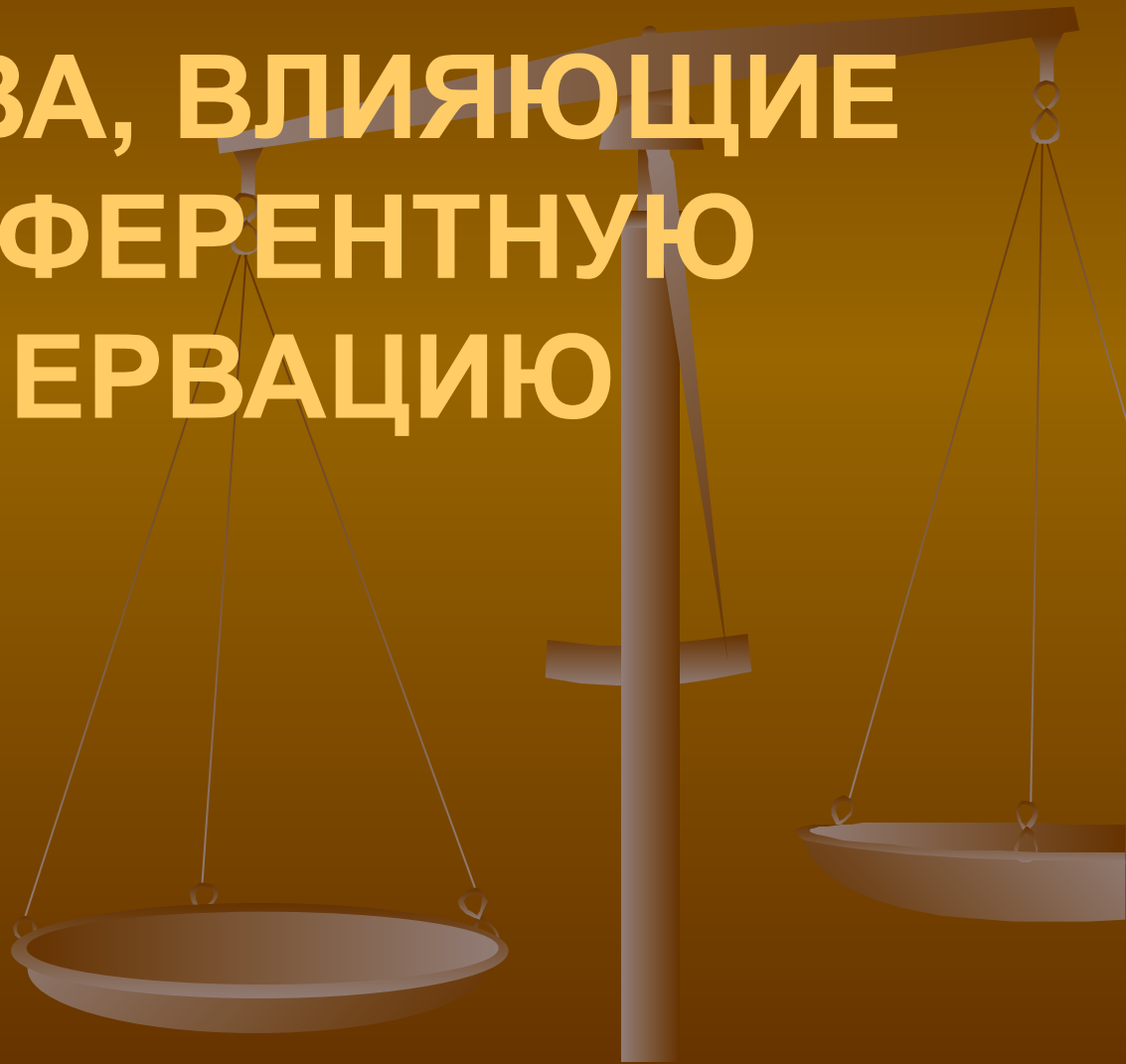
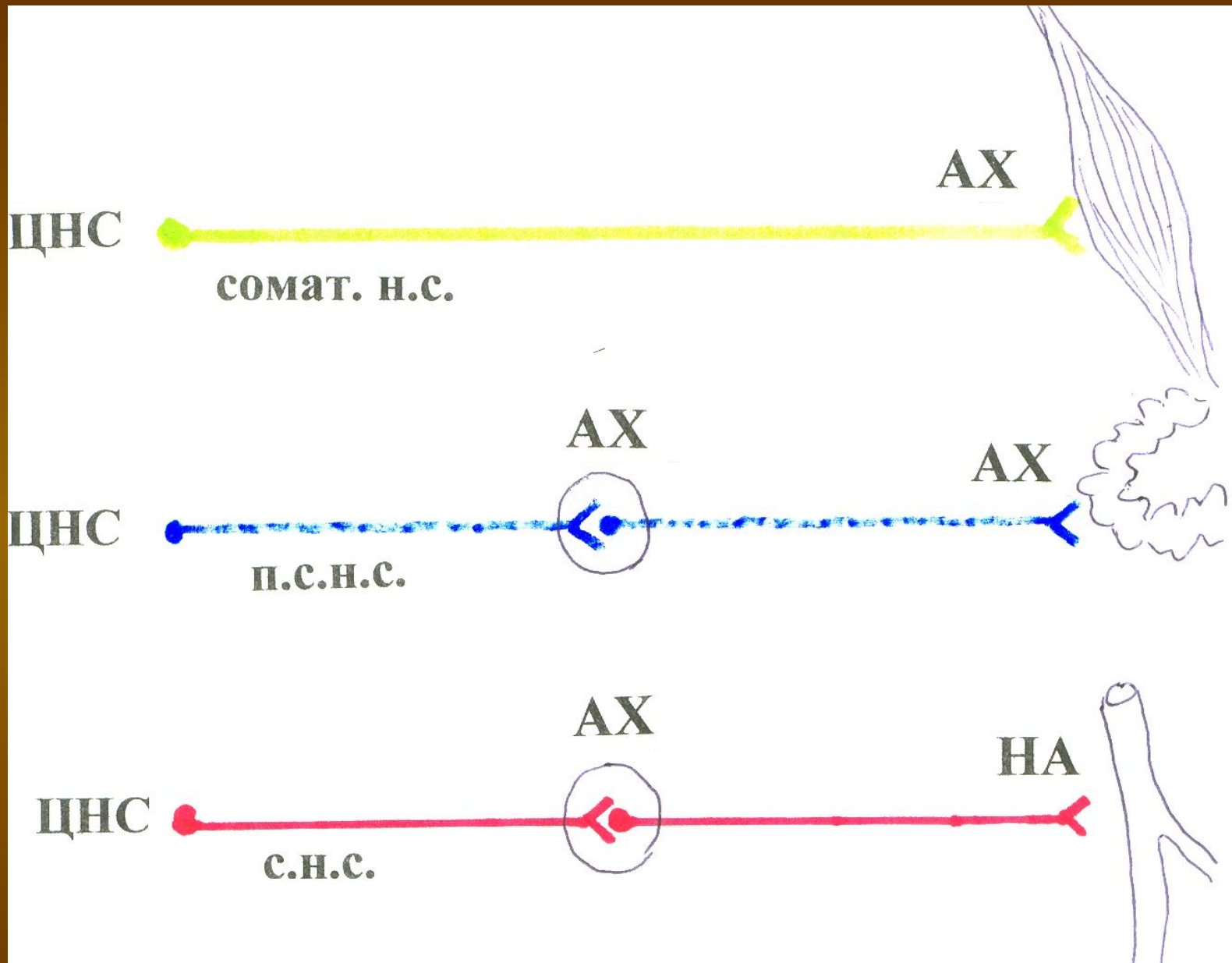


СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

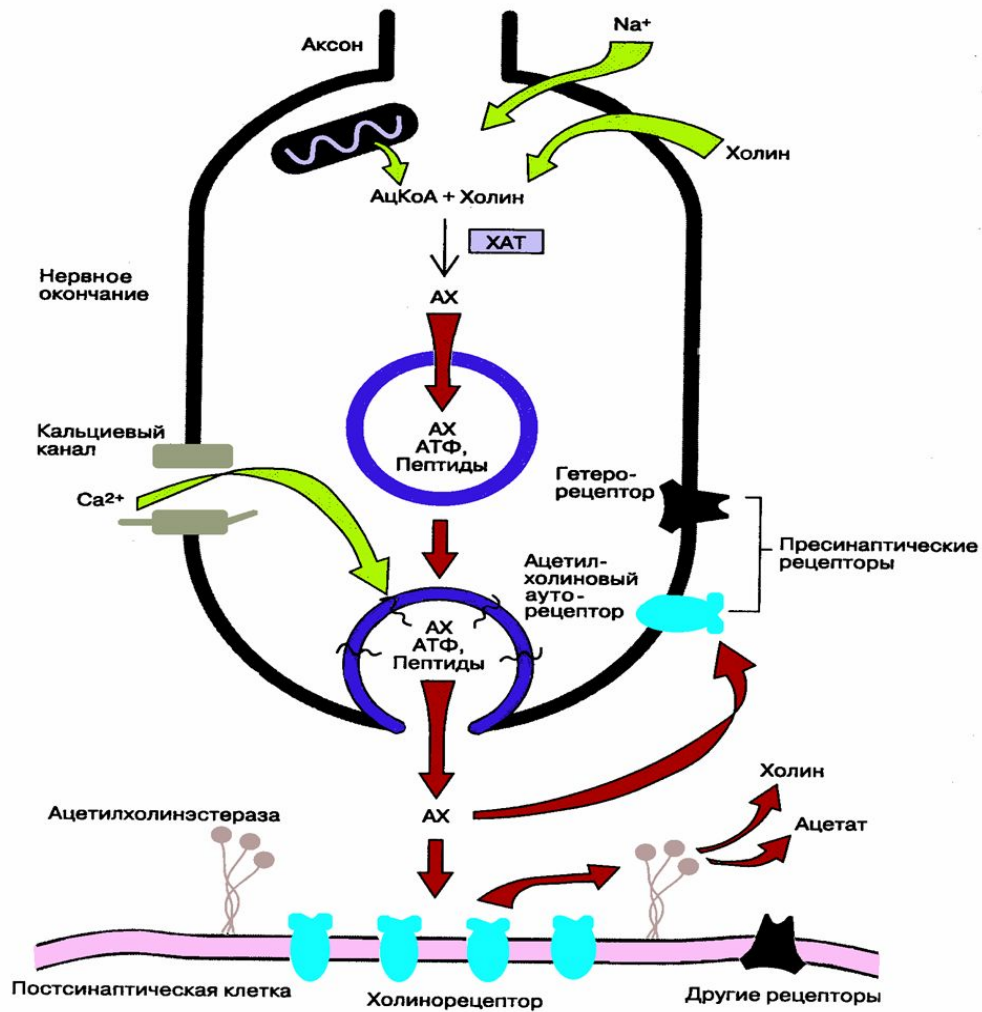




Локализация рецепторов

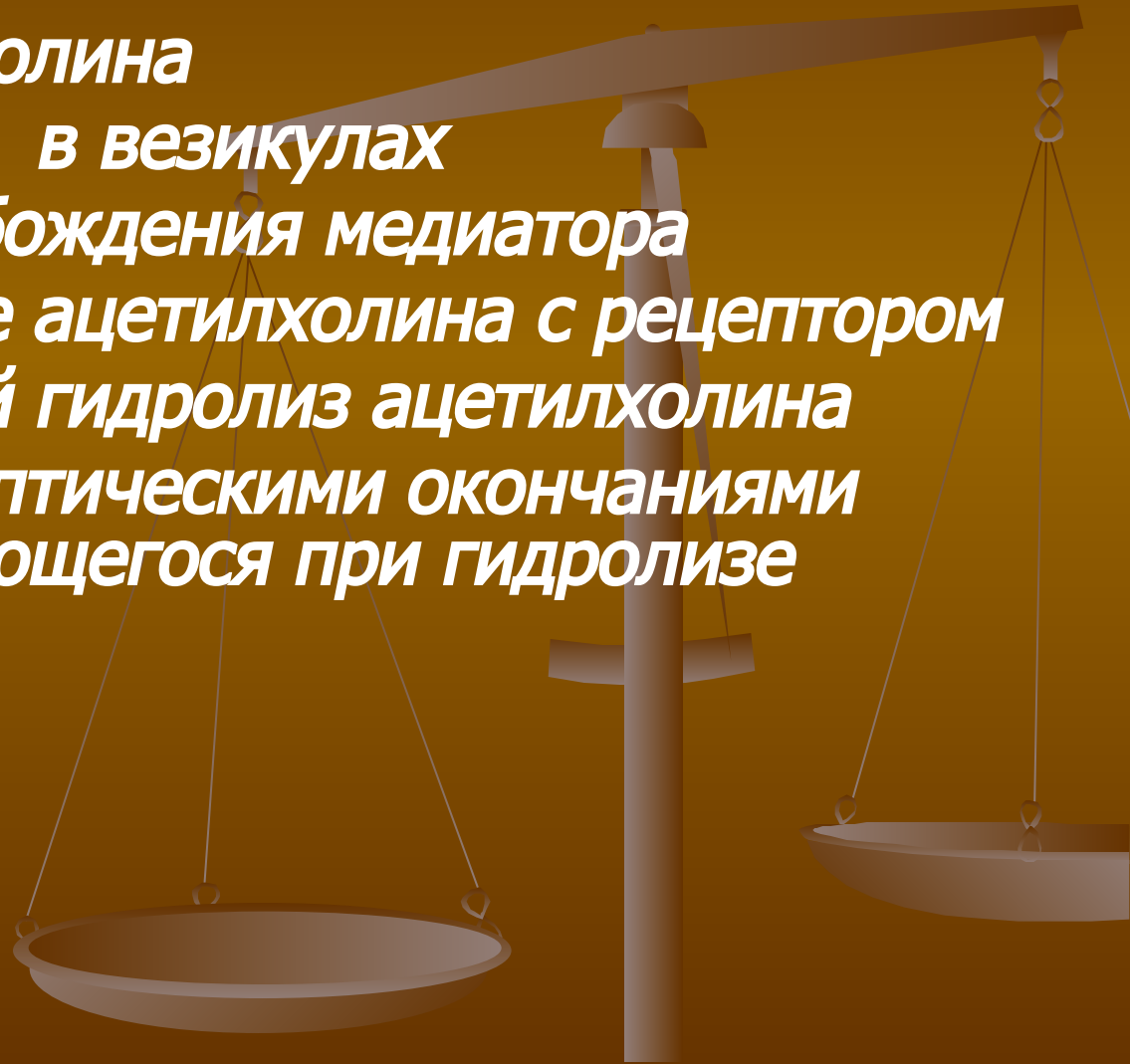
<i>Адренорецепторы</i>	<i>Холинорецепторы</i>
<p>1. Исполнительные органы, получающие симпатическую иннервацию (кроме потовых желез и некоторых сосудов скелетной мускулатуры)</p> <p>2. ЦНС</p>	<p>1. Исполнительные органы, получающие парасимпатическую иннервацию</p> <p>2. Потовые железы и некоторые сосуды, получающие симпатическую иннервацию</p> <p>3. Ганглии симпатической и парасимпатической систем</p> <p>4. Скелетная мускулатура</p> <p>5. Хромафинные клетки надпочечников</p> <p>6. Рецепторы синокаротидной рефлексогенной зоны</p> <p>7. ЦНС</p>

