

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**Кафедра общей и клинической фармакологии
с курсами анестезиологии и реаниматологии**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Учебно-методическое пособие
для самостоятельной работы студентов медицинских вузов
факультета подготовки специалистов
для зарубежных стран**

2-е издание, стереотипное

**Гомель
ГоГМУ
2008**

УДК 615.21
ББК 52.81
Л 43

Авторы:

И. М. Савченко, Л. И. Новогран, Т. О. Палеева, О. Л. Палковский

Рецензент:

заведующий кафедрой нормальной физиологии
Гомельского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, профессор *Э. С. Питкевич*

Лекарственные средства, регулирующие функции периферического
Л 43 **отдела нервной системы:** Учебно-методическое пособие для студентов
медвузов / *И. М. Савченко* [и др.]. — 2-е изд., стер. — Гомель: Учрежде-
ние образования «Гомельский государственный медицинский универ-
ситет», 2008. — 88 с.

ISBN 978-985-506-169-5

Кратко излагаются сведения, относящиеся к вопросам частной фармакологии. Пособие для студентов медицинских ВУЗов преследует цель помочь студентам третьего курса факультета подготовки специалистов для зарубежных стран усвоить важные разделы частной фармакологии.

Предназначено для студентов медицинских ВУЗов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 03.06.2005, протокол № 6.

УДК 615.21
ББК 52.81

ISBN 978-985-506-169-5

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2005
© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2008

«Фармакология знакомит медика с главным его оружием, что первое по универсальности лечебное воздействие — введение в организм больного лекарственных препаратов».

И.П. Павлов

ВВЕДЕНИЕ

Фармакотерапия — универсальный метод лечения большинства заболеваний. Знание фармакологии необходимо врачу любой специальности. Высокий темп развития фармакологии привел к тому, что практическая медицина обогатилась многочисленными высокоэффективными лекарственными средствами, неточность применения которых может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья пациента.

Рекомендуемая учебная литература по фармакологии сложна для восприятия и понимания материала иностранными студентами.

Данное пособие создано с целью оказать действенную помощь в усвоении наиболее сложного раздела лекарственной регуляции функций периферической нервной системы.

В процессе написания учебного пособия использован материал из монографий, учебников и справочников по общей и клинической фармакологии.

Данное пособие соответствует типовой учебной программе по этому разделу лекарственных средств. В нем систематизированы, обобщены и конкретизированы сведения по основным группам лекарственных средств, применяемых в медицинской практике. Каждая тема изложена по единому плану. Текстовые пояснения дополняют простые наглядные схемы и рисунки, которые облегчают понимание материала.

По мнению авторов, при изложении материала им удалось упростить его для понимания, не примитивизируя, что позволит иностранным студентам получить необходимые знания по данному разделу фармакологии нейротропных средств на уровне требований, предъявляемых к студенту третьего курса современного медицинского ВУЗа.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Афферентная иннервация передает информацию от периферических рецепторов в ЦНС.

Классификация:

I. Лекарственные средства, понижающие активность афферентной иннервации:

1. *Местные анестетики*: кокаин, дикаин (тетракаин), прокаин (новокаин), лидокаин (ксикаин), тримекаин (месокаин), пиромекаин, ропивакаин, прилокаин, бупивакаин (маркаин), артикаин (ультракаин), бензокаин (анестезин).

2. *Вяжущие средства*: танин, отвар коры дуба, соли металлов (алюминия, магния, висмута и др.).

3. *Обволакивающие средства*: слизи растений (семян льна), слизь из крахмала, альмагель, фосфалюгель, сукралфат.

4. *Адсорбирующие средства*: уголь активированный, тальк, полифепан.

II. Лекарственные средства, повышающие активность афферентной иннервации:

1. *Раздражающие средства*: горчичники, ментол, раствор аммиака, масло терпентинное очищенное (скипидар), камфорный спирт, перцовый пластырь, эвкалипт, бальзам «золотая звезда».

2. *Отхаркивающие средства рефлекторного типа действия*.

3. *Горечи, слабительные, желчегонные средства рефлекторного действия*.

Лекарственные средства, понижающие активность афферентной иннервации

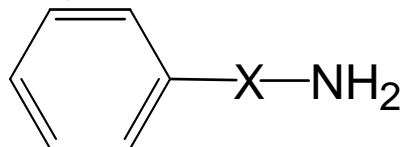
Местноанестезирующие средства

Местноанестезирующими средствами называют вещества, которые временно угнетают возбудимость нервных окончаний и проводимость по чувствительным нервным волокнам, что приводит к потере чувствительности, в первую очередь, болевой, затем температурной, вкусовой, тактильной. Это зависит от наличия и толщины миелиновой оболочки, препятствующей проникновению местного анестетика к нервному волокну. Наиболее чувствительны к местным анестетикам безмиелиновые волокна, а толстые миелиновые (тактильная чувствительность) — наименее.

Впервые обнаружил анестезирующие свойства кокаина и рекомендовал использовать его в практической медицине для местного обезболивания в 1879 году В.К. Анреп. Кокаин является алкалоидом листьев кустарника (Erithroxylon coca), произрастающего в Южной Америке. Он впервые был использован для поверхностной анестезии великим хирургом-офтальмологом Колером в 1884 году. Однако кокаин обладает сильной

токсичностью, стимулирует ЦНС, вызывает развитие зависимости и аллергические реакции, что не позволяет его использование в виде инъекций. Созданные в последующем его производные новокаин и мезокаин лишены недостатков кокаина, и их можно использовать с помощью инъекций, что позволило создать методику местной анестезии.

Молекулы большинства анестетиков содержат три основных фрагмента:



- ароматическое кольцо;
- промежуточную цепочку;
- аминогруппу.

Ароматическая структура определяет липофильность молекулы местного анестетика, промежуточная цепочка, содержащая эфирную или амидную связь, определяет стойкость и длительность эффекта, а аминогруппа определяет возможность молекулы образовывать соли с кислотами, следовательно, способность растворяться в воде (их основания в воде нерастворимы).

Классификация:

По химическому строению местные анестетики делятся на:

1. Эфиры.
2. Амиды.

К *эфирам* относятся:

- прокаин (новокаин);
- бензокаин (анестезин);
- дикаин (тетракаин);
- кокаин.

Эти вещества гидролизуются эстеразами плазмы крови, поэтому действуют более кратковременно и у них выше аллергический потенциал.

К *амидам* относятся:

- лидокаин (ксилокаин);
- тримекаин;
- пиромекаин;
- бупивакаин (маркаин);
- артикаин (ультракаин);
- прилокаин;
- ропивакаин.

Они подвергаются микросомальному метаболизму в печени. Скорость метаболизма различается между разными препаратами (в порядке убывания: прилокаин > лидокаин > бупивакаин). Амидные анестетики метаболизируются в печени значительно медленнее, что создает возможность кумуляции и развития побочных и токсических эффектов.

Механизм действия местных анестетиков

Местные анестетики являются слабыми основаниями. Для клинического применения они обычно выпускаются в виде солей, так как это улучшает растворимость и повышает стабильность растворов. Для того чтобы препарат проявил свое местноанестезирующее действие, должен произойти гидролиз соли и освобождение основания. Этот процесс протекает лишь в щелочной среде (рН тканей в обычных условиях составляет 7,35–7,4). Поэтому в воспаленных тканях местные анестетики не активны, так как в кислой среде (рН в очаге воспаления — 5–6) гидролиза солей не происходит и основания, необходимого для специфического эффекта, не освобождается. Образовавшиеся основания проникают через мембрану нервного волокна. Однако для проявления анестезирующего эффекта основание (уже внутри клетки) должно перейти в катионную ионизированную форму и связаться с рецептором в области натриевых каналов на внутренней поверхности мембраны.

Проникнув в аксон, местные анестетики блокируют Na^+ -каналы мембран и препятствуют генерации потенциала действия. В итоге блокируется проведение афферентных импульсов от рецепторов в ЦНС и развивается местная анестезия (рисунок 1).

При использовании местных анестетиков блокируется проведение импульсов по вегетативным нервам, а в больших концентрациях — по двигательным нервам.

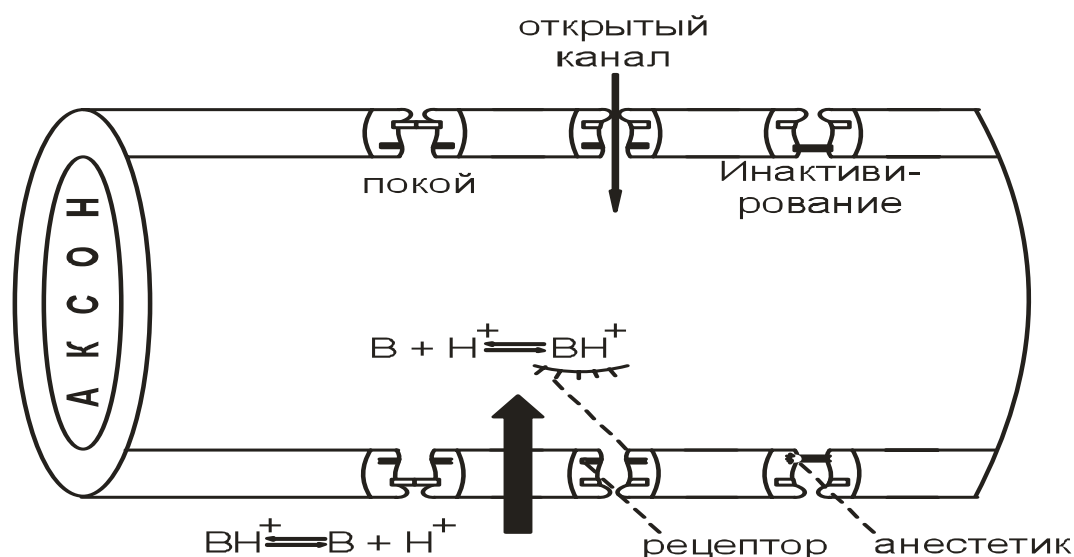


Рисунок 1 — Механизм действия местных анестетиков

В зависимости от способа применения местного анестетика различают несколько видов анестезии:

1. Поверхностная анестезия.
2. Инфильтрационная анестезия.
3. Проводниковая анестезия.

Поверхностная анестезия (терминальная, концевая) — анестетик наносится на поверхность кожи, слизистые оболочки, на раневую поверхность. Анестетик проникает вглубь ткани и нарушает функции окончаний чувствительных нервов, подавляется возбуждение рецепторов (рисунок 2).

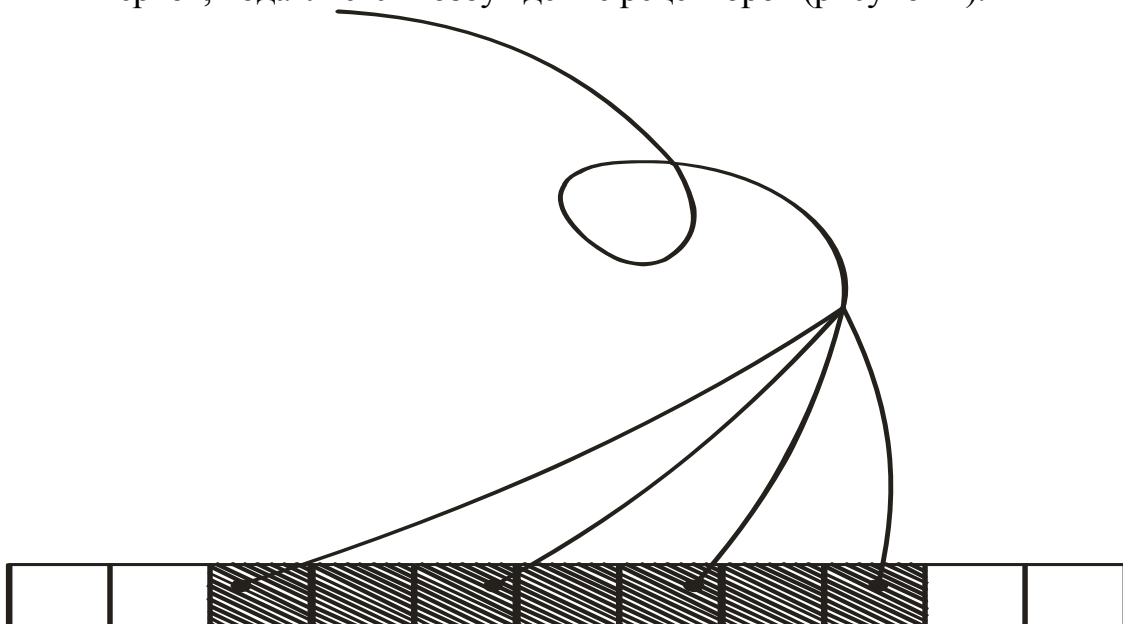


Рисунок 2 — Поверхностная анестезия

Этот метод используется для анестезии: роговицы глаза; носовых ходов — при интраназальной интубации; пищевода — при зондировании желудка; уретры — при цистоскопии; поверхности ожогов при их лечении.

Проводниковая (регионарная) анестезия.

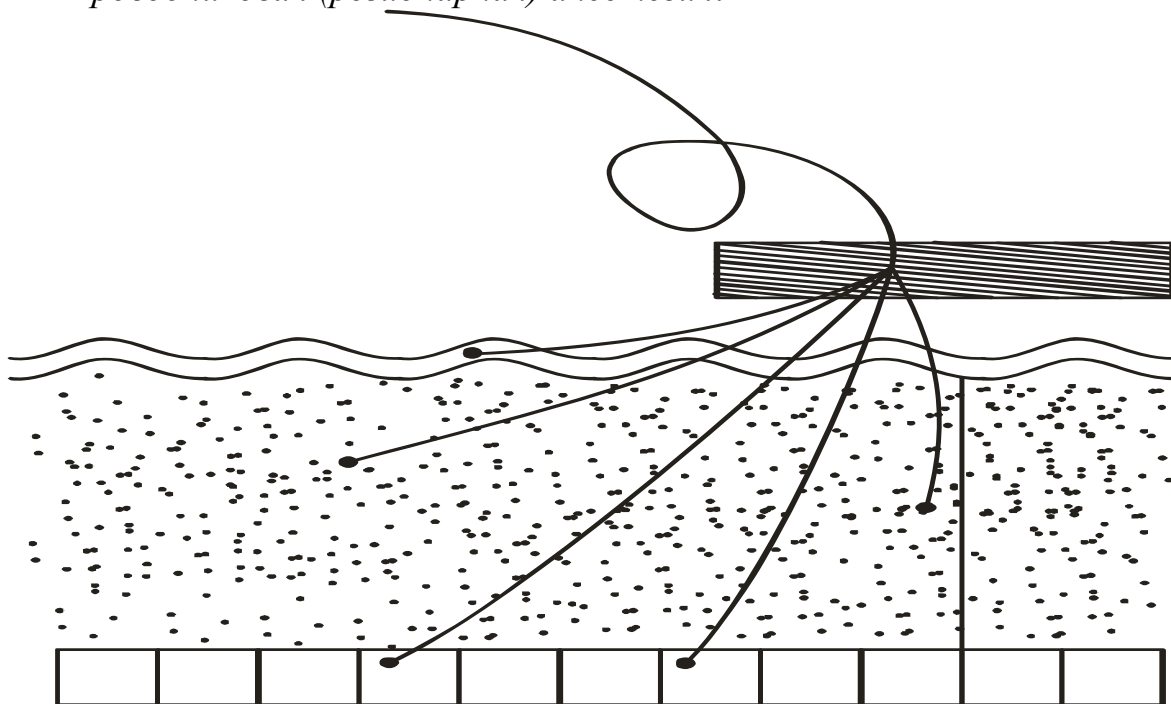


Рисунок 3 — Проводниковая анестезия

Анестетик вводят в ткани, непосредственно окружающие нервный ствол. Нарушается проведение импульса по этому нерву, чувствительность утрачивается в области, которую этот нерв иннервирует (рисунок 3). Применяется в зубной практике, при операциях на конечностях, лечении фантомных болей.

Инфильтрационная анестезия достигается послойным пропитыванием ткани раствором анестетика, начиная с кожи. При этом препарат воздействует и на нервные волокна, и на их окончания (рисунок 4).

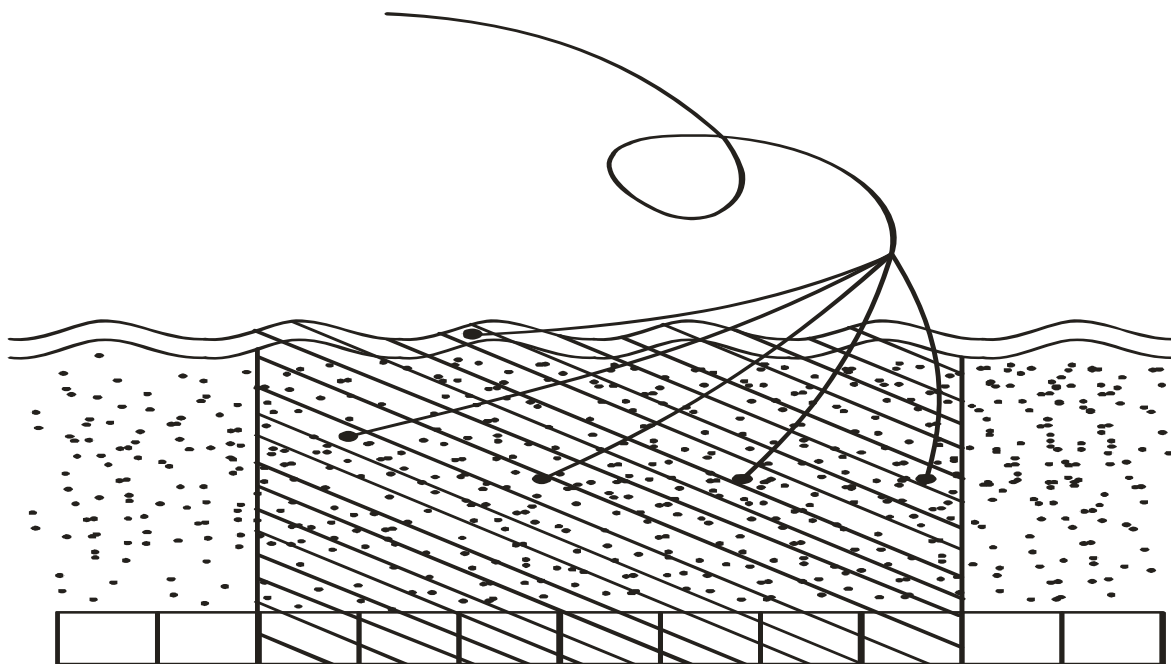


Рисунок 4 — Инфильтрационная анестезия

Применяют при поверхностных операциях, удалении ангиом, в зубной практике. Чтобы замедлить всасывание анестетика из мест введения и удлинить эффект к местным анестетикам добавляют раствор адреналина гидрохлорида (1 каплю 0,1% раствора на 2–10 мл раствора анестетика).

Спинальная анестезия — один из вариантов проводниковой анестезии. Осуществляется путем введения раствора анестетика в спинномозговой канал субарахноидально или эпидурально (рисунок 5). При этом блокируется проведение импульсов по корешкам спинного мозга. Анестезия развивается в области, иннервация которой осуществляется соответствующими корешками, используется в акушерской практике, гинекологических, урологических хирургических операциях.

В зависимости от применения местные анестетики делят на три группы:

Средства для *поверхностной* анестезии: бензокаин, дикаин, лидокаин, кокаин, прилокаин.

Средства для *инфильтрационной* и *проводниковой* анестезии: прокаин, бупивакаин, лидокаин, артикаин, прилокаин.

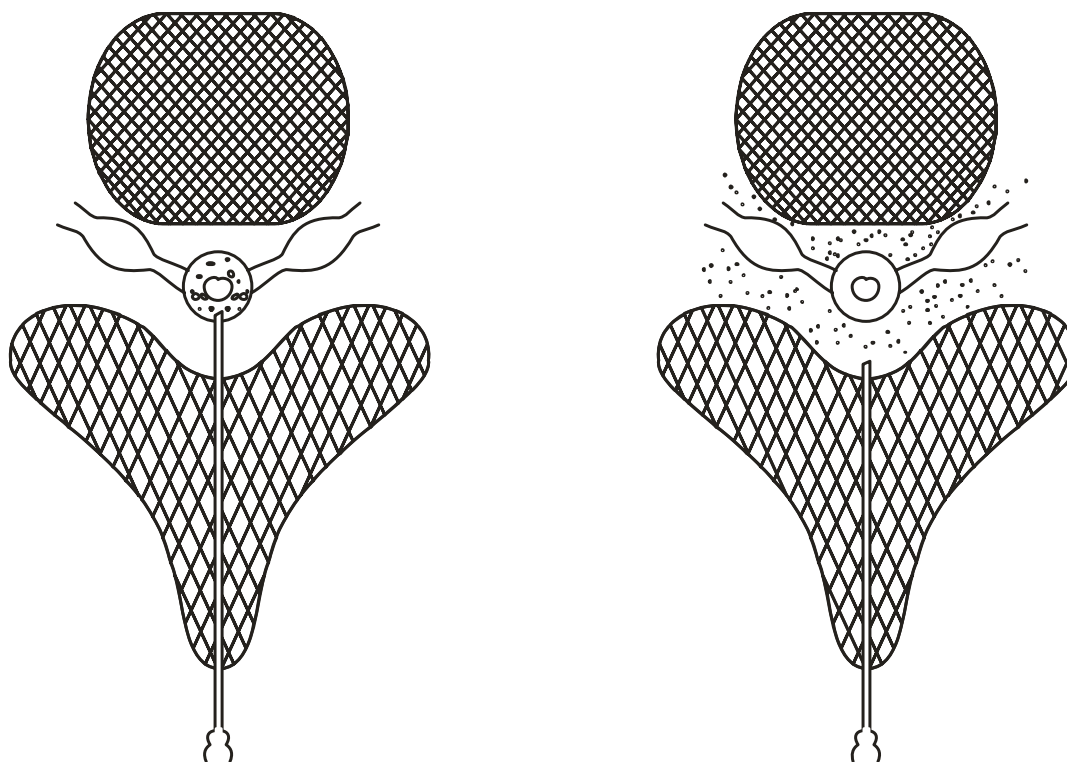
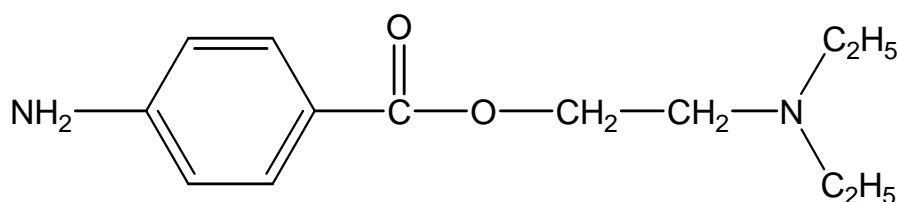


Рисунок 5 — Спинальная анестезия

Прокаин (новокаин): Procaine, syn. Novocainum



Формы выпуска:

- ампулы 0,25%, 0,5%, 1% и 2% раствора по 1; 2; 5; 10 мл;
- флаконы 0,25% раствора по 200 и 400 мл.

Является первым широко используемым местным анестетиком. Так как плохо проникает в глубину тканей, для поверхностной анестезии используют редко, только в высоких концентрациях. Для инфильтрационной анестезии используют в виде 0,25 или 0,5% раствора. Количество вводимого новокаина не должно превышать 200 мл 0,5% раствора или 400 мл 0,25% раствора за 1 час из-за развития резорбтивного эффекта. Обеспечивает продолжительность действия около 30–60 минут. Для удлинения эффекта добавляют адреналин (1 капля 0,1% раствора на 10 мл), который суживает сосуды в месте инфильтрации и уменьшает всасывание новокаина.

При всасывании или непосредственном введении новокаина в кровь развиваются эффекты резорбтивного действия:

- подавляет автоматизм, возбудимость и проводимость миокарда (антиаритмическое действие);

- угнетает ЦНС;
- подавляет высвобождение ацетилхолина из окончаний холинергических нервов; развивается ганглиоблокирующий эффект: снижается АД, тонус гладкомышечных клеток, поэтому уменьшаются спазмы мускулатуры внутренних органов;
- подавляет функции нисходящего тормозного отдела ретикулярной формации, и могут возникнуть судороги (в больших дозах);
- обладает противосульфаниламидным эффектом, т.к. при гидролизе образуется ПАБК, которая является конкурентным антагонистом сульфаниламидных препаратов.

Показания к назначению:

1. Инфильтрационная анестезия.
2. Болевой синдром при язвенной болезни.
3. Мерцательная аритмия.

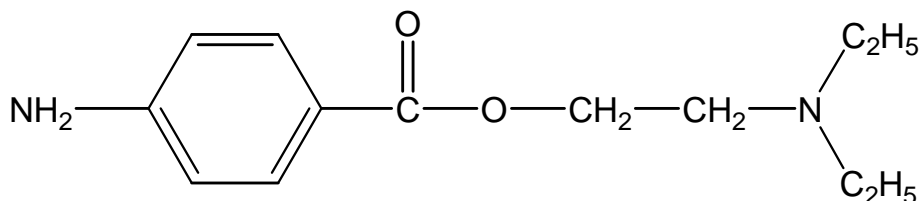
Побочные эффекты:

1. Аллергические реакции.
2. Артериальная гипотензия.
3. Головокружение, слабость.

Противопоказания:

1. Гиперчувствительность к новокаину.

Бензокаин (анестезин): Benzocaine, syn. Anaesthesinum.



Формы выпуска:

- таблетки по 0,3;
- мазь 5% — 10 г.

Входит в состав комбинированных препаратов:

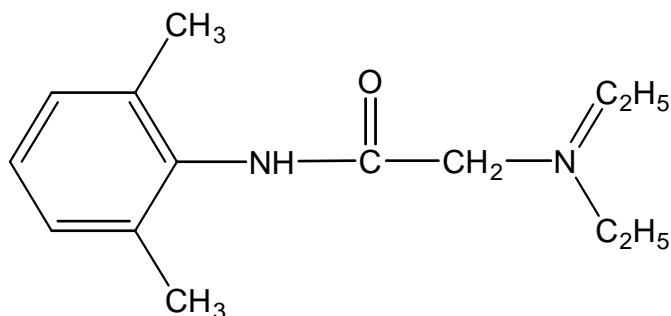
Альмагель-А — антацидное средство; свечи «Анестезол»; таблетки «Белластезин»; аэрозоль «Ампровизоль».

Плохо растворим в воде, поэтому применяется только для терминальной анестезии. Единственный местный анестетик, который действует снаружи мембраны нервного волокна, обладает противозудным действием.

Показания к назначению:

1. Обезболивание раневой и язвенной поверхности.
2. Заболевания кожи, сопровождающиеся зудом.
3. Боли в желудке.
4. Трещины, зуд прямой кишки.

Лидокаин (ксилокаин): Lidocaine, syn. Xylocaine.



Формы выпуска:

- ампулы 1% раствор — 10 и 20 мл, 2% — 2 и 10 мл; 10% — 2 мл;
- флаконы 1 и 2% раствор по 50 и 100 мл для внутривенного введения;
- аэрозоль для местного применения.

Относится к амидной группе анестетиков.

Хорошо проникает в ткани, обладает высокой активностью, в 2 раза превосходит новокаин, медленно гидролизуется и поэтому действует в 2 раза дольше новокаина (1,5–3 часа).

Обладает очень ценным антиаритмическим действием, подавляет автоматизм и укорачивает эффективный рефрактерный период, поэтому используется для профилактики фибрилляции сердца у больных инфарктом миокарда.

Используется при всех видах местной анестезии:

- для инфильтрационной анестезии используется 0,5% раствор;
- для проводниковой и перидуральной — 2% раствор.

Разовая доза не должна превышать 500 мг.

Показания к назначению:

1. Все виды местной анестезии.
2. Сердечные аритмии.

Побочные эффекты:

1. Сонливость.
2. Беспокойство.
3. Артериальная гипотензия.

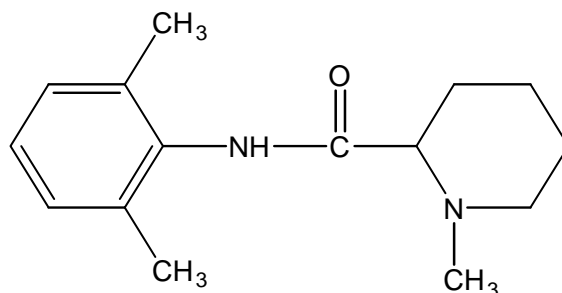
Противопоказания:

1. Гиперчувствительность к лидокаину.
2. Атриовентрикулярная блокада.
3. Печеночная недостаточность (т.к. метаболизируется в печени).

Прилокаин: Prilocaine.

Применяется для поверхностной, инфильтрационной анестезии. По анестезирующей активности близок к лидокаину.

