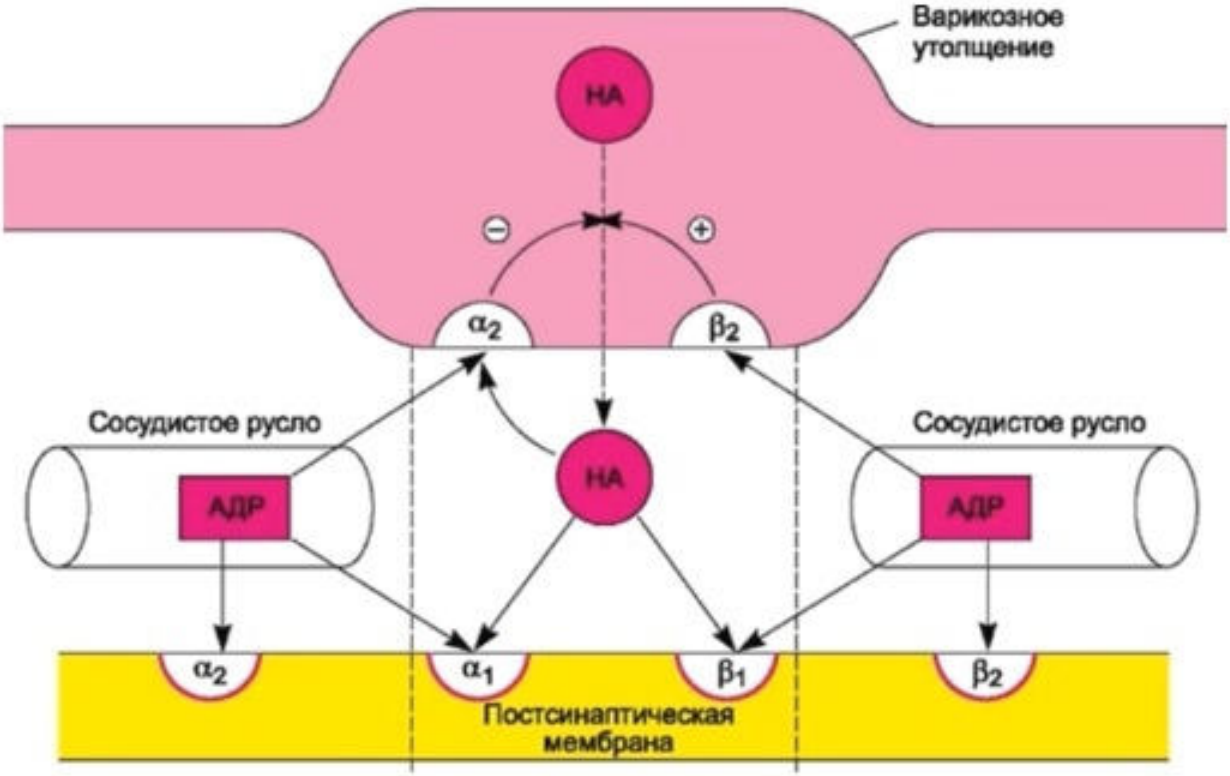
«+» обратной связи

- β 2

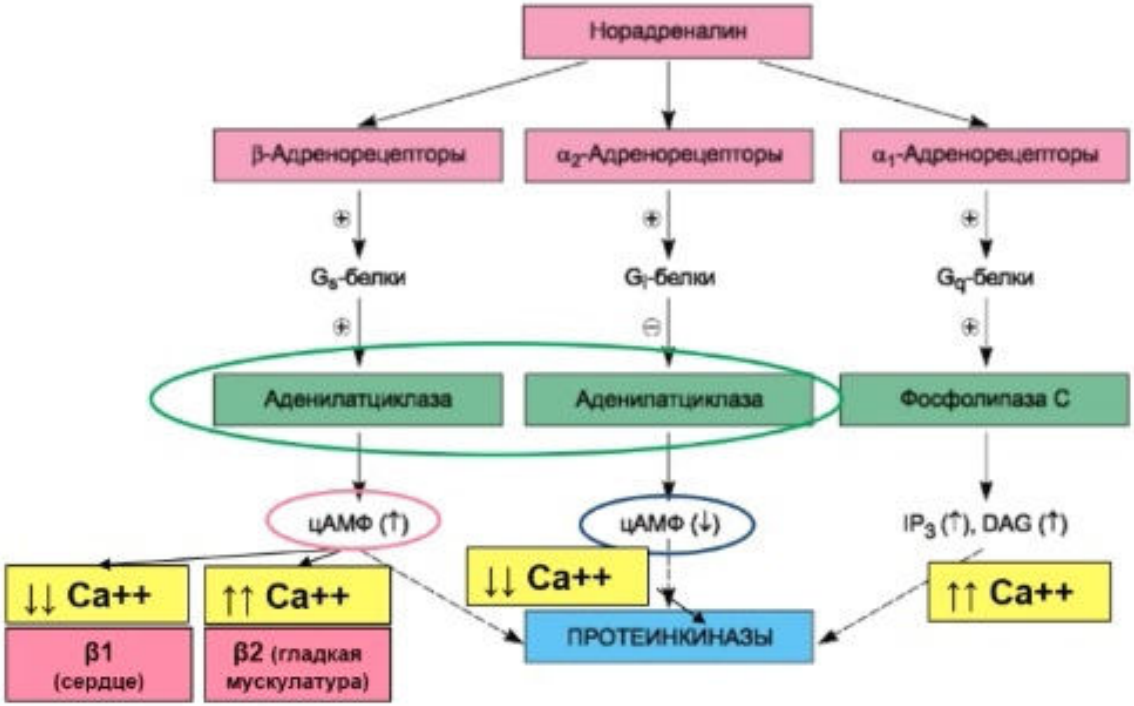
Внесинаптические



Локализация адренорецепторов



Пути сопряжения с эффектором разных подтипов адренорецепторов



IP_3 - инозитол 1,4,5-трифосфат, DAG - диацилглицерол, ↓, - снижение концентрации, ↑ повышение концентрации

(Фармакология: учебник. Харкевич Д.А. 11-е изд., испр. и доп. 2013. - 760 с. :ил.)

Эффекты возбуждения α- адренорецепторов

- **α1 – адренорецепторы (постсинаптические):**
  - расширение зрачков (сокращение радиальной мышцы радужки) – **мидриз**; греч. *amydros* —темный, неясный);
  - ↑ **тонуса и сократительной** активности миометрия
  - **эякуляция** (семенные пузырьки, семявыводящие протоки)
  - **сужение сосудов** кожи, слизистых оболочек, органов пищеварения, почек и головного мозга;
  - **сокращение капсулы селезенки** с выбросом депонированной крови;
  - **сокращение сфинктеров** пищеварительного тракта, мочевого пузыря, уретры и предстательной железы;
  - **гликогенолиз** в клетках печени
  - ↓ моторики и тонуса желудка и кишечника

Эффекты возбуждения β-адренорецепторов

- **β1-адренорецепторы (постсинаптические):**
  - стимуляция деятельности сердца:
    1) ↑ силы сокращений;
    2) ↑ потребности в O_2;
    3) ↑ ЧСС ;
    4) ↑ автоматизма AV-узла и волокон Пуркинье;
    5) облегчение AV проводимости;
  - ослабление моторики кишечника;
  - ↑ секреции **ренина** ЮГ- клетками почек;
  - цАМФ-зависимый **липолиз** в жировых депо

Эффекты возбуждения β-адренорецепторов

- **β2-адренорецепторы (пост- и внесинаптические):**
  - **расширение сосудов** сердца, легких и скелетных мышц;
  - ↓ **АД**;
  - **расширение бронхов** и ↓ секреции бронхиальных желез;
  - ↓ **моторики** желудка и кишечника;
  - **расслабление желчного пузыря, детрузора мочевого пузыря, беременной и небеременной матки, цилиарных мышц;**
  - **гипергликемия** (↑ гликогенолиза и гликонеогенеза в печени, гликогенолиза в скелетных мышцах);
  - ↑ **секреции инсулина**
  - **тремор** (сокращение скелетной мускулатуры)

Эффекты возбуждения β-адренорецепторов

- **β2-адренорецепторы (пресинаптические):**
  - «+» обратная связь, ↑ выделение НА при его дефиците в синаптической щели

- **β3-адренорецепторы (жировые клетки, кардиомиоциты):**
  - ↑ Липолиз и темогенез жировой ткани
  - ↓ силу сокращений желудочков сердца

β3 обнаружены также в сердце и сосудах, в гладких мышцах ЖКТ, желчного пузы
в предстательной железе, скелетных мышцах. Их физиологическая роль изучена
недостаточно

От чего зависит суммарный эффект ткани/ органа

Количественное соотношение в тканях α- и β-адренорецепторов различно

α – рецепторы преобладают

- в сосудах:
  - кожи
  - почек
  - и кишечника
- сфинктерах ЖКТ
- трабекулах селезенки

β – рецепторы преобладают

- в сосудах:
  - скелетных мышц
- сердце
- мышцах бронхов

Суммарный эффект раздражения адренергических (симпатических) нервов, а также реакция на адреномиметики зависит от локализации и соотношения α- и β-адренорецепторов в ткани/органе

Средства, действующие на адренергические синапсы

I. Средства, стимулирующие адренергические синапсы:

1. **Адреномиметики** - средства, непосредственно стимулирующие адренорецепторы:
   1) α-***адреномиметики*** (преимущественно стимулирующие α-а/р);
   2) β-***адреномиметики*** (преимущественно стимулирующие β - а/р);
   3) α-, β-***адреномиметики*** (стимулирующие α - и β-а/р).
2. **Симпатомиметики** (адреномиметики непрямого действия) - средства, которые ↑выделение НА.

