

Методическая разработка  
Кафедра фармакологии ИФМХ  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
(для аудиторной и внеаудиторной работы студентов 3 курса по профилю  
подготовки «Лечебное дело», «Педиатрия», «Фармация»)

**ТЕМА: «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ  
АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ»**

Составитель:

Доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.  
Пирогова Минздрава России Г.О. Дибирова

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

**Адренергическая передача.** В адренергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством высвобождения медиатора норадреналина (НА). Функцию медиатора могут также осуществлять адреналин и дофамин. Синтез медиатора в нервных окончаниях осуществляется путем последовательных реакций: **Тирозин → ДОФА → Дофамин → НА**

Исходным продуктом для синтеза всего ряда веществ является незаменимая аминокислота

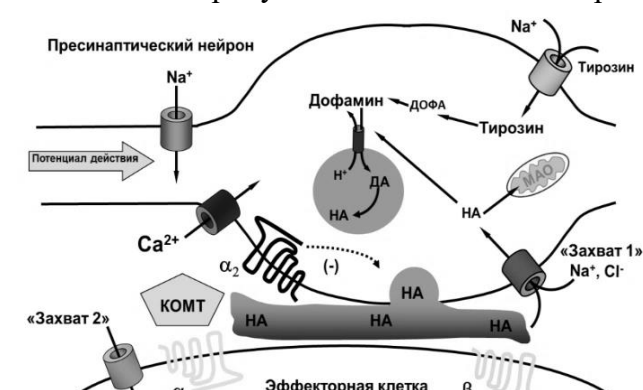


Рис. 6 Адренергический синапс

фенилаланин (окисляется в печени в тирозин). Гидроксирование тирозина (превращение в ДОФА) – наиболее медленная реакция, определяющая скорость всего процесса. Образование НА из дофамина в гранулах обеспечивается ферментом дофамин-β-гидроксилазой.

Во время деполяризации (с участием  $Ca^{++}$ ) происходит слияние гранул с поверхностью пресинаптической мембраны и выброс медиатора, депонированного в синаптических пузырьках в синаптическую

щель с последующей активацией адренорецепторов, которые подразделяются на альфа- и бета-рецепторы ( $\alpha$ -АР,  $\beta$ -АР). Адренорецепторы локализуются на постсинаптической, пресинаптической мембранах и на клетках, которые не получают иннервации. **Эти внесинаптические адренорецепторы возбуждаются циркулирующими в крови КТА.**

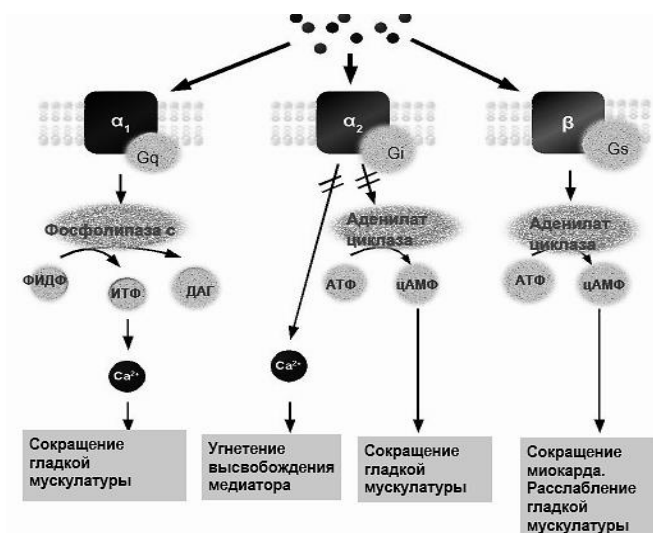
После высвобождения из связи с рецептором происходит утилизация медиатора при участии ряда процессов:

- Обратный нейрональный захват – активный транспорт НА через пресинаптическую мембрану и затем через мембрану гранул с последующим депонированием.
- Ферментативная инактивация медиатора при участии МАО и КОМТ. МАО локализуется в митохондриях и на мембранах везикул и осуществляет окислительное дезаминирование свободного НА в адренергических окончаниях. При участии КОМТ происходит метилирование выделившихся из нервных окончаний и циркулирующих в крови КТА.
- Экстранейрональный захват НА эффекторными клетками с последующим метаболизмом

**Таблица №3-1. ТИПЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ: ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РЕЗУЛЬТАТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛИГАНДОМ**