Бупивакаин (маркаин): Bupivacaine, syn. Marcaine.



Формы выпуска:

— ампулы 0,5% раствор 4 мл;

— флаконы 0,25% и 0,5% раствор по 20 мл.

Уникальный по длительности действия местный анестетик. Местная анестезия развивается через 2–20 минут и длится от 6 до 12 и более часов.

Показания к назначению:

1. Для различных видов местной анестезии.

Побочные эффекты:

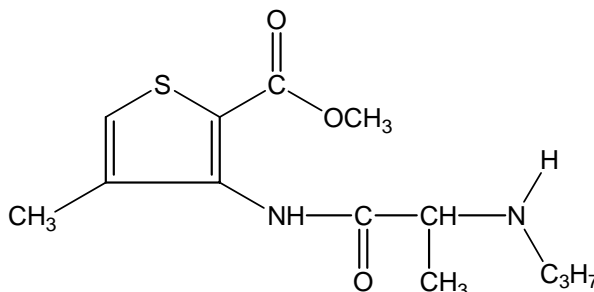
1. Угнетение функций дыхательного, сосудодвигательного центра, функций сердца.

2. Тремор конечностей, судороги.

Противопоказания:

1. Гиперчувствительность.

Артикаин (ультракаин): Articaine, syn. Ultracaine.



Формы выпуска:

— ампулы 1% и 2% раствора по 5 и 20 мл.

Особенности препарата:

1. Оказывает быстрое и относительно длительное местноанестезирующее действие.

2. Его токсичность в два раза ниже токсичности лидокаина.

3. Он обладает высокой способностью проникать в костную и соединительную ткань.

4. Ультракаин не нарушает работу сердца и является оптимальным препаратом для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, беременных и детей.

5. Ампулы ультракаина в наименьшей степени содержат добавки, способные вызвать аллергическую реакцию у больного.

Положительные качества ультракаина объясняются его низкой жирорастворимостью и высокой степенью связываемости с белками плазмы, что позволяет удержать 95% ультракаина в циркулирующем русле в связанном фармакологически неактивном виде.

В стоматологии в основном применяют ультракаин D-C, который представляет собой водный раствор артикаина гидрохлорида с добавлением эпинефрина (адреналина).

Показания к назначению:

1. Инфильтрационная и проводниковая анестезия в стоматологии и акушерстве.

Побочные эффекты:

1. Головная боль.
2. Подергивание мышц.
3. Нарушения зрения.

Противопоказания:

1. Гиперчувствительность.

Ропивакаина гидрохлорид (наропин): местный анестетик, который по сравнению с бупивакаином обладает менее выраженным кардиотоксическим действием. Препарат применяют для получения проводниковой (эпидуральной) анестезии при кесаревом сечении и других хирургических вмешательствах, а также при выраженном болевом синдроме в послеоперационном периоде.

Меновазин: Menovasinum.

Комбинированный препарат, содержащий:

- анестезина 1 г;
- новокаина 1 г;
- ментола 2,5 г;
- спирта этилового до 100 г.

Оказывает местное обезболивающее и противозудное действие.

Показания к назначению:

1. Невралгии.
2. Дерматозы.
3. Артралгии и другие заболевания в виде растираний (2–3 раза в день).

Побочные эффекты:

1. Головокружение.
2. Слабость.
3. Снижение АД.

Вяжущие средства

К этой группе относят вещества, осаждающие белки секретов, экссудатов и поверхностных слоев кожи и слизистых и, таким образом, создающие на поверхностях пленку, предотвращающую воздействие раздражителей на чувствительные рецепторы (рисунок 6).

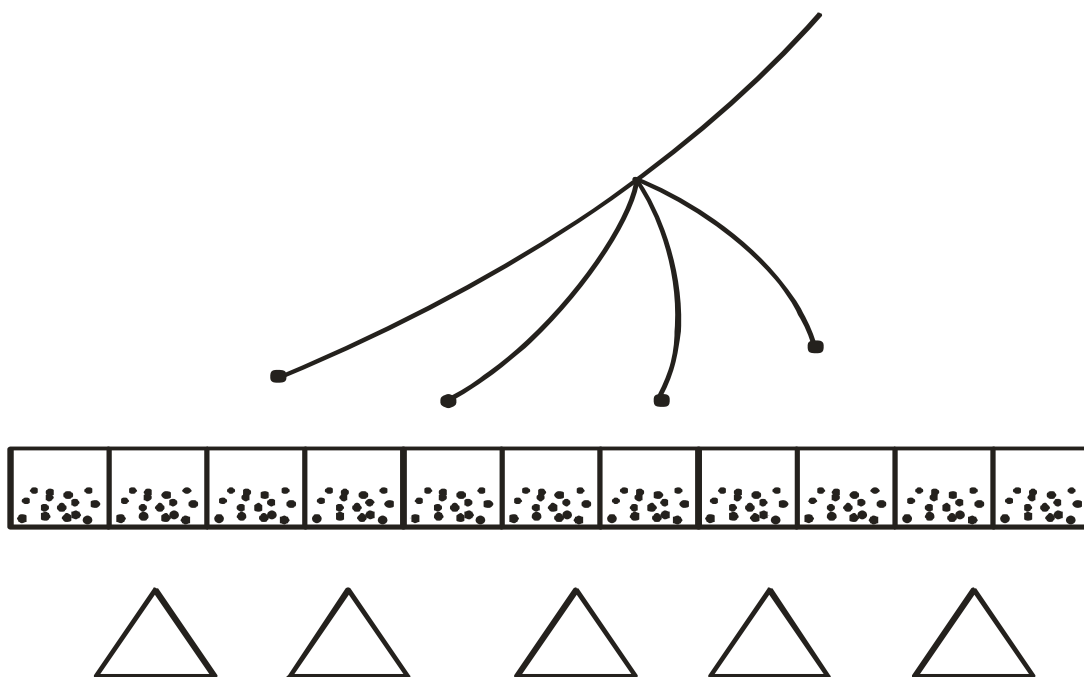


Рисунок 6 — Механизм действия вяжущих средств

Танин: *Taninum* — галлодубильная кислота из чернильных орешков (наростов малоазиатского дуба).

Формы выпуска:

- 1–2% растворы для обработки слизистых оболочек;
- 5–10% растворы для обработки ожогов, трещин и пролежней;
- 0,5% раствор для промывания желудка.

Танин образует с белками соединения, в результате чего белки коагулируют. Образуется пленка, защищающая рецепторы от раздражения. Кроме того, образует комплексы с солями металлов и алкалоидами, что может быть использовано при отравлениях для уменьшения всасывания этих агентов.

Показания к назначению:

1. Воспалительные процессы в полости рта, носа, зева, гортани.
2. Ожоги, язвы, трещины, пролежни.
3. Пероральные отравления солями тяжелых металлов и алкалоидами.

Отвар коры дуба: *Dec. corticis Quercus* 20,0–200 мл.

В отваре содержатся дубильные вещества и танин.

Показания к назначению:

1. Воспалительные процессы в полости рта, глотки, гортани (гингивиты, стоматиты и др.)

Нитрат висмута основной: *Bismuthi subnitras*

Формы выпуска:

- порошки;
- таблетки по 0,25 и 0,5;
- мазь 10%.

Оказывает местное вяжущее, противовоспалительное и антацидное действие. Входит в состав комбинированных препаратов «Викалин», «Викаир», «Алцид», «Ротер» и др.

Показания к назначению:

1. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Обволакивающие средства

Обволакивающие средства покрывают слизистые оболочки и препятствуют раздражению окончаний чувствительных нервов (рисунок 7).

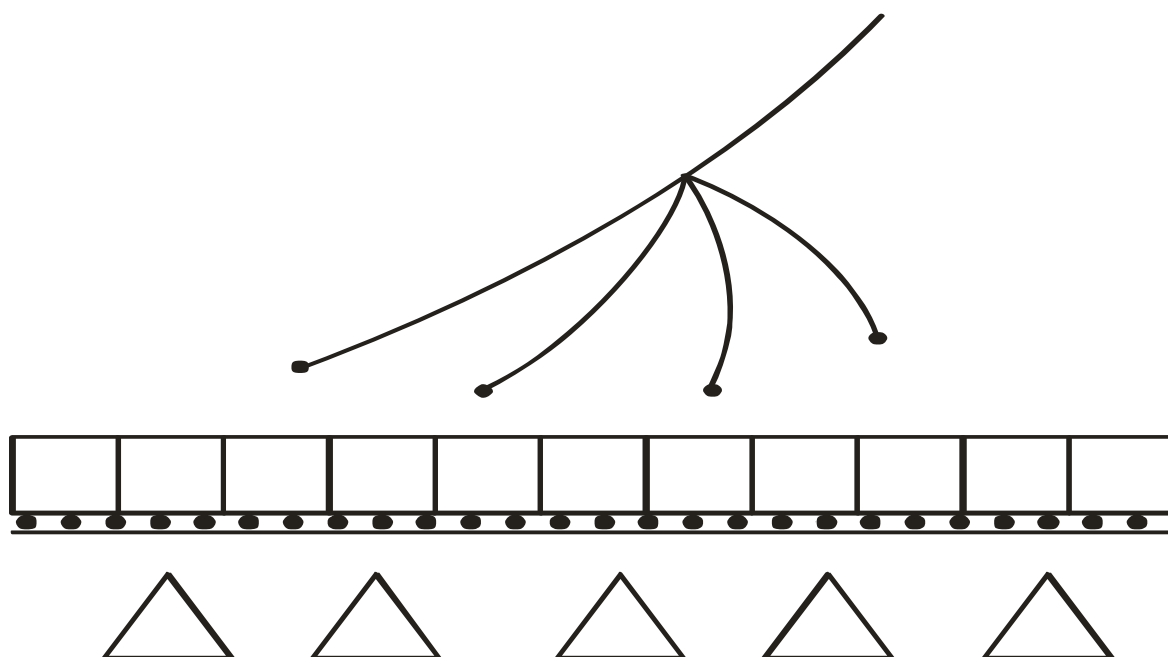


Рисунок 7 — Механизм действия обволакивающих средств

Слизь из крахмала: Mucilago Amyli

Заваривают 1 часть крахмала в 30 частях горячей воды.

Показания к назначению:

1. Желудочно-кишечные расстройства (замедляет всасывание токсинов).

Альмагель: Almagel

Формы выпуска:

— флаконы по 170 мл.

Это комбинированный препарат, содержащий гидроксид алюминия, оксид магния и Д-сорбит. Альмагель оказывает обволакивающее, адсорбирующее и антацидное действие. Имеется препарат Альмагель-А, в состав которого, помимо указанных компонентов, входит анестезин.

Показания к назначению:

1. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
2. Острые и хронические гиперацидные гастриты.
3. Эзофагит.

Адсорбирующие средства

Адсорбируют на своей поверхности различные химические соединения, поэтому при нанесении на поврежденные участки кожи и слизистых уменьшается зуд и болевые ощущения (рисунок 8). При пероральном приеме связывают, уменьшают всасывание и ускоряют выведение из ЖКТ микробных токсинов, ядовитых веществ и газов.

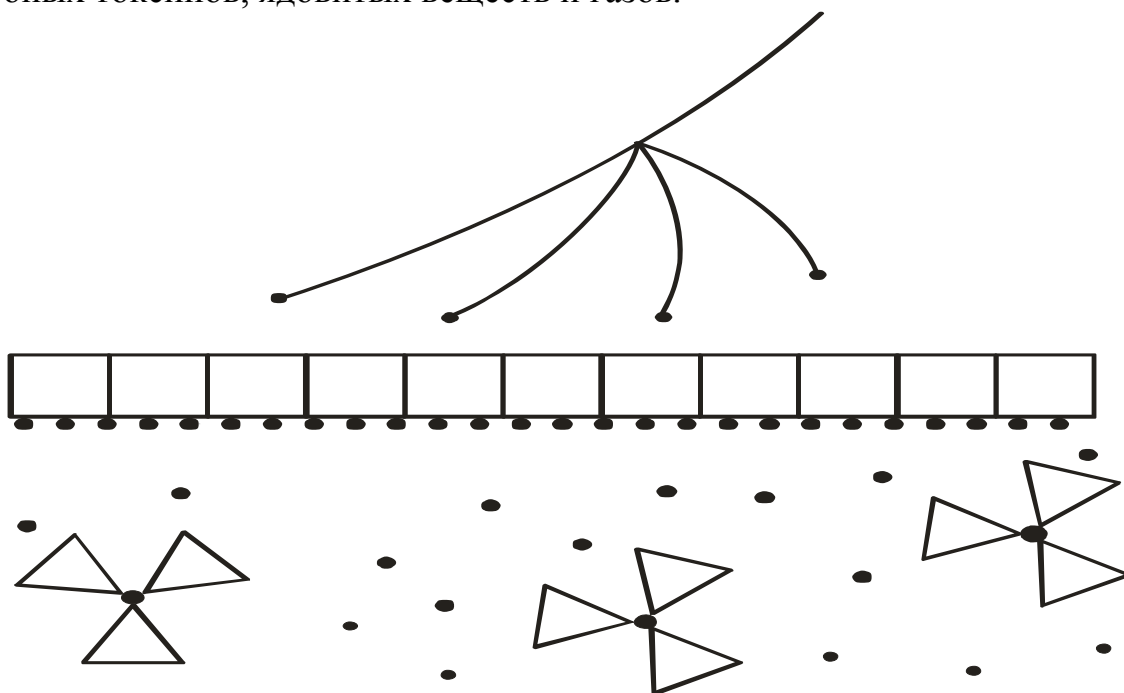


Рисунок 8 — Механизм действия адсорбирующих средств

Уголь активированный: Carbo activatus

Формы выпуска:

— таблетки по 0,5 и 0,25.

Сырьем для производства активированного угля является каменный уголь, растительные материалы (древесный уголь, торф, древесные опилки, скорлупа орехов). Обладает большой поверхностной активностью, способен адсорбировать газы, алкалоиды, токсины и др.

Показания к назначению:

1. Диспепсия, метеоризм.
2. Пищевые интоксикации.
3. Отравления алкалоидами и солями тяжелых металлов.

Побочные эффекты:

1. Запор или понос.
2. Обеднение организма витаминами, жирами, белками.
3. Окрашивание стула в черный цвет.

Противопоказания:

1. Язвенные поражения ЖКТ.
2. Желудочные кровотечения.

Тальк: Talcum

Силикат магния. Обладает адсорбирующим и обволакивающим действием. Очень мелкий порошок, почти не растворим в воде и других растворителях. Применяют для присыпок (при заболеваниях кожи), а также для приготовления паст и таблеток.

Полифепан: Polypheraпum.

Формы выпуска:

— таблетки по 0,4.

Представляет собой продукт переработки лигнина, не убивает микробы, но активно их адсорбирует вместе с токсинами из ЖКТ.

Показания к назначению:

1. Диарея (инфекционная).
2. Метеоризм.

Противопоказания:

1. Гиперацидный гастрит.
2. Заболевания, сопровождающиеся нарушением углеводного обмена.

Лекарственные средства, повышающие активность афферентной иннервации

Раздражающие средства

Это препараты, возбуждающие окончания чувствительных нервных волокон и вызывающие рефлекторные и местные эффекты, улучшение кровоснабжения и трофики тканей, ослабление болей.

В качестве раздражающих средств используются:

1. Препараты, содержащие эфирные масла, из листа мяты перечной (действующим началом является ментол), листа эвкалипта (эвкалиптовое масло входит в состав препаратов «Ингалипт», «Пектусин»), семян горчицы и др.

2. Препараты, содержащие яды пчел (апизартрон, апифор) и яды змей (випраксин, випросал).

3. Синтетические препараты: хлороформ, нашатырный спирт.

Раздражающие средства применяют наружно, чаще в виде растираний. Они оказывают неспецифическое возбуждающее действие на заложенные в коже нервные окончания (рецепторы), избирательно реагирующие на определенные виды раздражений. Раздражение этих рецепторов приводит к определенным рефлекторным сдвигам. Кроме воздействия на рецепторы, эти средства вызывают локальное освобождение биологически активных веществ — аутокоидов: кининов, гистамина, простагландинов и др. Последние оказывают местное сосудорасширяющее действие, которое сопровождается гиперемией и улучшением питания тканей.

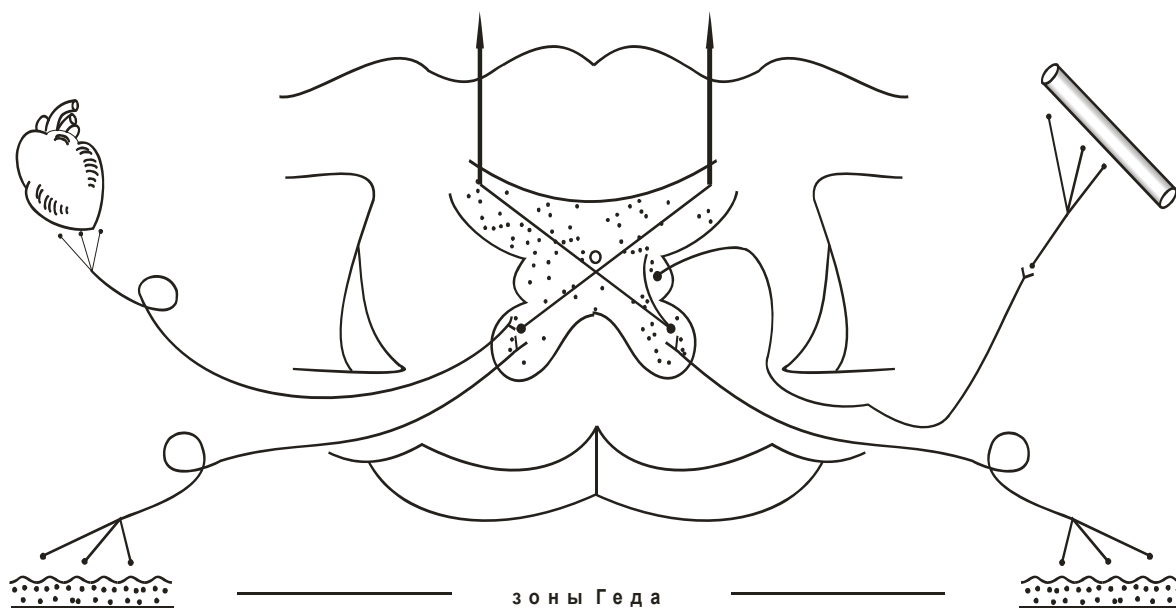


Рисунок 9 — Механизм действия раздражающих средств

Горчичники: Charta Sinapis

Представляют собой листы бумаги, покрытые тонким слоем обезжиренной горчицы. При смачивании теплой водой гликозид синигрин, содержащийся в горчичном порошке, под воздействием фермента мирозина расщепляется. Выделяется вещество аллилизотиоцианат (горчичное эфирное масло). В смоченном виде горчичники накладывают на кожу и аллилизотиоцианат диффундирует в ткани и там возбуждает окончания чувствительных нервов.

Горчичники оказывают трофическое и отвлекающее действие (рисунок 9).

Отвлекающий эффект проявляется снижением ощущения боли, обусловленной патологическим процессом. Для каждого органа существуют участки кожи, которые получают афферентную иннервацию из сегментов спинного мозга, из которых получают афферентную иннервацию и внутренние органы (зоны Геда). Импульсы, поступающие из органов и из зоны Геда, передаются по одним и тем же проводникам. Горчичники накладывают на зону Геда. Образующийся аллилизотиоцианат диффундирует в глубь лежащие слои кожи и возбуждает окончания чувствительных нервов. Образуется потенциал действия и в виде нервного импульса поступает в определенный сегмент спинного мозга и там интерферирует с импульсами, поступающими от патологического органа. Два потока импульсов взаимно ослабляют друг друга. Блокируется их проведение в вышележащие отделы ЦНС и ослабляется формирование ощущения боли. Развивается отвлекающий эффект.

Трофическое действие заключается в том, что импульсы от вставочных нейронов поступают к нейронам боковых рогов сегментов спинного мозга и оттуда к сосудам. Расширяются сосуды кожи в зоне Геда и расширяются сосуды внутренних органов. Улучшается доставка крови и трофика.

Показания к назначению:

1. Заболевания органов дыхания (фарингит, ларингит, трахеит).
2. Заболевания суставов (артралгии).
3. Стенокардия.
4. Невралгии и миалгии.

Масло терпентинное очищенное: Oleum Terebenthine rectificatum.

Формы выпуска:

- флаконы по 50 мл;
- мазь скипидарная 50,0;
- линимент скипидарный сложный 80 мл.

Терпентинное масло (скипидар) получают при перегонке водяным паром бальзама терпентина, получаемого из надрезов коры сосны. Основная составная часть — пинен. Он легко проникает через эпидермис неповрежденной кожи и, возбуждая чувствительные рецепторы, вызывает трофический и отвлекающий эффект.

Показания к назначению:

1. Невралгии.
2. Миозиты.
3. Артралгии.
4. Заболевания органов дыхания.

Ментол: Mentholum.

Формы выпуска:

- 1–2% масляный раствор (капли для носа, для ингаляций);
- 2% спиртовой раствор (для растираний).

Получают из мятного масла синтетическим путем. Входит в состав препаратов «Валидол», «Корвалол», «Меновазин», «Пектусин», при втирании в кожу и нанесении на слизистые оболочки ментол вызывает раздражение нервных окончаний и вызывает развитие отвлекающего и трофического эффектов.

Показания к назначению:

1. Миалгии, невралгии.
2. Артралгии.
3. Стенокардия.

Камфорный спирт: Spiritus Camphoratus.

Состоит из камфоры, воды и спирта. Применяют наружно для растираний и предупреждения пролежней.

Раствор аммиака (нашатырный спирт): Solutio Ammonii caustici.

Формы выпуска:

- ампулы 10% раствор — 1 мл.

При вдыхании рефлекторно оказывает возбуждающее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры. Обладает также противомикробным действием, поэтому его применяют для обработки рук.

Показания к назначению:

1. Обморочные состояния.
2. Алкогольное опьянение (внутри 5–10 капель на 0,5 стакана воды).
3. Хирургическая практика для мытья рук.

Бальзам «Золотая звезда»: Balsamum «Stella auraria».

Содержит масла: гвоздичное, эвкалиптовое, мятное, корицы.

Показания к назначению:

1. Респираторные заболевания, грипп (растворить небольшое количество бальзама в горячей воде и применять в виде ингаляций).

2. Головная боль (втирать в лобной, височной, затылочной областях).

Отхаркивающие средства рефлекторного действия, горечи, слабительные и желчегонные средства рефлекторного действия будут рассмотрены в разделе средств, влияющих на функции исполнительных органов и систем.

Таблица 1 — Список препаратов для рецептурных упражнений

Название препарата, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска (состав), количество препарата в упаковке	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Прокаин (новокаин) Procaine (Novocainum)	Амп. 0,25%, 0,5% раствор Амп. 1 и 2% раствор по 1; 2; 5; 10 мл; Флаконы 0,25% раствор — 200 и 400 мл.	В вену 5–15 мл (медленно) Инъекции по ходу нерва (проводниковая анестезия) Послойно пропитывать ткани инъекционным способом
Лидокаин (ксилокаин) Lidocaine (Xylocaine)	Амп. 1% раствора — 10 и 20 мл; 2% раствора — 2 и 10 мл; 10% раствор — 2 мл; Флаконы 1 и 2% раствор по 50 и 100 мл Аэрозоль	В вену капельно 0,05–0,1 грамм на изотоническом растворе NaCl В мышцу по 2–4 мл каждые 3–4 часа Послойно пропитывать ткани инъекционным способом, инъекции по ходу нерва, субарахноидально по 3–5 мл Местно на слизистые
Артикаин (ультракаин) Articaine (Ultracaine)	Амп. 1; 2% раствор по 5 и 20 мл	Для инфильтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии
Нитрат висмута основной Bismuthi subnitras	Таблетки по 0,25 и 0,5 Мазь 10%	Внутрь по 1 таблетке 3–4 раза в сутки за 30 минут до еды Наносить на поврежденные участки кожи
Уголь активированный Carbo activatus	Таблетки по 0,5 и 0,25	Внутрь по 1,0–2,0 г 3–4 раза в день (при метеоризме); 20,0–30,0 г на 10–15 л воды для промывания желудка (при отравлениях)
Танин Taninum	2% раствор 5–10% раствор 0,5% раствор	Обрабатывать слизистые оболочки Обрабатывать ожоги, трещины, пролежни Промывать желудок
Альмагель Almagel	Флаконы по 170 мл	По 1 мерной ложке 4 раза в день за 30 минут до еды и перед сном
Раствор аммиака (нашатырный спирт) Solutio Ammonii caustici	Амп. 10% раствор — 1 мл	На вату или марлю для вдыхания
Масло терпентинное очищенное (скипидар) Oleum Terebenthine rectificatum	Флаконы по 50 мл Мазь скипидарная 50,0 Линимент скипидарный сложный 80 мл	Ингаляционно 10–15 капель на стакан горячей воды Растирать болезненные участки кожи
Ментол Mentholum	1–2% масляный раствор 2% спиртовой раствор	Ингаляционно 15–20 капель на стакан воды, в нос по 2 капли Растирать болезненные участки кожи

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Это один из сложных и важных разделов фармакологии, т.к. механизм действия большинства лекарственных средств, так или иначе, связан с влиянием на вегетативные отделы нервной системы. Для понимания этого раздела необходимо знание анатомии человека, нормальной физиологии, биохимии.

С помощью лекарственных веществ можно воздействовать на передачу нервного импульса на разных уровнях ЦНС, а также в ее периферическом звене. В связи со сказанным, различают вещества, действующие на ЦНС и вещества, действующие на функции периферической нервной системы.

Периферическая нервная система состоит из двух отделов:

- афферентного (чувствительного);
- эфферентного (двигательного).

По афферентному (центростремителъному) нервному проводнику импульсы поступают от исполнительных органов в ЦНС. По эфферентным (центробежным) нервным проводникам от ЦНС к внутренним органам, мышцам, коже. Исходя из того, функции какого из отделов периферического звена изменяют вещества, их делят на две группы:

1. Вещества, действующие на афферентную иннервацию.
2. Вещества, действующие на эфферентную иннервацию.

Эфферентные нервы делятся на:

1. Соматические.
2. Вегетативные.

- парасимпатические;
- симпатические.

Соматические проводники однонейронные состоят из аксона одного нейрона. Импульсы, идущие по ним, регулируют работу скелетных мышц.

Вегетативные нервные волокна состоят из двух нейронов: преганглионарного и постганглионарного, т.е. импульсы, идущие по данным проводникам, прерываются в ганглиях. Вегетативные проводники регулируют функции внутренних органов.

Различают симпатические и парасимпатические нервные проводники.

Анатомически отличаются:

1. По месту выхода из ЦНС. Парасимпатические выходят из краниального и крестцового отдела ЦНС, симпатические — из торакального отдела ЦНС. Парасимпатический — преганглионарный нейрон длинный, постганглионарный короткий. Ганглии расположены вблизи или в стенке иннервируемого органа. Симпатический проводник — преганглионарные волокна короче постганглионарных. Ганглии расположены паравертебрально, т. е. вблизи ЦНС.

Физиологически различаются по медиации и рецепции. Медиатором — передатчиком нервного импульса — в парасимпатическом нервном волокне является ацетилхолин (АХ), нервы называются холинергическими. В симпатическом волокне медиатором является норадреналин (НА), нервы называются адренергическими (таблица 2).

Таблица 2 — Реакция органов на стимуляцию вегетативных нервов

Орган, функция	Парасимпатическая НС	Симпатическая НС
Сердце: частота	снижается до остановки (M_2)	повышается (β_1)
сила сокращений	уменьшается (M_2)	повышается (β_1)
проводимость	замедляется до атриовентрикулярного блока (M_2)	улучшается (β_1)
Сосуды: сердца	—	расширение (β_2 , через аденозин)
скелетной мускулатуры	—	расширение (β_2)
кожи, слизистых, внутренних органов	расширение (M_3)	сужение (α_1, α_2)
Бронхи: тонус гладких мышц	повышается до бронхоспазма (M_3)	снижается (β_2)
секреция желез	повышается (M_3)	снижается (β_2)
ЖКТ: перистальтика	повышается (M_3)	снижается
тонус сфинктеров	снижается	повышается (α_1)
секреция желез желудка	повышается (M_3, M_1)	снижается (α_1)
Желчный пузырь и желчные протоки	сокращаются (M_3)	расслабляются (β_2)
Мочевой пузырь стенка	сокращение (M_3)	расслабление (β_2)
сфинктер	расслабление	сокращение (α_1)
Слюнные железы	усиление секреции (жидкая слюна) (M_3)	усиление секреции (густая слюна) (β_2)
Потовые железы	усиление секреции (M_3) (симпатическая иннервация)	усиление секреции (α_1)
Глаз: радиальная мышца	—	сокращение (расширение зрачка) (α_1)
круговая мышца	сокращение (сужение зрачка) (M_3)	—
Миометрий	сокращение (M_3 , зависит от гормонального фона)	сокращение (α_1) расслабление (β_2)

Так меняются функции основных органов и тонус сосудов. Но наиболее важными являются события, происходящие в местах контакта нервных клеток с другими клетками, потому что лекарственные вещества действуют не на нервные проводники, а на места контакта, называемые синапсами. Различают холин- и адренергические синапсы в зависимости от медиатора.

