

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Учебно-методическое пособие для студентов,

Владикавказ 2017

Болиева Л.З., Овсянникова А.И., Даурова М.Д. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. Учебно-методическое пособие для студентов стоматологического факультета.

Настоящее пособие содержит учебные материалы, обучающие и контролирующие задания для внеаудиторной самостоятельной подготовки по разделу «Лекарственные средства, влияющие на периферический отдел нервной системы». Освещены основные вопросы фармакокинетики и фармакодинамики, применения и побочного действия лекарственных средств.

Издание предназначено для студентов медицинских вузов.

Рецензенты:

З.Т. Астахова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

И.Г. Джигоев – д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ. ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ, ВЯЖУЩИЕ, АДсорБИРУЮЩИЕ И РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА.....	6
М- и N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ. N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ..	15
СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ (АДРЕНОМИМЕТИКИ И СИМПАТОМИМЕТИКИ).	36
СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И СИМПАТОЛИТИКИ).	45

ВВЕДЕНИЕ

В периферической нервной системе различают афферентный и эфферентный отделы. Нервные волокна, которые проводят возбуждение от органов и тканей к ЦНС, называются **афферентными**, а волокна, проводящие возбуждение от ЦНС к органам и тканям, **эфферентными**.



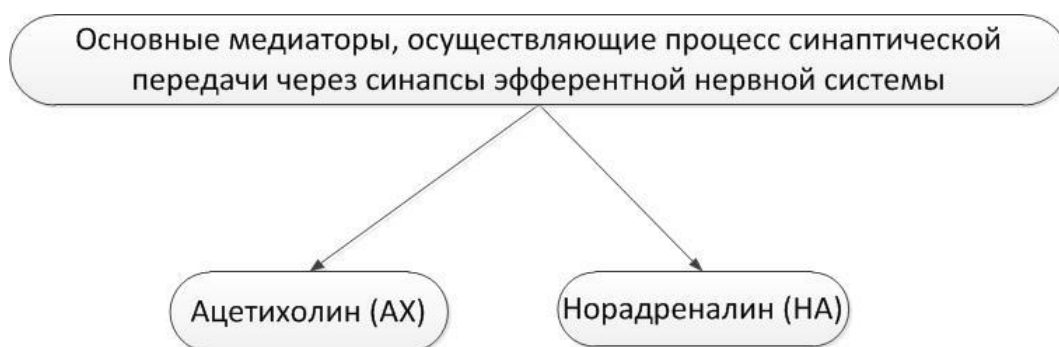
К афферентной иннервации относятся чувствительные нервные окончания и чувствительные нервные волокна. Чувствительные нервные окончания (чувствительные рецепторы) расположены в органах и тканях и способны воспринимать разного рода раздражения (болевые рецепторы, температурные рецепторы, рецепторы осязания, обоняния, вкуса).

К эфферентной иннервации относятся:

Двигательные нервные волокна представляют собой аксоны мотонейронов, расположенных в головном и спинном мозге. Возбуждение мотонейронов по двигательным нервным волокнам передается к скелетным мышцам и вызывает их сокращение.

Вегетативный отдел эфферентной нервной системы (ВНС) регулирует функции внутренних органов, представлен *симпатическими* и *парасимпатическими нервными волокнами*.

- Симпатические нервные волокна берут начало от нейронов боковых рогов спинного мозга. Симпатические нервы состоят из коротких преганглионарных и длинных постганглионарных волокон, образующих синаптический контакт в симпатических ганглиях. Ганглии расположены вне иннервируемых органов и образуют цепочку около позвоночника. Аксоны ганглионарных нейронов (постганглионарные симпатические волокна) выходят за пределы ганглиев и оканчиваются на клетках иннервируемых органов и тканей, образуя нервно-эффекторные синапсы.
- Парасимпатические нервные волокна берут начало от нейронов стволовой части головного мозга (ядра III, VII, IX, X пар черепно-мозговых нервов) и от нейронов крестцовой части спинного мозга. Парасимпатические нервы состоят из длинных преганглионарных и коротких постганглионарных волокон. Ганглии расположены обычно около исполнительных органов или внутриорганно. В парасимпатических ганглиях окончания преганглионарных волокон контактируют с ганглионарными нервными клетками, образуя ганглионарные синапсы. Аксоны ганглионарных клеток (постганглионарные парасимпатические волокна) оканчиваются на клетках иннервируемых органов, образуя эффекторные синапсы.



По типу синапсов и направленности действия выделяют две основные группы лекарственных средств, действующих на эфферентную иннервацию:

- 1) Средства, влияющие на холинергические синапсы.
- 2) Средства, влияющие на адренергические синапсы.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ. ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ, ВЯЖУЩИЕ, АДСОРБИРУЮЩИЕ И РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА.

Общая цель занятия: ознакомиться с основными способами местной анестезии, изучить классификацию, фармакокинетику и фармакодинамику местных анестетиков, показания к применению, побочные эффекты и противопоказания к назначению. Изучить фармакокинетику и фармакодинамику, особенности применения вяжущих, обволакивающих, адсорбирующих и раздражающих средств.

Студент должен знать:

- сравнительную характеристику способов местной анестезии;
- классификацию местных анестетиков;
- сравнительную характеристику местных анестетиков: механизм действия, фармакологические эффекты, особенности применения;
- сравнительную характеристику вяжущих, обволакивающих, адсорбирующих и раздражающих средств.

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. Основные виды местной анестезии.
2. Общая характеристика местных анестетиков. Связь между строением и особенностью действия. Классификация местных анестетиков.
3. Локализация и механизм действия местных анестетиков, влияние рН среды на выраженность эффекта.
4. Фармакодинамика, показания к применению местных анестетиков.
5. Факторы и лекарственные средства, повышающие эффективность местных анестетиков.
7. Побочные эффекты, развивающиеся при резорбтивном действии, меры помощи.
8. Основные фармакологические свойства вяжущих, обволакивающих и адсорбирующих средств.
9. Применение вяжущих, обволакивающих и адсорбирующих средств в медицинской практике.
10. Механизм действия и применение раздражающих средств.