| Адренорецептор                       | Локализация                                                                                  | Результат взаимодействия с лигандом                                                              |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\alpha_1$<br>(сопряжен с Gq-белком) | Постсинаптическая мембрана эффекторных клеток                                                | $\uparrow$ ФЛ С ( $A_2$ , D) $\Rightarrow$ $\uparrow$ ИТФ и ДАГ; $\uparrow Ca^{++}$              |
| $\alpha_2$<br>(сопряжен с Gi-белком) | Пресинаптическая мембрана нервных окончаний и постсинаптическая* мембрана эффекторных клеток | $\downarrow$ АЦ $\Rightarrow$ $\downarrow$ цАМФ<br>$\uparrow$ К каналы<br>$\downarrow$ Са каналы |
| $\beta_1$<br>(сопряжен с Gs-белком)  | Постсинаптическая мембрана эффекторных клеток                                                | $\uparrow$ АЦ $\Rightarrow$ $\uparrow$ цАМФ<br>$\uparrow$ Са каналы                              |
| $\beta_2$<br>(сопряжен с Gs-белком)  | Пресинаптическая мембрана нервных окончаний и постсинаптическая* мембрана эффекторных клеток | $\uparrow$ АЦ $\Rightarrow$ $\uparrow$ цАМФ<br>$\downarrow$ К                                    |
| $\beta_3$<br>(сопряжен с Gs-белком)  | Постсинаптическая мембрана эффекторных клеток (липоциты)                                     | $\uparrow$ АЦ $\Rightarrow$ $\uparrow$ цАМФ                                                      |

\*рецепторы могут располагаться вне синапса



Все адренорецепторы ассоциированы с G- белками и различаются механизмами передачи сигнала на эффекторные системы.

**α<sub>1</sub>-АР** представлены на постсинаптических мембранах эффекторных клеток и подразделяются на **α<sub>1А</sub>, α<sub>1В</sub> и α<sub>1D</sub>**. α<sub>1А</sub> и α<sub>1D</sub>– локализуются в области простаты, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, α<sub>1В</sub> – в гладких мышцах сосудов.

Активация **β<sub>1</sub>-АР** миокарда ведет к фосфорилированию Ca<sup>++</sup>-каналов, усилению мобилизации кальция из СПР, что сопровождается стимуляцией работы

сердца.

При возбуждении **β<sub>2</sub>-АР** гладких мышц подавляется активность киназы легких цепей миозина, что ведет к релаксации гладкой мускулатуры.

**β<sub>3</sub>-АР** повышают цАМФ зависимый липолиз в жировой ткани и усиливают термопродукцию.

**α<sub>2</sub>-АР** ингибируют аденилатциклазу и угнетают синтез цАМФ. α<sub>2</sub>-АР подразделяются на **α<sub>2А</sub>; α<sub>2В</sub>; α<sub>2С</sub>**.

**α<sub>2</sub>-АР** расположены на пресинаптических мембранах, а также в синапсах ЦНС, где участвуют в процессах торможения боли и эмоций.

Таблица №3-2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ПО ОРГАНАМ И ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИХ ВОЗБУЖДЕНИЕМ

| Орган                                      | α <sub>1</sub>                 | α <sub>2</sub>     | β <sub>1</sub>                                         | β <sub>2</sub>               | β <sub>3</sub>    |
|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Сердце                                     | -                              | —                  | ↑ автоматизм, сократимость, возбудимость, проводимость | -/-                          | —                 |
| Кишечник                                   | ↑ тонус сфинктеров             | ↓ тонус и моторика | -                                                      | ↓ тонус и моторика           | —                 |
| Бронхи                                     | —                              | —                  | —                                                      | ↓ тонус                      | —                 |
| Сосуды произвольной мускулатуры            | ↑ тонус                        | —                  | —                                                      | ↓↓ тонус                     | —                 |
| Сосуды кожи, слизистых, внутренних органов | ↑↑ тонус                       | ↑ тонус            | —                                                      | ↓ тонус                      | —                 |
| Глаз                                       | Спазм радиальной мышцы радужки | —                  | ↑ продукция внутриглазной жидкости                     | Расслабление цилиарной мышцы | —                 |
| Матка (берем.)                             | ↑ тонус                        | —                  | —                                                      | ↓↓ тонус                     | —                 |
| Мочевой пузырь                             | ↑ тонус сфинктера              | —                  | —                                                      | ↓ тонус детрузора            | ↓ тонус детрузора |
| Селезенка                                  | Сокращение капсулы             | —                  | —                                                      | —                            | —                 |

|                                       |                |                          |                       |                                  |                         |
|---------------------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Печень                                | ↑ гликогенолиз | —                        | —                     | ↑ гликогенолиз,<br>глюконеогенез | —                       |
| Почки                                 |                |                          | ↑↑ секреция<br>ренина | —                                | —                       |
| Поджелудочная<br>железа (β- клетки)   |                | ↓ секреция<br>инсулина   |                       |                                  |                         |
| Тромбоциты                            |                | ↑ агрегация              |                       |                                  |                         |
| Тучные клетки                         |                |                          |                       | ↓ выброса<br>гистамина           |                         |
| Скелетные мышцы                       |                |                          |                       | ↑ сократимости,<br>тремор        |                         |
| Жировая ткань                         | —              | ↓ липолиз                | ↑ липолиз             | —                                | ↑ липолиз<br>термогенез |
| Пресинаптические<br>нервные окончания |                | ↓ выделение<br>медиатора | —                     | ↑ выделение<br>медиатора         | —                       |

Лекарственные средства, стимулирующие адренергические синапсы разделяют на средства, непосредственно активирующие адренорецепторы и средства, способствующие высвобождению медиатора из нервных окончаний

