

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
(НИУ «БелГУ»)**

**МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ**

ЦМК «Фармацевтических дисциплин»

Лекарственные средства, влияющие на эфферентную нервную систему

преподаватель Чмутова А.А.

Белгород 2019

План:

1. Лекарственные средства влияющие на холинергическую иннервацию

2. Лекарственные средства влияющие на адренергическую иннервацию

Эфферентная иннервация включает вегетативные нервы (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы) и двигательные нервы скелетных мышц.

Вегетативную иннервацию в зависимости от медиатора, выделяющегося в нейроэффекторных синапсах, в основном подразделяют на холинергическую, или парасимпатическую (медиатор – ацетилхолин), и адренергическую, или симпатическую (медиатор – норадреналин), иннервацию.

I. Лекарственные средства влияющие на холинергическую иннервацию

М-холиномиметики

М-холиноблокаторы

Н-холиномиметики

Н-холиноблокаторы

М, Н-холиномиметики

Антихолинэстеразные средства

Механизм действия ацетилхолина:

1. Образуется из холина и ацетилкоэнзима А в цитоплазме окончаний холинергических нервов.
2. Взаимодействуя с холинорецепторами, они изменяют проницаемость постсинаптической мембраны для ионов Na , которые проникают внутрь клетки и приводит к деполяризации постсинаптической мембраны.
3. Это проявляется локальным синоптическим потенциалом, которые достигнув определенной величины генерируют потенциал действия.
4. Действие АХ очень кратковременное, он разрушается ацетилхолинэстеразой.

Холинорецепторы возбуждаемые АХ обладают не одинаковой чувствительностью к некоторым фармакологическим средствам, на этом основано их деление:

1. М-холинорецепторы – которые возбуждаются мускарином и блокируются атропином.
2. Н-холинорецепторы – возбуждаются малыми дозами никотина и блокируются большими

Локализация М-холинорецепторов:

- 1.** Окончания постганглионарных волокон парасимпатических нервов (М1-желудок, М-2- сердце, М-3-гладкая мускулатура и железы).
- 2.** Синапсы в ЦНС э
- 3.** Окончания постганглионарных симпатических нервов иннервирующих потовые железы, частично сосуды нижних конечностей, матку).

Локализация Н-холинорецепторов:

- 1.** Преганглионарные окончания парасимпатических и симпатических ганглий.
- 2.** Нервно-мышечный синапс
- 3.** Клетки мозгового слоя надпочечников
- 4.** Синокаротидная зона (клубочек)

1. М-холиномиметики:

- Пилокарпина гидрохлорид
- Ацеклидин

2. М-холиноблокаторы:

- Атропина сульфат
- Скополамина гидробромид
- Платифиллина гидротартрат
- Метацин
- Циклодол
- Атровент
- Гастроцепин

3.Н-холиномиметики:

- Лобелин,
- Лобесил,
- Цитизин.
- Цититон
- Табекс»
- Никотинетте

4.Н-холиноблокаторы:

А)ганглиоблокаторы:

- гигроний
- пентамин
- бензогексоний
- димеколин,
- пахикарпина гидройодид,
- пирилен

Б) Курареподобные (миорелаксанты):

1. Антидеполяризующие:

- тубокурарин;
- диплацин;
- теркуроний;
- мелликтин;

2. Деполяризующие:

- дитилин;
- листенон;

3. Смешанного типа:

- диосоний.

5. М, Н-холиномиметики :

- Ацетилхолин
- Карбохолин

6. Антихолинэстеразные средства:

- Физиостигмина салицилат
- Галантамина гидробромид
- Прозерин
- Фосфакол
- Армин
- Инсектициды, гербициды, ФОС

Фармакологические эффекты действия М-холиномиметиков и М-холиноблокаторов.

