

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Учебное пособие для студентов

Владикавказ 2012

Чочиева А.Р., Болиева Л.З. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ // Учебное пособие.- Владикавказ.- 2012.- 59 с. Гриф УМО №276/05.05-20 от 23.07.2012 г.

Настоящее пособие содержит учебные материалы, обучающие и контролируемые задания для внеаудиторной самостоятельной подготовки по разделу «Лекарственные средства, влияющие на функции вегетативной нервной системы». Освещены основные вопросы фармакокинетики и фармакодинамики, применения и побочного действия вегетотропных средств. Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности высшего профессионального образования «Фармация».

Рецензенты:

М.Н. Ивашев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО Пятигорская ГФА Минздравсоцразвития России

И.Г. Козлов – д.м.н. профессор, зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ (ВВЕДЕНИЕ В РАЗДЕЛ).....	5
М- И N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ.....	17
N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ.....	27
СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ.....	34
СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ.....	40
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	48
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	58

Вегетотропные лекарственные средства, представленные средствами, влияющими на холинергическую и адренергическую иннервацию, позволяют осуществлять фармакологическую коррекцию вегетативных функций организма и находят широкое применение в клинической медицине.

Изучение процессов взаимодействия лекарственных средств со специфическими холино- или адренорецепторами способствует лучшему пониманию закономерностей действия биологически активных веществ и фармакологических препаратов на организм и раскрывает новые возможности практического применения данной группы лекарственных средств.

Лекарственные средства, действующие на эфферентную нервную систему, могут оказывать влияние на разные отделы вегетативной нервной системы и разные этапы синаптической передачи. Соответственно, различают средства, действующие на холинергическую или адренергическую иннервацию.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ (ВВЕДЕНИЕ В РАЗДЕЛ).

Общая цель занятия: ознакомление с основными принципами передачи импульсов на внутренние органы, кровеносные сосуды, железы; основными структурами, участвующими в передаче нервных импульсов и медиаторами.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- механизм передачи нервных импульсов в области окончаний эфферентных нервных волокон, медиаторы, специфические рецепторы, реагирующие с медиаторами;
- структуру холинергических и адренергических нервных волокон и синапсов;
- структуры, взаимодействующие с ЛС (медиаторы, рецепторы);
- механизм синтеза, депонирования, выделения и обратного захвата медиатора.

Контрольные вопросы.

1. Принципы передачи нервных импульсов в области окончаний эфферентных нервных волокон.
2. Строение холинергического, адренергического синапсов.
3. Медиаторы, специфические рецепторы, реагирующие с медиаторами.
4. Классификационные термины.

Вегетативная нервная система (ВНС) - часть нервной системы, регулирующая деятельность внутренних органов (кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения, размножения), а также обмен веществ и тем самым функциональное состояние всех тканей организма позвоночных животных и человека.

ВНС имеет центральный и периферический отделы. В центральном отделе различают надсегментарные (высшие) и сегментарные (низшие) вегетативные центры. Надсегментарные вегетативные центры сосредоточены в головном мозге— в коре головного мозга, гипоталамусе, обонятельном мозге, подкорковых структурах, в стволе головного мозга, мозжечке и др. Сегментарные вегетативные центры расположены и в головном, и в спинном мозге. Вегетативные центры головного мозга условно подразделяют на среднемозговые и бульбарные (вегетативные ядра глазодвигательного, лицевого, языко-глоточного и блуждающего нервов), а спинного мозга — на пояснично-грудинные и крестцовые (ядра боковых рогов сегментов CVIII—LIII и SII—SIV соответственно).

Периферический отдел ВНС представлен нервами и узлами, расположенными вблизи внутренних органов (экстрамурально) либо в их толще (интрамурально). Вегетативные узлы соединяются между собой нервами, образуя сплетения (легочное, сердечное, брюшное, аортальное).

По ряду анатомических и физиологических признаков ВНС делят на две части: симпатическую и парасимпатическую. Центры симпатической нервной системы находятся в грудных и поясничных сегментах спинного мозга. Центры парасимпатической нервной системы расположены в среднем и продолговатом мозге и в крестцовых сегментах спинного мозга. Симпатические и парасимпатические центры подчинены центрам ВНС, расположенным в гипоталамусе, контроль над ВНС осуществляется центрами больших полушарий головного мозга.

Все идущие на периферию симпатические и парасимпатические нервные пути образованы двумя последовательно расположенными нейронами. Клеточное тело первого нейрона находится в среднем, продолговатом или спинном мозге, аксон оканчивается на нервных клетках, образующих ганглии. Здесь находится клеточное тело второго нейрона, отросток которого передаёт импульсы к иннервируемому им органу. Волокна первого нейрона называются *преганглионарными*, волокна второго — *постганглионарными*. Периферические нейроны симпатической НС образуют пограничные стволы с двух сторон позвоночника, на шее и в брюшной полости. Периферические нейроны парасимпатической НС расположены непосредственно в иннервируемых ими органах.

Главная функция ВНС - поддержание гомеостаза, осуществляется за счет процесса возникновения, проведения, восприятия и переработки информации в результате возбуждения рецепторов внутренних органов (интероцепция).

Возбуждение симпатической НС способствует интенсивной деятельности организма; возбуждение парасимпатической НС, наоборот, способствует восстановлению затраченных организмом ресурсов (рис. 1).

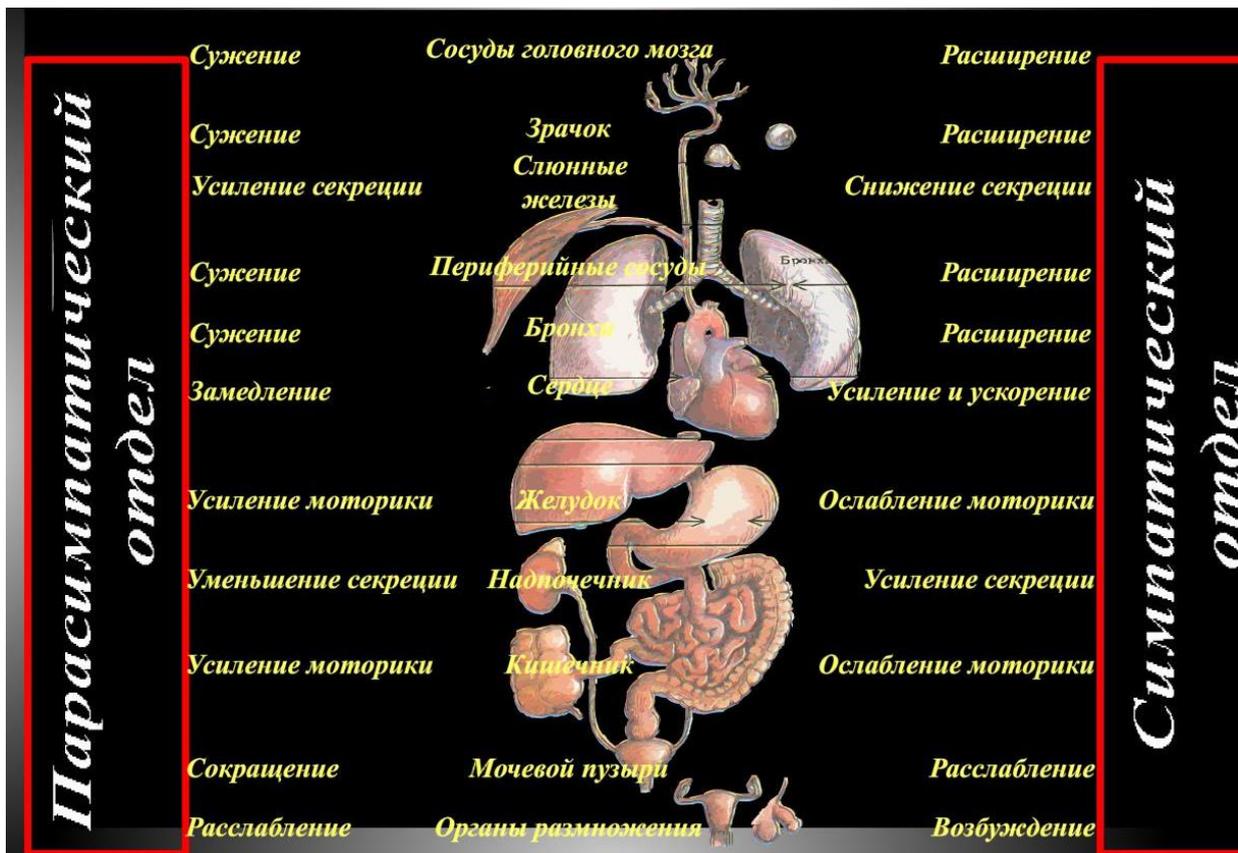


Рисунок 1. Функции ВНС.

ВНС оказывает на органы тройное действие: пусковое, корректирующее и адаптационно-трофическое.

Пусковое влияние проявляется в возбуждении её импульсами деятельности органа, который функционирует периодически (например, возбуждение секреции потовых желёз под влиянием симпатических нервов). *Корректирующее влияние* проявляется в усилении или ослаблении деятельности и состояния возбуждения (тонуса) органов, обладающих автоматизмом и непрерывно работающих или же постоянно находящихся в состоянии некоторого возбуждения.

Адаптационно-трофическая функция состоит в регуляции обмена веществ и функционального состояния (возбудимости, работоспособности) органов и тканей и обеспечивает определённую настройку организма к деятельности, приспособление работы органов к внешним условиям и текущим потребностям организма.

Синапсы (от греч. *synapsis* — соединение, связь), специализированные функциональные контакты между возбудимыми клетками, служащие для передачи и преобразования сигналов.

В состав синапса входят пресинаптическая часть (синаптическое окончание), синаптическая щель (разделяющая 2 клетки) и постсинаптическая часть (участок клетки, к которому прилежит синаптическое окончание, см. рис. 2).



Рисунок 2. Строение синапса

По функциональному значению синапсы могут быть возбуждающими и тормозящими в соответствии с тем, активируют они или подавляют деятельность соответствующей клетки. В том и в другом случае передача через синапс может осуществляться с помощью химического или электрического механизма. Более распространены синапсы с химическим механизмом, в которых сигнал с пресинаптической мембраны передается на постсинаптическую с помощью медиатора.

Медиатор (лат. mediator — посредник; син. нейромедиатор) — биологически активное вещество, выделяемое нервным окончанием и являющееся посредником в процессе синаптической передачи.