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

<i>Средства, понижающие чувствительность окончаний афферентных нервов или препятствующие их возбуждению.</i>	<i>Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов</i>
I. <i>Анестезирующие средства (местные анестетики):</i> 1. <u>Средства, применяемые для поверхностной анестезии:</u> • Анестезин • Тетракаин (Дикаин) • Лидокаин • Пиромекаин • Бупивакаин 2. <u>Средства, применяемые для преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии:</u> • Бупивакаин • Тримекаин, • Прокаин (Новокаин) • Лидокаин • Ропивакаин • Мепивакаин • Артикаин (Ультракаин) 3. <u>Средства, применяемые для всех видов анестезии:</u> • Лидокаин. II. <i>Вяжущие средства:</i> • Органические: • танин • отвар коры дуба • настой листьев шалфея • настой цветков ромашки • настой травы зверобоя • настой плодов черники и др. • Неорганические: • висмута нитрат основной • дерматол • ксероформ • свинца ацетат • квасцы • цинка сульфат III. <i>Обволакивающие средства:</i> слизь из крахмала, семян льна и др. IV. <i>Адсорбирующие средства:</i> уголь активированный, полифепан, энтеросгель и др.	I. <i>Средства оказывающие универсальное стимулирующее действие на различные рецепторы.</i> • <u>Раздражающие средства:</u> • раствор аммиака • горчичное эфирное масло • 20—40% этиловый спирт • ментол • перцовый пластырь II. <i>Средства избирательно стимулирующие определенные рецепторы:</i> • <u>горечи</u> (избирательно стимулируют вкусовые рецепторы) • <u>рвотные средства рефлекторного действия</u> (избирательно стимулируют рецепторы желудка) • <u>некоторые слабительные средства</u> (избирательно стимулируют рецепторы кишечника).

Средства, понижающие чувствительность окончаний афферентных нервов или препятствующие их возбуждению

Местные анестетики

Местные анестетики — вещества, которые способны временно и обратимо угнетать возбудимость нервных окончаний и проводимость по чувствительным нервным волокнам, что приводит к потере чувствительности. В первую очередь блокируются болевые рецепторы, а затем температурные, тактильные.

Классификация местных анестетиков по химическому строению

Сложные эфиры	Амиды
• Кокаин • Прокаин (Новокаин) • Дикаин • Анестезин	• Лидокаин • Тримекаин • Пиромекаин • Бупивакаин • Мепивакаин • Артикаин (Ультракаин)
Особенности фармакокинетики	
Эти вещества быстро разрушаются псевдохолинэстеразами плазмы, соответственно период «полужизни» и продолжительность действия их очень малы.	Эти вещества разрушаются печеночным цитохромом P450, поэтому при патологии печени период их «полужизни» удлиняется.

Классификация местных анестетиков по применению

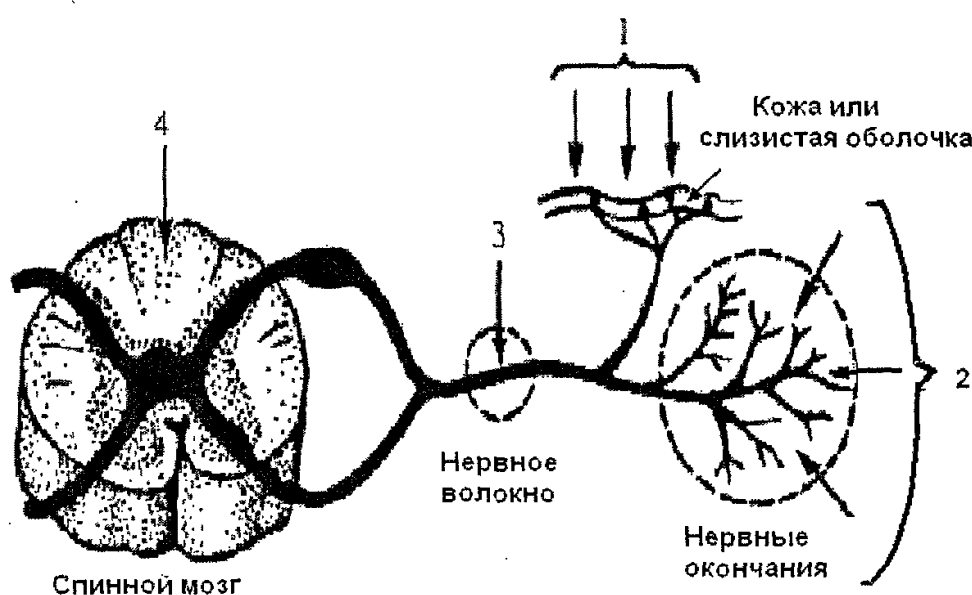
Средства, применяемые для поверхностной анестезии	• Анестезин • Тетракаин (Дикаин) • Лидокаин • Пиромекаин • Бупивакаин
Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии	• Бупивакаин • Тримекаин, • Прокаин (Новокаин) • Лидокаин • Ропивакаин • Мепивакаин • Артикаин (Ультракаин)
Средства, применяемые для всех видов анестезии	• Лидокаин

Местные анестетики — слабые основания. Неионизированная (непротонированная) часть молекул вещества проникает внутрь нервных волокон, где образуется ионизированная форма анестетика, которая воздействует на цитоплазматическую мембрану.

ческую (внутриклеточную) часть Na^+ -каналов. В кислой среде местные анестетики значительно ионизируются и не проникают в нервные волокна. Поэтому в кислой среде, в частности, при воспалении тканей действие местных анестетиков ослабляется.