| Органы и ткани | Эффекты М-холиномиметиков | Эффекты М-холиноблокаторов |
|-----------------------------|---|---|
| Глаз | Миоз-сужение зрачка | Мидриаз-расширение зрачка. Паралич аккомодации. |
| ЖКТ | Усиление перистальтики и секреции | Снижение перистальтики и секреции |
| Гладкая мускулатура бронхов | Бронхоспазм, увеличение секреции бронхов | Расширение бронхов, снижение секреции бронхов |
| Мочевой пузырь | Сокращение тела мочевого пузыря и расслабление сфинктеров | Расслабление тела мочевого пузыря и сужение сфинктеров |
| Железы | Усиление секреции слюнных, потовых, бронхиальных и других желез | Снижение секреции слюнных, потовых, бронхиальных и других желез |
| Сердечная мышца | Понижение ЧСС, проводимости, возбудимости | Блокирование вагуса, увеличение ЧСС, повышение антривентрикулярной проводимости |
| Мозг | Стимулирование М-холинорецепторов в ЦНС | Блокирование М-холинорецепторов в ЦНС |

Показания к применению М-холиномиметиков:

1. Глаукома-Пилокарпин, Армин
2. Миастения, профилактика атонии кишечника, желудка, мочевого пузыря, матки, после перенесенной травмы мозга и паралича – Прозерин (антагонист – миорелаксантов)

Симптомы интоксикации мускарином (отравление грибами)

1. Обильное слюноотечение
2. Миоз – точечный зрачок у больного
3. Слабый пульс, брадикардия
4. Затрудненное дыхание, бронхоспазм
5. Кожа мокрая, холодная, липкая на ощупь, снижение температуры тела
6. Спазм ЖКТ

Оказание медицинской помощи:

1. Введение антидота, Атропина сульфата
2. Лечение по симптомам

Признаки отравления фосфор органическими соединениями:

Все перечисленные эффекты характерны при отравлении мускарином, плюс

1. Судороги, подергивание мышечных волокон, общая слабость, параличи
2. Головокружение, спутанное сознание, возбуждение

Смерть обычно наступает вследствие недостаточности дыхательной функции.

Меры помощи: вводят реактиваторы холинэстеразы – Дипироксим и Изонитразин, вводят в комплексе с Атропина сульфатом.

Показания к применению М-холиноблокаторов:

1. Для исследования глазного дна, для оперативных и диагностических целей
2. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки - Перензипин
3. Бронхиальная астма - Атровент
4. В стоматологии – снижение слюноотечения, в премедикации
5. При отравлении сердечными гликозидами
6. При болезни Паркинсона- Циклодол
7. Для нормализации вестибулярного аппарата – Скополамина Гидробромид
8. Отравление мускарином и антихолиноэстеразными средствами

Побочные эффекты атропина:

1. Сухость во рту, затрудненное глотание
2. Атония кишечника (запоры)
3. Нечеткость зрительных восприятий
4. Тахикардия

Показания к применению Н-холиномиметиков:

1. Для стимуляции дыхания при сохраненной рефлекторной возбудимости дыхательного центра
2. для облегчения отвыкания от табака курения

Н – холиноблокаторы

А) ганглиоблокаторы

Фармакологические эффекты: 1. расширение кровеносных сосудов

2. Снижение артериального и венозного давления

3. Угнетение секреции слюнных желез, желез желудка, снижение моторики ЖКТ

Показания к применению: 1. отек легких

2. Артериальная эмболия

3. Облитерирующий эндартериит

4. Гипертензивный криз

5. Язвенная болезнь

6. Управляемая гипотензия

Побочные действия: 1. ортостатический коллапс (выраженное быстрое снижение АД)

2. обморок

3. запор

4. мидриаз, нарушение аккомодации

5. Задержка мочеиспускания

Б) курареподобные средства (миорелаксанты)

Фармакологические эффекты: расслабление скелетных мышц в следующей последовательности

1. Мышцы лица и шеи

2. Конечности и туловище

3. Дыхательные мышцы, диафрагма

Побочные действия: 1. мышечные боли

2. Снижение или повышение АД

3. тахикардия

4. Редко аритмия, бронхоспазм, повышение внутриглазного давления

С осторожностью при заболеваниях печени, почек, в старческом возрасте

II. Лекарственные средства влияющие на адренергическую иннервацию

1. Адреномиметики:

Альфа-Адреномиметики

Бета – Адреномиметики

Альфа - Бета-Адреномиметики

2. Адреноблокаторы:

Альфа-Адреноблокаторы

Бета-Адреноблокаторы

Альфа- и Бета-Адреноблокаторы

3. Симпатолитики

Основным медиатором адренергических волокон является НА. Химически близкий к нему адреналин вырабатывается клетками мозгового вещества надпочечников и выделяется в кровь, т.е. является гормоном. Реже в окончаниях адренергических нервов роль медиатора выполняет дофамин. Эти 3 вещества не только близки по химическому строению, но и по фармакологическому действию (они являются катехоламинами).