Таблица №3-3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛС, СТИМУЛИРУЮЩИХ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

| Адреномиметики<br>прямого типа действия                    |                                                                                |                                                                                                                                | АМ смешанного<br>действия* |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| $\alpha\beta$ -АМ                                          | $\alpha$ -АМ                                                                   | $\beta$ -АМ                                                                                                                    | $\alpha\beta$ -АМ          |
| Эпинефрин<br>(адреналин)<br>Норэпинефрин<br>(норадреналин) | Фенилэфрин<br>Дексмететомидин<br>Ксилометазолин<br>Оксиметазолин<br>Бримонидин | Изопреналин<br>Добутамин<br>Мирабегрон<br>Гексопреналин<br>Сальбутамол<br>Фенотерол<br>Салметерол<br>Формотерол<br>Индакатерол | Эфедрин                    |

\*-стимуляция высвобождения медиатора из нервных окончаний; прямая активация АР

Таблица № 3-4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АДРЕНОМИМЕТИКОВ  
В ОТНОШЕНИИ  $\alpha$ - и  $\beta$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

| Лекарственное средство                                                               | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | $\beta_1$ | $\beta_2$ | $\beta_3$ |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| Эпинефрин                                                                            | +          | +          | +         | +         | +         |
| Норэпинефрин                                                                         | +          | +          | +         |           |           |
| Фенилэфрин                                                                           | +          |            |           |           |           |
| Ксилометазолин<br>Оксиметазолин<br>Бримонидин                                        | +-         | +          |           |           |           |
| Дексмететомидин                                                                      |            | +          |           |           |           |
| Изопреналин                                                                          |            |            | +         | +         |           |
| Сальбутамол<br>Фенотерол<br>Салметерол<br>Формотерол<br>Индакатерол<br>Гексопреналин |            |            |           | +         |           |
| Добутамин                                                                            |            |            | +         | +-        |           |
| Мирабегрон                                                                           |            |            |           |           | +         |

**Эпинефрин** – неизбирательный адреномиметик. Наиболее чувствительны к эпинефрину  $\beta_2$ -АР. При увеличении концентрации в крови эпинефрина, он оказывает стимулирующее действие на  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторы, распределенные по всему организму.

В сердце, активируя  $\beta_1$ -АР, **эпинефрин** увеличивает проводимость, ЧСС и силу сокращений (положительное хронотропное и инотропное воздействие), повышает СВ, систолическое АД. Чрезмерная и длительная стимуляция  $\beta_1$ -АР миокарда эпинефрином опасна, поскольку значительно возрастает потребление  $O_2$  и уменьшается перфузия субэндокардиальных слоев миокарда, что оказывает пагубное воздействие на миофибриллы. Высокие дозы эпинефрина провоцируют также экстрасистолы и сердечные аритмии;

Стимуляция эпинефрином  $\alpha_1$ -АР сопровождается сужением кровеносных сосудов, спазмом сфинктеров пищеварительного тракта, мочевого пузыря, сокращением капсулы селезенки.

**Влияние эпинефрина на АД имеет дозозависимый** характер и различается при различных путях введения. При быстром внутривенном введении в начале наблюдается повышение АД (стимуляция  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -АР сосудов и  $\beta_1$ - АР ЮГА почек с секрецией ренина), в последующем – снижение АД ниже нормального значения (расширяются сосуды скелетных мышц, в которых превалируют  $\beta_2$ - АР).

При подкожном пути введения эпинефрин повышает систолическое и понижает диастолическое АД. Его концентрация в крови быстро снижается за счет инактивации под влиянием МАО и КОМТ.

**Действие эпинефрина** на гладкую мускулатуру внутренних органов, в которых представлены  $\beta_2$ - АР, проявляется расширением бронхов, расслаблением детрузора мочевого пузыря, торможением перистальтики желудка и кишечника. Метаболические эффекты **эпинефрина** характеризуются усилением гликогенолиза и глюконеогенеза, активацией липолиза, снижением секреции инсулина.

При местном применении он вызывает сильный спазм сосудов слизистых, расширение зрачка и снижение ВГД. Эпинефрин добавляют к растворам местных анестетиков для пролонгирования местных эффектов и уменьшения резорбтивных побочных явлений.

**Норэпинефрин в отличие от эпинефрина не влияет на  $\beta_2$ -АР.** Для него характерны: выраженное сужение периферических сосудов и повышение АД. При этом наблюдается рефлекторная брадикардия. Основное применение – терапия шоковых состояний.

Таблица № 3-5. **ВЛИЯНИЕ  $\alpha\beta$ -АДРЕНОМИМЕТИКОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ**

| Орган/ функция                                     |                       | Норэпинефрин | Эпинефрин |
|----------------------------------------------------|-----------------------|--------------|-----------|
| Тонус сосудов кожи, слизистых и внутренних органов |                       | ↑↑           | ↑↑        |
| Тонус сосудов скелетных мышц                       |                       | ↑            | ↑↓        |
| Сила сокращений сердца                             |                       | ↑            | ↑↑↑       |
| ЧСС                                                | прямое действие       | ↑            | ↑         |
|                                                    | рефлекторное действие | ↓↓           | ↓         |
| СВ                                                 |                       | 0 или ↓      | ↑         |
| УО                                                 |                       | ↑            | ↑         |
| АД:                                                | систолическое         | ↑↑           | ↑↑        |
|                                                    | диастолическое        | ↑↑           | ↓↑*       |
|                                                    | среднее               | ↑↑           | ↑         |
| ОПСС                                               |                       | ↑↑           | ↓↑*       |

\*- малые дозы снижают, большие увеличивают

**Агонисты  $\beta_1$ -АР** имеют важное клиническое значение в кардиологии. **Добутамин и допамин** - структурные аналоги дофамина. **Добутамин** усиливает сокращения миокарда без значительного усиления ЧСС. Увеличивает потребность миокарда в  $O_2$ , практически не изменяет ОПСС и улучшает коронарное кровообращение. Он быстро разрушается МАО (период полувыведения 2-3 мин.).

