

ЛЕКЦИЯ 3

СИНАПТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА: ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

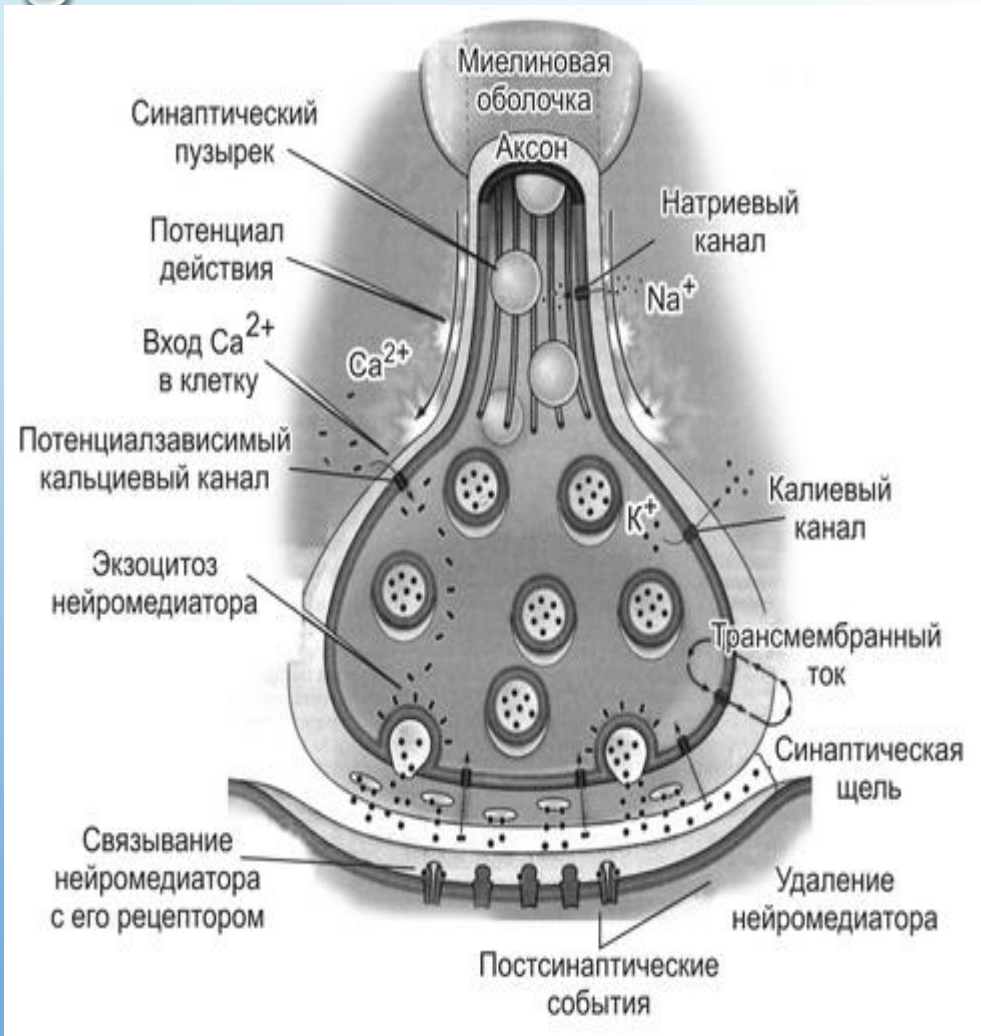
СИНАПТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

- **Синаптотропные средства – группа лекарственных средств, действующих в области нервных окончаний (синапсов) в центральной и периферической нервной системе. Они обеспечивают регуляцию передачи возбуждения с нервной клетки на другую нервную клетку или исполнительные клетки в периферических тканях.**

СИНАПТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

- **Синапс** – функциональный межклеточный контакт, обеспечивающий переход возбуждения с нервной клетки на другую. Синапсы бывают 2 типов – электрический (эфапс) и химический (собственно синапс). У человека на долю электрических синапсов приходится 1%, и 99 % - химические синапсы.
- Химический посредник в передаче возбуждения в синапсе – **медиатор**. Все синапсы подразделяются на типы в соответствии с действующим в них медиатором (холинэргические, адренэргические, дофаминэргические, серотонинэргические ...)

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИЯ СИНАПСА



- **Пресинаптическая терминаль** (синтез, депонирование в везикулах, высвобождение медиатора, сопряжение возбуждения и высвобождения медиатора, ауто- и гетерорегуляция работы синапса, реаптейк медиатора из синаптической щели)
- **Синаптическая щель** (транспорт медиатора к постсинаптической мембране, инактивация медиатора)
- **Постсинаптическая (субсинаптическая) мембрана** (рецепторное поле для медиатора, сопряжение возбуждения рецептора и изменение процессов в постсинаптической терминали, генерация потенциала действия)

ПРОЦЕСС 1. СИНТЕЗ МЕДИАТОРА

- В **холинэргических** синапсах: Исходные компоненты для синтеза ацетилхолина – аминоспирт холин и ацетил-коэнзим А при участии АТФ и специализированного фермента холинацетилтрансферазы (холинацетилазы). Образование ацКоА и АТФ происходит в митохондриях при окислении глюкозы. Холин поступает из внеклеточной среды. В том числе – из синаптической щели в результате реаптейка продуктов инактивации медиатора.
- В **адренэргических** синапсах исходным компонентом для синтеза является аминокислота тирозин и фенилаланин (метаболизируется в тирозин), который затем в цитозоле нервных клеток при участии фермента тирозингидроксилаза и вит.В6 превращается в диоксифенилаланин (ДОФА), из которого при участии фермента ДОФА-декарбоксилаза синтезируется дофамин. Синтезированный дофамин транспортируется в везикулы. В Д-синапсах на этом процесс синтеза останавливается, в НА-синапсах в везикулах происходит дальнейшее окисление дофамина (фермент дофамингидроксилаза, кофактор – вит. С) с образованием норадреналина. В везикулах адренэргических синапсов и мозговом веществе надпочечников процесс имеет еще одну стадию – метилирование норадреналина (фермент метилтрансфераза) в

ПРОЦЕСС 2. ТРАНСПОРТ И ДЕПОНИРОВАНИЕ МЕДИАТОРА В ВЕЗИКУЛАХ

- Синтезированный медиатор активным транспортом (электрохимический градиент поддерживается специальной протонной помпой) закачивается в везикулы (образуются в теле нейрона путем отшнуровки от эндоплазматической сети и аппарата Гольджи, транспортируются по аксону в пресинаптическую терминаль). В везикуле, кроме медиатора, присутствуют транспортные белки, ионы Ca, АТФ, некоторые ферменты.
- Задача везикулы – завершение синтеза и депонирование медиатора, защита его от инактивации, высвобождение в «квантовом» виде.
- Формируется 3 пула везикул: **горячий** (способный к немедленному высвобождению; от 10 до 50 везикул в зависимости от вида нейрона), **мобилизационный 1** (пополнение израсходованного горячего пула по мере его расходования, включается в течение 5-12 сек, содержит непрочный связанный с везикулярным белком медиатор) и **мобилизационный пул 2** (прочный связанный с белками медиатор, стратегический резерв, задействуемый при истощении резервов медиатора включается в течение 1 – 3 часов)

ПРОЦЕССЫ 3-5.