Вещества этой группы активируют адренорецепторы. Они различаются по избирательности действия на альфа - бета-рецепторы и их подтипы, а также по силе и продолжительности действия. Адреномиметики могут возбуждать адренорецепторы непосредственно (прямого действия) или действовать опосредованно (препараты непрямого действия) - они способны освобождать мобильные запасы медиатора из нервных окончаний в синаптическую щель. Наибольшее практическое значение имеет действие адреномиметиков на ССС, тонус гладкой мускулатуры бронхов, матки, обмен веществ.

α -Адреномиметики

Препараты этой группы оказывают прямое возбуждающее действие на $\alpha 1$ - или $\alpha 2$ -адренорецепторы. Активация $\alpha 1$ –адренорецепторов вызывает сокращение гладких мышц артериол и венул т.е. сосудов кожи, слизистых, кишечника и почек, повышая этим их тонус, артериальное и венозное давление, венозный возврат крови к сердцу и ударный объем крови. Выталкиваемая с большой силой из сердца кровь стимулирует биорецепторы дуги аорты и каротидного синуса, что рефлекторно повышает активность вагуса и ведет к брадикардии. При местной аппликации возникает сужение сосудов, что способствует уменьшению воспалительных явлений, ограничению набухания и секреции слизистой.

Активирование $\alpha 2$ -адренорецепторов угнетает освобождение медиатора НА из окончаний симпатических волокон.

Классификация:

1. α 1 и α 2 адреномиметики (неселективного действия) — норэпинефрин

2. α 1 адреномиметики: (селективного действия):

- мезатон (фенилэфрин)

- нафазолин (нафтизин, санорин)

- ксилометазолин (галазолин, для нос, ксилобене, ксимелин, отривин)

- оксиметазолин (називин, назол, фазин, носикар)

- тетразолин (визин, тизин)

3. α 2 — адреномиметики (селективного действия):

— клонидин (клофелин, катапрессан, гемитон)

- метилдопа (допегит)

- анфацин (эстулик)

Показания к применению:

- Острая гипотензия (коллапс)
- Местно – при вазомоторном и сенном рините, конъюнктивите
- Для остановки носовых кровотечений
- Для расширения зрачка с целью диагностики (мезатон)

Побочные эффекты: острая сердечную слабость с развитием отека легких, инсульт, инфаркт миокарда. При местном применении (риниты, конъюнктивиты): сухость слизистых.

Инъекционное введение противопоказано:

- при гипертонической болезни
- выраженном атеросклерозе
- гемморрагическом и кардиогенном шоке
- хронических заболеваниях миокардита
- гипертиреозе

β – Адреномиметики

Препараты этой группы оказывают прямое возбуждающее действие на β 1- или на β 1 и β 2 –адренорецепторы. Стимуляция β 1 – адренорецепторов, расположенных в миокарде, усиливает и учащает сердечные сокращения, повышает возбудимость, облегчает проводимость, увеличивает потребление кислорода сердечной мышцей. Происходит ускорение процессов гликогенолиза и липолиза, выделение ренина. Вследствие повышения функциональной активности β 2-адренорецепторов наблюдаются быстрое и выраженное бронхорасширяющее действие, уменьшение отека слизистой бронхов, усиление движения мерцательного эпителия. При этом расширяются сосуды головного мозга, сердца, скелетных мышц и печени, снижается общее периферическое сопротивление и АД (незначительно). β 2-адреномиметики способны устранить и ослабить сокращения беременной матки.