Механизм действия местных анестетиков обусловлен блокадой Na^+ -каналов в мембранах нервных окончаний и волокон. В связи с блокадой Na^+ -каналов нарушаются процессы деполяризации мембраны нервных окончаний и волокон, возникновение и распространение потенциалов действия.

Виды местной анестезии: 1 – поверхностная (терминальная); 2 – инфильтрационная; 3 – проводниковая; 4 – спинномозговая.



Нежелательные эффекты местноанестезирующих средств связаны с их резорбтивным действием. Они оказывают угнетающее влияние на ЦНС (сонливость, двигательная заторможенность, головокружение), а в более высоких дозах оказывать угнетающее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры. Местные анестетики угнетают сократимость миокарда, расширяют кровеносные сосуды и снижают артериальное давление (прямое действие, связанное с блокадой Na^+ -каналов, а также угнетающее влияние на симпатическую иннервацию). Исключение составляет кокаин, который усиливает и учащает сокращения сердца, суживает сосуды, повышает артериальное давление.

! Для уменьшения резорбтивного токсического действия анестетиков к их растворам добавляют *сосудосуживающие вещества*, например, *адреналин*. Предупреждение всасывания анестетиков не только уменьшает их токсичность, но и удлиняет их действие.

Продолжительность действия анестетиков при местной анестезии

Название	Время действия без вазоконстриктора	Время действия с вазоконстриктором
Новокаин	15-30 мин	30-40 мин
Лидокаин	30-60 мин	120-130 мин
Мепивакаин	45-90 мин	120-360 мин
Артикаин	60 мин	180 мин
Бупивакаин	120-240 мин	180-240 мин

Токсичность анестетиков и анестезирующая активность

Название анестетика	Токсичность	Анестезирующая активность
Новокаин	1	1
Тримекаин	1,5	3
Лидокаин	2	4
Мепивакаин	2	4
Артикаин	1,5	5
Бупивакаин	7	6

У лиц с генетически обусловленной недостаточностью холинэстеразы крови нарушается метаболизм новокаина. У таких больных может развиваться тяжелый коллапс от введения обычной дозы препарата. Также при применении местных анестетиков могут развиваться аллергические реакции, чаще при применении производных сложных эфиров.

Следует также отметить снижение антибактериальной активности сульфаниламидных препаратов, назначаемых на фоне новокаина (т.к. он является производным парааминобензойной кислоты).

Обволакивающие средства

Обволакивающие средства – образуют с водой коллоидные растворы, которые покрывают слизистые оболочки и препятствуют действию на них раздражающих веществ, защищая чувствительные нервные окончания.

К обволакивающим средствам относятся:

- слизь из крахмала
- слизь из семян льна
- отвар из корня и листьев алтея и т.д.

Показания к применению обволакивающих средств:

- при воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта
- при острых отравлениях

Вяжущие средства

Вяжущие средства при нанесении на воспаленные слизистые оболочки вызывают уплотнение (свертывание) белков. Образовавшаяся белковая пленка защищает клетки слизистой оболочки и чувствительные нервные окончания от действия различных раздражающих веществ. При этом уменьшаются боль, отек и гиперемия слизистой оболочки.

<i>Органические</i>	<i>Неорганические</i>
• танин • отвар коры дуба • настой листьев шалфея • настой цветков ромашки • настой травы зверобоя • настой плодов черники и др.	• висмута нитрат основной • дерматол • ксероформ • свинца ацетат • квасцы • цинка сульфат
<i>Применение</i>	
Эти средства применяют в виде полосканий, смазывания при воспалении слизистой оболочки рта, горла. Настои зверобоя, черники назначают внутрь при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Кроме того, растворы танина, отвар коры дуба используют при лечении ожогов, язв. Танин иногда применяют при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов, с которыми танин образует малорастворимые нестойкие соединения.	Как вяжущие средства их применяют при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек и кожи: висмута нитрат основной, дерматол и ксероформ в виде мазей, свинца ацетат и квасцы в виде промываний и примочек, цинка сульфат в виде глазных капель при конъюнктивитах и в виде промываний при уретритах, вагинитах.

Адсорбирующие средства

Адсорбирующие средства – нерастворимые индифферентные средства с большой адсорбционной способностью, связывающие на своей поверхности различные вещества, уменьшая всасывание последних, механически защищая слизистую оболочку и находящиеся в ней окончания чувствительных нервов (уголь активированный, энтеросгель, полифепан (лигнин гидролизный)).

В просвете ЖКТ адсорбирующие средства связывает и выводит из организма патогенные бактерии и бактериальные токсины, лекарственные препараты, яды, соли тяжелых металлов, алкоголь, аллергены, избыток некоторых продуктов обмена веществ, в т.ч. билирубина, холестерина, мочевины и т.д.

Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов



NB! Раздражающие средства, возбуждая чувствительные рецепторы, способны вызывать рефлекторные реакции.

Раздражающие средства вызывают:

- рефлекторное улучшение трофики внутренних органов, мышц, суставов
- отвлекающее действие для достижения болеутоляющего эффекта
- рефлекторная стимуляция центров продолговатого мозга при обмороке
- расширение сосудов кожи

Показания к применению раздражающих средств:

- невралгии
- миалгии
- артралгии
- стенокардия
- обморок
- заболевания органов дыхания

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите все правильные ответы

I. УКАЖИТЕ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

- 1) препятствуют возбуждению чувствительных нервных окончаний за счет поверхностной коагуляции белков, образующих защитную пленку
- 2) блокируют натриевые каналы чувствительных нервных окончаний и нервных волокон, что препятствует возбуждению мембран чувствительных нервных окончаний и нервных волокон
- 3) препятствуют возбуждению чувствительных нервных окончаний, образуя защитный слой на поверхности слизистых оболочек

II. УКАЖИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

- 1) для поверхностной анестезии
- 2) для проводниковой анестезии
- 3) для инфильтрационной анестезии
- 4) для спинномозговой анестезии
- 5) для общей анестезии