- Процесс 3. **Сопряжение возбуждения нейрона и высвобождение медиатора.** Приход потенциала действия в пресинаптическую терминаль вызывает открытие потенциалзависимых кальциевых каналов и поступление ионов кальция в пресинапс. Это вызывает нейтрализацию отрицательного заряда как на внутренней поверхности пресинаптической мембраны так и на внешней мембране везикулы. Образующиеся кальциевые микродомены ведут к активации цитозольного белка кальмодулина и интегрального белка пресинаптической мембраны синтаксина, обеспечивающего встраивание везикулы в мембрану и высвобождение медиатора.
- Процесс 4. **Диффузия медиатора через синаптическую щель к рецепторному полю постсинаптической мембраны**
- Процесс 5. **Взаимодействие медиатора с постсинаптическим рецептором**

ПРОЦЕСС 6. ИНАКТИВАЦИЯ МЕДИАТОРА

- **В холинэргическом синапсе** – ацетилхолинэстераза (гидролиз ацетилхолина на холин и остаток уксусной кислоты). Холин по градиенту концентрации диффундирует обратно к пресинаптической терминали, захватывается специальным переносчиком (малая карусель) и закачивается в пресинаптическую терминаль, где поступает на ресинтез медиатора. Остаток медиатора вымывается из зоны синапса и постепенно инактивируется плазменными (псевдохоллинэстераза) или цитозольными ферментами печени и других тканей.
- **В адренэргическом синапсе** на постсинаптической мембране присутствует особый фермент – КОМТ, который инактивирует катехоламины (Д, НА, А) с потерей их активности и вымыванием из зоны синаптической щели. Около 80% медиатора не разрушается ферментом, а подвергается реаптейку пресинаптической терминалью (особый переносчик – большая карусель) и повторно закачивается в везикулы.

УПРАВЛЕНИЕ РАБОТОЙ СИНАПСА

А) НА УРОВНЕ ПРЕСИНАПТИЧЕСКОЙ ТЕРМИНАЛИ

- угнетение активности пресинаптической терминали (блокада входящего потенциала действия – средства для наркоза, местные анестетики)
- усиление синтеза медиатора (поставка субстратов синтеза – L-ДОФА; холина альфоцерат)
- угнетение синтеза медиатора (ложный субстрат - метилДОФА)
- нарушение депонирования в везикулы (резерпин)
- нарушение реаптейка медиатора из синаптической щели (октадин, антидепрессанты)
- нарушение инактивации медиатора в цитозоле пресинапса (ингибиторы MAO ниаламид, юмекс)
- Пресинаптическая регуляция (ауто- гетеро- нейрональная)

УПРАВЛЕНИЕ РАБОТОЙ СИНАПСА

РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ СИНАПСА ЧЕРЕЗ ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ:

- **Ауторегуляция** (собственным медиатором) – высокоафинные (возбуждаемые низкой концентрацией медиатора) облегчающие деполяризацию пресинаптической мембраны (в холинэргических – N-холинорецепторы, в адренэргических – β -адренорецепторы) в начале цикла работы синапса, и низкоафинные (возбуждаемые высокой концентрацией медиатора) затрудняющие деполяризацию пресинаптической мембраны (M- и α_2 соответственно)
- **Гетерорегуляция** (другими гуморальными факторами и медиаторами) – активируют передачу возбуждения гистаминовые, адреналиновые, ангиотензиновые, простагландиновые рецепторы, угнетают – эндорфины, дофамин, серотонин
- **Нейрональная** (через тормозный ГАМК-эргический или глицинэргический интернейрон, возбуждаемый избыточной волной возбуждения нейронов)

УПРАВЛЕНИЕ РАБОТОЙ СИНАПСА

Б) НА УРОВНЕ СИНАПТИЧЕСКОЙ ЩЕЛИ

- ингибирование инактивации медиаторов - ингибиторы холинэстеразы обратимого (прозерин физостигмин, галантамин) и необратимого (фосфакол, армин) действия
- восстановление активности холинэстеразы (реактиватор холинэстеразы дипироксим, изонитрозин – антидоты при отравлении ФОС)

В) НА УРОВНЕ ПОСТСИНАПТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

- миметики
- литики
- аллостерические регуляторы рецепторов

СИНАПТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

- **ГРУППА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДЕЙСТВИЕ КОТОРЫХ РЕАЛИЗУЕТСЯ ЗА СЧЕТ АКТИВАЦИИ, ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ, БЛОКИРОВАНИЯ ИЛИ МОДУЛИРОВАНИЯ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУЖДЕНИЯ В НЕРВНЫХ СИНАПСАХ**
- **Примеры синаптотропных средств, действующих в ЦНС – нейролептики, транквилизаторы, противопаркинсонические средства, психомоторные стимуляторы, антидепрессанты**
- **Примеры синаптотропных средств, действующих в периферических органах – ганглиоблокаторы, периферические миорелаксанты, М-холинолитики, ингибиторы холинэстеразы, реактиваторы холинэстеразы, адреномиметики, адреноблокаторы, симпатомиметики, симпатолитики**

ХОЛИНЭРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- **ГРУППА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДЕЙСТВИЕ КОТОРЫХ РЕАЛИЗУЕТСЯ ЗА СЧЕТ АКТИВАЦИИ ИЛИ БЛОКИРОВАНИЯ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ**
- **Холиномиметики** – группа лекарственных средств, обладающих аффинитетом и внутренней активностью в отношении холинорецепторов, воспроизводящие действие эндогенного медиатора – ацетилхолина на клетки и ткани. Подразделяются на средства прямого и непрямого действия.
- По типу прямого действия на рецепторы подразделяются на **неселективные** холиномиметики (действуют на оба типа (M, N) холинорецепторов), и **селективные**, действующие на м- или н-холинорецепторы (м-холиномиметики, н-холиномиметики)
- Препараты непрямого действия повышают концентрацию ацетилхолина в области синаптической щели, что ведет к возбуждению им обоих типов холинорецепторов. Их действие связано с усилением синтеза или нарушением разрушения ацетилхолина в области холинэргического синапса.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ В ОРГАНИЗМЕ

| Тип и подтип | Локализация | Реакция при возбуждении |
|--------------|---|-------------------------|
| M3 | <i>Окончания постганглионарных парасимпатических волокон:</i> | |
| | в гладких мышцах ЖКТ, мочевыводящих путей, бронхов, циркулярной мышце глаза | Сокращение |
| | в экзокринных железах (слюнные, носоглоточные, бронхиальные, желудка, кишечника) | Секреция |
| | <i>Окончания постганглионарных симпатических волокон в потовых железах</i> | Секреция |
| | <i>Пенис, семенные пузырьки</i> | Эрекция |