Синапс — функциональный контакт между нейронами или между нейроном и эффекторной клеткой. В синапсе различают пресинаптическую мембрану, синаптическую щель и постсинаптическую мембрану.

На мембранах имеются рецепторы — встроенные макромолекулы белковой природы, способные за счет функциональных групп активного («узнающего») центра обратимо взаимодействовать с медиаторами или их аналогами, что вызывает цепь электрических или энзимологических процессов, изменяющих функции клеток.

Средства, влияющие на передачу возбуждения в холинергических синапсах

В 1914 году Дейл обнаружил, что АХ по-разному действует в различных синапсах: в одних он действовал как мускарин (яд, содержащийся в мухоморе), в других — как никотин в малых дозах (яд, содержащийся в табаке). В 1946 году С.В. Аничков предложил делить холинореактивные системы на мускарич чувствительные и никотиновые. Вещества, стимулирующие М-холинорецепторы, т.е. оказывающие на них ацетилхолиноподобное действие, стали называть М-холиномиметиками, а препятствующие взаимодействию с М-холинорецепторами — М-холиноблокаторами. Выделяют три подтипа М-холинорецепторов (рисунок 10):

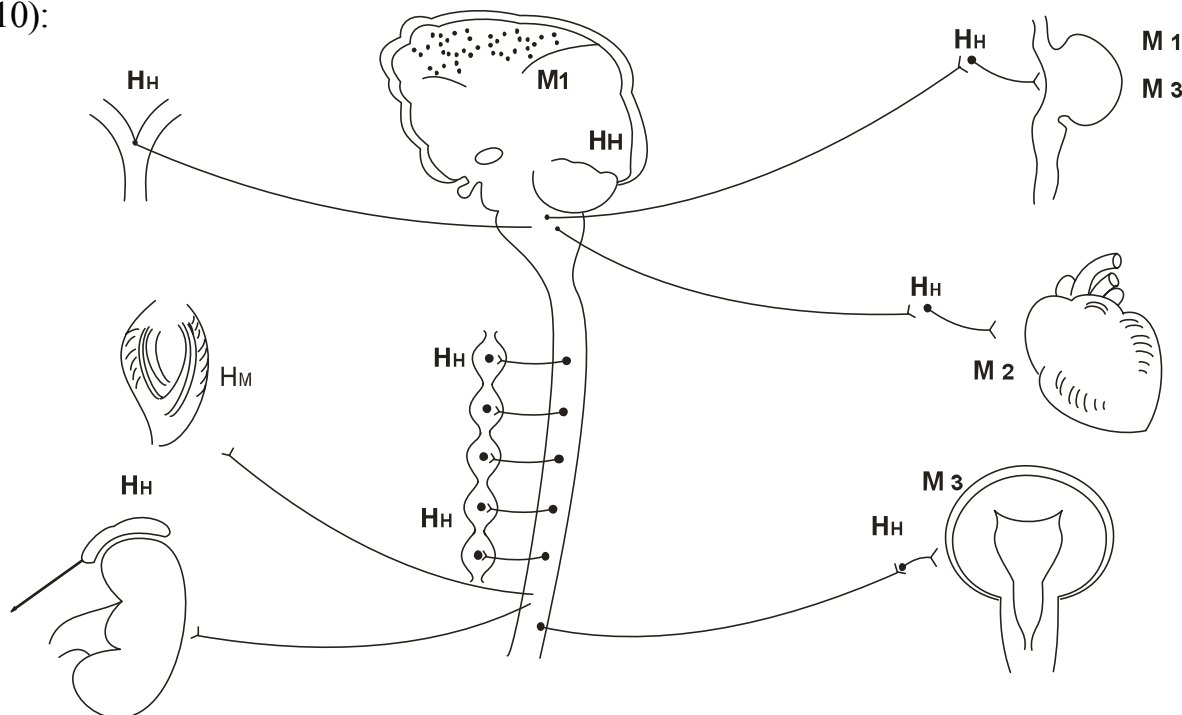


Рисунок 10 — Локализация холинорецепторов

1. М₁-ХР расположены в ЦНС, в мембранах нейронов вегетативных ганглиев, в мембранах париетальных клеток желудка.
2. М₂-ХР расположены в постсинаптических мембранах клеток сердца.
3. М₃-ХР расположены в мембранах гладкомышечных клеток и клетках экзокринных желез.

Выделяют два типа Н-холинорецепторов (рисунок 10):

1. Н_Н-холинорецепторы (нервного типа) локализованы:
 - постсинаптические мембраны вегетативных ганглиев;
 - мембраны хромаффинной ткани надпочечников;
 - синокаротидная зона;
 - ЦНС.
2. Н_М-холинорецепторы (мышечного типа) локализованы в окончаниях двигательных нервов.

Процессы, происходящие в холинергическом нервном синапсе.

1. Процесс синтеза и депонирования медиатора.
2. Высвобождение медиатора.
3. Передача возбуждения на постсинаптическую мембрану.
4. Трансформация влияния медиатора в эффект.
5. Утилизация медиатора.

Пресинаптическое окончание

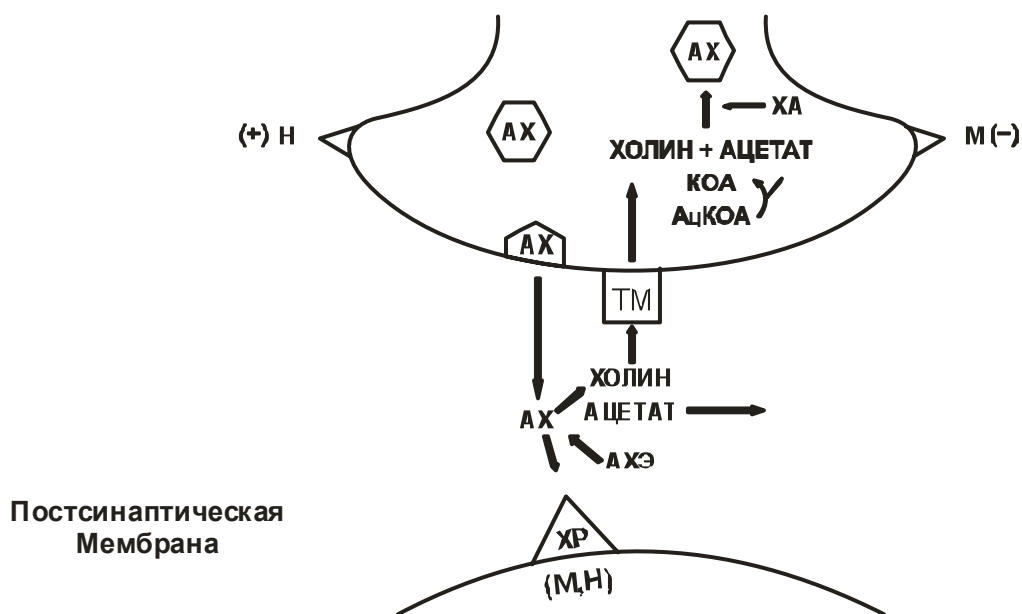


Рисунок 11 — Процессы, происходящие в холинергическом нервном синапсе

АХ — ацетилхолин, ХР — холинорецептор, М — М-холинорецептор, Н — Н-холинорецептор, АХЭ — ацетилхолинэстераза, Ац-КоА — ацетилкоэнзим А (митохондрий), КоА — коэнзим А (митохондрий), ХА — холинацетилаза (холинацетилтрансфераза), ТМ — транспортный механизм, (+) — активация, (-) — торможение.

Синтез. АХ образуется в цитоплазме холинергических нейронов из холина и ацетилкоэнзима А под влиянием ацетилхолинтрансферазы. Накапливается в везикулах пресинаптических окончаний, после чего выделяется в синаптическую щель под действием нервного импульса. Медиатор связывается с рецепторами на постсинаптической мембране и это связывание индуцирует цепь изменений, приводящих к изменению функций клетки (рис. 10).

Медиатора. Присутствующий в синапсе фермент холинэстераза катализирует расщепление АХ на холин и уксусную кислоту. Холин транспортируется в нервное окончание, где используется для синтеза медиатора. Уксусная кислота метаболизируется в тканях.

Описанные выше механизмы в синапсе протекают очень быстро. Регулирование высвобождения АХ из пресинапса в синаптическую щель осуществляется по механизму отрицательной обратной связи путем стимулирования М-ХР пресинаптической мембраны. Экзоцитоз ацетилхолина при этом

Механизмы холинергической передачи нервного импульса:

— нервный импульс вызывает деполяризацию пресинаптической мембраны, что увеличивает ее проницаемость для Ca^{++} ;

— ионы Ca^{++} входят внутрь пресинаптического окончания и активируют механизмы высвобождения АХ в синаптическую щель;

Молекулярные механизмы трансформации влияния АХ в эффект разнообразны.

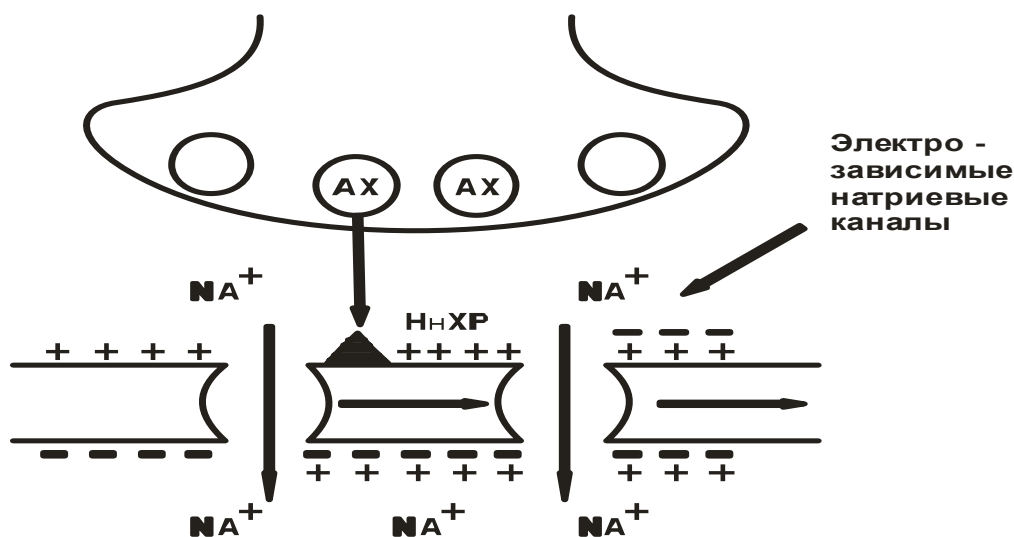


Рисунок 12 — H_1 -холинорецептор нервного типа

H_1 -холинорецептор нервного типа (ЦНС, вегетативные ганглии, синокаротидная зона, хромоафинная ткань надпочечников). После связывания АХ с H_1 -холинорецепторами, открываются Na^+ -каналы и Na^+ устремляется внутрь клетки, неся положительный заряд. Постсинаптическая мембрана деполяризуется. Возникает потенциал действия, который смещается по мембране нейрона, открывая электрозависимые Na^+ -каналы. Возникает нервный импульс в постганглионарном волокне (рисунок 12).

H_M-холинорецептор мышечного типа (мембраны клеток скелетной мускулатуры). Начальные процессы схожи, но открываются электровзависимые Ca²⁺-каналы. Внутри мышечного волокна поступают ионы Ca²⁺, происходит высвобождения Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума. Уровень Ca²⁺ повышается, что индуцирует сокращение мышц (рисунок 13).

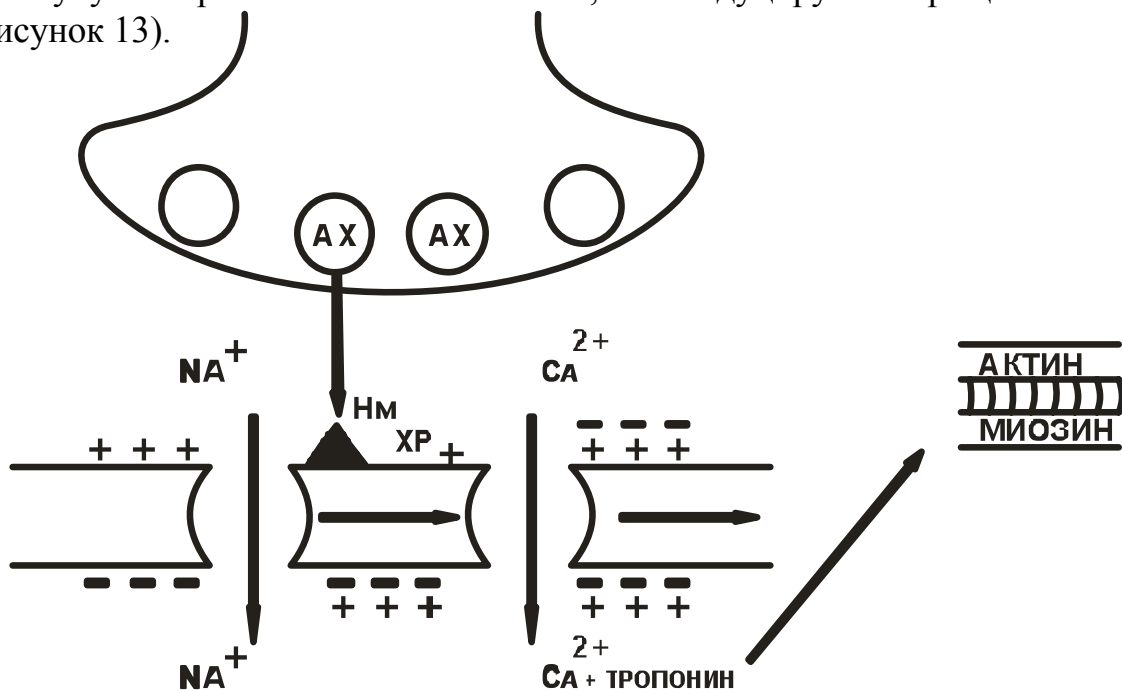


Рисунок 13 — H_M холинорецептор мышечного типа

M₂-холинорецептор (постсинаптическая мембрана клеток сердца). Ацетилхолин, возбуждая M₂-ХР, связанный с двумя G-белками, вызывает следующие эффекты (рисунок 14):

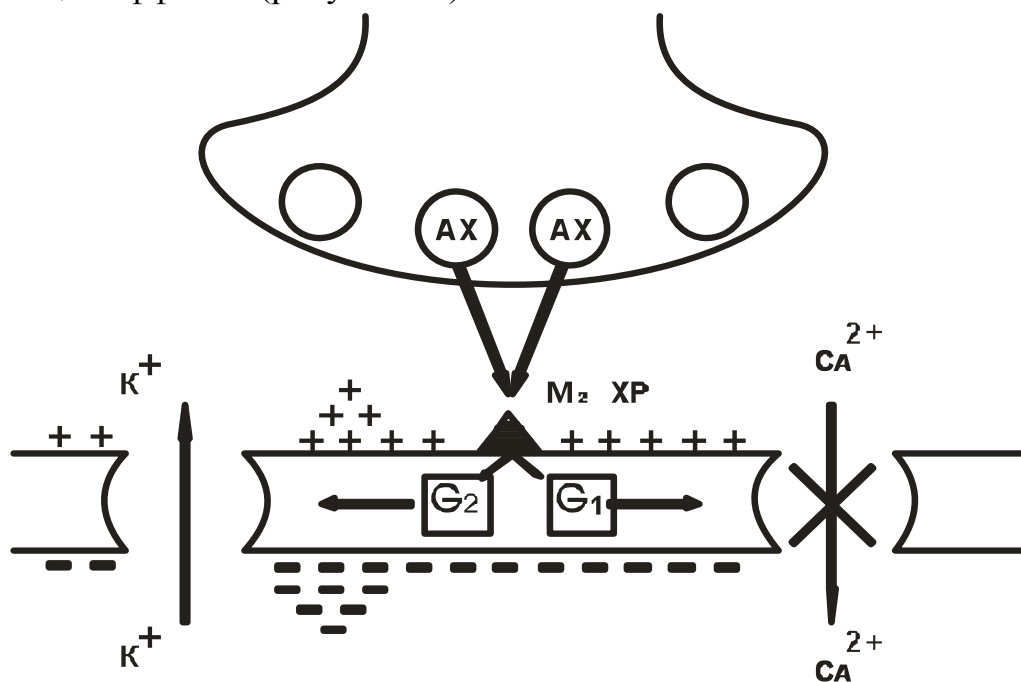


Рисунок 14 — M₂-холинорецептор

— снижение транспорта Ca^{++} внутрь миокардиоцитов, что приводит к снижению сократимости миокарда;

— усиливает выход ионов K^+ из миокардиоцитов, что приводит к гиперполяризации мембран и в результате снижается ЧСС.

M₃-холинорецептор (мембраны ГМК и клетки экзокринных желез). Ацетилхолин стимулирует *M₃-ХР*, связанные с G-белком. Активируется фосфолипаза-С, что катализирует расщепление ФИДФ (фосфатидилинозитолдифосфата) на ИТФ (инозитолтрифосфат) и ДАГ (диацилглицерол). ИТФ, поступая в цитоплазму ГМК, высвобождает Ca^{++} из кавелл.

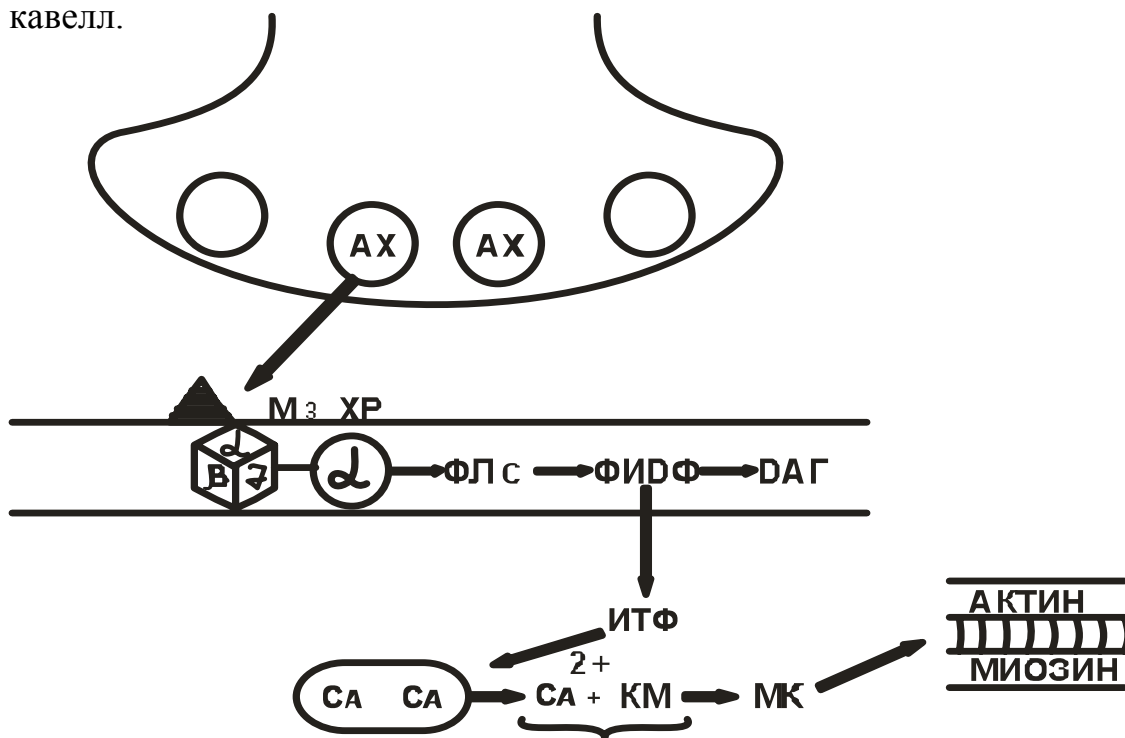


Рисунок 15 — *M₃-холинорецептор*

Ca^{++} связывается с кальмодулином, активирует миозинкиназу (МК), катализирующую фосфорилирование легких цепей миозина, что приводит к сокращению клетки (рисунок 15). Аналогичным образом передается импульс в синапсах секреторных желез.

Классификация лекарственных средств, влияющих на холинергическую иннервацию:

I. Холинергические агонисты (холиномиметики):

1. М-холиномиметики:

— пилокарпина гидрохлорид;

— ацеклидин.

2. М, Н-холиномиметики:

— ацетилхолина гидрохлорид;

— карбахолин.

3. Н-холиномиметики:

- никотин;
- цитизин;
- анабазина гидрохлорид;
- гамибазин.

II. Антихолинэстеразные средства (непрямые холиномиметики):

- физостигмина салицилат;
- пиридостигмина бромид;
- галантамина гидробромид;
- неостигмин (прозерин);
- эдрофоний (тензилон);
- донепезила гидрохлорид;
- армин.

III. Стимуляторы высвобождения ацетилхолина:

- аминопиридин (пимадин);
- цизаприд.

IV. Реактиваторы холинэстеразы:

- дипироксим;
- изонитрозин.

V. Холинергические антагонисты (холиноблокаторы):

1. М-холиноблокаторы (антимускариновые агенты):

- атропина сульфат;
- тропикамид;
- гоматропин;
- скополамина гидробромид (гиосцин гидробромид);
- платифиллина гидротартрат;
- метацин (метоциния бромид);
- ипратропия бромид (атровент);
- пирензепин (гастрозепин);
- прифиний бромид.

2. Ганглиоблокаторы (антиникотиновые агенты, N_n - холиноблокаторы):

- триметофан;
- трепирия иодид (гигроний);
- бензогексоний (гексаметоний бензосульфат);
- азаметония бромид (пентамин);
- пемпидин (пирилен);
- пахикарпин;
- арфонад.

3. Миорелаксанты (M_m -холиноблокаторы, курареподобные средства):

- тубокурарина хлорид;
- атракурий;
- пипекуроний бромид (ардуан);
- суксаметоний йодид (дитилин), суксаметоний хлорид (листенон);
- панкуроний.

Средства, влияющие на М-холинорецепторы

Для понимания эффектов первых трех групп веществ (М - холиномиметики; М-, Н-холиномиметики; антихолинэстеразные средства) необходимо учитывать, что М-холиномиметическое действие значительно сильнее Н - холиномиметического. Н-холиномиметические эффекты проявляются только при накоплении большого количества ацетилхолина (антихолинэстеразные препараты в больших дозах). Поэтому эти три группы веществ вызывают клинические симптомы, которые объясняются возбуждением М-холинорецепторов и только иногда проявляются симптомы возбуждения Н-холинорецепторов (большие дозы М-, Н-холиномиметиков, антихолинэстеразных средств).

М-холиномиметики

М-холиномиметические средства действуют на М-холинорецепторы, подобно ацетилхолину.

Клинические эффекты М-холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на структуры глаза.

Наибольший практический интерес представляет действие М-холиномиметиков на глаз (рисунок 16).

Здесь наблюдаются четыре эффекта:

1. *Сужение зрачков (миоз)* — результат стимуляции M_3 - холинорецепторов круговых мышц радужки.

2. *Снижение ВГД (внутриглазного давления)*: в результате миоза улучшается отток жидкости из передней камеры глаза за счет открытия фонтановых пространств, лежащих у основания радужки, и шлеммова канала.

3. *Спазм аккомодации* (побочный эффект) — результат сокращения цилиарной мышцы вследствие возбуждения M_3 -холинорецепторов. Сокращение цилиарной мышцы глаза сопровождается ее утолщением и перемещением брюшка мышцы (к которому крепится циннова связка) ближе к хрусталику. Вследствие расслабления цинновой связки капсула хрусталика перестает растягиваться, и хрусталик в силу своей эластичности приобретает более выпуклую форму. Глаз устанавливается на близкое видение (спазм аккомодации).
4. *Слизотечение* — результат стимуляции M_3 -холинорецепторов слезных желез.

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

Действуя на M_2 -холинорецепторы (постсинаптическая мембрана кардиомиоцитов), М-холиномиметики вызывают уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, снижают сократимость и проводимость миокарда, т.е. развивается брадикардия, уменьшается минутный объем, снижается АД. Это приводит к снижению потребления кислорода миокардом, повышению утилизации глюкозы, молочной, пировиноградной и жирных кислот.

Действуя на M_3 -холинорецепторы гладких мышц, М-холиномиметики

существенно повышают тонус бронхов, усиливают секрецию бронхиальных желез, что может вызвать приступ удушья, ателектазы.

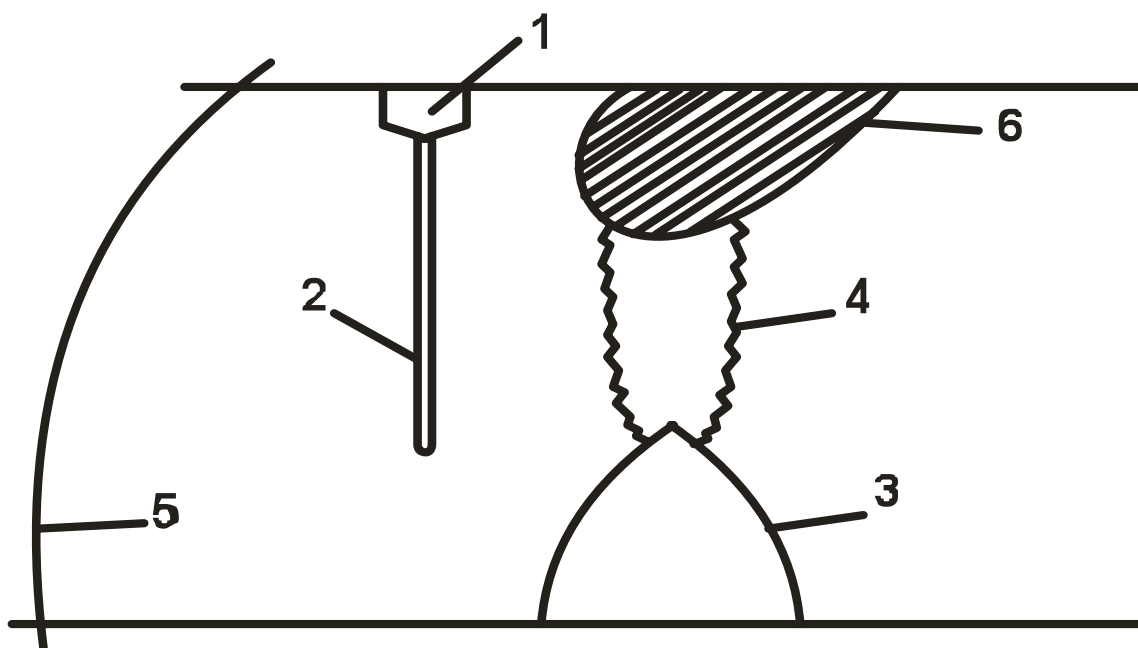


Рисунок 16 — Действие М-холиномиметика на глаз

1 — фонтановы пространства, 2 — радужка, 3 — хрусталик, 4 — цилина связка, 5 — роговица, 6 — цилиарная мышца

Влияние на ЖКТ.

Возбуждая М₃-холинорецепторы гладких мышц ЖКТ, вызывают повышение моторики (особенно тонкого кишечника) и секреции, в том числе и поджелудочной железы. Сфинктеры пищеварительного тракта расслабляются. Скорость эвакуации пищевых масс возрастает, устраняются атония кишечника, метеоризм, запоры и даже явления паралитической непроходимости кишечника.

Влияние на мочеполовую систему.

М-холиномиметики стимулируют детрузор и расслабляют сфинктер мочевого пузыря, способствуя отхождению мочи.

Повышает тонус и сократительную активность матки, стимулируя М₃-холинорецепторы гладких мышц миометрия.

Влияние на слюнные и потовые железы.

Холинергические агонисты стимулируют секреторную активность потовых, слезных и носоглоточных желез.

Действие на ЦНС.

Возбуждая М-холинорецепторы подкорковых и стволовых образований, холинергические агонисты могут вызвать гиперкинезы по типу паркинсонизма, особенно при склонности к судорожным припадкам (эпилепсия и др.).

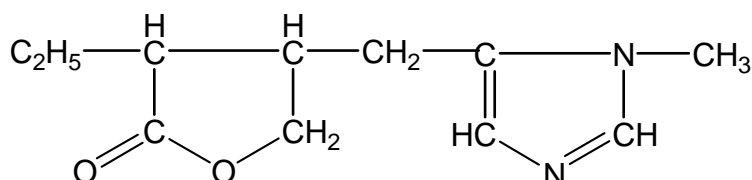
Показания к назначению:

1. Глаукома.
2. Атония кишечника, атония мочевого пузыря.
3. Гипотония матки.

