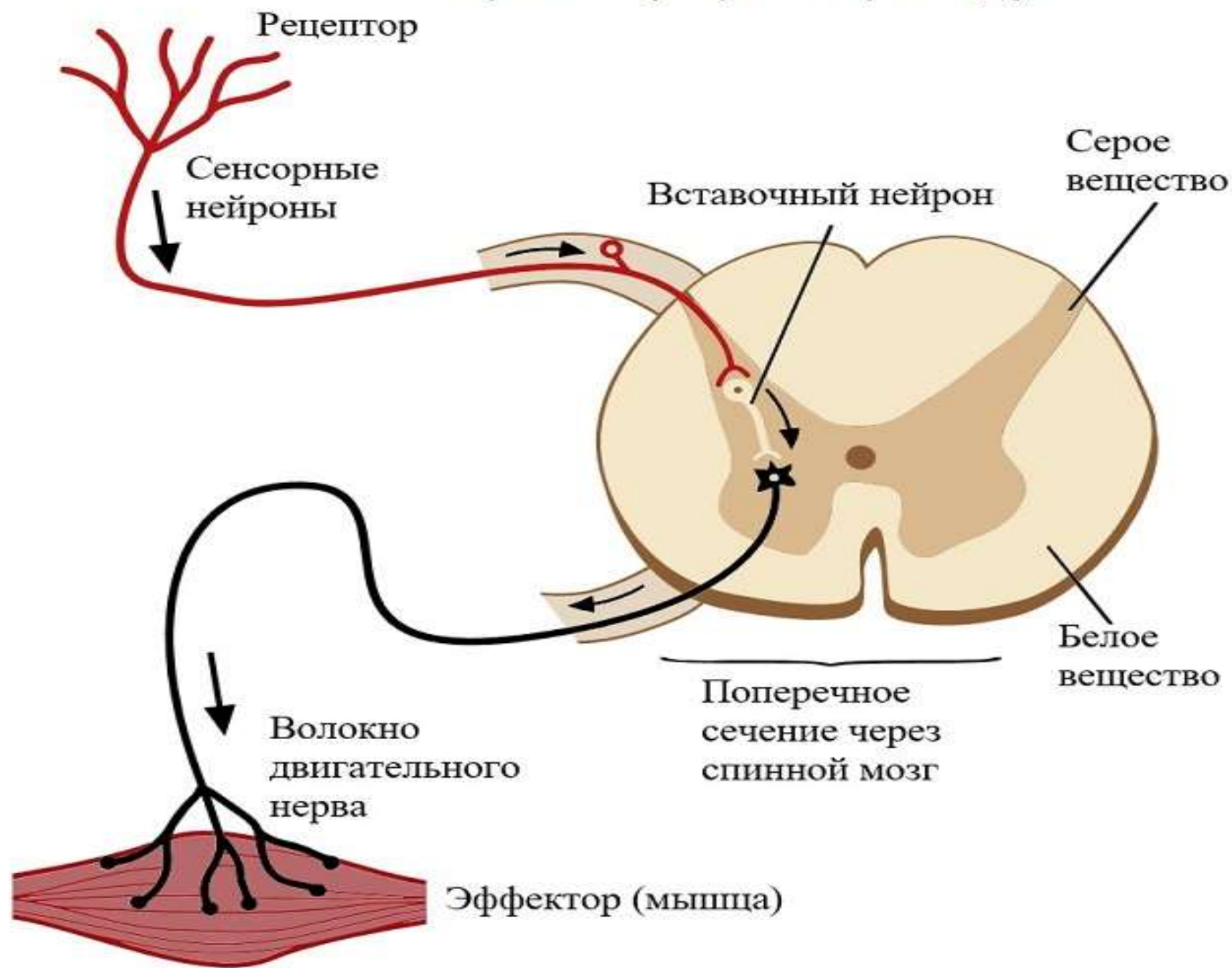




СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИНЕРВАЦИЮ. АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Простая рефлексорная дуга



ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЭФФЕРЕНТНАЯ НС

1. **Соматические** (двигательные) волокна иннервируют и контролируют двигательные функции. Аксоны от спинного мозга иннервируют скелетные мышцы. Медиатор ацетилхолин. Ганглии отсутствуют.
2. **Вегетативная** нервная система иннервирует внутренние органы (сердце, железы, кровеносные сосуды и тд.). Медиаторы ацетилхолин и норадреналин. Нейроны прерываются в ганглиях.

Вегетативная нервная система делится на две части:

- **Парасимпатическая НС**
- **Симпатическая НС**

СХЕМА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС

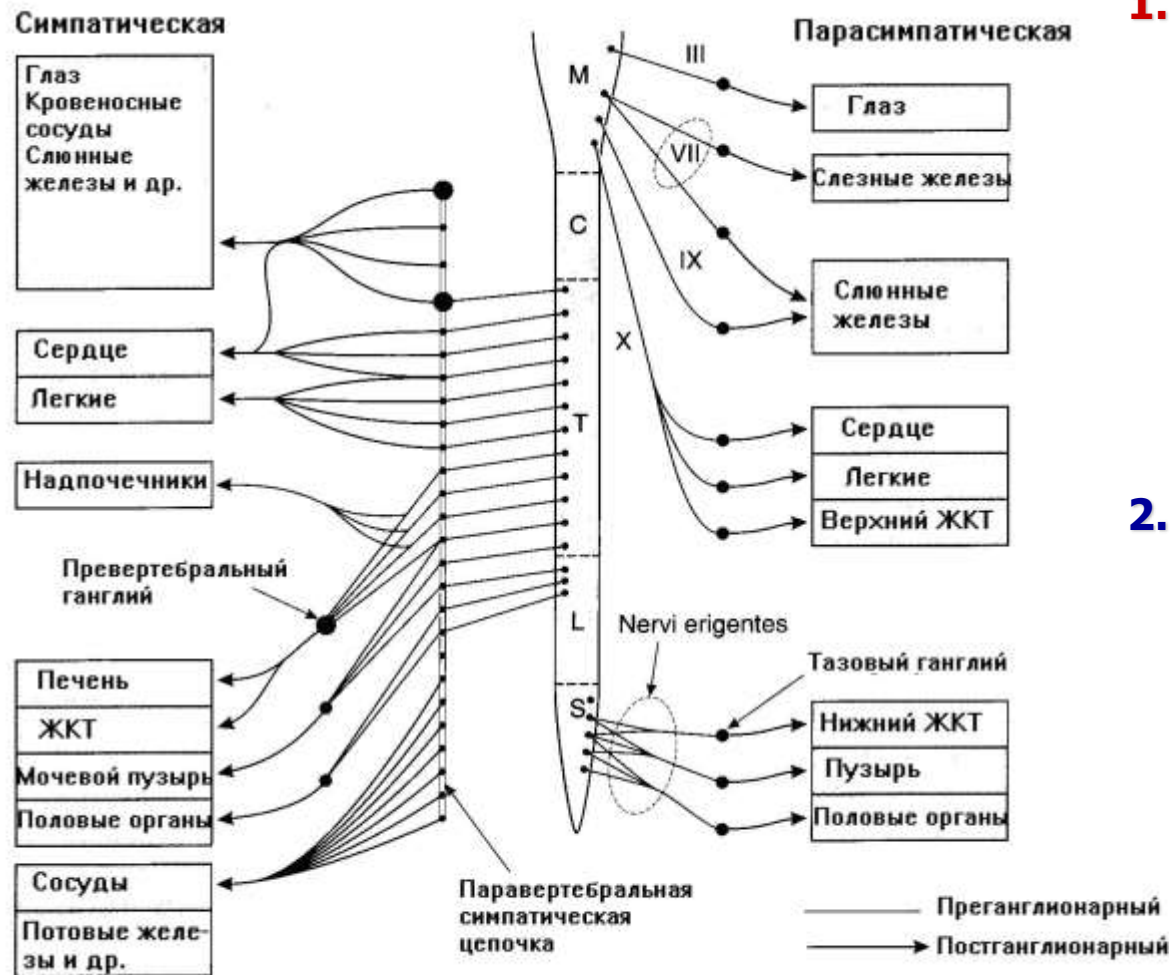
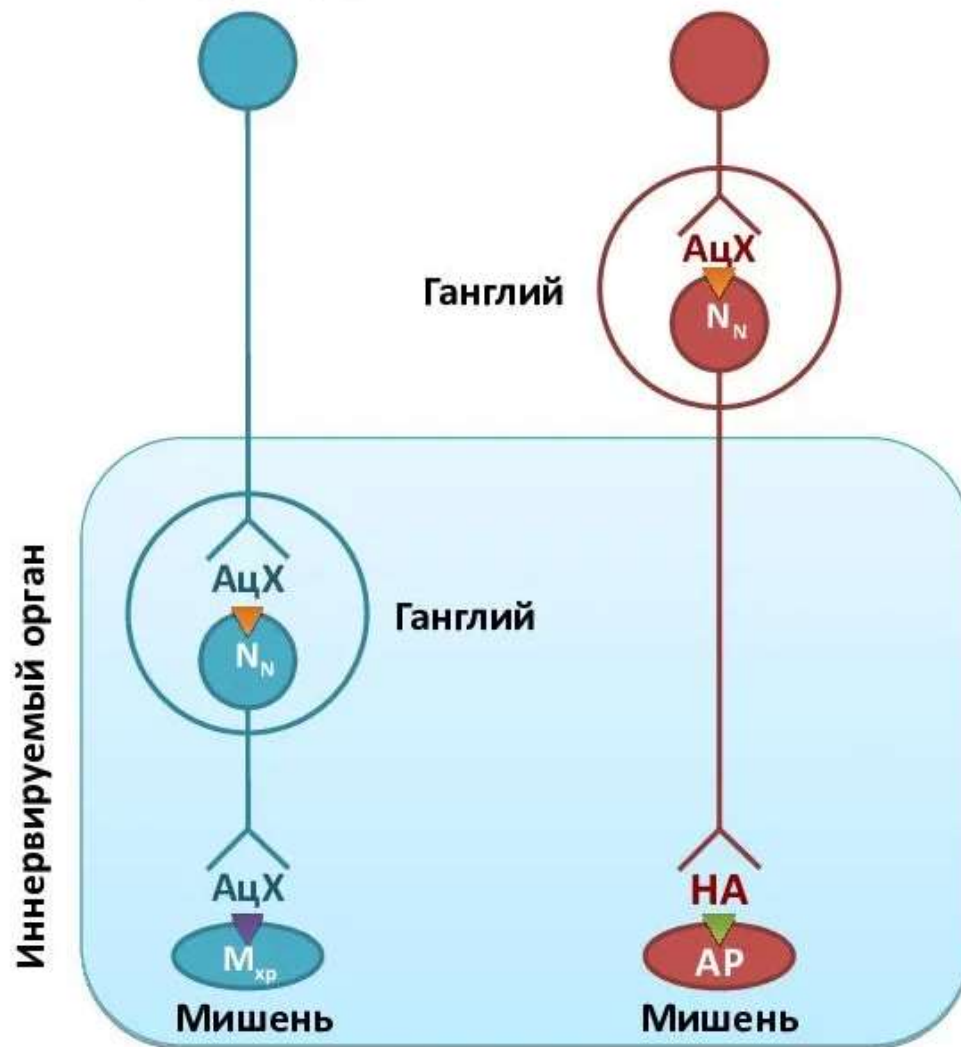


Схема периферической нервной системы млекопитающего
 М – медуллярный С- цервикальный Т – торакальный L - люмбальный

1. **ПНС** – ядра - в медуллярном и сакральном отделах спинного мозга. *Длинное* преганглионарное волокно. *Ганглии* расположены близко либо внутри иннервируемого органа, постганглионарное волокно – короткое.
2. **СНС** – ядра - в торакальном и люмбальном отделах спинного мозга. *Короткое* преганг-лионарное волокно. *Ганглии* расп. близко к спинному мозгу и образуют нервную цепочку вдоль него. Постганглионарное волокно длинное, ганглии вне органов

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЭФФЕРЕНТНАЯ НС

Парасимпатическая иннервация



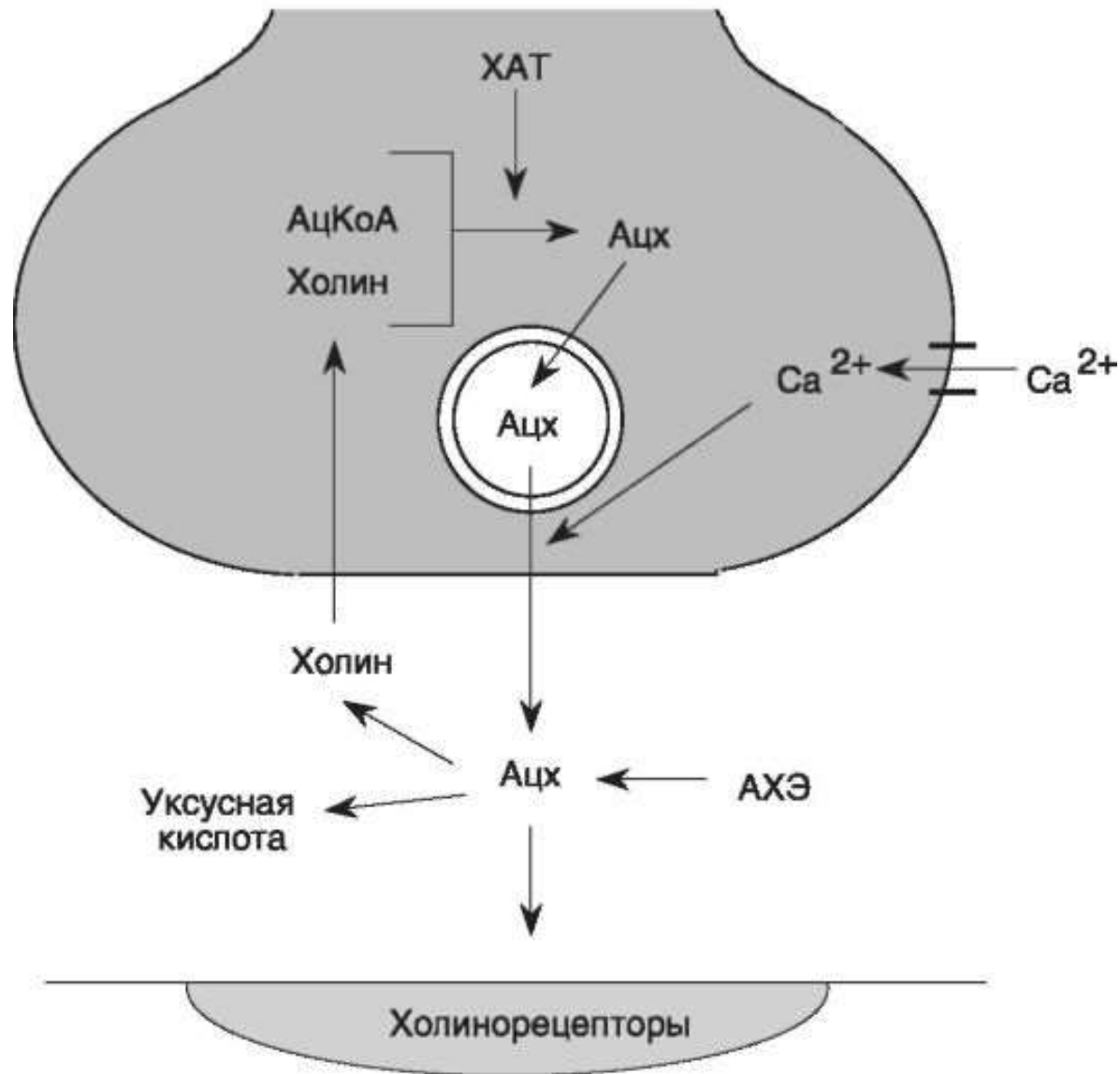
Симпатическая иннервация



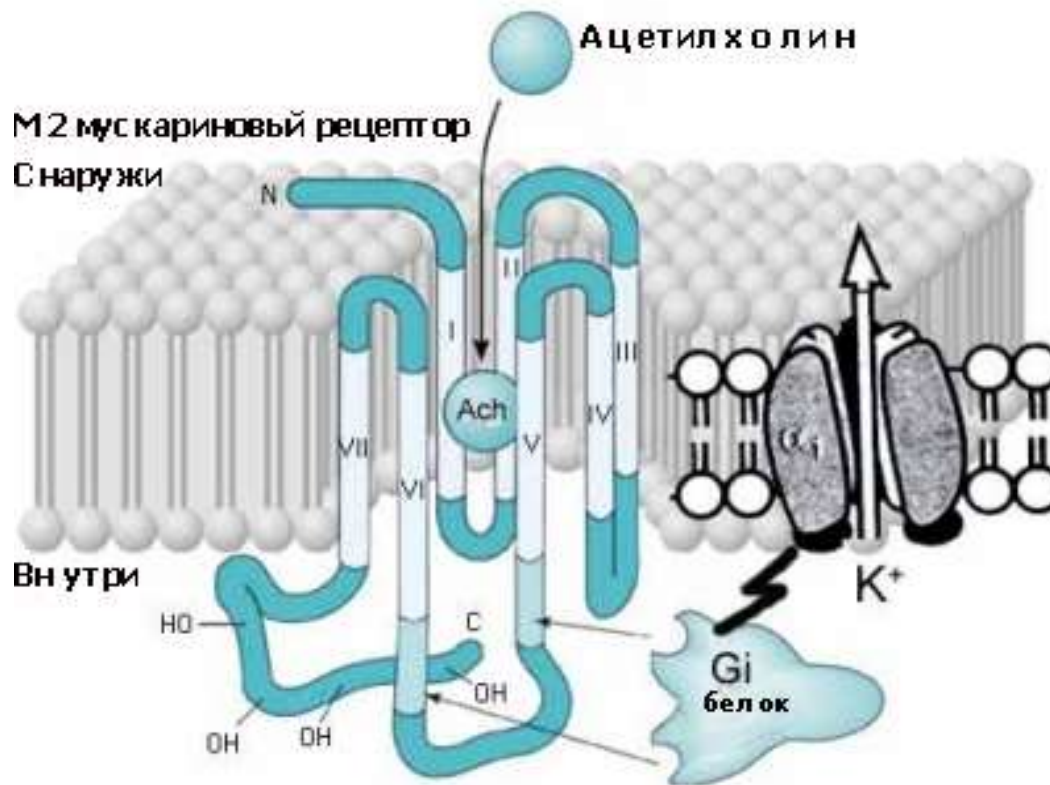
Двигательная иннервация



ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА



МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРА



Чувствительны к
алкалоиду **мускарину**
(из яда грибов
Amantia muscarinia)