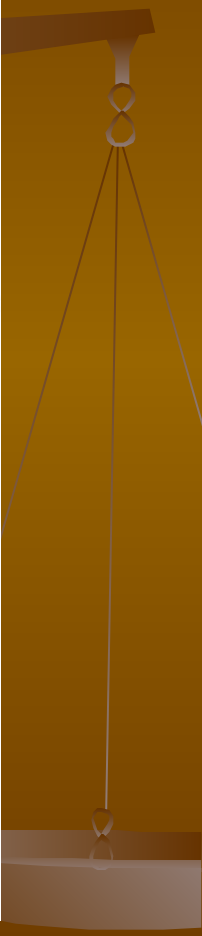
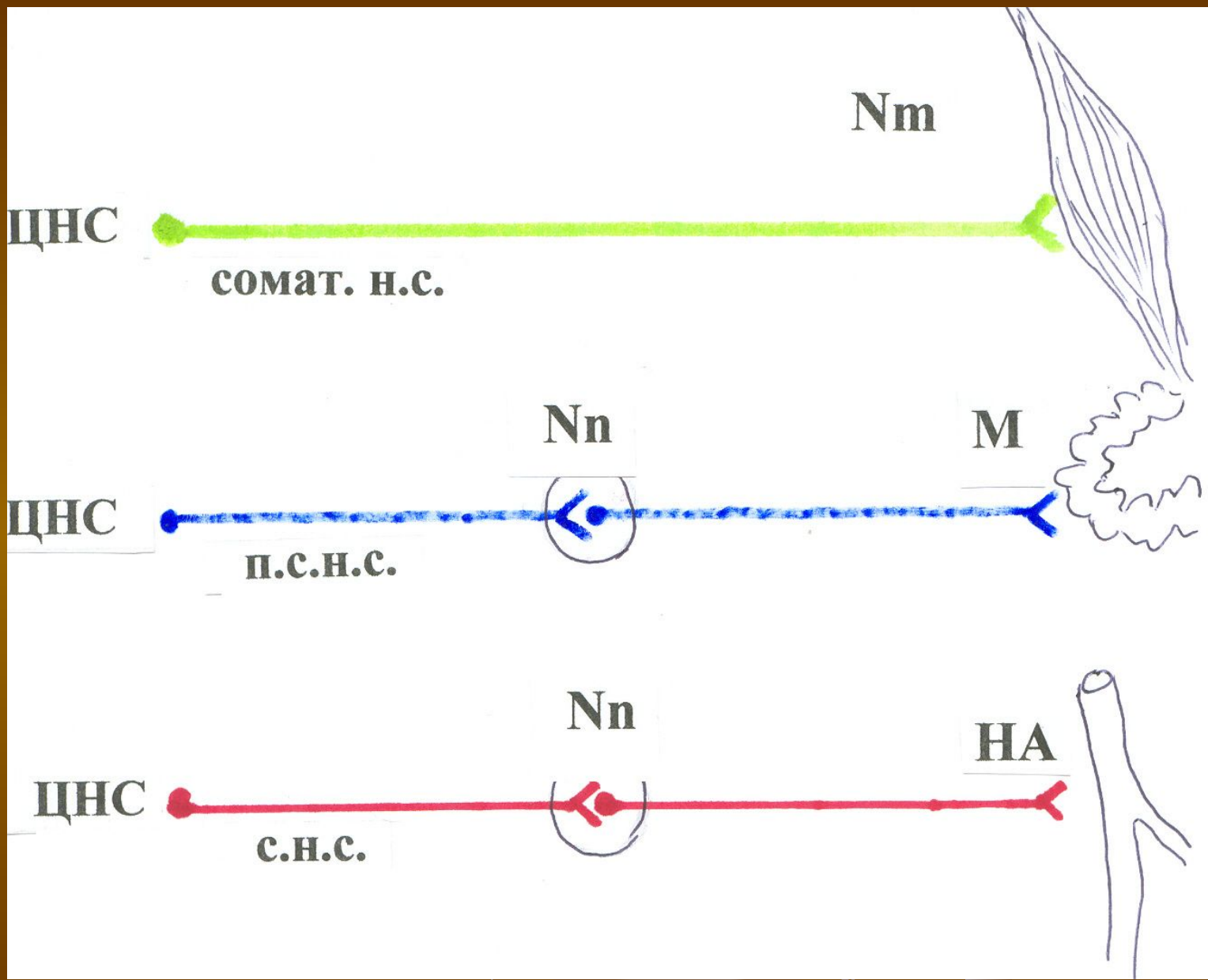
Холинергический синапс



