



Раздел

# Нейромедиаторы, их агонисты и антагонисты

# Нейромедиаторы

**Нейромедиатор** — посредник при передаче электрического импульса синапса.

Известно более 50-ти химических веществ, выполняющих функцию нейромедиаторов.

## **Требования к нейромедиаторам:**

- ✓ высокая скорость диффузии (низкий молекулярный вес);
- ✓ относительная простота и скорость синтеза;
- ✓ доступность исходных продуктов и наличие систем их транспорта в нервную клетку;
- ✓ низкие энергозатраты («дешевизна») на синтез и обратный захват из синаптической щели;
- ✓ возможность повторного использования (самого медиатора и его метаболитов).

**Почти все медиаторы способны возбуждать и тормозить.**

Часть медиаторов могут участвовать как в быстрых (ионотропных), так и в медленных (метаботропных) процессах.

# Классификация нейромедиаторов

## В зависимости от химической природы:

- ✓ моноамины (ацетилхолин, дофамин, норадреналин, серотонин);
- ✓ аминокислоты ( $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), глутаминовая кислота, глицин и прочее);
- ✓ нейропептиды (вещество P, эндорфины, нейротензин, ангиотензин, вазопрессин, соматостатин и другие);
- ✓ пурины (аденозинтрифосфат, аденозин);
- ✓ газы (неклассические нейромедиаторы, поскольку не содержатся в в синаптических пузырьках – оксид азота II - NO).

**Комедиаторы.** Большинство нейронов содержат не один медиатор, а несколько.

**Модуляторы** не осуществляют синаптическую передачу, но могут значительно ее усиливать.

# Ацетилхолин

**Ацетилхолин** является нейромедиатором для всех двигательных нейронов, многих интернейронов, нейронов парасимпатической нервной системы.

## Виды рецепторов ацетилхолина:

- ✓ **никотиновый или н-холинорецептор;**  
ионотропный (быстрый).
- ✓ **мускариновый или м-холинорецептор.**  
метаботропный (медленный).

Ацетилхолиновые рецепторы избирательно возбуждаются мускарином или никотином. Сам ацетилхолин является неселективным агонистом холинорецепторов.

**Ацетилхолинэстераза** — основной фермент инактивирующий ацетилхолин.

# НИКОТИН

**Никотин** — алкалоид листьев табака — агонист в ганглионарных и произвольно-мышечных окончаниях, оказывающий наркотическое и эйфорийное действие.

Никотин хорошо всасывается через слизистые, легко проникает через ГЭБ.

Метаболизируется печенью, выводится почками (никотин и метаболиты). Период полуэлиминации 1-1,5 часа.

**Никотин выделяется молочными железами!**

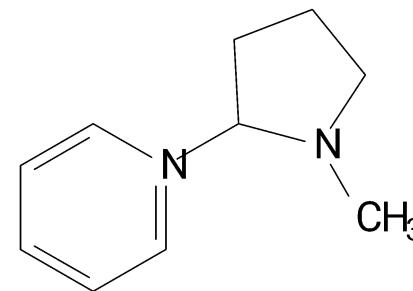
**N-холинорецепторы:**

- ✓ **N<sub>N</sub>-холинорецепторы** (синапсы ЦНС, симпатических и парасимпатических ганглиев);
- ✓ **N<sub>M</sub>-холинорецепторы** (нервно-мышечные синапсы скелетных мышц).

При стимуляции происходит сокращение скелетной мышцы.

Чистые агонисты никотина не используются.

**Антагонисты** н-холинорецепторов — мощные миорелаксанты, позволяющие снизить общую дозу анестетика (применяют в хирургии).



НИКОТИН

# Мускарин

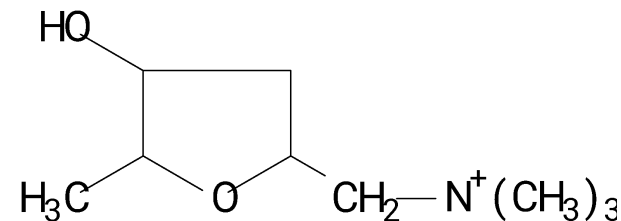
**Мускарин** (лат. *muscarinum*) — алкалоид, содержащийся в грибах (основной токсин мухомора).

Название мускарин происходит от латинского названия красного мухомора (*Amanita muscaria*).

Мускарин имитирует действие ацетилхолина в парасимпатических постганглионарных синапсах. Мускарин не проникает через ГЭБ.

## М-холинорецепторы:

- ✓ **M<sub>1</sub>-холинорецепторы** (синапсы ЦНС, энтерохромаффинные клетки желудка);
- ✓ **M<sub>2</sub>-холинорецепторы** (нервно-мышечные синапсы сердечной мышцы);
- ✓ **M<sub>3</sub>-холинорецепторы** (нервно-мышечные синапсы гладкой мускулатуры внутренних органов и сосудов, нейро-эндокринные синапсы).



мускарин

**Мускарин** в медицинской практике **не применяется**.

# M-холиномиметики

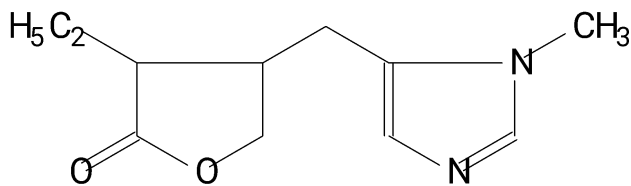
**Мускарин** — неселективный агонист m-холинорецепторов.

**Стимуляция мускарином:**

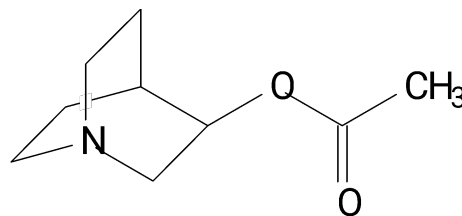
- ✓ **M<sub>1</sub>-холинорецепторов** — выделение гистамина и повышенной секреции соляной кислоты;
- ✓ **M<sub>2</sub>-холинорецепторов** — брадикардия (урежение сердечных сокращений);
- ✓ **M<sub>3</sub>-холинорецепторов** — сужение зрачка, спазм аккомодации, повышение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов (за исключением сфинктеров), снижение тонуса кровеносных сосудов, увеличение секреции желез.

**Пилокарпин** — алкалоид растения *Pilocarpus pinnatifolius*. Применяется местно при глаукоме. Снижает внутриглазное давление.

**Батанехол и ацеклидин** — синтетические m-холиномиметики, менее токсичные чем пилокарпин. Применяется при атонии кишечника и мочевого пузыря, глаукоме, и для остановки кровотечения в послеродовом периоде.



пилокарпин



ацеклидин

**В копилку отличника**

Наименование препарата присвоено разработчиком — Всесоюзным научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом им. Серго Орджоникидзе (ВНИХФИ) как производное от слова «3-ацетоксихинуклидина салицилат» .

## N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

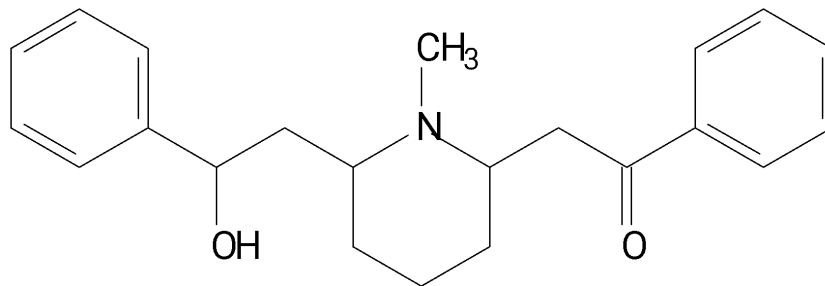
**Никотин** стимулирует в основном  $N_N$ -холинорецепторы, в меньшей степени  $N_M$ -холинорецепторы.

Постоянным эффектом никотина является его сосудосуживающее действие.

Никотин стимулирует секрецию некоторых гормонов (антидиуретический гормон) и высвобождение нейромедиаторов ЦНС: дофамина (эффект эйфории), норадреналина и серотонина (ухудшение аппетита), ацетилхолина,  $\beta$ -эндорфина.

Препараты никотина (жевательные резинки, трансмембранные системы и пр.) пробуют использовать в борьбе с болезнью Альцгеймера и Паркинсона, язвенным колитом и др.

**Цитизин** (алкалоид ратника) и **лобелин** (алкалоид лобелии) обладают сходным с никотином действием, но менее токсичны и активны. Используются для облегчения отвыкания от курения.



лобелин



# Курение

**Смертельная доза никотина** для человека составляет около **60 мг**.

В сигарете содержится 6-11 мг никотина (за время курения в организм попадает 1-3 мг).

Токсическое действие никотина умеряется его быстрой элиминацией.

Не меньший (может и больший) вред приносят рад и других, содержащихся в дыме веществ, обладающих раздражающим и **канцерогенным действием**.

**По данным ВОЗ, употребление табака было причиной рака гортани у 85% пациентов.**

**Курение во время беременности** приводит к снижению массы плода, повышению послеродовой смертности детей, отставанию детей в физическом и психическом развитии.

К никотину развивается психическая зависимость

При отказе от курения, курильщик испытывает тягостные ощущения, особенно выраженные через 24-48 часов после курения. Затем они уменьшаются в течении 2-х недель.

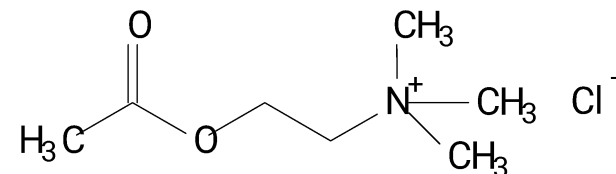
## N-, M-холиномиметики

**N-, M-холиномиметики** — агонисты одновременно N- и M- холинорецепторов.

### Ацетилхолин

Действие преобладает на M-холинорецепторы, проявляя мускариноподобные эффекты (уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, расширение сосудов).

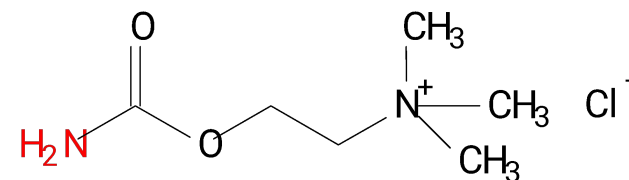
В медицинской практике выпускается в виде хлорида ацетилхолина. Не нашел широкого применения, так как быстро инактивируется холинэстеразой плазмы крови и ацетилхолинэстеразой.



ацетилхолин хлорид

### Карбахолин

Препарат структурно подобный медиатору, который не разрушается ацетилхолинэстеразой и действует продолжительно. Карбахолин эффективно повышает тонус мускулатуры мочевого пузыря, кишечника и снижает внутриглазное давление.



карбахолин

# M-холиноблокаторы

**M-холиноблокаторы** — антагонисты м-холинорецепторов.

В отсутствие агонистов м-холинорецепторов не вызывают эффектов, а проявляют себя в устранении действия миметиков.

**M-холиноблокаторы обладают противоположным миметикам эффектам:**

- ✓ расширяют зрачки глаз;
- ✓ вызывают паралич аккомодации;
- ✓ учащают сокращения сердца;
- ✓ снижают тонус гладких мышц полых органов;
- ✓ уменьшают секрецию желез внешней секреции.

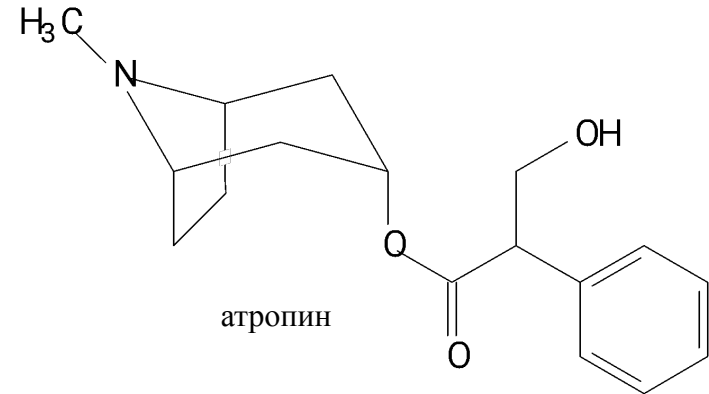
Наиболее известный препарат группы — **атропин**.

Иногда всю группу м-холиноблокаторов называют группой атропина (атропиноподобные средства).

**Атропин** — алкалоид, содержащийся в белладонне (красавке), дурмане, белене.

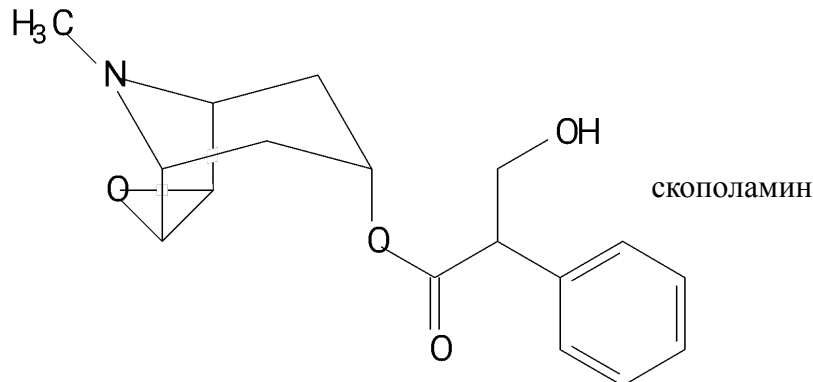
Атропин применяют в:

- ✓ офтальмологии;
- ✓ кардиологии (при брадиаритмиях);
- ✓ пульмонологии (при бронхиальной астме);
- ✓ гастроэнтерологии (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки)



**Скополамин** — алкалоид, который содержится в тех же растениях, что и атропин. Обладает отчетливым угнетающим действием на ЦНС, действуя как седативное средство.

В практической медицине используют его угнетающее влияние на вестибулярный аппарат.



### В копилку

Белладонна происходит от ~~отличника~~ **отличника** слов и означает «красивая женщина». В старину итальянские дамы закапывали сок красавки (русское название белладонны) в глаза, зрачки расширялись, радужка почти исчезала, «красавица» при этом практически ничего не видела, но зато с удовольствием поводила вокруг своими «черными очами».

# N-холиноблокаторы

**N-холиноблокаторы** делятся на ганглиоблокаторы и миорелаксанты периферического действия.

## Ганглиоблокаторы

*Ганглии (нервные узлы) — анатомически обособленные скопления нервных клеток, в которых иннервируются и перерабатываются нервные сигналы.*

Ганглиоблокаторы — антагонисты  $N_N$ -холинорецепторов вегетативных ганглиев, проявляются в устранении влияния симпатической и парасимпатической иннервации.

### **Эффекты ганглиоблокаторов:**

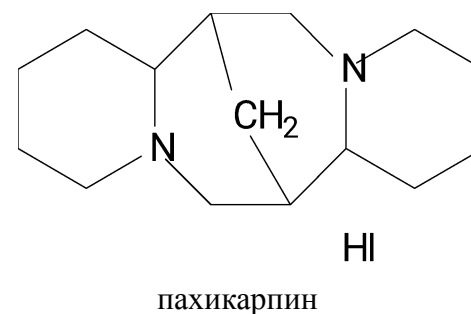
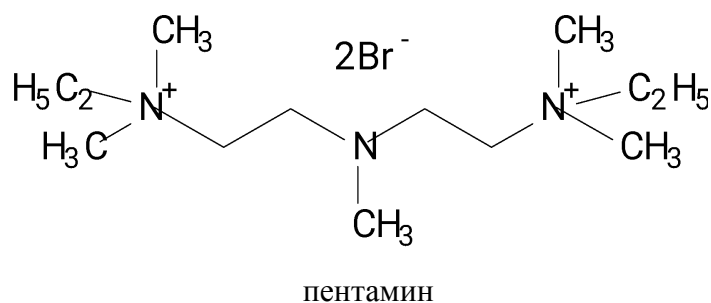
- ✓ снижение артериального давления (используется в медицинской практике);
- ✓ снижение перистальтики кишечника;
- ✓ снижение тонуса мочевого пузыря;
- ✓ снижение секреции желез внешней секреции.

### Ганглиоблокирующие препараты:

- ✓ четвертичные аммониевые соли — гексаметоний, пентамин, имехин, гигроний;
- ✓ третичные основания (используют в виде солей сильных кислот) — пахикарпин, пирилен, темехин.

### Применение ганглиоблокаторов:

- ✓ при гипертонических кризах (пентамин, бензоксоний);
- ✓ при отеках легких и мозга (пентамин, имехин);
- ✓ при спазмах периферических сосудов (бензогексоний, пентамин, пахикарпин, пирилен);
- ✓ при язвенной болезни желудка (бензогексоний, пирилен, темехин) и прочее.



# Миорелаксанты периферического действия

**Миорелаксанты периферического действия** — вещества, блокирующие Nm-холинорецепторы нервно-мышечных синапсов.

Миорелаксанты периферического действия применяются в основном в хирургической практике для расслабления скелетной мускулатуры.

Широта миопаралитического действия — диапазон доз от миопаралитической до апноэтической.

## **Миорелаксанты:**

- ✓ антидеполяризующего действия;
- ✓ деполяризующего действия;

### *В копилку отличника*

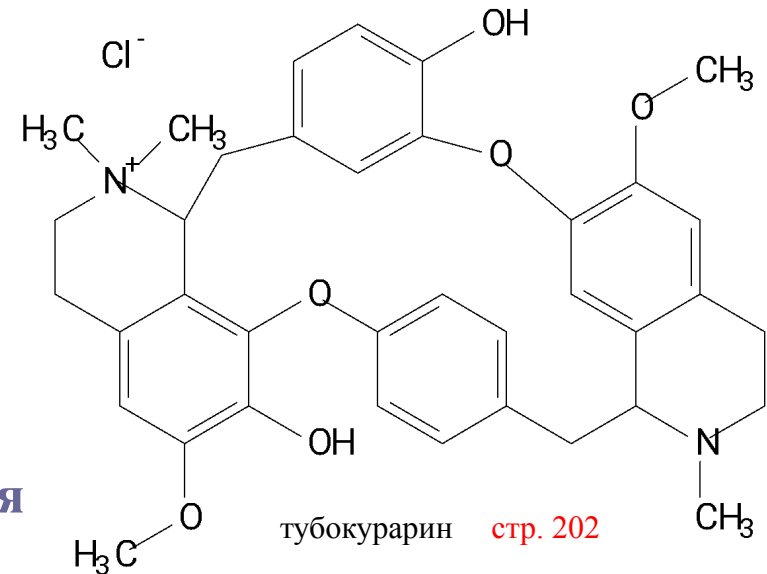
Впервые в 1942 г. применили очищенный препарат кураре для расслабления скелетных мышц при хирургической операции канадский анестезиолог Н.Р. Griffith и его помощник G.E.Johnson.