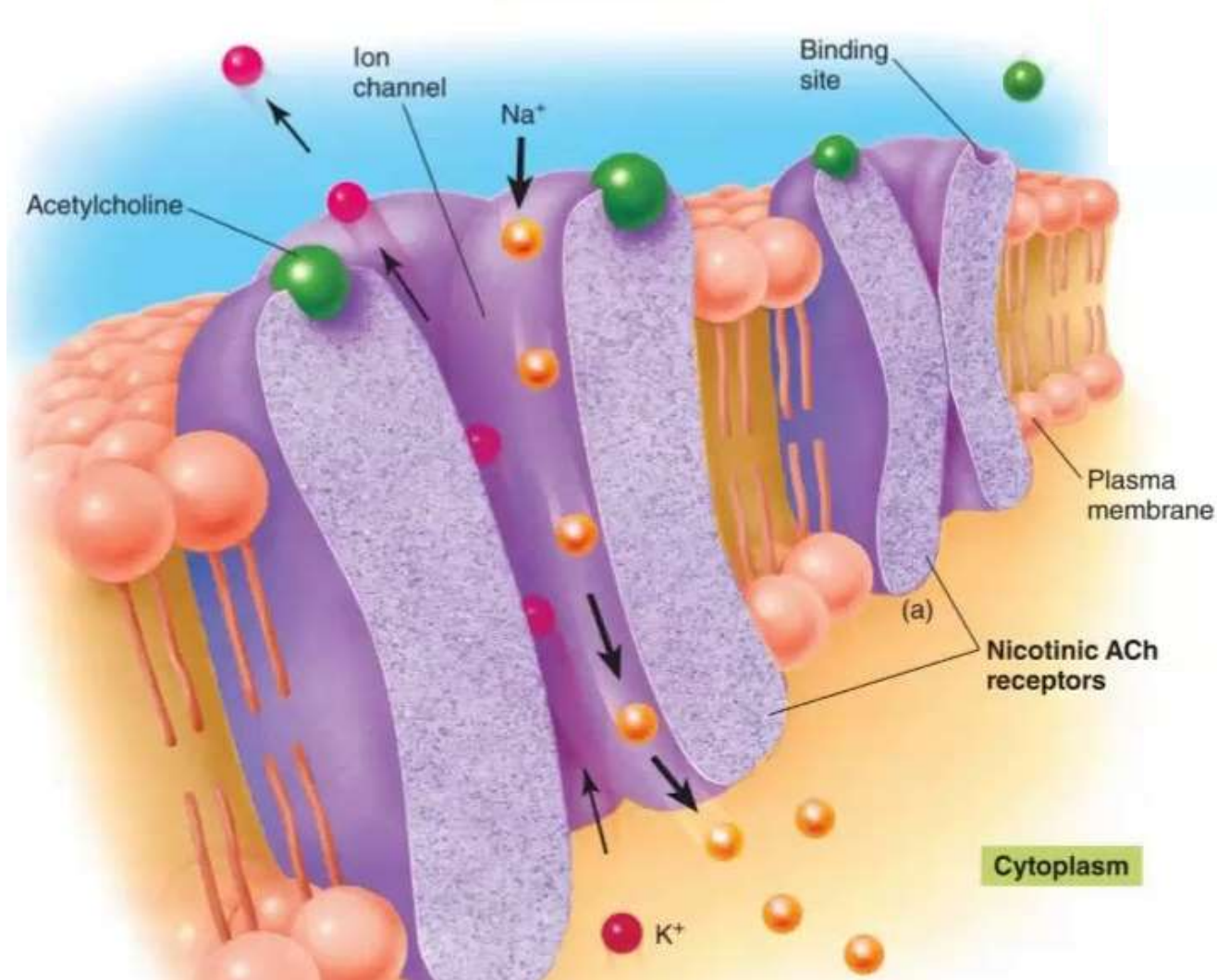


По механизму передачи
импульса является
метабо-тропным
рецептором,
сопряженным с
системой G-белка

М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

- **Постсинаптическая мембрана постганглионарных волокон ПНС**
- **ЦНС (в коре головного мозга, ретикулярной формации)**
 - **M₁Хр – ЦНС (также - все остальные подтипы М-ХР);**
 - **M₂Хр – сердце (кардиомиоциты предсердий);**
 - **M₃Хр – гладкие мышцы, эндотелий сосудов, большинство экзокринных желез;**
 - **M₄Хр – сердце, бронхиальные альвеолы;**
 - **M₅Хр – ЦНС, слюнные железы, радужка, мононуклеарные клетки крови.**

СТРОЕНИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРА



Никотиновые рецепторы чувствительны к алкалоиду из листьев табака никотину.

H-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

- **постсинаптическая мембрана парасимпатических и симпатических ганглиев**
- **хеморецепторы синокаротидной зоны**
- **мозговой слой надпочечников**
- **концевые пластинки скелетных мышц (нервно-мышечный синапс)**
- **ЦНС (в нейрогипофизе, клетках Реншоу и др.)**

Эффекты стимуляции холинорецепторов

Тип холинорецептора	Локализация рецепторов	Эффекты, вызываемые стимуляцией холинорецепторов
М-холинорецепторы		
M1	ЦНС Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	Выделение гистамина, который стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка
M2	Сердце	Уменьшение частоты сердечных сокращений; угнетение атриовентрикулярной проводимости; снижение сократительной активности предсердий
	Пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон	Снижение высвобождения ацетилхолина
M3 (иннервируемые)	Круговая мышца радужной оболочки; Цилиарная (ресничная) мышца глаза;	Сокращение, сужение зрачков; сокращение, спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнюю точку видения)
	Гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, матки; Экзокринные железы (бронхиальные железы, железы желудка, кишечника, слюнные, слёзные, носоглоточные и потовые железы)	Повышение тонуса (за исключением сфинктеров) и усиление моторики желудка, кишечника и мочевого пузыря; Повышение секреции
M3 (неиннервируемые)	Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладких мышц сосудов
Н-холинорецепторы		
Nm	Скелетные мышцы	Сокращение
Nn	Вегетативные ганглии; энтерохромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников; каротидные клубочки	Возбуждение ганглионарных нейронов; секреция адреналина и норадреналина рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

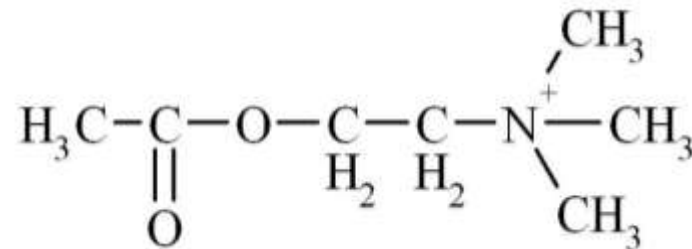
ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Прямого действия	Непрямого действия (Антихолинэстеразные)
1. М и Н-холиномим. • ацетилхолин* • карбахол (карбохолин) 2. М-холиномим. • пилокарпин * • бетанехол • ацеклидин 3. Н-холиномим. ▪ никотин * ▪ лобелин ▪ цитизин * (цититон, табекс)	I. Обратимого действия - эзерин (физостигмин) - неостигмин (прозерин)* - галантамина гидробромид * - Пиридостигмина бромид * (калимин) - Ривастигмин * (экселон) II. Необратимого действия - фосфакол - Этилнитрофенилэтилфосфо нат (армин)

* - препараты, использующиеся в России (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, 2010 г.)

Н- и М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

АЦЕТИЛХОЛИН*



Основные фарм. эффекты - преимущественно – возбуждающие:

- Глаз – (M₃) миоз (сужение зрачка) → улучшается отток внутриглазной жидкости → ↓ ВГД.

– МХр ресничной мышцы → Спазм аккомодации – глаз устанавливается на ближнюю точку видения.

- ЖКТ - ↑ тонуса и перистальтики (МЗ-ХР - ↑ИФЗ - ↑Са)

-Экзокринные железы - ↑секреции слёзных, слюнных, бронхиальных, в желудке – активация секреции HCl, потовых желез (МЗ-ХР)

- Гладкие мышцы – сокращение мышц мочевого пузыря, уретры, желчного пузыря, бронхоспазм

-угнетающие:

-отрицательный инотропный и хронотропный эффект (активация М2-ХР – Gi-протеин – угнетение аденилатциклазы)

-вазодилатация (при в/в введении способст. высвобождению NO)

-АцХ в малых дозах, введение в организм приведет к возбуждению ПНС, а в высоких (нефизиологичных) дозах - к возб СНС.

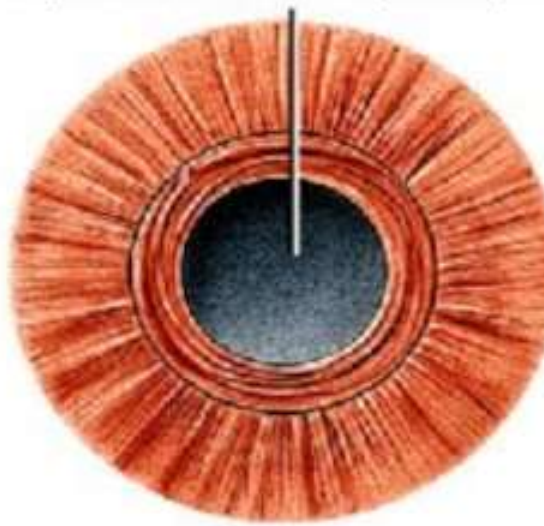
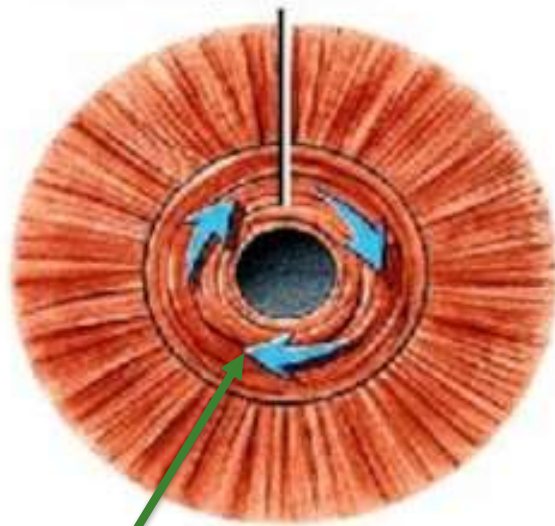
Показания к применению:

-хирургические офтальмологические вмешательства: операции по поводу катаракты и имплантации искусственного хрусталика и другие операционные вмешательства в области переднего отдела глаза, требующие быстрого достижения полного миоза.

Сужение зрачка при
сокращении циркулярных
волокон радужки

Зрачок обычного размера

Расширение зрачка при
сокращении радиальных
мышц радужки



Яркий свет

Обычное освещение

Низкая освещенность

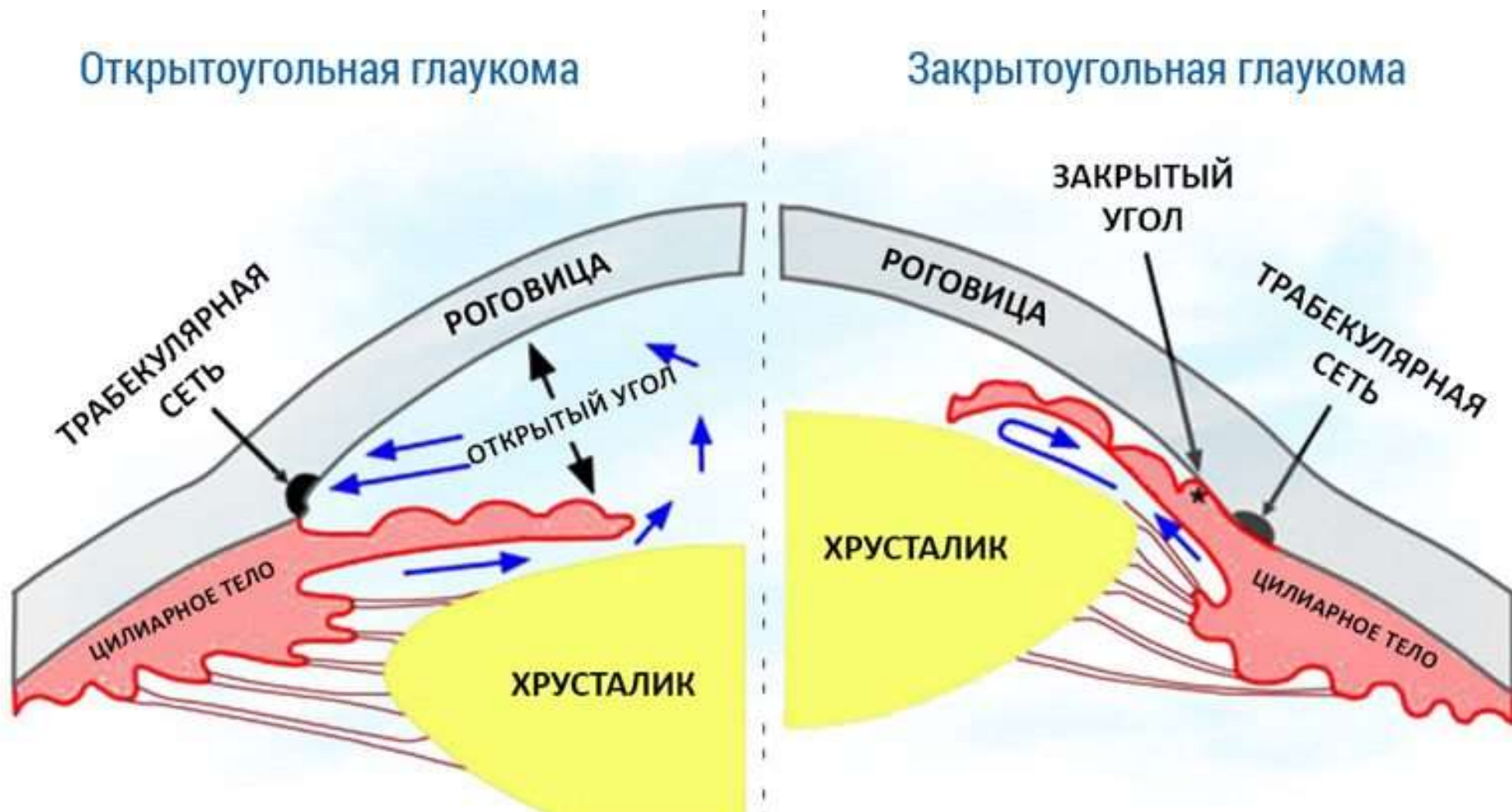
Круговая мышца
(суживающая зрачок)
сфинктер