III. УКАЖИТЕ СВОЙСТА, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ НОВОКАИНА

- 1) высокоэффективен при всех видах анестезии
- 2) эффективен для проводниковой и инфильтрационной анестезии
- 3) малоэффективен при поверхностной анестезии
- 4) длительность действия при инфильтрационной анестезии 30-60 мин
- 5) длительность действия при инфильтрационной анестезии 2 ч
- 6) высокотоксичен
- 7) обладает низкой токсичностью
- 8) может вызывать резкое понижение артериального давления

IV. УКАЖИТЕ СВОЙСТВА, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ЛИДОКАИНА

- 1) эффективен при всех видах анестезии
- 2) по активности и длительности действия уступает новокаину
- 3) по активности и длительности действия превосходит новокаин
- 4) менее токсичен, чем новокаин
- 5) по токсичности соответствует новокаину или несколько превосходит новокаин
- 6) может применяться при непереносимости новокаина и других производных парааминобензойной кислоты

V. УКАЖИТЕ, С КАКОЙ ЦЕЛЬЮ В РАСТВОРЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ДОБАВЛЯЮТ АДРЕНАЛИН

- 1) для замедления всасывания местных анестетиков в системный кровоток
- 2) для снижения риска возникновения побочных эффектов, связанных с резорбтивным действием местных анестетиков
- 3) с целью увеличения продолжительности местноанестезирующего эффекта
- 4) для стабилизации растворов местных анестетиков

VI. УКАЖИТЕ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВЯЖУЩИХ СРЕДСТВ

- 1) частичная коагуляция белков на поверхности слизистых оболочек или поврежденной кожи с образованием пленки, предохраняющей чувствительные рецепторы от раздражения
- 2) блокада рецепторных образований
- 3) образование защитного слоя на слизистых оболочках

VII. УКАЖИТЕ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АДСОРБИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

- 1) адсорбируют на своей поверхности химические вещества, предохраняя окончания чувствительных нервов от их раздражающего действия
- 2) адсорбируют вещества в просвете ЖКТ, препятствуя их всасыванию в системный кровоток
- 3) образуют защитный слой на поверхности слизистых оболочек, препятствуя возбуждению чувствительных нервных окончаний

VIII. УКАЖИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ РАЗДРАЖАЮЩИХ СРЕДСТВ

- 1) для расширения сосудов кожи
- 2) для рефлекторного улучшения трофики внутренних органов, мышц, суставов
- 3) для достижения болеутоляющего эффекта
- 4) для рефлекторной стимуляции центров продолговатого мозга при обмороке

Выписать:

1. Средство, используемое только для терминальной анестезии (мазь).
2. Коротко действующий местный анестетик для инфильтрационной анестезии.
3. Длительно действующий местный анестетик для проводниковой анестезии.
4. Средство для спинномозговой анестезии.
5. Средство, применяемое при всех видах анестезии (раствор для инъекций).
6. Вяжущее средство для полоскания полости рта (отвар).
7. Адсорбирующее средство при отравлениях.
8. Средство, применяемое для рефлекторной стимуляции центров продолговатого мозга при обмороке (раствор).

М- и N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ.
АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ. N-
ХОЛИНОМИМЕТИКИ. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ
МИОРЕЛАКСАНТЫ.

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

Студент должен знать:

- механизм передачи нервных импульсов в ЦНС и области окончаний эфферентных нервных волокон, медиаторы, специфические рецепторы, реагирующие с медиаторами;
- локализацию и функциональное значение М- и N-холинорецепторов;
- классификацию фармакологических средств, влияющих на холинорецепторы;
- основные эффекты прямых и непрямых холиномиметиков, показания к применению, побочные эффекты;
- клинические проявления и меры помощи при остром отравлении мускарином, фосфорорганическими соединениями (ФОС);
- основные фармакологические свойства N-холиномиметиков, показания к применению, токсическое действие никотина;
- классификацию ганглиоблокаторов, локализацию и механизмы их действия;
- применение ганглиоблокаторов, побочные эффекты, возможные осложнения, противопоказания;
- клинические проявления и меры помощи при остром отравлении ганглиоблокаторами;
- классификацию миорелаксантов (курареподобных средств);
- особенности конкурентного (антидеполярующего) и деполаризующего 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. Механизм передачи нервных импульсов в ЦНС и области окончаний эфферентных нервных волокон, медиаторы, специфические рецепторы, реагирующие с медиаторами.
2. Локализация М- и N-холинорецепторов в организме, их функциональное значение,
3. Классификация фармакологических средств, влияющих на холинорецепторы.
4. Основные эффекты М-и N-холиномиметиков, показания к применению, побочные эффекты.
5. Основные эффекты М-холиномиметиков, показания к применению, побочные эффекты. Сравнительная характеристика препаратов.
6. Клинические проявления отравлениями мускарином, меры помощи.
7. Основные свойства антихолинэстеразных средств, механизм и особенности их действия, применение в практической медицине, возможные осложнения. Сравнительная характеристика препаратов.
8. Клинические проявления и меры помощи при остром отравлении фосфорорганическими соединениями (ФОС).
9. Основные свойства М-холиноблокаторов, механизм и особенности их действия, применение в практической медицине, возможные осложнения.
10. Клинические проявления отравления атропином, меры помощи.
11. N-холиномиметики, механизм действия, показания к применению, побочные эффекты.
12. Классификация ганглиоблокаторов по химической структуре и длительности действия.
13. Механизмы действия ганглиоблокаторов, фармакологические эффекты.
14. Показания к применению, побочные эффекты, противопоказания.
15. Классификация миорелаксантов по механизму действия.
16. Сравнительная характеристика препаратов, их применение.
17. Клинические проявления и меры помощи при остром отравлении миорелаксантами.