## Миорелаксанты антидеполяризующего действия

**Тубокурарин** — курареподобное вещество — алкалоид из растений родов *Strychnos* (чилибуха), *Chondrodendron* и др., используемых для приготовления кураре (от карибского курари).

Блокирует Nm-холинорецепторы, что приводит к отсутствию постсинаптических событий (деполяризации мембраны).

Тубокурарин конкурентно вытесняется ацетилхолином.

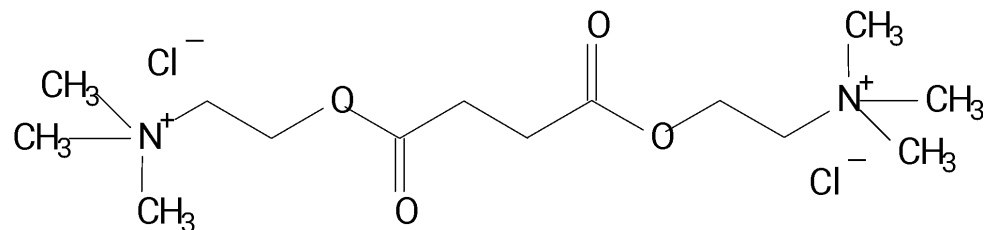


## Миорелаксанты деполяризующего действия

**Суксаметоний** — представляет собой соединение двух молекул ацетилхолина (диацетилхолин).

**Агонист** Nm-холинорецепторов, не утилизируемый ацетилхолинэстеразой, и вызывающий стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны мышечного волокна.

суксаметоний





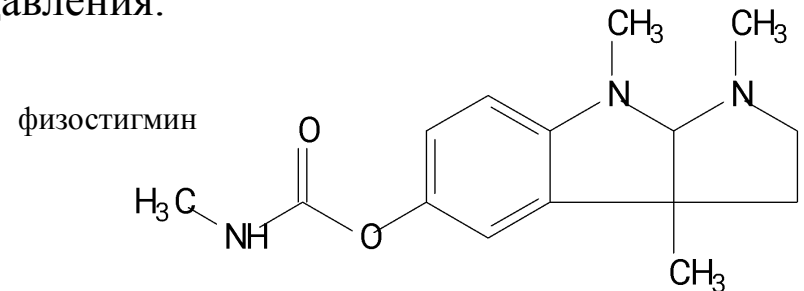
# Антихолинэстеразные вещества

**Антихолинэстеразные вещества** получили свое название в связи со способностью ингибировать холинэстеразы (ацетилхолинэстеразу и бутирилхолинэстеразу).

Усиление действия ацетилхолина, накопление его в органах и тканях, соответственно, приводит к холиномиметическим эффектам.

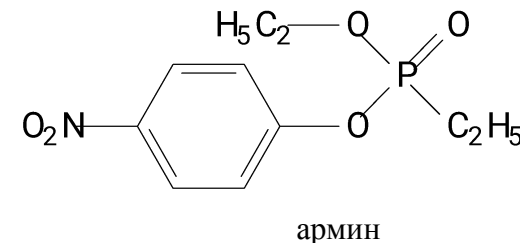
Взаимодействие ингибитор-фермент может быть обратимым и необратимым.

**Физостигмин** — **обратимый ингибитор** холинэстеразы, применяющийся в офтальмологии для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления.



**Армин** — **необратимый ингибитор** холинэстеразы, применяющийся в качестве антиглаукомного средства.

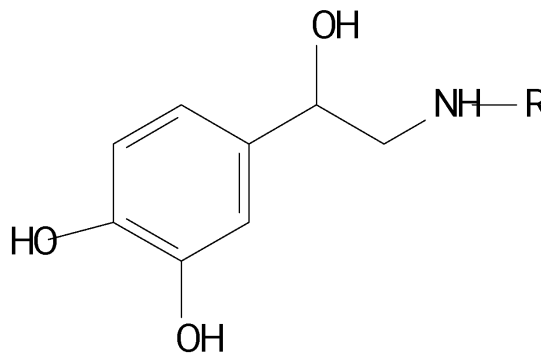
Многие инсектициды и виды химического оружия (табун, зарин, зоман) — фосфорорганические вещества, являющиеся сильными необратимыми ингибиторами холинэстераз.



# Норадреналин

**Норадреналин** — катехоламиновый нейромедиатор, являющийся природным агонистом адренорецепторов.

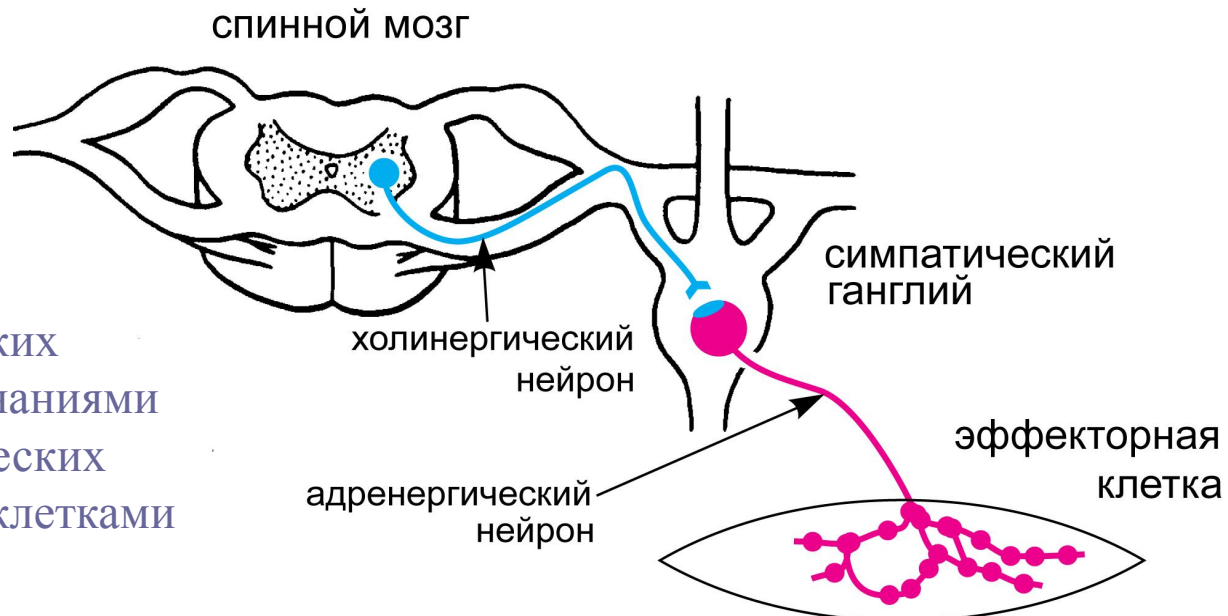
Нейромедиаторы-катехоламины — норадреналин, адреналин, дофамин.



R = H — норадреналин

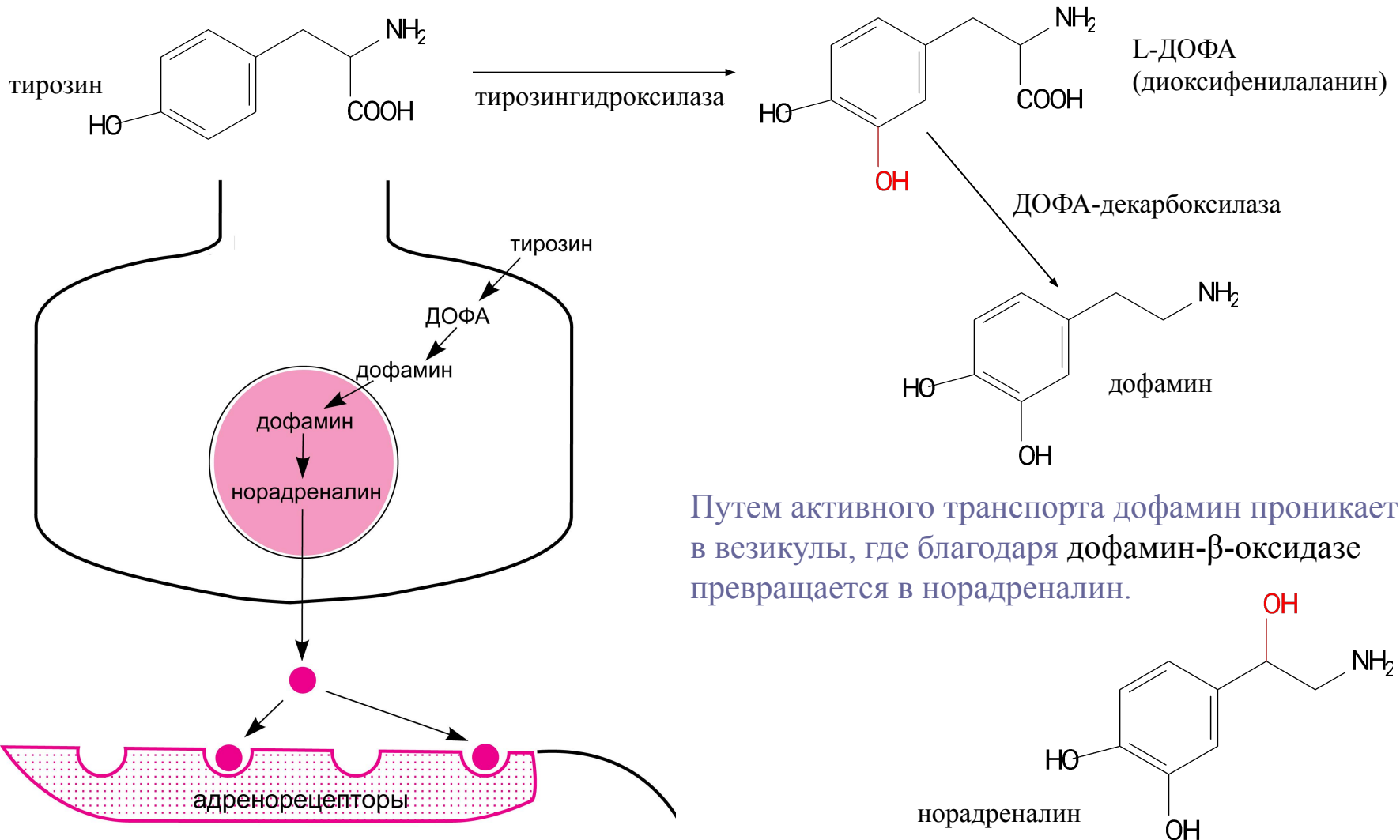
R = CH<sub>3</sub> — адреналин

Адренорецепторы представлены в адренергических синапсах, образованных окончаниями постганглионарных симпатических (адренергических) волокон и клетками эффекторных органов.



# Образование норадреналина

Тирозин проникает в утолщение нервных окончаний (пресинаптическую терминаль).



# Утилизация норадреналина

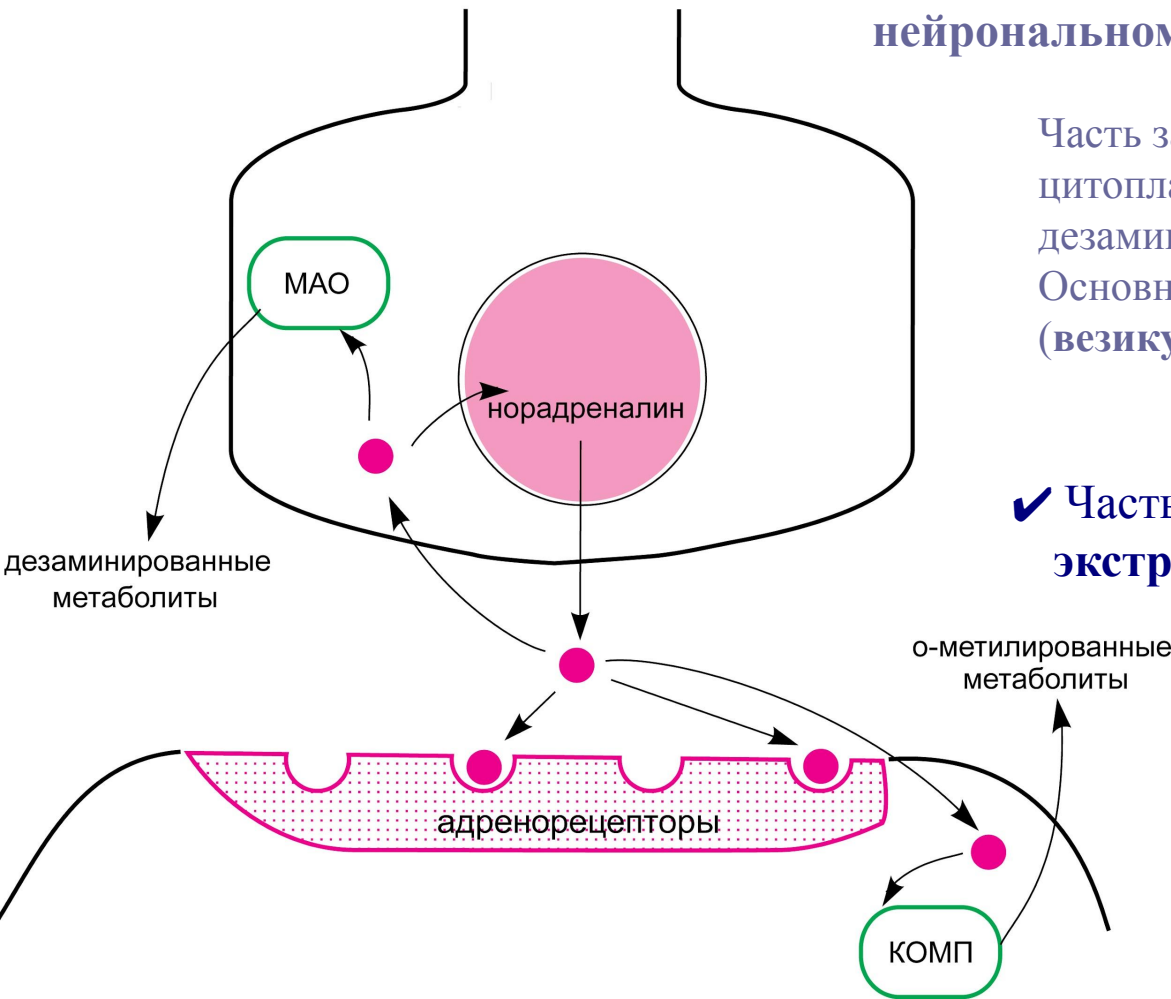
После выделения норадреналина в синаптическую щель его действие на адренорецепторы кратковременно, он сразу подвергается обратному захвату нервным окончанием и эффекторной клеткой.

✓ Около 80 % норадреналина подвергается **нейрональному захвату**.

Часть захваченного норадреналина в цитоплазме пресинаптической терминали деаминируется моноаминоксидазой (МАО). Основная часть поступает обратно в везикулы (**везикулярный захват**).

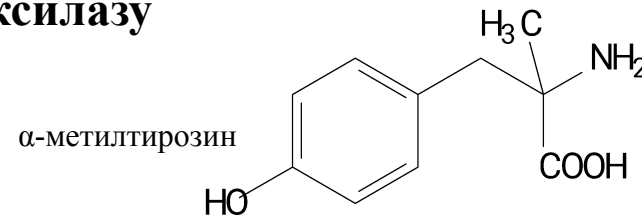
✓ Часть нейромедиатора подвергается **экстранейрональному захвату**.

В эффекторной клетке весь нейромедиатор инактивируется катехол-о-метилтрансферзой (КОМП).