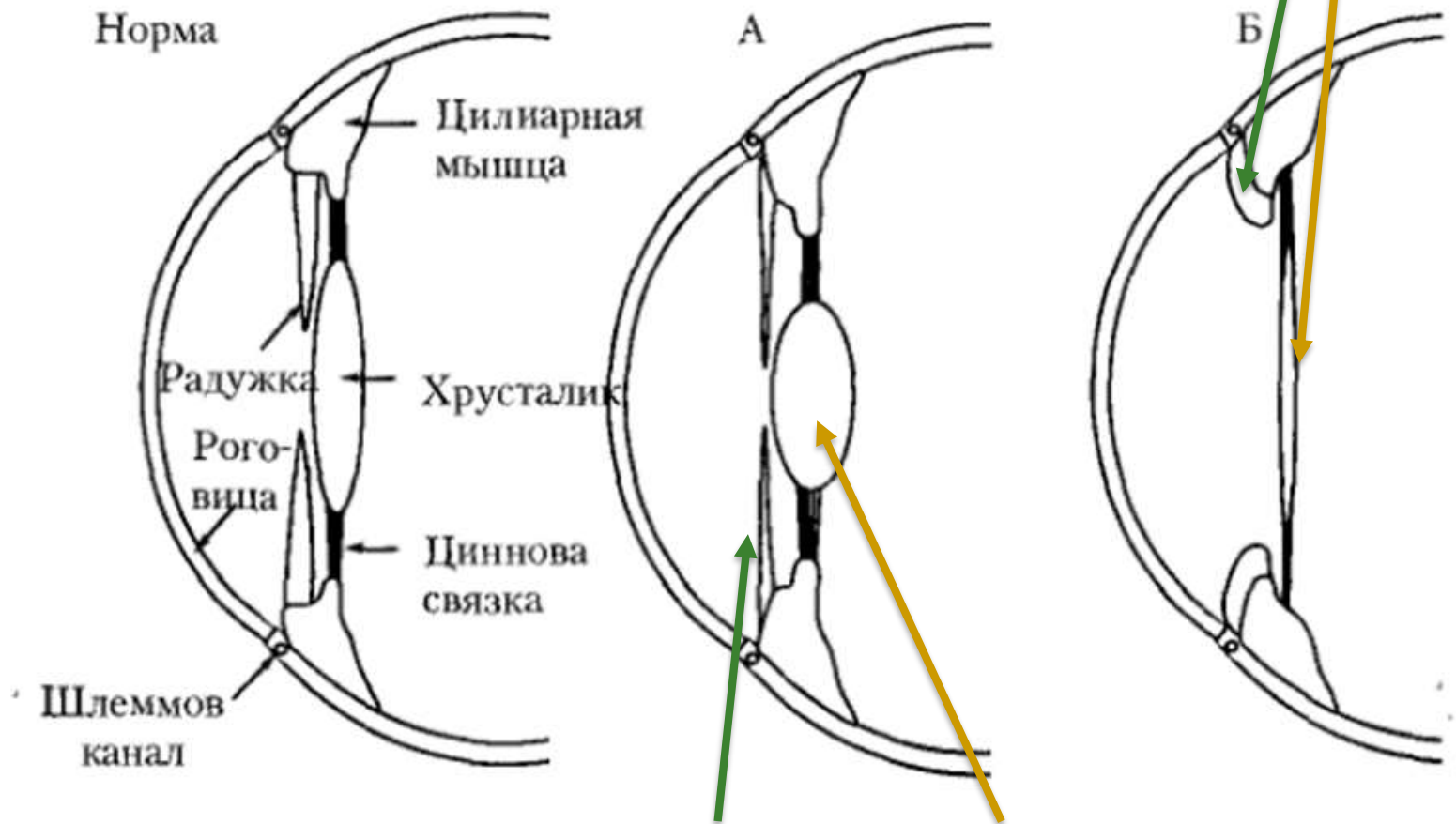
Радиальная мышца
(расширяющая зрачок)
дилататор

Дилататор иннервируется симпатическим нервом, а сфинктер — за счет парасимпатических волокон ресничного узла — глазодвигательным нервом. Тройничный нерв обеспечивает чувствительную иннервацию радужки.

Глаукома – постоянное или периодическое повышение внутриглазного давления.

Величина глазного давления зависит от соотношения между образованием внутриглазной жидкости и ее оттоком.





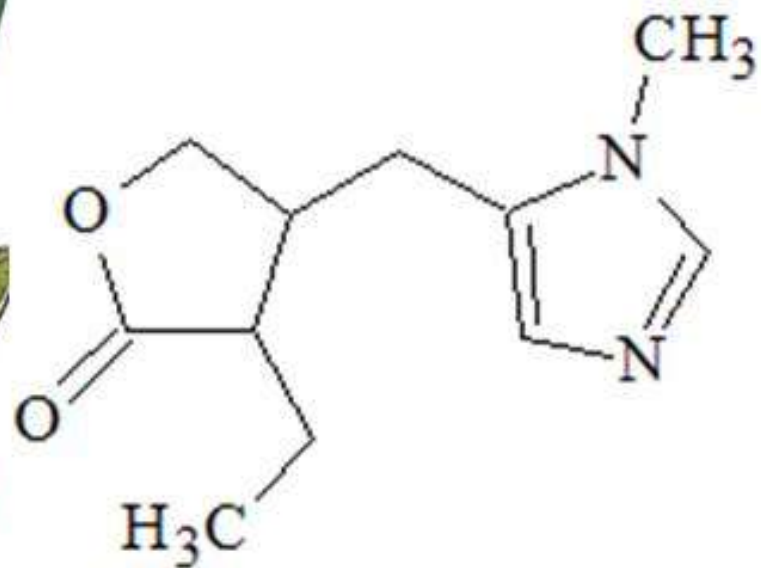
Действие холиномиметиков

Сокращение круговой мышцы глаза
Расслабляется Циннова связка
Хрусталик приобретает выпуклую форму
Спазм аккомодации (глаз устанавливается на близкое видение)

М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ



Пилокарпина гидрохлорид



Алкалоид Пилокарпуса перистолистного (Южная Америка)

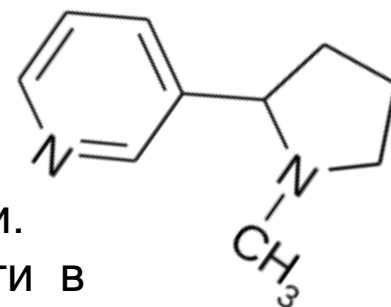
- **Пилокарпина гидрохлорид*** — в основном преобладают эффекты на глаз, т.к. используется местно, при резорбтивном действии токсичен.
 - миоз
 - спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближайшую точку видения)
 - увеличивается отток внутриглазной жидкости через фонтановы пространства и шлеммов канал ⇒ снижение внутриглазного давления
- **Основные показания к применению**
 - как препарат выбора для лечения закрытоугольной глаукомы (капли или глазные пленки): по 2 капли 1-2% р-р 2-3 раза в день. Максимальное снижение ВГД через 1,5-2 ч.
 - для усиления секреции слюнных желез при гингивитах, стоматитах
- **Побочные эффекты:**
 - Миоз, спазм аккомодации
 - Головная боль, боль в области глаза
 - системные эффекты редки
- **Глаунорм (Ацеклидин)** - может вводиться парентерально
 - глаукома
 - атонии ЖКТ, мочевого пузыря, матки
 - Побочные эффекты: миоз, спазм аккомодации, слюнотечение, потливость, диарея

н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Никотин – алкалоид листьев табака.

Исследуют в экспериментальной фармакологии и физиологии.

В **медицине** используют для лечения никотиновой зависимости в виде жевательной резинки и пластыря (**Никоретте, Никотинель**)

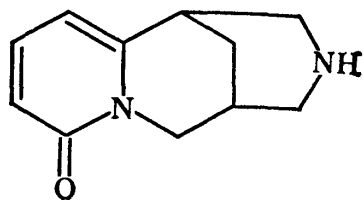


Цитизин – алкалоид, содержащийся в ракинике и термопсисе.

Стимулирует н-холинорецепторы синокаротидной зоны и рефлекторно возбуждает дыхательный центр.

0,15% р-р цитизина по торговому названию **«Цититон»** (стимулятор дыхания)

Табекс – облегчает отвыкание от курения. Конкурирует с никотином за н-холинорецепторы, снижает никотиновую зависимость, изменяет ощущения от курения на неприятные, уменьшает тягу к курению. Облегчает проявления абстинентного синдрома при прекращении курения.



ЦИТИЗИН



Ракитник

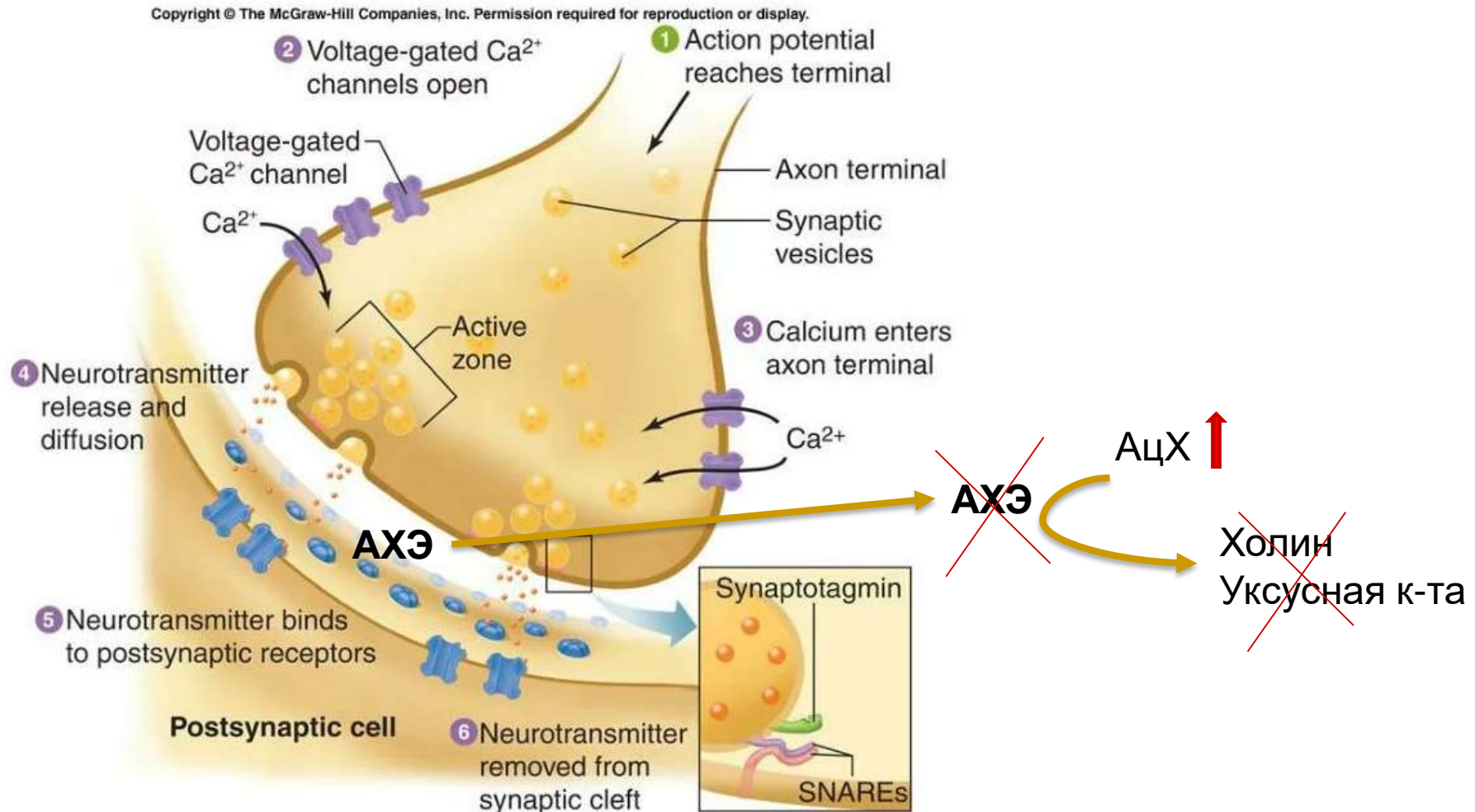


Термопсис

АНТИХОЛИНЕСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Принцип действия - блокада АХЭ → снижение количества гидролизующего ацетилхолина → увеличение времени действия ацетилхолина.

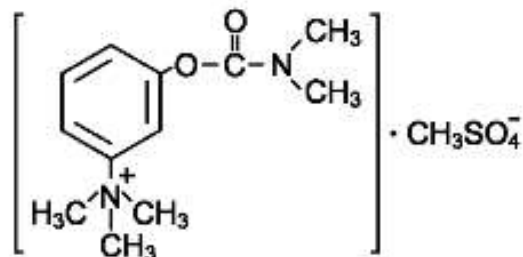
Антихолинэстеразные вещества действуют на те же органы, что и ацетилхолин



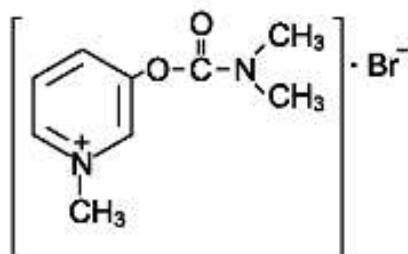
КЛАССИФИКАЦИЯ ОБРАТИМЫХ АНТИХОЛИНЕСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ

Не проникают через ГЭБ

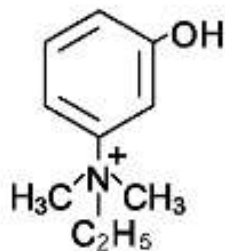
Четвертичные аммониевые соединения



Неостигмина метилсульфат

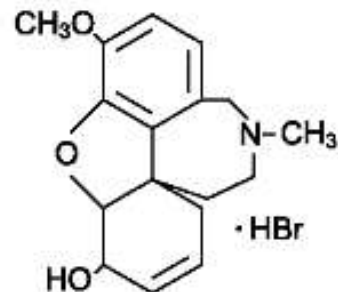


Пиридостигмина бромид

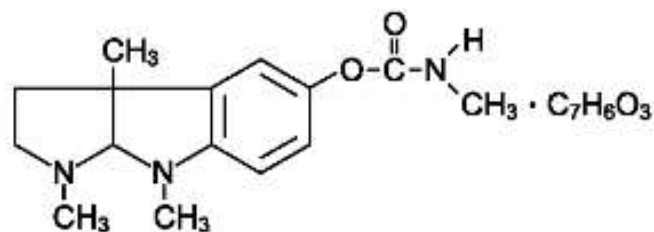


Эдрофоний

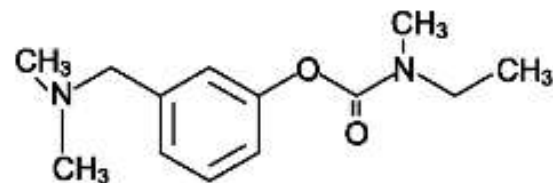
Третичные аммониевые соединения



Галантамина гидробромид



Физостигмина салицилат



Ривастигмин

Проникают через ГЭБ

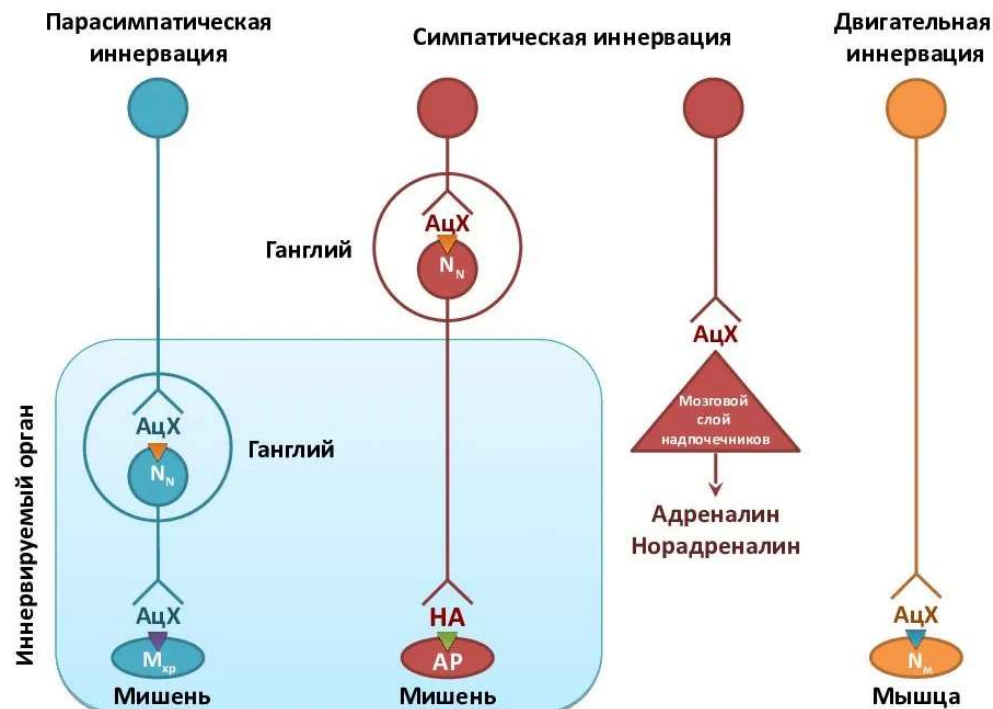
АНТИХОЛИНЕСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Эффекты за счет м-холиномиметического действия:

- Повышение тонуса гладкомышечных органов (ЖКТ, мочевого пузыря, матки, бронхов)
- Миоз и Спазм аккомодации
- Брадикардия
- Снижение АД
- Усиление секреции бронхиальных, пищеварительных, потовых желез

Эффекты за счет н-холиномиметического действия:

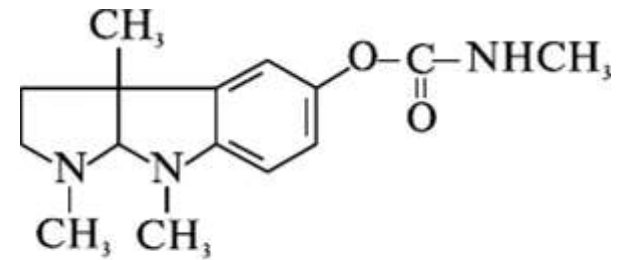
- Улучшают нервно-мышечную передачу (при миастении, двигательных нарушениях после черепно-мозговых травм, при параличах, после перенесенного менингита, энцефалита, полиомиелита)



ПРИМЕНЕНИЕ АХЭ СРЕДСТВ

Физостигмина салицилат (син. Eserini salicylas)

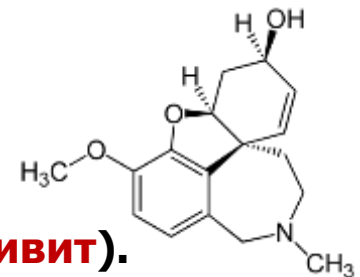
- в офтальмология для лечения глаукомы
- лечение атонии кишечника и мочевого пузыря
- декураризация в анестезиологии
- предупреждение некоторых форм тахикардии
- лечение отравления атропином, фенотиазином и трициклическими антидепрессантами
- лечение болезни Альцгеймера



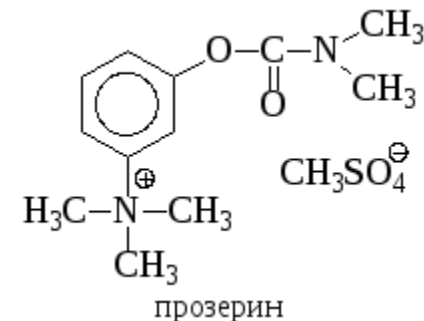
Физостигмин (эзерин)

Галантамина гидробромид* (син. Nivalinum)

- лечение больных со слабо или умеренной выраженной деменцией альцгеймеровского типа
- полиомиелит, неврит, радикулоневрит, полиневрит
- детский церебральный паралич
- не используется для лечения глаукомы (**вызывает конъюнктивит**).
- антагонист антидеполяризующих миорелаксантов



ПРИМЕНЕНИЕ АХЭ СРЕДСТВ



- **Прозерин*** (син. Неостигмин)
- Действует на периферические рецепторы
- Используется лечения тяжелой миастении (miastenia gravis – поражение Н-ХР скелетных мышц, что вызывает мышечную слабость, вплоть до птоза)
- Антагонист антидеполяризующих миорелаксантов (прерывает нервно-мышечный блок, вызванный недеполяризующими миорелаксантами, но усиливает и удлиняет миопаралитическое действие деполяризующих миорелаксантов).
- ПЭ: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, брадикардия, снижение АД, повышение тонуса бронхов, подергивания скелетных мышц.

В малых дозах АХЭ средства облегчают передачу возбуждения на скелетные мышцы и в вегетативных ганглиях, а в больших дозах оказывают угнетающее действие. Поэтому, при использовании лекарственных препаратов данной группы необходимо найти оптимальную дозу и выработать определенный режим приема.

СИМПТОМЫ ОТРАВЛЕНИЯ ФОС

- миоз
- повышенная саливация и слезотечение
- обильное потоотделение
- бронхоспазм, затрудненное дыхание
- брадикардия, гипотензия
- анорексия, тошнота, диарея
- судороги
- смерть - от паралича дыхательного центра.

ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ - НЕМЕДЛЕННОЕ

Удаление ФОС из желудка, свежий воздух. Кожу и слизистые необходимо тщательно промыть щелочным 5% раствором натрия гидрокарбоната

- адсорбенты (активированный уголь), слабительные (сульфат натрия)

- сифонные клизмы

-форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ.

- *атропин* парентерально в больших дозах

- реактиваторы холинэстеразы

пралидоксамин, дипироксим, аллоксим, изонитрозин

- симптоматическая терапия

ФОС (фосфорорганические соединения)

- Лекарственные препараты
- лакриматоры
- инсектициды
- фунгициды
- дихлофос
- хлорофос
- боевые отравляющие вещества
- зарин
- заман
- табун

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

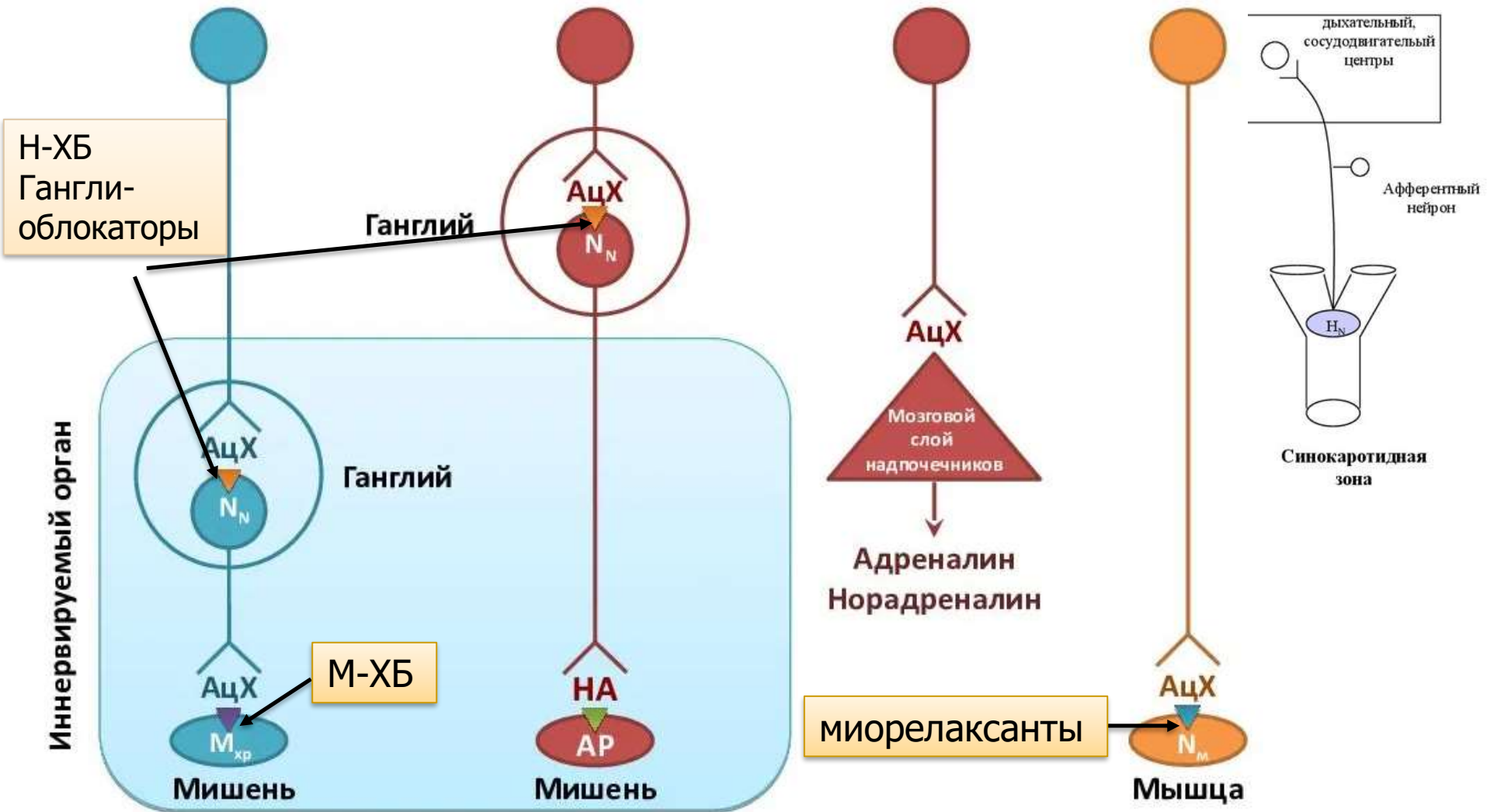
ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ	
М и Н-холиноблокаторы	
<i>центрального дей.</i> - тропацин, амизил *, циклодол *	<i>■ периферического дей.</i> - Спазмолитин - арпенал *
М-холиноблок. • атропин* • гоматропин • тропикамид * • скополамин • платифиллин * • метацин • пирензепин (M₁) • ипратропия бромид * (атровент) • Тиотропия бромид * (M₁ и M₃)	Н-холиноблокаторы ■ <u>ганглиоблокаторы</u> - гексаметоний * (бензогексоний) - трепирий (гигроний) - азаметония бромид* - арфонад (триметафан) ■ <u>миорелаксанты</u> Антидеполяризующие • тубокурарин • панкурония бромид * • пипекурония бромид * • Атракурия бензилат * Деполяризующие • суксометоний * (дитилин) Смешанного действия • диоксоний

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЭФФЕРЕНТНАЯ НС

Парасимпатическая иннервация

Симпатическая иннервация

Двигательная иннервация



Эффекты М-холинорецепторов

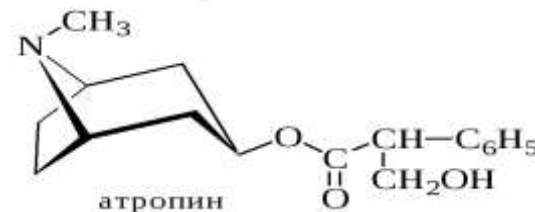
Органы	Параметр	Агонисты	Антагонисты
Глаз	Тонус круговой мышцы Внутриглазное давление Тонус цилиарной мышцы	Миоз Снижается Спазм	Мидриаз Повышается Паралич
Слюнные железы	Секреция	Повышается	Снижается
Сердце	Ритм Сократимость предсердий АВ-проводимость	Брадикардия Снижается АВ-блокада	Тахикардия Повышается Облегчается
Трахея, бронхи	Тонус гладких мышц Секреция желез	Повышается Повышается	Снижается Снижается
Желудок, кишечник	Моторика Секреция желез	Повышается Повышается	Снижается Снижается
Желчный пузырь	Тонус гладких мышц	Повышается	Снижается
Мочевой пузырь	Тонус гладких мышц	Повышается	Снижается

Алкалоиды группы атропина и платифиллина

Атропин

Эфир тропана и тропановой кислоты

Алкалоид, содержащийся в различных растениях семейства паслёновых:



Красавка
(*Atropa Belladonna*)



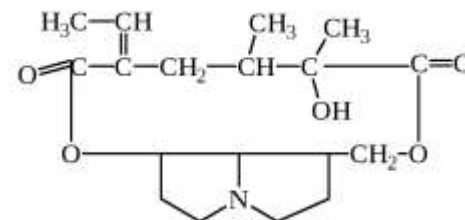
белена
(*Hyoscyamus niger*)



дурман
(*Datura stramonium*)



Платифиллин –
алколоид крестовника широколистного
(*Senecio platyphyllus*)



ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ (атропиноподобные вещества)

■ Влияние на глаз

- ❑ расширение зрачка (мидриаз)
- ❑ ВГД может повышаться (особенно при глаукоме)
- ❑ паралич аккомодации, глаз устанавливается на дальнюю точку зрения

■ Сердце

- ❑ тахикардия
- ❑ Улучшается атриовентрикулярная проводимость
- ❑ на сосуды и АД практически не действует, но препятствует гипотензивному действию холиномиметических средств

■ Железы

- ❑ подавление секреции желез: слюнных, бронхиальных, пищеварительных, потовых, слезных)

■ Спазмолитическое действие

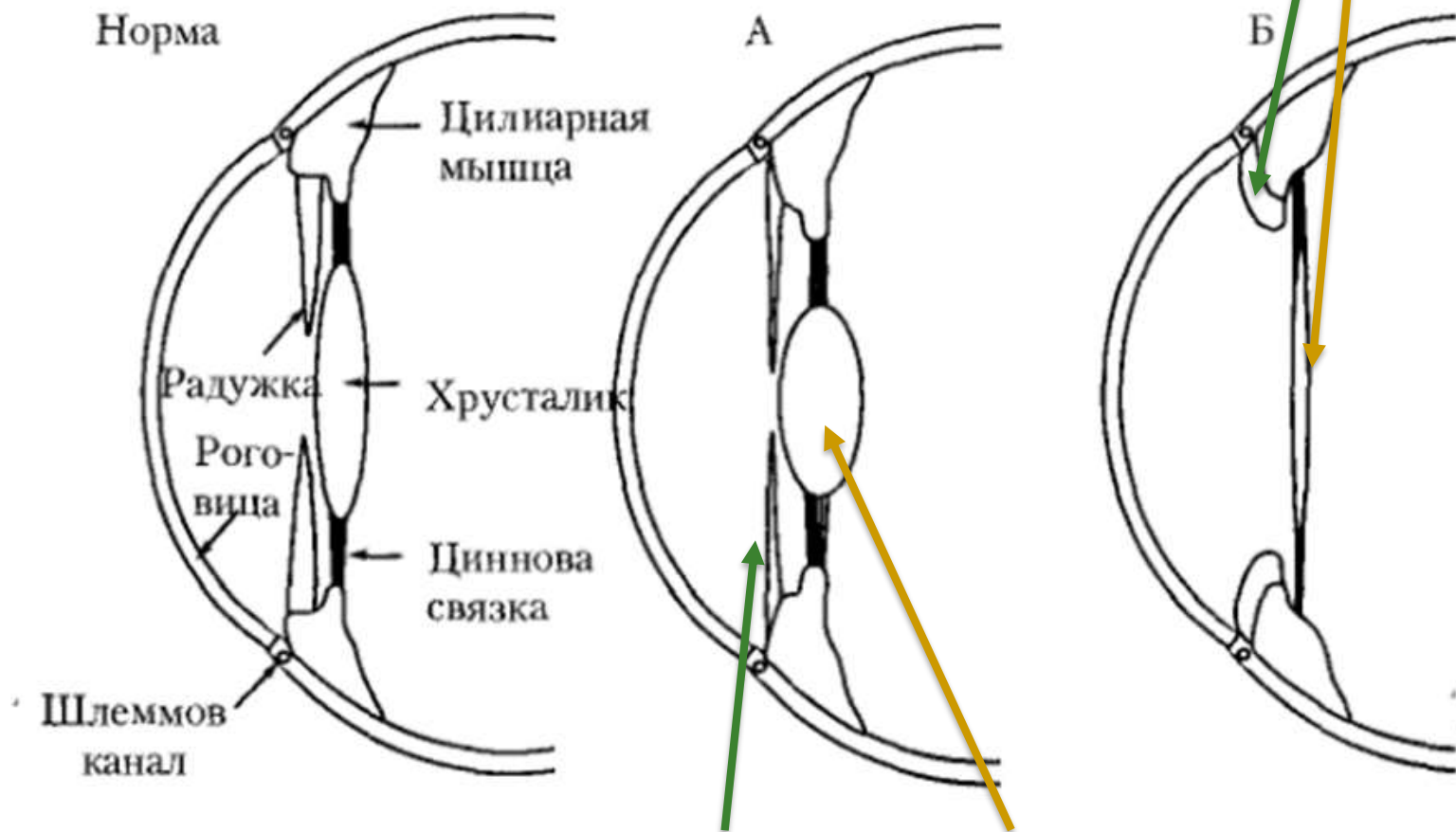
- ❑ широко используется в медицинской практике (снижает тонус гладкой мускулатуры)

■ ЦНС

- ❑ хорошо проникает через ГЭБ: в малых дозах – слабое тормозное действие на ЦНС, в больших дозах - стимулирует вплоть до галлюцинаций