Основными медиаторами периферической нервной системы являются ацетилхолин и норадреналин.

Рецептор - активная группировка макромолекул с идентифицированным эндогенным лигандом, обеспечивающая проявление действия лекарственного вещества.

В периферической нервной системе функционируют холинергические (медиатор — ацетилхолин), адренергические (медиатор — норадреналин), пуринергические (медиаторы — АТФ и аденозин), дофаминергические и серотонинергические синапсы.

Холинергические синапсы локализованы во внутренних органах, получающих постганглионарные парасимпатические волокна, в вегетативных ганглиях, мозговом слое надпочечников, каротидных клубочках, скелетных мышцах.

Синтез ацетилхолина. Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нервов из ацетил-КоА и холина при участии фермента холинацетилтрансферазы и депонируется в синаптических пузырьках (везикулах).

Высвобождение ацетилхолина. Под влиянием нервных импульсов происходит деполяризация пресинаптической мембраны, которая завершается входением Ca^{2+} , в свою очередь вызывающего выброс ацетилхолина из везикул в синаптическую щель.

Действие ацетилхолина. Под действием ацетилхолина происходит активация холинергических рецепторов, локализованных как на пост- так и на пресинаптической мембране холинергических синапсов.

Окончание действия. В синаптической щели ацетилхолин быстро гидролизует ферментом ацетилхолинэстеразой с образованием холина и уксусной кислоты. Холин подвергается обратному нейрональному захвату и вновь включается в синтез ацетилхолина. В плазме крови, печени ацетилхолин инактивируется ферментом псевдохоллинэстеразой.

Окончания нервных волокон, для которых медиатором служит ацетилхолин, называются *холинергическими*, а рецепторы, взаимодействующие с ним, называют *холинорецепторами*.

Холинорецепторы постганглионарных холинергических нервов (сердца, гладких мышц, желез) обозначают как м-холинорецепторы (мускариночувствительные), а расположенные в области ганглионарных синапсов и в соматических нервномышечных синапсах - как н-холинорецепторы (никотиночувствительные).

Симпатическая (адренергическая) нервная система является важным регулятором деятельности органов и систем, особенно в условиях стресса. Адренергические синапсы образованы окончаниями постганглионарных симпатических (адренергических) волокон и клетками эффекторных органов. На разветвлениях окончаний адренергических волокон имеются варикозные утолщения, содержащие медиатор. Медиатором окончаний симпатической нервной системы является норадреналин. Норадреналин (норэпинефрин) — гормон мозгового вещества надпочечников и нейромедиатор. Относится к группе катехоламинов. Является предшественником адреналина. Считается одним из важнейших «медиаторов бодрствования».

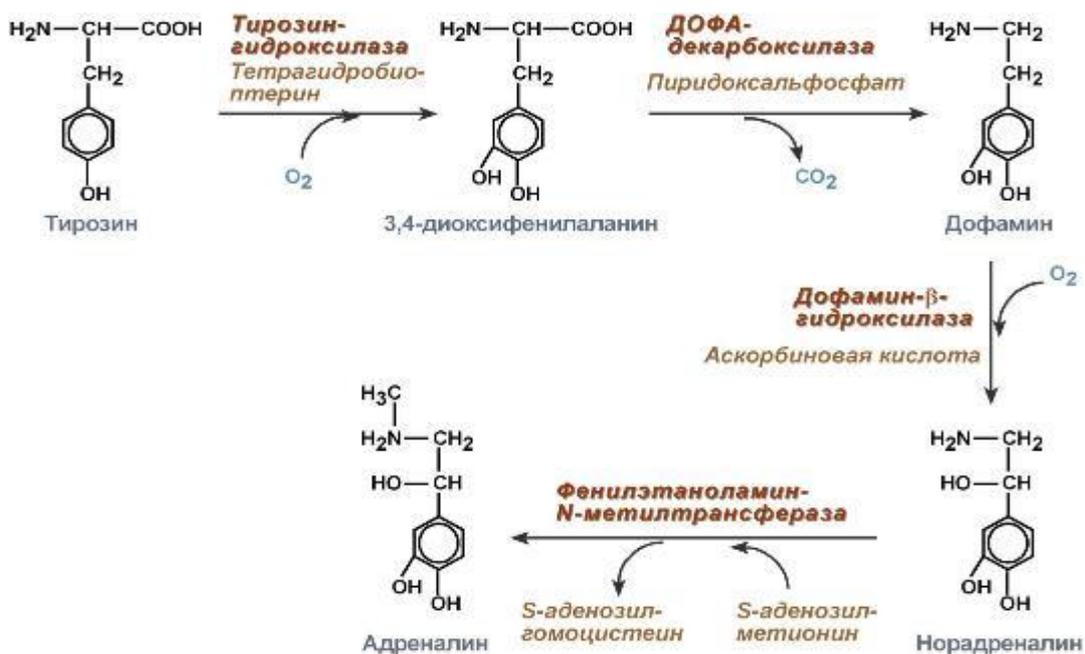


Рисунок 3. Механизм синтеза катехоламинов

Высвобождение норадреналина. Основное количество норадреналина депонируется в везикулах варикозных утолщений. Под влиянием нервного импульса происходит деполяризация пресинаптической мембраны, открываются потенциал-зависимые Ca²⁺-каналы, ионы Ca²⁺ поступают в цитоплазму варикозного утолщения, способствуют экзоцитозу везикул и высвобождению норадреналина в синаптическую щель.

Действие норадреналина. Под действием норадреналина происходит активация адренергических рецепторов, локализованных как на пост- так и на пресинаптической мембране адренергических синапсов.

Инактивация норадреналина. У норадреналина несколько путей деградации, обеспечиваемых двумя ферментами: моноаминоксидазой-А (МАО-А) и катехол-О-метил-трансферазой (СОМТ). В конечном итоге норадреналин превращается либо в 4-гидрокси-3-метоксифенилгликоль, либо в ванилилминдальную кислоту.

ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

Холинорецепторы разных холинергических синапсов обладают неодинаковой чувствительностью к одним и тем же лекарственным препаратам. В соответствии с химической чувствительностью холинорецепторы классифицируют на *мускариночувствительные (М)*, возбуждаемые ядом мухомора мускарином и *никотиночувствительные (N)*, возбуждаемые алкалоидом табака никотином, в свою очередь, имеющие несколько подтипов.

В настоящее время М-холинорецепторы классифицируют на пять подтипов: М₁, М₂, М₃, М₄, М₅. N-холинорецепторы классифицируют на два подтипа: N_n-и N_m-холинорецепторы.

! Ацетилхолин является медиатором во всех холинергических синапсах и стимулирует как М- так и N-холинорецепторы.

Таблица 1-1. Типы холинорецепторов

Рецептор	Локализация	Тип рецептора	Эффект
M₁	ЦНС	Рецептор, ассоциированный с G _q -белком → ↑ИТФи ↑ДАГ → ↑ Ca ²⁺ и ПК → деполяризация и возбуждение → активация фосфолипазыD, фосфолипазыA ₂ .	Контроль психических функций (улучшение способности к обучению и памяти)
	Энтерохромаффиноподобные клетки желудка		Выделение гистамина, стимулирующего секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка
M₂	Сердце: а) Синусный узел б) Предсердия в) Атриовентрикулярный узел г) Желудочки	Рецептор, ассоциированный с G _i -белком → угнетение аденилатциклазы → ↓цАМФ → ↓ активности цАМФ-зависимой протеинкиназы → блок потенциалзависимых кальциевых каналов и/или активация калиевых каналов	а) Замедление спонтанной деполяризации → ↓ЧСС б) Укорочение потенциала действия, уменьшение сократимости в) Угнетение АВ-проводимости г) Незначительное уменьшение сократимости
	Пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон	-//-	Снижение высвобождения ацетилхолина
M₃ (иннервируемые)	Круговая мышца радужной оболочки	Рецептор, ассоциированный с G _q -белком → ↑ИТФи ↑ДАГ → ↑ Ca ²⁺ и ПК → деполяризация и возбуждение →	Сокращение, сужение зрачка
	Цилиарная мышца глаза		Сокращение, спазм аккомодации

	Гладкие мышцы бронхов, ЖКТ, желчного, мочевого пузыря, матки	активация фосфолипазыD, фосфолипазыA ₂	Повышение тонуса (за исключением сфинктеров) и усиление моторики желудка, кишечника, мочевого пузыря
	Экзокринные железы		Повышение секреции (преимущественно слюнных желез)
M ₃ (неиннервируемые)	Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов	-//-	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладких мышц сосудов
N _n	ЦНС (кора больших полушарий, продолговатый мозг, СП/м)	Рецептор, сопряженный с ионными каналами → открываются Na ⁺ -каналы → ↑Na ⁺ → деполяризация клеточной мембраны → возбуждение	Контроль психических и моторных функций
	Вегетативные ганглии	-//-	Деполяризация и возбуждение постганглионарных нейронов
	Мозговой слой надпочечников	-//-	Секреция адреналина и норадреналина
	Каротидные клубочки	-//-	Рефлекторное тонизирование дыхательного и сосудодвигательного центров
N _m	Скелетные мышцы	-//-	Деполяризация концевой пластинки, сокращение

Таблица 1-2. Типы адренорецепторов

Рецептор	Локализация	Тип рецептора	Орган	Эффект
α_1	Постсинаптическая мембрана	Рецептор, ассоциированный с G_q -белком → активация фосфолипазы C → ↑ ИТФ → ↑ Ca^{2+}	Сосуды произвольной мускулатуры	↑ тонуса
			Сосуды кожи и внутренних органов	↑↑ тонуса
			Радиальная мышца радужки	Сокращение
			Матка	↑ тонуса миометрия
			Мочевой пузырь	↑ тонуса сфинктеров
			Селезенка	Сокращение капсулы
			Печень	↑ гликогенолиза
			Почки	↑ реабсорбции Na и H_2O в проксимальных канальцах
			Кишечник	↑ тонуса сфинктеров
α_2	Постсинаптическая мембрана	G_i -белок → угнетение аденилатциклазы → ↓ цАМФ → ↓ Ca^{2+} G_i -белок → активация калиевых каналов - ↑ K^+ → гиперполяризация	Почки	↓ секреции ренина
			Кишечник	↓ тонуса и моторики
			ЦНС	Подавление активности симпатической нервной системы, ↓ АД, седативное действие
			Пресинаптические нервные окончания	↓ высвобождения медиатора
	Пресинаптическая мембрана			
Внесинаптические	Активация фосфолипазы C → ↑ Ca^{2+}	Сосуды	↑ тонуса сосудов (при действии адреналина)	