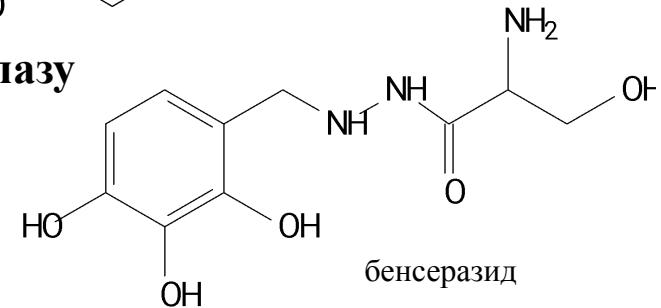
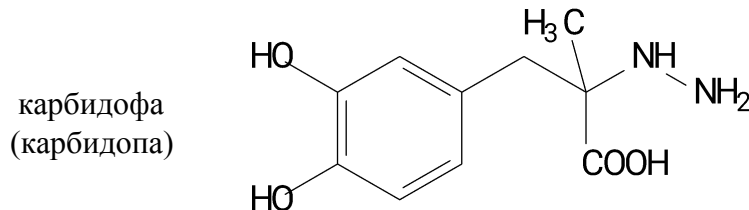


# Влияние на этапы синтеза норадреналина

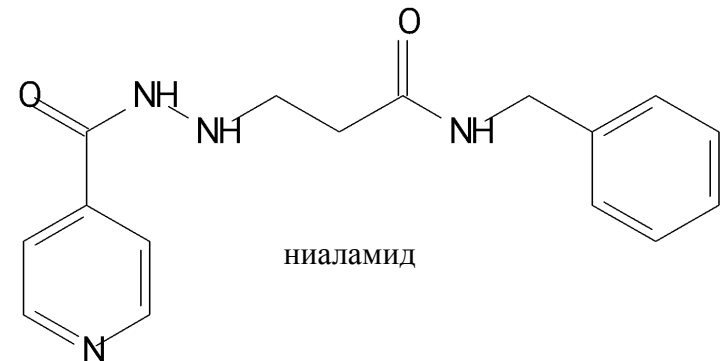
**Метилтирозин ингибирует тирозингидроксилазу**



**Карбидофа и бенсеразид ингибирует ДОФА-декарбоксилазу**



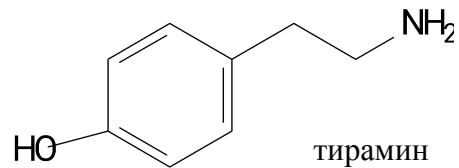
**Ниаламид ингибирует моноаминоксидазу**



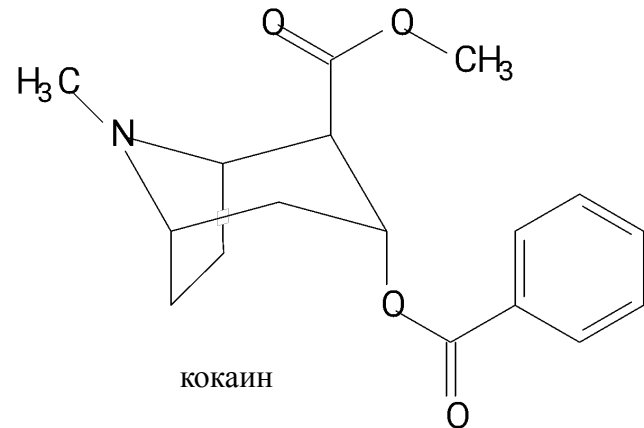
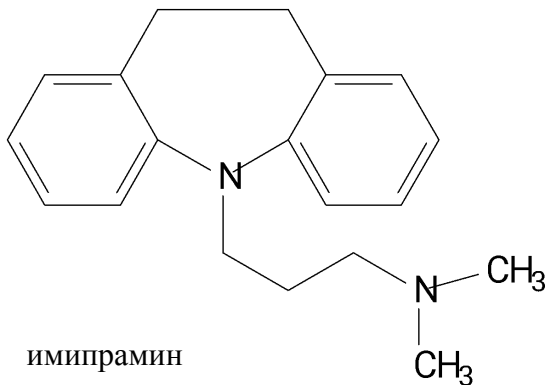
**Резерпин депонируется в мембране везикул и препятствует входу дофамина и везикулярному захвату норадреналина**

# Влияние на этапы норадренергической передачи

**Тирамин, эфедрин, амфетамин** стимулируют выделение норадреналина в синаптическую щель



**Имипрамин** (трициклический антидепрессант), **кокаин** нарушают обратный нейрональный захват норадреналина



# Адренорецепторы

Различают  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы.

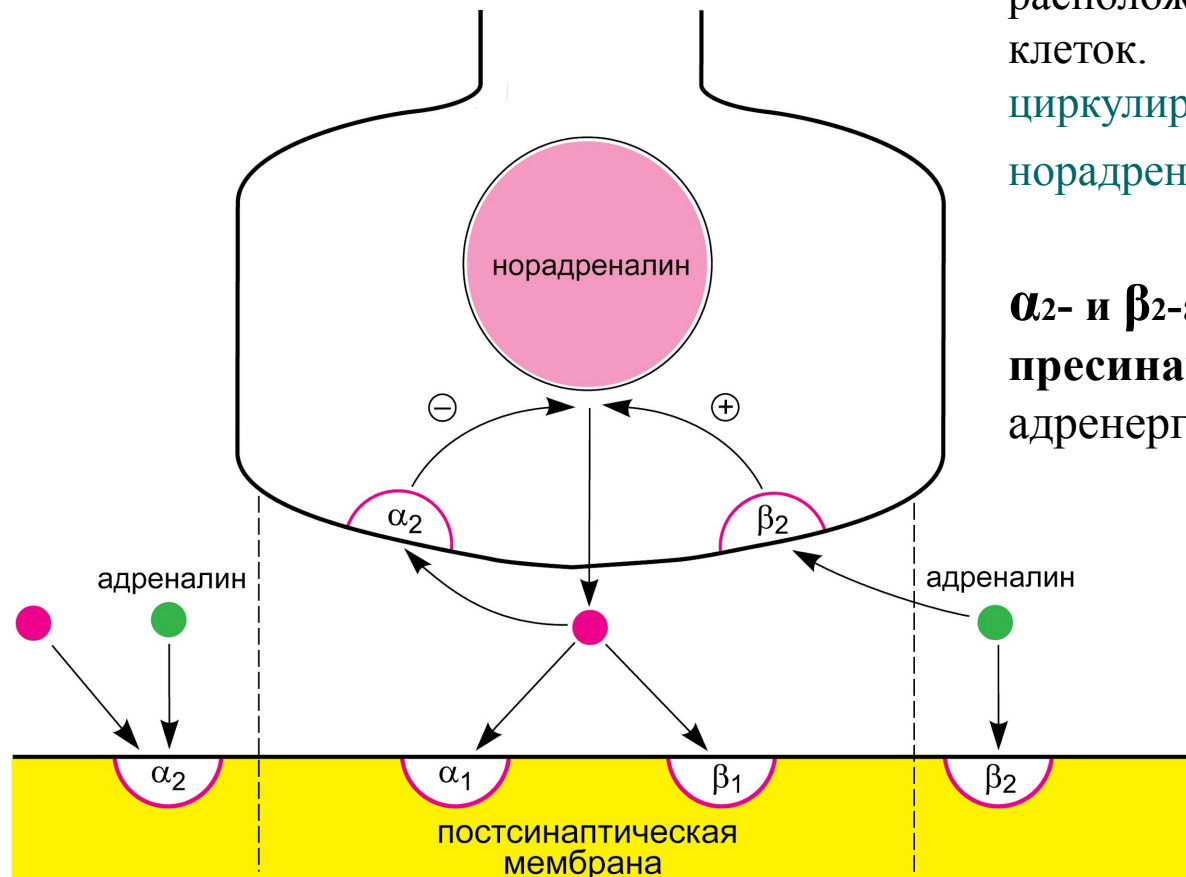
На **постсинаптической** мембране находятся  $\alpha_1$ - (кровеносные сосуды) и  $\beta_1$ -адренорецепторы (сердце).

$\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы — **внесинаптические** рецепторы, расположенные на мембранах эффекторных клеток. Возбуждаются циркулирующим в крови адренальным и норадреналином ( $\alpha_2$ ).

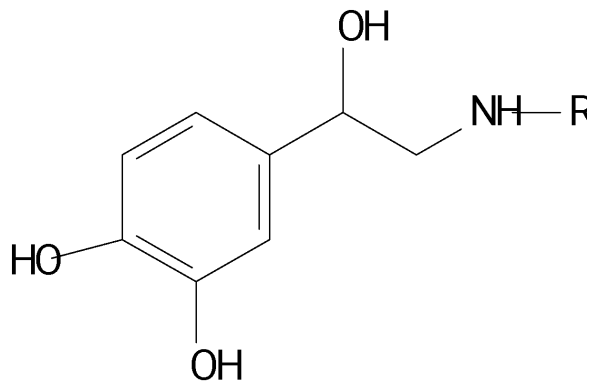
$\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы имеются на **пресинаптической** мембране адренергических нейронов.

Возбуждение пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов ведет к сокращению выделения норадреналина.

Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов, напротив, приводит к увеличению выделения нейромедиатора.



Вещества, действующие на адренорецепторы распределены по силе эффекта.



R = H — норадреналин

R = CH<sub>3</sub> — адреналин

R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> — изадрин

R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> — N-трет-бутилнорадреналин

Сила эффекта на **α**-адренорецепторы уменьшается в ряду:

норадреналин > адреналин > изадрин > N-трет-бутилнорадреналин

Сила эффекта на **β**-адренорецепторы уменьшается в ряду:

N-трет-бутилнорадреналин > изадрин > адреналин > норадреналин



# Эффекты возбуждения адренорецепторов

## $\alpha_1$ -адренорецепторы:

- ✓ сужение кровеносных сосудов;
- ✓ сужение зрачков глаз;
- ✓ сокращение миометрия;
- ✓ эякуляция.

## $\beta_1$ -адренорецепторы:

- ✓ стимуляция деятельности сердца (усиление и учащение сокращений);
- ✓ выделение ренина юкстагломерулярными клетками почек.

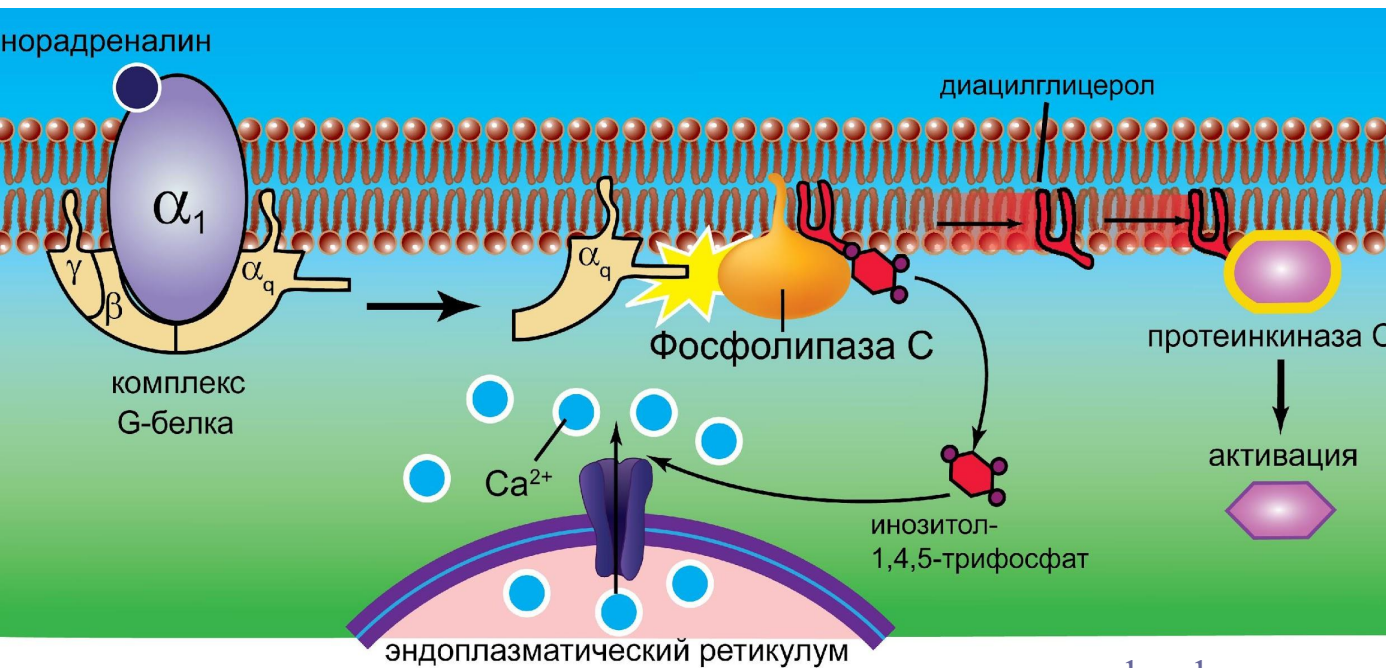
## $\alpha_2$ -адренорецепторы (внесинаптические):

- ✓ сужение кровеносных сосудов.

## $\beta_2$ -адренорецепторы (внесинаптические):

- ✓ стимуляция деятельности сердца;
- ✓ расширение кровеносных сосудов (в основном сосуда скелетных мышц);
- ✓ расслабление мускулатуры бронхов;
- ✓ снижение тонуса и сократительной активности миометрия;
- ✓ сокращение скелетных мышц;
- ✓ стимуляция гликогенолиза, уменьшение синтеза гликогена.

# $\alpha_1$ -адренорецепторы



Возбуждение  $\alpha_1$ -адренорецепторов

Gq-белок

активация фосфолипазы C

расщепление

фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата

диацилглицерол

активация протеинкиназы C

активация

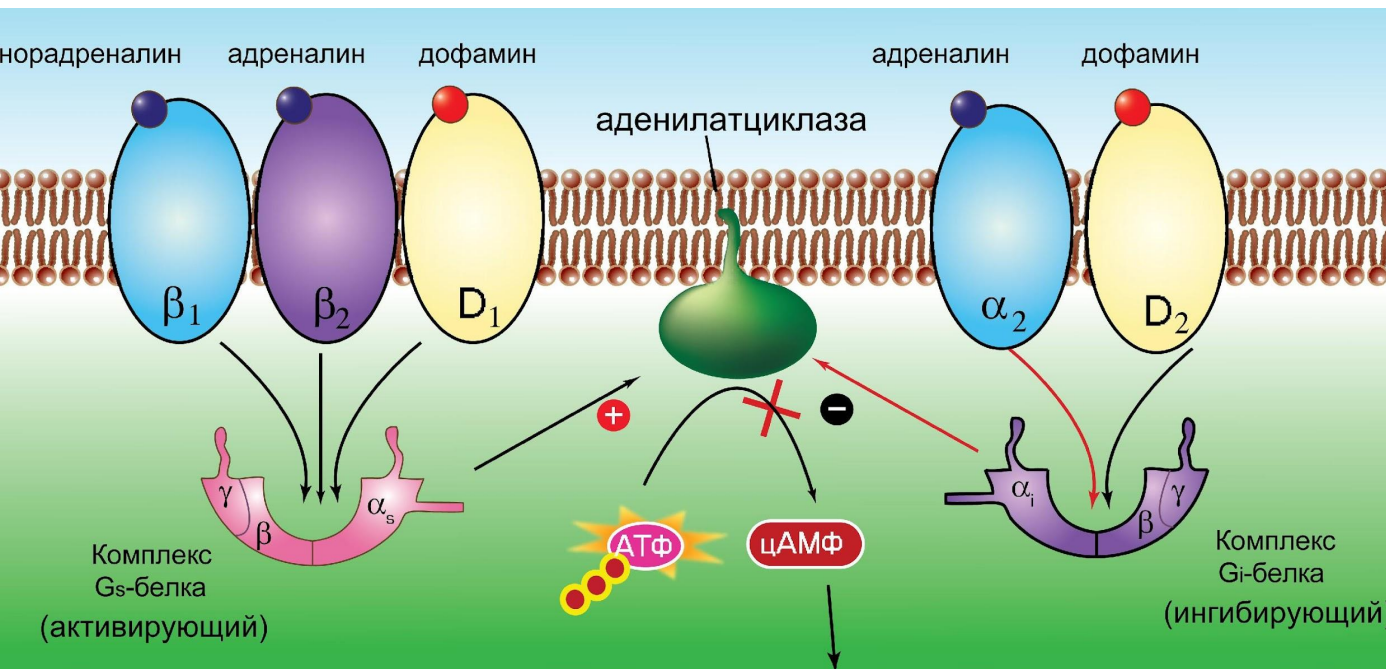
хемозависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов

выход ионов кальция из саркоплазматического ретикулума

сокращение гладкой мышцы

фосфорилирование белков

# $\alpha_2$ -адренорецепторы



Возбуждение  
внесинаптических  
 $\alpha_2$ -адренорецепторов

$G_i$ -белок

угнетение  
аденилатциклазы

снижение уровня

$cAMP$

снижение активности  
протеинкиназы А

сокращение гладких  
мышц и сужение  
кровеносных сосудов

# Средства, действующие на адренергические синапсы

## **Средства, стимулирующие адренергические синапсы:**

- ✓ адреномиметики (стимулируют адренорецепторы);
- ✓ симпатомиметики (увеличивают выделение норадреналина).

## **Средства, блокирующие адренергические синапсы:**

- ✓ адrenoблокаторы (блокируют адренорецепторы);
- ✓ симпатолитики (уменьшают высвобождение норадреналина).

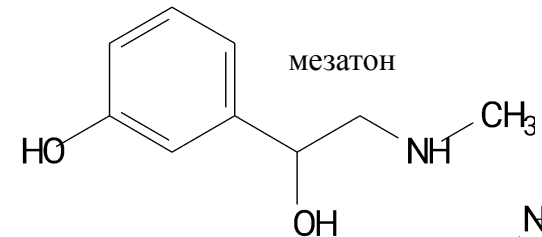
# Адреномиметики

## ✓ $\alpha$ -адреномиметики

### $\alpha_1$ -адреномиметики

**Фенилэфрин** (мезатон) — сосудосуживающее и прессорное средство.

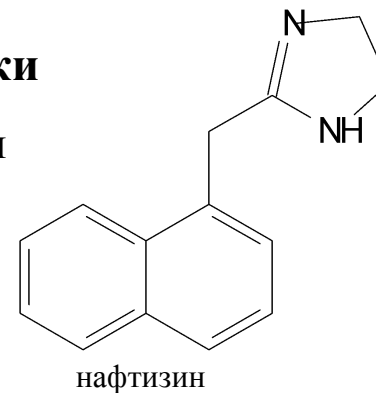
Сосудосуживающий эффект используют в оториноларингологии при ринитах (капли) и в проктологии при геморрое (суппозитории).



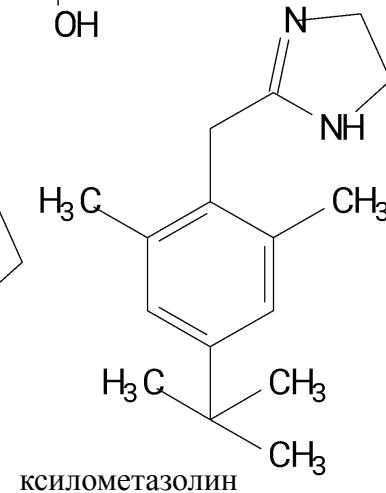
### $\alpha_2$ -адреномиметики

**Нафазолин** (нафтизин), **ксилометазолин** (галазолин) и **оксиметазолин** (назол) — производные имидазолина.

Применяют местно в оториноларингологии при ринитах.