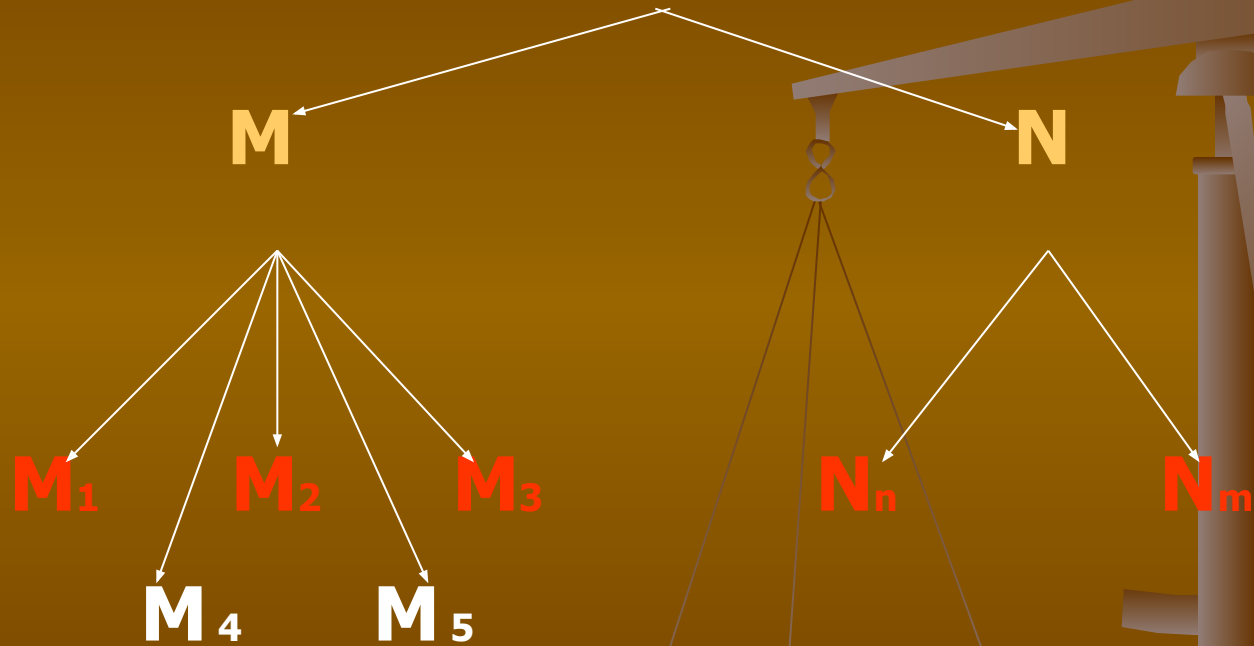
Основные этапы осуществления холинергической иннервации

- Синтез ацетилхолина
- Депонирование в везикулах
- Процесс высвобождения медиатора
- Взаимодействие ацетилхолина с рецептором
- Энзиматический гидролиз ацетилхолина
- Захват пресинаптическими окончаниями холина, образующегося при гидролизе ацетилхолина





холинорецепторы



Локализация холинорецепторов

М-холинорецепторы

1. **Исполнительные органы, получающие парасимпатическую иннервацию**
2. **Потовые железы и некоторые сосуды скелетной мускулатуры**
3. **ЦНС**

M₁ - обкладочные клетки желудка;
- вегетативные ганглии ЦНС

M₂ - сердце;
- пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон

M₃ - гладкая мускулатура,
- большинство экзокринных желез;
- эндотелиальные клетки кровеносных сосудов

N-холинорецепторы

1. **Ганглии симпатической и парасимпатической систем**
2. **Скелетная мускулатура**
3. **Хромафинные клетки надпочечников**
4. **Рецепторы синокаротидной рефлексогенной зоны**
5. **ЦНС**

N_n - ганглии симпатической и парасимпатической нервной системы,
- энтерохромафинные клетки надпочечников,
- рецепторы синокаротидной рефлексогенной зоны

N_m – скелетная мускулатура

Эффекты ацетилхолина

■ М-эффекты

1. СЕРДЦЕ
2. ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ ОРГАНЫ
3. ЖЕЛЕЗЫ ВНЕШНЕЙ СЕКРЕЦИИ
4. ГЛАЗ:
ПРОСВЕТ ЗРАЧКА
АККОМОДАЦИЯ

■ N-эффекты

1. ГАНГЛИОНАРНАЯ ПРОВОДИМОСТЬ
2. СКЕЛЕТНАЯ МУСКУЛАТУРА
3. ВЫБРОС АДРЕНАЛИНА МОЗГОВЫМ СЛОЕМ НАДПОЧЕЧНИКОВ
4. СИНОКАРОТИДНАЯ РЕФЛЕКСОГЕННАЯ ЗОНА

M-эффекты ацетилхолина

Сердце

- ↓ возбудимости синоатриального узла → ↓ ЧСС (отрицательный хронотропный эффект)
- ↓ возбудимости атриовентрикулярного узла → ↓ скорости проведения (отрицательный дромотропный эффект)
- предсердия → ↓ силы сокращений (отрицательный инотропный эффект), ↓ рефрактерного периода
- желудочки → увеличение рефрактерного периода, небольшое снижение силы сокращений