II. Средства, блокирующие адренергические синапсы:

1. **Адреноблокаторы**
   1) **Блокаторы α-адренорецепторов (α-адреноблокаторы)**
   2) **Блокаторы β-адренорецепторов (β-адреноблокаторы).**
   3) **Блокаторы α-, β -адренорецепторов (α-, β-адреноблокаторы)**
2. **Симпатолитики**

Адреномиметики

- Прямого действия - агонисты α- и β - а/р
- Непрямого действия - симпатомиметики

1. ***α-адреномиметики***
   - α1-адреномиметики – фенилэфрин
   - α 2-адреномиметики – ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин, клонидин, гуанфацин, метилдопа, тизанидин
2. **β-адреномиметики**
   1. β1-адреномиметики – добутамин, дофамин*
   2. β2-адреномиметики - салбутамол, фенотерол, гексопреналин, салметерол, формотерол , кленбутерол
   3. β1-, β2-адреномиметики – орципреналин, изадрин
3. **α-, β-адреномиметики**
   1. β1-, β2-, α1- и α2 - эпинефрин
   2. β1-, α1- и α2 - норэпинефрин
4. **Симпатомиметики - адреномиметики непрямого действия**
   1. эфедрин

α,β - агонист - Адреналин (прямой агонист)

- в малых дозах ↑ только β-адренорецепторы,
  в больших - ↑ α- и β- а/р (наиболее чувствительны β2)

Местные эффекты:

1. спазм сосудов кожи и слизистых оболочек;
2. мидриаз (сокращается радиальная мышца радужки);
3. ↓ внутриглазное давление.

Применение

- Пролонгирование действия местных анестетиков и ↓ их резорбтивных эффектов (адреналина дипивалат)
- Открытоугольная форма глаукомы (1 – 2% р-р)
- Остановка кровотечения из раны (тампоны с адреналином)

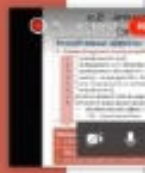
α,β - агонист Адреналин (эпинефрин)

Резорбтивные эффекты:

1. Сердце (кардиостимулирующий эффект):
   1. ↑ автоматизм (SA-узел)
   2. ↑ возбудимость [«+» батмотропный эффект]
   3. ↑ проводимость (AV-узел) [«+» дромотропный эффект]
   4. ↑ частоты - тахикардия (SA + AV) [«+» хронотропный эффект]
   5. ↑силы сокращения [«+» инотропный эффект]
   6. ↑ потребление O_2
   7. систола становится более энергичной и короткой
   8. Улучшается коронарный кровоток:
      - Метаболический эффект (↑ аденозина в коронарах)
      - ↑ β2 – адренорецепторы
      - Удлинение диастолы → ↑ кровенаполнения

Нежелательные побочные эффекты:

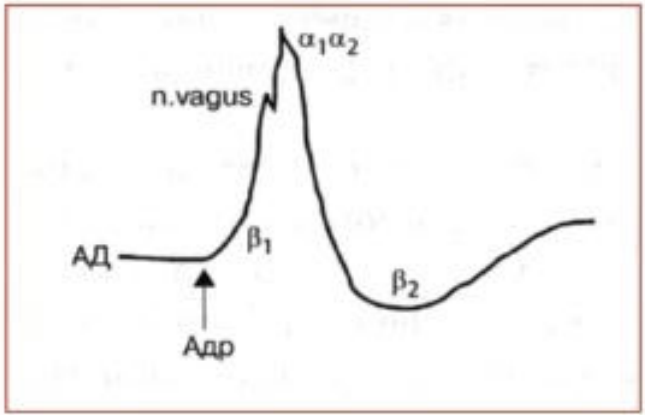
- ↓ КПД (минутный V крови/потребление O_2)
- быстро истощает функциональный и метаболический резервы сердца, - СТЕНОКАРДИЯ
- аритмогенное действие (политопные экстрасистолы, фибриляция)

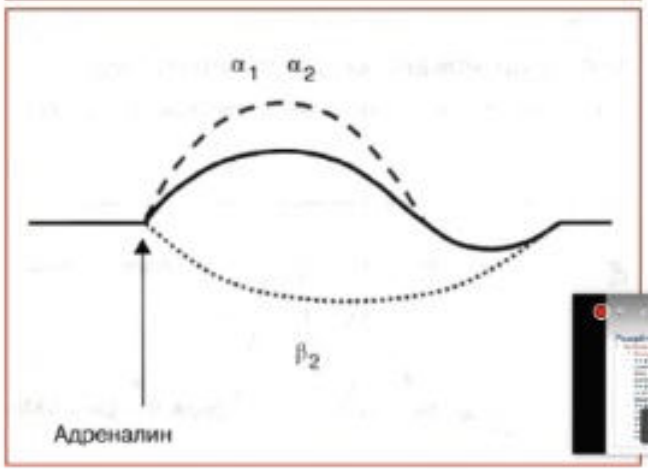


α,β - агонист Адреналин (прямой)

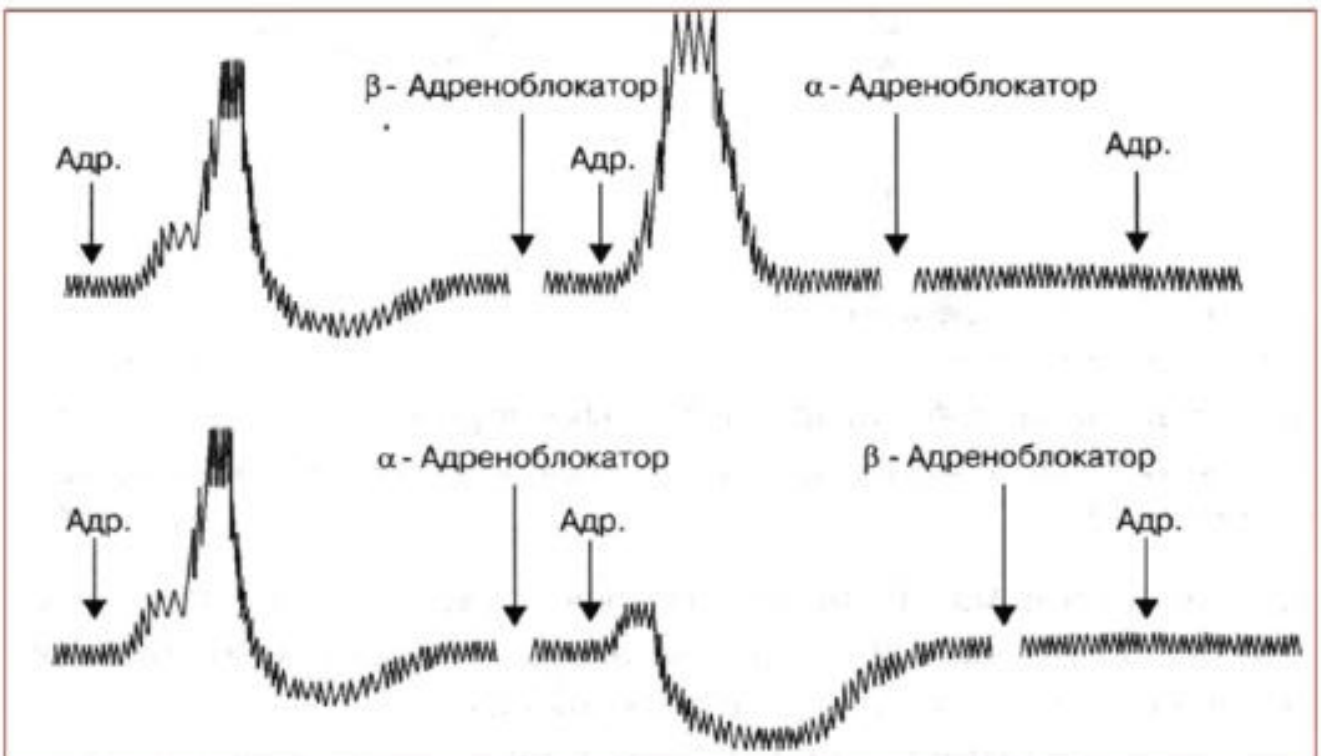
Резорбтивные эффекты:

1. Артериальное давление
   - ✓ быстрое в/в вливание:
   - **1-я фаза** — быстрый подъем АД, (сужение богатых α-а/р сосудов кожи, слизистых оболочек и внутренних органов;
   - **2-я фаза** — замедление роста АД на фоне рефлекторной брадикардии;
   - **3-я фаза** — пик АД (до 400мм рт. ст.) в результате усиления спазма сосудов;
   - **4-я фаза** — ↓ АД ниже нормы, (расширение сосудов скелетных мышц)





Анализ действия адреналина



Влияние адреналина на органы и метаболизм

на органы с гладкой мускулатурой	на метаболизм
1. Бронхи - расширение 2. Мочевой пузырь, матка (β_2-а/р) - расслабление 3. Желудок и кишечник - (все типы а/р) ↓ тонус и перистальтику 4. Сфинктеры ЖКТ и мочевого пузыря, мочеточников - спазм 5. Капсулы селезенки (α1-а/р) - сокращение.	• Гипергликемя, глюкозурия, • ↑ гликогенолиз и гликонеогенез в печени, гликогенолиз в скелетных мышцах (β_2-а/р), • ↓ секрецию инсулина (a_2-а/р), • Липолиз (β_1 а/р жировой ткани) → ↑в крови содержания свободных жирных кислот.

Применение адреналина (резорбтивные эффекты)

- Купирование гипогликемической комы при передозировке инсулина
- Оживление здорового сердца при травмах (0,3 — 0,5 мл 0,1 % раствора адреналина в 10 мл физиологического раствора натрия хлорида вводят в полость левого желудочка).
- Купирование анафилактического шока
- Диагностика скрытых форм малярии и сыпного тифа

Противопоказан при ИБС, аритмии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, атеросклерозе, тиреотоксикозе, сахарном диабете

Норадреналин
$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ - агонист

- **Эффекты:**
  - брадикардия, усиливая парасимпатический барорефлекс.
  - ↑ АД в 5 — 10 раз сильнее, чем адреналин
  - ухудшает кровоток в головном мозге, легких, коже, органах пищеварения, почках, скелетных мышцах, усиливает гипоксию тканей.
  - у больных вариантной стенокардией, вызывает тяжелый коронароспазм, создает опасность инфаркта миокарда.
  - выраженное аритмогенное влияние.
- **Основное применение:**
  - купирование сосудистого коллапса

α-Адреномиметики

Основные фармакологические эффекты:
1) мидриаз (сокращение радиальной мышцы радужки);
2) сужение кровеносных сосудов (артерий и вен)

Фенилэфрин (мезатон)
α1 - адреномиметик

- суживает кровеносные сосуды
- ↑ АД
- рефлекторная брадикардия
- длительность действия
  - 0,5 - 2 ч (п/к, в/м, в/в, внутрь)
- **Применение:**
  - для осмотра глазного дна,
  - лечения конъюнктивита (глазные капли),
  - ринита, гайморита (капли в нос),
  - острого вирусного крупа (вдыхание с помощью ультразвуковых ингаляторов)

Нафазолин, ксилометазолин
α2 -адреномиметики

- суживают кровеносные сосуды (длительнее мезатона) слизистой оболочки носа и ↓ воспалительные реакции
- **Применение:**
  - в виде капель (спрея, эмульсии) в глаз и нос при конъюнктивите, рините, гайморите

Оксиметазолин (назол) - 10 ч
α 2 -адреномиметики

Тетризалин (визин) –
α 2 - адреномиметики

α-Адреномиметики

Основные фармакологические эффекты:

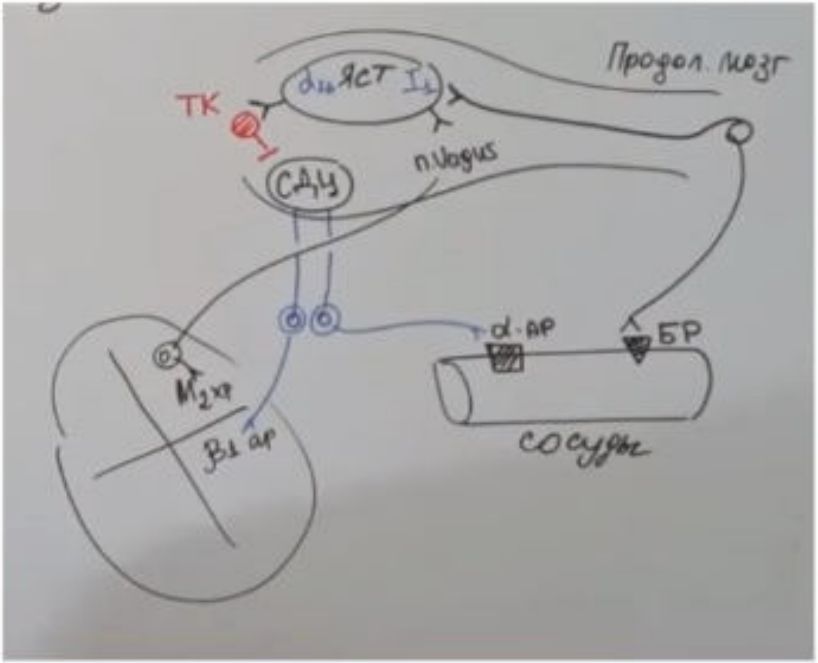
1) мидриаз (сокращение радиальной мышцы радужки);
2) сужение кровеносных сосудов (артерий и вен)

Фенилэфрин (мезатон) α1 - адреномиметик	Нафазолин, ксилометазолин α2 -адреномиметики
• суживает кровеносные сосуды • ↑ АД • рефлекторная брадикардия • длительность действия - 0,5 - 2 ч (п/к, в/м, в/в, внутрь) • **Применение:** – для осмотра глазного дна, – лечения конъюнктивита (глазные капли), – ринита, гайморита (капли в нос), – острого вирусного крупа (вдыхание с помощью ультразвуковых ингаляторов)	• Облегчение носового дыхания: – сокращение носовых раковин – ↓ секреции желез – При повышении дозы исчезает селективность → стимулируют α1 – Длительное применение: – атрофия слизистой – привыкание (↓ плотности α2) – «нафтизиновая зависимость» (лекарственный ринит): причины → тахифиликсия + спазм сосудов подслизистого слоя + ↑ перфузи отек – Нельзя применять длительно!!!

Клонидин (клофелин)

α2 - адреномиметик

- Активирует ядро солитарного тракта продолговатого мозга:
  - α2А рецепторы
  - Имидазолиновые I2 рецепторы
- ↓ тонус сосудодвигательного центра → ↓ АД
- ↑ активность вагуса → ↓ АД (↓ работы сердца + ↑ М3 эндотелиоцитов)
- ↑ пресинаптических α2 → релиза НА
- Стимулирует периферические α2 рецепторы сосудов, суживает кровеносные сосуды, ↑ АД (первая фаза действия клонидина)
- Эффект - через 2–4 ч и сохраняется около 5 ч.