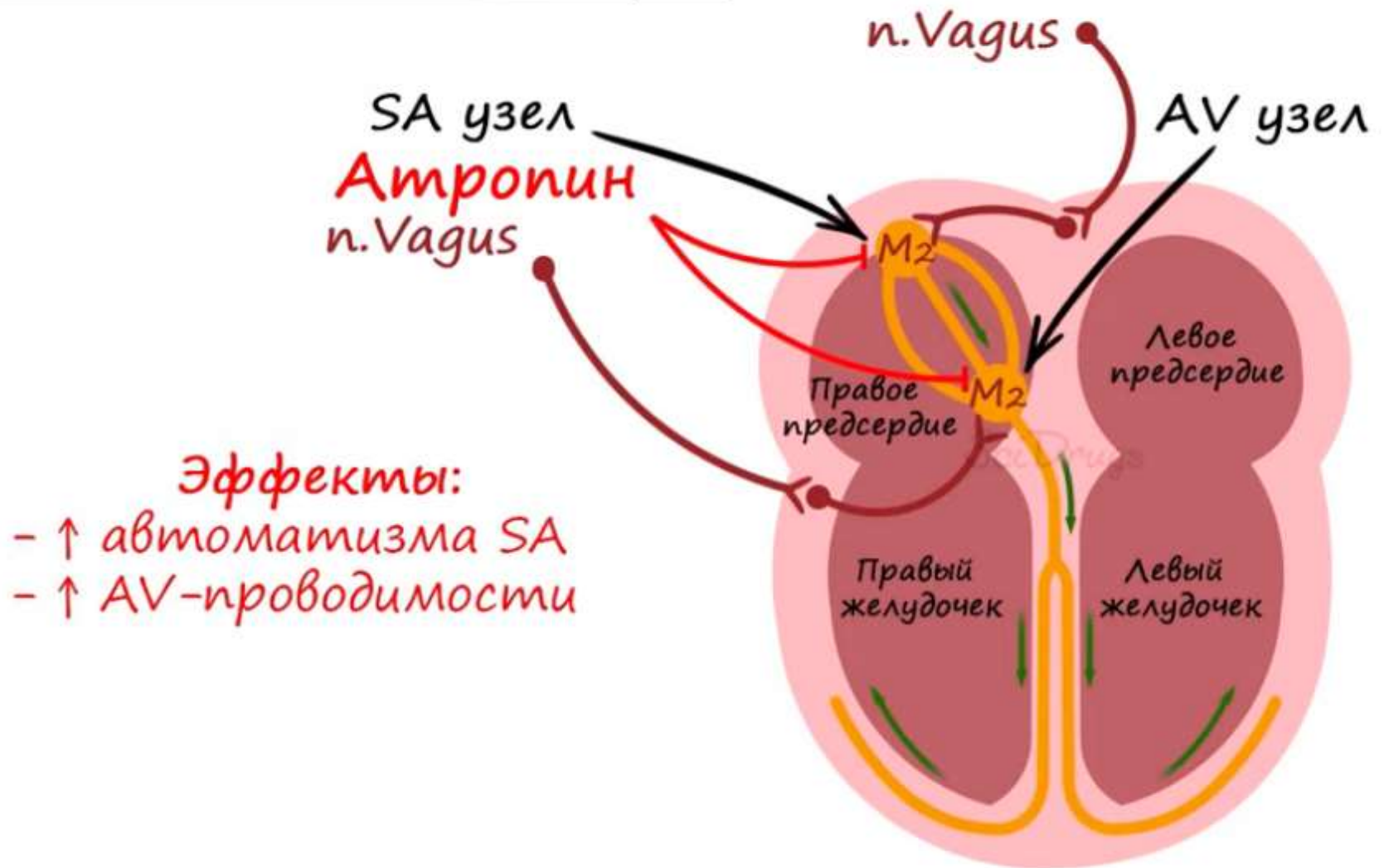
Расслабление круговой мышцы глаза, мидриаз
Сокращается Циннова связка
Уменьшается кривизна хрусталика
Паралич аккомодации (глаз устанавливается на дальнее видение)

Действие холиноблокаторов



Действие холиномиметиков

M-холиноблокаторы



ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ (атропиноподобных средств)

- **спазмолитик при почечных, печеночных коликах вместе с опиоидами**
- **для устранения гиперсаливации**
- **для устранения секреции при рините**
- **В глазной практике используют для исследования глазного дна, при воспалительных заболеваниях и травмах глаза при инфаркте миокарда – для лечения синусовой брадикардии и АВ блокад**
- **Симптоматическая брадикардия (синусовая брадикардия, СА-блокада, электрическая активность желудочков без пульса, асистолия)**
- **лечение отравлений АХЭ средствами, клофелином и ядами грибов**

ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОПОДОБНЫМИ СРЕДСТВАМИ: СИМПТОМЫ

- **сухость слизистых, что сопровождается нарушением глотания, речи**
- **кожа сухая, горячая**
- **температура тела повышается**
- **зрачки расширены, фотофобия, ощущение «песка» в глазах**
- **двигательное и речевое возбуждение; нарушение памяти и ориентации; бывают галлюцинации (зрительные и слуховые)**
- **паралич кишечника**
- **паралич мочевого пузыря**

ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОПОДОБНЫМИ СРЕДСТВАМИ: ЛЕЧЕНИЕ

- **удаление не всосавшегося атропина из ЖКТ - промывание желудка, танин, активированный уголь, солевые слабительные;**
- **ускорение выведения препарата из организма: форсированный диурез, гемосорбция**
- **применение антагонистов (антихолинэстеразные средства - физостигмин)**
- **при выраженном возбуждении применяют сибазон (диазепам), иногда барбитураты кратковременного действия (этаминал натрия)**
- **при выраженной тахикардии назначают β -адреноблокаторы (анаприлин)**
- ***снижение t тела путем наружного охлаждения (пузырь со льдом)***
- ***если необходимо, то искусственное дыхание***
- ***при фотофобии больного помещают в темную комнату***

Синтетические м-холиноблокаторы

Метацин

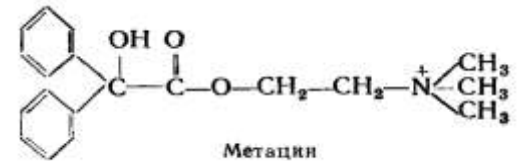
Плохо проникает через ГЭБ

Сильнее атропина подавляет секрецию слюнных и бронхиальных желез.

Расслабляет гладкие мышцы пищевода, желудка, кишечника.

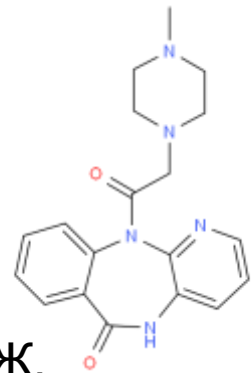
Меньше атропина влияет на сердце и глаза.

Применяется при лечении ЯБЖ, ЯБДК, почечных и печеночных коликов, бронхиальной астмы.

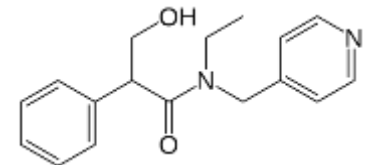


Пирензепин - селективный блокатор M1.

Применяют в качестве антисекреторного средства при лечения ЯБЖ.



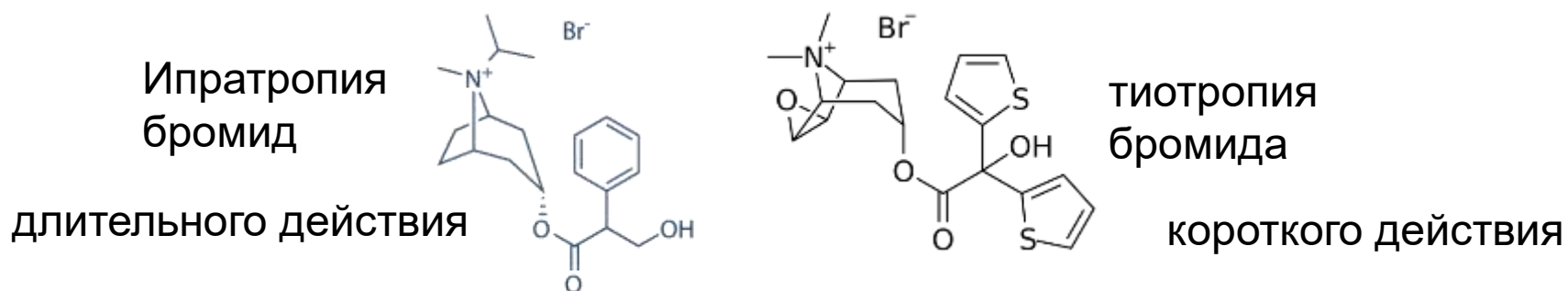
Тропикамид – применяют в офтальмологии для изучения глазного дна. Менее продолжительно действует, чем атропин.



Синтетические м-холиноблокаторы

Ипратропия бромид – селективный блокатор М3 рецепторов. Выраженное бронхолитическое действие. Применяют для профилактики и лечения обструктивных бронхолегочных болезней и при ринореи. Не кумулирует, не проходит ГЭБ.

В отличие от **тиотропия бромида** препарат короткого действия.



Толтеродин, Фезотеродин, Дарифенацин, Солифенацин – селективны к М3 рецептору, применяют при гиперактивности мочевого пузыря (позывы на мочеиспускание при неполном пузыре)

Холиноблокаторы центрального действия

Бензтропин, Тригексифенидил, Циклодол - блокируют центральные н-холино- и периферические м-холинорецепторы.

Противопаркинсонические, способствует уменьшению или устранению двигательных расстройств, уменьшает тремор, в меньшей степени влияет на ригидность и брадикинезию.

В связи с периферическим холиноблокирующим действием уменьшает саливацию, в меньшей степени — потоотделение и сальность



ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Локализация действия	Преимущественная иннервация	Эффект ганглиоблокаторов
Артериолы	Симпатическая	Дилатация, гипотензия
Вены	Симпатическая	Дилатация, застой
Сердце	Парасимпатическая	Тахикардия, усиление AV-проводимости
Радужная оболочка	Парасимпатическая	Мидриаз
Цилиарная мышца	Парасимпатическая	Паралич аккомодации
ЖКТ	Парасимпатическая	Снижение тонуса и перистальтики
Мочевой пузырь	Парасимпатическая	Задержка мочи
Слюнные железы	Парасимпатическая	Снижение секреции
Потовые железы	Симпатическая	Снижение секреции

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

■ Показания к применению

- бензогексоний* (гексаметония бензосульфонат), азаметония бромид - применяют при:

- гипертонический криз
- Гипертонический криз с отеком мозга или легких (азаметония бромид)
- Спазм периферических артерий
- Эклампсия (азаметония бромид)

■ Препараты кратковременного действия

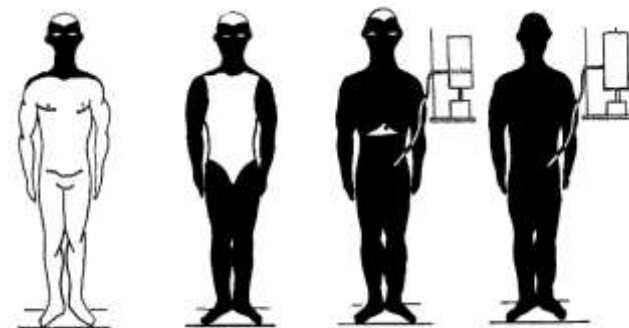
- гигроний, арфонад - применяют для управляемой гипотензии в хирургии - при выполнении операций на сердце и сосудах

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

■ Побочные эффекты

- ❑ слабость, головокружение
- ❑ тахикардия
- ❑ ортостатический коллапс (при быстром снижении АД возникает обморок)
- ❑ мидриаз
- ❑ атония мочевого пузыря и кишечника
- ❑ расстройства глотания (сухость во рту)
- ❑ расстройство членораздельной речи
- ❑ кратковременное снижение памяти

МИОРЕЛАКСАНТЫ



Последовательность расслабления мышц

Мышцы лица и шеи $\Rightarrow$ конечностей $\Rightarrow$ туловища.

Более устойчивы дыхательные мышцы.

Последней парализуется диафрагма $\Rightarrow$ остановка дыхания

Широта миопаралитического действия - диапазон между дозами, в которых вещества парализуют наиболее чувствительные мышцы, и дозами, необходимыми для полной остановки дыхания.

По продолжительности можно подразделить на:

- короткого действия (5- 10 мин) - дитилин;
- средней продолжительности (20-30 мин) - векуроний;
- длительного действия - тубокурарин, пипекуроний, панкуроний.

Применение

- в анестезиологии при операциях
- при интубации трахеи, бронхоскопии
- при вправлении вывихов и репозиции костных отломков
- иногда при лечении столбняка, в психиатрии при электросудорожной терапии

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ



АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ

Блокируют Nm–холинорецепторы
препятствуя их деполяризации

При повышении дозы -блокируют Nm-холинорецепторы синокаротидной зоны, хромафинных клеток надпочечников, ганглиев → некоторые могут ↓АД

Производные бензилизохинолина

Тубокурарина хлорид

Атракурий

Мивакурий

Цисатракурий

Производные аминостероидов

Пипекурония бромид

Панкурония бромид (Павулон)

Веркурония бромид

ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ

Возбуждают Nm–холинорецепторы
с последующей стойкой
деполяризацией мембраны



две фазы действия:

1 фаза – мышечные
подергивания

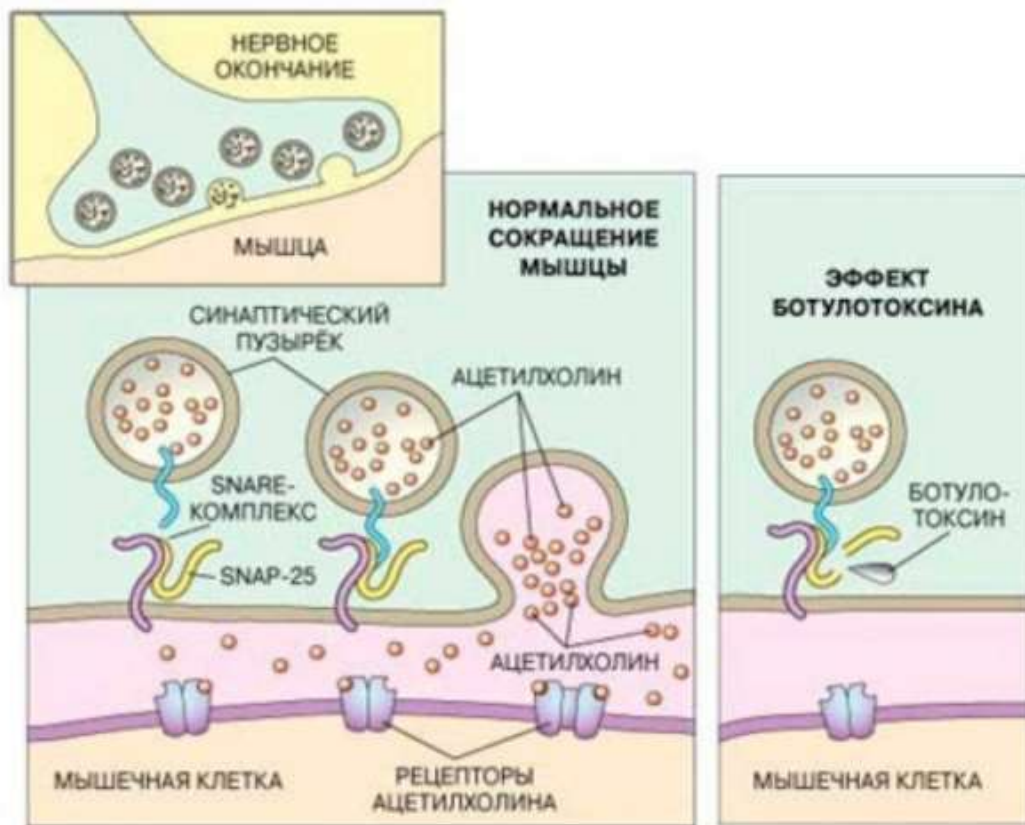
2 фаза –расслабление мышц

При повышении дозы -стимулируют Nm-холинорецепторы синокаротидной зоны, хромафинных клеток надпочечников, ганглиев → ↑АД

Суксаметония хлорид (Дитилин)

Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина

Ботулинический токсин типа А действует селективно на периферические холинергические нервные окончания, ингибируя выделение ацетилхолина



Показания:

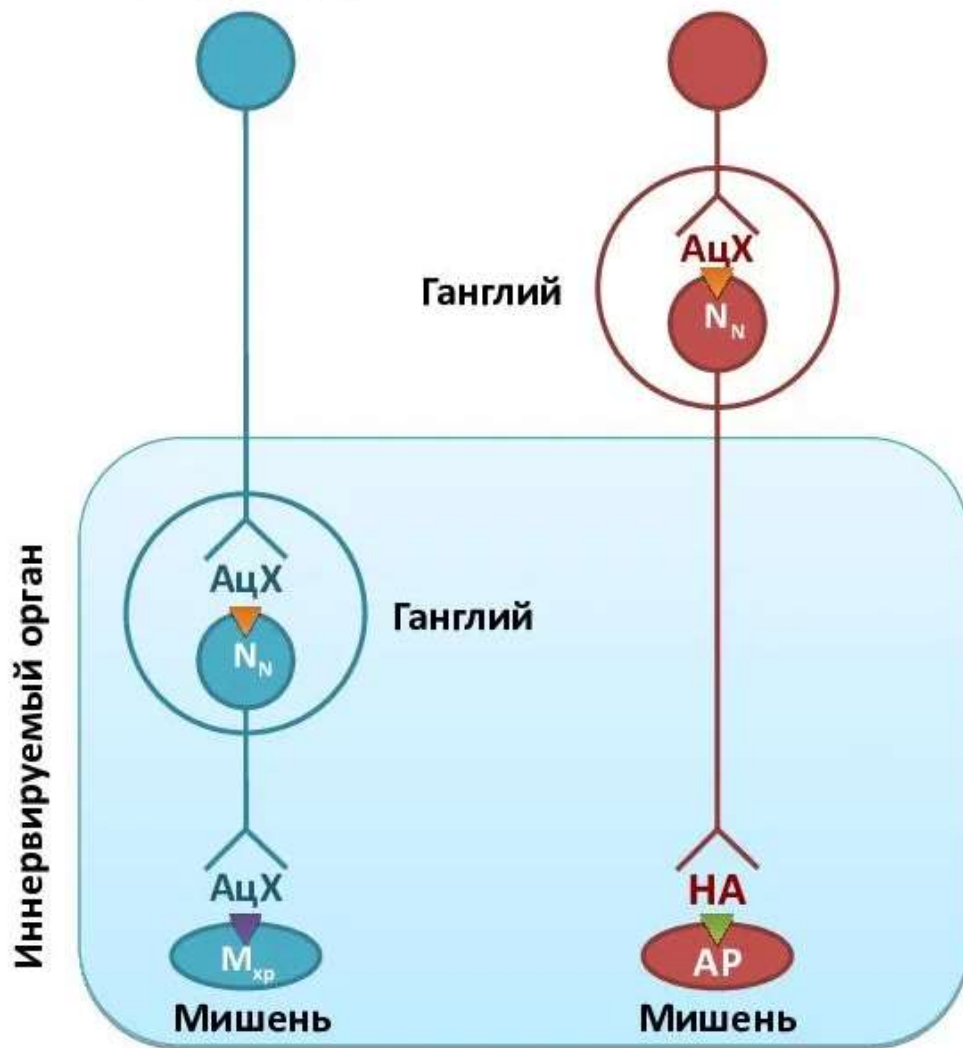
- Блефароспазм
- Косоглазие
- Спастической кривошее
- Локальный мышечный спазм
- Коррекция морщин



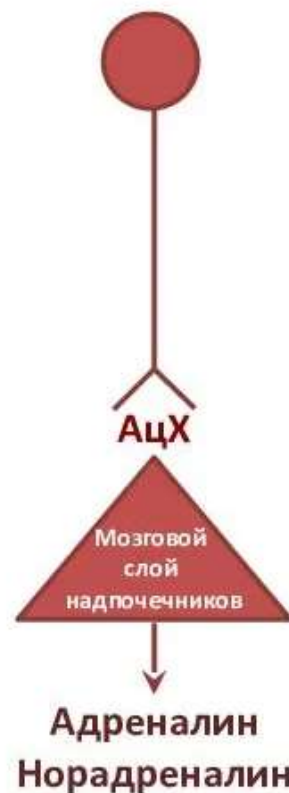
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЭФФЕРЕНТНАЯ НС

Парасимпатическая иннервация



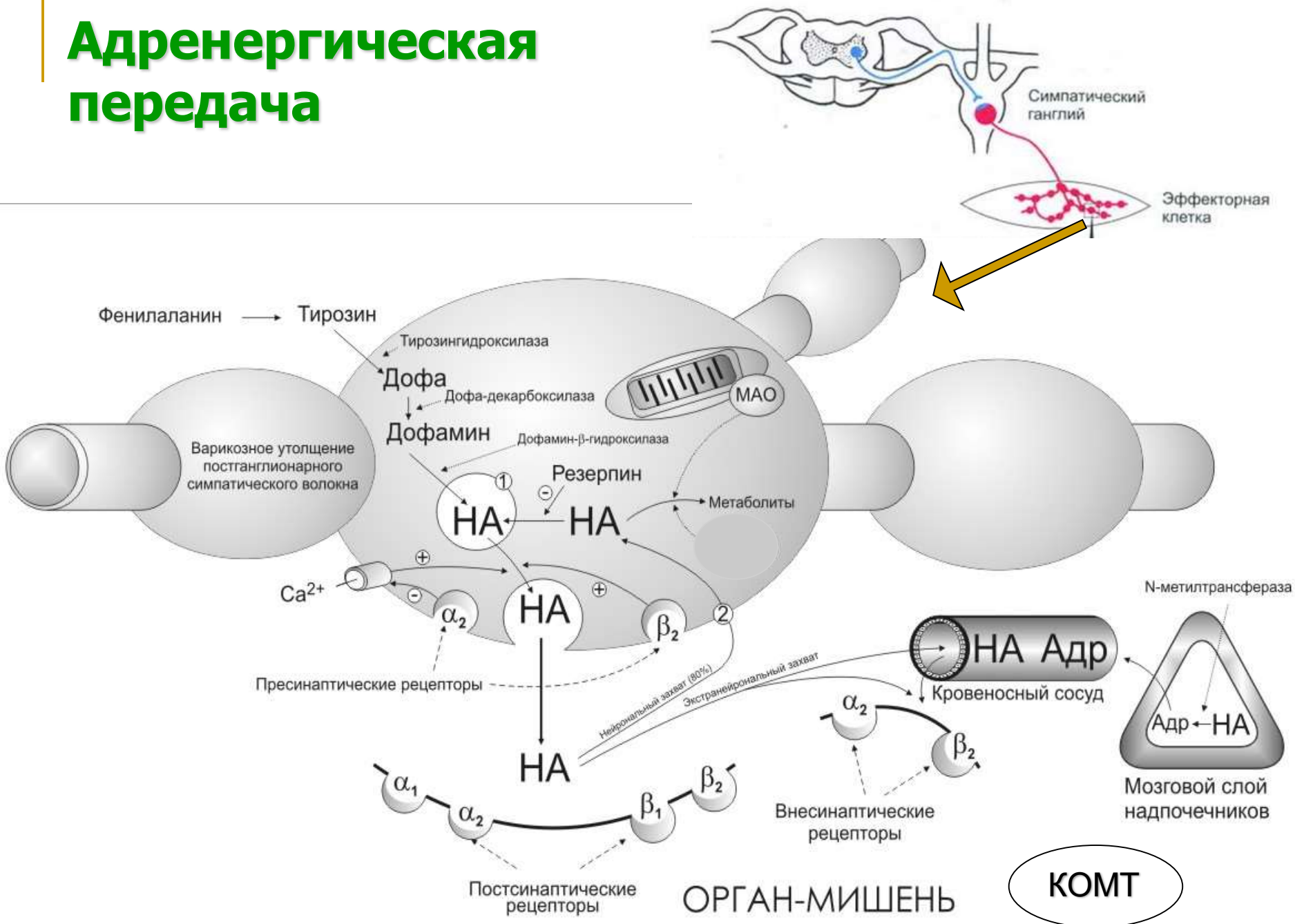
Симпатическая иннервация



Двигательная иннервация



Адренергическая передача



Адренергическая передача

■ Инактивация медиатора

- ❑ 80% выделившегося норадреналина подвергается обратному нейрональному захвату пресинаптическим окончанием, где опять попадает в везикулы.
- ❑ В цитоплазме нейронов также имеется фермент моноаминоксидаза (МАО), расщепляющий норадреналин (обр. оксиминдальная кислота).
- ❑ Остальная часть норадреналина подвергается экстранейрональному захвату и разрушается ферментом катехол-о-метилтрансферазой (КОМТ)

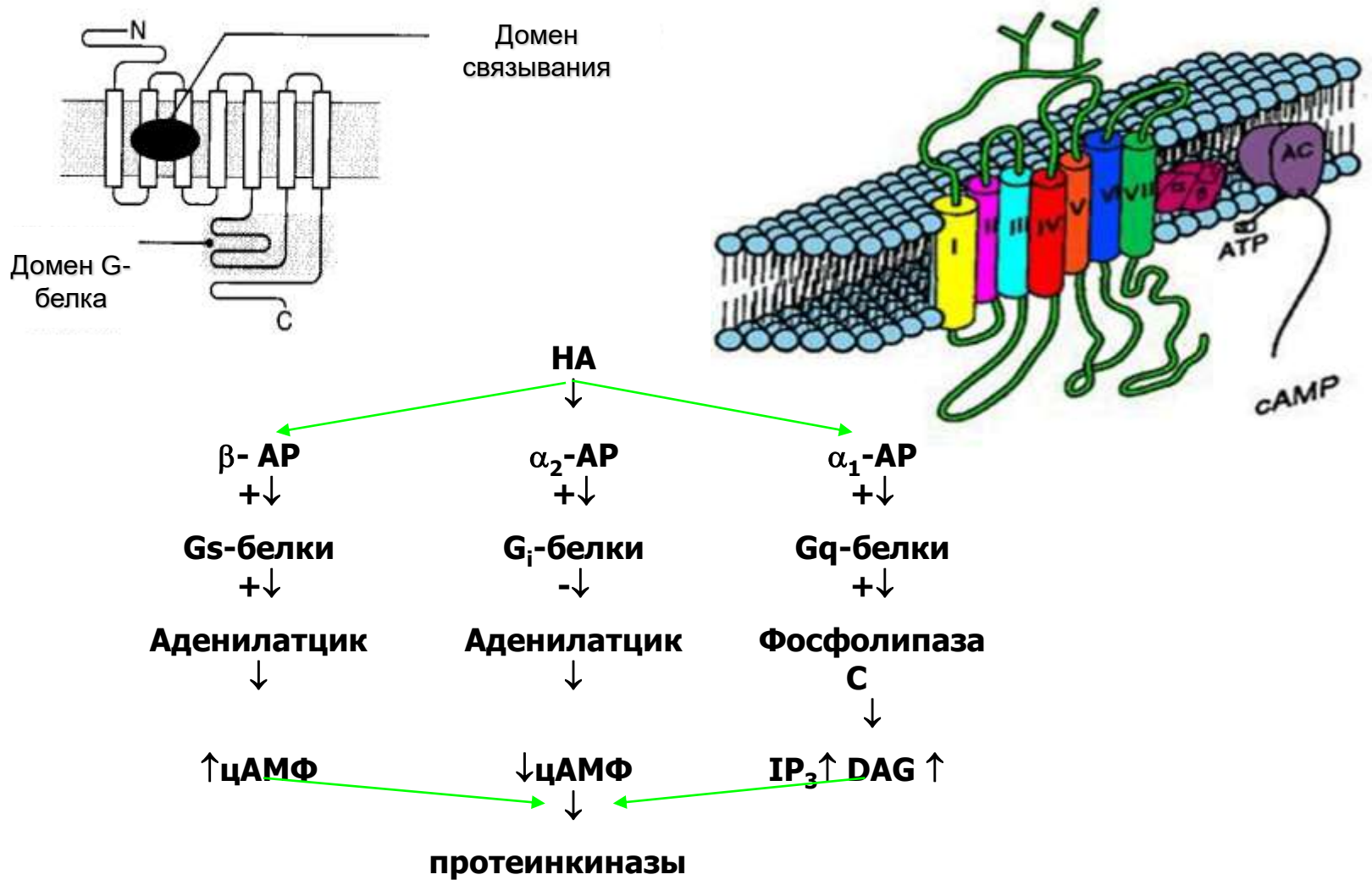
Типы адренергических рецепторов

Рецептор	Локализация
α_1	<u>Постсинаптически</u> , эффекторные клетки, в особенности гладкие мышцы
α_2 ,	<u>Пресинаптическая</u> мембрана нервных окончаний, <u>Постсинаптически</u> , эффекторные клетки, тромбоциты, липоциты, гладкие мышцы
β_1	<u>Постсинаптически</u> , эффекторные клетки, в особенности сердце; липоциты, мозг, ЮГА почек
β_2	<u>Пресинаптическая</u> мембрана нервных окончаний, <u>Постсинаптически</u> , эффекторные клетки, в особенности гладкие мышцы
β_3	<u>Постсинаптически</u> , эффекторные клетки, в особенности липоциты

Подтипы α -адренорецепторов:

$\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$ and $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$

Молекулярная модель адренорецептора, сопряженного с G-протеином



Расположение адренорецепторов

Органы и ткани	Рец	Эффекты при возбуждении
Сосуды почек и кожи	α_1, α_2	Сужение
Сосуды скелетных мышц, коронарные	β_2	Расширение
Вены	α_{1A}	Сужение
Сердце	β_1	Тахикардия ↑ сократимости
Бронхи	β_2	Расширение
Глаз (радиальная мышца)	α_1	Сокращение мидриаз —

Расположение адренорецепторов

Органы и ткани	Рец	Эффекты при возбуждении
ЖКТ: - гладкие мышцы - сфинктеры	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$ α_1	↓ тонус, перистальтика Сужение сфинктеров
Предстательная железа, сфинктер мочевого пузыря	α_{1A}	Повышение тонуса гладких мышц, эякуляция, сокращение сфинктера
Почки (ЮГА)	$\beta_1 \beta_2$	↑ Секреции ренина
Капсула селезенки	α_1	Сокращение
Тромбоциты	α_1 β_2	↑ агрегации ↓ Агрегации
β-клетки ПЖЖ	α_1	↓ секреции инсулина
Депо гликогена	β_2	Гликогенолиз
Жировое депо	β_3	Липолиз

Классификация адренергических средств

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Прямого действия

α, β -адреномиметики

-Эпинефрин*

(адреналина гидрохлорид ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$))

-Норэпинефрин* (норадреналина гидротартрат ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$))

α -адреномиметики

- Фенилэфрин* (мезатон) (α_1)

- Нафазолин* (нафтизин, санорин),
ксилометазолин* (галазолин) (α_2)

- Клонидин (клофелин) **центральное действие** (α_2)

β -адреномиметики

- Изопреналин (изадрин) (β_1, β_2)

- Добутамин* (β_1)

-Салбутамол*, **тербуталин**, **фенотерол*** (β_2)

Непрямого действия

Симпатомиметики

- Эфедрин*

- Амфетамин (фенамин)

Фармакологические эффекты адреналина (эпинефрин)

Гормон стресса – адаптирует организм в стрессовой ситуации.

Расширяет сосудов скелетных мышц (β_2)

Расширяет коронарных сосудов (β_2)

Но суживает сосуды кожи, печени, почек (за счет α_1)

Повышает автоматизм сердца, проводимость, силу сердечных сокращений (β_1)

Расширяет бронхов (β_2), стабилизация тучных клеток, снижается выброс гистамина и лейкотриенов (β_2)

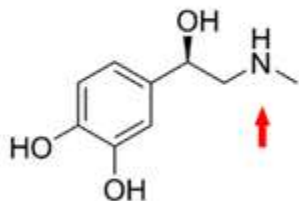
Снижает тонус и моторику ЖКТ (α_1 , α_2 , β_2)

Повышает гликогенолиз (расщепление гликогена до глюкозы) (β_2), снижает секрецию инсулина (α_1), следовательно повышает уровень глюкозы в крови

Повышает липолиз (β_2 , β_3)

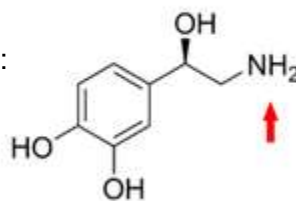
Расширяет зрачок (за счет сокращения радиальной мышцы глаза α_1)

Адреналин



внутри разрушается;
применяется
п/к, в/м, в/в, местно
Действие кратковременное:
от 5 мин (в/в)
до 30 мин (п/к)

Норадреналин

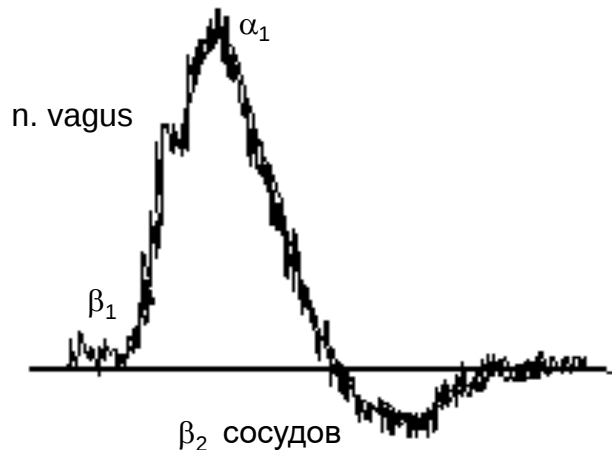


внутри не эффективен (разрушается),
п/к и в/м → **нельзя**, спазм сосудов в месте
инъекции и вероятен некроз ткани. Вводят
чаще **в/в капельно**. Быстро инактивируется
МАО, КОМТ.