Эффекты **допамина** дозозависимы: в минимальных концентрациях за счет активации  $D_1$  рецепторов он расширяет коронарные, почечные, церебральные сосуды. В средних дозах допамин обладает активностью в отношении  $\beta$ -АР. Он усиливает сократимость миокарда и СВ, повышает ЧСС (стимуляция  $\beta_1$ -АР). Может провоцировать аритмии. В высоких дозах возможна активация  $\alpha$ -АР, сопровождающаяся спазмом периферических сосудов, ухудшением почечной гемодинамики, артериальной гипертензией. Период полувыведения составляет 9 минут (инактивируется МАО). **К добутамину и допамину очень быстро формируется толерантность.**

При развитии ОШН, проявляющейся **кардиогенном шоком**, применение добутамина и допамина в качестве инотропных средств позволяет увеличить сердечный выброс, АД и устранить гипоперфузию миокарда. Если на фоне инотропной терапии не удастся поддерживать достаточный уровень АД, то требуется терапия вазопрессорными средствами, среди которых препаратом выбора является **норэпинефрин**

Таблица № 3-6. АДРЕНОМИМЕТИКИ ДЛЯ ТЕРАПИИ КАРДИОГЕННОГО ШОКА

| Лекарственное средство | Механизм действия                         | Взаимодействие с рецептором |            |           |           |     | Влияние на гемодинамику |
|------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|------------|-----------|-----------|-----|-------------------------|
|                        |                                           | $\alpha_1$                  | $\alpha_2$ | $\beta_1$ | $\beta_2$ | D   |                         |
| Добутамин              | Агонист $\beta$ -АР                       | +/-                         | -          | +++       | +         | -   | ↑СВ, ↓ОПСС              |
| Допамин                | Агонист $\alpha$ , $\beta$ , D-рецепторов |                             |            |           |           |     |                         |
| 0.5-2 мкг/кг/мин       |                                           | -                           | -          | +         | -         | +++ | ↑СВ                     |
| 5-10 мкг/кг/мин        |                                           | +                           |            | +++       | +         | ++  | ↑ЧСС и СВ; ↑ОПСС        |
| 10-20 мкг/кг/мин       |                                           | +++                         |            | ++        | -         | +   | ↑ОПСС и АД; ↑СВ         |
| Норэпинефрин           | Агонист $\alpha$ , $\beta$ АР             | +++                         | +          | +         | -         | -   | ↑ОПСС и АД; ↑УО         |

«-» -отсутствие действия; «+» наличие действия

**Селективные  $\beta_2$ -АМ** снижают тонус гладких мышц бронхов, стабилизируют мембраны тучных клеток и базофилов (снижается высвобождение биологически активных веществ), улучшают мукоцилиарный клиренс, а также расслабляют мускулатуру миометрия и улучшают маточно-плацентарный кровоток. При присоединении молекулы  $\beta_2$ -агониста к адренорецептору происходит изменение его конформации. Активированный рецептор взаимодействует с регуляторным Gs-белком, способствуя синтезу и увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. Результатом этого является индукция протеинкиназы А и снижение внутриклеточной концентрации  $Ca^{++}$ , приводящее к расслаблению гладкой мускулатуры.

$\beta_2$ -АМ короткого действия **сальбутамол, фенотерол** применяют в качестве бронхолитиков (в форме аэрозолей, растворов или порошков для ингаляций). Их также используют при проведении диагностического теста на обструкцию дыхательных путей. **Гексопреналин** применяется как токолитическое средство.

Для длительной поддерживающей терапии БА рекомендуют использовать  $\beta_2$ -АМ пролонгированного действия - **формотерол, салметерол**.

В отличие от  $\beta_2$ -АМ короткого действия, они являются липофильными веществами.

Наиболее высокой липофильностью характеризуется **салметерол** (в 10 000 раз превосходит сальбутамол). Он хорошо растворяется в липидном слое мембраны гладких мышц бронхов,

создавая там депо препарата. Его молекулы постепенно проникают к поверхностным  $\beta_2$ -АР для их активации. **Формотерол** является умеренно липофильным препаратом. Он быстрее транспортируется из липидных мембранных слоев, что ускоряет наступление его фармакологического эффекта.

Селективный  $\beta_2$ -агонист **24-х часового действия индакатерол** рекомендован к применению только для поддерживающей терапии ХОБЛ. Выпускается в капсулах с порошком для ингаляций.  $\beta_2$ -АМ пролонгированного действия уменьшают гиперреактивность бронхов и препятствуют их ремоделированию.