Противопоказания:

1. Бронхиальная астма.
2. Нарушение проводимости в миокарде.
3. Беременность.
4. Склонность к судорожным припадкам.
5. Кровотечения из ЖКТ.

Пилокарпина гидрохлорид: Pilocarpini hydrochloridum



Формы выпуска:

- глазные капли 1 и 2% раствор 10 мл;
- глазная мазь 1 и 2 % и глазные пленки (2,7 мг № 30).

Является алкалоидом пилокарпуса. Используется только местно в офтальмологии, т.к. при резорбтивном действии проявляется высокая токсичность препарата. Вводится в конъюнктивальный мешок глаза, всасывается через роговицу и проникает во внутреннюю камеру глаза, возбуждает M₃-холинорецепторы холинергических синапсов, вызывая сужение зрачка, снижение внутриглазного давления и спазм аккомодации.

Механизмы эффектов рассмотрены выше.

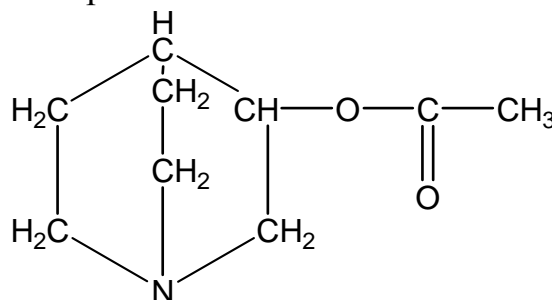
Показания к назначению:

1. Глаукома.

Ацеклидин: Aceclidinum

Формы выпуска:

- глазные капли 2 и 5% 10 мл;
- глазная мазь 3 и 5% 10,0;
- ампулы 0,2% раствора по 1 мл.



По фармакологическим свойствам ацеклидин аналогичен пилокарпину, но в большей степени возбуждает M-холинорецепторы гладкой мускулатуры. Поэтому используется при атонии желудка, кишечника и мочевого пузыря.

Показания к назначению:

1. Глаукома.
2. Атония кишечника, мочевого пузыря, матки.

Передозировка М-холиномиметиков или отравление мускарином (содержится в мухоморах) проявляется следующими симптомами:

1. Миоз, нарушение аккомодации.
2. Снижение силы и частоты сердечных сокращений (брадикардия).
3. Снижение ударного и минутного объема (снижение АД).
4. Бронхоспазм, усиление секреции слизи в бронхах.
5. Непроизвольное мочеиспускание, дефекация.
6. Гиперсаливация (обильное слюноотечение).
7. Повышение потоотделения.
8. Гиперкинезы, судороги.

Смерть может наступить от остановки дыхания и угнетения сердечно-сосудистой деятельности.

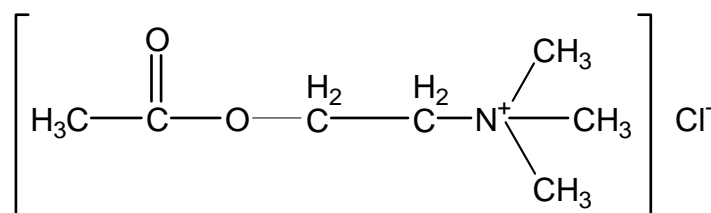
Помощь при отравлении мускарином и М-холиномиметиками:

1. Промывание желудка.
2. Назначение рвотных средств (сироп рвотного корня, апоморфин, теплый 5–10% раствор NaCl).
3. Сорбенты (активированный уголь), слабительные средства.
4. Форсированный диурез (если нет почечной недостаточности).
5. Гемодиализ, гемосорбция.
6. М-холиноблокаторы (атропин) внутривенно.
7. Симптоматическая терапия.

М-, Н-холиномиметики прямого действия

К данной группе относятся вещества, одновременно возбуждающие и М- и Н-холинорецепторы.

Ацетилхолина хлорид: Acetylcholini chloridum



Формы выпуска:

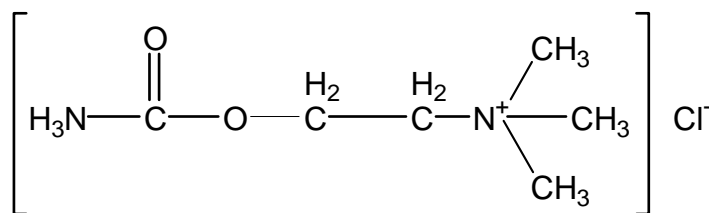
— ампулы по 0,2.

Через ГЭБ не проникает.

Механизм действия: одновременно возбуждает М- и Н -холинорецепторы, но преобладают эффекты, связанные с возбуждением М-холинорецепторов. Они рассмотрены выше.

Имеет ограниченное применение, т.к. быстро разрушается холинэстеразой. Является превосходным анализатором в экспериментальных исследованиях.

Карбахолин: Carbacholinum



Формы выпуска:

— глазные капли 0,5% и 1% раствора.

Синтетический препарат. Более стоек, чем ацетилхолина хлорид.

Действует 1–1,5 часа.

Показания к назначению:

1. Глаукома.

Побочные эффекты:

1. Головная боль.

2. Брадикардия.

3. Спазм аккомодации.

4. Слюнотечение.

Антихолинэстеразные средства (М-, Н-холиномиметики непрямого действия)

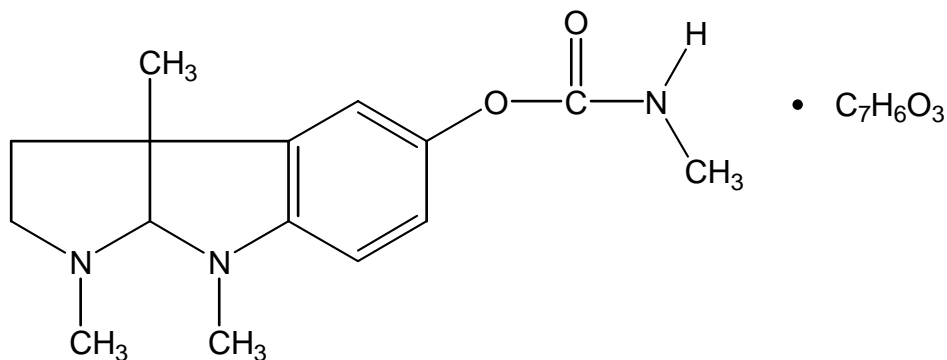
Механизм их действия связан с инактивацией холинэстеразы, что ведет к накоплению эндогенного АХ, усилению его действия на ткани и органы, т.е. их эффекты практически сходны с эффектами АХ и холиномиметиков.

Ингибирование холинэстеразы может быть:

— обратимым (физостигмин, прозерин, галантамин и др.), поэтому действие этих препаратов сравнительно непродолжительное;

— необратимым (фосфорорганические — фосфакол, армин, пирофос) за счет фосфорилирования фермента, поэтому эффекты их стойкие.

Физостигмина салицилат: Physostigmini salicylas



Формы выпуска:

— ампулы 0,1% раствор — 1 мл;

— глазные капли 0,25–1% раствор.

Алкалоид физостигмы. Проникает в синапсы, в том числе и ЦНС. В синапсах взаимодействует с активным центром холинэстеразы в 2 точках: анионном и эстеразном центрах. Это приводит к инактивации фермента, замедлению разрушения ацетилхолина и накоплению его в синапсе (рисунок 17).

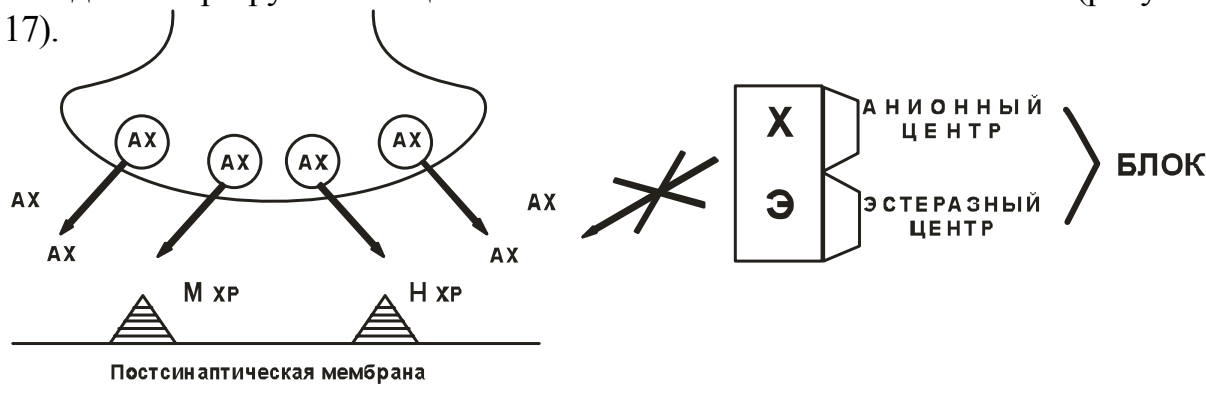


Рисунок 17 — Механизм действия физостигмина

Эндогенный ацетилхолин начинает сильнее возбуждать М-, Н-холинорецепторы, причем преобладают мускариноподобные эффекты, рассмотренные выше.

Накопление ацетилхолина в синапсах скелетной мускулатуры активирует передачу импульса в мионевральных синапсах, повышая тонус скелетной мускулатуры.

Показания к назначению:

1. Глаукома.
2. Миастения.
3. Болезнь Альцгеймера.
4. Парезы кишечника.

Побочные эффекты:

1. Гиперсаливация.
2. Брадикардия.
3. Тошнота, понос.
4. Частое мочеиспускание.

Противопоказания:

1. Склонность к судорожным припадкам.
2. Бронхиальная астма.
3. Беременность.

Галантамина гидробромид (нивалин): Galanthamini hydrobromidum, syn. Nivalinum

Формы выпуска:

— ампулы 0,1%; 0,25%; 0,5%; 1% раствора по 1 мл.

Алкалоид подснежника. Хорошо всасывается, проникает в ЦНС. По фармакологическим свойствам аналогичен физостигмину, но отличается большей устойчивостью.

Показания к назначению:

1. Миастения.
 2. Последствия полиомиелита, менингита, энцефалита (восстанавливает нарушенную нервно-мышечную передачу).
 3. Параличи и парезы скелетной мускулатуры.
 4. Атония желудка, кишечника, мочевого пузыря.
- В глазной практике не применяют из-за раздражающего действия на слизистые глаза.

Неостигмин (прозерин): Neostigmine, syn.: Proserinum.

Формы выпуска:

- таблетки по 0,015;
- ампулы 0,05% раствор — 1 мл.

Прозерин — четвертичное соединение — в ЦНС не проникает, поэтому у него наиболее выражены периферические эффекты. По другим фармакологическим свойствам аналогичен физостигмину.

Применяется в тех случаях, когда нужно достигнуть торможения холинэстеразы в периферических структурах.

Показания к назначению:

1. При параличах и парезах скелетной мускулатуры.
2. Миастения. Это тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью вследствие нарушения передачи импульсов в нервно-мышечных синапсах. Прозерин оказывает симптоматический эффект, восстанавливая мышечную активность.
3. Атония желудка, парезы и параличи кишечника (чаще после операций в брюшной полости).
4. Атония мочевого пузыря.
5. Остаточные явления мышечного расслабления после применения курареподобных средств (недеполяризующих миорелаксантов) в хирургии.

При передозировке прозерина развиваются сильно выраженные эффекты системного действия, связанные с возбуждением холинорецепторов: — миоз;

- гиперсаливация, повышенное потоотделение;
- тошнота, рвота;
- усиление перистальтики кишечника;
- диарея;
- бронхоспазм;
- брадикардия;
- фибрилляция скелетных мышц;

Лечение — М-холиноблокаторы (атропина сульфат в/в).

Пиридостигмина бромид: Piridostigmini bromidum

Формы выпуска:

- ампулы 0,5% раствора — 1 мл;
- драже по 0,06.

По действию близок к неостигмину, несколько менее активен, но оказывает более продолжительное действие.

Показания к назначению:

1. Миастения.
2. Восстановление двигательной активности после травм.
3. Последствия полиомиелита.

Эдрофоний: Edrophonium

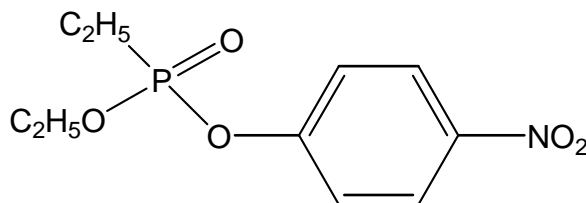
Формы выпуска:

— ампулы 10 мг/мл.

Эдрофоний применяют для диагностики миастении из-за очень быстрого и кратковременного действия. Кроме того, он изредка применяется для купирования пароксизмальной предсердной тахикардии.

Антихолинэстеразные средства необратимого типа действия

Армин: Arminum



Формы выпуска:

— глазные капли 0,01% раствор — 10 мл.

Синтетический препарат, относится к группе фосфорорганических соединений (ФОС), которые необратимо блокируют холинэстеразу, образуя с эстеразным центром фермента прочную связь — ковалентную. Активность фермента при этом восстанавливается крайне медленно (в течение 2 недель и дольше), в основном за счет синтеза в тканях новых порций холинэстеразы. Поэтому является высокотоксичным соединением, используется только в виде глазных капель при глаукоме (вызывает сужение зрачка, увеличивает отток внутриглазной жидкости, снижает внутриглазное давление; побочный эффект — спазм аккомодации).

При отравлении армином развиваются эффекты системного действия, описанные ранее. Помощь — в/в введение М-холиноблокаторов и реактиваторов холинэстеразы (дипироксим, изонитрозин).

Среди антихолинэстеразных средств необратимого действия большое место занимают средства, используемые в быту (карбофос, хлорофос, пирофос и другие), а также такие боевые отравляющие вещества, как зарин, зоман, V_i-газы.

По мере того, как препарат, попавший в организм ингаляционным путем, через кожу или кишечник, поступает в кровь, симптомы отравления нарастают в следующем порядке. Вначале обычно появляются миоз, саливация и прогрессирующее затруднение дыхания в связи с бронхоспазмом.

Кратковременное торможение ЦНС сменяется приступами бурных судорог (клонико-тонических вначале, с последующим преобладанием интенсивного гиперкинеза паркинсонического типа). Так как в судороги вовлекается дыхательная мускулатура, внешнее дыхание резко расстраивается, возникает аноксия. Последняя поддерживает приступ судорог, пока энергия в двигательных центрах не будет исчерпана. Тогда судороги временно ослабевают, восстанавливается дыхание. С накоплением энергии в ЦНС вновь появляется судорожный приступ и т. д.

Начальное повышение артериального давления (в основном гипоксической природы на почве бронхоспазма) сменяется острой гипотонией, усугубляющей кислородное голодание. В результате возбуждения холинорецепторов ЖКТ возникают спастические сокращения его, рвота, понос, боли в животе.

Смерть, как правило, связана с острыми нарушениями дыхания, которые развиваются в результате:

1. Тяжелого бронхоспазма и интенсивной секреции бронхиальных желез — дыхательные пути забиты слизью, которая в виде пены выделяется наружу.

2. Спастического сокращения дыхательной мускулатуры.

3. Истощения и паралича дыхательного центра.

4. Нарушения передачи импульсов в синапсах дыхательных мышц — скопившийся в больших количествах ацетилхолин превращается в своеобразный миорелаксант. В зависимости от тяжести отравления, характера ФОС, пути поступления его в организм и других факторов смерть может наступить через несколько минут или часов (до суток).

Реактиваторы холинэстеразы

Хотя ФОС и рассматриваются в качестве ингибиторов холинэстеразы необратимого действия (с практической точки зрения это действительно так), необратимость их связывания с ферментом не является абсолютной.

Реактиваторы холинэстеразы применяются только в первые часы после отравления. Позднее они неэффективны из-за «старения» ацетилхолинэстеразы, т.е. необратимого изменения ее структуры.

Среди реактиваторов холинэстеразы практический интерес представляют дипироксим и изонитрозин.

Дипироксим является четвертичным аммониевым соединением, плохо растворимым в липидах. Поэтому он почти не проникает в мозг и не восстанавливает активность фермента в ЦНС. Дипироксим связывается с анионным центром блокированной холинэстеразы. Затем оксимная группа взаимодействует с эфирной, блокированной ФОС.

В итоге оксимная группа фосфорилируется, а фермент дефосфорилируется и его активность восстанавливается (рисунок 18).

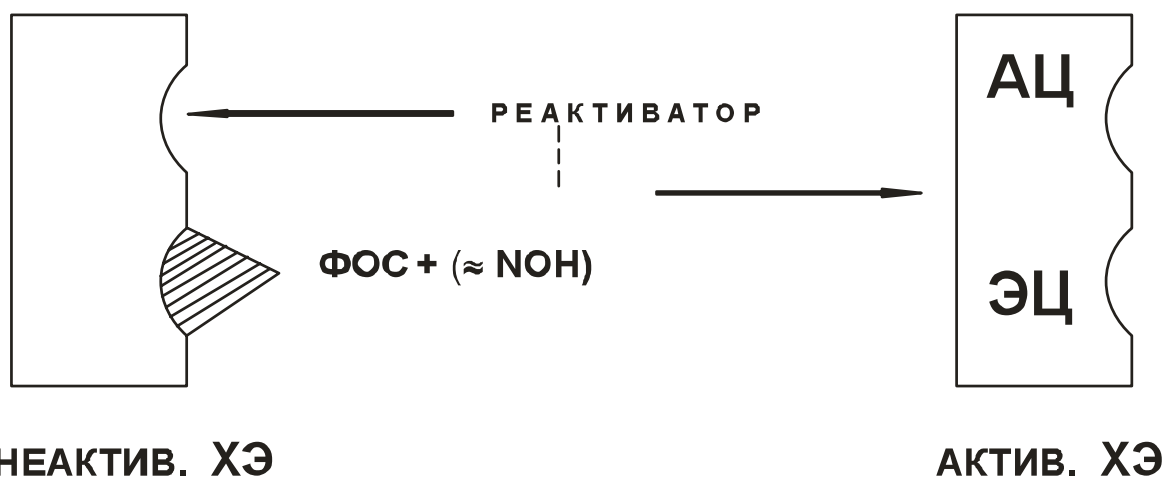


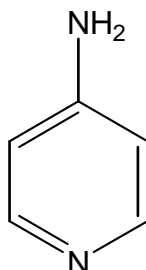
Рисунок 18 — Механизм действия дипироксима

Изонитрозин отличается значительно более низкой реактивирующей способностью. Однако он является третичным амином и достаточно хорошо проникает в ЦНС. В результате восстанавливает активность холинэстеразы не только в периферических структурах, но и в ЦНС.

Реактиваторы холинэстеразы могут использоваться для профилактики и лечения отравлений ФОС, комбинируя с в/в введением М-холиноблокаторов.

Стимуляторы высвобождения ацетилхолина

Аминопиридин: Aminopiridin

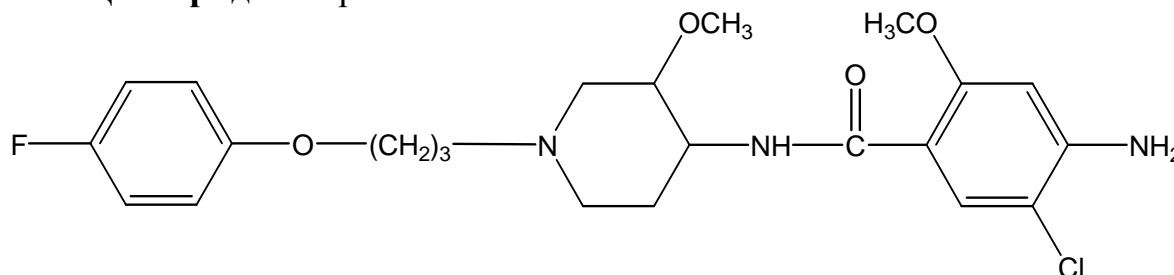


Формы выпуска:

— ампулы 0,05% раствора — 2 мл.

Действует на окончания двигательных соматических нервов, усиливает выделение ацетилхолина в синаптическую щель. Применяют в основном как антагонист недеполяризующих миорелаксантов.

Цизаприд: Cisaprid



Формы выпуска:

— таблетки по 0,005 и 0,01.

Усиливает выделение АХ из окончаний постганглионарных холинергических нервов. Является агонистом 5-HT₄-рецепторов серотонина. В итоге он повышает тонус и моторику ЖКТ, повышает тонус сфинктера пищевода, ускоряет опорожнение желудка и 12-перстной кишки.

Показания к назначению:

1. Парез желудка.
2. Атония кишечника.
3. Рефлюкс-эзофагит.

Побочные эффекты:

1. Слюнотечение.
2. Брадикардия.
3. Сонливость и др.

Противопоказания:

1. Желудочно-кишечные кровотечения.
2. Беременность.
3. Лактация.
4. Нарушение функций печени и почек.

М-холиноблокаторы

Препараты данной группы «экранизируют» М-холинорецепторы как пресинаптической, так и постсинаптической локализации, т.е. препятствуют взаимодействию с ними выделяющегося эндогенного ацетилхолина и введенных М-холиномиметиков (одна молекула атропина закрывает от ацетилхолина сразу 4 рецептора). Поэтому блок развивается стойкий, длительный и односторонний. М-холиномиметики действия атропина не снимают.

Механизм действия: М-холиноблокаторы разделяют на 2 группы:

1. Природные алкалоиды и препараты их содержащие — атропин, скополамин, платифиллин, экстракт белладонны и др. (являются третичными соединениями, поэтому хорошо проникают через ГЭБ, плацентарный барьер).
2. Синтетические — метацин, пирензепин (четвертичные соединения, поэтому практически не проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, т.е. лишены центрального действия).

Фармакологические эффекты М-холиноблокаторов

Влияние на структуры глаза (рисунок 19):

Мидриаз (расширение зрачков) — результат блока М₃-холинорецепторов круговых мышц радужки.

Повышение внутриглазного давления — результат расширения зрачков и уменьшения оттока жидкости из передней камеры глаза в результате уплотнения корня радужки, сужения фонтановых пространств.

Паралич аккомодации — результат блока М₃-холинорецепторов цилиарной мышцы глаза. При этом циннова связка натягивается, хрусталик становится менее выпуклым, зрение устанавливается на дальнее видение.

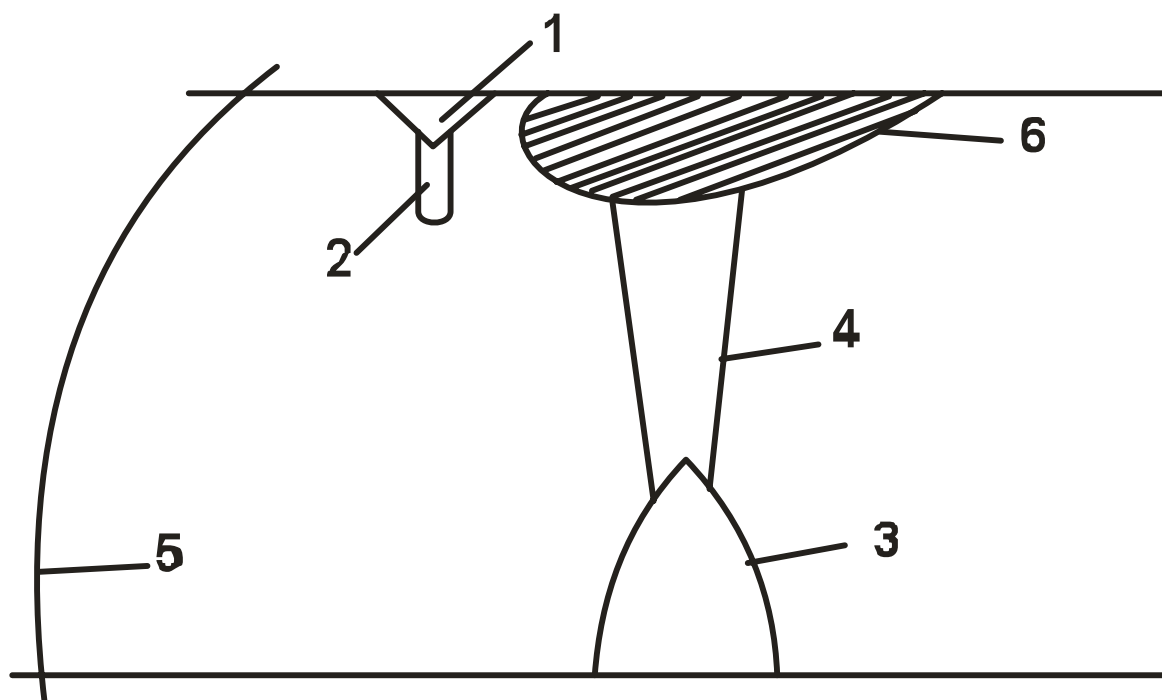


Рисунок 19 — Действие М-холиноблокаторов на глаз

1 — фонтановы пространства, 2 — радужка, 3 — хрусталик, 4 — цилинная связка, 5 — роговица, 6 — цилинная мышца

Сухость роговицы, что является результатом блока М₃-холинорецепторов слезных желез.

Сердечно-сосудистая система:

Предупреждают вагусное влияние на сердце, что приводит к учащению ритма сердечных сокращений, увеличению возбудимости, проводимости и автоматизма, сократимости.

Действие на бронхи: блокируя М-холинорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, препараты снижают тонус и сократительную способность бронхов. Но недостатком является повышение вязкости мокроты.
Действие на мочевыводящие пути: снижается тонус и перистальтика ЖКТ, снижается тонус желче- и мочевыводящих путей, тонус мочевого пузыря.

Влияние на секрецию желез:

Торможение бронхиальных желез (предупреждение возникновения послеоперационных ателектазов легких и пневмоний).

Угнетают активность слюнных и потовых желез.

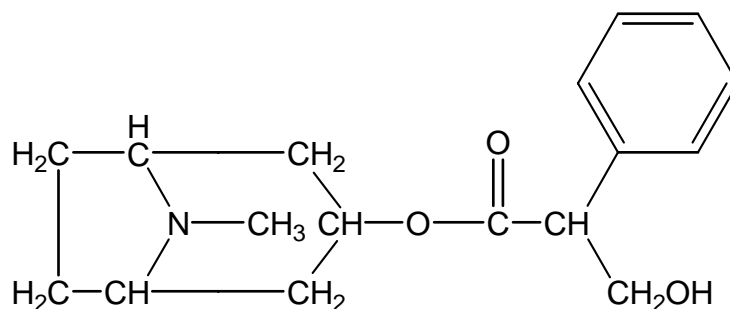
Т.к. под действием М-холиноблокаторов уменьшается вагусное воздействие, выработка муцина и протеолитических ферментов желудка снижается, а продукция соляной кислоты, секреция желчи, ферментов поджелудочной железы не уменьшается (т. к. не находятся под контролем вагуса).

Действие на ЦНС:

Проникая в ЦНС, М-холиноблокаторы блокируют М - холинорецепторы и препятствуют передаче импульсов в холинергических синапсах. Угнетение

активности подкорковых двигательных центров приводит к ослаблению тремора (например, при паркинсонизме), но объем движений возрастает. Но тут более эффективны центральные холиноблокаторы. Препараты ослабляют вестибулярные расстройства, возникающие после операции на внутреннем ухе, укачивании (морская болезнь, воздушная болезнь).

Атропина сульфат: Atropini sulfas.



Формы выпуска:

- таблетки по 0,0005;
- ампулы 0,1% раствора — 1 мл;
- глазные капли 1% — 5 мл.

Является алкалоидом, содержится в красавке, дурмане и белене. В этих растениях содержится гиосциамин — левовращающий изомер. В процессе обработки часть левовращающего изомера превращается в правовращающий и атропин представляет собой рацемическую смесь этих изомеров.

Эффекты:

1. Мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации (до 10 дней).

2. Понижение тонуса мочевого пузыря и затруднение мочеиспускания (т. к. расслабляет детрузор и спазмирует сфинктер — рисунок 20).

