

ЛЕКЦИЯ 3

СИНАПТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА: ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

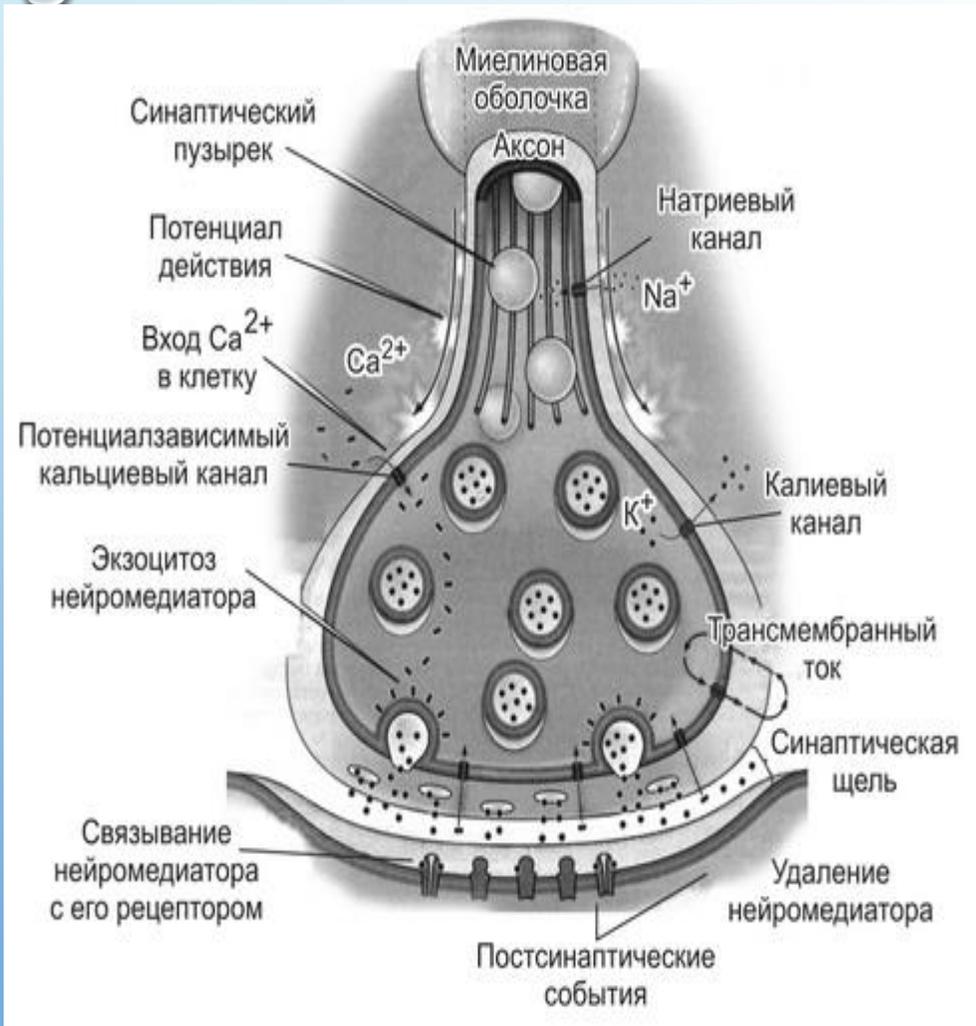
СИНАПТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

- **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 аминокислоты 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

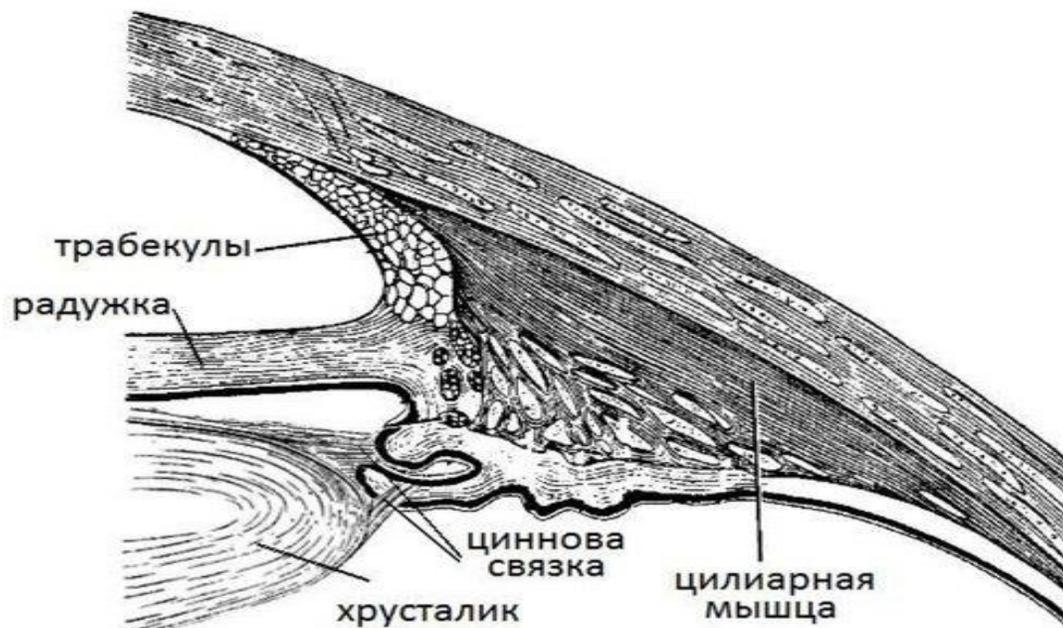
МД: возбуждает М₃-рецепторы в гладких мышцах

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.