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ В ОРГАНИЗМЕ

| Тип и подтип | Локализация | Реакция при возбуждении |
|---------------------|--|--|
| M2 | Окончания постганглионарных парасимпатических волокон в сердце | Снижение автоматизма водителей ритма, замедление проводимости, ослабление сократимости |
| | Пресинаптическая мембрана окончаний парасимпатических и симпатических нервов | Торможение выброса медиатора |
| M1 внесинаптические | Парасимпатические и симпатические ганглии | Медленная деполяризация ганглионарных нейронов |
| | Эндотелиальные клетки сосудов | Секреция эндотелиального релаксирующего фактора, расслабление сосудов |
| M1, M2, M3, M4, M5 | ЦНС – кора, ретикулярная формация, подкорковые структуры | Различная |

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ В ОРГАНИЗМЕ

| Тип и подтип | Локализация | Реакция при возбуждении |
|--------------|--|--|
| Nn | Вегетативные ганглии симпатических и парасимпатических нервов (постсинаптические) | Быстрая деполяризация и возбуждение ганглионарных нейронов |
| | Хромафинные клетки мозгового вещества надпочечников | Секреция адреналина |
| | Хеморецепторы каротидного синуса, дуги аорты, коронаров (на окончаниях афферентных нервов) | Рефлекторная стимуляция центров продолговатого мозга |
| | Пресинаптическая мембрана окончаний парасимпатических нервов | Усиление выброса ацетилхолина |
| | ЦНС – кора, продолговатый, спинной мозг, нейрогипофиз | Активация функций |
| Nm | Поперечно-полосатые мышцы (скелетные, дыхательные, голосовых связок) | Деполяризация мембраны и сокращение |

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

- **ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ**
 - Неселективные М-N-холиномиметики (ацетилхолина хлорид, карбахолин)
 - М-холиномиметики (пилокарпина гидрохлорид, ацеклидин)
 - N-холиномиметики (варениклин, цитизин, лобелин, никотина препараты)
- **М-N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ)**
 - Обратимого действия (неостигмина бромид = прозерин, пиридостигмина бромид = калимин, дистигмина бромид = убретид, галантамин, физостигмин)
 - Необратимого действия (армин, фосфакол)
- **РЕАКТИВАТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ** (дипироксим, изонитрозин)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

М-холиномиметики

ПИЛОКАРПИН, АЦЕКЛИДИН, МУСКАРИН

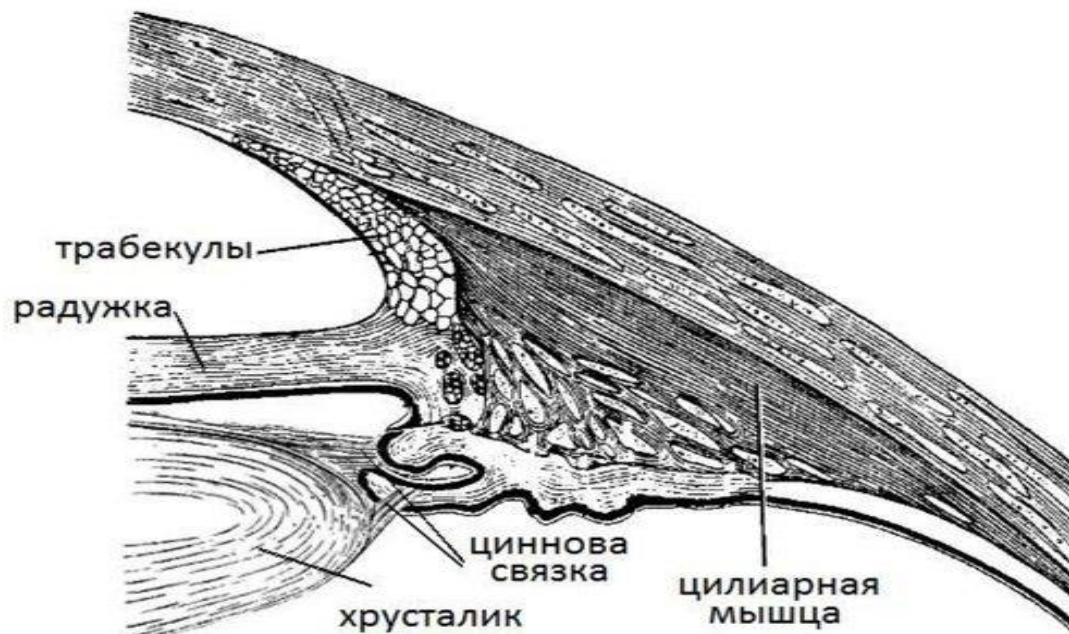
МД: возбуждает М₃-рецепторы в гладких мышцах

Эффекты:

сокращение цилиарной
мышцы, круговой мышцы
радужки, ↓ ВГД, миоз

П: глаукома

ПД: спазм аккомодации,
КОНЪЮНКТИВИТ



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- основной полезный эффект **снижение повышенного внутриглазного давления**. Этот эффект связан с сокращением круговой мышцы радужки (зрачок сужается, происходит натяжение каркасных нитей радужки и растяжение щелевидных пространств трабекулярной сети основания радужки, через которые начинается отток жидкости передней камеры глаза) и цилиарной мышцы (сопровождается расслаблением цинновой связки и в силу упругих свойств хрусталика – повышением его выпуклости и перестройкой аккомодации на близкое зрение; при этом возникшее натяжение склерального участка крепления цилиарной мышцы ведет к открытию шлемова канала, через который жидкость из фонтановых пространств поступает в интрасклеральную вену и выводится из глаза).
- Вторым полезным эффектом М-холиномиметиков является их способность **стимулировать перистальтику кишечника и тонус мочевого пузыря**, что используется в лечении атонии кишечника и мочевого пузыря, в особенности – после оперативных вмешательств (ацеклидин подкожно).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Все остальные эффекты возбуждения М-холинорецепторов носят негативный характер и отражают возникающие осложнения и являются признаками интоксикации:

- нарастающая брадикардия вплоть до остановки сердца,
- гипотония,
- затрудненное дыхание вследствие бронхоспазма и гиперсекреции бронхиальной желез,
- гиперсаливация,
- усиленная болезненная перистальтика кишечника, рвота, понос,
- непроизвольное мочеиспускание,
- резкое расширение кожных сосудов и обильное потоотделение,
- узкие зрачки и спазм аккомодации,
- возбуждение и судороги.