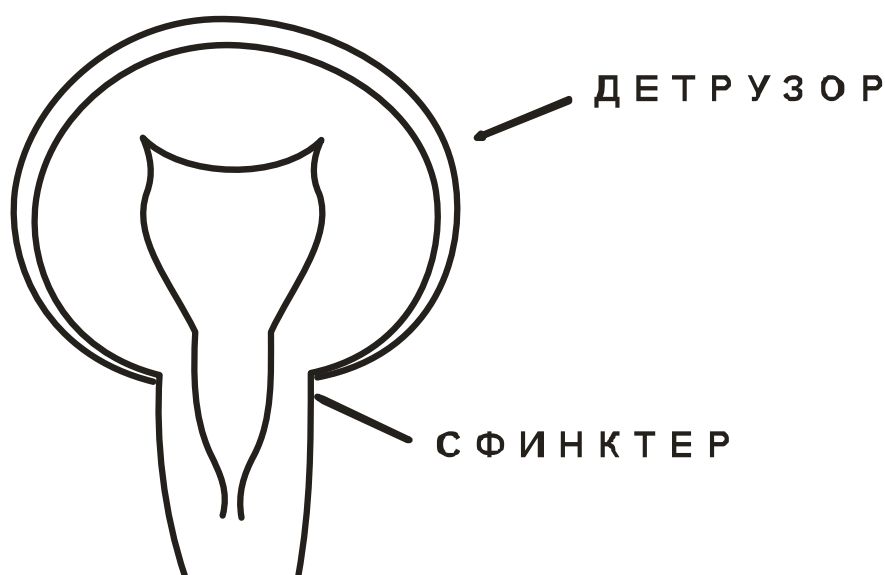


Рисунок 20 — Действие атропина на мочевой пузырь

3. Снижение секреции всех экзокринных желез (ЖКТ, слюнных и бронхиальных).

4. Снижение потоотделения, что ведет к гипертермии.

5. Снижение тонуса бронхов.

6. Повышение частоты, силы сердечных сокращений, возбудимости и проводимости в миокарде.

7. Снижение моторики и тонуса ЖКТ.

8. Возбуждение ЦНС. В токсических дозах — галлюцинации и психоз.

Активность препарата высокая, превосходит все остальные М-холиноблокаторы. Длительность действия 6–8 часов.

Показания к назначению:

1. В глазной практике (офтальмоскопия).

2. Иридоциклиты (для создания покоя радужки).

3. Подбор очков.

4. Премедикация (с целью уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез и профилактики рефлекторной остановки сердца).

5. Спастические состояния гладкой мускулатуры полых органов — кишечника, желче- и мочевыводящих путей.

6. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

7. Острые отравления М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами.

Побочные эффекты:

1. Сухость во рту.

2. Паралич аккомодации.

3. Тахикардия.

4. Задержка мочи.

5. Запор.

6. Нарушение функции ЦНС.

Противопоказания:

1. Глаукома.

2. Тяжелые поражения миокарда (опасность истощения сердца вследствие тахикардии).

Отравление атропином

Чаще бывает у детей в результате поедания ягод красавки, дурмана, белены (1–2 ягоды вызывает опасное отравление).

Токсические проявления весьма характерны:

1. Резкая тахикардия («скачущий пульс»).

2. Расширение зрачков (мидриаз).

3. Паралич аккомодации.

4. Сухая гиперемированная кожа.

5. Значительное повышение температуры тела (гипертермия).

6. Сухость во рту, приводящая к нарушению акта глотания.

7. Психическое возбуждение, бред, галлюцинации, повышенная двигательная активность создают картину острого психоза (отсюда народное выражение «белены объелся»).

8. Возможна задержка мочеиспускания.

Помощь при отравлении заключается в:

- промывании желудка;
- применении слабительных средств для предотвращения дальнейшего всасывания;
- катетеризация мочевого пузыря;
- форсированный диурез;
- использование средств, снижающих активность ЦНС (барбитураты, транквилизаторы, седативные);
- антихолинэстеразные препараты;
- β -адреноблокаторы.

Гоматропина гидробромид: Homatropini hydrotartras

Формы выпуска:

- флаконы 0,25% раствор по 5 мл.

По действию аналогичен атропину, но дает менее продолжительный эффект (продолжительность действия 1–3 дня).

Показания к назначению:

1. Исследование глазного дна.
2. Подбор очков.

Тропикамид: Tropicamide

Формы выпуска:

- глазные капли 0,5% и 1% раствор во флаконах-капельницах.

Оказывает выраженный и непродолжительный эффект: расширение зрачка наступает через 5–10 минут после закапывания в глаз, максимальный эффект — через 20–45 минут, продолжительность действия — 2–4 часа.

Показания к назначению:

1. Определение рефракции.
2. Исследования глазного дна.

Скополамина гидробромид: Scopolamini hydrobromidum

Формы выпуска:

- ампулы 0,05% раствор — 1мл;
- глазные капли 0,25% раствор — 5мл.

Входит в состав таблеток «Аэрон».

Как и атропин оказывает М-холинолитическое действие. В отличие от атропина оказывает седативное действие на ЦНС: понижает двигательную активность, вызывает сонливость, уменьшает продолжительность фазы «быстрого сна», оказывает противорвотное действие и уменьшает проявления паркинсонизма.

Показания к назначению:

1. Те же, что и атропин.
2. Воздушная и морская болезнь (таблетки «Аэрон»).
3. Кинетозы.

Платифиллина гидротартрат: *Platyphyllini hydrotartras*

Формы выпуска:

- таблетки по 0,005;
- ампулы 0,2% раствор — 1 мл.

По М-холинолитическому действию уступает атропину в 10 раз, однако обладает слабым ганглиоблокирующим действием и прямым миотропным эффектом (папавериноподобное действие), что в совокупности приводит к спазмолитическому действию.

Показания к назначению:

1. Спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов (желчная, кишечная, почечная колики).
2. Артериальная гипертензия.
3. Кратковременное расширение зрачка.

Метацин: *Methacinum*

Формы выпуска:

- таблетки по 0,002;
- ампулы 0,1% раствор — 1 мл.

Является четвертичным аммониевым соединением, поэтому плохо проникает через ГЭБ в ЦНС и через офтальмический барьер во внутреннюю камеру глаза. Не влияет на функции ЦНС и на тонус внутриглазных мышц.

Показания к назначению:

1. Премедикация.
2. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
3. Моче- и желчекаменная болезнь.
4. Кишечная колика.

Противопоказания:

1. Глаукома.
2. Гипертрофия предстательной железы.

Ипратропиум бромид (атровент): *Ipratropium bromidum, syn. Atrovent*

Формы выпуска:

- аэрозоль (300 разовых доз).

Плохо проникает через тканевые барьеры (содержит четвертичный атом азота), поэтому действует на периферические М-холинорецепторы. Оказывает избирательное действие на бронхи.

Показания к назначению:

1. Бронхиальная астма (бронхолитический эффект развивается через 3–5 минут и длится до 6 часов).

Пирензепин (гасроцепин): *Pirenzepine, syn. Gastrozepin*

Формы выпуска:

- таблетки 0,025 и 0,05;
- ампулы 0,5% раствор 2 мл.

Является специфическим блокатором М₁-холинорецепторов интрамуральных парасимпатических ганглиев и паракринных клеток желудка, поэтому устраняет стимулирующее влияние на секрецию желудочного сока. подавляет базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и пепсиногена, снижает высвобождение гастрина, повышает резистентность слизистой оболочки желудка и восстанавливает слизистую при деструктивных повреждениях.

Показания к назначению:

1. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
2. Гастриты с повышенной секрецией желудочного сока.

Т. к. пирензепин не блокирует М₂- и М₃-холинорецепторы, не возникает тахикардии, сухости во рту, не нарушается зрение, не изменяется функция ЦНС (т. к. не проникает через ГЭБ).

Таблица 3 — Список препаратов для рецептурных упражнений

Название препарата, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска (состав), количество препарата в упаковке	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Пилокарпина гидрохлорид Pilocarpini hydrochloridum	Глазные капли 1 и 2% раствор 10 мл Глазная мазь 1 и 2 % Глазные пленки № 30	По 1–2 капли 2–4 раза в день Закладывать за веко на ночь Закладывать за край нижнего века 1 раз в сутки
Ацеклидин Aceclidinum	Глазные капли 2 и 5% раствор 10 мл Глазная мазь 3 и 5% 10,0 Амп. 0,2% раствор по 1 мл	По 1–2 капли в глаз 3–6 раз в день Закладывать за веко на ночь По 1–2 мл под кожу 2 раза в день
Физостигмина салицилат Physostigmini salicylas	Амп. 0,1% раствор по 1 мл Глазные капли 0,25–1% раствор	По 0,5–1 мл под кожу 1–2 раза в день По 1–2 капли 3–4 раза в день
Галантамина гидробромид (нивалин) Galanthamini hydrobromidum (Nivalinum)	Амп. 0,1; 0,25; 0,5; 1% раствора по 1 мл	По 1 мл под кожу 1–2 раза в день
Неостигмин (прозерин) Neostigmine (Proserinum)	Таблетки по 0,015 Амп. 0,05% раствора по 1 мл	По 1 таблетке 2 раза в день По 0,5–1 мл под кожу 1–2 раза в день
Пиридостигмина бромид Piridostigmini bromidum	Амп. 0,5% раствора — 1 мл Драже по 0,06	По 0,5–1 мл под кожу 1–2 раза в день По 1 драже 1–3 раза в день
Эдрофоний Edrophonium	Амп. 10 мг/мл	По 2 мг в вену, при отсутствии эффекта через 45 секунд повторно 8
Армин Arminum	Глазные капли 0,01% раствор 10 мл	По 1–2 капли 2–3 раза в день
Атропина сульфат Atropini sulfas	Таблетки 0,0005 Амп. 0,1% раствор по 1 мл Глазные капли 1% раствор 5 мл	По 1 таблетки 1–2 раза в день По 0,25–0,5 мл под кожу, в мышцу, в вену По 1–2 капли в полость конъюнктивы
Гоматропина гидробромид Homatropini hydrotartas	Флаконы 0,25% раствор по 5 мл	По 1–2 капли в полость конъюнктивы
Тропикамид: Tropicamide	Глазные капли 0,5% и 1% раствор во флаконах-капельницах	По 1–2 капли в полость конъюнктивы
Скополамина гидробромид Scopolamini hydrobromidum	Амп. 0,05% раствор 1мл Глазные капли 0,25% раствор 5мл	По 0,5–1,0 мл 1–2 раза в сутки По 1–2 капли 1–2 раза в сутки

Название препарата, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска (состав), количество препарата в упаковке	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Платифиллина гидротартрат Platphyllini hydrotartras	Таблетки по 0,005 Амп. 0,2% раствора по 1мл	По 0,5–1 таблетки 2–3 раза в сутки По 1–2 мл под кожу 1– 2 раза в день
Метацин Methacinum	Таблетки по 0,002 Амп. 0,1% раствора по 1мл	По 1–2 табл. 2–3 раза в день По 0,5–1 мл под кожу, в мышцу, в вену 2–3 раза в день
Пирензепин (гасроцепин) Pirenzepine (Gastrozepin)	Таблетки по 0,025; 0,05 Амп. 0,5% раствор по 2 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в день за 30 мин до еды По 2 мл в вену, в мышцу 2–3 раза в день
Ипратропиум бромид (атровент) Ipratropium bromidum (Atrovent)	Аэрозоль (300 разовых доз)	2 дозы ингаляционно 3– 4 раза в сутки

Средства, влияющие на Н-холинорецепторы

В эту группу входят лекарства, стимулирующие (Н-холиномиметики) и блокирующие Н-холинорецепторы (Н-холиноблокаторы).

Н-холиномиметики

Эта группа малозначительна для клиники. Стимулируют Н -холинорецепторы в симпатических и парасимпатических ганглиях, поэтому фармакологические эффекты проявляются в виде симпатической и парасимпатической стимуляции:

- сужение сосудов, тахикардия, артериальная гипертензия;
- усиления перистальтики кишечника, увеличение слюноотделения, повышение секреции бронхиальных и кишечных желез.

Никотин

Имеет токсикологическое значение. Основной алкалоид листьев табака. Поступает в организм при курении. Клинического применения не находит, но фармакологические свойства никотина хорошо изучены в связи с широким распространением табакокурения и связанной с этим психической и физической зависимостью, повышенным риском таких заболеваний как ишемическая болезнь сердца, рак легких и другие.

Никотин действует двухфазно на все никотиновые рецепторы.

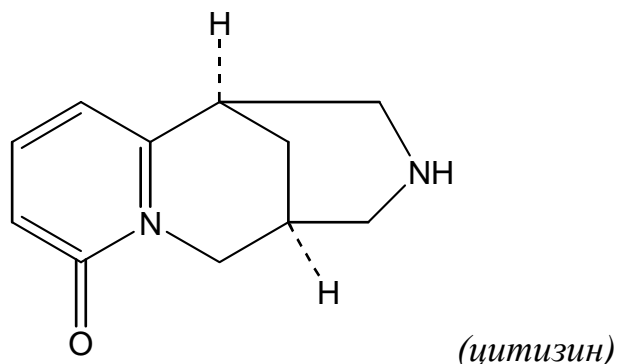
1 фаза (возбуждение). В малых дозах стимулирует:

- хеморецепторы синокаротидной зоны;
- рефлекторно возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры;
- стимулирует выделения адреналина в мозговом слое надпочечников;
- повышает тонус и моторику ЖКТ, кислотность желудочного сока.

2 фаза (торможение). При накоплении высоких концентраций никотина наблюдается эффект блокады Н-холинорецепторов за счет конкурентного антагонизма с ацетилхолином в области Н-холинорецепторов.

Никотин (курение) приводит к болезням сердечно-сосудистой системы и желудка, к развитию психической лекарственной зависимости (стимулирует рецепторы ЦНС, вызывая улучшение настроения, прилив сил).

Цититон: Cititonum



Формы выпуска:

— ампулы по 1 мл.

Представляет собой 0,15% раствор цитизина (алкалоид ракитника).

Механизм действия: цититон связывается с Н-холинорецепторами синокаротидной зоны, хромафинной ткани надпочечников и вегетативных ганглиев и активирует их (рисунок 21).

Н-холинорецепторы — это рецепторы канального типа. Их стимуляция приводит к открытию натриевых каналов и возникновению деполяризации мембраны. В итоге генерируется потенциал действия, который по аксону ганглионарного нейрона проводится к синапсам эффекторных клеток.

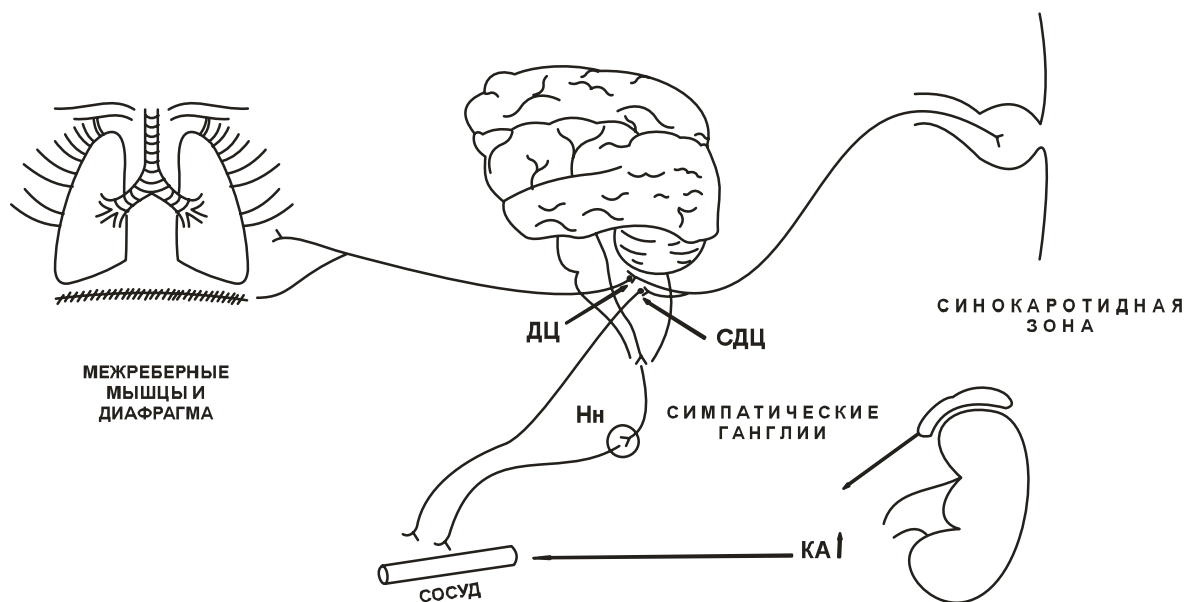


Рисунок 21 — Механизм действия Н-холиномиметиков

Фармакологические эффекты цититона:

1. Увеличение частоты и глубины дыхания, что является результатом рефлекторного возбуждения дыхательного центра (Н - холинорецепторы синокаротидной зоны → дыхательный центр → дыхательная мускулатура).

2. Повышение артериального давления вследствие:

— рефлекторного возбуждения сосудодвигательного центра (Н - холинорецепторы синокаротидной зоны → сосудодвигательный центр → сосуды) повышения уровня катехоламинов (стимуляция Н-холинорецепторов хромафинной ткани надпочечников → выброс катехоламинов → изменение тонуса сосудов);

— стимуляции Н-холинорецепторов нейронов симпатических ганглиев.

Показания к назначению:

1. Рефлекторная остановка дыхания (отравление окисью углерода; остановка дыхания, обусловленная травмой). При отравлении средствами для наркоза, снотворными и т.п. цититон неэффективен, т.к. угнетена возбудимость нейронов дыхательного центра.

2. Профилактика послеоперационных пневмоний (при недостаточной вентиляции легких).

3. Асфиксия новорожденных (0,1 мл в пупочную вену).

4. Для определения скорости кровотока. С этой целью вводят раствор внутривенно и регистрируют время первого глубокого вдоха.

$$V = \frac{S}{t}, \quad \text{где } S \text{ — путь, который проходит препарат:}$$

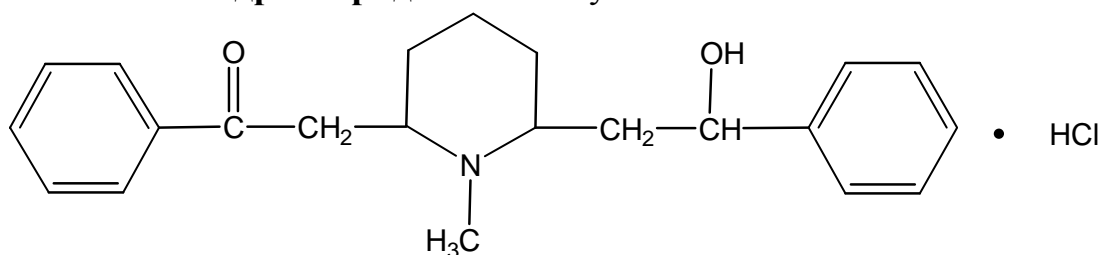
локтевая вена → подключичная вена → верхняя полая вена → правые отделы сердца → малый круг кровообращения → левое сердце → Н - холинорецепторы синокаротидной зоны;

t — время, за которое препарат совершает свой путь. Чем больше это время, тем медленнее кровоток.

Противопоказания:

1. Атеросклероз.
2. Артериальная гипертензия.
3. Кровотечения.
4. Отек легких.

Лобелина гидрохлорид: Lobelini hydrochloridum



Формы выпуска:

— ампулы 1% раствор по 1 мл.

По механизму и фармакологическим эффектам сходен с цититоном. Отличие: повышению АД предшествует кратковременное его снижение из-за стимуляции центра n.vagus (механизм связан с рефлекторным возбуждением Н-холинорецепторов синокаротидной зоны).

N.vagus — парасимпатический нерв, его стимуляция приводит к торможению работы сердца, снижению МОК и падению АД.

Показания к назначению:

1. Аналогично цититону.

Н-холиномиметики используются для борьбы с курением, т.к. они близки по структуре к никотину. Воспроизводя все его эффекты, уменьшают явления абстиненции, и человеку легче перенести ее и преодолеть стремление к курению. Цититон и лобелин используются в виде таблеток «Табекс» и «Лобесил». Анабазин — используется в виде таблеток, пленок и жевательной резинки «Гамибазин». Препараты никотина (никотинелл, никоретте) в виде накожного пластыря с постепенно убывающей дозой никотина используется для облегчения отвыкания от курения. У них отмечают проявление острой и хронической токсичности.

1. *Острая токсичность* может проявляться при небрежной работе с многими инсектицидами (в них часто входит никотин) и у детей (при пассивном или активном курении). Летальная доза никотина для человека около 40 мг. Из острых токсических эффектов наиболее опасны:

— центральное стимулирующее действие, которое ведет к провокации судорог, коме, остановке дыхания;

— гипертензия и сердечные аритмии.

Лечение острого отравления никотином симптоматическое. Используют диазепам (противосудорожное действие), искусственное дыхание. Поскольку никотин метаболизируется и выводится быстро, то пациенты, пережившие первые 4 часа острого отравления, полностью выздоравливают (если не было гипоксии и повреждения мозга).

2. *Хроническая токсичность* никотина имеет значение для здоровья курильщиков. Социальная, экономическая и медицинская значимость табакокурения очень велики, поскольку это вредная привычка является важнейшей и единственной причиной болезни и преждевременной смерти, которую можно предотвратить.

Н-холиноблокаторы

Относят вещества, которые понижают возбудимость Н - холинорецепторов. Выделяют группу ганглиоблокирующих средств и группу миорелаксантов.

Ганглиоблокаторы (Н_n-холиноблокаторы)

Эти вещества блокируют Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев и затрудняют передачу импульсов с преганглионарных волокон на постганглионарные, т.е. ограничивают влияние ЦНС на вегетативные органы.

Классификация

По структуре делятся:

а) третичные амины — пирилен (пемпидин), пахикарпин (хорошо всасываются в ЖКТ и проникают в ЦНС);

б) четвертичные аммониевые соединения — арфонад, гигроний, пентамин (азаметоний), бензогексоний (гексаметоний), димеколин (плохо всасываются в ЖКТ, не проникают в ЦНС.).

По длительности действия различают:

- а) короткого (5–10 мин) действия — гигроний, арфонад, имехин;
- б) средней продолжительности действия (3–4 часа) — бензогексоний, пентамин, пахикарпин, димеколин;
- в) длительного действия (около 8 часов) — пирилен.

Механизм действия: Ганглиоблокаторы связываются с Н - холинорецепторами канального типа (вегетативные ганглии, мозговой слой надпочечников, синокаротидная зона), мешая медиатору ацетилхолину связываться с этими рецепторами. В результате не происходит возбуждение рецепторов, не возникает деполяризация мембраны и не образуется ПД. Передача возбуждения с преганглионарного волокна на постганглионарное затрудняется или блокируется полностью.

Фармакологические эффекты

Блок передачи импульсов через симпатические ганглии приводит к:

- расширению артериол и венул;
- снижению общего периферического сопротивления;
- снижению артериального давления;
- уменьшению венозного возврата крови к сердцу;
- некоторому повышению частоты сердечных сокращений.

Блок передачи импульсов через парасимпатические ганглии приводит:

- к понижению тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов (расширение бронхов; снижение тонуса, моторики, секреции ЖКТ; снижение тонуса и затруднение опорожнения мочевого пузыря);
- тонус матки и ее сократительная активность во время родов увеличивается.

Показания к назначению:

1. Гипертонический криз.
2. Отек головного мозга и легких.
3. Блок висцеро-висцеральных рефлексов и снижения кровотока из сосудов операционного поля при операциях;
4. Эндартериит — для снижения тонуса периферических сосудов (эндартериит — это воспаление эндотелия сосудов, сопровождающееся уменьшением их просвета и снижением по этой причине кровоснабжения тканей. Чаще всего поражаются сосуды нижних конечностей).

Побочные эффекты:

1. Ортостатическая гипотония (снижение АД при переходе из горизонтального положения в вертикальное, при этом возможен обморок, потеря сознания). Данное состояние развивается в результате снижения кровоснабжения мозга. После введения ганглиоблокаторов необходимо лежать в течение 2 часов.

2. При повторных введениях возможно развитие атонии желудка, кишечника, что может привести к непроходимости и к интоксикации организма (для вывода из данного состояния используется антихолинэстеразный препарат — прозерин).

3. Спазм сфинктера мочевого пузыря (задержка мочеиспускания).

4. Расстройства зрения из-за мидриаза и паралича аккомодации.

5. Уменьшение скорости кровотока, что увеличивает опасность тромбообразования.

Такие побочные эффекты препятствуют использованию ганглиоблокаторов для лечения хронических болезней. Это касается препаратов длительного действия. Для большинства больных наличие этих побочных эффектов допустимо только при неотложных ситуациях, поэтому в настоящее время эти препараты используются, как правило, в экстренной фармакотерапии гипертонических кризов, кардиогенного отека легких, управляемых гипертонических кризов. ~~Предпочтение~~ отдают препаратам кратковременного действия — арфонаду, гигронию, реже используют ганглиоблокаторы — бензогексоний и пентамин.

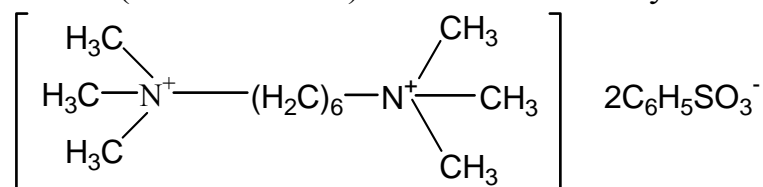
Противопоказания:

1. Инфаркт миокарда.
2. Гипотония.
3. Атония желудка и кишечника.
4. Тромбозы.
5. Поражение печени и почек.

При острых отравлениях ганглиоблокаторами блокируются H_m - холинорецепторы мионевральных синапсов. При этом угнетается дыхание.

Помощь: ИВЛ, введение прозерина.

Бензогексоний (гексаметоний): Benzo hexonium syn. Hexamethonium

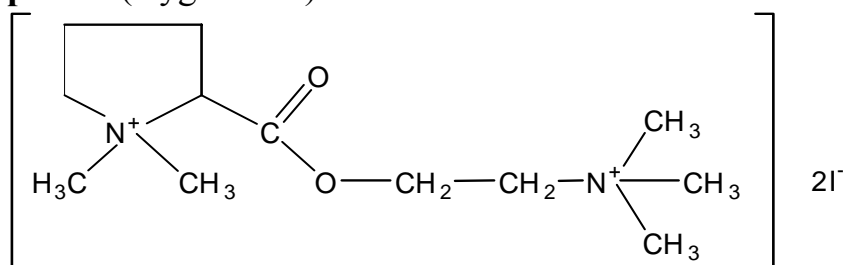


Формы выпуска:

- таблетки 0,25;
- ампулы 2,5% — 1 мл.

Из ЖКТ всасывается плохо. Практически не проникает через ГЭБ и поэтому мало влияет на функции ЦНС. Применяется по тем же показаниям, что и предыдущие препараты. Побочные эффекты те же.

Гигроний (Hygronium)



Формы выпуска:

— ампулы по 0,1 сухого вещества.

Действует кратковременно, применяют аналогично арфонаду.

Арфонад (триметафан): Arfonadum syn. Trimetaphanum

Формы выпуска:

— ампулы 5% раствора — 5 мл.

Действует кратковременно, т.к. быстро инактивируется в организме.

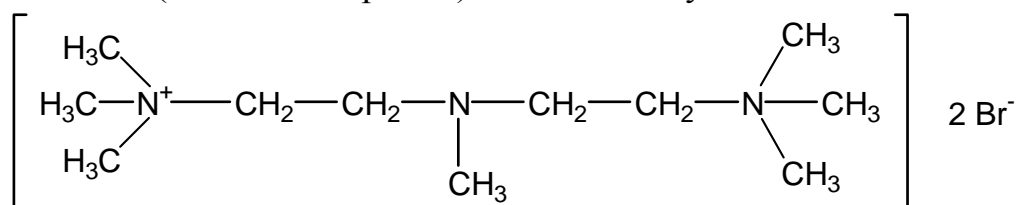
Показания к назначению:

1. Гипертонический криз.

2. Управляемая гипотония.

Побочные эффекты раскрыты выше.

Пентамин (азаметония бромид): Pentaminum syn. Azamethonii bromidum



Формы выпуска:

— ампулы 5% — 1 и 2 мл.

По механизму своего действия, эффектам сходен с бензогексонием.

Миорелаксанты (курареподобные средства или N_M-холиноблокаторы)

N_M-холиноблокаторы избирательно блокируют передачу возбуждения с двигательного нерва на мышцу. В результате их действия происходит обратимое расслабление скелетной мускулатуры. Впервые подобное действие было обнаружено у кураре, поэтому данную группу называют курареподобными средствами.

Кураре — экстракт, получают из растений вида стрихнос и хондродендрон, произрастающих в странах Южной Америки, используется местным населением в качестве яда для стрел. Первые сведения о применении стрельного яда индейцами датируются 1449 годом — открытие Колумбом Южной Америки.

Механизм действия этого сильнейшего яда долго оставался неизвестным и был впервые раскрыт в опытах К. Бернара (1861) и Е.В. Пеликана (1957). Они установили, что кураре вызывает расслабление за счет нарушения передачи возбуждения с нерва на мышцу. Это действие распространяется и на дыхательную мускулатуру, выключение которой приводит к быстрой гибели. Поэтому ранние попытки применения кураре для лечения столбняка были не всегда успешными.