Классификация:

β 1- и β 2-адреномиметики (неселективного действия):

- Изопrenalин (изадрин, новодрин, эуспиран)
- Орципrenalин (алупент, астмопент)

β 1-адреномиметики (селективного действия)

- Добутамин (добутрекс, добужект)

β 2-адреномиметики (селективного действия):

а) средней длительности действия (4-6 часов):

- Фенотерол (беротек, партусистен),
- Сальбутамол (вентолин, саламол, вольмакс, вентодиск, сальбувент);
- Тербуталин (бриканил)
- Гексопrenalин (гинипрал, ипрадол)

б) продолжительного действия - до 10 часов:

- Кленбутерол (спиропент, контраспазмин) Формотерол (форадил)
- Сальметерол (серевент, сальметер),

Показания к применению β -адреномиметиков:

- Купирование и предупреждение приступов бронхиальной астмы
- Астматоидные и эмфизематозные бронхиты
- Пневмосклероз
- Эмфизема
- Угроза преждевременных родов (тербуталин, партусистен, сальбутамол)
- Снятие АВ блокады (изадрин, орципреналин)
- Предупреждение приступов Морганьи-Адамса-Стокса
- Как кардиотоническое средство – временно, преимущественно при острой сердечной недостаточности (дофамин, добутамин)

Побочные эффекты β -адреномиметиков:

Поскольку селективность действия в отношении β 2-адренорецепторов не абсолютна, препараты могут проявить побочные эффекты

- со стороны сердца (тахикардия, аритмия)
- вызвать мышечный тремор, нервозность
- вызвать приступ стенокардии

Противопоказания β -адреномиметиков:

- с осторожностью назначают при стенокардии, органических заболеваниях сердца
- склерозе мозговых и коронарных сосудов
- гипертонической болезни
- гипертиреоз
- сахарный диабет
- при нарушениях сердечного ритма

α - β -адреномиметики

Стимулирующее действие α - β -адреномиметиков связано с прямым влиянием их на β_1 -адренорецепторы проводящей системы. Кроме того, АМ (в большей степени адреналин и эфедрин) ускоряют проведение импульсов в миокарде и могут ослабить блок, связанный с раздражением вагуса, лекарственными воздействиями и заболеваниями. Под влиянием АМ тонус миокарда повышается, сила сокращений сердца значительно возрастает. Увеличивается минутный объем и работа сердца. Резко повышается потребление кислорода миокардом. Несмотря на увеличение работы сердца, КПД его (работа/потребление кислорода) снижается. При наличии патологических изменений в коронарных сосудах легко развивается гипоксия сердечной мышцы. Отрицательное влияние на обмен веществ сердца может привести к истощению его резервов и развитию ОСН.

Препараты улучшают проведение нервного импульса в постганглинарных синапсах симпатических нервных волокон. Основные эффекты связаны с прямым и непрямым стимулирующим действием как α_1 - так и на β -адренорецепторы. Эфедрин кроме этого, проникая в ЦНС, оказывает еще и психостимулирующий эффект (его аналоги – в меньшей степени).

Препараты:

- Адреналина гидрохлорид
- Норадrenalина гидротартрат

Основные показания к применению:

- острое снижение АД при травмах, операциях, кровопотерях, интоксикациях
- гипотонические состояния
- профилактика и купирование приступа БА
- аллергические реакции (анафилактический шок, аллергический отек гортани и др.)
- гипогликемическая кома (из-за передозировки инсулин) и др.
- остановка сердца
- **Для усиления действия местных анестетиков**

Противопоказания:

- гипертоническая болезнь
- выраженный атеросклероз
- стенокардия
- сердечная астма
- тиреотоксикоз

α -Адреноблокаторы



α -Адреноблокаторы тормозят передачу возбуждения в адренергических синапсах, блокируя α 1- или α 1- 2 адренорецепторы. Блокада α 1-адренорецепторов вызывает расширение сосудов (кожи, слизистых, кишечника, почек), особенно артериол и прекапилляров; снижение их общего периферического сопротивления и АД, улучшение кровоснабжения периферических тканей. Такое воздействие сокращает венозный приток крови к сердцу и облегчает его работу из-за уменьшения периферического сопротивления, т.е. ослабляет пре- и постнагрузку на сердце.