Смерть при отравлении возникает или от остановки сердца, или остановки дыхания вследствие паралича дыхательного центра. Все признаки интоксикации устраняются введением атропина.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА N_n-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- В основном находят применение их способность возбуждать N_n-холинорецепторы хеморецепторных зон (каротидный синус, дуга аорты), с помощью которых замыкается рефлекторная регуляция дыхательного (на уровень CO₂, возбуждение) и сосудодвигательного (на барорецепторы дуги аорты, торможение) центров продолговатого мозга. Инъекционные N-холиномиметики (лобелин, цититон) при внутривенном введении способны активировать дыхательный центр и восстановить угнетенное дыхание. В связи с этим показанием к применению N-холиномиметиков будет угнетение дыхания при отравлении, рефлекторная остановка дыхания при операциях, утоплении, электротравме.
- Вторая сфера применения N-холиномиметиков – облегчение абстинентного состояния при отвыкании от курения. С этой целью применяются анабазин в виде таблеток (внутрь или под язык), буккальных пленок или жевательной резинки (гамибазин), таблетки табекс (содержит цитизин) или лобесил (содержит лобелин), препараты никотина, варениклин.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА M,N-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- M,N-холиномиметики **прямого действия** (ацетилхолин, карбохолин) практически не используются в современной медицине. Для ацетилхолина осталось единственное показание к применению – внутриартериальное введение при отморожениях конечностей. Для карбохолина – проба на чувствительность к вагусным влияниям при бронхиальной астме.
- **Необратимые ингибиторы холинэстеразы** (армин, фосфакол) применяются только при глаукоме местно в виде глазных капель. Любое другое применение **категорически запрещено из-за смертельного действия.**
- **Обратимые ингибиторы холинэстеразы** имеют различные особенности применения в зависимости от того, проникают ли они в ЦНС. Центральные эффекты характерны для препаратов галантамин и физостигмин, которые применяются для лечения отдаленных последствий черепно-мозговых травм, инсультов, нейроинфекций, болезни Альцгеймера, сопровождающихся дефицитом холинэргической передачи в ЦНС.

РЕАКТИВАТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

- **Дипироксим** и **изонитрозин** - специальные антидоты при отравлении необратимыми ингибиторами холинэстеразы (в том числе бытовыми ФОС), способные в ранние сроки после отравления (часы) вызвать диссоциацию комплекса ФОС с холинэстеразой, отрывая остаток ФОС от фермента, восстанавливая тем самым его активность.
- При передозировке обратимыми ингибиторами холинэстеразы не эффективны.

ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- **ГРУППА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДЕЙСТВИЕ КОТОРЫХ РЕАЛИЗУЕТСЯ ЗА СЧЕТ БЛОКИРОВАНИЯ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА**
- **Холинолитики** обладают высоким аффинитетом (во много раз более выраженным, чем ацетилхолин) и отсутствием внутренней активности в отношении холинорецепторов. Они препятствуют возникновению эффектов, вызываемых ацетилхолином при действии на холинорецепторы определенного типа.
- По типу действия на рецепторы подразделяются на **смешанные** М, Н-холиноблокаторы (действуют на оба типа холинорецепторов), и **селективные**, действующие на М- или Н-холинорецепторы (М-холинолитики, Н-холинолитики)
- Селективные холиноблокаторы могут избирательно блокировать отдельные подтипы М- или Н-холинорецепторов, что обеспечивает более высокую эффективность и безопасность таких препаратов
- Выделяют также подгруппу **блокаторов высвобождения ацетилхолина** из пресинаптической терминали – ботулинический токсин тип А

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

• М-ХОЛИНОЛИТИКИ

- Неселективного действия

- *природные алкалоиды* (атропина сульфат, скополамина гидробромид, платифиллина гидротартрат, гиосциамина бутилбромид)
- *синтетические* (метацин, ипратропия бромид, тропикамид, тиотропия бромид, бипериден)

- Селективные М-холинолитики

- М1-холинолитики (пирензепин)
- М3-холинолитики (солифенацин, умеклидиния бромид)

• Н-ХОЛИНОЛИТИКИ

- ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ (короткого действия – арфонад, гигроний, имехин; средней длительности – азаметония бромид, бензогексоний; длительного действия – пирилен)

- МИОРЕЛАКСАНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

- *Антидеполяризующего действия* (тубокурарина хлорид, атракурия безилат, пипекурония бромид, панкурония бромид, рокурония бромид)
- *Деполяризующего действия* (суксометония хлорид = дитилин)

• М И Н ХОЛИНОЛИТИКИ (адренфен, спазмолитин)

М-ХОЛИНОЛИТИКИ НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

Типичные эффекты М-холинолитиков:

- **Учащение сердечных сокращений**, предупреждение вагусных влияний на сердце (выраженной брадикардии, рефлекторной остановки сердца, блокад проведения). Возникающая тахикардия (более 100 уд/мин) рассматривается как нежелательное явление, так как сопровождается метаболическим истощением миокарда.
- **Расширение бронхов** (выключение бронхоспастических рефлекторных влияний). Особенно эффективны препараты для профилактики рефлекторного бронхоспазма у больных бронхиальной астмой, при ночных затруднениях дыхания, холодовом бронхоспазме, бронхоспазме у спортсменов.
- **Спазмолитическое действие** при спазмах желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих и мочевыводящих путей. Снижается как тонус, так и перистальтика кишечника, что может привести к формированию медикаментозной атонии кишечника. За счет расслабления желчевыводящих путей улучшается отток желчи, снижается давление в желчном пузыре, что устраняет желчную колику. Тонус мочеточников снижается.
- **Подавление секреции слюнных, бронхиальных, потовых, желудочных и кишечных желез.** Торможение секреции бронхиальных желез имеет значение для профилактики послеоперационных ателектазов легких и пневмоний. Так как вагус является важным фактором регуляции секреции соляной кислоты, пепсина и муцина, то М-холинолитики вызывают снижение кислотности и количества желудочного сока. Выключение терморегуляторного потоотделения ведет к повышению температуры тела (а в условиях жаркого климата – к тепловому удару).

М-ХОЛИНОЛИТИКИ НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

Типичные эффекты М-холинолитиков:

- **Расширение зрачков, паралич аккомодации и повышение внутриглазного давления.** Холинолитики блокируют круговую мышцу радужки и цилиарную мышцу. При уплощении цилиарной мышцы происходит натяжение цинновой связки и растяжение хрусталика, возникает паралич аккомодации. Фонтановы пространства сдавливаются, отток жидкости передней камеры глаза в шлеммов канал блокируется, что ведет к повышению внутриглазного давления. Расслабление круговой мышцы радужки применяется для расширения зрачка при осмотре глазного дна (тропикамид – самое короткое действие, 1-3 часа), для создания глазу функционального покоя при травмах и воспалении радужки (атропин – самый длительный эффект 8-12 часов). В связи с закономерным повышением внутриглазного давления глаукома (повышенное внутриглазное давление) является **абсолютным противопоказанием** к применению холинолитиков.
- **Ослабление вестибулярных расстройств**, возникающих после операций на внутреннем ухе, а также при укачивании (наиболее эффективен – скополамин).
- **Угнетение активности подкорковых двигательных центров** (ослабление признаков дрожательного паралича – паркинсонизма).