*Возможно влияние  $\beta_2$ -АМ на сердечно-сосудистую систему (тахикардия, понижение диастолического АД), увеличение концентрации свободных жирных кислот и глюкозы в плазме крови, тремор*

Таблица № 3-7. **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕЛЕКТИВНЫХ  $\beta_2$ -АДРЕНОМИМЕТИКОВ**

| Лекарственное средство   | Начало наступления эффекта | Продолжительность действия | Путь введения                        | Применение                                                                                     |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сальбутамол<br>Фенотерол | 1-3 мин.                   | 4-6 час.<br>5-6 час.       | Ингаляционно                         | Купирование приступов БА. В комплексной терапии бронхообструктивного синдрома                  |
| Гексопреналин            | 30-60 мин                  | 3-6 час.                   | В/в продленная инфузия<br><br>Внутрь | Угроза преждевременных родов, угроза самопроизвольного выкидыша после 20-й недели беременности |
| Салметерол               | 15-30 мин.                 | 12 час.                    | Ингаляционно                         | Длительная базисная терапия БА, ХОБЛ<br><br>Длительная поддерживающая терапия ХОБЛ             |
| Формотерол*              | 2-3 мин.                   | 10 час.                    |                                      |                                                                                                |
| Индакатерол              | 5 мин.                     | 24 час.                    |                                      |                                                                                                |

\*-быстрое наступление эффекта позволяет использовать для купирования приступа БА в случае, если пациент использует его для плановой терапии

Селективный агонист  $\beta_3$ -адренорецепторов **мирабегрон** улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счет стимуляции рецепторов, расположенных в его стенке и расслабления детрузора.

**Мирабегрон** используется для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря, сопровождающегося недержанием мочи и ургентными позывами к мочеиспусканию. Он показал эффективность у пациентов с ГМП, которые прекратили лечение М-холиноблокаторами из-за отсутствия эффекта. *Из побочных эффектов наиболее часто наблюдаются тахикардия и инфекции мочевых путей.*

**Схема №3-1. ГРАФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТЕМЫ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ  
СРЕДСТВА, ВОЗБУЖДАЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ»**

| <b>Группа</b>                                                    | <b><math>\alpha</math>-АМ</b>                                                                                                                                           | <b><math>\alpha,\beta</math>-АМ</b>                                                                                                                                                                    | <b><math>\beta</math>-АМ</b>                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Эффекты<br/><math>\uparrow \alpha</math>-АР</b>               | Сужение сосудов кожи, слизистых, внутренних органов. Сокращение радиальной мышцы радужки - мидриаз, понижение ВГД                                                       | Сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, внутренних органов. Сокращение радиальной мышцы радужки- мидриаз, понижение ВГД                                                                              | —                                                                                                                                                                            |
| <b>Эффекты <math>\uparrow</math><br/><math>\beta_1</math>-АР</b> | —                                                                                                                                                                       | Повышение ЧСС, сократимости, возбудимости и проводимости миокарда                                                                                                                                      | Повышение ЧСС, сократимости, возбудимости и проводимости миокарда                                                                                                            |
| <b>Эффекты<br/><math>\uparrow \beta_2</math>-АР</b>              | —                                                                                                                                                                       | Расширение бронхов, сосудов скелетных мышц, уменьшение дегрануляции тучных клеток, усиление гликогенолиза, липолиза                                                                                    | Расширение бронхов, сосудов скелетных мышц, расслабление миометрии, детрузора мочевого пузыря, уменьшение дегрануляции тучных клеток, усиление гликогенолиза, глюконеогенеза |
| <b>Показания<br/>к<br/>применению</b>                            | Артериальная гипотензия, коллапс, осмотр глазного дна ( <i>фенилэфрин</i> ).<br>Ринит, синусит, конъюнктивит, отит.<br>Глаукома ( <i>бримонидин</i> ).                  | Анафилактический шок, асистолия, АВ- блокада, глаукома ( <i>эпинефрин</i> ).<br>Шоковые состояния ( <i>норэпинефрин</i> ).                                                                             | АВ-блокада ( $\beta_1\beta_2$ - АМ).<br>ОСН, кардиогенный шок ( $\beta_1$ -АМ).<br>БА, угроза преждевременных родов ( $\beta_2$ -АМ),<br>лечение ГМП ( $\beta_3$ -АМ)        |
| <b>Побочные<br/>эффекты</b>                                      | Головная боль, брадикардия, аритмия, повышение АД. Сухость, атрофия слизистых (длительное использование).<br>Раздражение и гиперемия конъюнктивы ( <i>бримонидин</i> ). | Возбуждение, боли в области сердца, аритмия, артериальная гипертензия.<br>Некроз тканей при попадании под кожу ( <i>норэпинефрин</i> ).<br>Тахифилаксия, лекарственная зависимость ( <i>эфедрин</i> ). | Тахикардия, аритмии, тремор, понижение диастолического АД, гипергликемия.                                                                                                    |
| <b>Противопоказания</b>                                          | Артериальная гипертензия, ИБС.                                                                                                                                          | Галотановый наркоз ( <i>сенситизация <math>\beta</math>- АР миокарда к КТА</i> );<br>артериальная гипертензия, гипертиреоз, сахарный диабет, ИБС.                                                      | ИБС, тахиаритмия, гипертиреоз, сахарный диабет.                                                                                                                              |