нафтизин

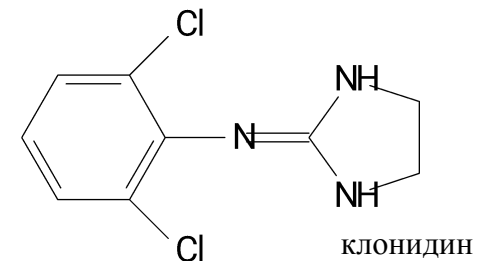


ксилометазолин

**Клонидин** (клофелин) — производное имидазолина, эффективное гипотензивное средство.

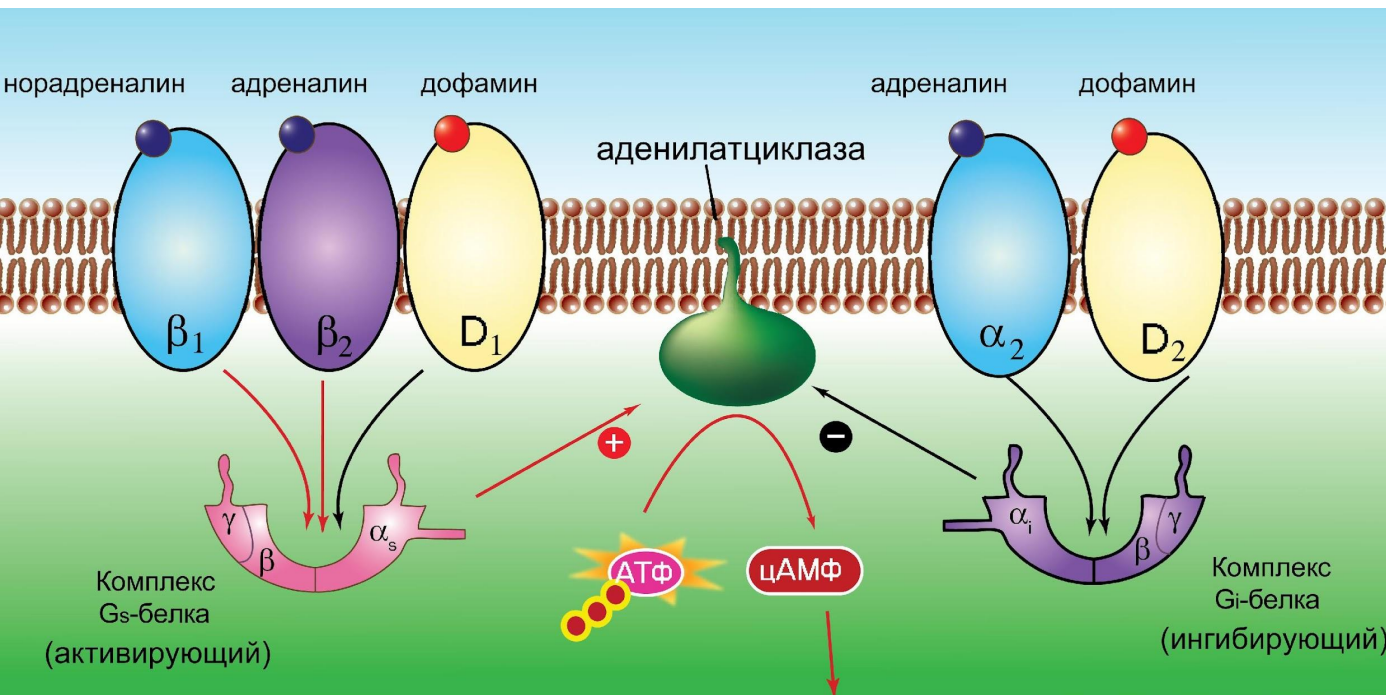
Оказывает также седативное, анальгетическое действие, потенцирует действие этилового спирта.

Применяют в качестве гипотензивного средства, в основном при гипертонических кризах.



КЛОНИДИН

# β<sub>1</sub>-адренорецепторы



Возбуждение  
β<sub>1</sub>-адренорецепторов

G<sub>s</sub>-белок

активация  
аденилатциклазы

повышение уровня

цАМФ

активация  
протеинкиназы А

фосфорилирование (активация)  
хемозависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов

сокращение кардиомиоцитов

# $\beta_2$ -адренорецепторы

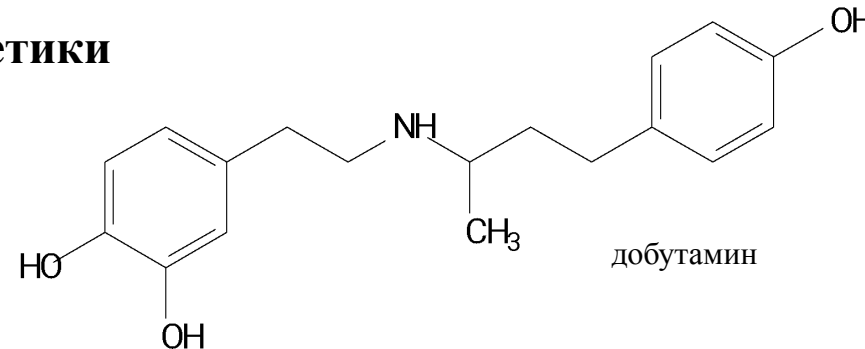


## ✓ β-адреномиметики

### β<sub>1</sub>-адреномиметики

**Добутамин** увеличивает силу и в меньшей степени частоту сердечных сокращений.

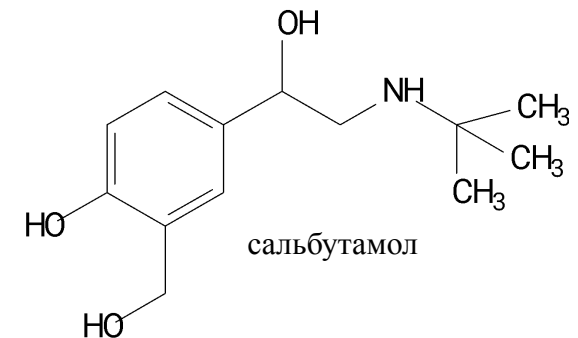
Применяется как кардиотоническое средство при острой сердечной недостаточности.



### β<sub>2</sub>-адреномиметики

**Сальбутамол** (вентолин), **фенотерол** (беротек) снижают тонус бронхов и сократительную активность миомерия.

Применяется для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционно), прекращения преждевременной и чрезмерно сильной родовой деятельности.



**Изопреналин** (изадрин) β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>-адреномиметик.

Стимуляция β<sub>1</sub>-адренорецепторов — облегчение атриовентрикулярного проведения.

Стимуляция β<sub>2</sub>-адренорецепторов — устранение бронхоспазма.





## ✓ $\alpha, \beta$ -адреномиметики

**Норадреналин** (норэпинефрин) возбуждает  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы, а также  $\beta_1$ -адренорецепторы. Действие на  $\beta_2$ -адренорецепторы незначительно.

В связи с возбуждением  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов норадреналин суживает кровеносные сосуды и повышает артериальное давление.

**Адреналин** (эпинефрин) — средство выбора при анафилактическом шоке (проявляется падением артериального давления и спазмом сосудов).

Адреналин применяют при остановке сердца.

### Адреналин:

- ✓ расширяет зрачки глаз ( $\alpha_1$ -адренорецепторы радиальной мышцы радужки);
- ✓ усиливает и учащает сокращения сердца, облегчает атриовентрикулярную проводимость ( $\beta_1$ -адренорецепторы);
- ✓ суживает кровеносные сосуды кожи, слизистых оболочек, внутренних органов ( $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы);
- ✓ расширяет кровеносные сосуды скелетных мышц и сердца ( $\beta_2$ -адренорецепторы);
- ✓ расслабляет гладкие мышцы бронхов, кишечника, матки ( $\beta_2$ -адренорецепторы).
- ✓ вызывает гипергликемию ( $\beta_2$ -адренорецепторы).

# Симпатомиметики

**Симпатомиметики** — вещества, увеличивающие выделение норадреналина из окончаний адренергических волокон.

Эффективность симпатомиметиков зависит от запасов нейромедиатора в окончаниях волокон.

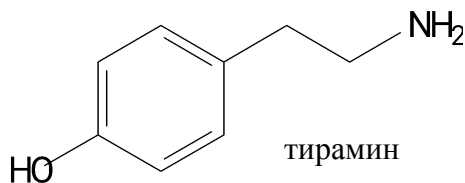
**Эфедрин** — алкалоид эфедры (кузмичева трава).

Применяют при бронхиальной астме, аллергических заболеваниях, ринитах, снижении артериального давления и для предупреждения гипотензии при субарахноидальной анестезии.

**Амфетамин** (фенамин) сходен по свойствам с эфедрином, но проявляет выраженное психостимулирующее действие).

**Тирамин** содержится во многих пищевых продуктах (сыр, вино, пиво, копчености) и инактивируется MAO в основном в стенке кишечника.

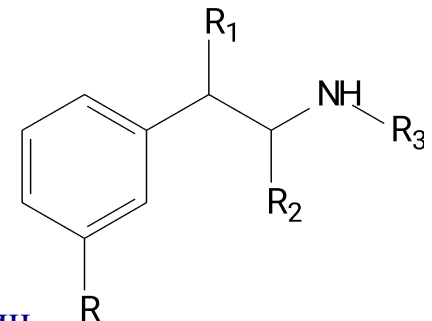
На фоне применения неселективных ингибиторов MAO проявляются симпатомиметические свойства тирамина.



$R, R_1, R_3 = H; R_2 = CH_3$  — амфетамин

$R = H; R_2, R_3 = CH_3; R_1 = OH$  — эфедрин

$R = CF_3; R_1 = H; R_2 = CH_3; R_3 = C_2H_5$  — фенфлюрамин



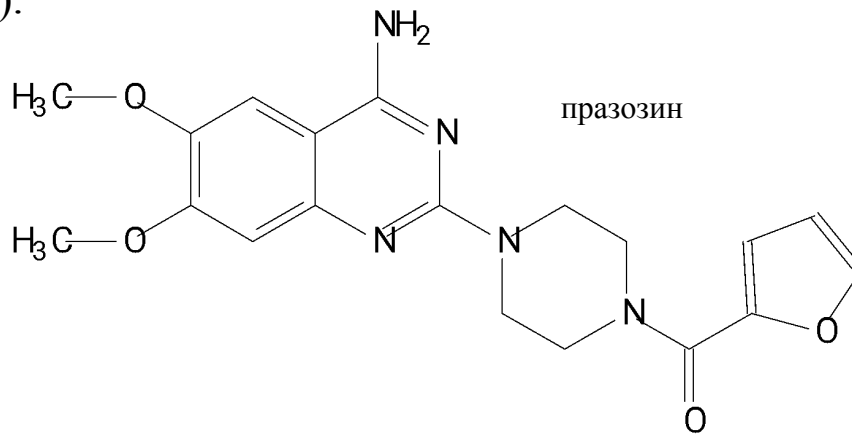
# Адреноблокаторы

## ✓ $\alpha$ -адреноблокаторы

### $\alpha_1$ -адреноблокаторы

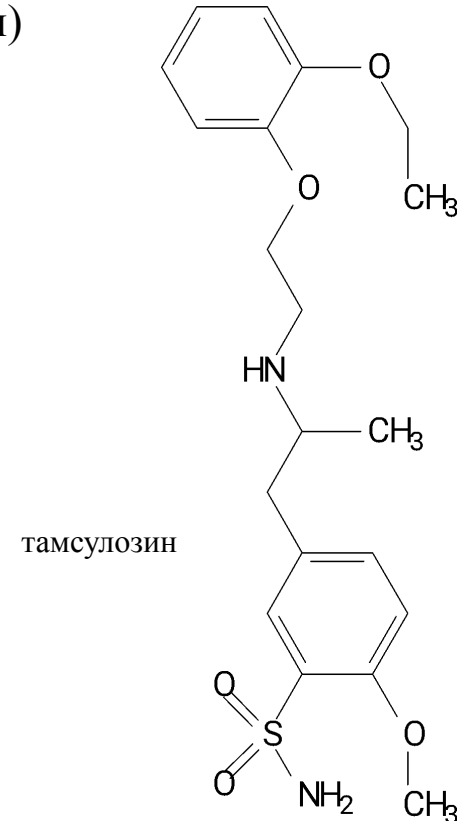
Применяют при артериальной гипертензии и эффективны при задержке мочеиспускания, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

**Празозин** (минипресс), **теразозин** (корнам), **доксазозин** (тонокардин) снижают артериальное давление (расширяют артериальные и венозные сосуды).



**Тамсулозин** (омник) блокирует в основном  $\alpha_{1A}$ -адреноблокаторы.

Избирательно расслабляет гладкие мышцы шейки мочевого пузыря, простаты и простатической части уретры.



## ✓ $\alpha$ -адреноблокаторы

### $\alpha_2$ -адреноблокаторы

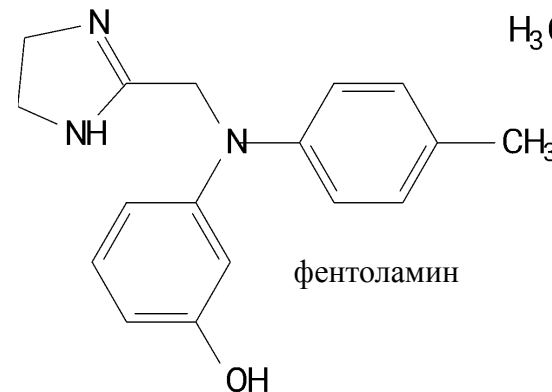
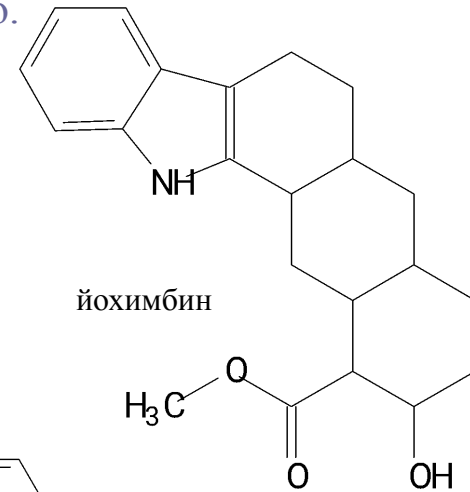
**Йохимбин** — алкалоид коры *Corinanthе yohimbe* (растение, произрастающее в Западной Африке). Применяют при импотенции.

Блокируя пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы в ЦНС оказывает центральное стимулирующее действие, что способствует повышению полового влечения, а блокируя внесинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы расширяет кровеносные сосуды и улучшает эрекцию.

### $\alpha_1$ -, $\alpha_2$ -адреноблокаторы

**Фентоламин** расширяет кровеносные сосуды, снижая артериальное давление и вызывает выраженную тахикардию.

Блокируя постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы и внесинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, снижает стимулирующее влияние циркулирующих в крови адреналина и норадреналина на кровеносные сосуды. Оказывает выраженное гипотензивное действие при **феохромоцитоме** (гормонпродуцирующая опухоль мозгового вещества надпочечников).



## ✓ β-адреноблокаторы

**β-адреноблокаторы** — средства I ряда при лечении тахикардии и экстрасистолии, стенокардии, артериальной гипертензии.

### β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>-адреноблокаторы

**Пропранолол, надолол, тимолол** — неселективные β-адреноблокаторы.

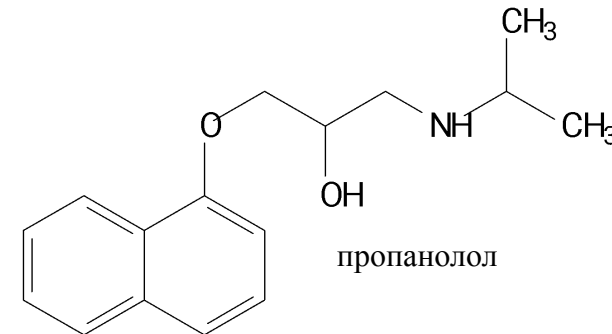
**Пропранолол** (анаприлин, обзидан, индерал) применяется при стенокардии напряжения, инфаркте миокарда, сердечной аритмии, артериальной гипертензии.

Блокируя β<sub>1</sub>-адренорецепторы:

- ✓ угнетает деятельность сердца (ослабляет и урежает частоту сокращений, затрудняет атриовентрикулярную проводимость);
- ✓ уменьшает секрецию ренина юкстагломерулярными клетками почек.

Блокируя β<sub>2</sub>-адренорецепторы:

- ✓ суживает кровеносные сосуды (в том числе и коронарные);
- ✓ повышает тонус гладких мышц бронхов и сократительную активность миометрия;
- ✓ уменьшает гипергликемическое действие адреналина.



## ✓ β-адреноблокаторы

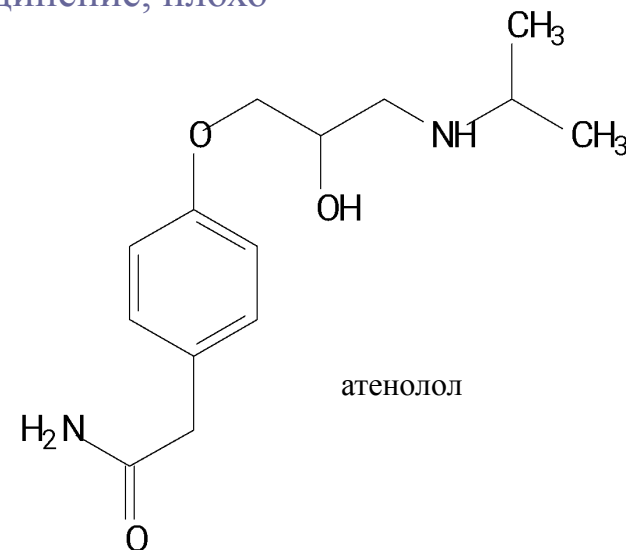
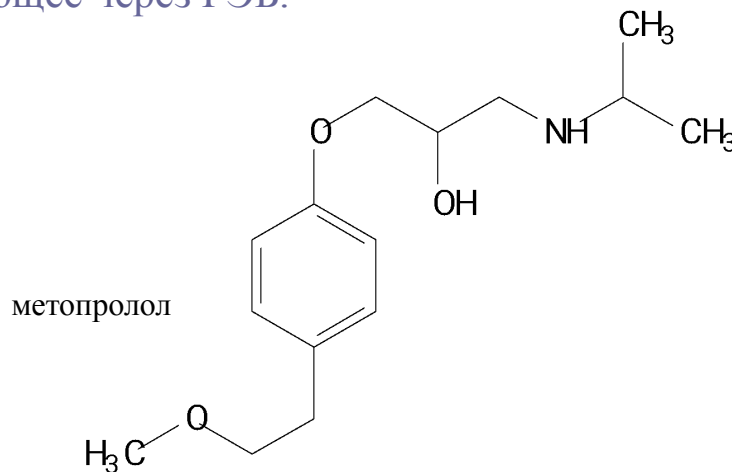
### β<sub>1</sub>-адреноблокаторы

**Кардиоселективные β-адреноблокаторы** применяют при стенокардии напряжения, сердечных аритмиях.

Для **кратковременного** лечения используют **метопролол** и **талинолол** (действуют 6-8 часов), для **систематического** — **атенолол**, **бисопролол** (24 часа), **бетаксоллол** (36 часов).