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

- Вызывают выключение N_n-холинорецепторов в вегетативных ганглиях, как симпатических, так и парасимпатических. В результате возникает фармакологическая денервация органов, выключение нервного контроля над ними.
- Выравнивается активность симпатических и парасимпатических влияний на сердечный ритм (при брадикардии – повышение, при тахикардии – урежение)
- Происходит расширение сосудов (блок симпатических сосудосуживающих нервных влияний), в большей степени – артериол, в меньшей – венул). Артериальное давление резко снижается, кровь перераспределяется в сосуды нижней половины тела, наполнение сосудов легочного круга кровообращения и давление в них снижается. Ослабляется кровоток в почках, падает образование мочи. За счет снижения сосудистого сопротивления облегчается работа сердца. Также происходит блокада N_n-холинорецепторов мозгового вещества надпочечников, что ведет к снижению выброса адреналина, снижению артериального давления и ослабления реакций сердца и сосудов на различные воздействия.

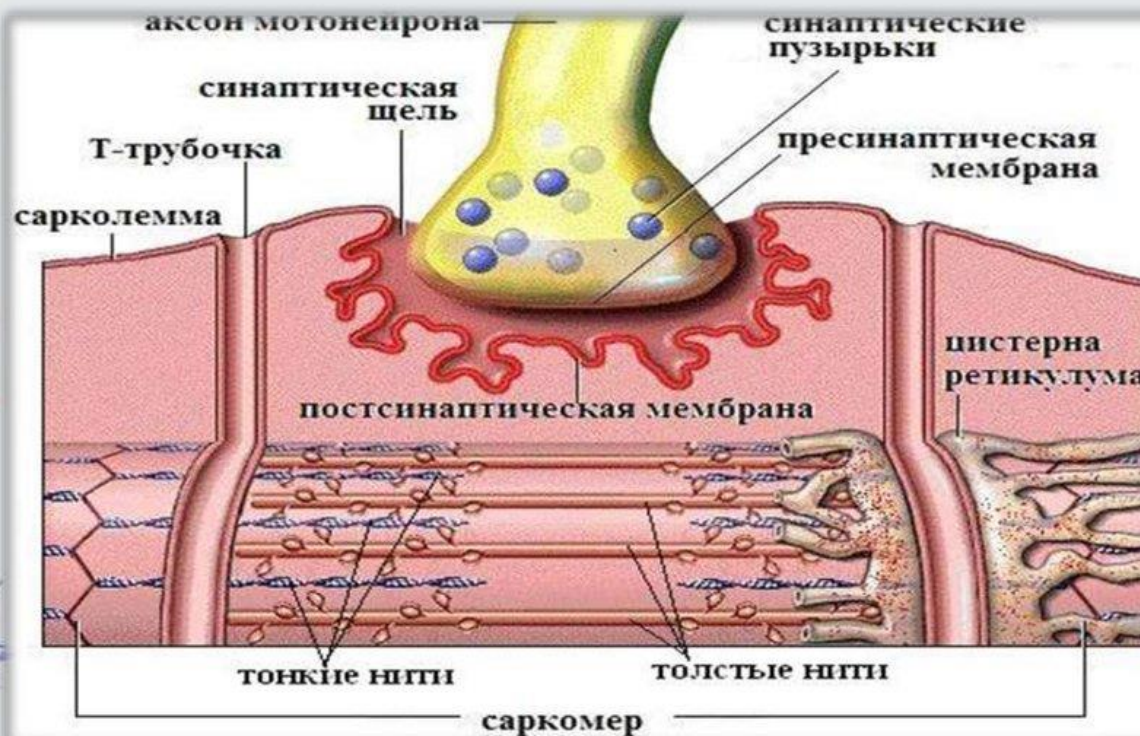
ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

- Блокада вегетативных ганглиев желудка и кишечника ведет к ослаблению их секреторной и моторной функции (возможно применение для лечения язвенной болезни, но при этом будет выраженная гипотония; при лечении гипертонической болезни формируются упорные атонические запоры).
- При длительной выраженной гипотонии возможны серьезные осложнения (ишемия мозга, инфаркт миокарда, тромбозы сосудов сетчатки, опасная почечная недостаточность).
- Грозное осложнение, связанное с выключением адаптационных сосудистых реакций – ортостатический коллапс.
- Симптомы **передозировки** – частый нитевидный пульс, низкое артериальное давление, обморочное состояние. Выведение из

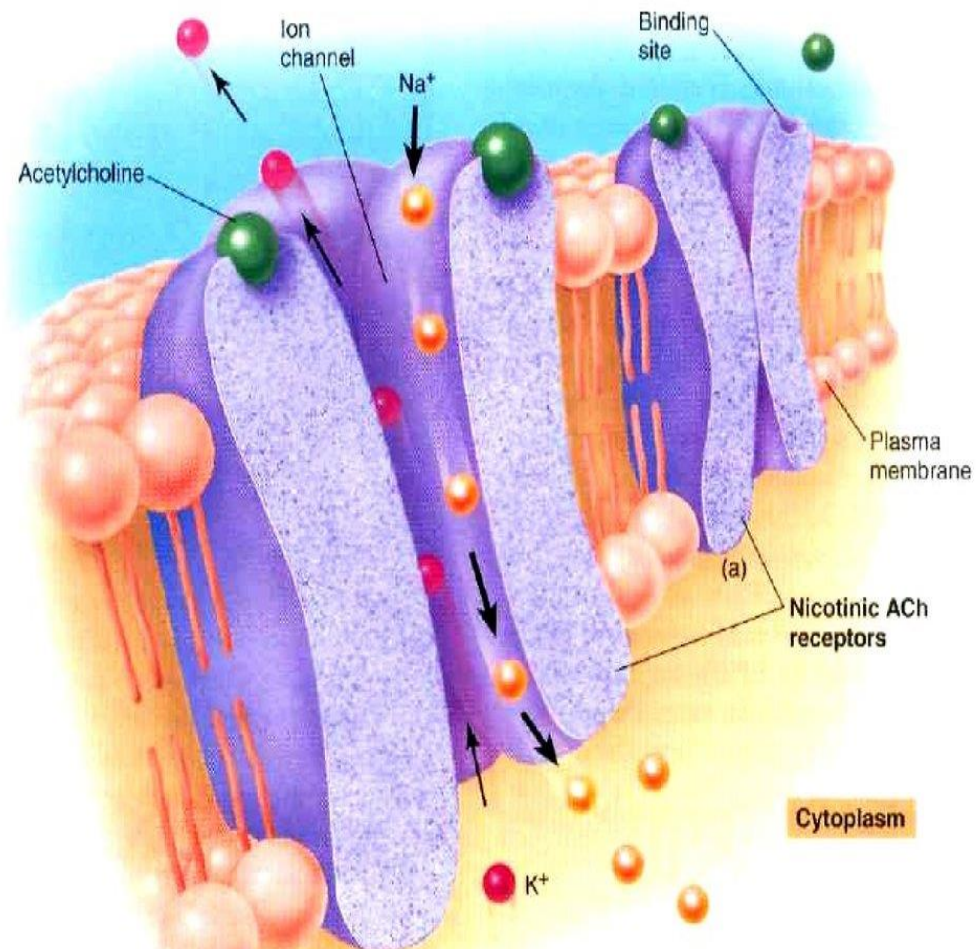
МИОРЕЛАКСАНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Периферические синапсы:

1) нервно-мышечный синапс, образованный аксоном мотонейрона и мышечной клеткой;



N-холинорецепторы



ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

- Исходя из особенностей взаимодействия с рецептором, миорелаксанты подразделяются на 2 типа: конкурентного (антидеполяризующего) действия и депполяризующего действия.
- **Конкурентные миорелаксанты** (тубокурарин, панкуроний, атракурий) имеют крупную молекулу, накрывающую тетрамерный комплекс рецептора, и препятствующую взаимодействию холинорецептора с ацетилхолином. Структура молекулы не способна активировать холинорецепторы, поэтому депполяризация постсинаптической структуры не возникает и мышца не сокращается. Связь с холинорецептором обратимая, при нарастании концентрации ацетилхолина (при угнетении холинэстеразы) происходит диссоциация комплекса блокатор-рецептор с возобновлением нервно-мышечной передачи.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

- Препараты **деполяризующего действия** (сукцинилдихолин = дитилин) обладают высоким сродством с рецептором и слабой внутренней активностью. Молекула дитилина связывается с 2 рецепторами тетрамера, слабо их возбуждает, но этого оказывается недостаточно для полноценного срабатывания рецептор-управляемого натриевого канала (полное открытие канала требует взаимодействия ацетилхолина с 4 рецепторами). Однако частично деполяризация все-таки возникает, что ведет к появлению кратковременных судорожных сокращений отдельных мышечных волокон (фасцикуляция, фибрилляция), за которыми следует мышечное расслабление.

АДРЕНЭРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- **ГРУППА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДЕЙСТВИЕ КОТОРЫХ РЕАЛИЗУЕТСЯ ЗА СЧЕТ АКТИВАЦИИ ИЛИ БЛОКИРОВАНИЯ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ**
- **Адреномиметики** – группа лекарственных средств, обладающих аффинитетом и внутренней активностью в отношении адренорецепторов, воспроизводящие действие эндогенных медиаторов – норадреналина, адреналина и дофамина на клетки и ткани. Подразделяются на средства прямого и непрямого действия.
- По типу прямого действия на рецепторы подразделяются на **смешанные** адреномиметики (действуют на различные типы адренорецепторов альфа, бета и дофаминовые), **преимущественно действующие** в области альфа или бета-адренорецепторов, и **селективные**, действующие на отдельные подтипы альфа – и бета-адренорецепторов
- Препараты **непрямого действия (симпатомиметики)** повышают концентрацию медиатора (в основном – норадреналина) в области синаптической щели, что ведет к возбуждению им любого из типов адренорецепторов. Их действие связано с усилением синтеза, высвобождения или нарушением разрушения медиатора в области адренэргического синапса.

ТИПЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

- **АЛЬФА-1-АДРЕНОРЕЦЕПТОР**, ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЙ, СЕРПЕНТИННЫЙ GPCR.
- **Gq**-белок активирует фермент фосфолипазу C, который расщепляет мембранные фосфолипиды, в концевом положении которых находится фосфоинозитол, с образованием двух сигнальных молекул - ДАГ и ИФ3. **ДАГ** активирует зависимую от него ПК-C, влияющую на свой комплекс белковых синтезов. **ИФ3** встраивается в мембрану саркоплазматического ретикулума (гладкомышечные клетки) и формирует кальциевую пору, сквозь которую по градиенту концентрации из внутриклеточных депо в цитозоль поступает Ca, активизируется Ca-зависимые ПК, происходит фосфорилирование комплекса актин-миозин с сокращением гладких мышц.
- Подтипы – α_{1a} , α_{1b} , α_{1c} , α_{1d}

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ α -1-адренорецепторов

- **ЦНС** - α_{1a} , α_{1b} , α_{1c} – мозжечок, кора головного мозга – стимуляция постсинаптических нейронов
- **Окончания постганглионарных симпатических волокон, постсинаптические**
- Гладкие мышцы – сокращение
 - α_{1a} - мышца расширяющая зрачок, сфинктер мочевого пузыря, мочеточники, матка, капсула простаты
 - α_{1b} - артерии (коронарные, мозговые, кожи и слизистых, скелетных мышц, легких, почек, др. внутренних органов), вены, капсула селезенки, сфинктеры ЖКТ, пилomotorные
 - α_{1d} – семявыносящие протоки
- Продольные мышцы ЖКТ – α_{1b} - снижение перистальтики и тонуса
- Миокард - α_{1a} – повышение силы сокращения
- Экзокринные железы (слюнные) – α_{1a} - усиление секреции K^+ и воды
- Бронхиальные железы - α_{1b} – торможение секреции
- Юкстагломерулярный аппарат почек - α_{1b} – снижение секреции ренина
- Жировая ткань - α_{1b} – стимуляция обмена фосфолипидов
- Слизистая кишечника - α_{1b} – усиление всасывания жидкости

ТИПЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

- **α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ**, ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ, ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ И ВНЕСИНАПТИЧЕСКИЕ, СЕРПЕНТИННЫЕ GPCR.
- **Gi**-белок ингибирует фермент аденилатциклазу, который катализирует синтез цАМФ, что приводит к снижению уровня внутриклеточного цАМФ, смещению баланса цАМФ/цГМФ в сторону цГМФ, снижению активности цАМФ-зависимых протеинкиназ, происходит дефосфорилирование целевых белков и изменение функционирования клеток.
- Пресинаптические α_2 -адренорецепторы снижают высвобождение медиатора (НА, АХ) из нервных окончаний в ЦНС и постганглионарных симпатических нервных окончаний
- Постсинаптические – в ЦНС – открытие K^+ -каналов, гиперполяризация мембран нейронов, угнетение их функций
- Внесинаптические α_2 -адренорецепторы – тромбоциты – агрегация, мелкие сосуды - сокращение

ТИПЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

- **β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ**, ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ, ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ И ВНЕСИНАПТИЧЕСКИЕ, СЕРПЕНТИННЫЕ GPCR.
- **Gs**-белок активирует фермент аденилатциклазу, который катализирует синтез цАМФ, что приводит к повышению уровня внутриклеточного цАМФ, смещению баланса цАМФ/цГМФ в сторону цАМФ, повышению активности цАМФ-зависимых протеинкиназ, происходит фосфорилирование целевых белков и изменение функционирования клеток.
- Подтипы – β_1 , β_2 , β_3
- Пресинаптические β_2 – в ЦНС – облегчение высвобождения медиатора из пресинаптической терминали