**Фенилэфрин** – избирательный  $\alpha_1$ -АМ, действует более продолжительно, чем норэпинефрин, так как устойчив к инактивации КОМТ. Он используется парентерально при артериальной гипотензии и сосудистом коллапсе, в том числе на фоне ингаляционного наркоза. Фенилэфрин также рекомендуют при рините, осмотре глазного дна, конъюнктивите (при местном действии вызывает мидриаз, спазм сосудов слизистых, уменьшает гиперемию и отек конъюнктивы).

Местное сосудосуживающее действие также оказывают  $\alpha_2$ -АМ – **ксилометазолин**, **оксиметазолин**. Они назначаются в качестве **деконгестантов**, уменьшающих отек,



гиперемии слизистых, после оперативных вмешательств в оториноларингологии. Их рекомендуют применять короткими курсами (5-8 дней) для предупреждения развития толерантности и синдрома отмены. Деконгестанты могут вызывать истончение слизистой оболочки носа, повреждение эпителия, торможение секреции слизи. *Резорбтивные побочные эффекты, такие как тахикардия, повышение АД наиболее вероятны при злоупотреблении этими средствами в детской практике.*

**Бримонидин** селективный агонист  $\alpha_2$ -АР для местного лечения глаукомы. Стимуляция  $\alpha_2$ -АР приводит к сужению сосудов цилиарного тела. Бримонидин обладает двойным механизмом действия- снижает ВГД за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости и увеличения увеосклерального оттока. *В виде геля бримонидин используют для лечения эритемы лица при розацеа.*

**Дексмедетомидин** – селективный агонист  $\alpha_2$ -АР с преобладанием центрального действия. Он угнетает высвобождение НА из пресинаптических нервных окончаний в ЦНС, оказывает седативное и анальгезирующее действие. На сердечно-сосудистую систему оказывает дозозависимый эффект: при низкой скорости введения проявляется его действие на СДЦ – понижаются АД и ЧСС, в больших концентрациях наблюдается вазоконстрикция, повышается ОПСС и АД, понижается ЧСС (стимуляция периферических  $\alpha_2$ -АР). Используется в виде длительной внутривенной инфузии **с целью седации пациентов в отделениях интенсивной терапии.** *Имеет преимущество перед другими анестетиками и опиоидами – не угнетает функцию дыхательного центра.*

**К агонистам  $\alpha_2$ -АР центрального действия относят также клонидин (см. пособие ССС).**

## ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

1. Перечислите локализацию постсинаптических  $\alpha$ - и  $\beta$ -АР в органах и тканях. В каких органах преобладают (функционально доминируют)  $\alpha$ - или  $\beta$ -АР?
2. Какова локализация и функция пресинаптических адренорецепторов?
3. Назовите лекарственные средства, относящиеся к  $\alpha$ -адреномиметикам,  $\beta$ -адреномиметикам,  $\beta$ -адреномиметикам.
4. Как изменятся под влиянием эпинефрина, норэпинефрина и изопrenalина: 1. ЧСС; 2. ОПСС; 3. Систolicеское и диastolicеское АД; 4. СВ; 5. Потребление  $O_2$  миокардом?
5. Укажите показания к назначению эпинефрина, фенилэфрина, ксилومتazoлина. Каковы противопоказания к назначению данных адреномиметиков?
6. Перечислите заболевания, при которых эффективны вещества, возбуждающие  $\beta_2$ -адренорецепторы. Назовите особенности применения  $\beta_2$ -АМ короткого и пролонгированного действия.
7. Назовите заболевания, при которых используются вещества, возбуждающие  $\alpha_2$ -адренорецепторы. С какой целью их назначают? Какие особенности препаратов необходимо учитывать?
8. Назовите препарат из группы адреномиметиков, вызывающий тахифилаксию и лекарственную зависимость. Объясните механизм тахифилаксии.
9. На фоне галотанового наркоза у больного развился коллапс. Какой адреномиметик следует назначить в этом случае? Дайте обоснование ответа.
10. У больного с приступом БА имеется сопутствующее заболевание - гипертоническая болезнь. Какими адреномиметиками следует купировать приступ бронхоспазма? Почему?