	Локализация	Тип рецептора	Орган	Эффект
β_1	Постсинаптическая мембрана	Рецептор, ассоциированный с G_s -белком → активация аденилатциклазы → ↑ цАМФ → активация потенциалзависимых кальциевых каналов → ↑ Ca^{2+}	Сердце	↑ автоматизма, сократимости, возбудимости, проводимости
			Кишечник	↓ тонуса и моторики
			Глаз	↑ продукции внутриглазной жидкости
			Жировая ткань	↑ повышение липолиза
			Почки	↑↑ секреции ренина
β_2	Пресинаптическая и постсинаптическая мембрана	Рецептор, ассоциированный с G_s -белком → активация аденилатциклазы → ↑ цАМФ → активация протеинкиназы А → фосфорилирование легких цепей миозина → снижение их аффинитета к кальмодулину → ↓тонуса гл/м	Бронхи	↓ тонуса
			Кишечник	↓ тонуса и моторики
			Сосуды произвольной мускулатуры	↓↓ тонуса
			Сосуды кожи и внутренних органов	↓ тонуса
			Глаз	↑ секреции слезной жидкости
			Матка	↓ тонуса
			Мочевой пузырь	↓ тонуса детрузора
			Печень	↑ гликогенолиза и гликонеогенеза
Пресинаптические окончания	↑ высвобождения медиатора			
β_3	Постсинаптическая мембрана	G_s -белок → ↑ аденилатциклазы → ↑ цАМФ	Жировая ткань	↑ липолиза

Задания для самостоятельной работы.

Укажите один правильный ответ.

I. МЕДИАТОР АЦЕТИЛХОЛИН РАЗРУШАЕТСЯ ФЕРМЕНТОМ

- 1) моноаминооксидазой
- 2) ацетилхолинэстеразой
- 3) катехол-О-метилтрансферазой

II. В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ЛОКАЛИЗОВАНЫ

- 1) М-холинорецепторы
- 2) N_n-холинорецепторы
- 3) N_m-холинорецепторы
- 4) β-адренорецепторы

III. ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ КРУГОВОЙ МЫШЦЫ РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ РАЗВИВАЕТСЯ

- 1) мидриаз
- 2) миоз

IV. В ОКОНЧАНИЯХ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ НЕРВОВ ВЫДЕЛЯЕТСЯ МЕДИАТОР

- 1) ацетилхолин
- 2) норадреналин

V. ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ β₂-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ТОНУС МИОМЕТРИЯ

- 1) снижается
- 2) повышается

Укажите все правильные ответы.

VI. КАКИЕ ЭФФЕКТЫ НАБЛЮДАЮТСЯ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ β₁-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ СЕРДЦА

- 1) снижение числа сердечных сокращений
- 2) увеличение числа сердечных сокращений
- 3) снижение силы сердечных сокращений
- 4) увеличение силы сердечных сокращений

VII. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНЫЕ УТВЕРЖДЕНИЯ

- 1) передатчиком возбуждения в холинергических синапсах является медиатор норадреналин
- 2) медиатор норадреналин разрушается ферментами MAO и КОМТ
- 3) М-холинорецепторы локализованы в вегетативных ганглиях и скелетных мышцах
- 4) при возбуждении β₂-адренорецепторов бронхов их тонус снижается.

VIII. КАКИЕ ЭФФЕКТЫ НАБЛЮДАЮТСЯ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ СЕРДЦА

- 1) снижение числа сердечных сокращений
- 2) увеличение числа сердечных сокращений
- 3) снижение силы сердечных сокращений
- 4) повышение силы сердечных сокращений
- 5) улучшение АВ-проводимости

IX. КАКИЕ НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА ВЫДЕЛЯЮТ МЕДИАТОР АЦЕТИЛХОЛИН

- 1) преганглионарные симпатические
- 2) преганглионарные парасимпатические
- 3) постганглионарные парасимпатические
- 4) постганглионарные симпатические

X. ЭФФЕКТЫ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВОВ

- 1) расширение зрачков
- 2) понижение силы и частоты сердечных сокращений
- 3) повышение АД
- 4) повышение тонуса скелетных мышц
- 5) снижение тонуса гладкомышечных органов

М-и N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ.

Общая цель занятия: Изучить фармакокинетику и фармакодинамику М- и N-холиномиметиков, М-холиномиметиков, антихолинэстеразных и М-холиноблокирующих средств; показания к применению, побочные эффекты и противопоказания к назначению.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- локализацию М- и N-холинорецепторов в организме, их функциональное значение;
- классификацию фармакологических средств, влияющих на холинорецепторы;
- основные эффекты прямых и непрямых холиномиметиков, показания к применению, побочные эффекты;
- клинические проявления отравлениями мускарином, меры помощи;
- клинические проявления и меры помощи при остром отравлении фосфорорганическими соединениями (ФОС);

Студент должен уметь:

- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп;
- обосновать выбор препаратов при различных патологических состояниях;
- выбрать дозу и путь введения препарата с учетом степени тяжести и наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств.

Контрольные вопросы.

1. Локализация М- и N-холинорецепторов в организме, их функциональное значение.
2. Классификация фармакологических средств, влияющих на холинорецепторы.
3. Основные эффекты М-и N-холиномиметиков, показания к применению, побочные эффекты.
4. Основные эффекты М-холиномиметиков, показания к применению, побочные эффекты. Сравнительная характеристика препаратов.
5. Клинические проявления отравлениями мускарином, меры помощи.
6. Основные свойства антихолинэстеразных средств, механизм и особенности их действия, применение в практической медицине, возможные осложнения. Сравнительная характеристика препаратов.
7. Клинические проявления и меры помощи при остром отравлении фосфорорганическими соединениями (ФОС).
8. Основные свойства М-холиноблокаторов, механизм и особенности их действия, применение в практической медицине, возможные осложнения.
9. Клинические проявления отравления атропином, меры помощи.

**М- и N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ, М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ,
АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА**

Средства, стимулирующие холинергические синапсы, делятся на две группы: агонисты холинорецепторов - холиномиметики и ингибиторы гидролиза ацетилхолина - антихолинэстеразные средства.

! Стимуляция холинергической передачи может быть достигнута:

- увеличением выделения ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания;
- подавлением гидролиза АХ в синаптической щели;
- прямой стимуляцией постсинаптических холинорецепторов их агонистами.

! Фармакологические эффекты М-холиномиметиков воспроизводят эффекты активации парасимпатической иннервации

Таблица 2-1. Классификация холиномиметиков

Холиномиметики прямого действия	
М, N – холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
М-холиномиметики	Пилокарпина гидрохлорид, ацеклидин
N-холиномиметики	Никотин, цитизин (цититон), лобелина гидрохлорид
Холиномиметики непрямого действия	
<i>Средства, повышающие выделение ацетилхолина</i>	
Цисаприд	
<i>Антихолинэстеразные средства</i>	
Обратимого действия	Необратимого действия
Физостигмина салицилат, галантаминагидробромид, неостигминаметилсульфат (прозерин), дистигмина бромид (убретид), донепезила гидрохлорид, ривастигмин, эдрофоний	Армин, экотиопат

Таблица 2-2. Холиномиметики прямого и непрямого действия

Орган	Эффекты	Показания	Побочные эффекты	Противопоказания
Сердечно-сосудистая система	Понижение АД, уменьшение силы и ЧСС, угнетение проводимости		Гипотония, брадикардия, AV-блокада	Артериальная гипотензия, брадикардия, блоки проведения, стенокардия
Глаз	Миоз, спазм аккомодации, понижение внутриглазного давления	Глаукома	Нарушения дальнего зрения	
Бронхи	Повышение тонуса гладких мышц		Бронхоспазм	Бронхиальная астма, ХОБЛ
Кишечник	Повышение тонуса и моторики	Атонии и парезы	Диарея	
Мочевой пузырь	Повышение тонуса детрузора, расслабление сфинктера		Учащенное мочеиспускание	
Экзокринные железы	Повышение секреции		Слюнотечение, потливость, диспепсия	Язвенная болезнь, гиперацидный гастрит
Скелетная мускулатура	Усиление нервно-мышечной проводимости	Миастения, парезы и параличи	Судороги	Эпилепсия, паркинсонизм

Антихолинэстеразные средства ингибируют ацетилхолинэстеразу, фермент, который гидролизует ацетилхолин в синаптической щели. Ингибирование ацетилхолинэстеразы в холинэргических синапсах приводит к повышению концентрации ацетилхолина в синаптической щели, вследствие чего действие медиатора усиливается и удлиняется. В связи с необратимостью ингибирования ацетилхолинэстеразы фосфорорганические соединения (ФОС) обладают высокой токсичностью. В настоящее время антихолинэстеразные средства необратимого действия в медицинской практике практически не используются. Однако свойствами ингибиторов ацетилхолинэстеразы необратимого действия обладают некоторые бытовые инсектициды (карбофос, хлорофос и др.).

Таблица 2-3. Симптомы отравления ФОС и меры помощи

Основные симптомы	Меры помощи
<p>1. Нарушения функций ЦНС: - психомоторное возбуждение; - дискоординация; - одышка; - судороги; - повышение, затем понижение температуры тела; - угнетение дыхания.</p> <p>2. Активация периферической холинэргической системы: - брадикардия, аритмии, падение АД; - миоз, нарушения аккомодации; - ларингоспазм, бронхоспазм; - судороги и паралич дыхательных мышц; - повышение секреции экзокринных желез; - диарея, рвота.</p> <p>3. Токсический шок: - арефлексия; - цианоз; - нарушение вязкости и электролитного состава крови; - повышение проницаемости сосудов; - отек мозга.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Введение фармакологических антагонистов: <ul style="list-style-type: none"> - Атропина сульфат 2-3 мл 0,1% р-ра - Дипироксим 1 мл 15% р-ра (п/к). При более тяжелой интоксикации повторяют в/в или в/м введение препаратов. • Для купирования психотических реакций и судорог <ul style="list-style-type: none"> - Сибазон и магния сульфат. • Симптоматическая терапия (борьба с гипоксией, нарушениями дыхания и сердечной деятельности). • Детоксикация организма. • Профилактика отека мозга

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-холиноблокаторы являются конкурентными антагонистами ацетилхолина и холиномиметиков в отношении М-холинорецепторов. Конкурентный антагонизм носит односторонний характер (эффекты холиномиметиков легко устраняются холиноблокаторами, а после применения холиноблокаторов холиномиметики не оказывают фармакологического действия). М-холиноблокаторы, нарушая функцию холинергических синапсов, прекращают влияние на органы парасимпатической нервной системы, что приводит к преобладанию симпатических эффектов. По химической структуре холиноблокаторы подразделяют на соединения третичной природы, хорошо проникающие через ГЭБ и четвертичные амины, не проникающие в ЦНС (табл. 1-5).