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ β - адренорецепторов

- **ЦНС** - β_1 , β_2 – эпифиз (синтез мелатонина), гипофиз (секреция АДГ), кора и ствол головного мозга – стимуляция постсинаптических нейронов
- **Окончания постганглионарных симпатических волокон, постсинаптические и внесинаптические**
- Гладкие мышцы – расслабление
 - β_2 - артерии (коронарные, скелетных мышц, легких, почек, др. внутренних органов), вены, бронхи, желудок, кишечник, желчный пузырь и протоки, детрузор мочевого пузыря, матка
 - β_1 – артерии почек, гладкие мышцы кишечника
 - β_3 - мышцы мочевого пузыря
- Проводящая система сердца - β_1 постсинаптические, β_2 внесинаптические – повышение автоматизма синусового узла, водителей ритма желудочков, ЧСС, проводимости
- Миокард - β_1 постсинаптические, β_2 внесинаптические – повышение силы сокращения, потребности в кислороде
- Слюнные железы (β_1 , β_2) – усиление секреции амилазы
- Бронхиальные железы - β_2 – усиление секреции

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ β - адренорецепторов

- Слезные железы - β_1 – усиление секреции
- Эпителий цилиарного тела - β_1 – секреция влаги передней камеры глаза
- Поджелудочная железа, β -клетки - β_1 – секреция инсулина
- Печень - β_2 - гликогенолиз, глюконеогенез
- Юкстагломерулярный аппарат почек - β_1 – усиление секреции ренина
- Яичники, клетки Лейдига - β_2 - стероидогенез
- Жировая ткань β_2, β_3 – стимуляция липолиза
- Щитовидная железа - β_2 – усиление синтеза гормонов

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

- **1. Адреномиметики прямого действия**
 - 1.1. Адреномиметики смешанного действия (допамин, норэпинефрин, эпинефрин)
 - 1.2. Стимулирующие преимущественно альфа-адренорецепторы
 - 1.2.1. Неселективные α_1 , α_2 адреномиметики (ксилометазолин, тетризолин, нафазолин, оксиметазолин)
 - 1.2.2. Селективные α_1 адреномиметики (фенилэфрин, мидодрин)
 - 1.2.3. Селективные α_2 адреномиметики (клонидин, метилдофа, гуанфацин, бриномидин)
 - 1.3. Стимулирующие преимущественно бета-адренорецепторы
 - 1.3.1. Неселективные β_1 , β_2 адреномиметики –(изопротеренол, орципреналин)
 - 1.3.2. Селективные β_1 адреномиметики (добутаминам)
 - 1.3.3. Селективные β_2 адреномиметики (салбутамол, фенотерол, формотерол, салметерол, гексопреналин, олодатерол, вилантерол)
 - 1.3.4. Селективные β_3 адреномиметики (мирабегрон)
 - 1.3.5. Комбинированные β_2 -адреномиметики с другими бронхолитиками (формотерол + будесонит; фенотерол + ипратропия бромид; вилантерол + умеклидиния бромид; салметерол + флутиказон; олодатерол + тиотропия бромид)
- **2. Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики) – эфедрин**
- **3. Адреномиметики центрального действия (мезокарб, ниаламид)**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АДРЕНОМИМЕТИКОВ

Адреномиметики смешанного прямого (допамин, норэпинефрин, эпинефрин) и
непрямого (эфедрин) действия

| Препарат | α-адренорецепторы | | β-адренорецепторы | | Дофаминовые рецепторы | |
|--------------|-------------------|----|-------------------|-----|-----------------------|----|
| | α1 | α2 | β1 | β2 | D1 | D2 |
| Адреналин | ++ | ++ | +++ | +++ | 0 | 0 |
| Норадреналин | +++ | ++ | + | + | 0 | 0 |
| Дофамин | ++ | + | ++ | + | +++ | + |
| Эфедрин | + | 0 | + | + | 0 | 0 |

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АДРЕНОМИМЕТИКОВ

Показания к применению адреномиметиков

- Гипотонии различного происхождения (коллапс, шок, отравления, инфекции) – оптимальным является внутривенное капельное введение дофамина, мезатона, норадреналина или эфедрина; при невозможности внутривенного введения в качестве первой помощи – внутримышечно эфедрин или мезатон.
- Острая сердечная недостаточность (кардиогенный шок) – дофамин или добутаминам внутривенно капельно
- Остановка сердца – адреналин внутривенно струйно на фоне непрямого массажа сердца
- Синдром слабости синусового узла – изадрин или орципреналин внутрь или сублингвально, при неэффективности – внутривенно
- Бронхиальная астма, купирование острого бронхоспазма – ингаляционно, сублингвально сальбутамол, фенотеролол, тербуталин, сальметерол. Комбинированные препараты – ингаляционно. В тяжелых случаях ингаляционно или подкожно изадрин, адреналин.

АДРЕНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- **Адренолитики** – группа лекарственных средств прямого действия, обладающих аффинитетом, но не внутренней активностью в отношении адренорецепторов, блокирующие действие эндогенных катехоламинов на клетки и ткани.
- Препараты непрямого действия, нарушающие синтез и высвобождение катехоламинов в синаптическую щель, называются **симпатолитиками**.
- По типу прямого действия на рецепторы подразделяются на альфа или бета-адреноблокаторы **неселективного** и **селективного** (действующие на отдельные подтипы альфа – и бета-адренорецепторов), а также **адренолитики смешанного** (альфа+бета) действия

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ α -1-адренорецепторов

- **ЦНС** - α_{1a} , α_{1b} , α_{1c} – мозжечок, кора головного мозга – стимуляция постсинаптических нейронов
- Окончания постганглионарных симпатических волокон, постсинаптические
- Гладкие мышцы – сокращение (**альфа-блокаторы – расслабление**)
 - α_{1a} - мышца расширяющая зрачок, сфинктер мочевого пузыря, мочеточники, матка, капсула простаты
 - α_{1b} - артерии (коронарные, мозговые, кожи и слизистых, скелетных мышц, легких, почек, др. внутренних органов), вены, капсула селезенки, сфинктеры ЖКТ, пилomotorные
 - α_{1d} – семявыносящие протоки
- Продольные мышцы ЖКТ – α_{1b} - снижение перистальтики и тонуса (**альфа-блокаторы – повышение**)
- Миокард - α_{1a} – повышение силы сокращения (**альфа-блокаторы – снижение**)
- Экзокринные железы (слюнные) – α_{1a} - усиление секреции K^+ и воды (**альфа-блокаторы – нарушения секреции слюны**)
- Бронхиальные железы - α_{1b} – торможение секреции (**альфа-блокаторы – усиление секреции**)
- Юкстагломерулярный аппарат почек - α_{1b} – снижение секреции ренина (**альфа-блокаторы – усиление секреции**)
- Жировая ткань - α_{1b} – стимуляция обмена фосфолипидов (**альфа-блокаторы – торможение**)
- Слизистая кишечника - α_{1b} – усиление всасывания жидкости (**альфа-блокаторы – торможение всасывания**)
- Потовые железы - α_{1b} – ограничение секреции (**альфа-блокаторы – усиление потоотделения**)