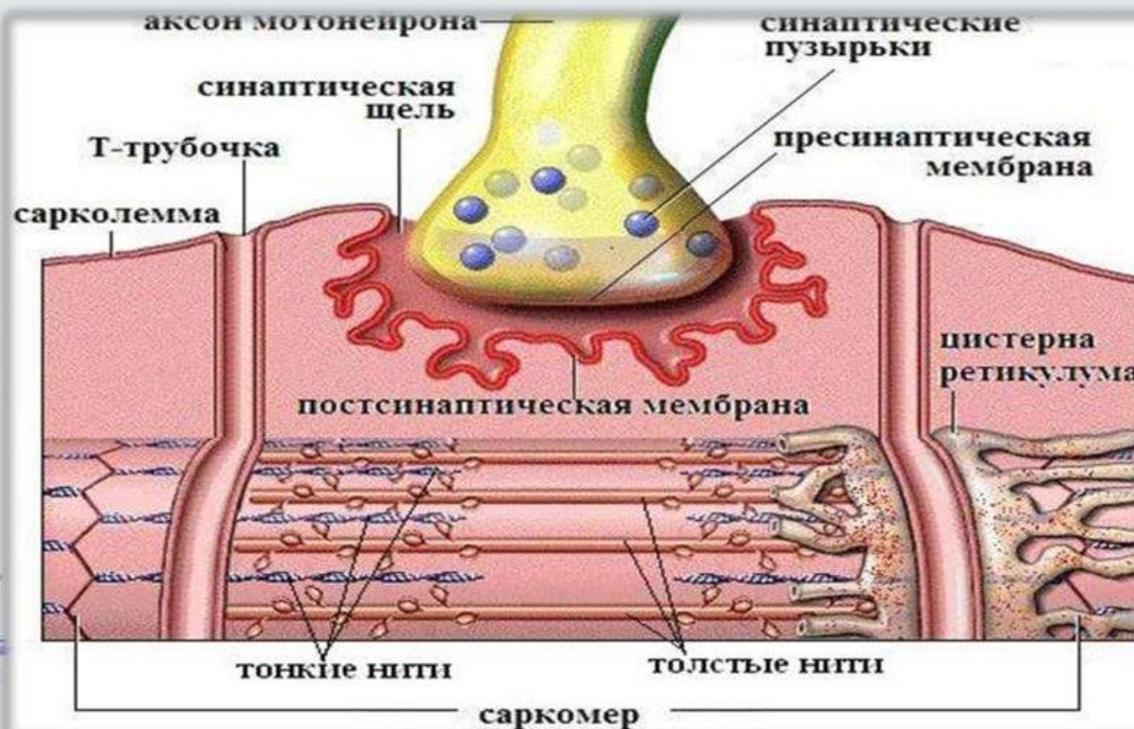
ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

- 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

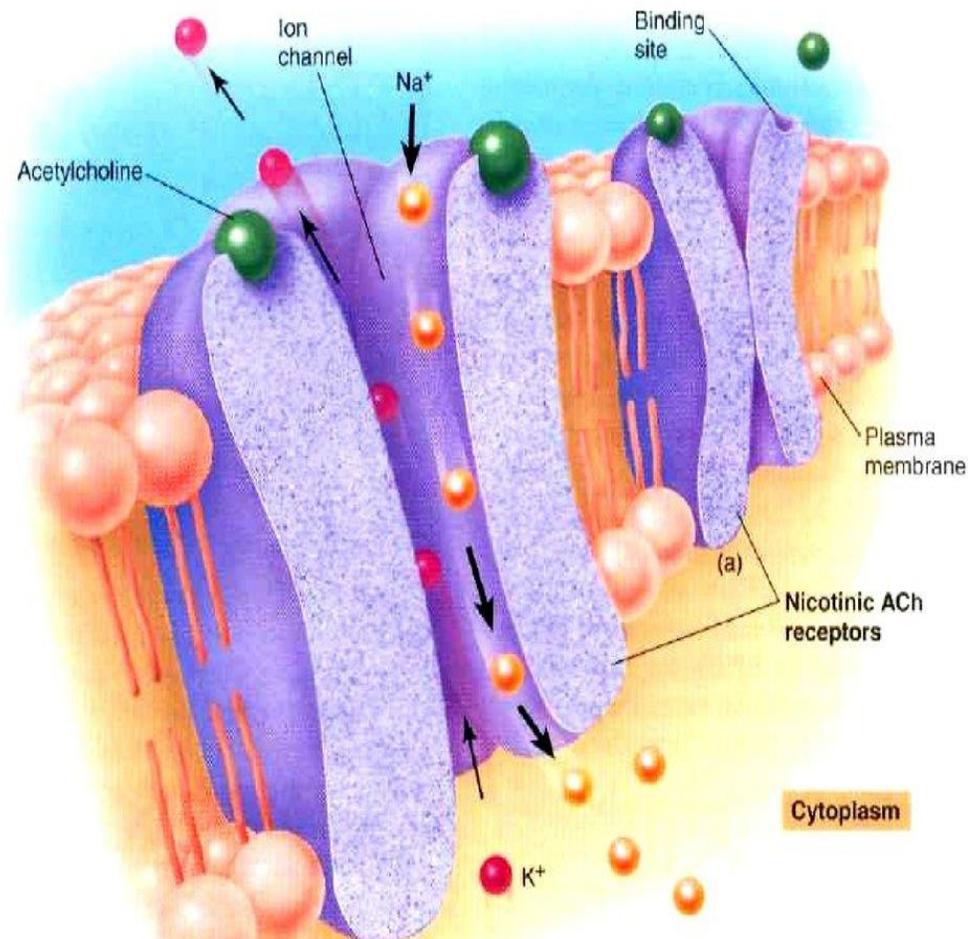
МИОРЕЛАКСАНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

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.
- **G_s**-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 - β_2 – 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**