Таблица 2-4. Классификация М-холиноблокаторов.

Третичные амины		Четвертичные амины	
Препарат	Рецепторы	Препарат	Рецепторы
1. Атропина сульфат (алкалоид растений семейства пасленовых (белены, дурмана, красавки);	M ₁ , M ₂ , M ₃	1. Метопиния йодид (метацин)	M ₁ , M ₂ , M ₃
2. Скополаминагидробромид (алкалоид белены, дурмана индийского и мандрагоры)	M ₁ , M ₂ , M ₃	2. Пирензепин (гастроцепин)	M ₁
3. Платифиллинагидротартрат (алкалоид крестовника ромбололистного)	M ₁ , M ₂ , M ₃	3. Ипратропия бромид (атровент)	M ₃
4. Гоматропин	M ₃ (глаз)	4. Тиотропия бромид (спирива)	M ₃
		5. Тривентол	M ₃
		6. Тропикамид	M ₃

!Фармакологические эффекты атропиноподобных средств воспроизводят эффекты блокады парасимпатической иннервации.

Аропин- алкалоид, содержащийся в растениях семейства пасленовых. По химической структуре является сложным эфиром тропина и D, L-троповой кислоты. Относится к третичным аминам, соответственно, является липофильным неполярным соединением. *Атропин* является наиболее известным М-холиноблокатором, поэтому препараты этой группы часто называют *атропиноподобными*.

Атропин является частой причиной отравления, в особенности у детей при случайном употреблении растений семейства пасленовых. Отравления М-холиноблокаторами, прежде всего, атропином, составляют 12-15% от всех химических травм. Летальная доза атропина составляет для взрослых 100 мг, для детей – 10 мг (2-3 ягоды красавки).

Таблица 2-5. Средства, блокирующие М-холинорецепторы

Орган, рецептор	Эффекты	Показания	Побочные эффекты	Противопоказания	Препараты
<i>Сердце, M₂</i> - сила сердечных сокращений - частота сокращений - АВ-проводимость	↑ ↑ ↑	Премедикация перед наркозом, АВ-блокада	Тахикардия	Тахикардия	Атропина сульфат
<i>Глаз, M₃</i> - зрачок - аккомодация - внутриглазное давление	Расширение Паралич ↑	Диагностика, воспаление и травмы глаза	Повышение ВГД, нарушение аккомодации	Глаукома	Атропина сульфат Гоматропина гидробромид Тропикамид
<i>Бронхи, M₃</i> - гладкая мускулатура - железы	↓ тонуса ↓ секреции	Бронхиальная астма, ХОБЛ			Атропина сульфат Платифиллинагидротартрат Ипратропия бромид Тиотропия бромид
<i>Желудок (энтерохромафиноподобные клетки), M₁</i>	↓ секреции	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки			Атропина сульфат Гастроцепин
<i>Кишечник, желче- и мочевыводящие пути, M₃</i>	↓ тонуса ↓ моторики	Кишечная, почечная и печеночная колики	Запоры, нарушения мочеотделения	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Атропина сульфат Платифиллинагидротартрат
<i>Экзокринные железы, M₃</i>	↓ секреции	Язвенная болезнь, премедикация перед наркозом	Сухость кожи и слизистых		Атропина сульфат Платифиллинагидротартрат

Таблица 2-6. Отравление атропином и меры помощи

Симптомы	Меры помощи
<p><i>1. Стадия возбуждения:</i> - дезориентация, возбуждение, бред, галлюцинации, клонико-тонические судороги; - сухость кожи, сухость во рту, глотке и гортани; - максимальное расширение зрачков, паралич аккомодации; - задержка мочеиспускания и дефекации; - повышение температуры тела.</p> <p><i>2. Стадия угнетения:</i> - амнезия, кома, угнетение рефлексов, паралич дыхательного центра.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ИВЛ; • купирование психоза и судорог: диазепам, натрия оксибутират; • борьба с нарушениями дыхания и сердечной деятельности: кордиамин, пропранолол, кофеин, кислород; • введение неостигмина (физиологический прямой неконкурентный антагонизм), устранение блокады М-холинорецепторов; • детоксикация: удаление невсосавшегося вещества, промывание желудка с углем активированным; • борьба с гипертермией: влажные обертывания; • симптоматическая терапия.

!У детей отравление атропином нередко начинается со стадии угнетения

!Осложнения интоксикации – пневмония, токсический полиневрит, энцефалит, глубокие расстройства интеллекта и памяти.

Задания для самостоятельной работы

Задание 1.

В аптеку поступили препараты: прозерин, гастроцепин, мидриацил, прозерин, убретид.

Определить принадлежность перечисленных средств к фармакологической группе. Определить их международное название.

Задание 2.

ОБЪЯСНИТЕ МЕХАНИЗМ СНИЖЕНИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ, РАСПОЛОЖИВ ПРИВЕДЕННЫЕ НИЖЕ УТВЕРЖДЕНИЯ В ЛОГИЧЕСКОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

- 1) сужение зрачка
- 2) открытие угла передней камеры глаза
- 3) сокращение круговой мышцы радужной оболочки
- 4) улучшение оттока внутриглазной жидкости через фонтановы пространства в шлеммов канал
- 5) стимуляция М-холинорецепторов круговой мышцы радужной оболочки

Задание 3.

ОБЪЯСНИТЕ МЕХАНИЗМ СНИЖЕНИЯ СЕКРЕЦИИ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПИРЕНЗЕПИНА, РАСПОЛОЖИВ ПРИВЕДЕННЫЕ НИЖЕ УТВЕРЖДЕНИЯ В ЛОГИЧЕСКОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

- 1) уменьшение выделения энтерохромаффиноподобными клетками желудка гистамина
- 2) снижение секреции хлористоводородной кислоты париетальными клетками
- 3) уменьшение стимулирующего влияния гистамина на H_2 -рецепторы париетальных клеток
- 4) блокада М-холинорецепторов энтерохромаффиноподобных клеток желудка

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите все правильные ответы

I. ВЫБЕРИТЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- 1) миоз и снижение внутриглазного давления
- 2) повышение тонуса ресничной мышцы (спазм аккомодации)
- 3) тахикардия и повышение артериального давления
- 4) усиление секреции бронхиальных и пищеварительных желез
- 5) снижение тонуса гладких мышц внутренних органов

II. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- 1) глаукома
- 2) миастения
- 3) атония кишечника и мочевого пузыря
- 4) почечная колика
- 5) бронхиальная астма

III. ВЫБЕРИТЕ ЭФФЕКТЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ

- 1) расширение зрачков и повышение внутриглазного давления
- 2) брадикардия и снижение артериального давления.

- 3) повышение тонуса гладких мышц внутренних органов.
- 4) ослабление секреции бронхиальных и пищеварительных желез.
- 5) облегчение нервно мышечной передачи.

IV. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ

- 1) миастения
- 2) остаточные явления после парезов и параличей
- 3) отравления М-холиномиметиками
- 4) глаукома
- 5) бронхиальная астма
- 6) атония кишечника и мочевого пузыря

V. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ НИЖЕ ЭФФЕКТОВ УСТРАНЯЮТСЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ АТРОПИНА

- 1) миоз, вызванный пилокарпином
- 2) брадикардия, вызванная ацетилхолином
- 3) повышение тонуса скелетной мускулатуры, вызванное неостигмином
- 4) гиперсаливация, вызванная галантамином

ЗАДАЧИ

1. С целью исследования глазного дна пациенту в конъюнктивальный мешок введен препарат из группы М-холиноблокаторов. Врач предупредил пациента, что он в течение недели не сможет читать и писать. Какой препарат был введен больному? Объясните механизм его действия на глаз. Какие М-холиноблокаторы обладают менее продолжительным влиянием на глаз?
2. Больному с приступом почечной колики был введен препарат. Так как болевой синдром не прекратился, препарат был введен повторно. Через некоторое время боли уменьшились, но появились головная боль, головокружение, осиплость голоса, затрудненность глотания, лицо покраснело, пульс участился. Какой препарат был введен больному? Какие другие препараты из этой группы можно назначить?
3. Пациенту с миастенией был назначен препарат. В ходе лечения возникли миоз, частый стул, выраженное слюнотечение, потливость, нарастающая брадикардия, мышечные подергивания. Какой препарат был применен? Объясните причину возникших осложнений.
4. При обработке садового участка инсектицидом садовник почувствовал некоторое недомогание в виде головокружения, спутанности сознания, затруднения дыхания, одышки. Пациент был доставлен в больницу с рвотой и приступообразными болями в животе. При обследовании выявлено: миоз, брадикардия, понижение АД, затрудненное дыхание, мышечные подергивания, сопровождающиеся выраженной слабостью. Причина отравления и меры помощи при нем.
5. Определите группу веществ. Суживают зрачки, понижают внутриглазное давление, вызывают урежение сердечных сокращений, усиливают секрецию желез и перистальтику кишечника, облегчают нервно-мышечную передачу, Применяются при глаукоме, атонии кишечника и мочевого пузыря, остаточных явлениях после полиомиелита, миастении, в качестве антагонистов м-холиноблокаторов и антидеполяризующих курареподобных средств.
6. Определите препарат. Расширяет зрачки, вызывает паралич аккомодации, понижает тонус гладких мышц внутренних органов, снижает секрецию желез. Оказывает угнетающее

влияние на ЦНС. Применяется в качестве средства премедикации перед наркозом, а также для профилактики морской и воздушной болезни.

Выписать:

1. Холиномиметик при глаукоме.
2. Холиномиметик для стимуляции моторики кишечника.
3. Антихолинэстеразное средство при глаукоме (глазные капли).
4. Антихолинэстеразное средство для стимуляции моторики кишечника.
5. Антихолинэстеразное средство для лечения остаточных явлений после полиомиелита.
6. Средство, используемое при подборе очков.
7. М-холиноблокатор для предупреждения рефлекторной брадикардии во время хирургических операций.

N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ.