В результате блокады α 2-адренорецепторов уменьшается резистентность части периферических сосудов, улучшается микроциркуляция, снижается АД, расслабляются бронхи, но увеличивается ЧСС и сила сокращений.

Классификация:

1. α 1- и α 2-адреноблокаторы (неселективного действия):

- дигидроэрготамин (клавигренин, икаран, дитамин),
- дигидроэрготоксин (редергин, ДГ- эрготоксин, эргокод)
- ницерголин (сермион)
- фентоламин (регитин)
- Тропафен
- толазолин (придазол)
- пирроксан
- бутироксан

2. α 1-адреноблокаторы селективного действия:

- празозин (адверзутен, минипресс, польпрессин, пратсилол)
- доксазозин (кардура, тонокардин)
- теразозин (хайтрин, корнам)
- урапидил (эбрантил) капс-ретард

Показания к применению:

- заболевания, протекающие на фоне гипер адреналинемии феохромоцитома
- мигрень (препараты спорыньи),
- нарушения мозгового кровообращения (ницерголин), -
эндартериит,
- болезнь Рейно
- начальные стадии атеросклеротической гангрены, трофические язвы конечностей, пролежни, вяло заживающие раны
- гипертоническая болезнь, гипертонические кризы
- Йохимбин – для активации половой потенции у мужчин (описаны его и антидепрессивные свойства).

Противопоказаны при выраженных органических поражениях сердца и сосудов, при беременности

β-Адреноблокаторы



Препараты этой группы нарушают проведение импульса за счет угнетения β_1 - и β_2 -адренорецепторов. Блокада β_1 -адренорецепторов расположенных в миокарде, вызывает ослабление силы и частоты сердечных сокращений (брадикардию), уменьшение потребности сердца в кислороде; снижение возбудимости и проводимости миокарда; уменьшение сердечного выброса (ударного объема). При этом замедляются процессы гликогенолиза; снижается выделение ренина. Угнетение β_2 адренорецепторов может привести к сокращению (спазму) бронхов, незначительному повышению тонуса мускулатуры матки.

Показания к применению β-адреноблокаторов:

- стенокардия (особенно стенокардия напряжения)
- постинфарктные состояния
- тахиаритмии (суправентрикулярная, синусовая и пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, мерцание и трепатание предсердий)
- гипертоническая болезнь (гиперкинетический тип)
- глаукома (снижают продукцию внутриглазной жидкости)

Противопоказания:

- Брадикардия
- Выраженная СН
- Бронхиальная астма
- Склонность к бронхоспазму
- Нарушение АВ проводимости
- Беременность

Побочные реакции:

- Ортостатическая гипотензия (гипотония)
- Нарушения проводимости
- Синдром отмены (отменять постепенно во избежание усугубления состояния больного)
- Повышение тонуса матки
- Бронхоспазм

Классификация:

β 1-и β -2 адреноблокаторы (неселективного действия):

а) средней длительности действия (до 6 часов)

- пропранолол (анаприлин, индерал, обзидан),
- оксепренолол (тразикор) - соталол (соталекс, сотагексал, лоритмик),
- пиндолол (вискен)
- тимолол (арутимол, окумед, окумол, оптимол, офтан тимолол, тимоптик)

б) продолжительного действия:

- надолол (коргард)
- бопиндолол (сандонорм)
- небиволол (небилет)

Селективные (β 1-адренолокаторы):

- талинолол (корданум)
- метопролол (беталок, вазокардин, корвитол, метогексал, спесикор)
- атенолол (бетакард, катенол, тенормин, хайпотен)
- бетаксоллол (локрен).
- бисопролол (конкор)

α- и β-Адреноблокаторы

Оказывают одновременное β₁-и и β₂- и α₁ адреноблокирующее действие, что приводит к химической «десимпатизации» внутренних органов. Обладают достаточно быстрым и выраженным гипотензивным эффектом (снижают периферическое сопротивление части сосудов, в которых локализованы α-1 адренорецепторы, нормализуют (снижают) сердечный выброс и ЧСС, уменьшают нагрузку на сердце).