Сосуды

- артерии → дилатация через ЭРФ
- вены → дилатация через ЭРФ

АД

- ↑ продукция ЭРФ → ↓ АД
- ↓ ЧСС → ↓ минутный выброс сердца → ↓ АД
- ↓ тонус некоторых сосудов скелетной мускулатуры → ↑ емкость сосудистого ложа → ↓ АД
- ↑ потовые железы → ↑ продукция брадикинина → ↓ АД

M-эффекты ацетилхолина

Гладкомышечные органы

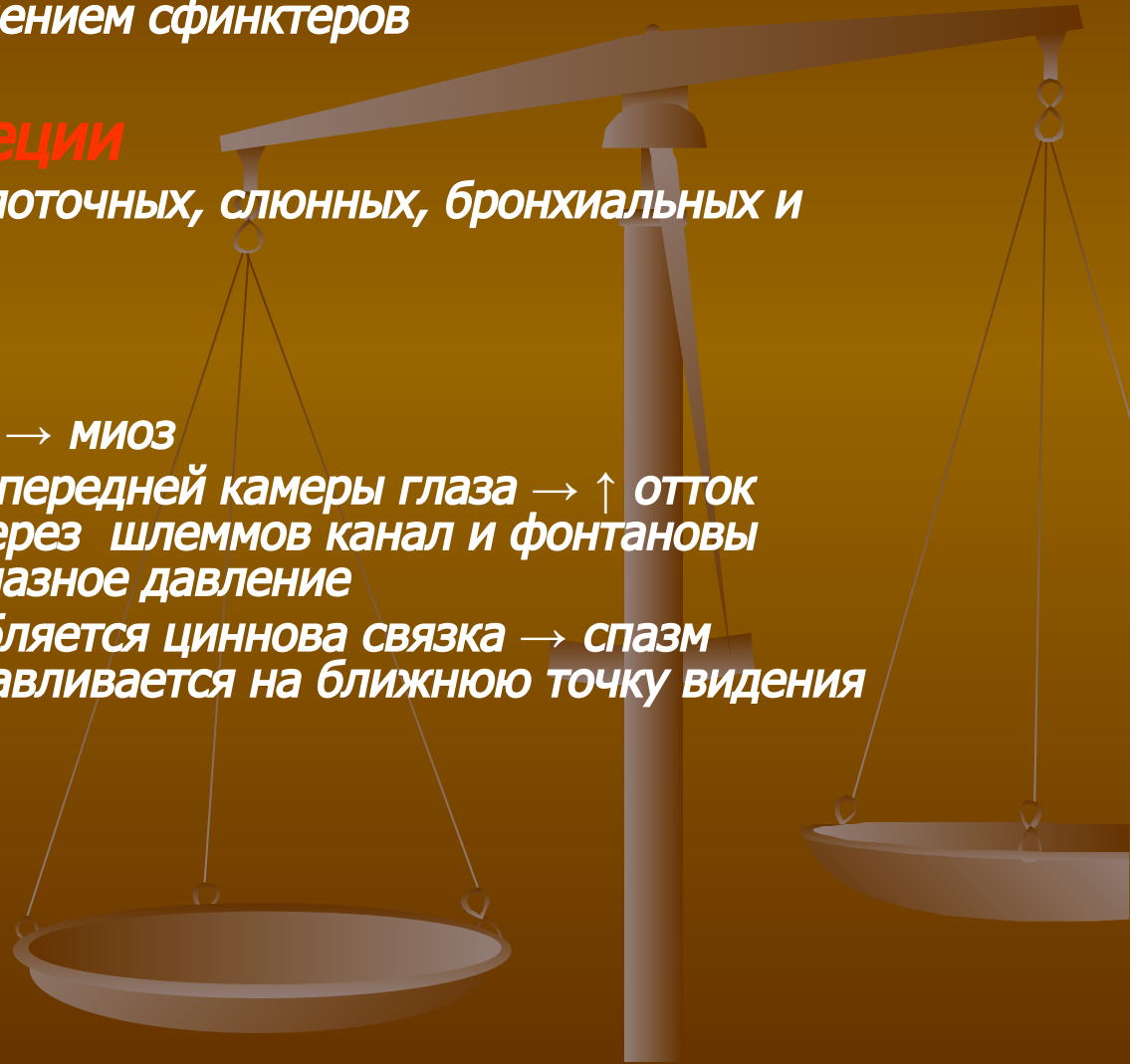
- ↑ тонус бронхов, ЖКТ, матки, желчевыводящих и мочевыводящих путей с одновременным расслаблением сфинктеров