Лекарственные средства, стимулирующие N-холинорецепторы (цититон, лобелин) рефлекторно тонизируют дыхательный центр и используются при угнетении дыхательного центра у больных с сохраненной рефлекторной возбудимостью (отравления угарным газом, наркотическими анальгетиками). Вещества, блокирующие периферические N-холинорецепторы относятся к синаптотропным средствам, способным обеспечить восстановление нарушенного равновесия функций при различной патологии. Препараты этой группы используются для купирования гипертензивных кризов, для управляемой гипотензии (ганглиоблокаторы), для расслабления скелетных мышц при хирургических операциях (миорелаксанты).

Общая цель занятия: Изучить фармакокинетику и фармакодинамику N-холиномиметиков, ганглиоблокаторов и периферических миорелаксантов, показания к их применению, побочные эффекты и противопоказания к назначению.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- основные фармакологические свойства N-холиномиметиков, сравнительную характеристику препаратов, показания к применению;
- токсическое действие никотина, иметь представление о вреде курения, о методах борьбы с табакокурением.
- классификацию ганглиоблокаторов по химической структуре и длительности действия;
- локализацию и механизмы действия ганглиоблокаторов, влияние на сердечно-сосудистую систему, ЖКТ, особенности действия на миоэпителий;
- применение, побочные эффекты, возможные осложнения, противопоказания;
- клинические проявления и меры помощи при остром отравлении ганглиоблокаторами;
- классификацию миорелаксантов (курареподобных средств);
- особенности конкурентного (антидеполяризующего) и депполяризующего блока;
- сравнительную характеристику препаратов, их применение;
- клинические проявления и меры помощи при остром отравлении.

Студент должен уметь:

- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп,
- обосновать выбор препаратов при различных патологических состояниях,
- выбрать дозу и путь введения препарата с учетом степени тяжести и наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств.

Контрольные вопросы

1. N-холиномиметики, механизм действия, показания к применению, побочные эффекты.
2. Классификация ганглиоблокаторов по химической структуре и длительности действия.
3. Механизмы действия ганглиоблокаторов, фармакологические эффекты.
4. Показания к применению, побочные эффекты, противопоказания.
5. Классификация миорелаксантов по механизму действия.
6. Сравнительная характеристика препаратов, их применение.
7. Клинические проявления и меры помощи при остром отравлении миорелаксантами.

N-холиномиметическим действием обладают агонисты нейрональных N_n -холинорецепторов (в вегетативных ганглиях, мозгового слоя надпочечников, каротидных клубочков). Препараты этой группы практически не влияют на N_m -холинорецепторы скелетных мышц. Терапевтическое значение имеет возбуждение N_n -холинорецепторов каротидных клубочков. К данной группе средств относятся: алкалоид листьев табака *никотин* (терапевтического значения не имеет), алкалоид *Lobelia inflata* *лобелин*, алкалоид *Cytisus laburnum* и *Thermopsis lanceolata* *цитизин*.

Ганглиоблокаторы препятствуют действию ацетилхолина на нейрональные N_n -холинорецепторы, не влияя на N_m -холинорецепторы скелетной мускулатуры. При этом блокируются N_n -холинорецепторы парасимпатических и симпатических ганглиев и нарушается передача возбуждения с преганглионарных на постганглионарные нервные волокна.

! Фармакологические эффекты ганглиоблокаторов являются результатом блокады парасимпатических и симпатических ганглиев. Эффекты блокады парасимпатических ганглиев напоминают эффекты атропиноподобных средств, а блокада симпатических ганглиев проявляется расширением кровеносных сосудов и снижением АД.

Таблица 3-1. Классификация ганглиоблокаторов

	Препарат	Длительность действия
Четвертичные амины	Триперия йодид (гигроний)	5-15 мин
	Триметофанакамфорсульфат (арфонад)	5-20 мин
	Азаметония бромид (пентамин)	3-4 ч
	Гексаметония бромид (бензогексоний)	3-4 ч
Третичные амины	Пемпидин (пирилен)	10-12 ч
	Пахикарпина гидройодид	6-8 ч

Таблица 3-2. Доминирующее влияние отделов вегетативной нервной системы на функции органов и эффекты ганглиоблокаторов

Орган	Преимущественное влияние	Эффекты ганглиоблокаторов
Артериолы	Симпатическое (адренергическое)	Расширение, улучшение кровоснабжения органов, ↓постнагрузки, ↓АД
Вены	Симпатическое (адренергическое)	Расширение, ортостатическая гипотензия, венозное депонирование крови, ↓ преднагрузки, ↓сердечного выброса
Сердце	Парасимпатическое (холинергическое)	Повышение частоты сердечных сокращений
Круговая мышца радужки	Парасимпатическое (холинергическое)	Расширение зрачков (мидриаз)
Цилиарная мышца глаза	Парасимпатическое (холинергическое)	Паралич аккомодации
Желудок, кишечник	Парасимпатическое (холинергическое)	Уменьшение тонуса и перистальтики, запор, ↓ секреторной функции желез желудка и поджелудочной железы
Мочевой пузырь	Парасимпатическое (холинергическое)	↓ тонуса → задержка мочи
Слюнные железы	Парасимпатическое (холинергическое)	↓ секреции → сухость во рту
Потовые железы	Симпатическое (холинергическое)	↓ секреции → сухость кожи

Показания к применению ганглиоблокаторов:

1. Купирование гипертонического криза (бензогексоний, пентамин).
2. Отек мозга (бензогексоний, пентамин).
3. Отек легких при острой левожелудочковой недостаточности (бензогексоний, пентамин).
4. Управляемая гипотензия в хирургии (гигроний, арфонад).
5. Аневризма аорты.

Миорелаксанты избирательно блокируют N_m -холинорецепторы нервно-мышечных синапсов и вызывают обратимый паралич скелетной мускулатуры. По механизму действия миорелаксанты разделяют на две группы-антидеполяризующие и деполяризующие (табл. 2-3).

Таблица 3-3. Классификация и основные эффекты миорелаксантов

Препарат	Относительная сила Действия	Продолжительность действия (мин) Преобладающий способ элиминации	Побочные эффекты
Антидеполяризующиемиорелаксанты: длительного действия			
Тубокурарина хлорид (Тубарин)	1	80-120 Почечная экскреция	Блокада ганглиев и М-холинорецепторов (↓АД, тахикардия), высвобождение гистамина
Панкурония бромид	6	120-180 Почечная экскреция	Блокада М-холинорецепторов (тахикардия, аритмия), артериальная гипотензия, кумуляция
Пипекурония бромид	6	80-100 Метаболизм в печени, почечная экскреция	Брадикардия
Средней продолжительности действия			
Атракуриябесилат (Тракриум)	1,5	30-40 Почечная экскреция, частичный гидролиз холинэстеразой плазмы	Высвобождение гистамина
Короткого действия			
Мивакурия хлорид (Мивакрон)		10-20 Гидролиз холинэстеразой плазмы	
Деполяризующие миорелаксанты			
Дитилин		6-8 Гидролиз холинэстеразой плазмы	Возбуждение ганглиев (парасимпатических или симпатических), травмы мышц, злокачественная гипертермия, гиперкалиемия

Механизм действия *антидеполяризующихмиорелаксантов* – конкурентный антагонизм с ацетилхолином в отношении N-холинорецепторов скелетной мускулатуры. Блокада N-холинорецепторов, стабилизируя потенциал покоя в концевой пластинке, вызывает вялый паралич скелетных мышц. Антагонисты антидеполяризующихмиорелаксантов: антихолинэстеразные средства обратимого действия – прозерин, галантамин.

Деполаризующий миорелаксант *дитилин*, возбуждая N-холинорецепторы, вызывает стойкую деполаризацию концевой пластинки скелетных мышц. Это приводит к нарушению нервно-мышечной передачи и расслаблению скелетной мускулатуры. Ацетилхолин, выделяющийся в синаптическую щель, лишь усиливает деполаризацию мембраны и углубляет нервно-мышечный блок.

! Антихолинэстеразные средства не являются антагонистами дитилина

Таблица 3-4. Отличия миорелаксантов разного типа действия

Показатели	Антидеполаризующие	Деполаризующие
Взаимодействие с предварительно введенным тубокурарином	Синергизм	Антагонизм
Взаимодействие с антихолинэстеразными средствами	Антагонизм	Синергизм
Влияние на концевую пластинку скелетных мышц	Повышение порога деполаризации	Деполаризация
Начальное сокращение скелетных мышц	Отсутствует	Преходящая фасцикуляция
Влияние на денервированную скелетную мышцу	Отсутствует	Контрактура

Таблица 3-5. Симптомы передозировки и меры помощи при применении ганглиоблокаторов и миорелаксантов

Группа	Симптомы передозировки	Меры помощи
Ганглиоблокаторы	<ul style="list-style-type: none"> - расширение зрачков, - повышение внутриглазного давления, - паралич аккомодации, - гипотензия, - ортостатический коллапс. При отравлении- психомоторное возбуждение и судороги.	Введение антихолинэстеразного средства <i>прозерина</i> Для устранения коллапса- <i>норадреналин</i> и <i>мезатон</i>
Миорелаксанты антидеполяризующего действия	<ul style="list-style-type: none"> - гипотензия, - бронхопазм, - анафилактические реакции (высвобождение гистамина); - нервно-мышечный блок 	Введение антихолинэстеразных средств
Миорелаксанты депполяризующего действия	Длительный нервно-мышечный блок (до 2-6 ч) вследствие дефекта псевдохолинэстеразы	Переливание свежей цитратной крови

Задания для самостоятельной работы

Задание 1. ПРОВЕРИТЬ И ИСПРАВИТЬ РЕЦЕПТЫ

Рецепт 1

Rp.: Tubocurarinichloridum 1%-1ml

D.S. Для устранения судорог при столбняке.

Рецепт 2

Rp.: Tabulettae Pirileni 0,005 № 20

D.S. По 1 таб. 2 раза в сутки.

Задание 2

ОБЪЯСНИТЕ МЕХАНИЗМ МИОРЕЛАКСИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ТУБОКУРАРИНА, РАСПОЛОЖИВ ПРИВЕДЕННЫЕ НИЖЕ УТВЕРЖДЕНИЯ В ЛОГИЧЕСКОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

- 1) стабилизация постсинаптической мембраны (невозможность ее деполяризации)
- 2) невозможность стимуляции Nm –холинорецепторов ацетилхолином
- 3) блокада Nm-холинорецепторов нервно-мышечных синапсов
- 4) угнетение нервно-мышечной передачи
- 5) миорелаксирующее действие без предшествующих фасцикуляций

Задание 3.