Холиномиметические и холиноблокирующие препараты составляют значительную группу т. н. вегетотропных средств, позволяющих осуществлять фармакологическую коррекцию вегетативных функций организма в широком диапазоне в норме и при патологии. Раскрытие закономерностей взаимодействия лекарственных средств с холинорецепторами способствует решению важной проблемы

рецепции биологически активных веществ и фармакологических препаратов в организме, которая может рассматриваться как одна из самых актуальных проблем молекулярной биологии и фармакологии.

Холинергические синапсы локализованы:

- во внутренних органах, получающих постганглионарные парасимпатические волокна;
- в вегетативных ганглиях;
- в мозговом слое надпочечников;
- в каротидных клубочках;
- в скелетных мышцах.

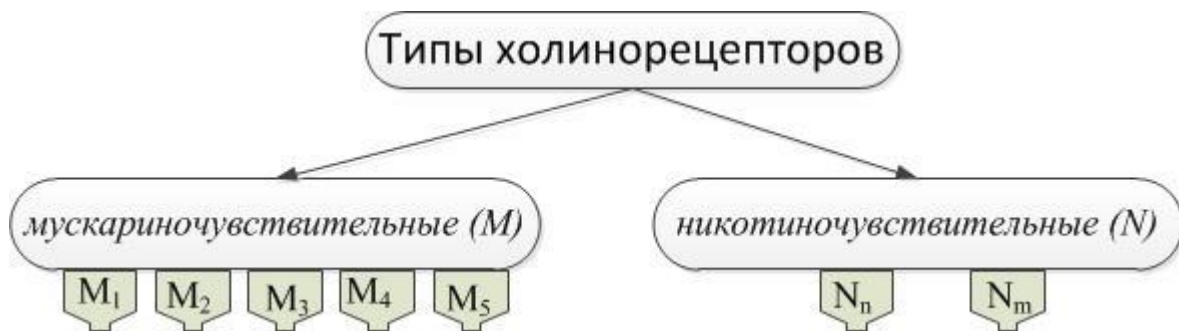
СИНТЕЗ АЦЕТИЛХОЛИНА

1. Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нервов из ацетил-КоА и холина при участии фермента холинацетилтрансферазы и депонируется в синаптических пузырьках (везикулах).
2. Под влиянием нервных импульсов происходит деполяризация пресинаптической мембраны, которая завершается входением Ca^{2+} , в свою очередь вызывающего выброс ацетилхолина из везикул в синаптическую щель.
3. Под действием ацетилхолина происходит активация холинергических рецепторов, локализованных как на пост- так и на пресинаптической мембране холинергических синапсов.
4. В синаптической щели ацетилхолин быстро гидролизруется 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 псевдохолинэстеразой.

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 ни-

котиночувствительные (N), возбуждаемые алкалоидом табака никотином, в свою очередь, имеющие несколько подтипов.



В настоящее время М-холинорецепторы классифицируют на пять подтипов: M₁, M₂, M₃, M₄, M₅. 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.

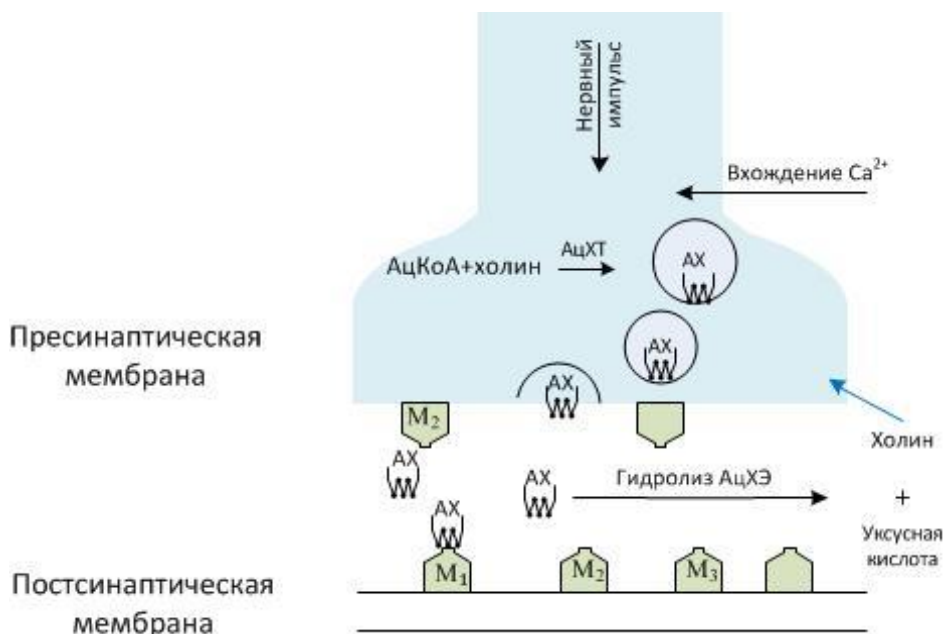


Таблица 1-1. Типы холинорецепторов

Рецептор	Локализация	Тип рецептора	Эффект
M₁	ЦНС	Рецептор, ассоциированный с G _q -белком → ↑ИТФ и ↑ДАГ → ↑ Ca ²⁺ и ПК → деполаризация и возбуждение → активация фосфолипазы D, фосфолипазы A 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 деполаризации → ↓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 → ↑ИТФ и ↑ДАГ → ↑ Ca ²⁺ и ПК → деполаризация и возбуждение → активация фосфолипазы D, фосфолипазы A ₂	Сокращение, сужение зрачка
	Цилиарная мышца глаза		Сокращение, спазм аккомодации
	Гладкие мышцы бронхов, ЖКТ, желчного, мочевого пузыря, матки		Повышение тонуса (за исключением сфинктеров) и усиление моторики желудка, кишечника, мочевого пузыря

	Экзокринные железы		Повышение секреции (преимущественно слюнных желез)
M₃ (неин- нервиру- емые)	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

М- и N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ, М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ, 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

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, галантамина гидробромид, неостигмина метилсульфат (прозерин), дистигмина бромид (убретид), донепезила гидрохлорид, ривастигмин, эдрофоний.	Армин, экотиопат

Холиномиметики прямого и непрямого действия

Орган	Эффекты	Показания	Побочные эффекты	Противопоказания
Сердечно-сосудистая система	Понижение АД, уменьшение силы и ЧСС, угнетение проводимости		Гипотония, брадикардия, АВ-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.).