**Атенолол** (тенормин) применяется в остром периоде инфаркта миокарда, при стабильной стенокардии, тахиаритмиях и профилактики мигрени.

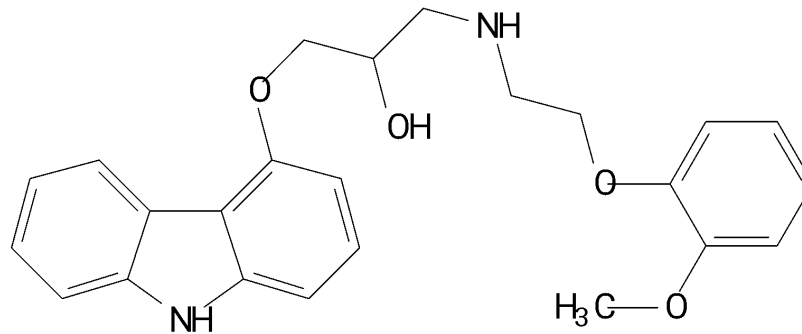
В отличие от пропранолола, атенолол — гидрофильное соединение, плохо проникающее через ГЭБ.



## ✓ $\alpha$ -, $\beta$ -адреноблокаторы

**Карведилол** (дилатренд) блокирует  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы и в меньшей степени  $\alpha_1$ -адренорецепторы.

Блокируя  $\alpha_1$ -адренорецепторы, быстро снижает артериальное давление, а благодаря блокаде  $\beta_1$ -адренорецепторов не вызывает тахикардии.



карведилол

# Симпатолитики

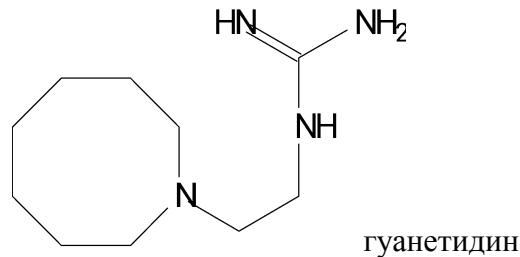
**Симпатолитики** — вещества, уменьшающие выделение норадреналина из окончаний адренергических волокон.

Ослабляют действие симпатомиметиков. Не влияют на адренорецепторы и не ослабляют действия адреномиметиков.

Симпатолитики устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды, что приводит к ослаблению и урежению сокращений сердца, снижению артериального давления.

**Гуанетидин** (октадин, исмелин) — гипотензивное средство длительного действия. Не проникает через ГЭБ.

Проникает внутрь везикул и вытесняет из них норадреналин. Накапливаясь в везикулах, гуанетидин препятствует синтезу норадреналина.





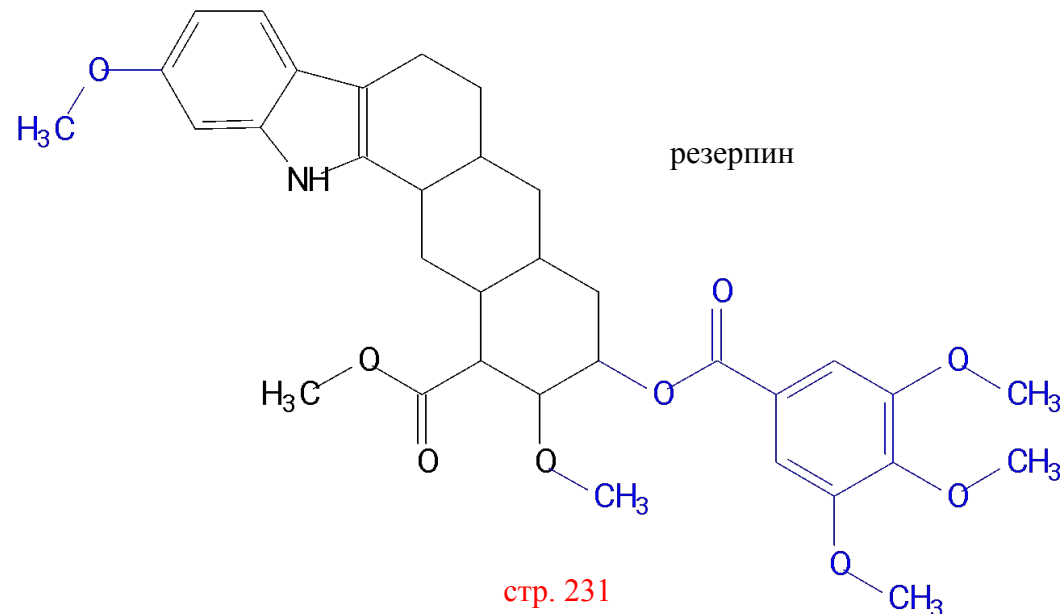
**Резерпин** — алкалоид раувульфии (растение произрастающее в Индии).

Обладает способностью накапливаться в мембранах везикул, нарушая поступление в них дофамина, что снижает синтез норадреналина, а также затрудняет везикулярный захват нейромедиатора.

Действие резерпина на везикулы необратимо, и после отмены препарата его эффект сохраняется до 2-х недель (время, необходимое для образования новых везикул).

В отличие от гуанетидина легко проникает через ГЭБ и уменьшает в ЦНС содержание норадреналина, дофамина, серотонина.

Противопоказан при депрессии, болезни Паркинсона, язвенной болезни, феохромоцитоме.

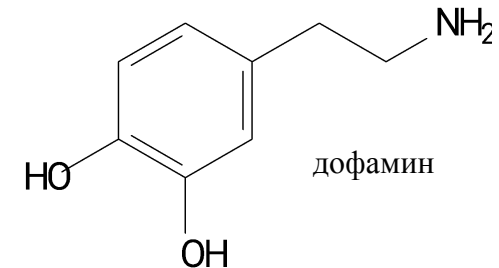


# Дофамин

**Дофамин** — катехоламиновый нейромедиатор, участвующий в передаче нервного импульса в основном в ЦНС.

Дофамин — предшественник в биосинтезе норадреналина и адреналина.

**Дофамин** стимулирует собственные «дофаминовые» D1-, D2-рецепторы. Их постсинаптическое действие может быть тормозным или возбуждающим.



После выделения в синаптическую щель дофамин быстро захватывается обратно пресинаптическим окончанием.

Инактивация дофамина в нервной терминали осуществляется MAO. Вне нейрона он подвергается воздействию катехол-о-метилтрансферазы.

# Дофаминовые рецепторы

Возбуждение  
**D1-рецепторов**

Gs-белок ↓

активация  
аденилатциклазы

повышение уровня

цАМФ

активация  
протеинкиназы А

+

Возбуждение  
**D2-рецепторов**

Gi-белок ↓

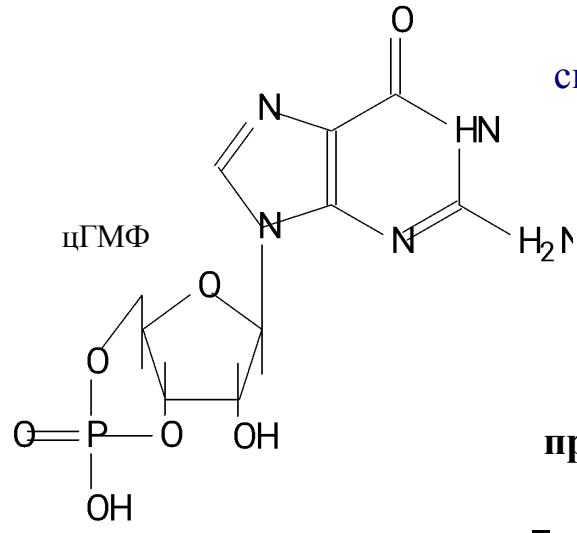
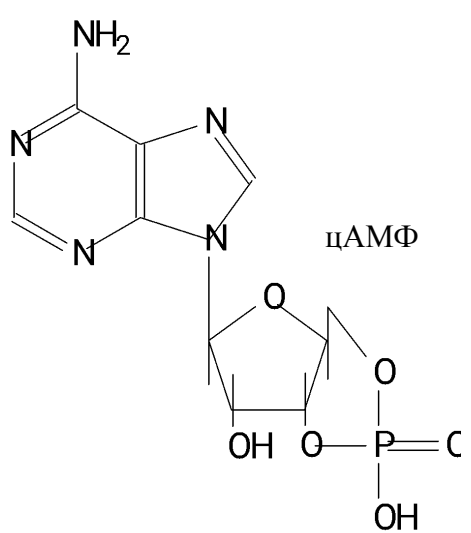
инактивация  
аденилатциклазы

снижение уровня

цАМФ

инактивация  
протеинкиназы А

-



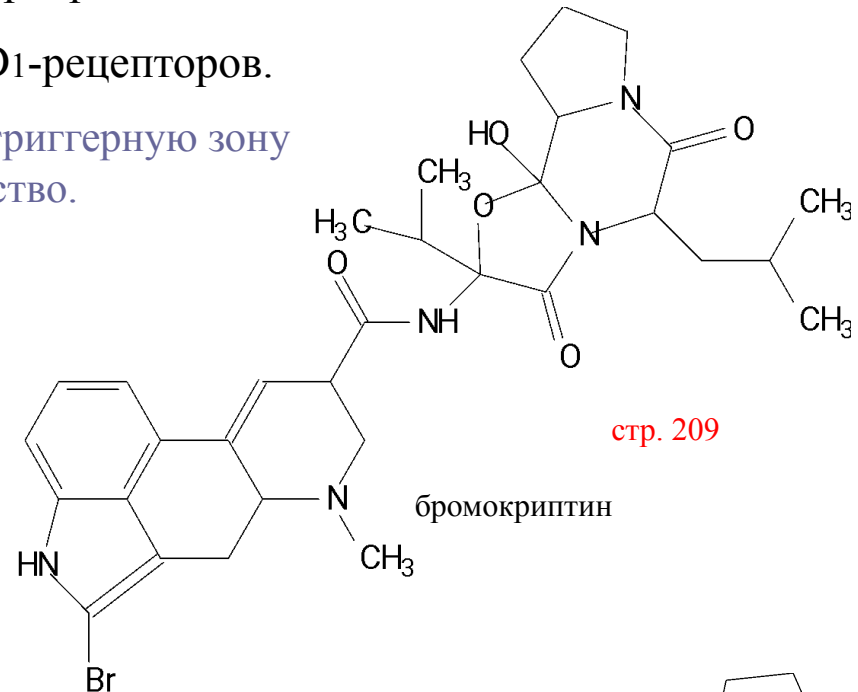
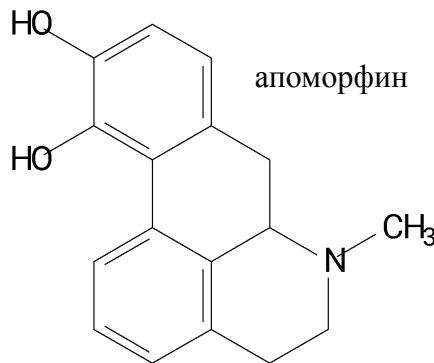
Результатом фосфорилирования специфического белка является открытие ионных каналов

# Агонисты и антагонисты D-рецепторов

Стимуляция **D1-рецепторов** приводит к релаксации мышц, расширению сосудов, **D2-рецепторов** — к ингибированию действия норадреналина.

**Апоморфин** — сильный **агонист** D2- и слабый D1-рецепторов.

Оказывая выраженное влияние на специфическую триггерную зону в продолговатом мозге. Действует как рвотное средство.



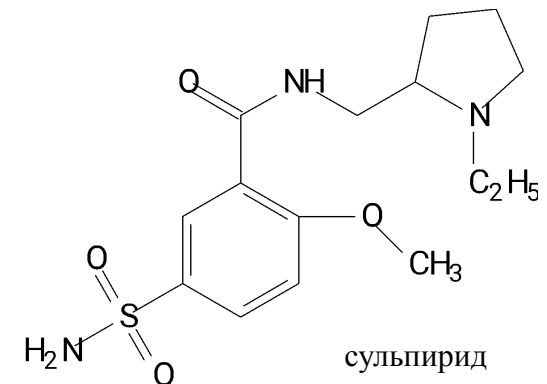
стр. 209

**Сульпирид** — антагонист D1- (сильный) и D2-рецепторов.

Атипичный нейролептик.

**Бромокриптин** — специфичный антагонист D2- рецепторов.

Оказывает рвотное действие. Применяется для подавления послеродовой лактации и восстановления функции яичников.



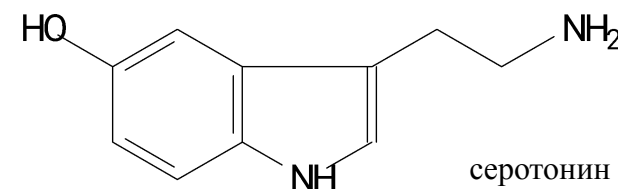
# Серотонин

**Серотонин** (*5-hydroxytryptamin*) — биогенный амин, широко распространенный в ЦНС.

Метаботропные серотониновые рецепторы большей частью открывают каналы  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ .

Различают:

- ✓ 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторы (гладкая мускулатура ЖКТ);
- ✓ 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторы (гладкая мускулатура сосудов и бронхов, тромбоциты);
- ✓ 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы (ЦНС).



Многие психотропные препараты оказывают свое фармакологическое действие благодаря (по крайней мере частично) взаимодействию с серотониновыми рецепторами.

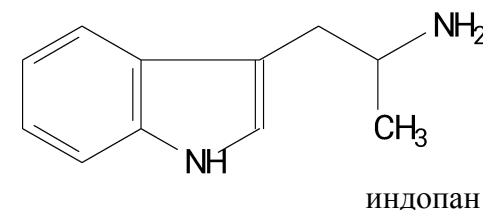
Периферическое действие серотонина приводит к сокращению гладких мышц ЖКТ, бронхов, матки, сужению сосудов.

Серотонин — один из «медиаторов воспаления», оказывающий выраженное отечное действие при местном применении и повышающий агрегацию тромбоцитов.

# Агонисты 5-HT-рецепторов

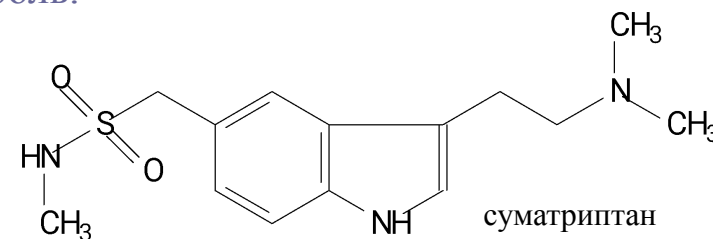
**Индопан** — агонист серотониновых рецепторов.

Оказывает психостимулирующее и антидепрессивное действие.



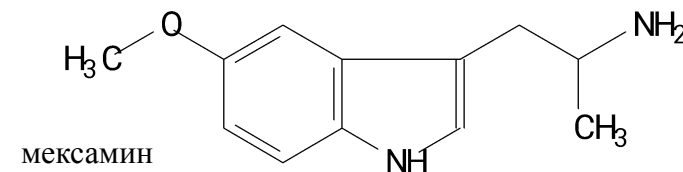
**Суматриптан** — агонист 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов.

Используется как средство против мигрени. Уменьшает пульсацию мозговых сосудов и связанную с ним головную боль.



**Мексамин** вызывает сокращение кровеносных сосудов.

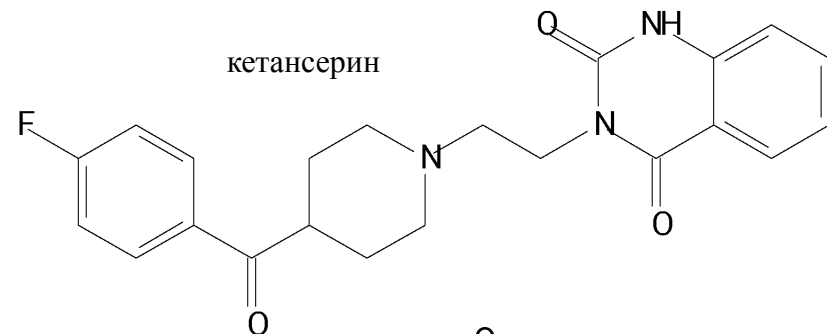
Применяют для профилактики общей лучевой реакции при лучевой терапии (радиозащитный эффект).



# Антагонисты 5-HT-рецепторов

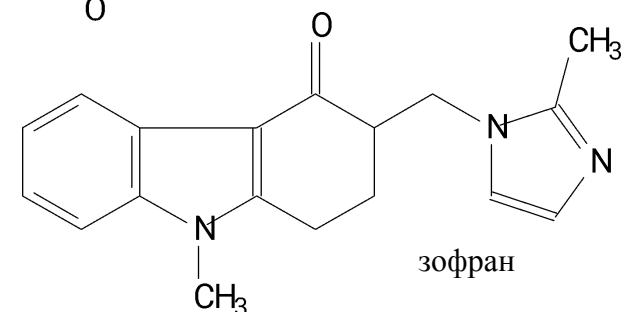
**Кетансерин** — антагонист 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов.

Оказывает антигипертензивное действие.