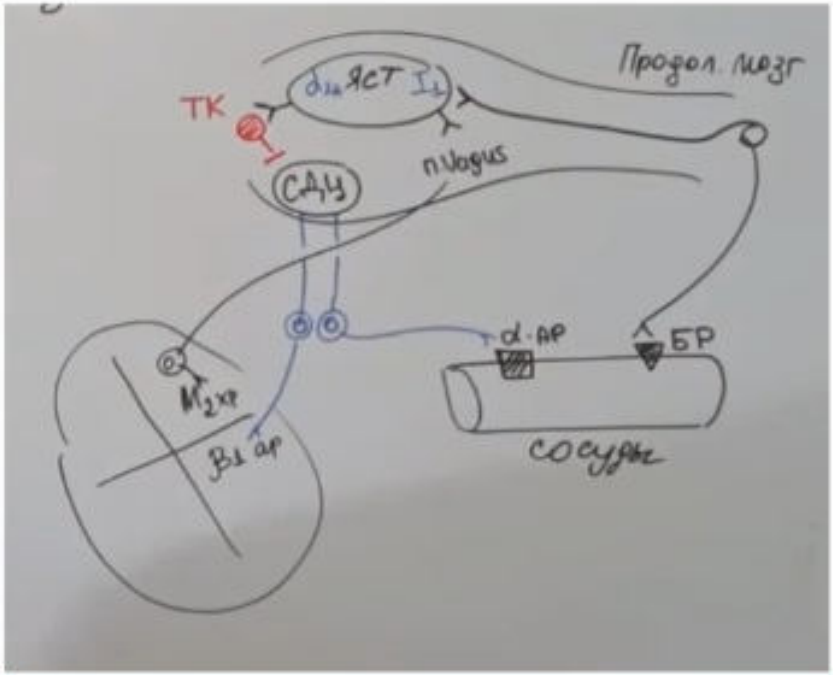
- Применение:
  - гипертонический криз,
  - АГ,
  - первичная открытоугольная глаукома

Клонидин (клофелин)

α2 - адреномиметик

Побочные эффекты:

- Сухость во рту (α_2 слюнных желез)
- Седация (α_2 нейронов голубого пятна головного мозга)
- Гипотензия
- Синдром отмены (гипертонический криз)
- При в/в введении – повышение АД (при п/о приеме обычно АД не растет)



- Применение:
  - гипертонический криз,
  - АГ,
  - первичная открытоугольная глаукома

Тизанидин (сирдалуд)

- Стимулятор α2-рецепторов
- Центральный миорелаксант - снижает мышечный тонус
  - стимулирует пресинаптические а/р в спинном мозге → ↓ высвобождение из нервных окончаний возбуждающих АК → торможение спинальных нейронов и угнетение полисинаптических рефлексов
- Умеренная анальгезия
- ↓ АД в 10 - 50 раз слабее клонидина
- Применяется при спастических состояниях различного генеза

β-адреномиметики прямого действия

- **Добутамин β1 (смесь энантиомеров)**
  1) ↑ силы сердечных сокращений
  2) ↑ ЧСС без аритмии и выраженной тахикардии,
  3) умеренно ↑ потребность миокарда в O_2,
  4) ↓ общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление,
  5) улучшает коронарный и почечный кровоток,
  6) ↑ экскрецию почками ионов Na^+ и H_2O_2
  7) **в вену инфузионно капельно при ОСН**
  8) **при декомпенсации сердца у больных ХСН**
  9) **для диагностики + ЭхоКГ**
  10) Т ½ всего 2 — 3 мин, вводят в/в/к
  11) «+» добутамин ↔ антагонист α1 – а/р
      «-» добутамин ↔ агонист α1 – а/р
      } рацемат
      оба энантиомера – агонисты **β1**

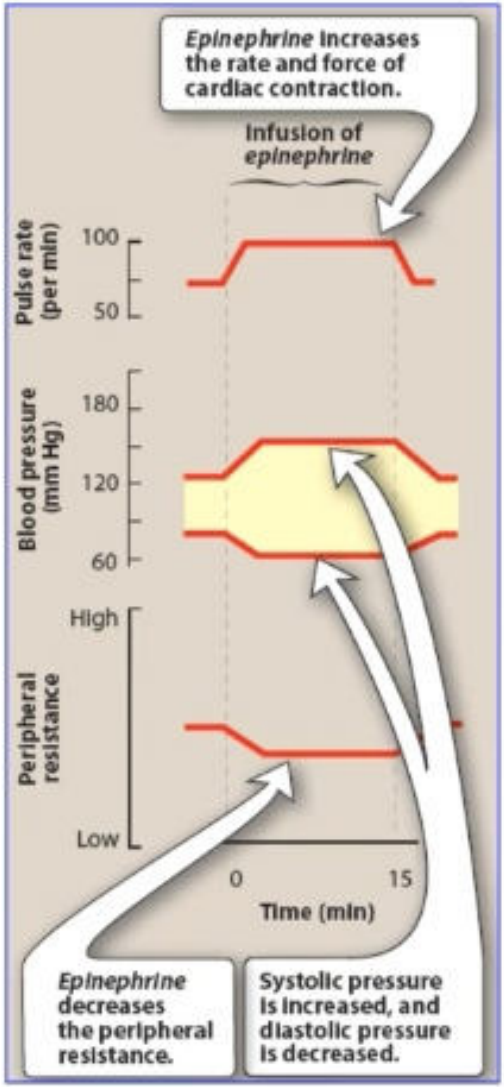
Побочные эффекты

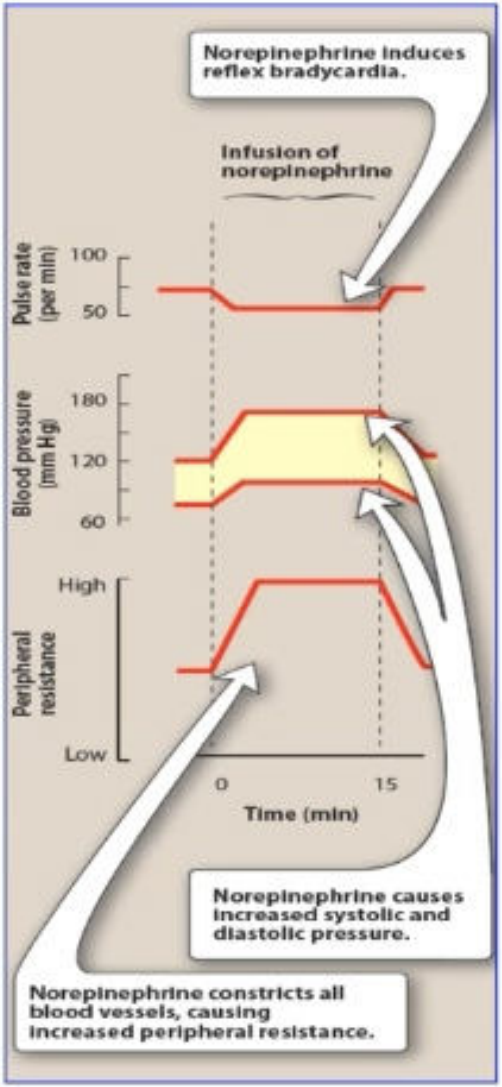
- ↑ АД
- Тахикардия
- Аритмии
- Усугубление ИБС
- Толерантн
  (десентиза
  рецепторо

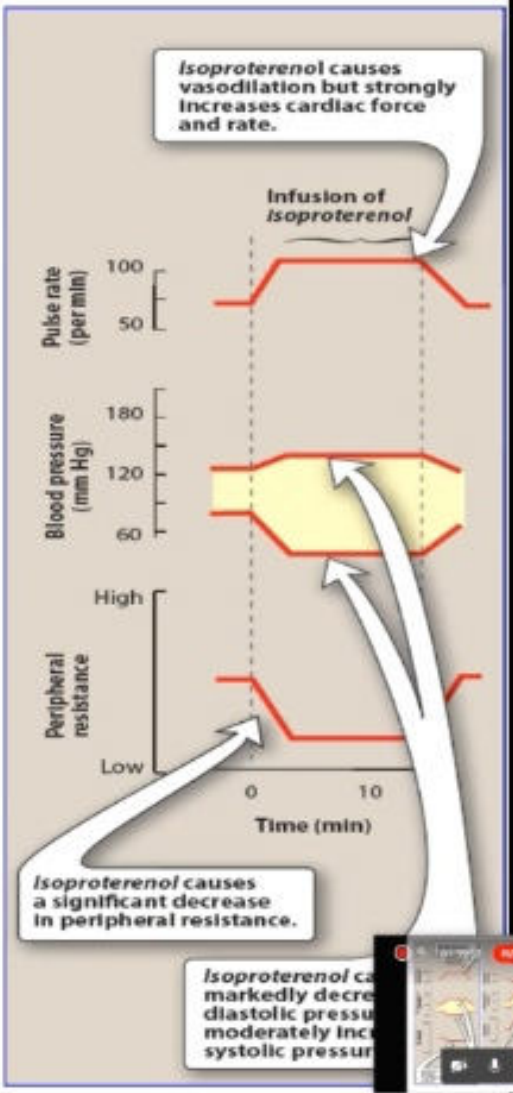
β -адреномиметики, используемые в пульмонологии

Изадрин β_1 β_2 β_3- адреномиметик	Орципреналин β_1 β_2 - адреномиметик
• бронхолитическое влияние через 1 — 2 мин после ингаляции аэрозоля • действует в течение 1 — 2 ч • гипергликемия < адреналина • расслабляет гладкую мускулатуру (ЖКТ, сосудов, матки) • ↑ сердце (силу, частоту, возбудимость, проводимость, автоматизм), ↑ ЦНС • Возможна тахиаритмия	• расширяет бронхи в 10 — 40 раз слабее изадрина через 30 — 60 с после вдыхания аэрозоля • длительность действия составляет 4 — 5 ч