Показания к применению:

- Гипертоническая болезнь с симпатотонией,
- гипертонический криз гиперкинетического типа
- ИБС
- Тахиаритмии
- Проксодолол при различных формах глаукомы

Противопоказания:

- Выраженная СН
- АТВ блокада
- Хронические обструктивные заболевания легких (БА)

Препараты:

- Лабеталол (трандат, коретон)
- Карведилол (дилптрэнд, кредекс)
- Проксодолол

Симпатолитики

Это лекарственные средства, избирательно блокирующие симпатическую иннервацию. Симпатолитики нарушают депонирование НА, а также его освобождение из окончаний нервных волокон, что приводит к уменьшению активности симпатической нервной системы (и к косвенному повышению активности парасимпатической иннервации). Ослабление симпатической импульсации снижает периферическую резистентность сосудов и АД, возбудимость и ЧСС. Косвенное повышение активности парасимпатической иннервации ведет к усилению секреции и перистальтики ЖКТ, брадикардии, миозу и т.д.

Снижение симпатической иннервации может быть достигнуто различными путями :

1. за счет вмешательства в синтез медиатора (задержка синтеза НА вследствие конкурентных отношений промежуточного продукта синтеза НА –диоксифенилаланина (ДОФА) с препаратом метилдофой (допегитом). Этот препарат способен вступать в конкурентные отношения с ДОФА за фермент, который обеспечивает декарбоксилирование последнего и переход его в дофамин. Т.е. синтез НА задерживается на одной из начальных стадий. Этим объясняется центральное антигипертензивное действие метилдофы (допегита).

2. в результате истощения запасов НА в постганглионарных нервах (резерпин, октадин). Эти препараты подавляют транспорт (обратный захват) катехоламинов через пресинаптическую мембрану (октадин) и мембраны депонирующих гранул (резерпин). Концентрация катехоламинов в тканях резко снижается. В результате усиленного освобождения медиатора, в начальной фазе действия препаратов, могут отмечаться кратковременные симпатомиметические эффекты (переходящее повышение АД, учащение пульса, повышение уровня сахара в крови). Они быстро сменяются симптомами подавления симпатической активности и мало выражены при приеме резерпина или октадина внутрь. В последнем случае истощение депо катехоламинов наступает медленно и достигает максимума через 12-24 часа.

3. блокадой выделения медиатора симпатическими нервными окончаниями (орнид). Не вызывая истощения запасов катехоламинов в симпатических нервных окончаниях, он блокирует освобождение медиатора. Орнид вызывает много побочных эффектов, и к его гипотензивному действию быстро развивается привыкание. Как симпатолитик сейчас не применяется в клинике, только при желудочковых аритмиях (препарат резерва).

Основные показания к применению:

- Гипертоническая болезнь, преимущественно гиперкинетического типа (резерпин)
- Тяжелые формы с высоким и стойким давлением – гуанетидин
- Желудочковые тахикардии и экстрасистолы – орнид

Противопоказания:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Выраженная почечная недостаточность
- Атеросклероз
- ЯБЖ и 12-ти перстной кишки

Классификация:

- Резерпин (рауседил; раунатин)

- Комбинированные препараты, содержащие резерпин, диуретик и алкалоид спорыньи: «Кристедин», «Бринердин», «Адельфан», «Синипресс», «Трирезид»

- Гуанетидин (исмелин, октадин, изобарин)

Симпатомиметки

Препарат эффедрин

Действует пресинаптически на варикозные утолщения, он способствует высвобождению медиатора норадреналина.

По основным эффектам аналогичен адреналину. Стимулирует деятельность сердца, повышает АД, вызывает бронхолитический эффект, подавляет перистальтику кишечника, расширяет зрачок, повышает тонус скелетных мышц, вызывает гипогликемию.

От адреналина отличается постепенно развивающимся и более длительным эффектом.

Показания к применению:

1. Бронхоспазм
2. гипотания
3. ринит
4. АВ блок
5. для расширения зрачка
6. иногда при нарколепсии

Спасибо за внимание