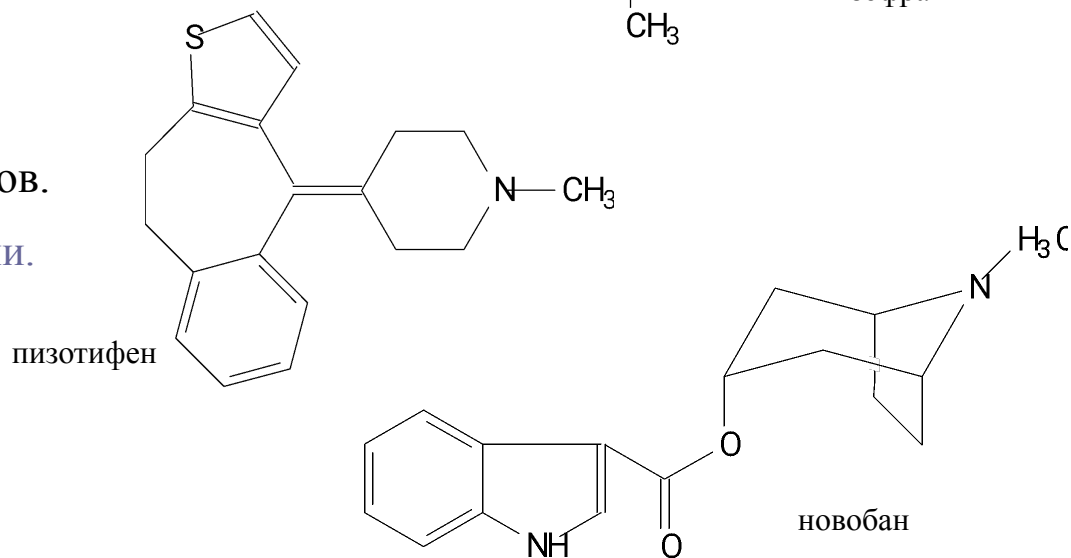
**Новобан, зофран, гранисетрон** — антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов.

Используются в онкологии как противорвотные препараты.



**Пизотифен, музурид, метисергид** — антагонисты серотониновых рецепторов.

Используются для профилактики мигрени.



# Гистамин

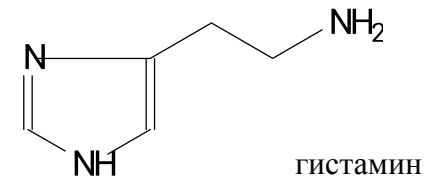
**Гистамин** — «медиатор воспаления».

Выделяется при аллергических реакциях, ожогах, анафилактическом шоке и вызывает спазм гладкой мускулатуры, снижение артериального давления, учащение сокращений сердца, усиление секреции желудочного сока.

В ЦНС влияет на циклы бодрствования и сна, мышечную активность, прием пищи, сексуальные отношения и обменные процессы в мозге.

Различают:

- ✓ H<sub>1</sub>-рецепторы;
- ✓ H<sub>2</sub>-рецепторы;
- ✓ H<sub>3</sub>-рецепторы.



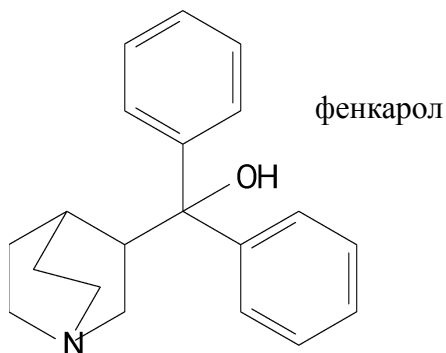
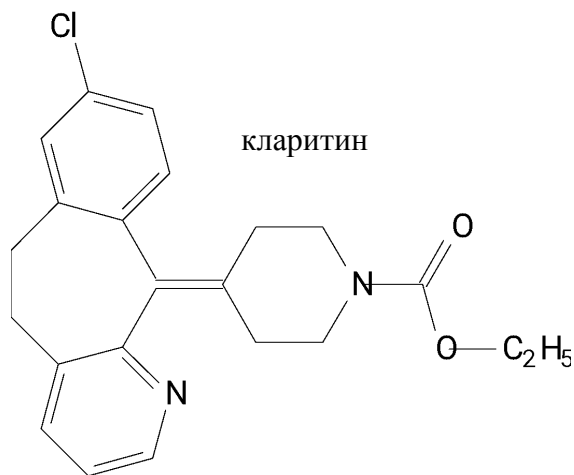


# H<sub>1</sub>-рецепторы

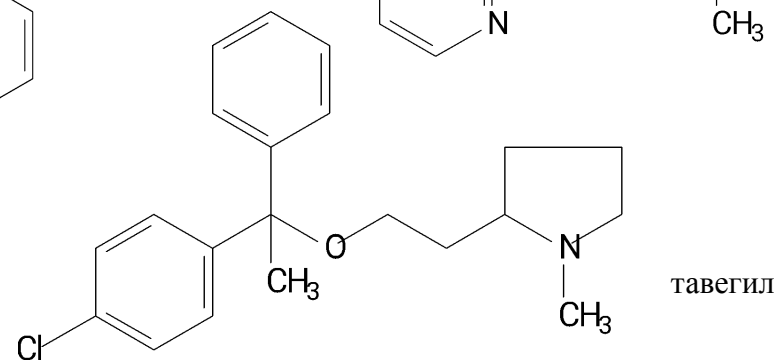
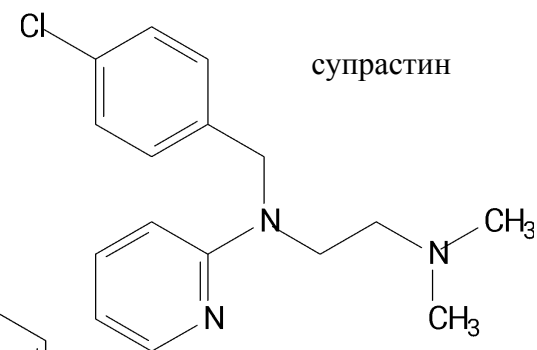
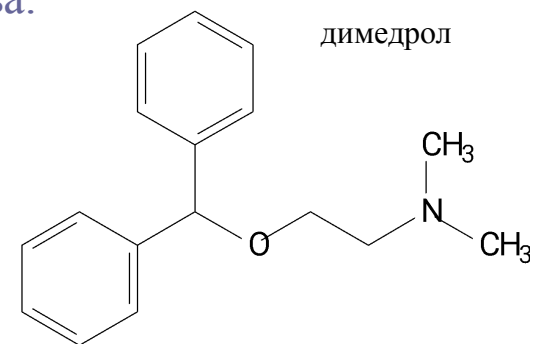
**H<sub>1</sub>-рецепторы** — периферические рецепторы, стимуляция которых вызывает спастическое сокращение бронхов и гладкой мускулатуры полых органов.

Антагонисты H<sub>1</sub>-рецепторов — противоаллергические средства.

**Димедрол, супрастин, тавегил, кларитин, бикарфен, фенкарол** — блокаторы H<sub>1</sub>-рецепторов. Снимают спазм гладкой мускулатуры, уменьшая проницаемость капилляров, предупреждают отек тканей и развитие аллергии.



Фенкарол — блокатор H<sub>1</sub>-рецепторов и стимулятор фермента ДАО.

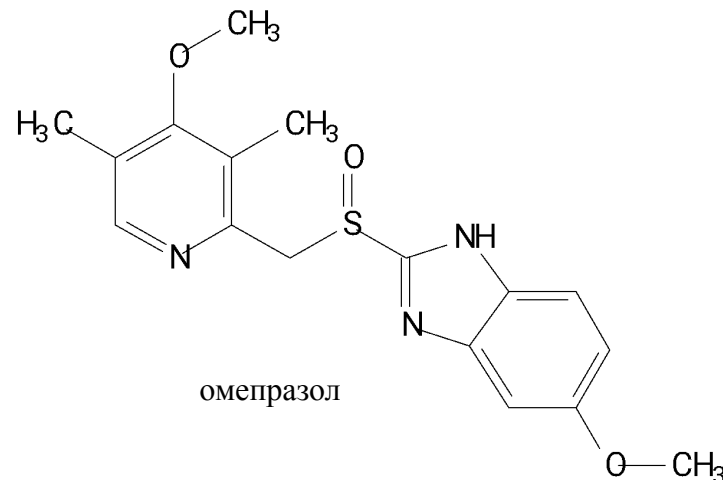
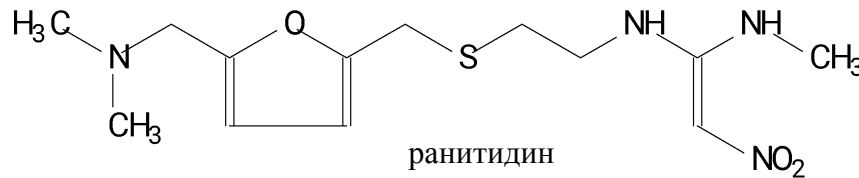


# H<sub>2</sub>-рецепторы

**H<sub>2</sub>-рецепторы** играют роль в развитии иммунных реакций и медиации возбуждения ЦНС.

Стимуляция H<sub>2</sub>-рецепторов стенок желудка приводит к увеличению секреции желудочных желез.

**Ранитидин, циметидин, фамотидин** — блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов. Снижают гиперсекрецию желудочного сока и используются как противоязвенные препараты.

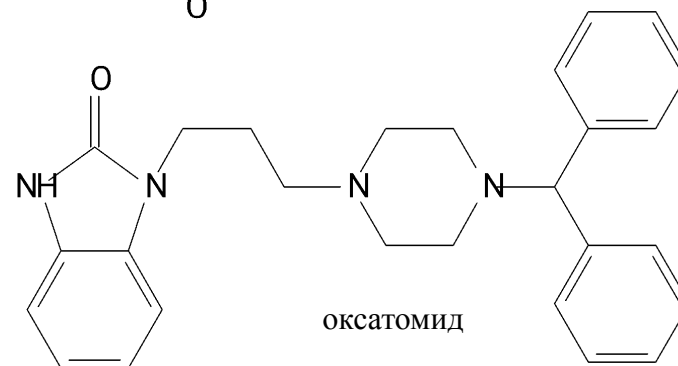
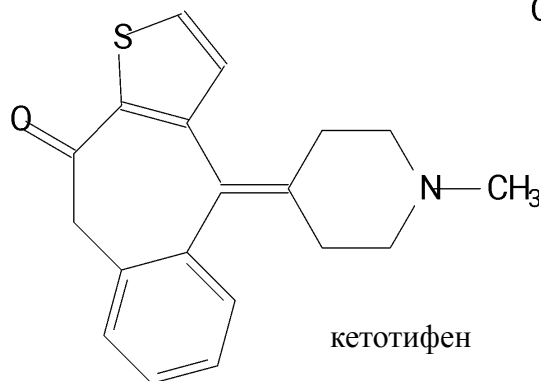
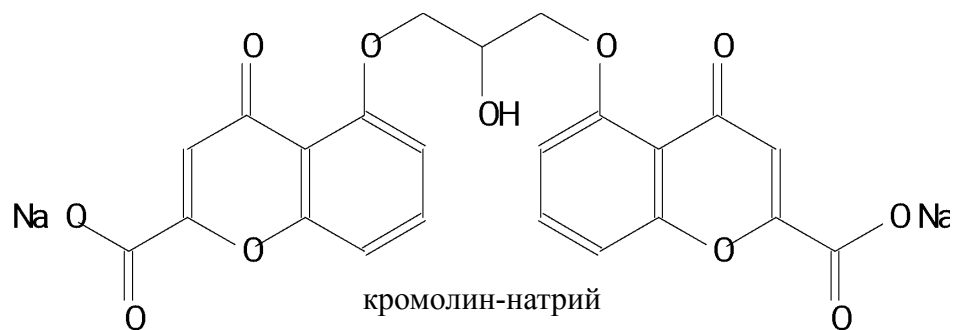


Омепразол — блокатор H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы мембраны секреторных клеток желудка (**не является блокатором H<sub>2</sub>-рецепторов**).

# Ингибиторы высвобождения гистамина

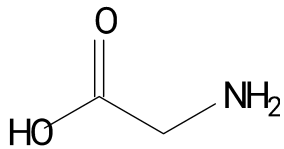
**Кромолин-натрий** (интал), **кетотифен**, **оксатомид** оказывают ингибирующее действие на высвобождение гистамина. **Не являются блокаторами H-рецепторы** и не влияют на биосинтез гистамина.

Интал — противоаллергическое средство, оказывающее мембраностабилизирующее действие, препятствующее дегрануляции тучных клеток и выделению из них гистамина, брадикинина, лейкотриенов и др.



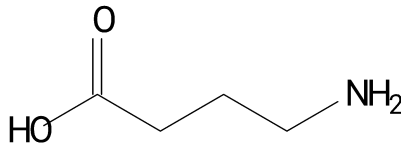
# Нейромедиаторы-аминокислоты

К нейромедиаторам могут относиться аминокислоты.

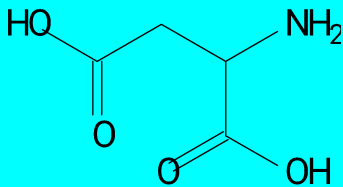


**глицин**

Тормозные нейромедиаторы ЦНС  
(передатчики нервных импульсов  
в системе тормозных нейронов).

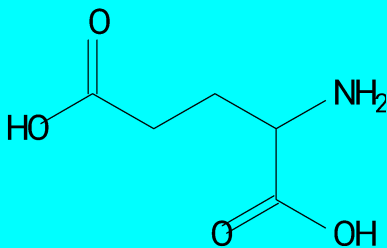


**γ-аминомасляная кислота**



**аспарагиновая кислота**

Возбуждающие нейромедиаторы ЦНС.



**глутаминовая кислота**

# Глицин

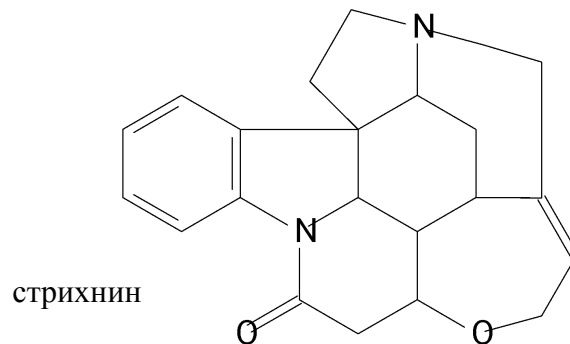
**Глицин** выполняет специфические ингибиторные процессы и является нейромодулятором.

Большинство клеток Реншоу, через которые осуществляется торможение  $\alpha$ -мотонейронов спинного мозга, высвобождают глицин.

Рецепторы глицина открывают Cl-каналы, что способствует развитию тормозного постсинаптического потенциала.

Синаптическое действие заканчивается обратным нейрональным захватом.

**Стрихнин** — конкурентный **антагонист** глицина, приводящий к судорогам из-за отсутствия торможения  $\alpha$ -мотонейронов.



*В копилку*

*отличника*

Стрихнин — индоловый алкалоид, выделенный в 1818 г. Пельтье и Кавенту из семян чилибухи (рвотных орешков). Чрезвычайно токсичен.

## ГАМК

**$\gamma$ -аминомасляная кислота** — основной тормозной медиатор ЦНС.

Различают ГАМК<sub>A</sub>, ГАМК<sub>B</sub> и ГАМК<sub>C</sub> рецепторы.

ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>C</sub> — ионотропные рецепторы, открывающие Cl<sup>-</sup>-каналы, что приводит к гиперполяризации постсинаптической мембраны.

Постсинаптические ГАМК<sub>B</sub> — метаботропные рецепторы, открывающие K<sup>+</sup>-каналы.

Пресинаптические ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы закрывают Ca<sup>2+</sup>-каналы, препятствуя высвобождению нейромедиатора.

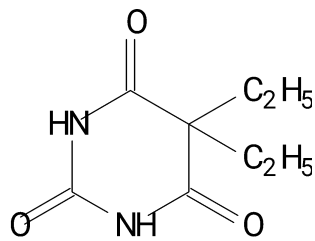
Действие ГАМК прекращается путем  
обратного захвата медиатора  
пресинаптическим окончанием и  
клетками глии.

Барбитураты, стероидные анальгетики и транквилизаторы (бензодиазепинового ряда) усиливают ингибиторное действие ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов.

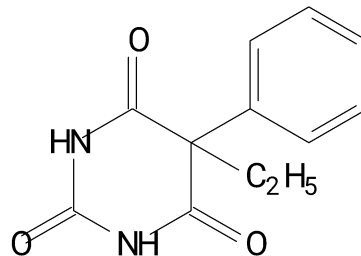
# Барбитураты и транквилизаторы

**Барбитуратные средства** — группа лекарственных средств, производных барбитуровой кислоты, обладающих снотворным (**барбитал, этаминал-натрий, циклобарбитал**), противосудорожным (**фенобарбитал, гексамидин**) действием и являющихся средствами для неингаляционного наркоза (**тиопентал-натрий, гексенал**).

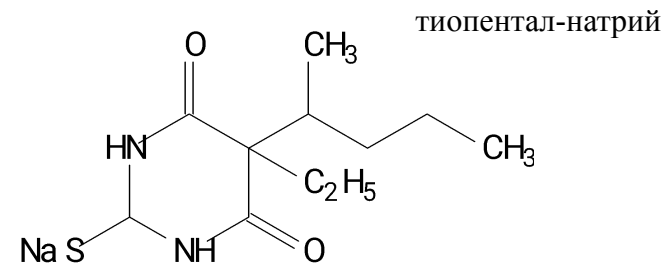
Механизм действия заключается в связывании со специфическим рецептором белка ионного канала, который (канал) уже взаимодействует с ГАМК.



барбитал

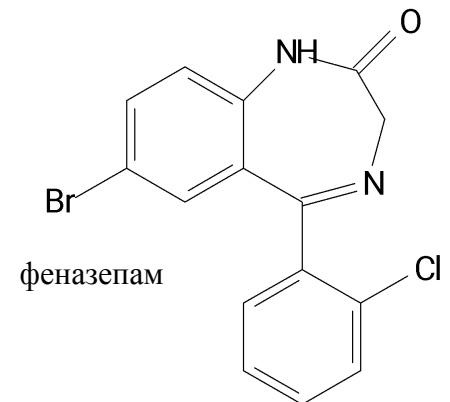


фенобарбитал



**Бензодиазепины** — класс психоактивных лекарственных веществ, обладающих гипнотическим, седативным, анксиолитическим, антиконвульсивным эффектами.