Не тропен к β_2 рецепторам
Стимулирует $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$

Фармакологические эффекты адреналина (эпинефрин)

Влияние на системное артериальное давление (в/в):



1 фаза – стимуляция β_1 AP (сокращение желудочков)

2 фаза – влияние n. vagus

3 фаза – стимуляция α_1 AP (вазоконстрикция)

4 фаза – активация β_2 AP сосудов (вазодилатация)

Влияние на сердце:

Некоторое увеличение ЧСС (β_1 -активация)

Увеличение ударного выброса и МОК

Увеличение потребности в O_2

Эффекты на гладкую мускулатуру:

Расслабление бронхов(β_2)

Расслабление гладких мышц ЖКТ (α_2 - и β -AP активация)

Сокращение сфинктеров(α_1 -стимуляция),

Метаболические эффекты:

Гипергликемия (печеночный и мышечный гликогенолиз)

Угнетение секреции инсулина (α_1)

Повышение уровня свободных жирных кислот

Показания к применению адреномиметиков

α, β -адреномиметики

Адреналина гидрохлорид ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$)

- Анафилактический шок
- Приступ бронхиальной астмы – для купирования
- Гипогликемическая кома, вызванная противодиабетическими средствами
- Для пролонгации действия местных анестетиков
- Остановка сердца (внутрикардиально) и АВ-блок
- Открытоугольная **форма глаукомы**

Побочные эффекты

- Возбуждение, тремор, головная боль
- Может провоцировать ишемию и инфаркт ($\uparrow$ работы сердца)
- Аритмии

Норадреналина гидротартрат (норэпинефрин) ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$)

- Острое снижение АД (коллапс)

Побочные эффекты

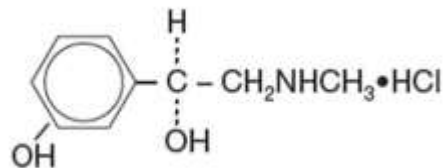
- Может провоцировать ишемию и инфаркт ($\uparrow$ работы сердца)
- Аритмии
- Некроз при попадании во внесосудистое пространство

Показания к применению адреномиметиков

α -адреномиметики

Мезатон ($\alpha 1$)

- Острое снижение АД
- Ринит (Введение в нос → сужение сосудов слизистой носовой полости, уменьшение отека слизистой, улучшение оттока из околоносовых пазух, уменьшение притока крови к венозным синусам, облегчение носового дыхания)
- Для пролонгации действия местных анестетиков
- Открытоугольная форма глаукомы
- Лечение геморроя



Нафтизин, галазолин ($\alpha 2$)

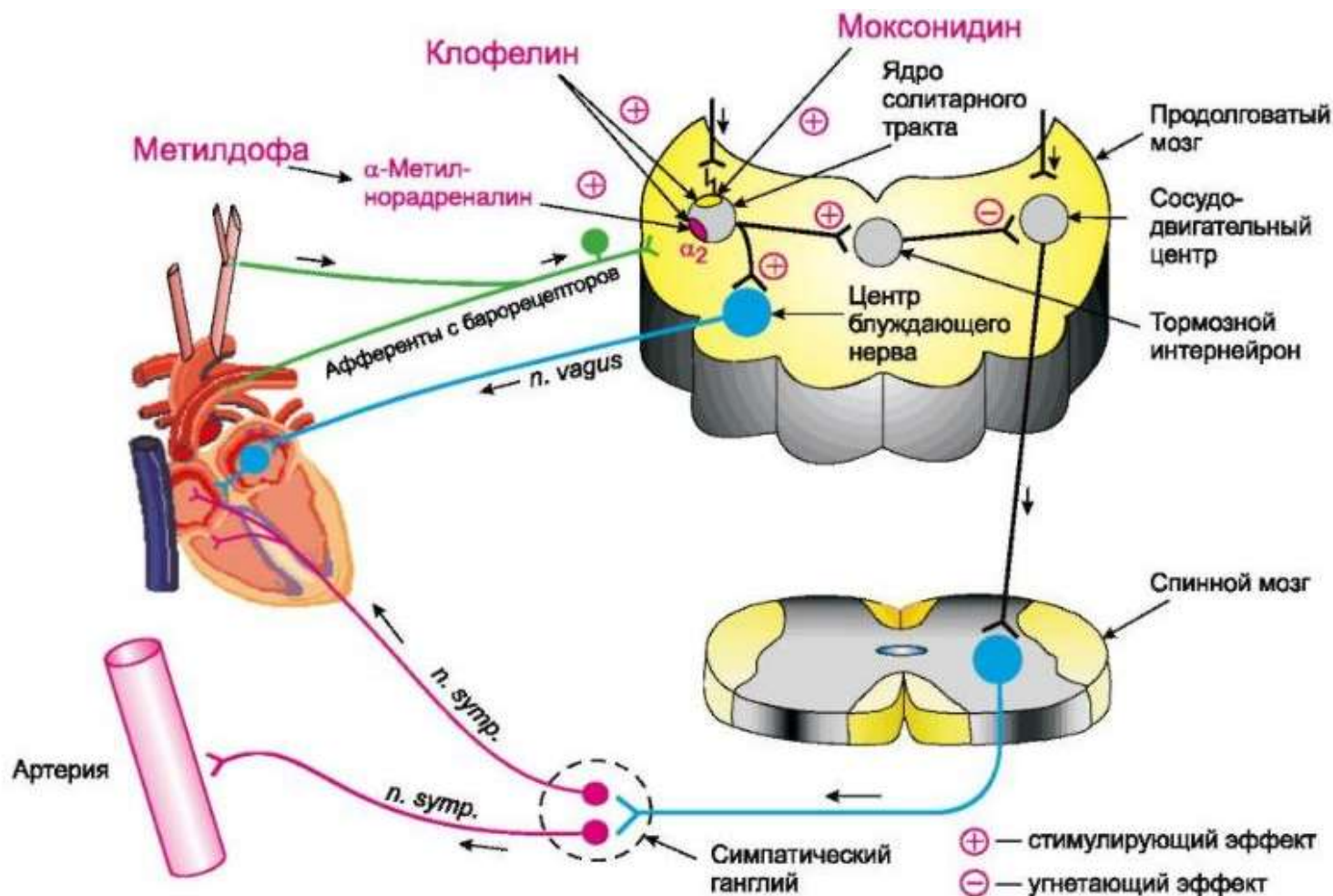
- Острый ринит
- Операции в полости рта



Побочные эффекты: раздражение слизистой, атрофия слизистой, снижение эффекта при длительном применении.



Антигипертензивные средства центрального действия (Клонидин Клофелин)



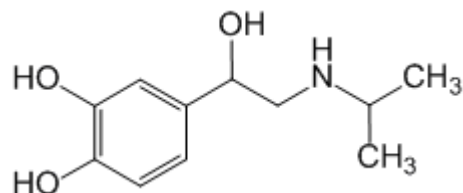
Показания к применению адреномиметиков

β -адреномиметики

Изадрин (β_1, β_2)

Показания:

- Бронхоспазм
- АВ-блок
- **Побочные эффекты:** тахикардией, активацией эктопических очагов возбуждения, желудочковой экстрасистолцией, фибрилляцией желудочков



Добутамин (β_1) *Представляет собой рацемат.*

Умеренно увеличивает ЧСС, увеличивает ударный и минутный объемы сердца, снижает ОПСС и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения

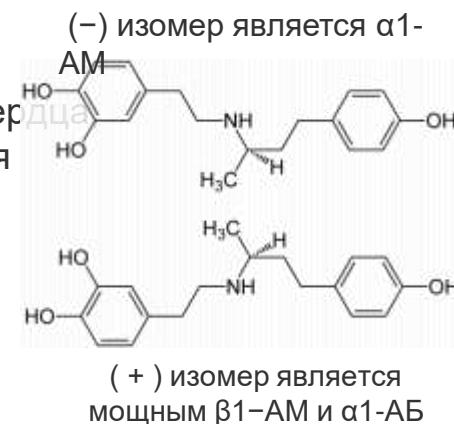
Показания:

- Нарушение сократительной функции миокарда

Салбутамол, тербуталин, фенотерол (β_2)

- Бронхоспазм
- Сохранение беременности

Побочные эффекты: тахикардия, аритмии, тремор, метаболические нарушения (повышение глюкозы, СЖК, гипокалийемия),



β₂- адреномиметики

Сальбутамол (Salbutamolum, Ventolin) :

табл. 0,002 и 0,004, аэр.балл. (доз. клапан) 10 мл (200 доз по 0,1 мг мелкодисперсных частиц ок. 5 мкм); начало – 5 мин, макс. – 30-90 мин, продолжительность действия – 3-6 ч.

Фенотерол (Fenoterolum, Berotec) : аэр. балл. 15 мл (300 доз по 0,2 мг). По одному вдоху 2-3 р/день. начало – 5 мин, макс. – 30-90 мин, продолжительность действия – 3-6 ч.

Комбинация фенотерола с ипратропиумом = «беродуал»; с кромолин-натрием = «дитек».

Тербуталин: аэр. балл., табл. 0,0025, апм. 0,05%-1 мл. начало – 5 мин, макс. – 30-90 мин, продолжительность действия – 3-6 ч.

Салметерол (Salmeterol): аэр. балл. 15 мл (1 доза - 25 мкг или 50 мкг – 2 р/сут). начало – 10-20 мин, макс. – 3-4 ч, продолжительность действия – 12 ч. (только для профилактики; ночной).

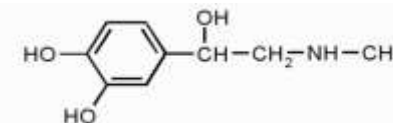
Формотерол: пор. д/инг в капс.; начало – 1-3 мин, продолжительность действия – 12 ч. (ночной)

НЭ: Тремор (дрожание конечностей вследствие стимуляции β₂-АР скелетных мышц), снижение диастолического давления вследствие стимуляции β₂-АР сосудов, тахикардия (сердцебиение) вследствие стимуляции β₂-АР сердца и рефлекторного ответа на снижение АД, головная боль, гипокалиемия (аритмии), парадоксальный бронхоспазм.

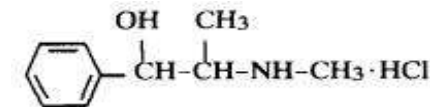


α, β–адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)

Эфедрин



Адреналин



Эфедрин

Ephedrine hydrochloridum: наз/кап, амп. 5% – 1 мл, табл. 0,025, табл. для детей 2, 3, 10 мг.

Алк. растений рода *Ephedra* (L-изомер), синтетический – сумма L- и D-изомеров).

ФК: не содержит гидроксильных групп, более устойчив, не метаболизируется MAO, выводится почками в неизменном виде, время полужизни 3-6 ч.

ФД: стимулирует высвобождение НА из синаптических везикул, возбуждает α- и β-АР

ОЭ: эффекты Адреналина (кардиостимулирующий, сосудосуживающий, гипертензивный, бронходилатирующий, мидриатический, гипергликемический, ЦНС: стимуляция дыхательного и сосудодвигательного центров, психостимулирующий, повышение работоспособности).

Применение (внутрь, п/к, в/м):

- Ринит, синусит;
- Аллергические реакции (поллиноз, сенная лихорадка, крапивница, сывороточная болезнь (в составе комбинированной терапии);
- Артериальная гипотензия (коллапс, шок, оперативные вмешательства, травмы, кровопотеря, бактериемия, передозировка ганглиоблокаторов, адреноблокаторов и др. гипотензивных ЛС);
- Бронхиальная астма;
- Нарколепсия, депрессия, отравления снотворными ЛС и наркотиками;
- Кровотечение из десны и пульпы зуба;
- Диагностика в офтальмологии (для расширения зрачка).

Входит в состав:

«Бронхолитин»,
«Солутан», «Теофедрин»

Побочные эффекты:

Возбуждение, бессонница, анорексия, задержка мочеиспускания, дрожание конечностей.

При повторных введениях через 10-30 мин прессорное действие снижается, развивается привыкание (тахифилаксия), обусловленное истощением запасов НА в синаптических везикулах.



Классификация адренергических средств

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Прямого действия

α -адреноблокаторы

- Празозин (α_1)
- Фентоламин, тропафен, дигидроэрготоксин (α_1, α_2)
- Омник* (тамсулозин) (α_{1A})
- Теразозин*, альфузозин* (α_1)

β -адреноблокаторы

- Пропранолол *(анаприлин) (β_1, β_2)
- Метопролол*, атенолол*, талинолол (β_1)

α, β -адреноблокаторы

- Лабеталол ($\alpha_1, \beta_1, \beta_2$), Карведилол

Непрямого действия

Симпатолитики

- Гуанетидин (октадин)
- Резерпин*
- Бретилия тонзилат (орнид)

α1- , α2-Адреноблокаторы (природные)

Алкалоиды спорыньи

Спорынья – это паразитический гриб, болезнь злаков, вызываемая грибом *Claviceps purpurea*

Алкалоиды спорыньи – производные D-лизергиновой кислоты (оказывают сильное альфа-адреноблокирующее, сосудосуживающее и окситоцирующее (сокращает матку) действие; галлюциногенный эффект). ЛС – дигидрированные производные алкалоидов спорыньи.

Эрготамин - основной алкалоид, продуцируемый грибом спорыньи.

Показание:

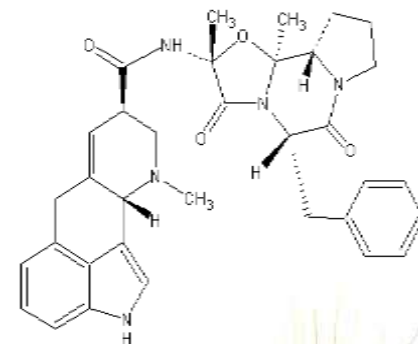
- при маточных кровотечениях обусловлен механическим сжатием кровеносных сосудов при сокращении миометрия. Ускоряет инволюцию матки в послеродовом периоде.
- Эффект против мигрени обусловлен сужением кровеносных сосудов через рецептор 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D}

Комбинированный препарат «Кофетамин» = Кофеин + Эрготамин
(при приступе мигрени)

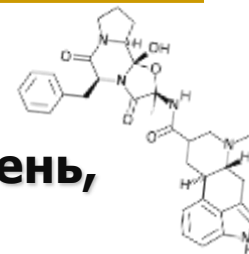
Спорынья: класс сумчатых грибов;
рожки (длиной 1-5 см) содержат ядовитые вещества,
их примесь в муке и корме может вызвать у человека и животных тяжелое заболевание.

Отравления спорыньей (эрготизм): деменция и галлюцинации,
продолжительный вазоспазм – может привести к гангрене.

В Средние века потребление хлеба, сделанного из зараженных спорыньей зерен,
вызывало галлюцинации, судороги и тяжелую вазоконстрикцию, которая приводила
к гангрене пальцев рук и ног и к сильному жжению, известному как огонь святого
Антония: гангренозные пальцы рук и ног выглядели как обожженные.



α_1 - , α_2 -Адреноблокаторы (природные)



Дигидроэрготамин: р-р 0,2% по 10-20 кап/1-3 р в день,
амп. 0,1% - 1 мл, табл. 0,0025 г

ФД:

- блокада α_1 - , α_2 - АР $\rightarrow$ расширение периферических сосудов $\rightarrow$ $\downarrow$ АД
- стимуляция 5HT₁-серотониновых рецепторов $\rightarrow$ регуляция тонуса сосудов мозга

(сосудосуживающий эффект наблюдается при низком тонусе, при высоком тонусе отмечается вазодилатация).

Применение:

- острые приступы мигрени
- болезнь Рейно и др. нарушения периферического кровообращения



ПЭ:

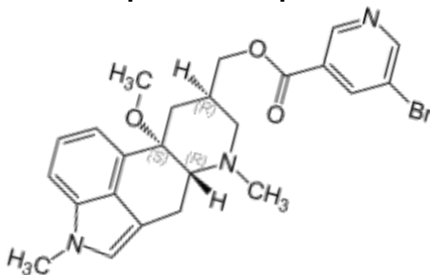
- при приеме внутрь возможны тошнота, рвота, слабость, сонливость,
- редко – парестезии, понос
- При парентеральном введении возможна коллаптоидная реакция
- После в/м инъекций больной должен находиться некоторое время в лежачем положении. Описаны явления физической зависимости

α1- , α2- Адреноблокаторы

Ницерголин является аналогом алкалоидов спорыньи, содержащий бромзамещенный остаток никотиновой кислоты.

лиоф. пор. д/ин амп. 4 мг 5 мл + р-ль натрия хлорид 0,9% 5 мл. № 5

Табл. 10 мг № 30



ФД:

- альфа-адреноблокирующий и прямой спазмолитический эффекты (сосудов мозга и периферических сосудов); мало влияет на АД.

Применение:

- мигрень
- нарушения мозгового и периферического кровообращения

Принимают ницерголин внутрь перед едой в виде таблеток по 0,01 г 3 р/д. Лечение проводят длительно (2—3 мес и более в зависимости от тяжести заболевания).

Эффект развивается постепенно.