По механизму действия их делят на 2 типа:

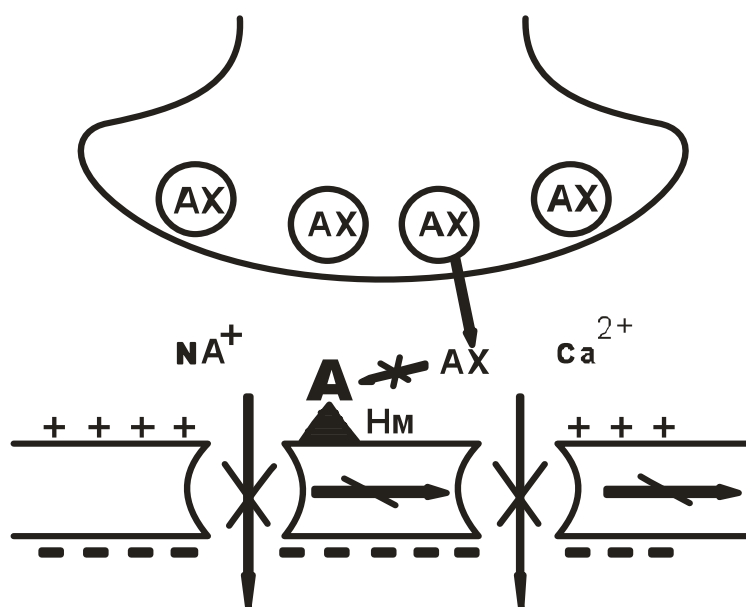
— антидеполяризующие: тубокурарин, пипекуроний, атракурий, мелликтин;

— деполяризующие: суксаметоний (дитилин).

По длительности действия их можно разделить на вещества короткого действия (дитилин) и длительного действия (тубокурарин, пипекуроний, атракурий, мелликтин).

Механизм действия антидеполярирующих веществ группы кураре

Препараты данной группы связываются с H_M -холинорецепторами, блокируют их. В химическом отношении антидеполярирующие (конкурентные) миорелаксанты довольно мало напоминают ацетилхолин. Их крупные молекулы относительно слабо фиксируются на поверхности рецептора и не проникают внутрь волокна. Они как бы экранируют рецептор от воздействия ацетилхолина и препятствуют развитию деполяризации (рисунок 22).



БЛОК H_m - XP

Рисунок 22 — Механизм действия антидеполярирующих миорелаксантов

Мышца не может сократиться и расслабляется в следующей последовательности:

- мимическая мускулатура лица;
- мелкие мышцы конечностей;
- крупные мышцы конечностей;
- колосовые связки;
- мышцы туловища;
- межреберные мышцы;
- диафрагма.

Антагонистом данной группы являются антихолинэстеразные средства (прозерин). Увеличение концентрации ацетилхолина в синапсе при торможении его распада прозеринном приводит к вытеснению деполяризирующего миорелаксанта с H_m -холинорецептора мионеврального синапса и восстановлению нормальной синаптической передачи. Восстановление мышечного тонуса происходит в той же последовательности. Кроме того, используют аминопиридин (усиливает выделение АХ окончаниями соматических двигательных нервов).

Данную группу препаратов используют при больших хирургических операциях, т.к. хирургическая травма вызывает повышение мышечного тонуса, провоцирует произвольные движения, что мешает хирургу оперировать. Однако при этом обязательно применение искусственной вентиляции легких. Дети первых месяцев и лет жизни высокочувствительны к антидеполяризующим миорелаксантам, т. к. у них невелики запасы АХ в пресинаптических окончаниях, и при поступлении возбуждения его меньше освобождается в синаптическую щель, создавая в ней меньшую (чем у взрослых) концентрацию. Вместе с тем эффект от применения этих миорелаксантов (по неизвестной пока причине) исчезает скорее, чем у взрослых.

Противопоказания:

1. Миастения.

Тубокурарина хлорид: Tubocurarinum chloridum

Формы выпуска:

— ампулы 1% раствора 1,5 мл.

При приеме внутрь неэффективен (гидролизует в ЖКТ). Через гематоэнцефалический барьер не проникает, поэтому на ЦНС не действует. Миорелаксация развивается постепенно в течение 3–4 минут. Продолжительность действия дозы в 15 мг (содержимое 1 ампулы) до 30 минут. При повторном введении дозу уменьшают в два раза (препарат кумулирует).

Метаболизируется в печени, выводится почками, поэтому при нарушении функций данных органов препарат не должен использоваться.

Препарат оказывает ганглиоблокирующий эффект, ведущий к снижению АД. Является мощным гистаминогеном, т.е. провоцирует высвобождение гистамина из тучных клеток. Это снижает клиническую ценность препарата, т.к. возникает бронхоспазм, резкое понижение АД. Антигистаминные препараты перед введением тубокурарина уменьшают побочные эффекты.

Пипекурония бромид (ардуан): Pipercuronii bromidum, syn. Arduan

Формы выпуска:

— ампулы по 0,004 сухого вещества.

Ардуан примерно в 5 раз сильнее тубокурарина, действие его в 3 раза продолжительнее (50–70 мин.)

Не снижает АД, не обладает гистаминогенными свойствами. Возможна кумуляция при повторных введениях, поэтому повторные дозы снижают.

Атракурий (тракриум): Atracurium

Формы выпуска:

— ампулы 1% раствора 2,5 и 5 мл.

Длительность действия 15–35 минут. Препарат хорошо переносится. На сердечно-сосудистую систему не влияет, возможен небольшой гистаминогенный эффект (слабая гиперемия кожи). В связи с тем, что препарат разрушается с помощью неспецифических эстераз крови, может использоваться при заболеваниях печени и почек.

Мелликтин: Mellictinum

Формы выпуска:

— таблетки по 0,02.

Препарат является производным алкалоида, извлекаемого из живокости. В отличие от других антидеполяризующих миорелаксантов, хорошо всасывается в ЖКТ и эффективен при приеме внутрь. По силе миорелаксирующего действия уступает предыдущим препаратам.

Показания:

1. Болезнь Паркинсона.
2. Постэнцефалический паркинсонизм и другие заболевания, связанные с патологией структур мозга, регулирующих двигательную функцию скелетных мышц.

Депольяризующие миорелаксанты

Основным представителем является суксаметоний (дитилин), который является синтетическим симметричным бисаммонийным соединением, состоящим из остатков 2 молекул ацетилхолина.

Механизм действия депольяризующих миорелаксантов

После в/в введения быстро связывается с H_M -холинорецепторами постсинаптической мембраны, возбуждая их также как АХ (структурно очень близки к ацетилхолину).

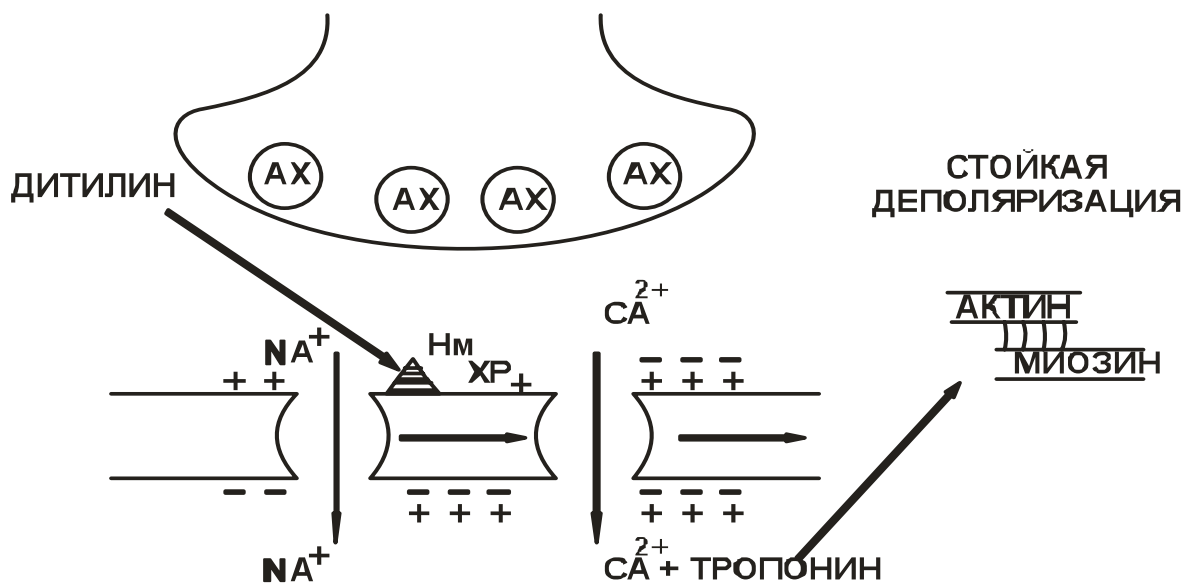
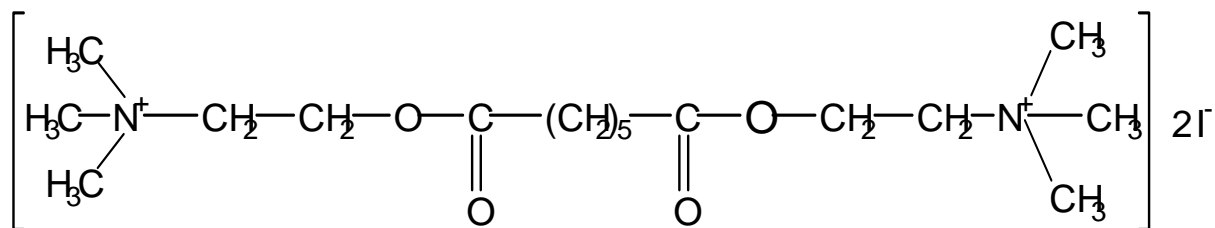


Рисунок 23 — Механизм действия депольяризующих миорелаксантов

Возникает стойкая депольяризация (рисунок 23), поэтому в первые мгновения наблюдаются мышечные подергивания (фасцикуляции). Если естественный медиатор АХ быстро разрушается холинэстеразой, то суксаметоний полностью разрушается только через 5–10 минут. В течение данного времени проведения возбуждения с нерва на мышцы невозможно, они полностью и глубоко расслабляются. Спонтанное дыхание прекращается, т.к. расслаблены диафрагма и межреберные мышцы, поэтому используется при наличии всех условий для проведения ИВЛ.

Суксаметоний (дитилин): Suxamethonii iodidum, syn. Dithylinum



Формы выпуска:

— ампулы 2% раствора 10 мл.

В организме препарат быстро гидролизруется холинэстеразой плазмы крови (псевдохолинэстеразой). У лиц с генетически обусловленной недостаточностью холинэстеразы действие препарата может удлиняться до 6–8 часов. Для прекращения действия суксаметония в данном случае используется переливание свежей цитратной крови, содержащей псевдохолинэстеразу.

Показания:

1. Интубация трахеи.
2. Кратковременные хирургические операции.

Побочные эффекты:

1. Мышечные боли (связаны с микротравмами, полученными в результате интенсивных мышечных сокращений в первые мгновения после начала деполяризации).

2. Аритмии. В связи с потерей калия мышечной тканью возникает гиперкалиемия, способствующая развитию брадикардии, вплоть до остановки сердца. Особенно чувствительны пациенты с ожогами, нервно-мышечными заболеваниями, черепно-мозговой травмой, перитонеальными инфекциями, почечной недостаточностью.

3. Злокачественная гипертермия. Проявляется в быстром и значительном повышении температуры после введения препарата. Относится к фармакогенетическим заболеваниям, развивается с частотой 1:20000. Возникает вследствие разобщения окислительного фосфорилирования в митохондриях мышц.

4. Повышение внутриглазного давления.

5. Аллергические реакции (эритематозная сыпь, отеки губ, век, миндалин, снижение АД, бронхоспазм).

Противопоказания:

1. Дети грудного возраста.
2. Глаукома.
3. Заболевания печени.
4. Анемия.
5. Беременность.

Таблица 4 — Список препаратов для рецептурных упражнений

Название препарата, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска	Форма выпуска (состав), количество препарата в упаковке	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Гигроний Hygronium	Амп. по 0,1 сухого вещества	Содержимое ампулы растворить в 100 мл 0,9% раствора NaCl и вводить в вену капельно (30–40) капель в ми-
Цититон Cititonum	Ампулы по 1 мл	По 0,5–1 мл в вену
Бензогексоний (гексаметоний) Benzohexonium (Hexamethonium)	Таблетки по 0,25 Амп. 2,5% раствор по 1 мл	По 1 таблетке 3–6 раз в день По 0,5–1 мл под кожу, в мышцу 1–2 раза в день
Пентамин (азаметония бромид) Pentaminum (Azamethonii bromidum)	Амп. 5% раствор по 1 и 2 мл	По 0,5–2 мл в мышцу 2–3 раза в сутки; по 0,2–0,5 мл в вену на 0,9% растворе NaCl
Тубакурарина хлорид Tubocurarini chloridum	Амп. 1% раствор 1,5 мл	По 0,04–0,05 мг/кг в вену
Пипекурония бромид (ардуан, павулон) Pipcuronii bromidum (Arduan)	Амп. по 0,004 сухого вещества	Содержимое ампулы растворить в 4 мл прилагаемого растворителя и вводить в вену по 0,04–0,08
Мелликтин Mellictinum	Таблетки по 0,02	По 1–5 таблетке 1–5 раз в сутки
Суксаметоний (дитилин) Suxamethonii iodidum (Dithylinum)	Амп. 2% раствор по 10 мл	По 0,075–0,1 мл/кг в вену

Средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах

Адренотропные средства влияют на передачу импульсов в адренергических синапсах, локализованных как в ЦНС, так и в периферических тканях, иннервированных постганглионарными симпатическими волокнами. В отличие от холинергических структур, где медиатором является одно вещество — ацетилхолин, — в адренергических синапсах функционирует три медиатора: норадреналин, дофамин, адреналин. Они называются катехоламинами. Образуются из одного предшественника — тирозина:

Тирозин → ДОФА → дофамин → норадреналин → адреналин.

Депонирование КА в гранулах происходит за счет связывания со специфическим белком и АТФ. Различают три формы КА в нервных окончаниях. 1. Резервный пул в везикулах (до 80% депонированного КА), который не освобождается при поступлении нервного импульса до истощения остальных пулов. 2. Мобилизационный пул I (до 30–40% общего содержания катехоламинов в окончании) — медиатор, реабсорбированный из синаптической щели («отработавший»), и избыточный медиатор, который не депонирован в везикулах вследствие их насыщения.

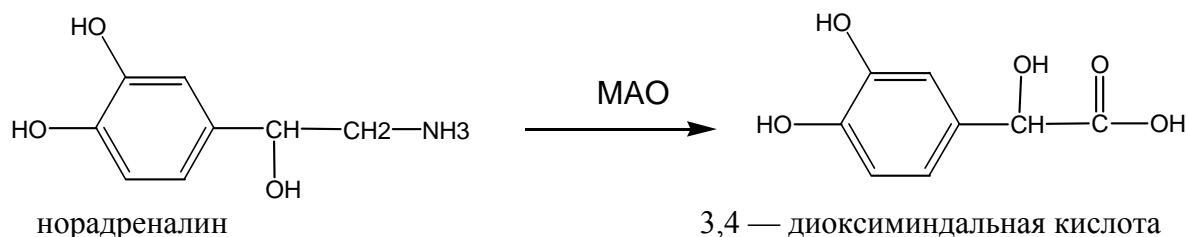
3. Мобилизационный пул II (остальные 20%) — непосредственно выбрасывается в синаптическую щель при поступлении импульса.

КА легко вытесняются из последнего пула при введении адреномиметиков непрямого действия — эфедрина, фенамина и др.

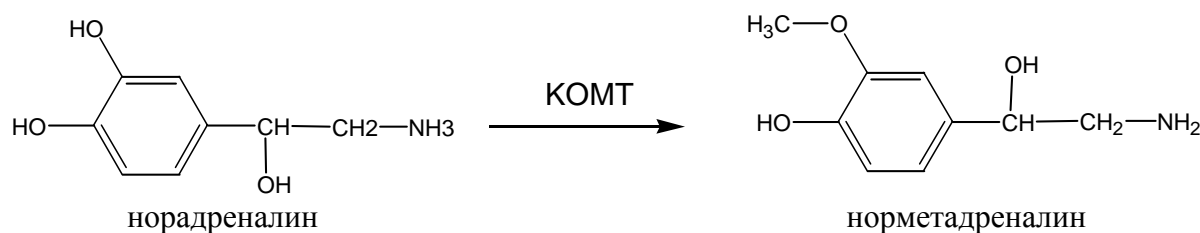
Основным КА является норадреналин. Норадреналин из нервного окончания высвобождается под влиянием нервного импульса. Пресинаптическая мембрана деполяризуется, внутрь клетки проникает кальций. Он стимулирует выброс норадреналина в синаптическую щель. Медиатор норадреналин, выделяющийся в синаптическую щель, связывается с постсинаптическими рецепторами. После воздействия на рецептор значительная часть (60–80%) попавшего в синапс медиатора с помощью активного транспортного механизма возвращается обратно и депонируется в везикулах.

Инактивация КА в синаптической щели идет по двум путям:

1. Внутриклеточное **окислительное дезаминирование** с помощью моноаминоксидазы (МАО) митохондрий (таким способом инактивируется 10–20% медиатора). МАО имеется также в печени и других тканях и обеспечивает инактивацию порций медиатора, диффундирующих из синапса и секретируемых надпочечниками КА.



2. **Метилирование** с помощью особого фермента, встроенного в постсинаптические мембраны, в мембраны печеночных и других клеток, — катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ) (по этому пути инактивации идет до 80–90% метаболизирующихся КА).



В целом инактивируется очень небольшая часть выделившихся в синаптическую щель КА, большая часть (около 80%) быстро подвергается обратному захвату пресинаптическими окончаниями и повторно используется в синаптической передаче.

Адренорецепторы делятся на (таблица 5):

- α_1, α_2 ;
- $\beta_1, \beta_2, \beta_3$;
- d_1, d_2 .

Таблица 5 — Локализация адренорецепторов и результаты их активации

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
α_1	Глаз: Радиальная мышца радужки	Сокращение мышцы, расширение зрачка (мидриаз)
	Сосуды кожи, слизистых, внутренних органов	Сужение сосудов
	Селезенка	Сокращение капсулы
	Миометрий	Повышение тонуса
	Желудок и кишечник	Снижение тонуса и моторики, повышение тонуса сфинктеров
	Мочевой пузырь	Спазм сфинктера мочевого пузыря (задержка мочи)
α_2	Пресинаптическая мембрана	Снижение выброса катехоламинов
	ЦНС	Угнетение структур, активирующих сердечно-сосудистую систему
	Островковая ткань поджелудочной железы	Снижение освобождения инсулина
	Эндотелий сосудов (внесинаптическая локализация)	Сужение
β_1	Сердце: Синусовый узел	Повышение возбудимости, учащение сердечных сокращений Увеличение силы сокращений Увеличение проводимости Увеличение автоматизма
	Миокард	
	Атриовентрикулярный узел	
	Пучок и ножки Гисса	
β_2	Сосуды скелетной мускулатуры, коронарные, сосуды печени и другие	Расширение
	Гладкая мускулатура бронхов	Снижение тонуса
	Беременная матка	Ослабление и прекращение сокращений
	β -клетки островков поджелудочной железы	Увеличение секреции инсулина
	Юкстагломерулярная ткань в почках	Увеличение освобождения ренина
	Печень и скелетные мышцы	Повышение гликогенолиза
β_3	Жировая ткань	Увеличение липолиза
d_1	Гладкая мускулатура сосудов почек, брыжейки, кишечника, сердца, мозга	Расширение
	ЦНС	Повышение двигательной активности
	Гипоталамус	Снижение секреции пролактина
	Триггерная зона продолговатого мозга	Тошнота, рвота
d_2	Пресинаптическая мембрана	Снижение выброса катехоламинов

Молекулярные механизмы трансформации влияния медиатора на рецептор в конечный эффект зависят от типа рецепторов.

Норадреналин стимулирует α_1 -адренорецептор, запуская следующую цепь событий (рисунок 24).

НА \rightarrow α_1 -АР \rightarrow активирование α -субъединицы G_s -белка \rightarrow активирование ФЛС \rightarrow расщепление ФИБФ \rightarrow увеличение концентрации ИТФ \rightarrow увеличение концентрации Ca^{2+} в клетке \rightarrow Ca^{2+} связывается с кальмодулином \rightarrow активируется миозинкиназа \rightarrow фосфорилируются легкие цепи миозина \rightarrow миозин взаимодействует с актином \rightarrow развивается сокращение ГМК.

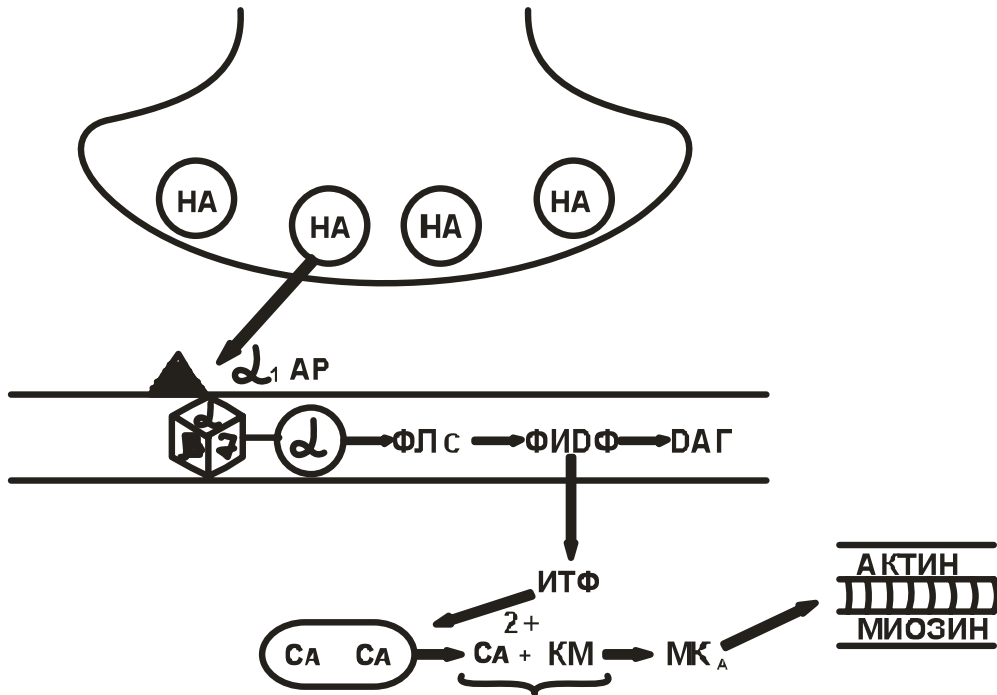


Рисунок 24 — α_1 -адренорецептор

β_1 -рецептор (рисунок 25). НА → активирует β_1 -АР → активирование α -субъединицы G-белка → активирование АЦ → увеличение образования цАМФ из АТФ → увеличение концентрации цАМФ в кардиомиоците → активирование протеинкиназ → фосфорилирование белков кальциевых каналов → увеличение вхождения Ca^{2+} через каналы и повышение концентрации Ca^{2+} в клетке → увеличение силы сокращений сердца.

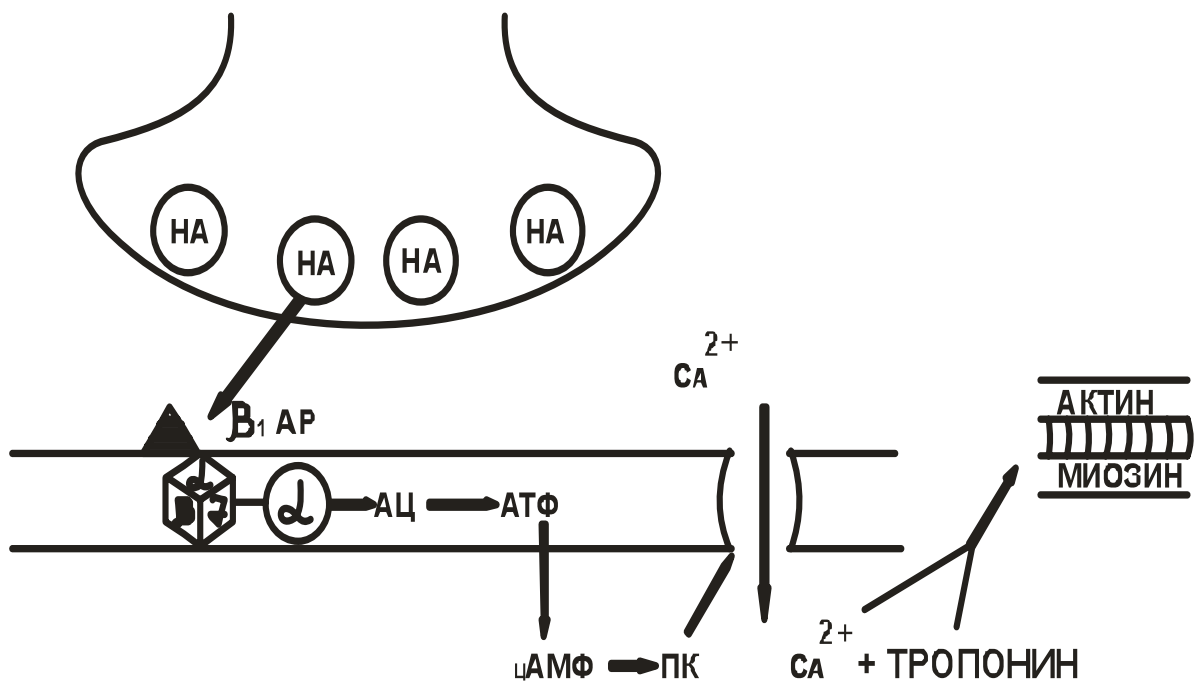


Рисунок 25 — β_1 -рецептор

β_2 -рецептор (рисунок 26).

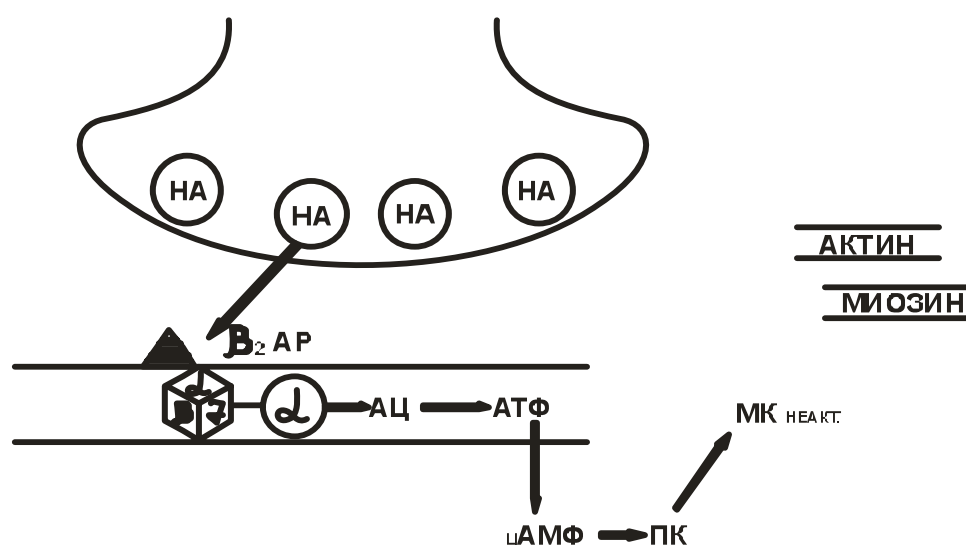


Рисунок 26 — β_2 -рецептор

НА \rightarrow β_2 -АР \rightarrow активирование α -субъединицы G-белка \rightarrow активирование АЦ \rightarrow увеличивается образование цАМФ \rightarrow стимулируется протеинкиназа \rightarrow отщепляется киназа, катализирующая фосфорилирование миозинкиназы, при этом теряется активность последней \rightarrow не происходит фосфорилирование миозина \rightarrow расслабление ГМК. Регулирование высвобождения НА из нервных окончаний осуществляется самим медиатором при возбуждении α_2 -АР пресинаптической мембраны. Выброс НА при этом уменьшается.

Классификация лекарственных средств, влияющих на проведение возбуждения в адренергических синапсах

Адреномиметики

I. Адреномиметики прямого действия:

1. α -, β -адреномиметики:

— адреналина гидрохлорид (эпинефрин);

— норадреналина гидрохлорид (норэпинефрин).

2. α_1 -адреномиметики:

— мезатон (фенилэфрин).