Железы внешней секреции

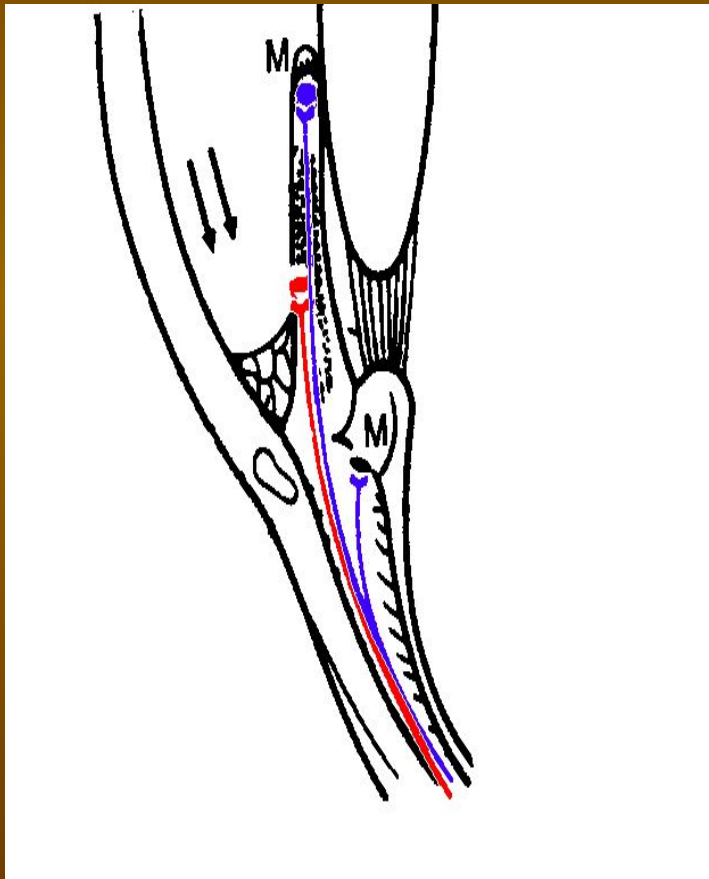
- ↑ секреция потовых, носоглоточных, слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез

Глаз

- ↑ тонус *m.sphincter pupillae* → миоз
- миоз → открываются углы передней камеры глаза → ↑ отток внутриглазной жидкости через шлеммов канал и фонтановы пространства → ↓ внутриглазное давление
- ↑ тонус *m.ciliaris* → расслабляется циннова связка → спазм аккомодации → глаз устанавливается на ближнюю точку видения



ИННЕРВАЦИЯ ГЛАЗА



— Холинергическая иннервация

— Адренергическая иннервация

Глаз

- ↑ тонус *m.sphincter pupillae* → **миоз**
- миоз → открываются углы передней камеры глаза → ↑ отток внутриглазной жидкости через шлеммов канал и фонтановы пространства → ↓ **внутриглазное давление**
- ↑ тонус *m.ciliaris* → расслабляется циннова связка → **спазм аккомодации** → глаз устанавливается на ближнюю точку видения
-

N-эффекты ацетилхолина

Скелетная мускулатура

- ↑ тонус и сократительная активность

Вегетативные ганглии

- облегчается проведение возбуждения через симпатические и парасимпатические ганглии

Хромафинные клетки надпочечников

- стимуляция мозгового слоя надпочечников → ↑ выброс адреналина
 - адреналин как медиатор оказывает стимулирующее действие на сердце и сосуды → ↑ ЧСС и ↑ АД
 - адреналин как гормон стимулирует гликогенолиз в печени и скелетной мускулатуре → ↑ уровень глюкозы в крови (гипергликемия)

Синокаротидная рефлексогенная зона

- рефлекс с барорецепторов → ↑ сосудодвигательного центра → ↑ АД
- рефлекс с хеморецепторов → ↑ дыхательный центр → ↑ легочная вентиляция