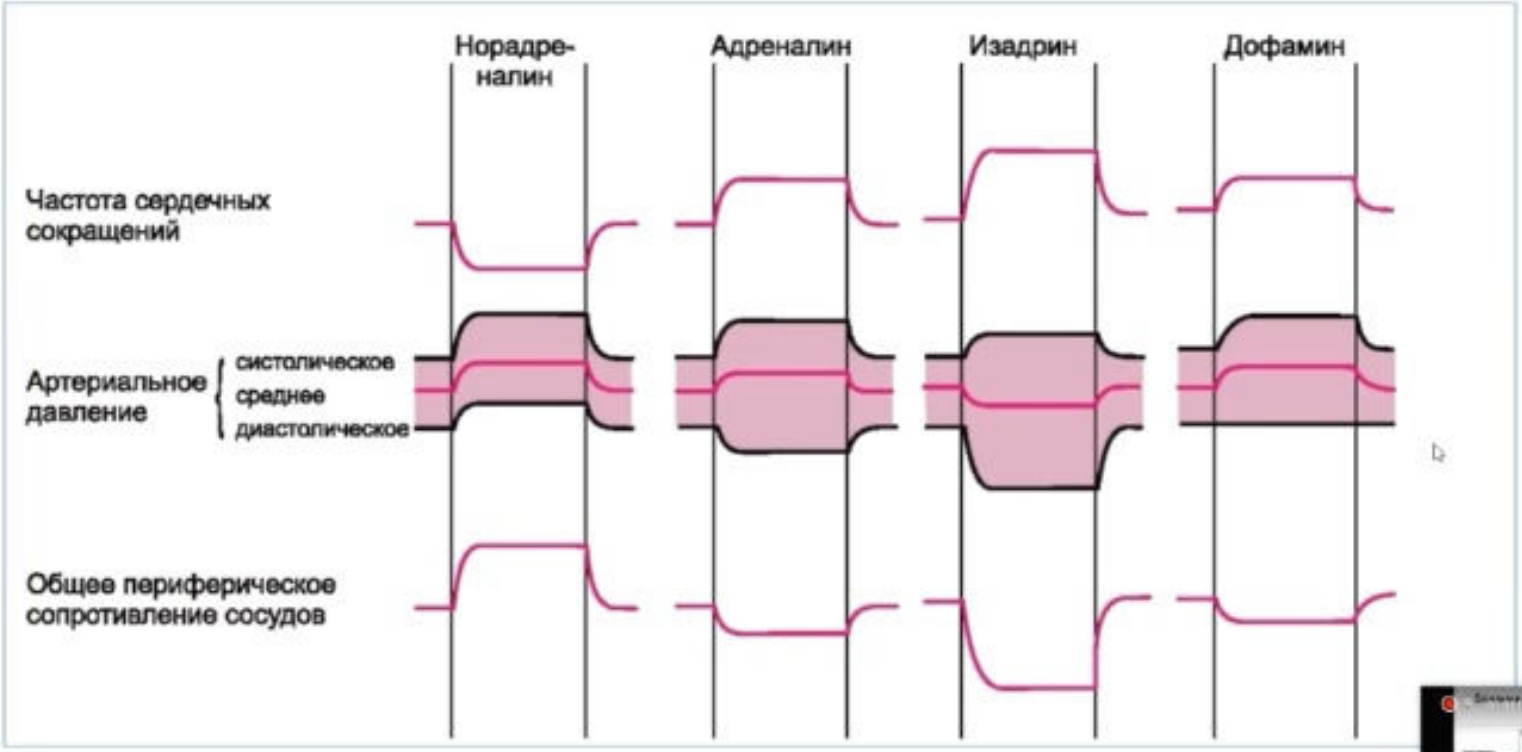
вводят в вену при выраженной брадикардии, асистолии, A-V блокаде, для купирования приступов Морганьи — Адамса — Стокса для профилактики приступав, бронхиальной астмы


Epinephrine increases the rate and force of cardiac contraction.
Infusion of *epinephrine*
Pulse rate (per min)
100
50
Blood pressure (mm Hg)
180
120
60
Peripheral resistance
High
Low
0
15
Time (min)
Epinephrine decreases the peripheral resistance.
Systolic pressure is increased, and diastolic pressure is decreased.


Norepinephrine induces reflex bradycardia.
Infusion of norepinephrine
Pulse rate (per min)
100
50
Blood pressure (mm Hg)
180
120
60
Peripheral resistance
High
Low
0
15
Time (min)
Norepinephrine causes increased systolic and diastolic pressure.
Norepinephrine constricts all blood vessels, causing increased peripheral resistance.

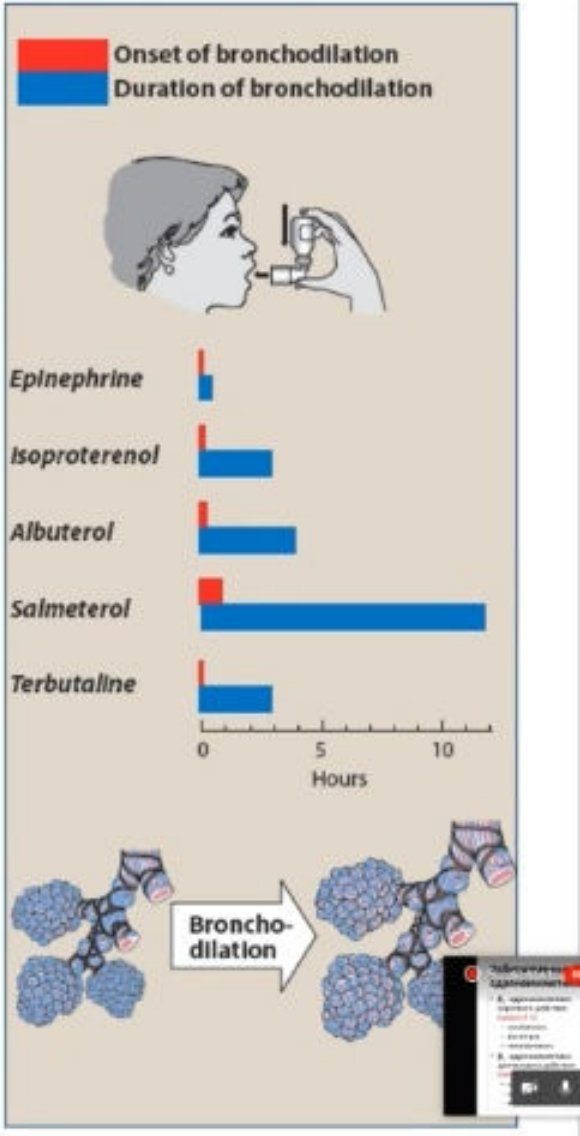

Isoproterenol causes vasodilation but strongly increases cardiac force and rate.
Infusion of *isoproterenol*
Pulse rate (per min)
100
50
Blood pressure (mm Hg)
180
120
60
Peripheral resistance
High
Low
0
10
Time (min)
Isoproterenol causes a significant decrease in peripheral resistance.

Влияние катехоламинов на ССС человека



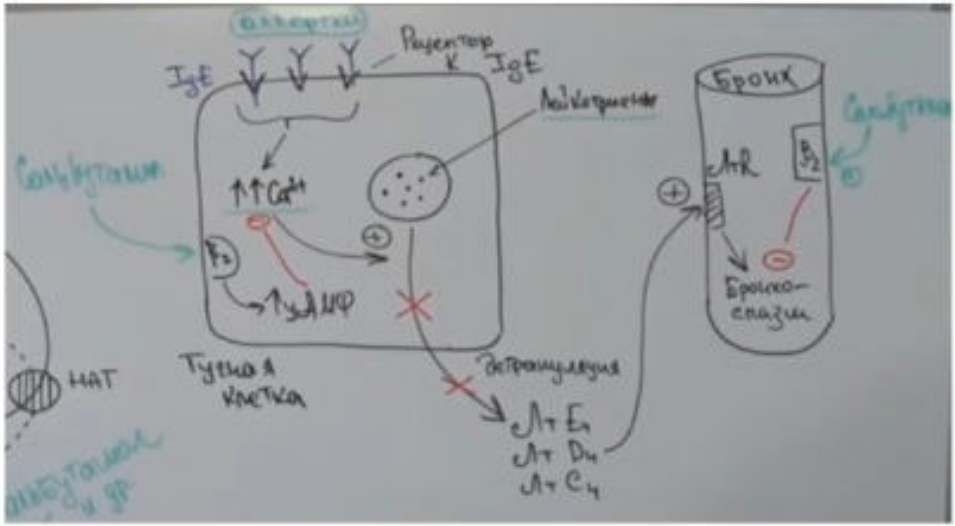
Избирательные β_2-адреномиметики

- β_2 -адреномиметики короткого действия (около 6 ч):
  - сальбутамол,
  - фенотерол,
  - гексапреналин;
- β_2 -адреномиметики длителыюго действия (около 12 ч):
  - кленбутерол,
  - сальметерол,
  - формотерол.