3. α_2 -адреномиметики:

— клонидин (клофелин);

— нафтизин (нафазолин);

— галазолин (ксилометазолин).

4. $\beta_{1,2}$ -адреномиметики:

— изадрин.

5. β_1 -адреномиметики:

— добутамин.

6. β_2 -адреномиметики:

- фенотерол (беротек, партусистен);
- сальбутамол;
- кленбутерол;
- тербуталин (тербутол);
- сальметерол (сервент);
- орципреналина сульфат (алупент).

II. Адреномиметики непрямого типа действия = симпатомиметики:

- эфедрина гидрохлорид.

Дофаминомиметики

1. Непрямого действия (влияют на пресинаптические дофаминовые рецепторы, регулирующие синтез и выделение дофамина и норадреналина):

- леводопа;
- мидантан (амантадина гидрохлорид);
- фенамин.

2. Прямого действия (влияют на постсинаптические дофаминовые рецепторы):

- дофамин (допамин, допмин);
- бромокриптин (парлодел).

Симпатолитики:

- октадин (гуанетидин);
- резерпин;
- орнид;
- метилдофа (допегит).

Дофаминолитики:

- препараты нейролептического действия (см. «Нейролептики»).

Адреноблокаторы.

1. $\alpha_{1,2}$ -адреноблокаторы = неселективные адреноблокаторы:

- фентоламина гидрохлорид (регитин);
- тропафен;
- пирроксан;
- дигидроэрготоксин;
- дигидроэрготамин;

2. α_1 -адреноблокаторы = селективные адреноблокаторы:

- празозин (минипресс);
- доксазозин;
- теразозин;
- омник.

3. α_2 адреноблокаторы:

- йохимбин.

4. Некардиоселективные адреноблокаторы ($\beta_{1,2}$):

- анаприлин (обзидан, индерал, пропранолол);
- тразикор (окспреналол);
- вискен (пиндолол);
- надолол;
- соталол (соталекс);
- тимолол.

5. Кардиоселективные адреноблокаторы (β_1):

- атенолол (тенормин);
- метопролол (беталок);
- корданум (талинолол);
- бисопролол (конкор);

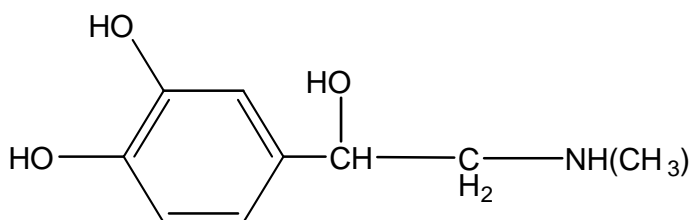
6. α -, β -адреноблокаторы:

- лабеталол (трандат);
- проксодолол;

Адреномиметики

α - и β -адреномиметики.

Эпинефрин (адреналина гидрохлорид): Epinephrine, syn. Adrenalini hydrochloridum.



Формы выпуска:

- ампулы 0,1% раствор по 1 мл;
- флаконы 0,1% раствор по 10 мл.

Гормон мозгового слоя надпочечников, наиболее типичный представитель этой группы. Получают синтетическим путем. При приеме внутрь быстро инактивируется, через гематоэнцефалический барьер не проникает. В тканях связывается с адренорецепторами всех типов, возбуждает ~~влияет~~ *сердечно-сосудистую систему*

Сердце (β_1) — повышает автоматизм, возбудимость, проводимость, сократимость миокарда, укорачивает рефрактерный период.

В результате повышается:

- ЧСС (может быть брадикардия как результат рефлекторного возбуждения блуждающего нерва);
- сила сердечных сокращений;
- систолический объем крови (СОК);
- минутный объем крови (МОК);
- потребность в O_2 и питательных веществах.

Сосуды. Характер действия зависит от соотношения количеств α - и β -адренорецепторов в гладкомышечных клетках сосудов. При поступлении импульсов через α_1 — сосуды суживаются (кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек), через β_2 — расширяются (сосуды скелетной мускулатуры). Реакция сосудов внутренних органов зависит от дозы адреналина: в малых дозах сосуды расширяются, т.к. β_2 -адренорецепторы более чувствительны к адреналину; увеличение дозы вызывает сужение сосудов в результате возбуждения α -адренорецепторов.

В связи с вышесказанным, характер действия адреналина на величину АД может быть различен: снижается, повышается, не изменяется. При введении адреналина в дозе 10 мкг/мин первыми возбуждаются β_2 -адренорецепторы сосудов скелетной мускулатуры, коронарные, периферическое сопротивление току крови снижается, вследствие этого понижается диастолическое давление. Систолическое давление в это время увеличивается (возбуждаются β_1 -рецепторы сердца). Среднее давление может понижаться. При введении адреналина в больших дозах возбуждаются α -адренорецепторы, сужаются сосуды кожи, подкожной клетчатки, внутренних органов. Периферическое сопротивление току крови при этом повышается, в результате повышается диастолическое давление, среднее давление при этом повышается.

В средних дозах адреналин усиливает коронарный кровоток, что связано с увеличением перфузионного давления в диастоле и освобождением аденозина из кардиомиоцитов, который вызывает расширение коронарных сосудов. При инактивации адреналина его концентрация в крови снижается. Это ведет к прекращению возбуждения α -адренорецепторов. Возбуждение β_2 -адренорецепторов продолжается, поэтому диастолическое и среднее давление понижены. При полной инактивации восстанавливается исходное АД. *Влияние на гладкомышечные органы.*

Глаза. Расширение зрачка (α_1 -адренорецепторы радиальной мышцы радужки), снижение внутриглазного давления (уменьшение образования внутриглазной жидкости).

Бронхи. Расслабление гладкой мускулатуры, расширение просвета бронхов (возбуждение β_2 -адренорецепторов).

ЖКТ. Снижение тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, но тонус сфинктеров повышен.

Мочевой пузырь. Расслабление детрузора (β_2 -адренорецепторы), но повышение тонуса сфинктера (α_1 -адренорецепторы).

Влияние на обмен веществ.

Адреналин — катаболический гормон в отношении углеводов и жиров. Усиливает гликогенолиз (разрушение гликогена с образованием глюкозы), возбуждая β_2 -адренорецепторы печени и мышечной ткани. В результате возникает гипергликемия. Этот эффект адреналина используется при гипогликемической коме у больных сахарным диабетом.

Активизирует липолиз в жировой ткани с образованием глицерина и жирных кислот (β_3 -адренорецепторы).

Оказывает противоаллергическое действие, уменьшая выход медиаторов аллергии из тучных клеток (β -эффект).

Биотрансформация

Препарат при внутривенном однократном введении действует около 5 минут, при подкожном — 30 минут, т.к. подвергается окислительному дезаминированию и метилированию.

Показания к назначению:

1. Экстренная терапия внезапной остановки сердца.
2. Аллергические заболевания, анафилактический шок.
3. Купирование приступов бронхиальной астмы.
4. Гипогликемическая кома.
5. Острая гипотензия (внутривенное и внутримышечное введение).
6. В комбинации с местными анестетиками для пролонгирования действия последних (1 капля 0,1% раствора адреналина на 2–10 мл местного анестетика).

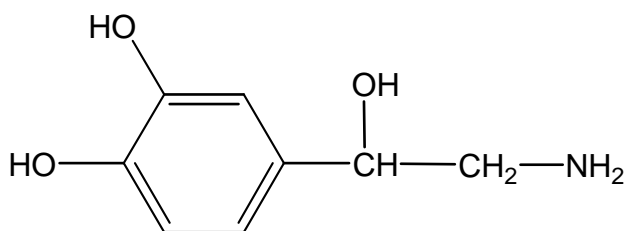
Побочные эффекты:

1. Нарушение сердечного ритма.

Противопоказания:

1. Аритмии.
2. Гипертензия.
3. На фоне фторотанового наркоза (увеличивается опасность фибрилляции сердца).

Норэпинефрин (норадреналина гидротартрат): Norepinephrine, syn. Noradrenalini hydrotartras.



Формы выпуска:

— ампулы 0,2% раствор по 1 мл (вводить только внутривенно в растворе глюкозы, т.к. при подкожном введении развивается некроз).

Получают синтетическим путем.

Влияние на сердце. Преимущественно активизирует α_1 -адренорецепторы, слабее α_2 - и β_1 -адренорецепторы. Оказывает слабое стимулирующее влияние на сердечную мышцу, ярко выражена рефлекторная брадикардия как результат вагусного влияния, повышает тонус сосудов, увеличивает ОПС и АД (и систолическое, и диастолическое). На тонус дыхательных путей не влияет, на ЖКТ влияет мало. На углеводный и жировой обмен не действует.

Показания к назначению:

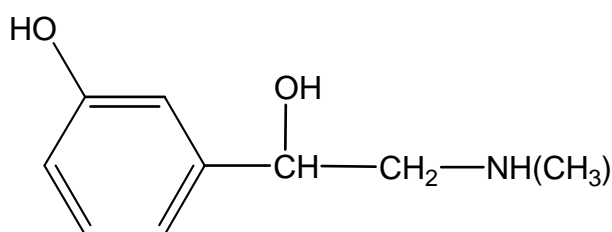
1. Острая сосудистая недостаточность.

Противопоказания:

1. Аритмии.
2. Фторотановый наркоз.
3. Кардиогенный и геморрагический шок (вызывает спазм артериол и ухудшает кровоснабжение тканей).

α_1 -адреномиметики

Мезатон (фенилэфрин): Mesatonum, syn. Phenylephrine.



Формы выпуска:

— ампулы 1% раствор 1 мл.

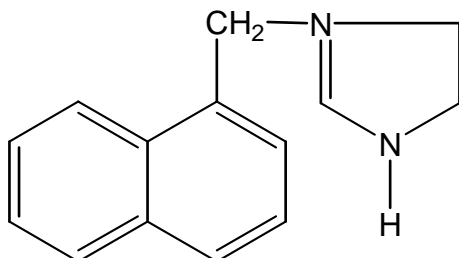
Повышает тонус сосудов (возбуждая α_1 -адренорецепторы). Повышает ОПС в результате чего повышается и АД. На работу сердца существенного влияния не оказывает, но может вызывать рефлекторную брадикардию на высоте подъема артериального давления.

Показания к назначению:

1. Острая сосудистая недостаточность.
2. Для расширения зрачка в глазной практике, для снижения внутриглазного давления (открытоугольная форма глаукомы).
3. Местно на слизистые для снижения отека.

α_2 -адреномиметики

Нафазолин (нафтизин): Naphazoline, syn. Naphtyzinum.



Формы выпуска:

— флаконы 0,1% и 0,05% раствор по 10 мл.

Возбуждает α_2 -адренорецепторы, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток, вызывая сосудосуживающий эффект. В результате уменьшается отек и восстанавливается носовое дыхание.

Показания к назначению:

1. Исключительно местно для уменьшения отечности слизистой оболочки при рините.

2. Остановка носовых кровотечений.

Побочные эффекты:

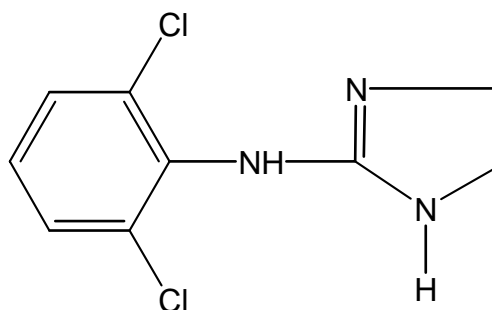
1. При неосторожном применении у детей этот препарат может всасываться и вызывать гипертензию. При длительном нанесении на слизистую оболочку носа — возможны некротические изменения.

Противопоказания:

1. Атеросклероз.

2. Гипертензия, тахикардия.

Клонидин (клофелин): Clonidine, syn. Clophelinum



Формы выпуска:

— таблетки по 0,000075 и 0,00015;

— ампулы 0,1% раствор по 1 мл;

— глазные капли 0,25% и 0,5% раствор — 1,5 мл.

Снижает АД (возбуждает пресинаптические α_2 -адренорецепторы сосудодвигательного центра, что приводит к уменьшению выброса норадреналина). Увеличивает диурез в результате снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Оказывает седативный эффект за счет центрального действия (возбуждение α_2 -адренорецепторов ЦНС, что приводит к снижению освобождения ацетилхолина, норадреналина, дофамина, глутаминовой и аспарагиновой аминокислот).

Показания к назначению:

1. Гипертензия (купирование гипертонических кризов, лечение артериальной гипертензии).

Побочные эффекты:

1. Сухость слизистых оболочек полости рта.

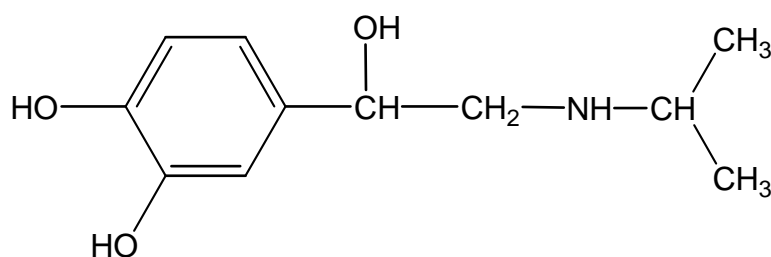
2. Сонливость.

3. Запоры.

Более подробная информация о препарате рассмотрена в разделе «Гипотензивные средства».

β_1, β_2 -адреномиметики

Изопреналин (изадрин): Isoprenaline, syn. Isadrinum



Формы выпуска:

- флаконы 0,5% и 1% раствор по 25 и 100 мл;
- таблетки по 0,005.

Стимулирует работу сердца (β_1 -адренорецепторы): повышает автоматизм, возбудимость, проводимость, сократимость миокарда. Повышая МОК, СОК, повышает систолическое АД.

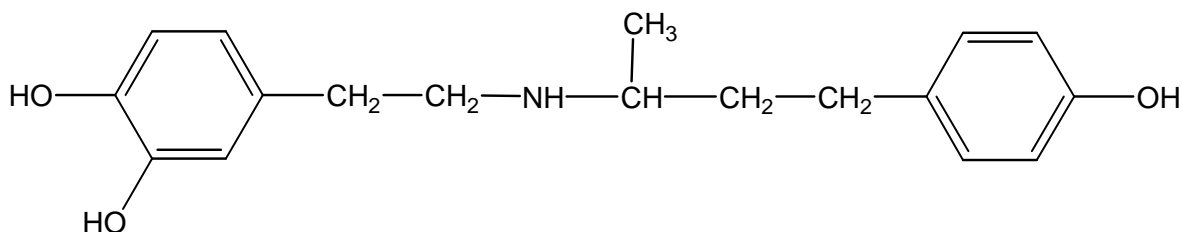
Снижает ОПС (возбуждая β_2 -адренорецепторы сосудов), понижает диастолическое давление. Оказывает бронхорасширяющее действие (β_2 -адренорецепторы). Увеличивает энергообеспечение организма (стимулирует гликогенолиз, липолиз в печени и скелетной мускулатуре — β_2 - и β_3 -адренорецепторы).

Показания к назначению:

1. Купирование приступов бронхиальной астмы (ингаляционно).
2. Устранение АВ-блокады.
3. Некоторые формы кардиогенного шока.

β_1 -адреномиметики

Добутамин: Dobutamine



Формы выпуска:

- флаконы по 0,25.

Стимулирует функцию сердца (β_1 -адренорецепторы), усиливает силу сердечных сокращений, вызывая положительный инотропный эффект. Мало влияет на частоту сердечных сокращений.

Показания к назначению:

1. Декомпенсация сердечной деятельности (кратковременное применение, т.к. при длительном приеме увеличивается смертность).

Побочные эффекты:

1. Аритмии.
2. Повышение АД.

Добутрекс: Dobutrex

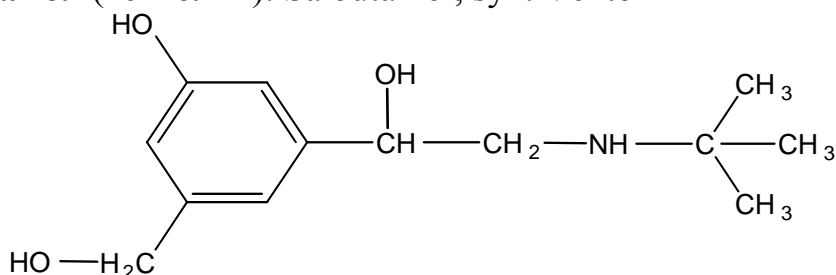
Формы выпуска:

— флаконы по 0,25.

Комбинированный препарат, содержащий добутамин и маннит (в одном флаконе). Добавление маннита нивелирует такое побочное действие добутамина, как повышение артериального давления, улучшает общее состояние больных.

β_2 -адреномиметики

Сальбутамол (вентолин): Salbutamol, syn. Ventolin



Формы выпуска:

- аэрозоль 10 мл (200 доз);
- таблетки по 0,002.

Возбуждает преимущественно β_2 -адренорецепторы (бронхов, кровеносных сосудов и миометрия), вызывая эффекты (действует 4–6 часов):— расширяет бронхи;

— предотвращает выход гистамина и медленно реагирующей субстанции анафилаксии;

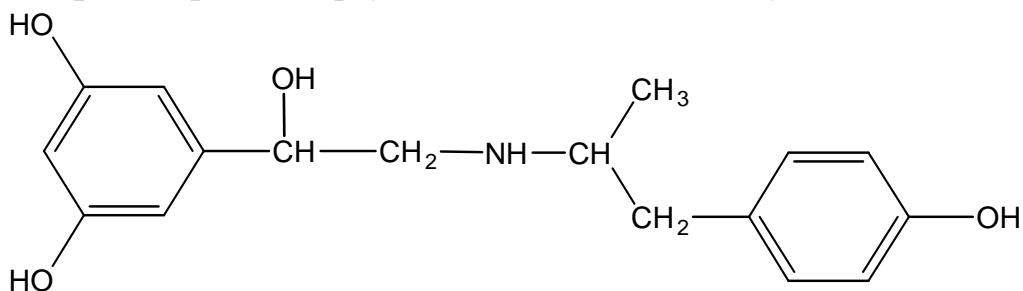
— расширяет кровеносные сосуды скелетной мускулатуры, коронарные сосуды, сосуды головного мозга, печени;

— токолитическое действие (снижает тонус и сократительную активность миометрия).

Показания к назначению:

1. Бронхиальная астма (профилактика и купирование приступов).
2. Хронический обструктивный бронхит.
3. Эмфизема легких.
4. Угроза преждевременных родов.

Фенотерол (беротек, партусистен): Phenoterolum, syn. Partusisten

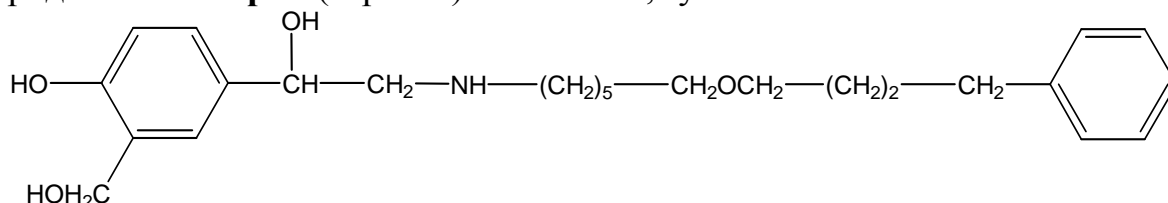


Формы выпуска:

- 300 разовых доз;
- таблетки по 0,005.

По механизму действия, эффектам и применению сходен с сальбутамолом. Но обладает более выраженным токолитическим эффектом, и поэтому чаще используют при угрозе преждевременных родов.

Сальметерол (сервент): Salmeterol, syn. Servent



Формы выпуска:

- аэрозоль 120 доз.

Новый селективный β_2 -адреномиметик с пролонгированным эффектом действия. Бронхорасширяющий эффект длится 12 часов после однократной ингаляции.

Беродуал: Berodual

Формы выпуска:

- аэрозоль 15 мл (300 доз).

Комбинированный препарат, состоящий из беротека (фенотерола) и ипратропиума бромида (атровента). Оказывает выраженное бронхолитическое действие за счет различного механизма действия входящих компонентов.

Орципреналина сульфат (алупент): Orciprenalini sulfas

Формы выпуска:

- таблетки по 0,02;
- ампулы 0,05% раствор по 1 мл;
- флаконы 1,5% и 2% раствор по 20 мл для аэрозоля.

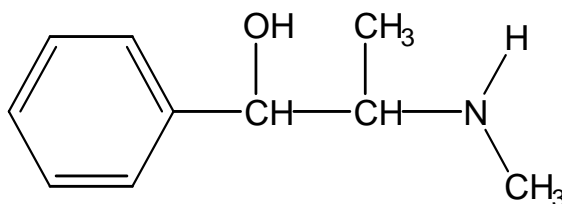
Оказывает бронхорасширяющее действие. Выраженной тахикардии и снижения артериального давления не вызывает.

Показания к назначению:

1. Бронхиальная астма, бронхоспастический синдром.
2. Эмфизема легких.

Симпатомиметики (адреномиметики непрямого типа действия)

Эфедрин гидрохлорид: Ephedrini hydrochloridum



Формы выпуска:

- таблетки по 0,025;
- ампулы 5% раствор по 1 мл;
- капли в нос 3% раствор по 10 мл.

Хорошо всасывается при любых способах введения и проникает в ЦНС.

Механизм действия:

1. Увеличивает высвобождение норадреналина из пресинапса.
2. Оказывает прямое стимулирующее влияние на адренорецепторы (α - и β -адренорецепторы).
3. Угнетает обратный нейрональный захват норадреналина из синаптической щели в везикулы.

Фармакологические эффекты аналогичны эффектам адреналина:

- повышает частоту и силу сердечных сокращений;
- увеличивает МОК, СОК;
- вызывая сужение сосудов (α_1 -адренорецепторы), повышает ОПС и, следовательно, повышает АД;
- тонус гладкой мускулатуры бронхов снижает.

В отличие от адреналина эффект развивается медленнее, но действует более продолжительно. Стимулирующее действие эфедрина на ЦНС превышает действие адреналина, т.к. эфедрин лучше проникает через ГЭБ.

При частом введении (через 10–30 минут) развивается тахифилаксия. Это связано с тем, что запасы медиатора в нервном окончании не успевают быстро восстанавливаться, и при очередном введении в синаптическую щель будет выбрасываться меньше норадреналина, чем при предыдущем введении эфедрина.

Показания к назначению:

1. Бронхиальная астма (но в настоящее время используют редко в связи с влиянием на ЦНС).
2. Гипотоническая болезнь.
3. Риниты (местно).
4. В офтальмологии для расширения зрачка (с диагностической целью).
5. Нарколепсия (патологический сон).

Побочные эффекты:

1. Нервное возбуждение.
2. Бессонница.
3. Тахикардия.

Противопоказания:

1. Бессонница.
2. Гипертензия.
3. Атеросклероз.
4. Гипертиреоз.
5. Сахарный диабет.

Теофедрин: Theophedrinum

Комбинированный препарат, содержащий эфедрина гидрохлорид, теофиллин, кофеин, парацетамол, фенобарбитал, экстракт красавки, цитизин. Применяют как лечебное и профилактическое средство при бронхиальной астме.

Солутан: Solutan

Формы выпуска:

— флаконы по 50 мл.

Комбинированный препарат, в состав которого входят: эфедрина гидрохлорид, алкалоид корня красавки и др. Применяют как отхаркивающее и бронхолитическое средство при бронхиальной астме и бронхитах.

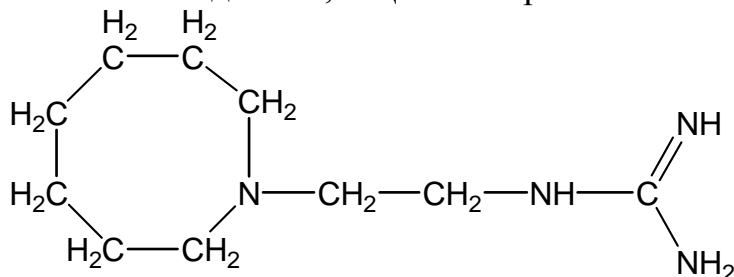
Симпатолитики

Гуанетидин (октадин): Guanetidene, syn. Octadinum

Формы выпуска:

— таблетки по 0,025.

В ЖКТ всасывается медленно, в ЦНС не проникает.



Механизм действия:

— активно транспортируется в аксоплазму пресинаптического окончания, создавая высокие концентрации;

— вытесняет медиатор из везикул в цитоплазму, где его инактивирует моноаминоксидаза (МАО);

— угнетает обратный нейрональный захват;

— стабилизирует пресинаптическую мембрану, что приводит к снижению выхода медиатора в синаптическую щель.

В результате истощаются запасы норадреналина в везикулах, прекращается его высвобождение при передаче импульсов, ослабляется симпатическая импульсация к артериолам, венам и сердцу. Это уменьшает периферическое сопротивление сосудов, частоту сокращений сердца, освобождение ренина. В результате этого развивается стойкое снижение АД. Кроме того, октадин вызывает миоз, увеличивает отток внутриглазной жидкости, снижает внутриглазное давление.

Показания к назначению:

1. Артериальная гипертензия (тяжелая форма).
2. Глаукома.

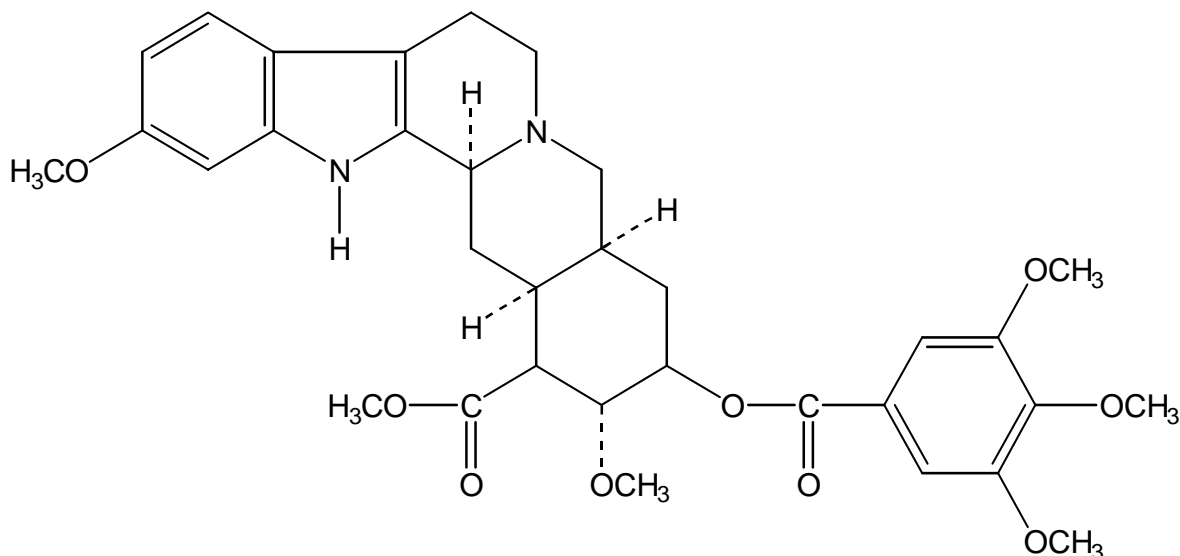
Побочные эффекты:

1. Брадикардия.
2. Ортостатический коллапс.

Противопоказания:

1. Артериальная гипотония.
2. Брадикардия.
3. Нарушение мозгового кровообращения.

Резерпин (рауседил): Reserpine, syn. Rausedil



Формы выпуска:

— таблетки по 0,00025.

Это алкалоид из индийского растения *Rauwolfia serpentine*. Действует подобно октадину. Проникает в нервное окончание адренергического нейрона, вытесняя из везикул медиатор в цитоплазму, где он подвергается инактивации MAO. На обратный захват медиатора не влияет: норадреналин проникает обратно в окончания, но не может везикулироваться. Истощение запасов катехоламинов приводит к истощению симпатической иннервации к артериолам, сердцу, другим тканям.

В результате:

- снижается АД;
- понижается возбудимость сердца, ЧСС, МОК;
- повышается тонус, моторика, секреция ЖКТ, тонус бронхов, мочевыводящих путей, матки;

В отличие от октадина резерпин проникает в ЦНС, истощая запасы катехоламинов и серотонина, что приводит к развитию седативного, снотворного и антипсихотического эффектов.

Показания к назначению:

1. Артериальная гипертензия (1–2 степень).