ПЭ: гипотензия, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, сонливость или, наоборот, нарушения сна, а также покраснение кожи лица и верхней половины тела, кожный зуд

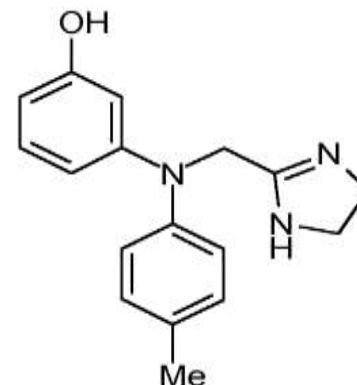
α_1 - , α_2 -Адреноблокаторы (синтетические)

Фентоламин (Phentolamini hydrochloridum):

табл. 0,025. Продолжительность действия 6-8 ч.

ФД:

- блокирует α_1 - и α_2 -АР
- расширение сосудов $\rightarrow$ $\downarrow$ АД (рефлекторная тахикардия);
- расширяет периферические сосуды, особенно артериолы и прекапилляры, улучшает кровоснабжение мышц, кожи, слизистых оболочек



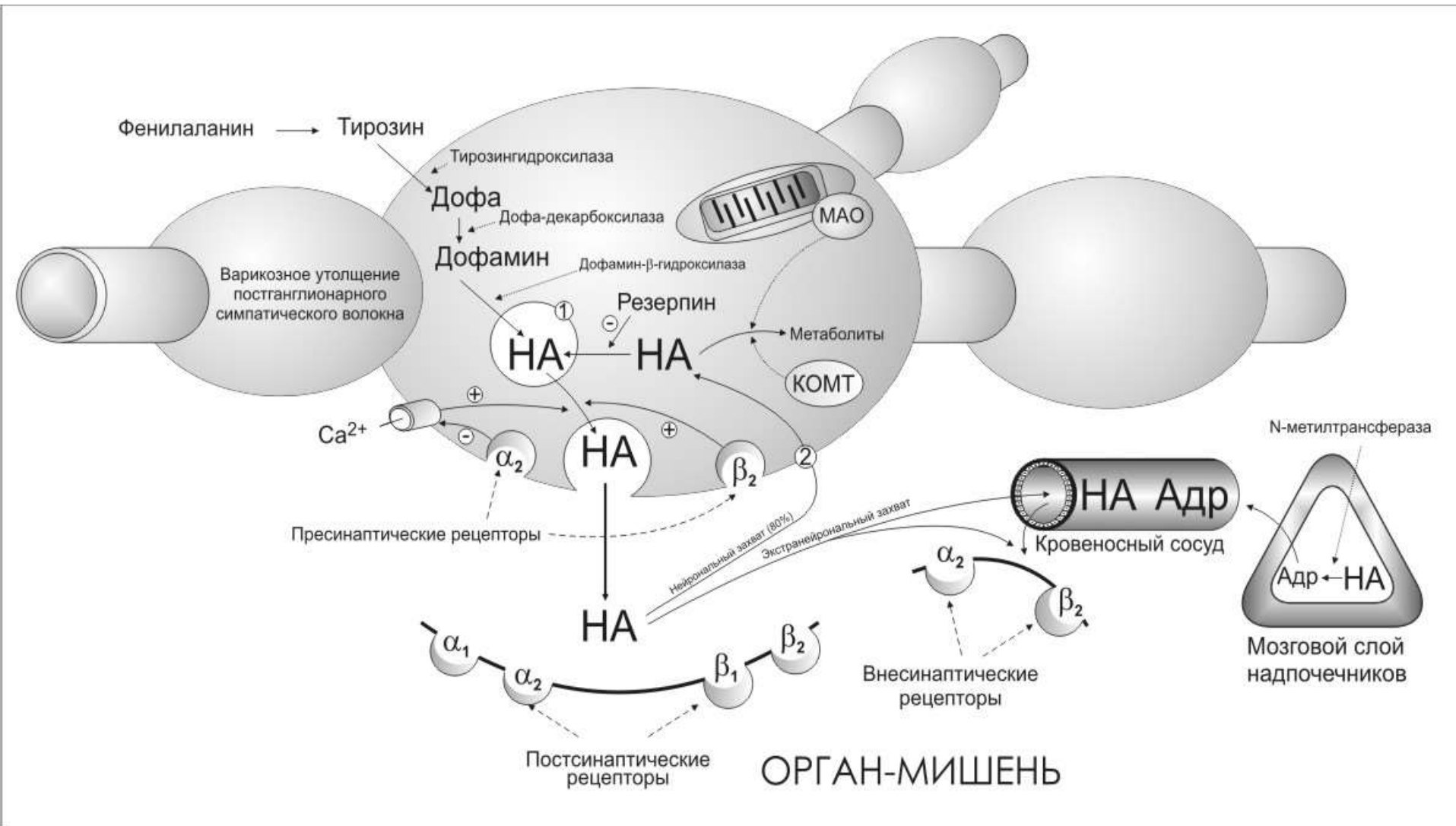
Применение:

- при расстройствах периферического кровообращения (болезнь Рейно, эндартериит, акроцианоз, начальные стадии атеросклеротической гангрены);
- лечение трофических язв конечностей, вяло заживающих ран, пролежней, отморожений;
- Феохромоцитома- опухоль надпочечников (секретируется много адреналина);
- в/в при гипертоническом кризе



ПЭ: тахикардия, головокружение, покраснение и зуд кожи, набухание и отек слизистой носа (заложенность), иногда тошнота и рвота, понос, ортостатический коллапс (расширение вен).

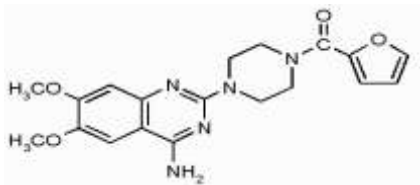
Адренергическая передача



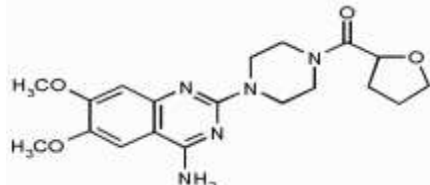
α1- адреноблокаторы (избирательные)

Селективные блокаторы постсинаптических альфа1-адренергических рецепторов:

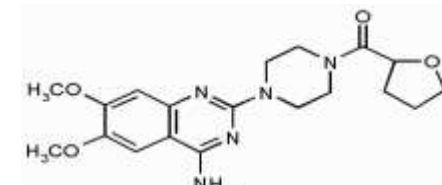
Празозин



Теразозин



Доксазозин



ФЭ:

- Расслабление сосудов → ↓ОПСС (общее периферическое сосудистое сопротивление) → **гипотензивное действие** (понижает артериальное давление).
- При продолжительном лечении **уменьшают массу левого желудочка**.
- Артерио- и венорасширяющее действие уменьшают венозный приток крови к сердцу и облегчают работу сердца из-за уменьшения периферического сопротивления, то есть **уменьшают пред- и постнагрузку на миокард**.
- **Предотвращение сокращения гладких мышц верхнего отдела уретры и мышц простаты**, которые окружают уретру. Релаксация этих мышц приводит к **облегчению мочеиспускания**, что значительно облегчает симптомы, наблюдаемые при доброкачественной гиперплазии простаты.

Лекарственные формы

Празозин: продолжительность действия – 6-8 ч.

Теразозин: продолжительность действия – 24 ч.

Доксазозин – продолжительность действия – 36 ч.

Применение:

- **лечение артериальной гипертензии** мягкой или умеренной степени тяжести (в монотерапии или в сочетании с др. антигипертензивными ЛС: диуретиками, бета-блокаторами, антагонистами кальция и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента);
- **симптоматическое лечение доброкачественной гиперплазии простаты.**

ПЭ: «феномена первой дозы» (резкое падение АД), головокружение, головная боль, бессонница, слабость, утомляемость, тошнота, понос, запор, сухость во рту. Обычно эти явления проходят самостоятельно. Возможно учащение сердечных сокращений.

Корректоры уродинамики:

В терапевтических дозах не влияют на альфа1-адренорецепторы сосудистой стенки.

Блокируют α_{1A} и α_{1B} рецепторы, находящиеся в гладкой мускулатуре предстательной железы и шейки мочевого пузыря.

Тамсулозин (омник)

Альфузозин (дальфаз)

Применение:

- лечение доброкачественной гиперплазии простаты (аденома предстательной железы)
- Для улучшения оттока мочи.

ПЭ: ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, головные боли.



β_1 - , β_2 - адреноблокаторы

Фармакологические эффекты:

- Блокада β_1 -АР сердца** →
уменьшение силы сердечных сокращений;
снижение частоты сердечных сокращений;
ослабление автоматизма синусно-предсердного узла;
подавление атрио-вентрикулярной проводимости;
угнетение автоматизма
→ уменьшение ударного объема (минутного объема)
→ снижение потребности миокарда в O_2 .
- Блокада β_1 -АР клеток юктагломерулярного аппарата** → уменьшение образования ангиотензина II → снижается ОПСС и АД
- Блокада β_1 -АР ресничного эпителия** → снижение продукции внутриглазной жидкости
- Блокада β_2 -АР кровеносных сосудов** → сужение → повышение ОПСС (при длительном применении -10-15 дней – сосуды расширяются → снижается ОПСС за счет восстановления барорецепторного депрессорного механизма, который подавляется при гипертонической болезни из-за сниженной чувствительности барорецепторов аорты)
- Блокада β_2 -АР бронхов** → повышение тонуса
- Блокада β_2 -АР гладких мышц матки** → сокращение
- Блокада β_2 -АР гепатоцитов** → ослабление гипергликемического эффекта адреналина (подавление гликогенолиза → снижение уровня глюкозы в крови.

Основные кардиодинамические эффекты бета-блокаторов

- Отрицательный хронотропный эффект ($\downarrow$ ЧСС);
- Отрицательный дромотропный эффект ($\downarrow$ проводимость);
- Отрицательный инотропный эффект ($\downarrow$ сила сокращений).

Основные фармакодинамические эффекты бета-блокаторов

- Антигипертензивный;
- Антиишемический;
- Кардиопротекторный;
- Антиаритмический.

Показания к применению:

- гипертоническая болезнь, гипертонический криз (антигипертензивные ЛС),
- стенокардия (антиангинальные ЛС),
- аритмии (синусовые аритмии, пароксизмальная тахикардия -экстрасистолии, трепетание и мерцание предсердий – антиаритмические ЛС),
- глаукома (открытоугольная),
- тиреотоксикоз;
- период после инфаркта миокарда.

Препараты

Блокаторы β_1 - , β_2 - АР (неизбирательные, некардиоселективные):

Пропранолол Окспренолол Надолол Тимолол Пиндолол Бопиндолол

ПЭ пропранолола:

- чрезмерное снижение ударного объема , брадикардия → сердечная недостаточность;
- чрезмерное угнетение а-в проводимости → а-в блокады;
- повышение тонуса бронхов (приступ астмы),
- выраженная гипогликемия;
- чувство холода в конечностях; угнетение ЦНС:
- вялость, апатия, сонливость, депрессия,
- диспепсические р-ва,
- синдром отмены

ПП: бронхиальная астма, гипотензия, сердечная недостаточность, а-в блокады.

Окспренолол, пиндолол, бопиндолол – бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью: слабые стимуляторы β_1 - и β_2 - АР

Меньше влияют на бронхи, сосуды и уровень глюкозы. Не вызывают выраженной брадикардии. Применяются как гипотензивные и антиангинальные ЛС.

Блокаторы β_1 -АР (избирательные, кардиоселективные):

Меньше повышают тонус бронхов и сосудов и не влияют на уровень глюкозы.

Талинолол

Метопролол

Атенолол

Эсмолол

Бетаксолол

Атенолол, талинолол, метопролол и бетаксолол – относительная кардиоселективность; не назначают при бронхиальной астме; в больших дозах блокируют β_2 -АР.

Бисопролол

Небиволол табл. 5 мг – назначают 1 р/сут. (наибольшая бета1-селективность); сильный сосудорасширяющий эффект (стимуляция синтеза NO в эндотелиальных клетках сосудов).

Три поколения β - адреноблокаторов

Таблица 1. Три поколения β -адреноблокаторов

Тип β -адреноблокатора	Определение	Типичные представители
Первое поколение	Неселективные $\beta_1+\beta_2$ -адреноблокаторы без дополнительных свойств	Пропранолол, тимолол, надолол
Второе поколение	Селективные β_1 -адреноблокаторы без дополнительных свойств	Метопролол, атенолол
Третье поколение	Неселективные или селективные β -адреноблокаторы с потенциально полезными дополнительными свойствами (например, с сосудорасширяющим действием)	<i>Неселективные:</i> карведилол, лабетолол, буциндолол <i>Селективные:</i> небиволол, целипролол

Неселективные бета-блокаторы показаны при сочетании стенокардии с тахиаритмиями и гипертензией.

Кардиоселективные бета-блокаторы предпочтительны при сопутствующих обструктивных заболеваниях органов дыхания и сахарном диабете.

Бета-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью не снижают толерантности к нагрузкам и могут быть применены у больных стенокардией с склонностью к брадикардии.

β-адреноблокаторы

- неселективные (β_1, β_2):

1 поколение

без вазодилатирующих свойств –

Пропранолол*, Надолол*, Окспренолол и др.

с вазодилатирующими свойствами –

Пиндолол*

3 поколение

- кардиоселективные (β_1):

2 поколение

без вазодилатирующих свойств –

Атенолол*, Бисопролол*, Метопролол *и др.

с вазодилатирующими свойствами –

Небиволол*, Целипролол

α- , β-адреноблокаторы

Блокаторы α-, β-АР (бета-АР блокируются в 10 раз сильнее, чем альфа-АР)

ОЭ: расширение периферических сосудов → ↓ОПСС → ↓АД (блокада альфа-АР);

(-) хронотропный и (-) инотропный эффекты (блокада бета-1-АР сердца);

уменьшение продукции внутриглазной жидкости, облегчение оттока →

↓ вн/гл. давления.

Применение: гипертоническая болезнь, гипертонический криз; стенокардия; открыто- и закрытоугольная глаукома (гл.капли), вторичная глаукома.

Лабетолол

Карведилол

Проксодолол —глазные капли

НЭ: головная боль, головокружение, мышечная слабость, нарушения сна, депрессия, парестезии, уменьшение секреции слезной жидкости, брадикардия, АВ блокада, ортостатическая гипотензия, прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоцитопения, лейкопения, заложенность носа, бронхоспазм, одышка, сухость во рту, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея или запор, отеки, обострение псориатических высыпаний, *аллергические реакции:* экзантема, крапивница, зуд, высыпания, увеличение массы тела.

Симпатолитики

Резерпин (Reserpinum)

ФД: препятствует депонированию ДА в везикулах и обратному захвату НА везикулами, в цитоплазме НА разрушается МАО; истощает запасы НА и А в надпочечниках.

Проникает в ЦНС, уменьшает запасы НА, Д и С → слабый антипсихотический эффект.

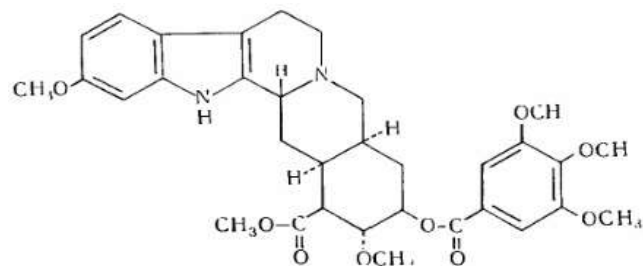
Показания: гипертоническая болезнь.

ПЭ:

В малых дозах побочных явлений, как правило, не вызывает.

При больших дозах и повышенной чувствительности – гиперемия слизистых оболочек глаз, кожная сыпь, боли в желудке, диарея, брадикардия, слабость, головокружение, одышка, тошнота, рвота, кошмарные сновидения.

При длительном применении возможны явления паркинсонизма. При курсовом лечении у больных психическими заболеваниями может развиваться чувство тревоги, беспокойства, упорная бессонница, состояние депрессии. У больных с бронхиальной обструкцией резерпин может вызвать острый приступ бронхоспазма.



Гуанетидин (Octadinum, Изобарин, Исмелин)

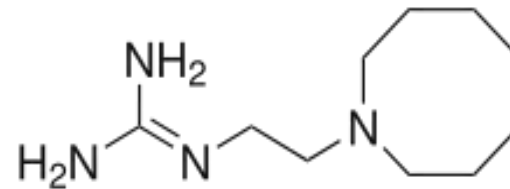


табл. 0,025

ФД: ингибирует нейрональный захват НА, встраиваясь в систему обратного нейронального захвата; **вытесняет НА** из синаптических везикул, который разрушается МАО;
эффект **развивается постепенно: начинает проявляться через 2-3 дня**, достигает максимума на 7-8-й, после прекращения приема действует от 4 до 14 дней.

Не влияет на ЦНС и надпочечники.

Назначается редко, при тяжелых формах гипертонической болезни с высоким и стойким давлением и при глаукоме

Побочные эффекты:

- Ортостатическая гипотензия
- Обморок, особенно на фоне физической нагрузки
- Диарея
- Отеки
- Противопоказан больным, принимающим ингибиторы МАО