Эффекты β_2 -адреномиметиков

1. бронходилатация (устранение бронхоспазма)
2. ↓ дегрануляции ТК – противоаллергическое действие
3. ↓ ФЛА2 (↓ синтез ЛТ)
4. ↑ мукоциллираного клиренса
5. расслабление мускулатуры матки



Минорные эффекты:

1. Сокращение скелетной мускулатуры (β_2-а/р)
2. Метаболические эффекты:
   1. ↑ гликогенолиз и гликонеогенез в печени,
   2. ↑ гликогенолиз в скелетных мышцах (β_2-а/р),
   3. ↑ липолиз в жировой ткани
3. Гипокалиемия

β2 -адреномиметики

- **Короткого действия применяют** :
  - для **купирования приступов бронхиальной астмы** (в основном ингаляционно);
  - в качестве токолитиков - **для прекращения преждевременной родовой деятельности**, вводят в/в, затем внутрь;
  - при **чрезмерно сильной родовой деятельности**.
  - в акушерской практике в качестве токолитика (**при угрозе преждевременных родов**) применяют также гексопреналин (Hexoprenaline; гинипрал).

- **Длительного действия применяют** :
  - для **профилактики приступов бронхиальной астмы**;
  - более липофильны (кумуляция) + связываются с другим сайтом β2 – а/р
  - Эффект развивается медленнее (ч/л 30 мин при инг. введении)

Побочные эффекты β_2 - а/м

НЯ со стороны середечно- сосудистой системы

- Тахикардия
- Ишемия
- Аритмия

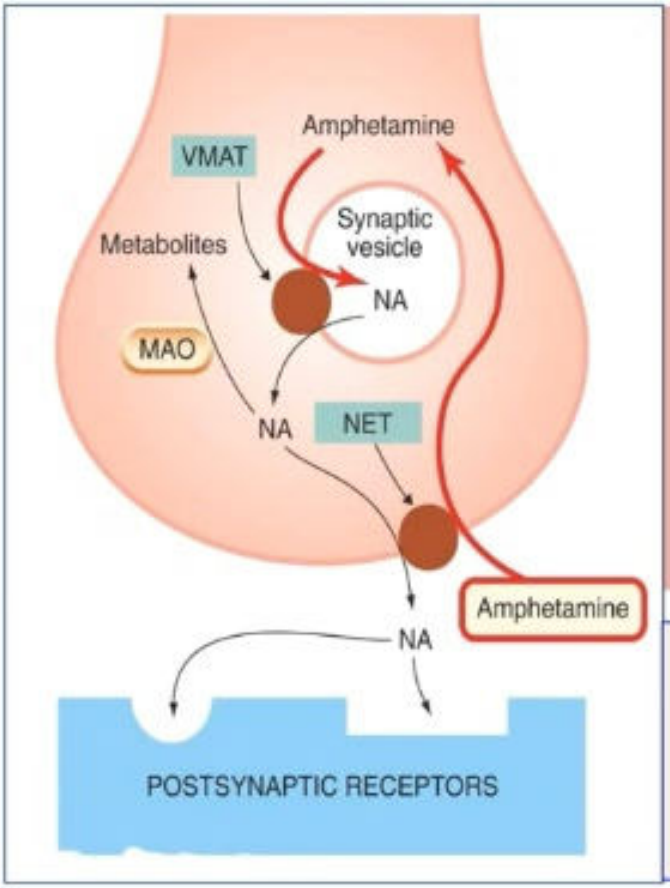
1. Вазодилатация → рефлекторно ↑ ЧСС
2. В сердце есть и β_2 (30% от общего кол-ва)
3. Стимуляция пресинаптических β_2
4. Повышение дозы → утрата селективности, ↑ β1 и β_2

Другие НЯ и причины их развития

- Тремор
- Метаболические эффекты
  - ↑ глюкозы
  - ↑ лактата
  - ↑ жирных кислот
- Гипокалиемия
- ↑ тревоги

1. Появление системных эффектов возможно вследствие особенностей пути введения ЛС
2. Ингаляционно → часть дозы не достигает бронхиол и всасывается в системный кровоток → ↑ β1 и β_2 рецепторов
3. Важно !!! → обучение техники ингаляции

Адреномиметик непрямого действия - эфедрин



1) вытесняет НА из гранул адренергических окончаний по конкурентному принципу (не происходит экзоцитоз других компонентов гранул);
2) ингибирует МАО;
3) тормозит нейрональный захват НА;
4) возбуждает адренорецепторы (преимущественно β-адренорецепторы);
5) вызывает тахифилаксию

- Психомоторный стимулятор
- NB! Возможно развитие психической зависимости
- Действует подобно адреналину, но слабее и длительнее (в 7 - 10 раз)

Применение эфедрина

- **Энурез** (ночное недержание мочи)
- **Нарколепсия** (патологическая сонливость)
- **Бронхиальная астма** — эфедрин показан для курсового лечения (внутрь) и купирования (в мышцы) нетяжелых приступов бронхоспазма.
- **Профилактика коллапса** при спинномозговой анестезии
- **Анафилактический шок**
- **Острая** артериальная **гипотензия** при инфекционных заболеваниях, травмах, кровопотере — эфедрин вливают медленно в вену (эффект < адреналина, но дольше длится 1 – 1,5 ч)).

НЕДОСТАТКИ

- **Тахифилаксия (быстрое привыкание,** истощение НА в гранулах)
- При введении эфедрина через короткие интервалы времени гипертензивное действие утрачивается

Побочное действие эфедрина — нервное возбуждение, бессонница, тремор, психическая зависимость, задержка мочи, рвота, усиление потоотделения.

Эфедрин противопоказан при бессоннице, артериальной гипертензии, атеросклерозе, органических заболеваниях сердца, тиреотоксикозе.

Адреноблокаторы

- Прямого действия - антагонисты а- и β - а/р
- Непрямого действия - симпатолитики

1. ***α-адреноблокаторы***
   - **α1-адреноблокаторы:**
     - Уроселективные (α1A) - Альфузозин, Тамсулозин
     - Неселективные (α1A, B, D) – Празозин, Доксазозин, Теразозин
   - **α1-α2-адреноблокаторы** – Дигидроэрготоксин, Дигидроэрготамин, Фентоламин, Тропафен, Пирроксан, Ницерголин
   - **α2-адренолитики:** Йохимибин (БАД)
2. **β-адреноблокаторы**
   1. **β1-адренолитки** – Атенолол, Метопролол, Бисопролол, Небивалол, Эсмолол, Целипролол
   2. **β1-β2-адренолитики** – Пропранолол, Окспренолол, Тимолол, Пиндолол
3. **α-, β-адреноблокаторы**
   1. **β1-, β2-, α1-литики** – Карведилол, Проксодолол, Урапидил
   2. **β1, α1- литики** – лабеталол
4. **Симпатолитики - адреноблокаторы непрямого действия**
   1. Резерпин

α_1 α_2-адреноблокаторы (неизбирательные)

1. средства растительного происхождения (дигидрированные алкалоиды спорыньи)
2. синтетические препараты

1. Дигидрированные алкалоиды спорыньи:

- Дигидроэрготоксин
- Дигидроэрготамин
- Вазобрал

2. Синтетические препараты

- Фентоламин;
- Тропафен;
- Пирроксан;
- Ницерголин

Спорынья, или маточные рожки (паразит ржи) — покоящаяся форма (склероций) грибка

Спорынья содержит «эрголиновые» *(франц. ergot — петушиная шпора)* водорастворимые и нерастворимые алкалоиды — производные тетрациклическо соединения *d*-лизергиновой кислоты (6- метилэрголин)

Эффекты α-адреноблокаторов

- **Расширяют артерии** и расслабляют прекапиллярные сфинктеры → **улучшает внутриорганное кровообращение**, ликвидирует гипоксию тканей
- В больших дозах расширяют емкостные вены, ↓**АД** по ортостатическому (постуральному) типу
- **Гипотензивное** действие обусловлено :
  - активацией в сосудодвигательном центре пресинаптических D2-рецепторов дофамина и 5-HT1A-рецепторов серотонина, что приводит:
    - к торможению выделения норадреналина,
    - угнетению сосудодвигательного центра и снижению центрального симпатического тонуса;
  - блокадой α1 и α 2-адренорецепторов артерий и вен
- **Миоз** без изменения аккомодации (при применении в глазных каплях),
- ↑ **перистальтику** кишечника,
- ↑ **секрецию** желудочного сока
- Тахикардия (↓ α2 → ↑ НА → β2 (сердца) + α1 (сосудов → вазоспазм) снижение гипотензивного эффекта)
- Тремор (↓ α2 → ↑ НА → β2 мышц)