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ β - адренорецепторов

- **ЦНС** - β_1 , β_2 – эпифиз (синтез мелатонина), гипофиз (секреция АДГ), кора и ствол головного мозга – стимуляция постсинаптических нейронов (**блокаторы – угнетение**)
- **Окончания постганглионарных симпатических волокон, постсинаптические и внесинаптические**
- Гладкие мышцы – расслабление (**блокаторы – повышение тонуса гладких мышц**)
 - β_2 - артерии (коронарные, скелетных мышц, легких, почек, др. внутренних органов), вены, бронхи, желудок, кишечник, желчный пузырь и протоки, детрузор мочевого пузыря, матка
 - β_1 – артерии почек, гладкие мышцы кишечника
 - β_3 - мышцы мочевого пузыря
- Проводящая система сердца - β_1 постсинаптические, β_2 внесинаптические – повышение автоматизма синусового узла, водителей ритма желудочков, ЧСС, проводимости (**блокаторы – снижение**)
- Миокард - β_1 постсинаптические, β_2 внесинаптические – повышение силы сокращения, потребности в кислороде (**блокаторы – снижение**)
- Слюнные железы (β_1 , β_2) – усиление секреции амилазы (**блокаторы – снижение**)
- Бронхиальные железы – усиление секреции (**блокаторы – снижение**)

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ β - адренорецепторов

- Слезные железы - β_1 – усиление секреции (блокаторы – торможение)
- Эпителий цилиарного тела - β_1 – секреция влаги передней камеры глаза (блокаторы – снижение)
- Поджелудочная железа, β -клетки - β_1 – секреция инсулина (блокаторы – торможение секреции)
- Печень - β_2 - гликогенолиз, глюконеогенез (блокаторы – торможение)
- Юкстагломерулярный аппарат почек - β_1 – усиление секреции ренина (блокаторы – торможение)
- Яичники, клетки Лейдига - β_2 - стероидогенез (блокаторы – торможение)
- Жировая ткань β_2, β_3 – стимуляция липолиза (блокаторы – торможение)
- Щитовидная железа - β_2 – усиление синтеза гормонов (блокаторы – торможение)

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАДРЕНЭРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВА (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И СИМПАТОЛИТИКИ)

- 1. Альфа-адреноблокаторы
 - 1.1. альфа-адреноблокаторы неселективного действия (ницерголин, урапидил, фентоламин, пророксан)
 - 1.2. Альфа-1-адреноблокаторы
 - 1.2.1. не избирательной локализации действия (доксазозин, алфузозин, празозин)
 - 1.2.2. Селективные α_{1A} адреноблокаторы (тамсулозин, силодозин)
 - 1.3. Селективные α_2 адреноблокаторы (йохимбина гидрохлорид)
- 2. Бета-адреноблокаторы
 - 1.3.1. Неселективные β_1 , β_2 адреноблокаторы (пропранолол, тимолол, ацебутамол, соталол, пиндолол)
 - 1.3.2. Селективные β_1 адреноблокаторы (атенолол, метопролол, бетаксол, бисопролол, небиволол)
- 3. Адреноблокаторы смешанного (альфа₁, бета) действия (карведилол, лабеталол)
- 4. Симпатолитики (резерпин, октадин, бретилия тосилат)
- 5. Адренолитики центрального действия (некоторые нейролептики, транквилизаторы)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- Препараты этой группы блокируют β -адренорецепторы сердца, сосудов, бронхов, матки и других органов. Блокада β_1 -адренорецепторов проявляется уменьшением ЧСС, ослаблением силы сердечных сокращений, замедлением проводимости импульсов в миокарде, снижением секреции ренина в почках и образования внутриглазной жидкости цилиарным телом глаза. Блокада β_2 -адренорецепторов в гладких мышцах проявляется повышением тонуса бронхов, матки, периферических сосудов. β -адреноблокаторы устраняют основные метаболические эффекты катехоламинов, в результате чего тормозится распад липидов и гликогена, снижается основной обмен и температура тела.
- Наиболее важным является действие β -адреноблокаторов на сердце (входят в патогенетическую терапию ИБС, нарушений сердечного ритма, гипертонической болезни).
- Главным по значимости является β_1 -адреноблокирующая активность, которая выражается в снижении степени симпатических нервных и адреналиновых гуморальных влияний на сердце: предупреждается и устраняется тахикардия с неблагоприятным для больного сердца ростом кислородного запроса, «пожар» обмена в миокарде, нейрогенные нарушения ритма, снижается сила сердечных сокращений (может приводить к развитию медикаментозной сердечной

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- Для β -адреноблокаторов характерно 3 вида активности:
- **Специфическая конкурентная обратимая блокада β -адренорецепторов** (особенно важны селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов (метопролол, атенолол, соталол), так как именно с ними связаны основные полезные эффекты препаратов, а блок β_2 -адренорецепторов является не желательным и является причиной осложнений).
- Наличие «**внутренней активности**» для некоторых препаратов (пиндолол, ацебутамол) – то есть способности частично, слабее чем адреналин и норадреналин, но возбуждать β -адренорецепторы, что повышает безопасность их применения и уменьшает риски развития осложнений при курсовом применении.
- **Мембранстабилизирующий эффект**, подобный местным анестетикам (анаприллин, пиндолол, метопролол) и проявляющийся частичным блоком натриевых каналов в проводящей системе сердца, чувствительных нервных проводниках, ЦНС. Отмечается в высоких дозах и повышает эффективность применения β -адреноблокаторов при аритмиях.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИМПАТОЛИТИКОВ

- Обеспечивают избирательное выключение симпатической регуляции на пресинаптическом уровне, при этом постсинаптические адренорецепторы тканей не затрагиваются и полностью сохраняют свою чувствительность к циркулирующему в крови адреналину.
- Механизм симпатолитического действия различен для разных препаратов:
 - Нарушение синтеза медиатора (ложный субстрат) – **метилдофа**
 - Нарушение транспорта медиатора в везикулы и разрушение цитозольной фракции ферментом MAO – **резерпин**
 - Нарушение реаптейка медиатора из синаптической щели (блок переносчика – большой карусели) с истощением цитозольной фракции медиатора – **октадин**
 - Нарушение входа кальция при деполяризации пресинаптической терминали, блокада выделения медиатора – **бретилия тосилат**