Симптомы отравления ФОС и меры помощи

Основные симптомы	Меры помощи
1. Нарушения функций ЦНС: - психомоторное возбуждение; - дискоординация; - одышка; - судороги; - повышение, затем понижение температуры тела; - угнетение дыхания. 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. 3. Токсический шок: - арефлексия; - цианоз; - нарушение вязкости и электролитного состава крови; - повышение проницаемости сосудов; - отек мозга.	• Введение фармакологических антагонистов: - 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 - 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.

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. Метациния йодид (метацин)	M ₁ , M ₂ , M ₃
2. Скополамина гидробромид (алкалоид белены, дурмана индийского и мандрагоры)	M ₁ , M ₂ , M ₃	2. Пирензепин (гастроцепин)	M ₁
3. Платифиллина гидротартрат (алкалоид крестовника ромболистного)	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. Тропирамид	M ₃

! Фармакологические эффекты атропиноподобных средств воспроизводят эффекты блокады парасимпатической иннервации.

Атропин -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. Летальная доза атропина составляет для взрослых 100 мг, для детей – 10 мг (2-3 ягоды красавки).

Средства, блокирующие М-холинорецепторы

Орган, рецептор	Эффекты	Показания	Побочные эффекты	Противопоказания	Препараты
Сердце, M_2 - сила сердечных сокращений - частота сокращений - АВ-проводимость	↑ ↑ ↑	Премедикация перед наркозом, АВ-блокада	Тахикардия	Тахикардия	Атропина сульфат
Глаз, M_3 - зрачок - аккомодация - внутриглазное давление	Расширение Паралич ↑	Диагностика, воспаление и травмы глаза	Повышение ВГД, нарушение аккомодации	Глаукома	Атропина сульфат Гоматропина гидробромид Тропикамид
Бронхи, M_3 - гладкая мускулатура - железы	↓ тонуса ↓ секреции	Бронхиальная астма, ХОБЛ			Атропина сульфат Платифиллина гидрохлорид Ипратропия бромид Тиотропия бромид
Желудок (энтерохромафиноподобные клетки), M_1	↓ секреции	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки			Атропина сульфат Гастроцепин
Кишечник, желче- и мочевыводящие пути, M_3	↓ тонуса ↓ моторики	Кишечная, почечная и печеночная колики	Запоры, нарушения мочеотделения	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Атропина сульфат Платифиллина гидрохлорид
Экзокринные железы, M_3	↓ секреции	Язвенная болезнь, премедикация перед наркозом	Сухость кожи и слизистых		Атропина сульфат Платифиллина гидрохлорид

Отравление атропином и меры помощи

Симптомы	Меры помощи
<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. <i>2. Стадия угнетения:</i> - амнезия, кома, угнетение рефлексов, паралич дыхательного центра.	• 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.

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).

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.

Классификация ганглиоблокаторов

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

*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)	↓ секрции → сухость во рту
Потовые железы	Симпатическое (холинергическое)	↓ секрции → 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.

Классификация и основные эффекты миорелаксантов

Препарат	Относительная сила действия	Продолжительность действия (мин) Преобладающий способ элиминации	Побочные эффекты
Антидеполяризующие миорелаксанты: 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			
Атракурия бисилат (Тракриум)	1,5	30-40 Почечная экскреция, частичный гидролиз холинэстеразой плазмы	Высвобождение гистамина
Короткого действия			
Мивакурия хлорид (Мивакрон)		10-20 Гидролиз холинэстеразой плазмы	
Депольяризующие миорелаксанты			
Дитилин		6-8 Гидролиз холинэстеразой плазмы	Возбуждение ганглиев (парасимпатических или симпатических), травмы мышц, злокачественная гипертермия, гиперкалиемия

Механизм действия антидеполяризующих миорелаксантов – 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 антидеполяризующих миорелаксантов: антихолинэстеразные средства обратимого действия – прозерин, галантамин.

Депольяризующий миорелаксант дитилин, возбуждая N-холинорецепторы, вызывает стойкую депольяризацию концевой пластинки скелетных мышц. Это приводит к нарушению нервно-мышечной передачи и расслаблению скелетной муску-

латоры. Ацетилхолин, выделяющийся в синаптическую щель, лишь усиливает деполяризацию мембраны и углубляет нервно-мышечный блок.

! Антихолинэстеразные средства не являются антагонистами дитилина

Отличия миорелаксантов разного типа действия

Показатели	Антидеполяризующие	Деполяризующие
Взаимодействие с предварительно введенным тубокурарином	Синергизм	Антагонизм
Взаимодействие с антихолинэстеразными средствами	Антагонизм	Синергизм
Влияние на конечную пластинку скелетных мышц	Повышение порога деполяризации	Деполяризация
Начальное сокращение скелетных мышц	Отсутствует	Преходящая фасцикуляция
Влияние на денервированную скелетную мышцу	Отсутствует	Контрактура

Симптомы передозировки и меры помощи при применении ганглиоблокаторов и миорелаксантов

Группа	Симптомы передозировки	Меры помощи
Ганглиоблокаторы	- 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	- гипотензия, - бронхопазм, - анафилактические реакции (высвобождение гистамина); - нервно-мышечный блок	Введение антихолинэстеразных средств

Миорелаксанты депонизирующего действия	Длительный нервно-мышечный блок (до 2-6 ч) вследствие дефекта псевдохолинэстеразы	Переливание свежей цитратной крови
--	---	------------------------------------

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. 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

IV. УКАЖИТЕ ЭФФЕКТЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СТИМУЛЯЦИЕЙ N-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

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

V. 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

VI. 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

VII. УКАЖИТЕ, ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕН КРАТКОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТ ДИТИЛИНА

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

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

ЗАДАНИЕ 1.