ОБЪЯСНИТЕ МЕХАНИЗМ МИОРЕЛАКСИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДИТИЛИНА, РАСПОЛОЖИВ ПРИВЕДЕННЫЕ НИЖЕ УТВЕРЖДЕНИЯ В ЛОГИЧЕСКОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

- 1) миорелаксирующее действие с предшествующими фасцикуляциями
- 2) стойкая деполяризация постсинаптической мембраны
- 3) стимуляция Nm-холинорецепторов нервно-мышечных синапсов
- 4) угнетение нервно-мышечной передачи

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите один правильный ответ

I. УКАЖИТЕ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТУБОКУРАРИНА

- 1) угнетение синтеза ацетилхолина в окончаниях двигательных нервов
- 2) стимуляция N-холинорецепторов волокон скелетных мышц со стойкой деполяризацией постсинаптической мембраны
- 3) блокада N-холинорецепторов волокон скелетных мышц постсинаптической мембраны

II. УКАЖИТЕ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДИТИЛИНА

- 1) нарушение синтеза ацетилхолина в окончаниях двигательных нервов.
- 2) стойкая деполяризация постсинаптической мембраны.
- 3) гиперполяризация постсинаптической мембраны.
- 4) стабилизация постсинаптической мембраны.
- 5) повышение скорости гидролиза ацетилхолина.

III. КРАТКОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТ ДИТИЛИНА ОБУСЛОВЛЕН

- 1) гидролизом псевдохолинэстеразой плазмы крови
- 2) инаktivацией ферментами печени
- 3) активным связыванием с белками плазмы
- 4) гидролизом ацетилхолинэстеразой
- 5) быстрым захватом холинэргическими нервными окончаниями

Укажите все правильные ответы

IV. УКАЖИТЕ ЭФФЕКТЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СТИМУЛЯЦИЕЙ N-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

- 1) расширение зрачка
- 2) повышение АД
- 3) усиление гликогенолиза
- 4) повышение тонуса скелетных мышц
- 5) повышение тонуса и моторики кишечника

V. УКАЖИТЕ ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

- 1) сужение зрачков
- 2) расширение зрачков
- 3) спазм аккомодации
- 4) паралич аккомодации
- 5) усиление секреции пищеварительных желез
- 6) ослабление секреции пищеварительных желез
- 7) повышение АД
- 8) снижение АД
- 9) усиление моторики ЖКТ
- 10) ослабление моторики ЖКТ

ЗАДАЧИ

1. Больному с гипертоническим кризом введен гипотензивный препарат. АД снизилось. Больной встал с постели, но сразу побледнел, почувствовал головокружение и потерял сознание. Больного уложили в постель и через 2 часа неблагоприятные симптомы исчезли. Какой препарат мог вызвать подобное побочное действие? Объясните причину возникшего осложнения.
2. Во время тренировки спортсмен вывихнул плечевой сустав. Командный врач не смог вправить вывих ввиду сильно развитой мускулатуры пострадавшего. Каким миорелаксантом следует воспользоваться врачу для облегчения вправления вывиха и почему?
3. Перед длительной полостной операцией анестезиолог отказался от использования миорелаксанта длительного действия пипекурония в связи тем, что в анамнезе больного имелось свидетельство о наличии в анамнезе заболевания почек. Какой миорелаксант более безопасен в данном случае? Обоснуйте свое заключение.
4. Определите препарат или группу препаратов. Снижают АД, устраняют спазм периферических сосудов, блокируют N-ХР. Применяются для снижения АД при гипертонических кризах, спазмах периферических сосудов, отеке легких и мозга, для управляемой гипотензии. Побочные эффекты: паралич аккомодации, сухость во рту, угнетение моторики кишечника, снижение тонуса мочевого пузыря, ортостатическая гипотензия.
5. Определить группу препаратов. Применяют для расслабления скелетных мышц во время хирургических операций. Угнетает нервно-мышечную передачу. Длительность действия 30-60 мин. Побочные эффекты: снижение АД, бронхоспазм. Антагонистами являются антихолинэстеразные средства.

Выписать:

1. Средство для управляемой гипотензии.
2. Средство для рефлекторной стимуляции дыхания.
3. Средство для снижения артериального давления при гипертоническом кризе.
4. Средство, вызывающее расслабление скелетных мышц.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ (АДРЕНОМИМЕТИКИ И СИМПАТОМИМЕТИКИ)

Общая цель занятия: Изучить фармакокинетику и фармакодинамику адреномиметиков; показания к их применению, побочные эффекты и противопоказания к назначению.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- функциональное значение симпатического отдела вегетативной нервной системы, локализацию и особенности функционирования пре-, пост- и внесинаптических адренорецепторов, процессы синтеза и выделения катехоламинов;
- классификацию лекарственных средств, действующих в области адренергических синапсов;
- механизм действия и основные фармакологические эффекты адреномиметиков;
- механизм действия симпатомиметиков и основные эффекты эфедрина;
- показания к применению адреномиметиков и симпатомиметиков;
- побочные эффекты и осложнения при применении препаратов этой группы.

Студент должен уметь:

- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп,
- обосновать выбор препаратов при различных патологических состояниях,
- выбрать дозу и путь введения препарата с учетом степени тяжести и наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств.

Контрольные вопросы:

1. Структура и функционирование адренергического синапса.
2. Механизм биосинтеза и метаболизма катехоламинов.
3. Локализация и функции α и β -адренорецепторов.
4. Классификация адрено- и симпатомиметиков.
5. Механизм действия, основные эффекты α -и β -адреномиметиков, показания к применению, побочные эффекты. Сравнительная характеристика адреналина и норадреналина.
6. Механизм действия, основные эффекты α -адреномиметиков, показания к применению, побочные эффекты.
7. Механизм действия, основные эффекты β -адреномиметиков, показания к применению, побочные эффекты. Сравнительное действие препаратов.
8. Особенности действия эфедрина. Побочные эффекты. Сравнительная характеристика адреналина и эфедрина.

АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

Адренорецепторы различаются по чувствительности к одним и тем же веществам. Выделяют α - и β -адренорецепторы. α - адренорецепторы подразделяют на α_1 - и α_2 -адренорецепторы; среди β - адренорецепторов различают β_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецепторы (таблица 1-2).

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Средства, стимулирующие адренергические синапсы, подразделяют на 2 группы:

- 1) адреномиметики прямого действия, непосредственно стимулирующие адренорецепторы;
- 2) симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия), повышающие выделение медиатора.

Таблица 4-1. Сравнительная активность адреномиметиков в отношении адренорецепторов

Препарат	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Адреналин	++	++	+++	+++	+
Норадреналин	+++	+++	++	±	-
Изопреналин	-	-	+++	+++	-
Сальбутамол	-	-	+	+++	-
Фенотерол	-	-	+	+++	-
Тербуталин	-	-	+	+++	-
Добутамин	+/-	-	+++	+	+/-

Таблица 4-2. Влияние адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему

	Адреналин	Норадреналин	Мезатон	Изопреналин	Добутамин
Тонус сосудов кожи, слизистых, внутренних органов	↑↑	↑↑	↑↑	0 (↓)	↑
Тонус сосудов скелетных мышц	↑↓	↑	↑	↓↓	↑
Сила сердечных сокращений	↑↑↑	↑	0	↑↑	↑↑↑
Частота сердечных сокращений	↑↑	↑-прямое действие ↓↓ - рефлекторное	↓↓ - рефлекторное	↑↑	↑
Минутный объем	↑	0 или ↓		↑↑	↑
ОПСС	↑↓*	↑↑	↑↑	↓↓	↑
АД: - систолическое	↑↑	↑↑	↑↑	0	↑

- диастолическое - среднее	↑↓* ↑	↑↑ ↑↑	↑↑ ↑↑	↓↓ ↓	↑ ↑
----------------------------------	----------	----------	----------	---------	--------

Таблица 4-3. Адреномиметики: основные эффекты, применение, побочное действие и противопоказания

Группы	α -, β -адреномиметики	α -адреномиметики	β -адреномиметики
Основные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> - Сужение сосудов кожи, слизистых, внутренних органов - Расширение сосудов скелетной мускулатуры - Усиление работы сердца - Расширение бронхов - Уменьшение дегрануляции тучных клеток - Усиление гликогенолиза - Расширение зрачка - Понижение ВГД 	<ul style="list-style-type: none"> - Сужение сосудов кожи, слизистых, мезентериальных сосудов - Сокращение радиальной мышцы радужки (расширение зрачка) - Понижение внутриглазного давления 	<ul style="list-style-type: none"> - Повышение ЧСС - Усиление сократимости, возбудимости и проводимости миокарда - Расширение бронхов - Расслабление миометрия
Показания	<p><i>Адреналин:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Приступ бронхиальной астмы - Остановка сердца - АВ-блокада - Аллергические реакции - Гипогликемическая кома - Глаукома <p><i>Норадреналин:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Артериальная гипотония - Сосудистый коллапс 	<ul style="list-style-type: none"> - Артериальная гипотония - Коллапс - Ринит - Глаукома 	<ul style="list-style-type: none"> - АВ-блокада (изопреналин) - Сердечная недостаточность, кардиогенный шок (β_1-адреномиметики) - Бронхиальная астма - Угроза преждевременных родов
Побочные эффекты	Беспокойство, боли в области сердца, аритмии, некроз тканей (норадреналин), тахифилаксия, лекарственная зависимость (эфедрин)	Головная боль, аритмии, повышение АД, раздражение, сухость и атрофия слизистых (назальные деконгестанты)	<ul style="list-style-type: none"> - Тахикардия - Тремор - Понижение диастолического АД
Противопоказания	Галотановый наркоз, артериальная гипертония, гипертиреоз, сахарный диабет, атеросклероз	Артериальная гипертония, атеросклероз	<ul style="list-style-type: none"> - Гипертиреоз - Сахарный диабет

Задания для самостоятельной работы

Задание 1. Укажите эффекты, связанные со стимуляцией пресинаптических:

а) α_2 -адренорецепторов: _____

б) β_2 -адренорецепторов: _____

Задание 2. Совместите препараты с их формой выпуска.