**Феназепам** — бензодиазепиновый транквилизатор, обладающий снотворным и противосудорожным действием.



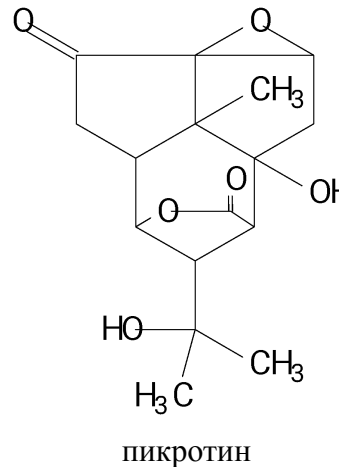
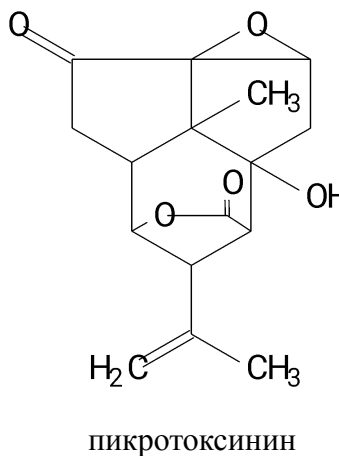
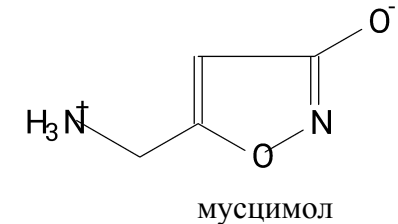
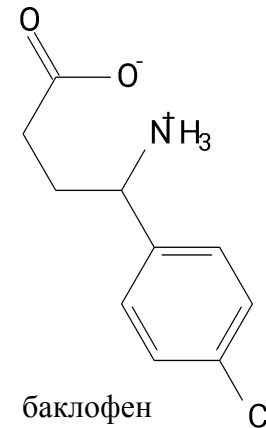
феназепам

# Агонисты и антагонисты ГАМК-рецепторов

Агонисты ГАМК-рецепторов — **баклофен, прогабид, мусцимол.**

**Баклофен** — агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов — миорелаксант центрального действия.

**ГАМК-антагонисты** — алкалоиды пикротоксин (смесь пикротоксинина и пикротина) и бикукулин, являющиеся судорожными ядами.

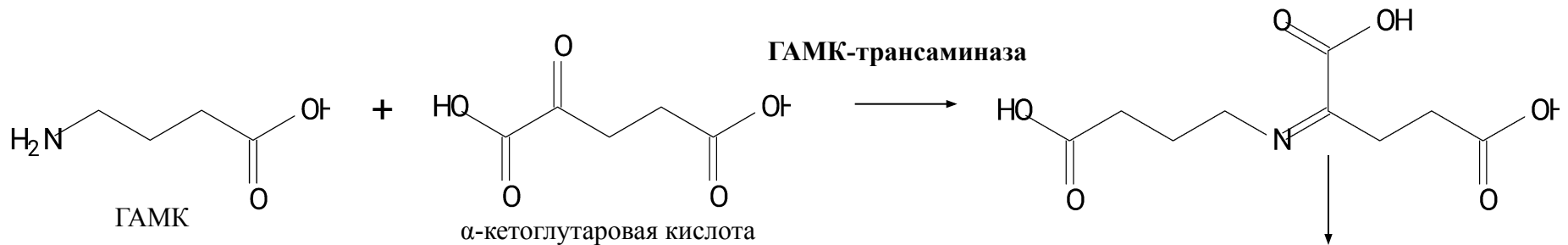




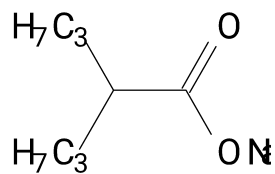
# Утилизация ГАМК

**Трансаминирование** с участием  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты под действием **ГАМК-трансаминазы** — основной путь биотрансформации ГАМК в нервной ткани.

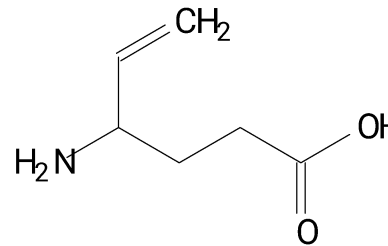
**ГАМК-**



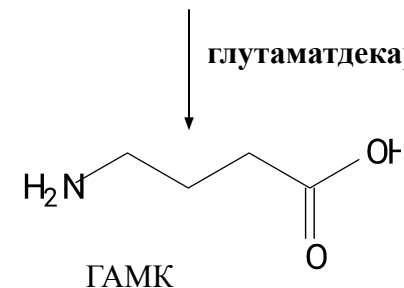
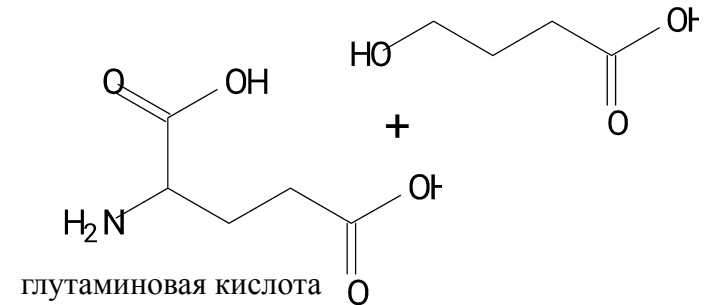
**Вальпроат натрия и вигабатрин** — блокаторы ГАМК-трансаминазы — противосудорожные (противоэпилептические) препараты.



вальпроат натрия



вигабатрин



# Глутаминовая кислота

**Глутаминовая кислота** — важнейший возбуждающий нейромедиатор ЦНС.

Синапсы, использующие в качестве нейромедиатора глутамат, находятся на 50% (70%) нейронов ЦНС. Глутаматные синапсы образуют важнейшие возбуждающие входы систем мозга к коре головного мозга.

Глутамат обладает эксайтотоксичностью. Избыточное накопление медиатора может приводить к необратимым повреждениям нейронов и тяжелым патологиям.

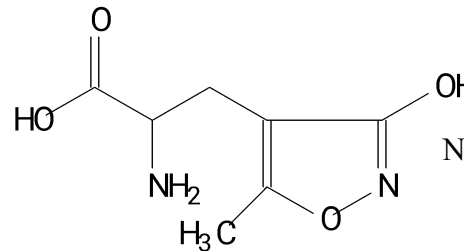
**Рецепторы:**

✓ **Ионотропные:**

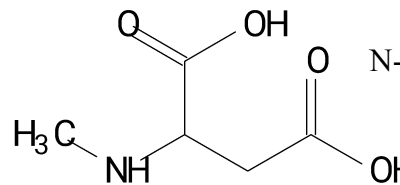
- ✓ AMPA-рецепторы;
- ✓ NMDA-рецепторы;
- ✓ каинатные рецепторы.

✓ **Метаботропные:**

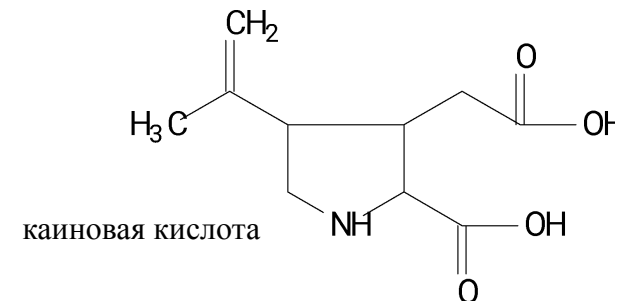
- ✓ mGluR<sub>1-8</sub>



N-амино-α-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота

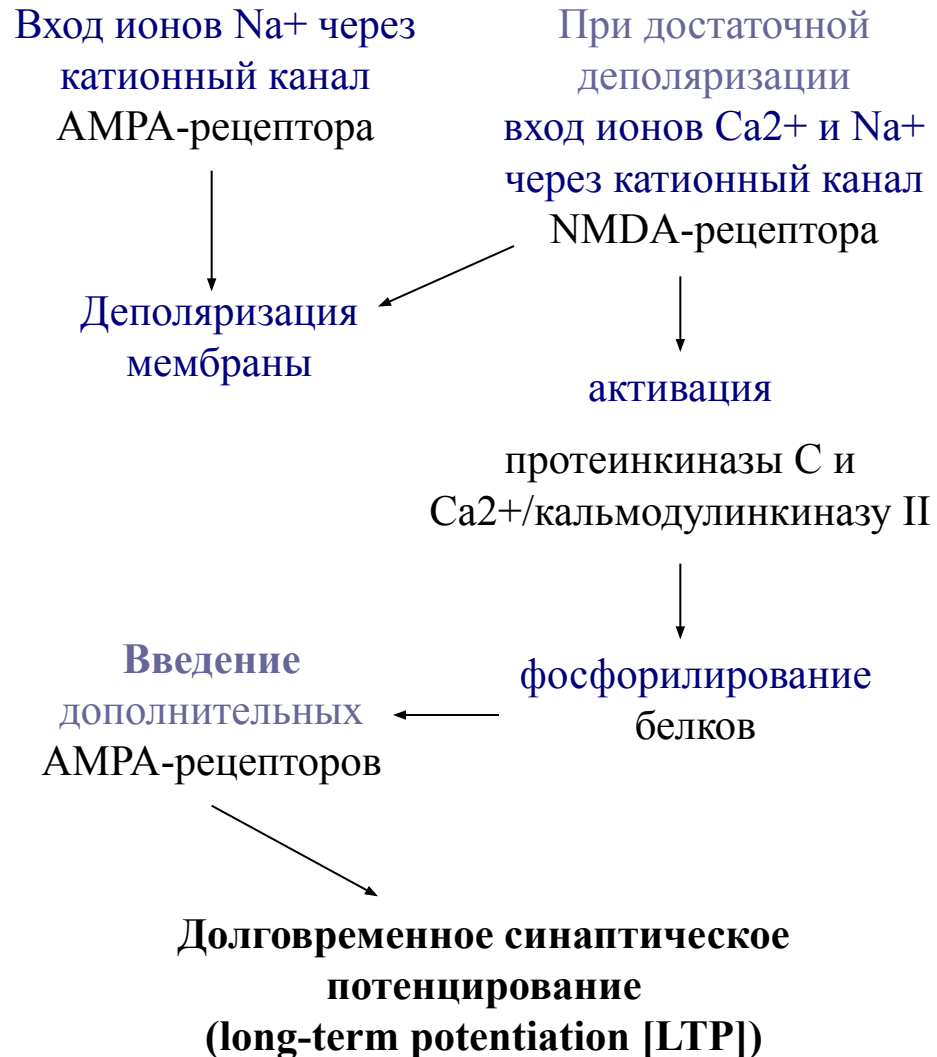


N-метил-D-аспарагиновая кислота



каиновая кислота

# Долговременное синаптическое потенцирование



# Долговременная синаптическая депрессия

Вход ионов  $\text{Na}^+$  через катионный канал AMPA-рецептора

↓  
Деполаризация мембраны

При низкоамплитудном подъеме концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через катионный канал NMDA-рецептора

↓  
активация протеинфосфатазы

интернализация AMPA-рецепторов

↓  
дефосфорилирование белков

↘  
**Долговременная синаптическая депрессия (long-term depression [LTD])**

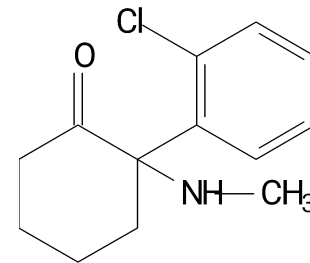
# Агонисты и антагонисты глутаматных рецепторов

**Агонисты AMPA-** и каинатных рецепторов — конвульсанты.

**Неспецифический антагонист** AMPA- и NMDA-рецепторов — ион  $Mg^{2+}$ .

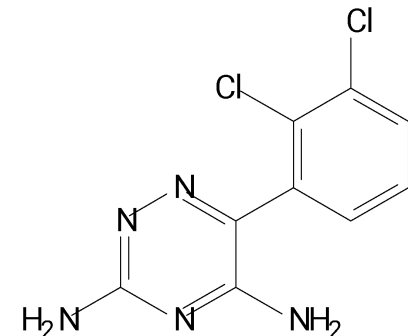
**Кетамин** — антагонист NMDA-рецепторов.

Условно относится к средствам для наркоза.



кетамин

**Ламотриджин** — противоэпилептический препарат, являющийся блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, подавляет высвобождение глутаминовой кислоты.



ламотриджин

# Опиоидные рецепторы

**Опий** (от греч. *opos* – сок) — высохший на воздухе млечный сок из надрезов на незрелых коробочках мака снотворного (*papaver somniferum*).

В состав опия входят более 20 алкалоидов. Из них морфин (10%), кодеин — производные фенантрена —обладают анальгетическими свойствами; папаверин — производное изохинолина — обладает миотропным спазмолитическим действием.

Опиоидные рецепторы ответственны за угнетение центров болевой чувствительности.

## Опиоидные рецепторы:

- ✓  $\mu$ -рецепторы;
- ✓  $\kappa$ -рецепторы;
- ✓  $\delta$ -рецепторы.

Эндогенными агонистами опиоидных рецепторов являются нейропептиды:

- ✓ энкефалины (пентапептиды);
- ✓ эндорфины (пептиды, образующиеся при гидролизе липотропина);
- ✓ динорфины.

# Опиоидные рецепторы

Эффекты	μ-рецепторы	κ-рецепторы	δ-рецепторы
<b>Анальгезия</b>			
- супраспинальная	+++	-	-
- спинальная	++	+	+
<b>Седативное действие</b>	++	++	-
<b>Эйфория</b>	+++	-	-
<b>Дисфория</b>	-	+++	-
<b>Миоз</b>	++	+	-
<b>Угнетение дыхания</b>	+++	-	++
<b>Снижение моторики ЖКТ</b>	++	+	++
<b>Лекарственная зависимость</b>	+++	+	+

# Агонисты и антагонисты опиоидных рецепторов

**Полные агонисты** опиоидных рецепторов:

Производные фенантрена — **морфин, кодеин**.

**Кодеин** (метилморфин) — в терапевтических дозах по анальгетическому действию примерно в 10 раз менее эффективнее  
Используется как  
противокашлевое средство.

Производные фенилпиперидина — **тримеперидин, фентанил**.

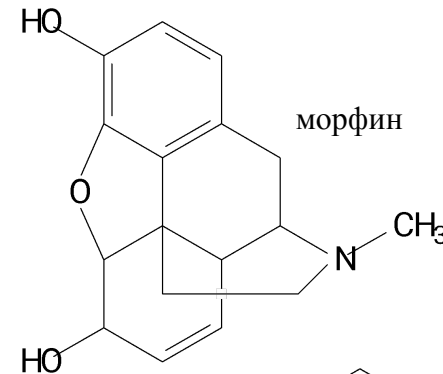
**Тримеперидин** (промедол) менее эффективен морфина.  
Применяют при травмах, инфаркте миокарда, злокачественных опухолях.

**Фентанил** в 100 раз активнее морфина.

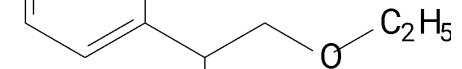
Применяют для премедикации перед оперативным вмешательством и послеоперационном периоде.

Производное фенилгептиламина — **метадон**.

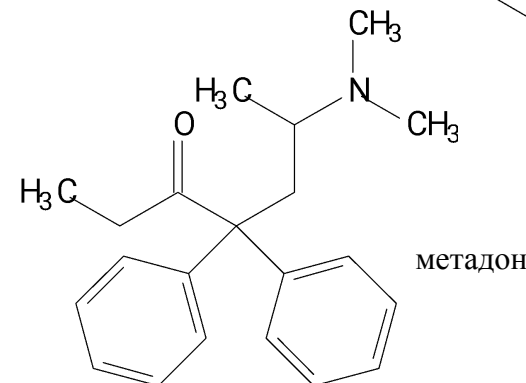
**Метадон** действует слабее, но длительнее морфина.  
Применяется в заместительной терапии при лечении лекарственной зависимости.



морфин



фентанил



метадон



# Морфин

**Морфин** — высокоэффективный анальгетик при травмах, ожогах, заболеваниях, которые сопровождаются сильными болями.

## Фармакологические эффекты:

- ✓ анальгезия; Возбуждая пресинаптические опиоидные рецепторы через G-белки ингибируется аденилатциклаза, снижается активность Ca<sup>2+</sup>-каналов, уменьшается выделение медиаторов боли (субстанция P, глутамат, брадикинин).  
Возбуждая постсинаптические рецепторы, открываются K<sup>+</sup>-каналы, что ведет к гиперполяризации мембраны.
- ✓ эйфория;
- ✓ седативное действие;
- ✓ миоз (сужение зрачков);
- ✓ брадикардия;
- ✓ угнетение дыхания;
- ✓ противокашлевое действие;
- ✓ тошнота, рвота;
- ✓ снижение моторики ЖКТ;
- ✓ влияние на продукцию гормонов;
- ✓ гистаминогенное действие;
- ✓ вызывает тяжелую лекарственную зависимость (морфинизм)!
- ✓ проникает через плацентарный барьер!
- ✓ повышение тонуса мочеточников.

## Частичные агонисты ( слабые стимуляторы опиоидных рецепторов)

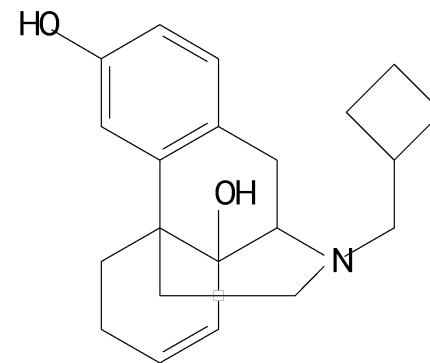
**Бупренорфин** — частичный агонист  $\mu$ -рецепторов.

Уступает морфину по анальгетической эффективности, меньше угнетает дыхание, менее опасен в отношении лекарственной зависимости.

## Агонисты-антагонисты

**Бупторфанол, налбуфин** — миметики  $\kappa$ -рецепторов и блокаторы  $\mu$ -рецепторов.

По сравнению с морфином менее опасны в отношении лекарственной зависимости, меньше угнетают дыхание



бупторфанол

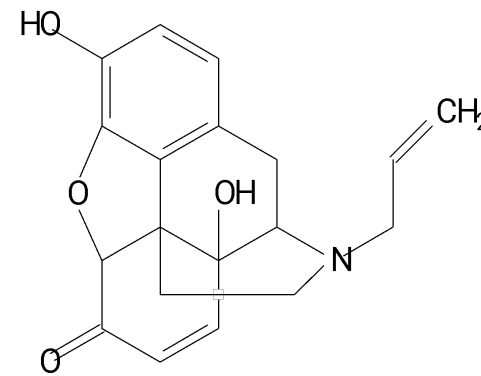
## Антагонисты

**Налоксон, налтрексон** — блокируют в основном  $\mu$ -рецепторы и в меньшей степени  $\kappa$ -,  $\delta$ -рецепторы.

Устраняют угнетение дыхания, эйфоризирующее действие и другие эффекты опиоидных рецепторов.