11. У больного после введения пенициллина развился анафилактический шок. Назначение какого адреномиметика и почему наиболее целесообразно в этой ситуации?
12. Какова причина повышения ОПСС при введении норэпинефрина и понижения его при введении эпинефрина и изопреналина?
13. Заполните таблицу: «Локализация адренорецепторов и эффекты, связанные с их стимуляцией»

| Тип рецептора | Преимущественная локализация | Результат стимуляции |
|---------------|------------------------------|----------------------|
| $\alpha_1$    | 1.<br>2.<br>3.               |                      |
| $\alpha_2$    | 1.<br>2.                     |                      |
| $\beta_1$     | 1.<br>2.                     |                      |
| $\beta_2$     | 1.<br>2.<br>3.<br>4.<br>5.   |                      |
| $\beta_3$     | 1.<br>2.                     |                      |

14. Заполните таблицу «Фармакологические эффекты адреномиметиков»

| Орган/ткань              | Рецептор | Эпинефрин | Фенилэфрин | Норэпинефрин |
|--------------------------|----------|-----------|------------|--------------|
| Глаз                     |          |           |            |              |
| Сердце                   |          |           |            |              |
| Сосуды                   |          |           |            |              |
| АД                       |          |           |            |              |
| Бронхи                   |          |           |            |              |
| ЖКТ                      |          |           |            |              |
| Миометрий                |          |           |            |              |
| Гликогенолиз,<br>Липолиз |          |           |            |              |

15. Заполните таблицу: Применение адреномиметиков: *эпинефрин, норэпинефрин, добутамин, допамин, салметерол, формотерол, фенилэфрин*

|                                                                      |                                                               |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Используют при острой гипотензии, при лечении ринита<br>_____        | Применяют в терапии кардиогенного шока<br>_____               |
| Средство выбора при анафилактическом шоке, остановке сердца<br>_____ | Назначаются для длительной поддерживающей терапии БА<br>_____ |

16. Выберите правильные утверждения из перечисленных ниже:

- все адренорецепторы относятся к типу G-белок-ассоциированных рецепторов
- основной процесс утилизации медиатора НА – ферментативная инактивация MAO и КОМТ
- основной процесс утилизации медиатора НА – обратный нейрональный захват

- синтез медиатора НА осуществляется из дофамина в гранулах адренергических нервных окончаний
- НА является основным медиатором вегетативных ганглиев

17. Выберите правильные утверждения из перечисленных ниже:

- передача импульсов в окончаниях постганглионарных адренергических волокон опосредуется высвобождением медиатора НА
- НА образуется из дофамина в гранулах холинергических нервных окончаний
- ферментативная инактивация НА осуществляется при участии MAO и КОМТ
- симпатические нервы образованы преганглионарными и постганглионарными холинергическими волокнами.
- некоторая часть НА поступает в плазму крови и гидролизуется плазменным ферментом бутирилхолинэстеразой

18. Какие вторичные мессенджеры участвуют в передаче информации с M<sub>1</sub>-холинорецепторов и α<sub>1</sub>-адренорецепторов на эффекторную систему?

- цГМФ
- цАМФ
- ИТФ
- Ca<sup>++</sup>
- ДАГ

19. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:

- вызывает стойкое сужение сосудов и повышение артериального давления;
- расширяет бронхи, тормозит перистальтику кишечника;
- повышает уровень глюкозы в крови;
- возбуждает ЦНС;
- вызывает тахифилаксию и лекарственную зависимость;
- оказывает слабый прямой эффект на адренорецепторы;
- способствует выбросу норэпинефрина из пресинаптических нервных окончаний.

20. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:

- вызывает стойкое сужение всех сосудов;
- повышает систолическое и диастолическое давление;
- вызывает расширение зрачка;
- на гладкую мускулатуру бронхов и желудочно-кишечного тракта не влияет;
- вызывает рефлекторную брадикардию.
- применяется в качестве вазопрессорного средства при острой артериальной гипотензии, рините

21. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:

- усиливает и учащает сердечные сокращения;
- сосуды кожи и слизистых суживает, сосуды скелетной мускулатуры расширяет;
- систолическое давление повышает, диастолическое снижает;
- вызывает расширение зрачка;
- повышает содержание глюкозы крови;
- тормозит дегрануляцию тучных клеток.

22. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:

- суживает большинство сосудов;
- повышает систолическое и диастолическое давление, пульсовое давление практически не меняет;
- вызывает рефлекторную брадикардию;
- вызывает некроз тканей при попадании под кожу.

23. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:

- относится к группе адреномиметиков;
- обладает выраженной бронхолитической активностью;
- оказывает непродолжительный эффект (5-6 ч)
- используется для купирования приступов БА;
- используют при проведении диагностического теста на обструкцию дыхательных путей.

24. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:

- относится к группе адреномиметиков;
- обладает быстрым началом и пролонгированным действием (10ч)
- оказывает бронхолитический эффект;
- используется ингаляционно для поддерживающей терапии БА;
- может вызывать раздражение полости рта и глотки, сердцебиение, тремор.

25. Стимуляция  $\alpha$ -АР вызывает различные эффекты. Выберите правильные ответы из перечисленных ниже:

- повышение артериального давления;
- учащение сердечных сокращений;
- вазодилатация;
- мидриаз;
- расширение бронхов.

26. Стимуляция  $\beta_2$ -АР может вызывать различные эффекты. Выберите правильные из перечисленных ниже:

- тахикардия;
- повышение артериального давления;
- расширение бронхов;
- мидриаз;
- расширение сосудов скелетной мускулатуры.

27. Какие эффекты развиваются при активации симпатической нервной системы:

- мидриаз;
- повышение почечного кровотока;
- снижение моторики кишечника;
- расширение бронхов;
- тахикардия.