α_1 α_2-адреноблокаторы (неизбирательные)

Дигидроэрготамин

- Вызывает расширение сосудов периферических → ↓ ОПС
- ↓ АД
- Рефлекторно тахикардия
- Регулирует тонус сосудов мозга (стимулирует 5HT1-рецепторы) – суживает
- **Извращает эффект адреналина**
- Действует непродолжительно
- Для лечения:
  - головной боли, мигрени, вазоспастической стенокардии

Вазобрал

- дигидроэргокриптин + кофеин, схож с дигидроэрготамином
- применяют при заболеваниях сосудов мозга, в постинсультный период, при лечении кохлеовестибулярных расстройств, а также при нарушениях периферического кровообращения

Феноксибензамин

- необратимо блокирует α-адренорецепторы
- длительность – 48 ч и >

α_1 α_2-адреноблокаторы (неизбирательные)

Пирроксан	Ницерголин
• **Уменьшает психическое напряжение и тревогу** (блокада центральных α а/р) • Тормозит выброс гормонов гипофиза и глюкокортикоидов • Для купирования кризов (гипертонический, симпатоадреналовый), тревожно-депрессивный синдром, абстиненция	• Миотропный спазмолитик • **Избирательно расширяет сосуды головного мозга** • Улучшает мозговой кровоток и пластические процессы • ↑ потребление мозгом O_2 и глюкозы • Тормозит агрегацию тромбоцитов • Для лечения церебральных метаболических и сосудистых нарушений

Избирательные α1-адреноблокаторы

1. Празозин (Адверзутен)
2. Доксазозин (Кардура)
3. Теразозин (Сетегис)
4. Альфузозин (Дальфаз)
5. Тамсулозин (Омник)

1

Эффекты (неселективных α_{1A}, α_{1B} и α_{1D})

1. Гипотензивное действие (↓α сосудов)
2. Гиполипидемическое действие (модуляция активности ЛП-липазы или ↑ захвата ЛПНП: ↓ ЛПНП ↓ ТАГ и ↑ ЛПВП)
3. Облегчение мочеиспускания при ДГПЖ

2

Эффекты и применение (селективных α_{1A})

1) Применяют для консервативной терапии доброкачественной аденомы предстательной железы
2) **Улучшают динамику мочеиспускания, блокируя α_1-адренорецепторы**:
   - шейки мочевого пузыря,
   - задней уретры
   - предстательной железы
3) В предстательной железе человека 70% относится к подтипу α_{1A}.

Разновидности α_1-адренорецепторов: α_{1A}, α_{1B} и α_{1D}

α_{1A}-адренорецепторы участвуют в регуляции сокращений гладких мышц предстательной железы,

α_{1B} - сокращений гладких мышц сосудов;

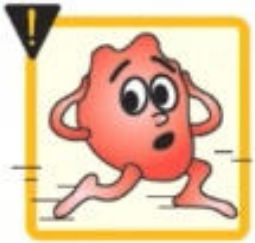
α_{1D} - обнаружены в предстательной железе, аорте, коре головного мозга, гиппокампе. Функция их не выяснена.

Показания к назначению α-адреноблокаторов

1. **Нарушения внутриорганного кровообращения** (кардиогенный, травматический, ожоговый шок, расстройства периферического кровообращения, трофические язвы, сосудистая патология глаза).
2. **Атеросклероз сосудов головного мозга, последствия тромбоза** (препараты выбора — ницерголин, вазобрал).
3. **Мигрень** (используют дигидроэрготоксин).
4. **Феохромоцитома**.
5. **Гипертонический криз**, сопровождающийся гиперкатехоламинемией (отмена клофелина, «сырный криз»).
6. Диэнцефальные кризы симпатоадреналового типа, морская и воздушная болезни, морфиновый и алкогольный абстинентный синдромы (применяют пирроксан).
7. **Сердечная недостаточность**, кроме случаев констриктивного перикардита, тампонады сердца и клапанных пороков (назначают избирательные а1-адреноблокаторы).
8. **Доброкачественная аденома предстательной железы** (назначают альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин).

α-адреноблокаторы (побочные эффекты)

Orthostatic hypotension



Tachycardia

Vertigo

Sexual dysfunction

Ортостатическая гипотензия

Головная боль

Головокружение

Тахикардия

Учащенное мочеиспускание

Ретроградная эякуляция

Заложенность носа

Периферические отеки

Первая доза α1-адреноблокаторов может вызвать ортостатическую гипотензию и привести к потере сознания (синкопе)

NB!!! Титровние дозы

β-адреноблокаторы

1. β 1-, β 2-адреноблокаторы ;
2. β1- адреноблокаторы ;
3. β 1-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью.

Джеймс Уайт Блэк, 1964 г.
(Нобелевская премия – 1988 г.)

- **Эффекты блокады β1-рецепторов:**
  - ↓ силы сердечных сокращений
  - ↓ ЧСС
    (↓ автоматизма синусного узла)
  - Замедление A-V проводимости
  - ↓ автоматизма AV узла и волокон Пуркинье
  - ↓ МОК, работы сердца, потребности в O_2
  - ↓ секреции ренина в ЮГА почек
  - повышение моторики кишечника

- **Эффекты блокады β2-рецепторов:**
  - Сужение кровеносных сосудов (включая коронарные)
  - Бронхоконстрикция
  - Повышение сократительной активности миометрия
  - Снижают распад гликогена в печени и мышцах
  - Снижение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы
  - повышение моторики кишечника

Классификация β - блокаторов

❖ Неселективные β1, β2 – блокаторы

1. **Без внутренней симпатомиметической активности (урежают ЧСС)**
   - **Пропранолол** (1) – гипот., а/ангин., а/аритмич.
   - **Тимолол** (6,0) + ↓синтез внутриглазн.жидкости
   - **Соталол** (0,3)
2. **С внутренней симпатомиметической активностью (частичные β2-агонисты, не урежают ЧСС)**
   - **Пиндолол** (6,0) + самая сильная ССА

(в скобках – относительная «сила» блокатора - степень β1 блокады)

❖ Селективные β1– блокаторы

1. **Без внутренней симпатомиметической активности (урежают ЧСС)**
   - **Бисопролол** (10,3),
   - **Небиволол** (max. селективн.) – Небилет + ↑ синтез NO
   - **Атенолол** (1,0) – действует 24 ч, можно при ХПН,
   - **Метопролол** (1,0) – действует несколько ч.,
   - **Эсмолол** (0,02) - 9 мин
2. **С внутренней симпатомиметической активностью (не урежают ЧСС – менее селективны)**
   - **Целипролол** (9,4) + вазодилататор, можно при
   - **Ацебутолол** (0,3)

Отличия селективных β-блокаторов

- В меньшей степени ↑ тонус бронхов
  (при бронхиальной астме они все же противопоказаны);
- Меньше ↑ тонус периферических сосудов;
- В меньшей степени влияют на уровень сахара в крови.

- **Для кратковременного лечения**

  могут быть применены:
  1. метопролол,
  2. талинолол,

  которые действуют **6-8 ч** и назначаются **3 раза в сутки**

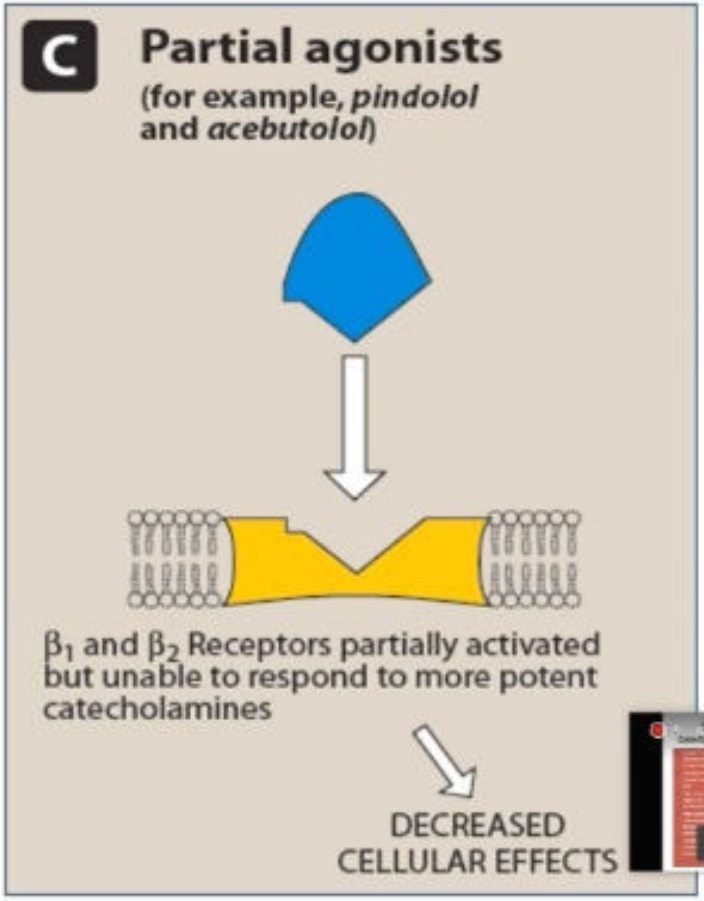
- **Для систематического длительного лечения**

  рекомендуют применять:
  1. атенолол,
  2. бетаксолол,
  3. бисопролол,
  4. небиволол.