Налоксон вводят внутривенно при отравлении опиоидами.

Налтрексон назначают внутрь при лечении наркоманов для предупреждения эйфоризирующего действия опиоидов.



наллоксон



Раздел

# Антибиотики

# Антибиотики

**Антибиотики по характеру противобактериального действия:**

- ✓ преимущественно бактерицидные (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, полимексины);
- ✓ преимущественно бактериостатические (тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды).

**Антибиотики по спектру противобактериального действия:**

- ✓ действующие преимущественно на грамположительные микроорганизмы (бензилпенициллины);
- ✓ действующие преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы (полимексины);
- ✓ широкого спектра действия (тетрациклины, аминогликозиды).

**Антибиотики по механизму противобактериального действия:**

- ✓ нарушающие клеточную стенку;
- ✓ нарушающие синтез белка;
- ✓ нарушающие синтез РНК;
- ✓ нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны.

# Антибиотики, нарушающие клеточную стенку

Большинство бактерий, **кроме клеточной мембраны**, имеют снаружи **клеточную стенку**, которая содержит **слои пептидогликана**. Грамотрицательные бактерии имеют дополнительно наружную оболочку.

Средства, нарушающие клеточную стенку бактерий, препятствуют синтезу пептидогликана или нарушают связи между его цепями.

Клеточную стенку нарушают:

- ✓ бета-лактамы;
- ✓ гликопептиды;
- ✓ циклосерин;
- ✓ бацитрацин.

**Бета-лактамные антибиотики** содержат бета-лактамное кольцо — лактонный цикл, включающий азот.

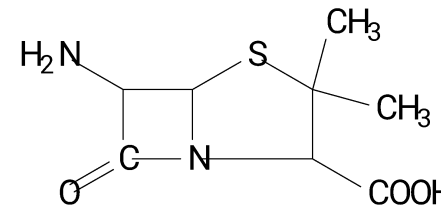
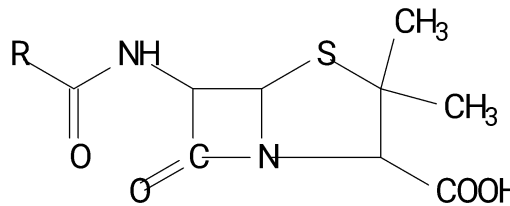
Ингибируют транспептидазу, нарушая синтез пептидогликана.

Бета-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.

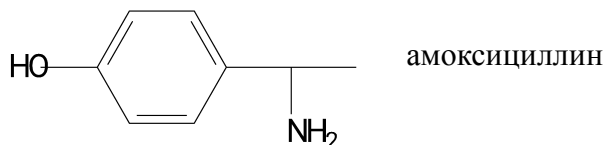
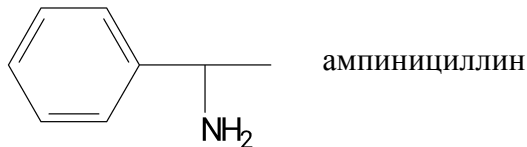
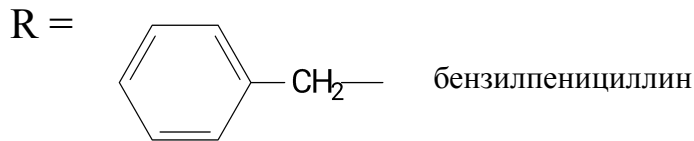
# Пенициллины

**Пенициллины** — бета-лактамы препараты, эффективные при инфекциях, вызванных грамположительными бактериями (стрептококки, стафилококки, пневмококки и пр.).

Пенициллины поражают бактерии в фазе роста, ослабляя их клеточные стенки. Для бактерий характерно необычайно высокое внутреннее давление, поэтому ослабление клеточной стенки приводит к ее разрыву и уничтожению бактериальной клетки.



6-аминопенициллановая  
кислота



Бензилпенициллин продуцируется плесневыми грибами. Из него ферментативным гидролизом получают **6-аминопенициллановую кислоту** — основу полусинтетических пенициллинов.

## В копилку

Противомикробный эффект плесневой плесени *Penicillium* обнаружил А. Fleming в 1929 г. Получили пенициллин Н. Florey и Е. Chain в 1940 г.

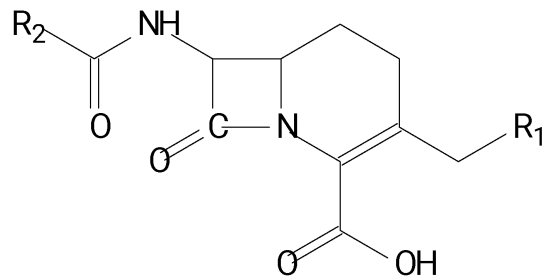
В Советском Союзе пенициллин был получен З.В.Ермольевой в 1942 г.

# Цефалоспорины

**Цефалоспорины** — бета-лактамы широкого спектра действия.

Выделяют 4 поколения цефалоспоринов:

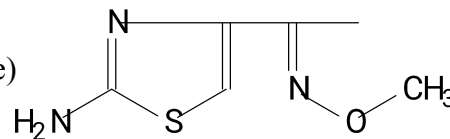
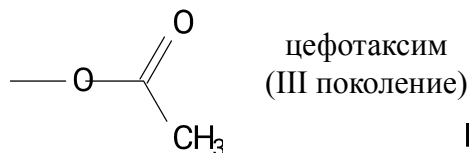
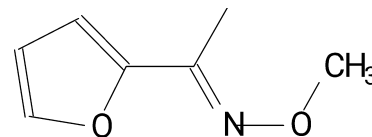
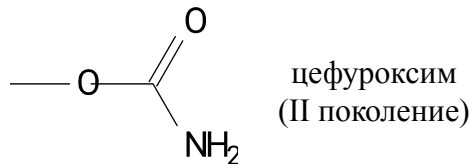
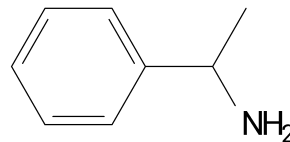
- ✓ I — действуют на грамположительные кокки, клебсиеллы, кишечную палочку;
- ✓ II — кроме того, эффективны в отношении менингококков, гонококков, гемофильной палочки;
- ✓ III — в большей степени действуют на грамотрицательную флору, чем на грамположительную;
- ✓ IV — действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии.



R1 =

■ — цефалексин  
(I поколение)

R2 =



**7-аминоцефалоспориновая кислота** —  
основа полусинтетических цефалоспоринов.

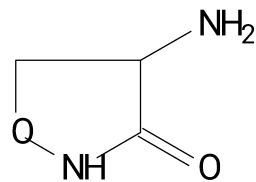


# Циклосерин

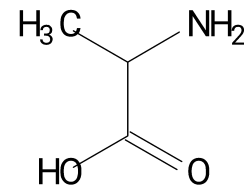
**Циклосерин** — антибиотик широкого спектра действия.

**Циклосерин** — антиметаболит D-аланина.

- ✓ ингибирует аланинрацемазу и нарушает образование D-аланина из L-аланина;
- ✓ ингибирует дипептидсинтетазу, нарушает образование дипептида D-аланин-D-аланина.



циклосерин



D-аланин

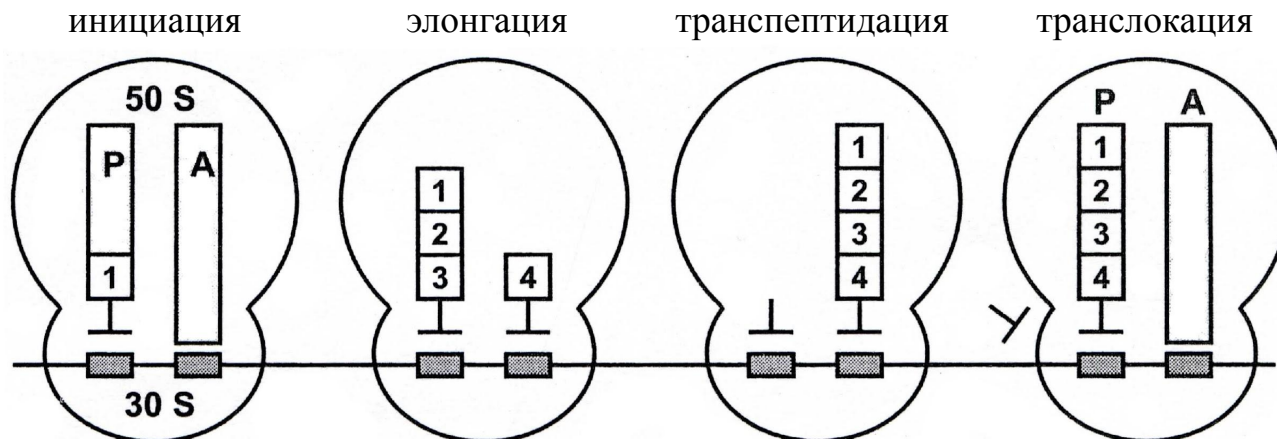


# Антибиотики, нарушающие синтез белков

К антибиотикам, нарушающим синтез белков, относятся аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды.

В синтезе белков на рибосомах микроорганизмов (30S и 50S) различают следующие стадии:

- ✓ инициация — присоединение аминокислот к мРНК;
- ✓ элонгация — присоединение новой аминокислоты с помощью тРНК;
- ✓ транспептидация — приединение уже образованного пептида к новой аминокислоте;
- ✓ транслокация — перемещение образовавшегося пептида из места А в место Р.

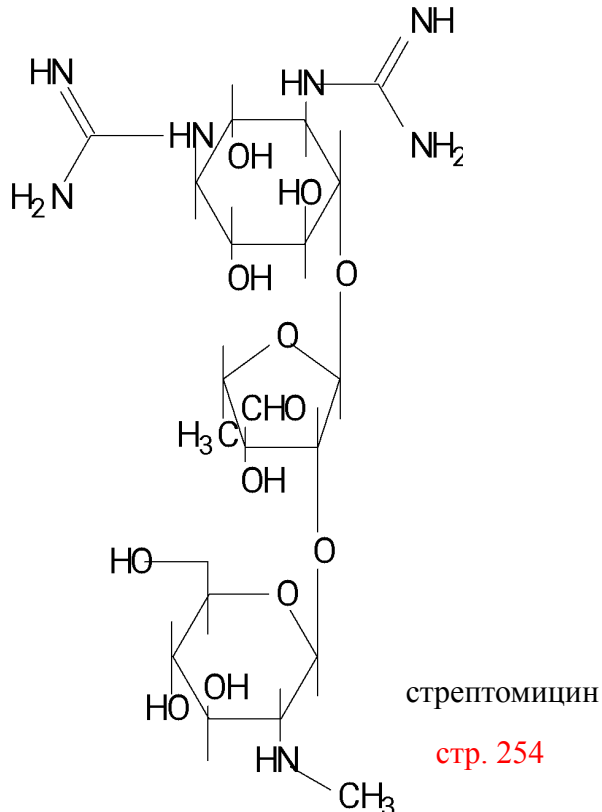


# АМИНОГЛИКОЗИДЫ

**Аминогликозиды** — антибиотики широкого спектра действия.

Полярные соединения. Практически не всасываются в ЖКТ и вводятся парентерально. Действуют бактерицидно.

Действуют на 30S субъединицу рибосом, нарушая начальные этапы синтеза белка: образование полисом и правильное считывание мРНК.



Выделяют 3 поколения аминогликозидов:

- ✓ I — стрептомицин, канамицин, неомицин;
- ✓ II — гентамицин, тобрамицин;
- ✓ III — амикацин, нетилмицин.

**В копилку  
отличника**

За открытие стрептомицина — первого антибиотика, эффективного при туберкулезе, S. Waksman в 1952 г. получил Нобелевскую премию.

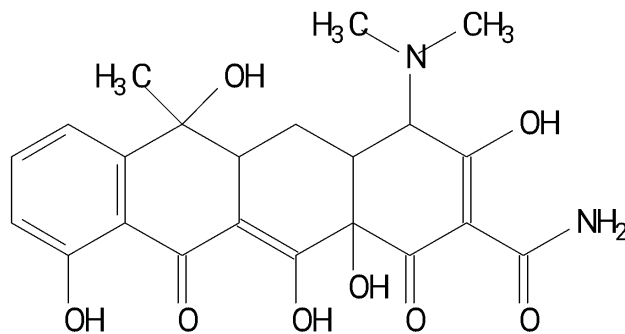
# Тетрациклины

**Тетрациклины** — антибиотики, широкого спектра действия, имеющие четыре конденсированные цикла.

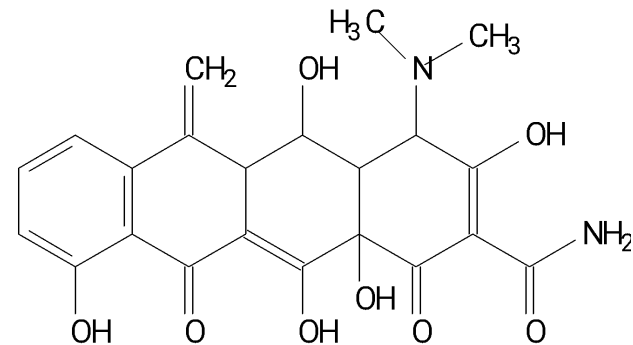
Действуют бактериостатически.

Действуют на 30S субъединицу рибосом, препятствуя элонгации.

Хорошо проникают внутрь клеток, поэтому эффективны в отношении внутриклеточных микроорганизмов — хламидий, легионелл, микоплазм, риккетсий.



тетрациклин



доксциклин

# Хлорамфеникол

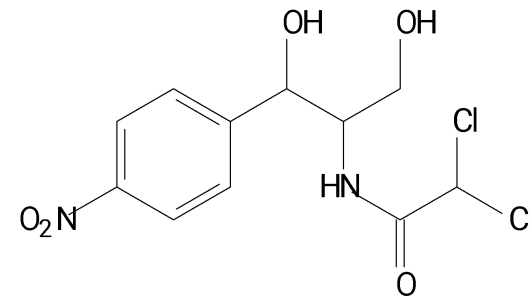
**Хлорамфеникол (левомицетин)** — антибиотик широкого спектра действия.

На большинство чувствительных микроорганизмов действуют бактериостатически.

Действует на 50S субъединицу рибосом, ингибирует пептидилтрансферазу, препятствуя транспептидации.

Хорошо всасывается в кишечнике, проникает через ГЭБ.

Высокоактивен (действует бактерицидно) в отношении гемофильной палочки, менингококков.



левомицетин



# Антибиотики, нарушающие синтез РНК

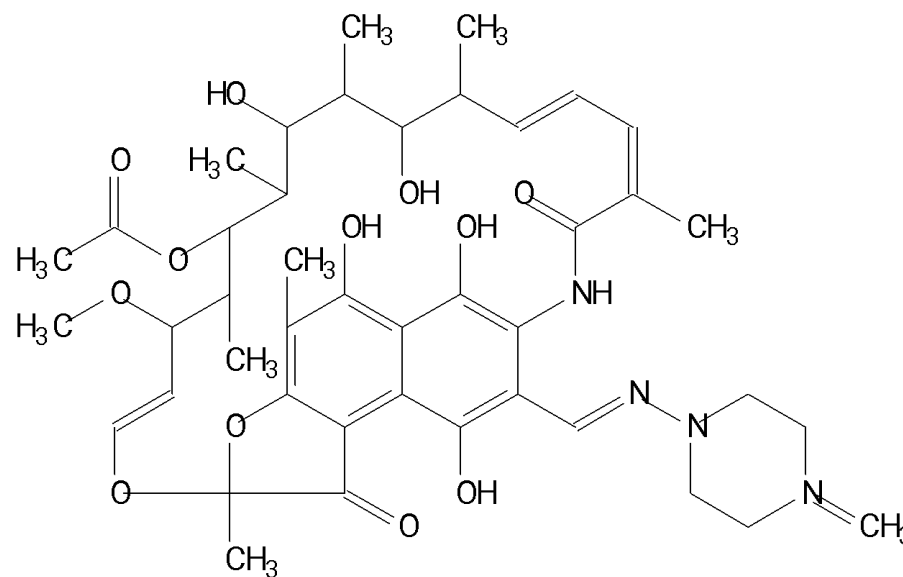
## Рифампицин

**Рифампицин** — антибиотик широкого спектра действия.

Действуют на ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов (но не человека).

Действует на микобактерии туберкулеза, кокки, бруцеллы, хламидии, риккетсии, клостридии.

К препарату быстро развивается устойчивость микроорганизмов.



рифампицин

# Антибиотики, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны

## Полимиксины

**Полимиксины** — антибиотики эффективные в отношении грамотрицательных бактерий.

По химической природе это полиеновые соединения, включающие остатки полипептидов.

Взаимодействуют с фосфолипидами цитоплазматической мембраны микроорганизмов и нарушают ее проницаемость.

Действуют на кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, синегнойную и гемофильную палочки, клебсиеллы, холерный вибрион.

Могут оказывать нейротоксическое и нефротоксическое действие.

Применяются в основном местно.

Формула полимиксина В на стр. 245

# Синтетические противобактериальные средства

**Антибиотики** (от анти и греч. *bíos* – жизнь) — вещества биологического происхождения, синтезируемые микроорганизмами и подавляющие рост бактерий и других микроорганизмов, а также вирусов и клеток.

**Выделяют следующие группы синтетических противобактериальных средств:**

- ✓ средства, нарушающие обмен фолиевой кислоты (сульфаниламиды, производные диаминопиримидина);
- ✓ фторхинолоны;
- ✓ производные нитроимидазола;
- ✓ производные 8-оксихинолина;
- ✓ нитрофураны;
- ✓ производные хиноксалина;
- ✓ оксазолидиноны.