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 2.

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

ЗАДАНИЕ 3

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

ЗАДАЧИ

1. Лекарственные средства 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. Определите группу веществ.
2. Лекарственный препарат: расширяет зрачки, вызывает паралич аккомодации, понижает тонус гладких мышц внутренних органов, снижает секрецию желез, оказывает угнетающее влияние на ЦНС. Применяется для профилактики морской и воздушной болезни. Определите препарат.
3. 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?
4. 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.

5. 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.
6. Во время тренировки спортсменов 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?

Выписать

1. Холиномиметик при глаукоме.
2. Холиномиметик для стимуляции моторики кишечника.
3. Средство для рефлекторной стимуляции дыхания.
4. Антихолинэстеразное средство при глаукоме (глазные капли).
5. Антихолинэстеразное средство для стимуляции моторики кишечника.
6. Антихолинэстеразное средство для лечения остаточных явлений после полиомиелита.
7. Средство, используемое при подборе очков.
8. М-холиноблокатор для предупреждения рефлекторной брадикардии во время хирургических операций.
9. Средство для управляемой гипотензии.
10. Средство для снижения артериального давления при гипертоническом кризе.
11. Средство, вызывающее длительное расслабление скелетных мышц.
12. Средство, используемое для кратковременного расслабления скелетных мышц при вправлении вывиха.

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.

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.

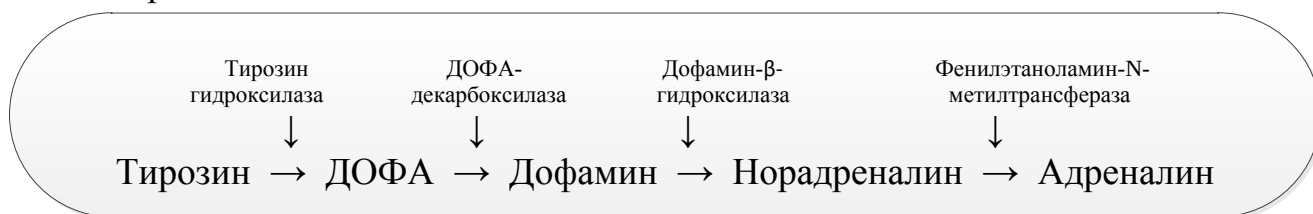
Контрольные вопросы:

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.

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 норадреналин. Его предшественник в биосинтезе дофамин выполняет медиаторную функцию в дофаминергических синапсах. Адреналин представляет собой гормон мозгового слоя надпочечников. Все три вещества относятся к катехоламинам (содержат гидроксилы в 3-м и 4-м положениях ароматического кольца).

СИНТЕЗ НОРАДРЕНАЛИНА.

Норадреналин синтезируется в цитоплазме нервных окончаний путем последовательных реакций:



Высвобождение норадреналина. Основное количество норадреналина депонируется в везикулах варикозных утолщений. Под влиянием нервного импульса происходит деполяризация пресинаптической мембраны, открываются потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, ионы Ca^{2+} 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.

Окончание действия. Действие медиатора кратковременно, так как большая его часть (около 80%) подвергается обратному захвату нервными окончаниями (обратный нейрональный захват). В митохондриях и на мембранах везикул часть норадреналина подвергается окислительному дезаминированию при участии моноаминоксидазы (МАО). Небольшое количество медиатора подвергается захвату эффекторными клетками (экстранейрональный захват), где инактивируется под влиянием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

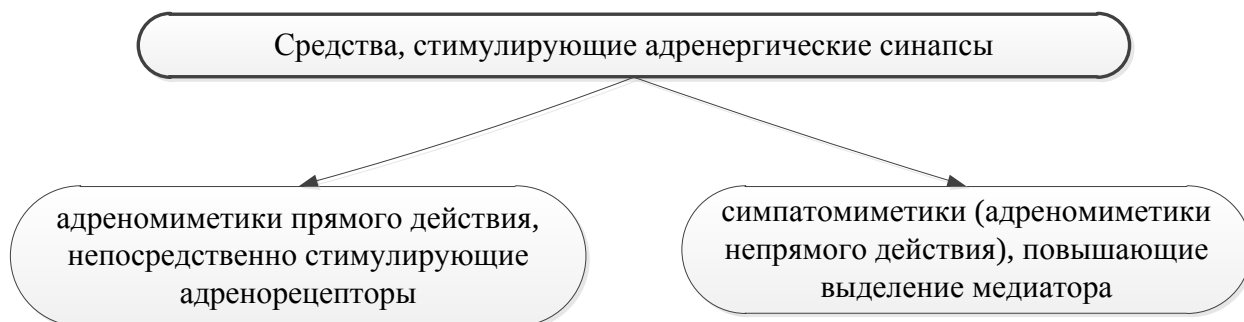
Адренорецепторы различаются по чувствительности к одним и тем же веществам. Выделяют α - и β -адренорецепторы.