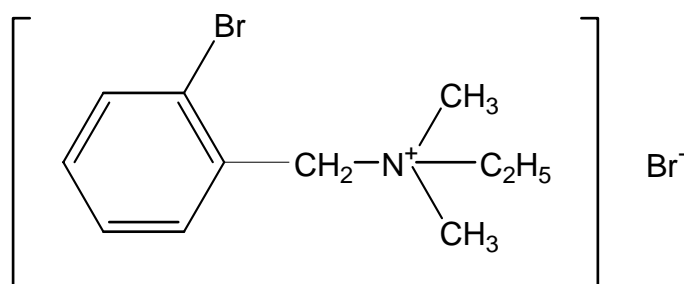
Побочные эффекты:

1. Депрессия.
2. Паркинсонизм.
3. Сонливость.
4. Обострение язвенной болезни (так как препарат усиливает секрецию соляной кислоты в желудке).
5. Спазм бронхов.

Противопоказания:

1. Язвенная болезнь.
2. Бронхиальная астма.
3. Беременность (т.к. проникает через плаценту).

Орнид (бретилий): Ornidum



Формы выпуска:

— ампулы 5% раствор 1 мл.

Этот препарат обладает своеобразным механизмом действия. Не вызывая истощения запасов катехоламинов в симпатических нервных окончаниях, он блокирует освобождение медиатора.

Орнид дает много побочных эффектов, и к его гипотензивному действию быстро развивается привыкание. Как симпатолитик он в настоящее время не применяется в клинике. Другие свойства орнида позволяют использовать его в качестве противоаритмического препарата при желудочковых аритмиях (препарат резерва).

Раунатин (раувазан): Raunatinum

Формы выпуска:

— таблетки по 0,002.

Содержит сумму алкалоидов корней раувольфии змеиной, дает гипотензивный, антиаритмический (за счет содержания аймалина и других алкалоидов), седативный эффекты. По механизму действия подобен резерпину и аймалину.

Показания к назначению:

1. Гипертоническая болезнь.

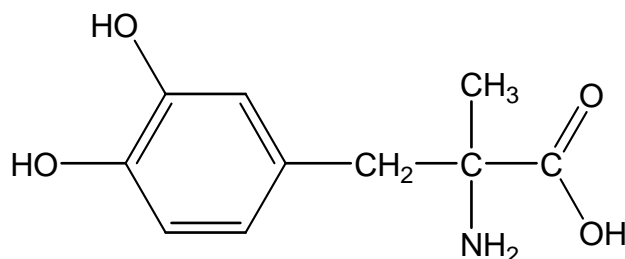
Побочные эффекты:

1. Слабость, потливость, боли в сердце.

Противопоказания:

1. Артериальная гипотензия.

Метилдофа (допегит, альфадопа, допанол): Methylropa



Формы выпуска:

— таблетки по 0,25.

По химической структуре это вещество близко к одному из промежуточных продуктов синтеза норадреналина — диоксифенилаланину (ДОФА). Этот препарат способен вступать в конкурентные отношения с ДОФА за фермент, который обеспечивает декарбоксилирование последнего и его переход в дофамин. Таким образом, синтез норадреналина задерживается на одной из начальных стадий. Концентрация дофамина и норадреналина в ЦНС и периферических структурах снижается. Кроме того, метилдофа, по-видимому, способен захватываться депонирующими гранулами и вытеснять оттуда норадреналин, запасы которого в симпатических окончаниях уменьшаются. Сейчас установлено, что образующийся из метилдофы метил-норадреналин может выполнять роль селективного α_2 -адреномиметика аналогично клофелину, что и объясняет его центральный антигипертензивный эффект:

1. Гипертоническая болезнь.

Побочные эффекты:

1. Периферические отеки.
2. Депрессия или состояние тревоги.
3. Сухость во рту.

Адреноблокаторы (адренонегативные средства, адренолитические средства)

К этой группе лекарственных средств относятся вещества, которые блокируют адренорецепторы, затрудняя передачу импульсов в адренергических синапсах.

α -адреноблокаторы

α_1 -, α_2 -адреноблокаторы (неселективные):

Фентоламин (регитин): Phentholamine, syn. Regitine

Формы выпуска:

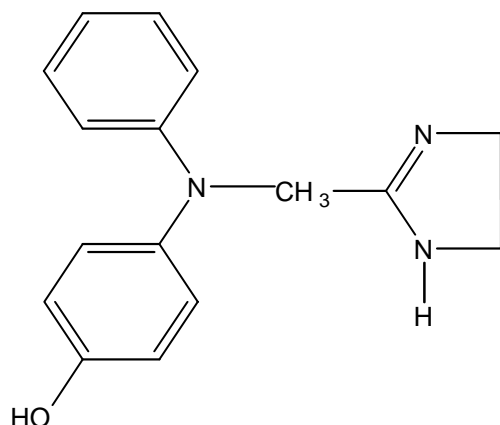
— таблетки по 0,025;

— ампулы по 0,01.

Механизм действия

Блок α_1 -адренорецепторов постсинаптической мембраны вызывает расширение артериол и венул, снижает ОПС сосудов и системное АД.

Блок α_2 -адренорецепторов, расположенных в пресинаптической мембране, способствует экзоцитозу, или выбросу, норадреналина в синаптическую щель, и возбуждению β_1 -адренорецепторов сердца, что увеличивает ЧСС (побочный эффект — тахикардия).



Блок α_2 -адренорецепторов внесинаптической локализации ограничивает действие адреналина, циркулирующего в крови, вызывая расширение сосудов. В результате гипотензивное действие выражено сильно, но длится оно непродолжительно. Моторика ЖКТ и секреция желудочного сока увеличиваются.

Показания к назначению:

1. Феохромоцитома (опухоль мозгового слоя надпочечников).
2. Болезнь Рейно.
3. Облитерирующий эндартериит.
4. Пролежни и отморожения (расширение спазмированных артерий).

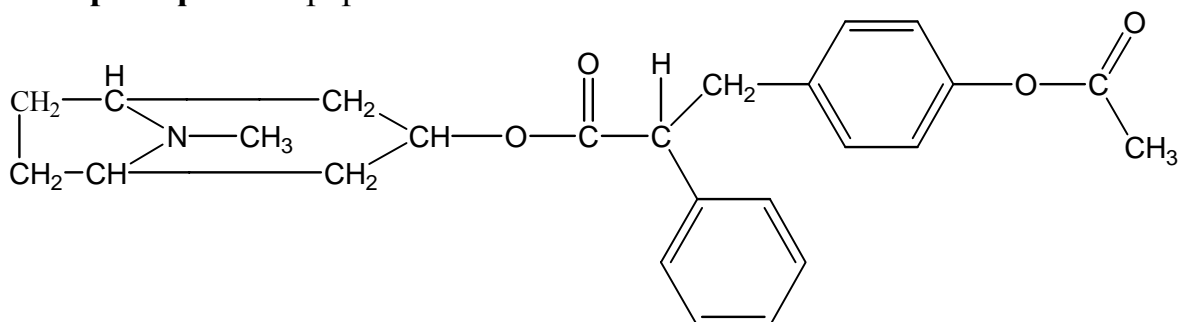
Побочные эффекты:

1. Тахикардия.
2. Ортостатический коллапс.
3. Обострение язвенной болезни желудка.

Противопоказания:

1. ИБС.
2. Кардиогенный шок.

Тропафен: Тропараренум



Формы выпуска:

— ампулы по 0,02.

По механизму действия, эффектам и применению сходен с фентоламином.

Дигидроэрготамин: Dihydroergotaminum

Формы выпуска:

— ампулы 0,2 и 0,1% раствор по 1 мл;

— таблетки по 0,0025.

Является дигидрированным алкалоидом спорыньи. Механизм действия и эффекты аналогичны фентоламину.

Показания к назначению:

1. Мигрень.
2. Болезнь Рейно.
3. Облитерирующий эндартериит.

Побочные эффекты:

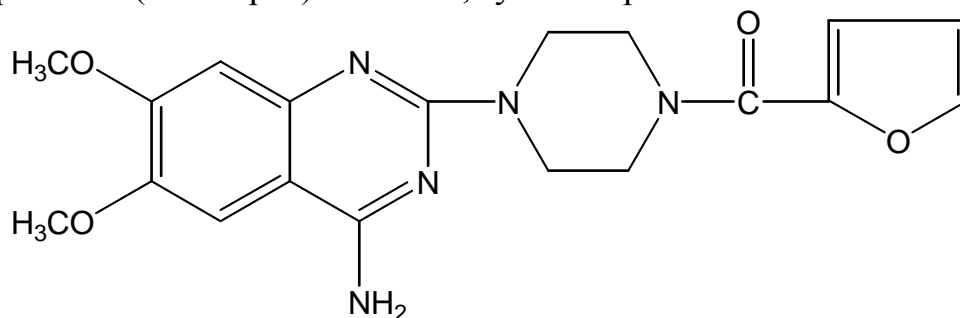
1. Ортостатический коллапс (при внутримышечном введении).
2. Тошнота, рвота.
3. Слабость, сонливость (при пероральном приеме).

Противопоказания:

1. Гипотензия.
2. Выраженный атеросклероз.
3. Нарушения функции печени, почек.
4. Беременность и грудное вскармливание.

α_1 -адреноблокаторы

Празозин (минипрес): Prazosin, syn. Minipres



Формы выпуска:

— таблетки по 0,001 и 0,005.

Т.к. блокирует преимущественно α_1 -адренорецепторы, вызывает расширение периферических сосудов и снижение АД. Гипотензивный эффект развивается в течение часа и длится 6–8 часов. В отличие от предыдущих препаратов тахикардии не вызывает.

Показания к назначению:

1. Гипертоническая болезнь.
2. Болезнь Рейно.
3. Аденома предстательной железы.

Побочные эффекты:

1. Ортостатический коллапс.
2. Тошнота, рвота, сухость во рту.

Противопоказания:

1. Гипотония.
2. Беременность, кормление грудью.

Йохимбин: Yohimbine.

Формы выпуска:

— таблетки по 0,005.

Механизм действия: усиливает экзоцитоз норадреналина, блокируя α_2 -адренорецепторы. В результате активации симпатической системы вызывает разнообразные эффекты:

- повышает двигательную активность;
- увеличивает ЧСС и сердечный выброс;
- повышает АД;
- оказывает антидиуретическое действие;
- увеличивает половую функцию у мужчин.

Показания к назначению:

1. Атония мочевого пузыря.
2. Психогенная импотенция.

Побочные эффекты:

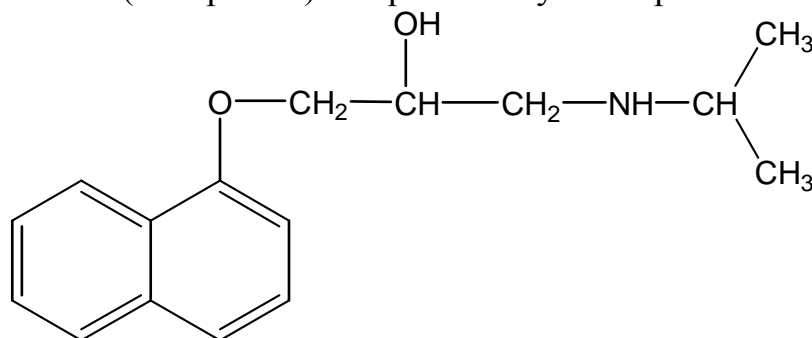
1. Повышенная возбудимость.
2. Тахикардия.

Противопоказания:

1. Заболевания печени и почек.

β_1 -, β_2 -адреноблокаторы

Пропранолол (анаприлин): Propranolol syn. Anaprilin



Формы выпуска:

- таблетки по 0,01 и 0,04;
- ампулы 0,1% раствор по 1 и 5 мл.

Механизм действия: блокируя β_1 -, β_2 -адренорецепторы, препятствует связыванию с ними медиатора, в результате затрудняет передачу импульсов в адренергических синапсах, вызывая следующие эффекты:

Сердце (блок β_1 -адренорецепторов): снижает автоматизм, проводимость, возбудимость, увеличивает рефрактерный период АВ-узла, снижает силу и частоту сердечных сокращений, уменьшает сердечный выброс, снижает МОК, снижает АД, уменьшает потребность миокарда в кислороде.

Сосуды (блок β_2 -адренорецепторов): происходит сужение сосудов, что ограничивает падение давления, связанное с ослаблением работы сердца. Но при длительном применении анаприлина за счет блока β_1 -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек снижается количество ангиотензина II и ослабляется его сосудосуживающее действие — сосуды расширяются. ОПС снижается, АД снижается.

Бронхи (блок β_2 -адренорецепторов): вызывает повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов и уменьшение их просвета.

Матка (блок β_2 -адренорецепторов): повышается тонус матки.

Обмен веществ (блок β_2 -адренорецепторов): тормозится гликогенолиз, что ведет к снижению уровня глюкозы в крови.

ЦНС: седативный, анксиолитический эффект.

Показания к назначению:

1. Артериальная гипертензия.
2. Стенокардия (снижает потребность миокарда в кислороде).
3. Тахикардия.

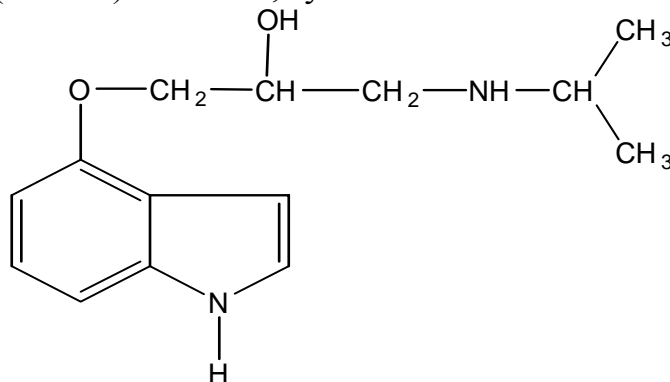
Побочные эффекты:

1. Бронхоспазм.
2. Гипотония.
3. Гипогликемия.
4. Брадикардия.
5. Нарушения проводимости.
6. Синдром «отдачи» («рикошета»), поэтому нельзя резко прекращать прием препарата.

Противопоказания:

1. АВ-блокада.
2. Брадикардия.
3. Бронхиальная астма.
4. Гипотония.

Пиндолол (вискен): Pindolol, syn. Visken

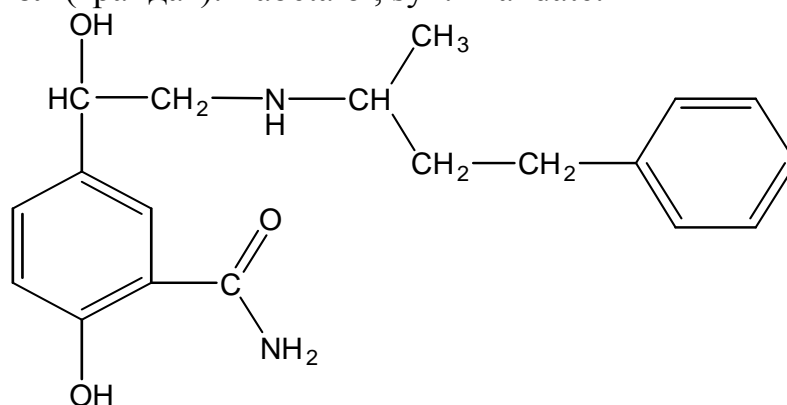


Формы выпуска:

- таблетки по 0,005 и 0,01;
- ампулы 0,004% раствор по 2 мл.

Механизм действия: связывается с β -адренорецепторами и их активирует, но слабо, т.е. не приводит к миметическому эффекту. Но препятствует взаимодействию с ними медиатора норадреналина. Поэтому его называют адреноблокатором с внутренней симпатомиметической активностью. В отличие от анаприлина меньше угнетает функции сердца и слабее повышает тонус бронхов. Применение аналогичное анаприлину.

Лабеталол (трандат): Labetalol, syn. Trandate.



Формы выпуска:

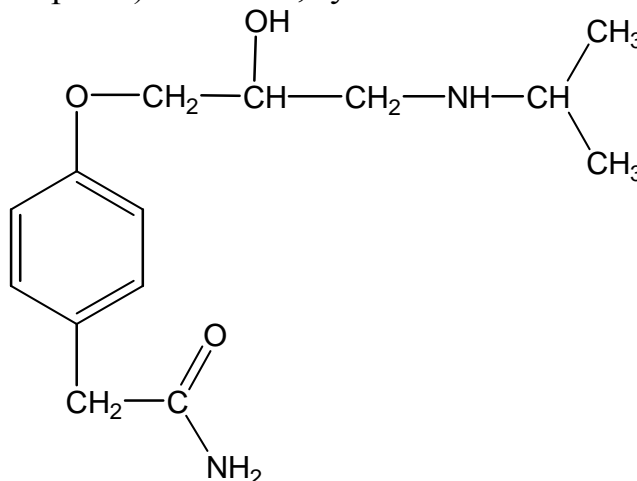
- таблетки по 0,1 и 0,2.

Является первым неизбирательным β -блокатором, оказывающим одновременно α_1 -адреноблокирующее действие и прямое сосудорасширяющее действие. Сочетание этих свойств обеспечивает быстрый и выраженный гипотензивный эффект.

Показания:

1. Лечение артериальной гипертензии.
2. Купирование гипертонических кризов.
3. Феохромоцитома.

Атенолол (тенормин): Atenolol, syn. Tenormin



Формы выпуска:

— таблетки по 0,05 и 0,1.

Селективный β_1 -адреноблокатор длительного действия.

В связи с этим избирательно действует на работу сердца, не влияя на гладкую мускулатуру бронхов, матки, на обмен веществ.

Применение аналогичное анаприлину.

Дофаминомиметики

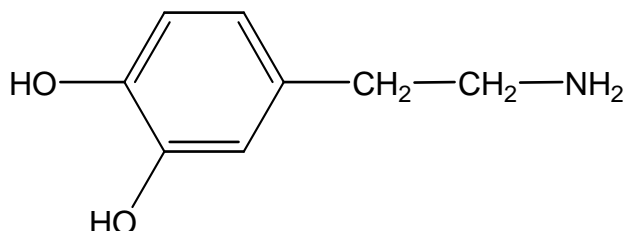
Помимо таких медиаторов нервных импульсов, как ацетилхолин и норадреналин, большое значение в организме имеет дофамин — предшественник синтеза норадреналина и адреналина, который также является медиатором, взаимодействующим с α - и β -адренорецепторами, а также со специфическими рецепторами, получившими название дофаминовых. Эти рецепторы расположены в различных областях организма: в эндокринных железах, сосудах почек, чревной области, коронарных сосудах, сосудах конечностей и др. Много дофаминовых рецепторов в различных областях мозга, стимулирующие дофаминовые рецепторы, называются дофаминомиметиками, а вещества, блокирующие дофаминовые рецепторы, — дофаминолитиками.

Дофаминомиметики делят на 2 группы:

1. Непрямого действия, влияющие на пресинаптические дофаминовые рецепторы, регулирующие синтез и выделение дофамина и норадреналина (леводопа, мидантан и др.) — будут рассмотрены в разделе противопаркинсонических средств.

2. Прямого действия, влияющие на постсинаптические дофаминовые рецепторы (дофамин, парлодел).

Дофамин (допамин, допмин): Dopaminum



Формы выпуска:

— ампулы 0,5% и 4% раствор по 5 мл.

Действие дофамина отличается своеобразием и обусловлено как прямым, так и косвенным действием на рецепторы.

Эффект препарата значительно варьирует в зависимости от дозы. Дофамин, так же как адреналин и норадреналин, действует непродолжительно (менее 10 минут), его эффект хорошо управляем.

В малых дозах (0,5–2 мкг/кг/мин) дофамин взаимодействует с периферическими дофаминовыми рецепторами, вызывая расширение сосудов: мезентериальных, почечных, конечностей, коронарных, — остальные сосуды суживаются. В дозе 2–3 мкг/кг/мин вызывает активацию β_1 -адренорецепторов, что приводит к увеличению силы сердечных сокращений, сердечного выброса. При этом повышается кислородный запрос миокарда и существует опасность возникновения аритмии. В больших дозах (8–20 мкг/кг/мин) в действии дофамина преобладает активация α_1 -адренорецепторов, что вызывает сужение сосудов, подъем артериального давления и спазм сосудов почек.

Учитывая особенности действия дофамина на гемодинамику, его предпочтительнее назначать больным, которым требуется и увеличение сердечного выброса, и нормализация почечного кровотока, и повышение артериального давления при отсутствии у них тахикардии и аритмии.

Длительность внутривенных инфузий дофамина индивидуальна, но не должна быть больше 2–3 дней, т.к. к этому времени к нему развивается тахифилаксия, и эффект намного снижается.

Показания к назначению:

1. Кардиогенный шок.
2. Нефросклероз.
3. Острая почечная недостаточность.

Бромокриптин (парлодел, серокриптин): Bromocriptene

Формы выпуска:

— таблетки по 0,0025.

Агонист дофаминовых рецепторов прямого действия. Является полусинтетическим производным алколоида спорыньи (эргокриптина).

Показания к назначению:

1. Гиперпролактинемия.
2. Аменорея.
3. Бесплодие.
4. Акромегалия (при аденоме гипофиза).
5. Паркинсонизм (30–40 мг и более в сутки).

Побочные эффекты:

1. Тошнота, рвота.
2. Обмороки.
3. Ортостатическая гипотензия.

Дофаминолитики

К дофаминолитикам относят препараты нейролептического действия, которые будут рассмотрены в соответствующем разделе.

Таблица 6 — Список препаратов для рецептурных упражнений

Название препарата, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска (состав), количество препарата в упаковке	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Эпинефрин (адреналина гидрохлорид) Epinephrine (Adrenalini hydrochloridum)	Амп. 0,1% раствор по 1 мл Флаконы 0,1% раствор 10 мл	Под кожу, в мышцу, в вену, интракордиально по 1 мл Для наружного применения
Норэпинефрин (норадреналина гидротартрат) Norepinephrine (Noradrenalini hydrotartas)	Амп. 0,2% раствор по 1 мл	В вену капельно в 400 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl
Мезатон (фенилэфрин) Mesatonum (Phenylephrine)	Амп. 1% раствор по 1 мл	Под кожу, в мышцу по 1 мл В вену по 1 мл в 500 мл 5% раствора глюкозы
Нафазолин (нафтизин) Naphazoline (Naphtyzinum)	Флаконы 0,1% и 0,05% раствора по 10 мл	В нос по 1–2 капли 2–3 раза в день
Клонидин (клофелин) Clonidine (Clophelinum)	Таблетки по 0,00075 и 0,00015 Амп. 0,1% раствор по 1 мл Глазные капли 0,25%; 0,5% раствор 1,5 мл.	По 1 таблетке 2–4 раза в день Под кожу, в мышцу, в вену по 0,5–1 мл в 10–20 мл 0,9% раствора NaCl По 1 капле 2–4 раза в день в полость конъюнктивы
Изопреналин (изадрин) Isoprenaline (Isadrinum)	Таблетки по 0,005 Флаконы 0,5—1% раствор по 25 и 100 мл	Под язык по 1 таблетке 3–4 раза в день В ингаляции по 0,1–0,2 мл 2–3 раза в день
Добутамин Dobutamine	Флаконы по 0,25	В вену (содержимое флакона предварительно растворить в 10–20 мл 5% раствора глюкозы)
Сальбутамол (вентолин) Salbutamol (Ventolin)	Аэрозоль 10 мл (200 доз) Таблетки по 0,002	1–2 дозы 4–6 раз в день По 1 таблетке 3–4 раза в день
Фенотерол (партусистен) Phenoterolum (Partusisten)	Аэрозоль 15 мл (300 доз) Таблетки по 0,005	1 доза 2–3 раза в день По 1 таблетке 2–3 раза в день
Эфедрина гидрохлорид Ephedrini hydrochloridum	Таблетки по 0,025 Амп. 5% раствор по 1 мл Капли в нос 3% - 10 мл.	По 1 таблетке 2–3 раза в день Под кожу, в мышцу, в вену по 1 мл По 1–2 капли 2–3 раза в день
Празозин (минипрес) Prazosin (Minipres)	Таблетки по 0,001 и 0,005	По 1 таблетке 3–4 раза в день
Фентоламин (регитин) Phentholamine (Regitine)	Таблетки по 0,025 Амп. по 0,01 и 0,05	По 1–2 таблетки 3–5 раз в день В вену (содержимое ампулы растворить в 20 мл 0,9% раствора NaCl)
Дигидроэрготамин Dihydroergotaminum	Таблетки по 0,0025 Амп. 0,2% и 0,1% раствор по 1 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в день В мышцу по 1 мл
Пропранолол (анаприлин) Propranolol (Anaprilin)	Таблетки по 0,01 и 0,04 Амп. 0,1% раствор по 1 и 5 мл.	По 1–2 таблетки 3–4 раза в день В вену по 0,5–1 мл
Пиндолол (вискен) Pindolol (Visken)	Таблетки по 0,005; 0,01 Амп. 0,004% раствор по 2 мл	По 1 таблетке 3 раза в день В вену по 1–2 мл
Атенолол (тенормин) Atenolol (Tenormin)	Таблетки по 0,05 и 0,1	По 1 таблетке 1–2 раза в день
Лабеталол (трандат) Labetalol (Trandate)	Таблетки по 0,1 и 0,2	По 1 таблетке 2–3 раза в день
Резерпин (рауседил) Reserpine (Rausedil)	Таблетки ,00025	По 1/2–1 таблетке 3 раза в день
Гуанетидин (октадин) Guanetidene (Octadinum)	Таблетки по 0,025	По 1/2–1 таблетке 1–2 раза в день
Дофамин Dophaminum	Амп. 0,5% и 4% раствор по 5 мл	В вену капельно по 5 мл с 400 мл 5% раствора глюкозы

ЛИТЕРАТУРА

1. *Харкевич, Д. А.* Фармакология / Д. А. Харкевич. — М., 2003. — С. 80–157.
2. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М., 2000. — Т. 1. — С. 291–327.
3. *Курбат, Н. М.* Рецептурный справочник врача / Н. М. Курбат, П. Б. Станкевич. — Мн., 1998. — С. 7–57.
4. *Маркова, И. В.* Фармакология / И. В. Маркова, М. В. Неженцев. — СПб., 2001. — С. 32–68.
5. *Капцунг, Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология / Б. Г. Капцунг. — М., 2000. — Т. 1. — С. 101–192.
6. *Вдовиченко, В. П.* Краткий курс фармакологии / В. П. Вдовиченко. — Гродно, 1998. — С. 18–37.
7. *Вдовиченко, В. П.* Фармакология и фармакотерапия / В. П. Вдовиченко. — Гродно, 2002. — С. 33–95.
8. *Воронов, Г. Г.* Фармакология нервной системы / Г. Г. Воронов, В. М. Концевой. — Витебск, 2001. — С. 4–53.
9. *Виноградов, В. М.* Фармакология с рецептурой / В. М. Виноградов, Е. Б. Каткова, Е. А. Мухин. — СПб., 2004. — С. 262–355.
10. *Белоусов, Ю. Б.* Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. — М., 2000. — 539 с.
11. *Лоуренс, Д. Р.* Клиническая фармакология / Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт. — М., 1993. — Т. 2. — С. 226–409.
12. *Елинов, Н. П.* Современные лекарственные препараты / Н. П. Елинов, Э. Г. Громова. — СПб., 2003. — С. 24–115.
13. *Нил, М. Дж.* Наглядная фармакология / Дж. М. Нил. — М., 1999. — С. 8–27.

Содержание

Введение	3
Раздел 1. Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию	4
<i>Лекарственные средства, понижающие активность афферентной иннервации</i>	4
Местноанестезирующие средства	4
Вяжущие средства	13
Обволакивающие средства	15
Адсорбирующие средства	16
<i>Лекарственные средства, повышающие активность афферентной иннервации</i>	17
Раздражающие средства	17
Раздел 2. Лекарственные средства, влияющие на эфферентную иннервацию	21
<i>Средства, влияющие на передачу возбуждения в холинергических синапсах</i>	23
<i>Средства, влияющие на М-холинорецепторы</i>	29
М-холиномиметики	29
М-, Н-холиномиметики прямого действия	32
Антихолинэстеразные средства	33
Реактиваторы холинэстеразы	37
Стимуляторы высвобождения ацетилхолина	38
М-холиноблокаторы	39
<i>Средства, влияющие на Н-холинорецепторы</i>	46
Н-холиномиметики	46
Н-холиноблокаторы	49
Ганглиоблокаторы	49
Миорелаксанты	52
<i>Средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах</i>	57
Адреномиметики	63
Симпатомиметики	70
Симпатолитики	72
Адреноблокаторы	75
Дофаминомиметики	81
Дофаминолитики	82
Литература	84

Учебное издание

Савченко Игорь Михайлович
Новогран Людмила Ивановна
Палеева Татьяна Олеговна
Палковский Олег Леонидович

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Учебно-методическое пособие
для самостоятельной работы студентов медицинских вузов
факультетов подготовки специалистов для зарубежных стран

2-е издание, стереотипное

Подписано в печать 27. 08. 2008
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 5,11. Уч. изд. л. 5,6. Тираж 50 экз. Заказ № 270

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004