Препарат	Форма выпуска
1. Эпинефрин	А. Таблетки и свечи по 0,005; амп. по 10 мл 0,005% р-ра
2. Эфедрин	Б. Амп. по 5мл 5% р-ра
3. Добутамин	В. Амп. по 1 мл 0,1% р-ра
4. Партусистен	Г. Таб. По 0,025; амп. по 1 мл 5% р-ра

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите все правильные ответы

I. ОТМЕТЬТЕ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДРЕНАЛИНА, СВЯЗАННЫЕ С АКТИВАЦИЕЙ α -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ:

- 1) расширение кровеносных сосудов и снижение АД
- 2) сужение кровеносных сосудов и повышение АД
- 3) тахикардия
- 4) усиление сердечных сокращений
- 5) снижение тонуса бронхов
- 6) гипергликемия
- 7) расширение зрачков

II. ОТМЕТЬТЕ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДРЕНАЛИНА, СВЯЗАННЫЕ С АКТИВАЦИЕЙ β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

- 1) сужение кровеносных сосудов и повышение АД
- 2) тахикардия
- 3) усиление сердечных сокращений
- 4) повышение автоматизма сердца
- 5) облегчение АВ-проводимости
- 6) снижение тонуса бронхов
- 7) гипергликемия
- 8) расширение зрачков

III. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНЫЕ УТВЕРЖДЕНИЯ

- 1) β_2 -адреномиметики снижают тонус бронхов, потому что возбуждают β_2 -рецепторы бронхов
- 2) эфедрин повышает АД потому, что преимущественно стимулирует адренорецепторы
- 3) α -адреномиметики снижают внутриглазное давление, потому что снижают продукцию внутриглазной жидкости
- 4) адреналин вызывает тахикардию вследствие прямой стимуляции β -адренорецепторов сердца

IV. УКАЖИТЕ ЭФФЕКТЫ, КОТОРЫЕ РАЗВИВАЮТСЯ ПРИ АКТИВАЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- 1) мидриаз
- 2) снижение тонуса бронхов
- 3) снижение моторики кишечника
- 4) повышение работы сердца
- 5) повышение внутриглазного давления

V. УКАЖИТЕ ЭФФЕКТЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ НОРАДРЕНАЛИНА

- 1) вызывает рефлеторную брадикардию
- 2) не действует на тонус гладких мышц
- 3) действует длительно
- 4) вводится только в/в
- 5) вводится п/к и в/м
- 6) используется при остановке сердца
- 7) не используется для локального сужения сосудов с местными анестетиками
- 8) применяется при сосудистом коллапсе

ЗАДАЧИ

1. Пациенту перед санацией ротовой полости введен комбинированный местноанестезирующий препарат Ультракаин ДС форте. Через полчаса у пациента развился приступ сердечной аритмии. Объясните с чем это связано.
2. Пациент, применяющий при рините капли в нос, содержащие эфедрин, отметил быстрое снижение эффекта препарата. Укажите, с чем связано ослабление эффекта и предложите препараты замены.
3. Для устранения приступа бронхиальной астмы пациенту введен препарат. Бронхоспазм купирован, появились тахикардия, боли в области сердца, тремор. Какой препарат был назначен больному? Какие препараты предпочтительнее использовать, чтобы уменьшить риск развития подобных осложнений и почему.
4. Определите группу веществ. Суживают сосуды, повышают АД. На тонус бронхов не влияют. Прессорный эффект не извращается α -адреноблокаторами. Применяются при гипотензии, сосудистом коллапсе.
5. Препарат оказывает бронхолитическое и токолитическое действие. Мало влияет на частоту сердечных сокращений. Снижает тонус сосудов. Используется при бронхиальной астме и для ослабления сократительной активности миомерия. Определить препарат и его групповую принадлежность

Выписать:

1. Адреномиметик для повышения артериального давления.
2. Адреномиметик при анафилактическом шоке.
3. Адреномиметик при рините.
4. Адреномиметик при острой сердечной недостаточности.
5. Адреномиметик при атриовентрикулярном блоке
6. Средство для купирования приступов бронхиальной астмы.
7. Средство для профилактики преждевременных родов.
8. Симпатомиметик при остром рините.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ или АДРЕНОЛИТИКИ)

Антиадренергические средства (адреноблокаторы и симпатолитики), блокирующие адренергические синапсы, нарушают передачу возбуждения с окончаний постганглионарных симпатических волокон на эффекторные органы и ткани. Адреноблокаторы нарушают передачу возбуждения в адренергических синапсах путем блокады рецепторов, локализованных на постсинаптической мембране; симпатолитики - путем уменьшения выделения норадреналина адренергическими нервными окончаниями.

! Симпатолитики действуют по принципу симпатической денервации. Фармакологические эффекты симпатолитиков противоположны эффектам активации симпатической нервной системы.

β -адреноблокаторы имеют очень большое, иногда решающее значение для лечения нарушений сердечного ритма, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. В последние годы отдельные препараты этой группы стали применять для лечения хронической сердечной недостаточности. α -адреноблокаторы применяются для профилактики и купирования гипертонических кризов, при нарушениях периферического кровообращения, трофических язвах конечностей, для симптоматического лечения опухоли мозгового слоя надпочечников-феохромоцитомы. Симпатолитики применяются в основном для лечения гипертонической болезни.

Общая цель занятия: Изучить фармакокинетику и фармакодинамику адреноблокаторов и симпатолитиков; показания к их применению, побочные эффекты и противопоказания к назначению.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- механизм действия альфа- и бета-адреноблокаторов и симпатолитиков,
- основные фармакологические эффекты альфа- и бета-адреноблокаторов и симпатолитиков,
- показания к применению, побочные эффекты и осложнения при применении препаратов этих групп.

Студент должен уметь:

- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп,
- обосновать выбор препаратов при различных патологических состояниях,
- выбрать дозу и путь введения препарата с учетом степени тяжести и наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств.

Контрольные вопросы:

1. Классификация адреноблокаторов.
2. Фармакологические эффекты α - и β -адреноблокаторов.
3. α -адреноблокаторы: механизм действия, основные фармакологические эффекты.
4. Механизм извращения фентоламинопрессорного действия адреналина. Основное показание к применению препарата.
5. β -адреноблокаторы. Классификация по селективности действия; фармакокинетические особенности применения.
5. Препараты с внутренней симпатомиметической активностью. Особенности действия.
6. Показания к применению адреноблокаторов. Побочное действие. Противопоказания.
7. Симпатолитики. Локализация и механизм действия. Фармакологические эффекты. Показания к применению. Побочные эффекты. Противопоказания.

α -адреноблокаторы полностью устраняют гипертензивное влияние избирательного α -адреномиметика мезатона, уменьшают действие норадреналина (сохраняются β_1 -адреномиметические эффекты). На фоне применения α -адреноблокаторов адреналин снижает артериальное давление, так как сосудосуживающие α -адренорецепторы блокированы, но при этом сохраняется функция сосудорасширяющих β_2 -адренорецепторов.

β -адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами адреналина и норадреналина в отношении β -адренорецепторов. Терапевтическое значение имеет блокада β_1 -адренорецепторов. Первый препарат этой группы, не потерявший значения до настоящего времени – пропранолол (неизбирательно блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы) - создан английским фармакологом Джеймсом Уайтом Блэком в 1964 году. В последующем были синтезированы так называемые кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы. Данные средства в терапевтических дозах оказывают избирательное действие на β_1 -адренорецепторы сердца и, следовательно, в значительно меньшей степени вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и артерий, гипогликемию у больных инсулинозависимым сахарным диабетом, инсулинорезистентность при сахарном диабете 2 типа. Кроме того, некоторые β -адреноблокаторы могут проявлять свойства слабых агонистов β -адренорецепторов – внутреннюю адреномиметическую активность (окспренолол, пиндолол, пенбутолол и др.).

Симпатолитики истощают ресурсы норадреналина в адренергических нервных окончаниях.

Классификация адреноблокаторов приводится в таблице 5-1.

Таблица 5-1. Классификация адреноблокаторов

Адреноблокаторы					Симпатолитики
α-адреноблокаторы		β-адреноблокаторы		α, β - адреноблокаторы	
α ₁ , α ₂ -адреноблокаторы	А ₁ -адреноблокаторы	β ₁ , β ₂ -адреноблокаторы	β ₁ -адреноблокаторы		
Дигидроэрготоксин Дигидроэрготамин Ницерголин Тропафен Фентоламин	Празозин Доксазозин Тамсулозин	Пропранолол гидрохлорид (анаприлин) Надолол Оксспренолол Пиндолол	Атенолол (тенормин) Метопролол (беталок) Талинолол (корданум) Бетаксоллол (локрен) Небиволол (небилет)	Лабеталол (трандат) Карведилол (дилатренд) Проксодолол	Гуанетидин (октадин) Резерпин

! Пиндолол, окспренолол относятся к β₁, β₂-адреноблокаторам с внутренней симпатомиметической активностью. Эти вещества слабо стимулируют β₁ и β₂-адренорецепторы, т. е. являются частичными агонистами этих рецепторов. Т. к. частичные агонисты препятствуют действию полных агонистов, эти в-ва ослабляют действие норадреналина и адреналина на β-адренорецепторы. При этом возникают те же эффекты, что и при действии истинных β-блокаторов.

! Празозин избирательно блокирует постсинаптические α₁-адренорецепторы, не влияя на пресинаптические α₂-рецепторы и не нарушая принципа обратной отрицательной связи.

Таблица 5-2. Фармакокинетические особенности β -адреноблокаторов

Группа	Препарат	Влияние на ЦНС	Путь элиминации
Липофильные	пропранолол метопролол	+	Преимущественно биотрансформация в печени
Гидрофильные	атенолол бисопролол	-	Преимущественно экскреция почками в неизменном виде

! Лабеталол, блокируя α -адренорецепторы, расширяет кровеносные сосуды, блокируя β -адренорецепторы, снижает силу и частоту сердечных сокращений. Применяется в качестве антигипертензивного средства. Карведилол применяется при артериальной гипертензии и при хронической сердечной недостаточности.

! У больных вариантной стенокардией неселективные β -блокаторы могут провоцировать приступ загрудинной боли, вызывая вследствие блокады β_2 -адренорецепторов коронарный вазоспазм.

! Вследствие блока β_1 -адренорецепторов β -адреноблокаторы оказывают антиангинальное, антигипертензивное и антиаритмическое действие.

Антиангинальное действие β -адреноблокаторов обусловлено их способностью восстанавливать соответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Уменьшение потребности сердца в кислороде происходит вследствие уменьшения силы и частоты сердечных сокращений и, соответственно, снижения сердечного выброса (минутного объема).