  Эти препараты назначают **1 раз в сутки.**

β-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью

- Слабо ↑ β1 - и β 2 –а/р (то есть являются частичными агонистами этих рецепторов)
- Ослабляют действие полных агонистов – НА и адреналина на β - а/р
- При этом возникают те же эффекты, что и при действии истинных β -адреноблокаторов .
- **Чем сильнее влияние симпатической иннервации, тем более выражено блокирующее действие этих препаратов.**
- Наоборот, при низком тонусе симпатической иннервации эти вещества мало эффективны.



Основные эффекты β-адреноблокаторов

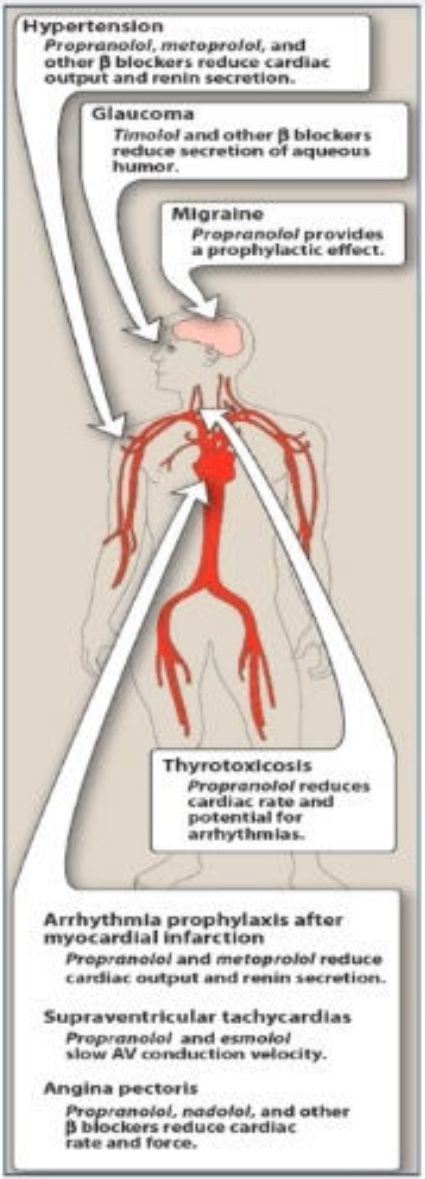
Основные эффекты	Основные механизмы развития терапевтических эффектов	Показания к применению
1	2	3
Антигипертензивный	Снижение сердечного выброса, восстановление барорецепторного депрессорного рефлекса, уменьшение секреции ренина (уменьшается синтез ангиотензина II)	Гипертоническая болезнь
Антиангинальный	Снижение частоты и силы сердечных сокращений – уменьшение работы сердца – в результате снижение потребности миокарда в кислороде	Стенокардия напряжения
Антиаритмический	Угнетение автоматизма синусного узла, автоматизма и проводимости атриовентрикулярного узла.	Наджелудочковые тахиаритмии
	Угнетение автоматизма эктопических очагов	Экстрасистолии
Снижение внутриглазного давления	Уменьшение образования внутриглазной жидкости ресничным эпителием	Открытоугольная глау (тимолол, бетаксолол)

Механизм расширения периферических сосудов при длительном применении β-блокаторов

1. восстановлением барорецепторного депрессорного рефлекса (ослаблен у больных гипертонической болезнью);
2. угнетением центральных симпатических влияний на сердце и сосуды;
3. угнетающим влиянием на секрецию ренина (блок β1-а/р);
4. блокадой пресинаптических β2-а/р (уменьшается выделение нарадреналина симпатическими волокнами).

Применение β-адреноблокаторов

1. **Артериальная гипертензия**
2. **Ишемическая болезнь и ХЗСН**
3. **Наджелудочковые аритмии**
   1. Мерцание и трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии (замедление ритма желудочков)
   2. Профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии и АВ-тахикардии при синдроме WPW
4. **Желудочковые аритмии**
   1. Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ
   2. Желудочковые аритмии при синдроме удлиненного QT
   3. У постинфарктных больных с целью снижения риска фибрилляции (мерцания) желудочков и ВКС
5. **Тремор**
   (являются допингом. Запрещены WADA с 01.01.2007 г.)



Применение β-адреноблокаторов

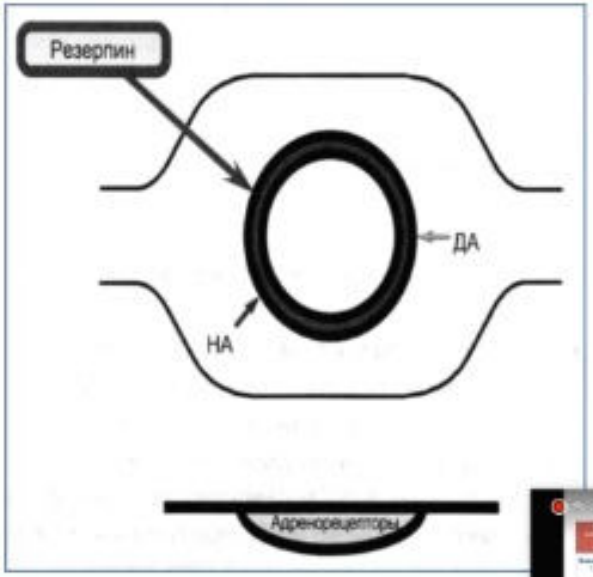
6. **Глаукома**
   механизм снижения внутриглазного давления
   – блокирует β2-а/р эпителия ресничного тела и уменьшает секрецию внутриглазной жидкости;
   – в связи с блокадой β 2-а/р кровеносных сосудов вызывает их сужение и уменьшает фильтрацию
7. **При гипертрофической кардиомиопатии**;
8. **При тиреотоксикозе** (симптоматическая терапия);
9. **Для профилактики мигрени** (предупреждает расширение и пульсацию сосудов головного мозга);
10. **Для ослабления абстиненции после приема алкоголя;**
11. **При тревоге , напряжении** (уменьшает тахикардию)

Симпатолитики

Это ЛВ, ↓ количество НА, выделяющегося в окончаниях симпатических нервов, и тормозящие таким образом передачу адренергического возбуждения.
Симпатолитики обычно не влияют на адренорецепторы

Важнейшие представители:

1. **Резерпин** (Reserpine) – Рауседил (комб.: Адельфан, Кристепин, Трирезид)
2. **Гуанетидин** (Guanethidine) – Октадин (таб. 0,025), Изобарин, Исмелин
3. **Раунатин** - Раувазан (таб. 0,001-0,0025),
4. **Бретилия тозилат** - Орнид



Резерпин

- **В гипотензивных дозах (1-2,5 дмг) –** методом пассивной диффузии депонируется в гранулах адренергических везикул
  - **Эффект – через 2-3 недели (при в/в – через 2-4 часа), действует до образования новых везикул (2 недели):**

1. Необратимо вытесняет из везикул НА и ДА (↓ синтез НА),
2. Тормозит обратный захват НА и ДА везикулами (↓ содержание),
3. Инактивирует НА и ДА в аксоплазме медленно ивируются МАО,
4. ↓ выделение НА в ответ на нервные импульсы - ↓ АД,
5. Обладает свойствами миотропного спазмолитика – также ↓АД.

- **В 2-3 раза >↑дозах -** ↑ высвобождение ВСЕХ КА (НА, ДА, 5-ГТ) из гранул пресинаптических нервных окончаний:

1. Дальнейшее ↓ адренергических влияний на ЦНС, сердце, сосуды, хромаффинную ткань надпочечников – ↓ Vсерд.и ОПСС,
2. ↑ почечный кровоток - ↓ активность ренина в плазме,
3. Оказывает седативное и антипсихотическое (медленное) действие.