28. Стимуляция пресинаптических  $\alpha_2$  - адренорецепторов сопровождается:

- увеличением высвобождения медиатора норэпинефрина нервными окончаниями;
- усилением обратного захвата медиатора норэпинефрина нервными окончаниями;

- повышением чувствительности постсинаптических адренорецепторов к медиатору;
- ускорением ферментативного разрушения медиатора;
- уменьшением высвобождения медиатора норэпинефрина нервными окончаниями.

29. Какие лекарственные средства из нижеперечисленных показаны при бронхиальной астме?

- фенотерол;
- норэпинефрин;
- фенилэфрин;
- формотерол
- салметерол.

30. Какие лекарственные средства из нижеперечисленных применяют при кардиогенном шоке?

- эпинефрин;
- норэпинефрин;
- добутамин;
- допамин;
- фенилэфрин.

31. Какие свойства отличают эфедрин от других адреномиметиков?

- повышает артериальное давление;
- расширяет бронхи;
- вызывает мидриаз;
- возбуждает ЦНС;
- вызывает тахифилаксию.

32. Когда необходимо расширить зрачок, но паралич аккомодации нежелателен (например, при исследовании глазного дна), хорошим выбором являются некоторые адреномиметики. Выберите правильные ответы из перечисленных ниже:

- эпинефрин;
- фенилэфрин;
- эфедрин;
- изопреналин;
- добутамин.

33. Когда дана умеренная доза норэпинефрина на фоне большой дозы атропина, какой из эффектов наиболее вероятен?

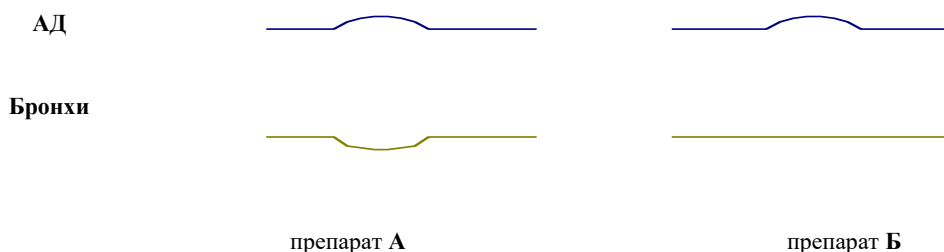
- брадикардия, вызываемая прямым кардиальным действием;
- брадикардия, вызываемая рефлекторным действием;
- тахикардия, вызываемая прямым действием на сердце;
- никаких изменений со стороны сердца.

34. Какие эффекты из перечисленных ниже характерны для эпинефрина?

- повышает АД;
- может спровоцировать аритмии;
- вызывает брадикардию;
- повышает потребление миокардом кислорода;
- никаких изменений в сердце.

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Больному А., страдающему глаукомой, был назначен препарат, который снижает внутриглазное давление, вызывает мидриаз и слабые изменения аккомодации. Пациенту Б., также получающему лечение по поводу глаукомы, назначили препарат, который снижает внутриглазное давление, вызывает миоз и спазм аккомодации. Лекарственные средства из каких групп оказывают подобное действие? Почему?
2. К врачу обратились родители подростка 12 лет. Из беседы выяснилось, что у мальчика в течение последнего месяца появился навязчивый малопродуктивный кашель, одышка, свистящие хрипы в грудной клетке, которые слышны на расстоянии. Ранее ребенок в весенние месяцы страдал поллинозом. Для уточнения диагноза подростку назначено обследование. Одно из диагностических исследований – проведение теста на обратимость бронхиальной обструкции. Какие лекарственные средства используются для проведения теста? Какие особенности этих препаратов имеют значение?
3. Больному с острой бактериальной пневмонией без достаточного изучения анамнеза назначено лечение амоксициллином с клавулановой кислотой. Через некоторое время после приема препарата у него возникла анафилактическая реакция. Какой препарат следует использовать первую очередь в комплексе неотложных мероприятий? Каков механизм его действия?
4. Пациент, длительное время страдающий ринитом обратился к врачу с жалобами на заложенность носа, частое нарушение носового дыхания, которое сохраняется, несмотря на регулярный прием местных сосудосуживающих препаратов. Какие препараты длительное время самостоятельно принимал пациент? Что послужило причиной ухудшения состояния?
5. Пациент 56 лет поступил в кардиологическое отделение с диагнозом «Острый инфаркт миокарда». Предъявлял жалобы на резкую слабость, тяжесть и боль за грудиной, чувство нехватки воздуха. При осмотре кожные покровы бледно-синюшные, холодные, влажные, шейные вены набухшие. ЧД -36 в мин. ЧСС-102 уд. В мин., АД 50/40 мм рт. ст. Отмечается олигурия. У больного развился кардиогенный шок. Какие адреномиметики и с какой целью могут быть использованы в его лечении?
6. Влияние адреномиметиков (А) и (Б) на АД и тонус бронхов.



1. Какие механизмы лежат в основе повышения АД при введении данных препаратов?
2. Объясните, почему в отличие от препарата Б введение препарата А вызывает бронходилатацию? Стимуляцией каких рецепторов обусловлен этот эффект?