β -адреноблокаторы оказывают кардиопротективное действие, так как восстанавливают перфузию субэндокардиальных слоев миокарда, улучшают коллатеральное кровообращение, проявляют антиоксидантные свойства, стабилизируют мембраны клеток, ограничивают микрососудистые повреждения миокарда.

Гипотензивное действие β -адреноблокаторов обусловлено уменьшением сердечного выброса, снижением тонуса сосудов при систематическом применении препаратов, уменьшением выделения ренина, угнетением центральных звеньев регуляции сосудистого тонуса.

β -адреноблокаторы эффективны при предсердных тахикардиях и желудочковых экстрасистолиях, так как снижают автоматизм синоатриального узла, автоматизм и проводимость АВ-узла, автоматизм волокон Пуркинье.

Таблица 5-3. Средства, блокирующие адренорецепторы

Орган, рецептор	Эффекты	Показания	Побочные эффекты	Противопоказания
<i>Сердце, β_1</i> - сила сердечных сокращений - частота сокращений - АВ-проводимость	↓ ↓ ↓ понижение потребности миокарда в кислороде	Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия	- брадикардия - АВ-блокада и другие нарушения проводимости - сердечная недостаточность - артериальная гипотензия	- резкая брадикардия (ЧСС менее 50 в минуту) - СССУ - АВ-блокада - тяжелая хроническая сердечная недостаточность - артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 ммрт.ст.)
<i>Бронхи, β_2</i>	↑ тонуса		- бронхоспазм	- бронхиальная астма - ХОБЛ
<i>Сосуды, β_2</i>	↑ тонуса		- спазм коронарных и периферических сосудов	- облитерирующие заболевания сосудов
<i>Матка, β_2</i>	↑ тонуса и сократительной активности миометрия	Возбуждение родовой деятельности у женщин с гестозом	- преждевременные роды - брадикардия у плода - артериальная гипотензия - угнетение дыхания	- беременность
<i>Печень, β_2</i>	Торможение гликогенолиза, нарушение секреции инсулина, формирование инсулинорезистентности		- гипогликемия у больных сахарным диабетом 1 типа, - - маскировка симптомов гипогликемии - гипергликемия у больных СД 2 типа вследствие инсулинорезистентности	Сахарный диабет

Задания для самостоятельной работы

Задание 1. УКАЖИТЕ МЕХАНИЗМ СНИЖЕНИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТИМОЛОЛА, РАСПОЛОЖИВ ПРИВЕДЕННЫЕ НИЖЕ УТВЕРЖДЕНИЯ В ЛОГИЧЕСКОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

- 1) блокирует β_2 -адренорецепторы ресничного тела
- 2) применяется при открытоугольной глаукоме
- 3) уменьшает продукцию внутриглазной жидкости
- 4) уменьшает секрецию и фильтрацию

Задание 2.

ПРОВЕРИТЬ И ИСПРАВИТЬ РЕЦЕПТЫ.

Рецепт 1

Rp.: TabulettasPrazosini 0,001

D. t.d. № 20

S. По 1-2 таб. в сутки.S По 1 мл в/м 2раза в сутки.

Рецепт 2

Rp.:Sol. Propranololi 1ml- 0,25%

D.t.d. № 6

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите все правильные ответы

I. УКАЖИТЕ ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ФЕНТОЛАМИНА

- 1) действует 24 ч.
- 2) действует 2 ч.
- 3) вызывает небольшую рефлекторную тахикардию.
- 4) используется для систематического лечения ГБ.
- 5) используется при феохромоцитоме.
- 6) применяется при отеке легких и острой сердечной недостаточности.
- 7) часто вызывает ортостатическую гипотензию

II. УКАЖИТЕ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРАЗОЗИНА

- 1) действует 24 ч
- 2) действует 6-8 ч
- 3) вызывает небольшую рефлекторную тахикардию
- 4) вызывает выраженную тахикардию
- 5) используется для систематического лечения ГБ
- 6) используется при спазмах периферических сосудов
- 7) применяется при доброкачественной гиперплазии предстательной железы
- 8) часто вызывает ортостатическую гипотензию

III. УКАЖИТЕ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛАБЕТАЛОЛА

- 1) блокирует α_1 -, α_2 - и β_1 -адренорецепторы
- 2) блокирует α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы
- 3) используется для систематического лечения ГБ
- 4) применяется для купирования гипертензивных кризов
- 5) действует 24 ч
- 6) действует 6-8 ч
- 7) часто вызывает ортостатическую гипотензию

IV. УКАЖИТЕ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕЗЕРПИНА

- 1) седативный эффект.
- 2) снижение АД.
- 3) тахикардия.
- 4) повышение секреции желудочного сока.
- 5) ослабление перистальтики кишечника

V. СОВМЕСТИТЕ

Препарат:

- | | |
|----------------|--|
| 1. Фентоламин | А. Избирательно блокирует α_1 - адренорецепторы |
| 2. Празозин | Б. Блокирует α_1 - и α_2 - адренорецепторы |
| 3. Атенолол | В. Истощает запасы норадреналина в пресинаптических окончаниях |
| 4. Пропранолол | Г. Блокирует β_1 - и β - адренорецепторы |
| 5. Резерпин | Д. Избирательно блокирует β_1 - адренорецепторы |

VI. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЭФФЕКТОВ БЛОКИРУЕТ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ФЕНТОЛАМИНА

- 1) мидриаз, вызванный фенилэфрином
- 2) тахикардию, вызванную изопреналином
- 3) бронходилатацию, вызванную фенотеролом
- 4) вазоконстрикцию, вызванную норадреналином

VII. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЭФФЕКТОВ БЛОКИРУЕТ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА

- 1) мидриаз, вызванный фенилэфрином
- 2) тахикардию, вызванную изопреналином
- 3) бронходилатацию, вызванную фенотеролом
- 4) вазоконстрикцию, вызванную норадреналином
- 5) гипергликемию, вызванную адреналином

VIII. ОТМЕТИТЬ ОТВЕТЫ (А-Е), СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ВОПРОСАМ (1-5)

1. Средство, особенно эффективно снижающее АД при феохромоцитоме.
2. Длительно действующее гипотензивное средство.
3. α -адреноблокатор, применяемый только при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
4. Длительно действующий β -блокатор.
5. Адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью.

- | | |
|---------------|-------------|
| А. Анаприлин | Г. Резерпин |
| Б. Тамсулозин | Д. Пиндолол |
| В. Атенолол | Е. Празозин |

ЗАДАЧИ

1. Во время публичного выступления у оратора возникли приступ удушья, острая боль в области сердца. Объективно отмечались брадикардия, гипотензия, диспепсические расстройства. Из рассказа пациента выяснилось, что он принял перед выступлением с целью уменьшения тревоги и страха

- таблетки, обладающие, со слов знакомого врача, мягким транквилизирующим эффектом. Какой препарат мог принять больной? Обоснуйте свой ответ.
2. Больной, страдающий гипертонической болезнью, принял гипотензивный препарат в результате чего АД через 3 часа снизилось, состояние больного улучшилось и он встал с постели. Сразу началось головокружение с последующей потерей сознания. Больного уложили в постель и вскоре все симптомы исчезли. Какой препарат мог быть причиной ортостатической гипотензии? Обоснуйте свой ответ.
 3. Определите препарат. Адреноблокатор. Расширяет кровеносные сосуды вызывает длительное (12-24ч) снижение АД. Применяется для систематического лечения артериальной гипертонии. В качестве побочных эффектов вызывает рефлекторную тахикардию и ортостатическую гипотензию.
 4. Препарат понижает силу и частоту сердечных сокращений, угнетает автоматизм. Тонус кровеносных сосудов в начале применения повышает, а при длительном применении - снижает. Применяют при стенокардии, сердечных аритмиях, гипертонической болезни. Побочные эффекты: бронхоспазм, нарушения АВ-проводимости.

Выписать:

1. Адреноблокатор для систематического лечения гипертонической болезни.
2. Средство, устраняющее спазм периферических сосудов.
3. Адреноблокатор при феохромоцитоме.
4. Адреноблокатор для купирования гипертонического криза.
5. Средство для предупреждения приступов стенокардии.
6. Средство при открытоугольной глаукоме.
7. Симпатолитик для лечения гипертонической болезни.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ
(ВВЕДЕНИЕ В РАЗДЕЛ).

I.	2	VI.	2, 4
II.	3	VII.	2, 4
III.	2	VIII.	1, 3
IV.	2	IX.	1, 2, 3
V.	1	X.	2, 4

М-и N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ
СРЕДСТВА. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

I.	1, 2, 4	IV.	1, 2, 4, 6
II.	1, 3	V.	1, 2, 4
III.	1, 3, 5		

N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ
МИОРЕЛАКСАНТЫ

I.	3	IV.	2, 4
II.	2	V.	2, 4, 6, 8, 10
III.	1		

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ
(АДРЕНОМИМЕТИКИ И СИМПАТОМИМЕТИКИ)

I.	1, 2, 7	IV.	1, 2, 3, 4
II.	2, 3, 4, 5, 6, 7	V.	1, 2, 4, 7, 8
III.	1, 3, 4		

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ
или АДРЕНОЛИТИКИ)

I.	2, 5, 6, 7	V.	1Б, 2А, 3Д, 4Г, 5В
II.	2, 3, 5	VI.	1, 4
III.	2, 3, 6	VII.	2, 3, 5
IV.	1, 2, 4	VIII.	1-, 2Г, 3Б, 4А, 5Д

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Аляутдин Р.Н. Фармакология. Учебник +CD. 4-е изд., перераб., доп и испр.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 832 с.
2. Аляутдин Р.Н. и соавт. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии. Учеб. Пособие для вузов.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 400 с.

Дополнительная

1. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник.- 8-е изд., перераб., доп и испр.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 736 с.
2. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник.- 10-е изд., перераб., доп и испр.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 752 с.
3. Харкевич Д.А. и соавт. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии: Учебное пособие / Под ред. Д.А. Харкевича, 5-е изд., испр. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 488 с.
4. В.И. Петров, В.Ю. Балабаньян. Фармакология. Рабочая тетрадь. Пособие для подготовки к занятиям / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 264 с.
5. Руководство по фармакологии к практическим занятиям / Под ред. П.А. Галенко-Ярошевского, А.И. Ханкоевой.- М.: Издательство РАМН, 2000.- 704 с.
6. Майкл Дж. Нил. Наглядная фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 104 с.