Типы адренорецепторов

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

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ



Сравнительная активность адреномиметиков в отношении адренорецепторов

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

Влияние адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему

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

- среднее	↑	↑↑	↑↑	↓	↑
-----------	---	----	----	---	---

Адреномиметики: основные эффекты, показания к применению, побочное действие и противопоказания

Группы	α -, β -адреномиметики	α -адреномиметики	β -адреномиметики
Основные эффекты	- 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	- Сужение сосудов кожи, слизистых, мезентериальных сосудов - Сокращение радиальной мышцы радужки (расширение зрачка) - Понижение внутриглазного давления	- Повышение ЧСС - Усиление сократимости, возбудимости и проводимости миокарда - Расширение бронхов - Расслабление миометрия
Показания	<i>Адреналин:</i> - Приступ бронхиальной астмы - Остановка сердца - АВ-блокада - Аллергические реакции - Гипогликемическая кома <i>Норадреналин:</i> - Артериальная гипотония	- Артериальная гипотония - Коллапс - Ринит - Глаукома	- 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)	- Тахикардия - Тремор - Понижение диастолического АД
Противопоказания	Галотановый наркоз, артериальная гипертония, гипертиреоз, сахарный диабет, атеросклероз	Артериальная гипертония, атеросклероз	- Гипертиреоз - Сахарный диабет

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) расширение зрачков
- 6) гипергликемия
- 7) снижение тонуса бронхов
- 8) облегчение АВ-проводимости

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 адрено-рецепторы
- 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

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. Препарат оказывает бронхолитическое и токолитическое действие. Мало влияет на частоту сердечных сокращений. Снижает тонус сосудов. Используется при бронхиальной астме и для ослабления сократительной активности миометрия. Определить препарат и его групповую принадлежность

Выписать:

1. Адреномиметик для повышения артериального давления при шоке.
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 И СИМПАТОЛИТИКИ).

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

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 фентоламином прессорного 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.

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.

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 суживающие 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 адrenoблокаторов

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	Пропроналола гид- рохлорид (анапри- лин) Надолол Окспренолол Пиндолол	Атенолол (тенормин) Метопролол (беталок) Талинолол (корданум) Бетаксоллол (локрен) Небиволол (небилет)	Лабеталол (тран- дат) Карведилол (дила- тренд) Проксодолол	Гуанетидин (ок- тадин) Резерпин

! Пиндолол, окспренолол относятся к β_1, β_2 -адrenoблокаторам с внутренней симпатомиметической активностью. Эти вещества слабо стимулируют β_1 и β_2 -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 α_1 -адренорецепторы, не влияя на пресинаптические α_2 -рецепторы и не нарушая принципа обратной отрицательной связи.

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 неизмененном 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.

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 мм рт.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 сахарным диабетом 2 типа	Сахарный диабет

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_2 - 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 изопrenalином
- 3) бронходилатацию, вызванную фенотеролом
- 4) вазоконстрикцию, вызванную норадреналином

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

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.

ОБЪЯСНИТЕ МЕХАНИЗМ СИМПАТОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РЕЗЕРПИНА, РАСПОЛОЖИВ ПРИВЕДЕННЫЕ НИЖЕ УТВЕРЖДЕНИЯ В ЛОГИЧЕСКОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

- 1) угнетение транспорта дофамина и норадреналина через мембрану везикул
- 2) нарушение передачи возбуждения в адренергических синапсах
- 3) истощение запасов норадреналина в везикулах
- 4) накопление резерпина в мембранах везикул

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. Определите препарат. Адреноблокатор. Расширяет кровеносные сосуды вызывает быстрое и кратковременное снижение АД. Применяется для купирования гипертонического криза, при феохромоцитоме. В качестве побочных эффектов вызывает рефлекторную тахикардию и ортостатическую гипотензию.
3. 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. 1 |
| II. 1, 2, 3, 4 | VII. 2 |
| III. 2, 3, 4, 7, 8 | VIII. 2, 3, 4 |
| IV. 1, 3, 5, 6 | |
| V. 1, 2, 3 | |

М-и N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

- | | |
|-----------------|--------|
| I. 1, 2, 4 | V. 3 |
| II. 1, 3 | VI. 2 |
| III. 1, 2, 4, 6 | VII. 1 |
| IV. 4 | |

Задание 1. 5, 3, 1, 2, 4

Задание 2. 4, 1, 3, 2

Задание 3. 3, 2, 1, 4, 5

Задачи.

1. Антихолинэстеразные средства. 2. Скополамин. 3. Атропина сульфат. Тропи-
камид. 4. Антихолинэстеразные средства. 5. Антихолинэстеразные средства. 6.
Дитилин.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ (АДРЕНОМИМЕТИКИ И СИМПАТОМИМЕТИКИ)

- | | |
|----------------|----------------|
| I. 2, 6, 7 | IV. 1, 2, 3, 4 |
| II. 2, 3, 4, 8 | |
| III. 1, 3, 4 | |

Задачи.

1. Адреналина гидрохлорид. 2. Тахифилаксия. 3. Изадрин. 4. β_2 -
адреномиметики.

**СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ
(АДРЕНОБЛОКАТОРЫ или АДРЕНОЛИТИКИ)**

I. 2, 5, 6, 7

II. 2, 3, 5

III. 2, 3, 6

IV. 1, 2, 4

V. 1Б, 2А, 3Д, 4Г, 5В

VI. 1, 4

Задание 1. 1, 4, 3, 2

Задание 2. 4, 1, 3, 2

Задачи.

1. Резерпин. 2. Фентоламин. 3. Пропранолол.

Список учебной литературы, рекомендуемой для подготовки к занятиям по разделу «Средства, влияющие на периферическую нервную систему»:

1. Д.А. Харкевич. Фармакология. Учебник.- 8-е издание, перераб., доп. и испр.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 736 с.
2. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии / Учебное пособие, М.: ИФ «Физико-математическая литература, 2006.- 704 с.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вегетотропные средства. Учебно-методическое пособие / Под ред. И.Г. Козлова.- М.: РГМУ, 2006.- 48 с.
2. Клиническая фармакология: Учеб./ Под ред. В.Г. Кукеса.- 3-е издание, переработанное и дополненное.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 944 с.
3. Петров В.Е., Балабаньян В.Ю. Фармакология. Рабочая тетрадь. Пособие для подготовки к занятиям / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 264 с.
4. Фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 502 с.