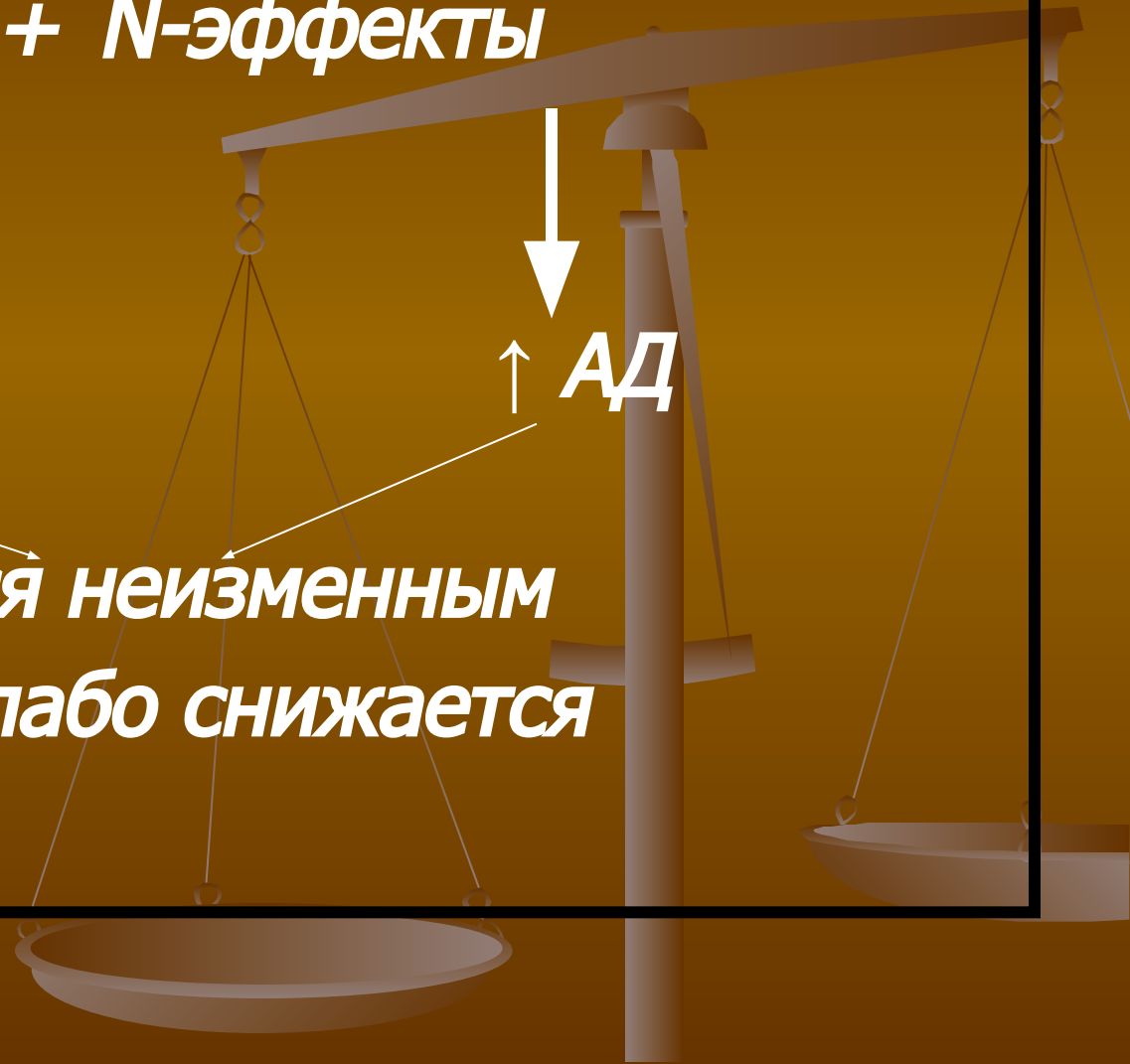
Влияние М-Н-холиномиметиков на артериальное давление

М-эффекты + Н-эффекты

↓
↓ АД

↓
↑ АД

**АД остается неизменным
или АД слабо снижается**



Классификация холиномиметиков

*M-N-холино-
миметики*

*M-холино-
миметики*

*N-холино-
миметики*

*Прямого
Непрямого
действия*


*Обратимого
обратимого
действия*

*Производные
 N^{+3}*

*Производные
 N^{+4}*



M-N-холиномиметики				M-холиномиметики	N-холиномиметики
Прямого действия	Непрямого действия				
	Обратимого действия		Необратимого действия		
	Третичные аммониевые соединения	Четвертичные аммониевые соединения			
Ацетилхолин Карбахол <i>(Карбахолин)</i>	Галантамина гидробромид <i>(Нивалин)</i> Физостигмина салицилат <i>(Эзерина салицилат)</i> Донепизила гидрохлорид <i>(Арисепт)</i> Ривастигмин <i>(Экселон)</i>	Неостигмина метилсульфат <i>(Прозерин)</i> Пиридостигмина бромид <i>(Калимин)</i> Дистигмина бромид <i>(Убретид)</i> Амбенония хлорид <i>(Оксазил)</i> Эдрофоний	Армин Экотиопат	Пилокарпин Ацеклидин	Никотин Лобелин Цититон Анабазина гидрохлорид



Показания к назначению М-Н-холиномиметиков прямого действия

Ацетилхолин

как лекарственный препарат не применяют (ранее – исключительно редко для регионарных перфузий (при эндартериитах, болезни Рейно, тромбофлебитах))

Карбахолин

**атония кишечника и мочевого пузыря
глаукома**

Сравнительная характеристика M-N-холиномиметиков прямого действия

Препарат	Чувствительность к холинэстеразам	Фармакологическое действие					
		M-эффекты					N-эффекты
		ССС	ЖКТ	Мочевыводящая система	глаз (местно)	антагонизм с атропином	
<i>Ацетилхолин</i>	+++	++	++	++	+	+++	++
<i>Метахолин</i>	+	+++	++	++	+	+++	+
<i>Карбахолин</i>	-	+	+++	+++	++	+	+++
<i>Бетанехол</i>	-	±	+++	++++	++	+++	±

(M-N-холиномиметики непрямого действия)

■ ПРЕПАРАТЫ ОБРАТИМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Производные

N+3

Проникают
через ГЭБ

*Галантамин
физостигмин
Донепезил
Ривастигмин*

Производные

N+4

Не проникают
через ГЭБ

*Неостигмин (Прозерин)
Пиридостигмин (Калимин)
Дистигмина бромид
Амбеония хлорид (Оксазил)
Эдрофоний*

*Препараты обратимого типа действия можно вводить парентерально,
внутрь или использовать в форме глазных капель*

■ ПРЕПАРАТЫ НЕОБРАТИМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

*Армин
Экотиопат*

*Препараты необратимого типа действия используются только
в глазной практике*



Антихолинэстеразные средства производные N+3

Показания к назначению

Галантамин

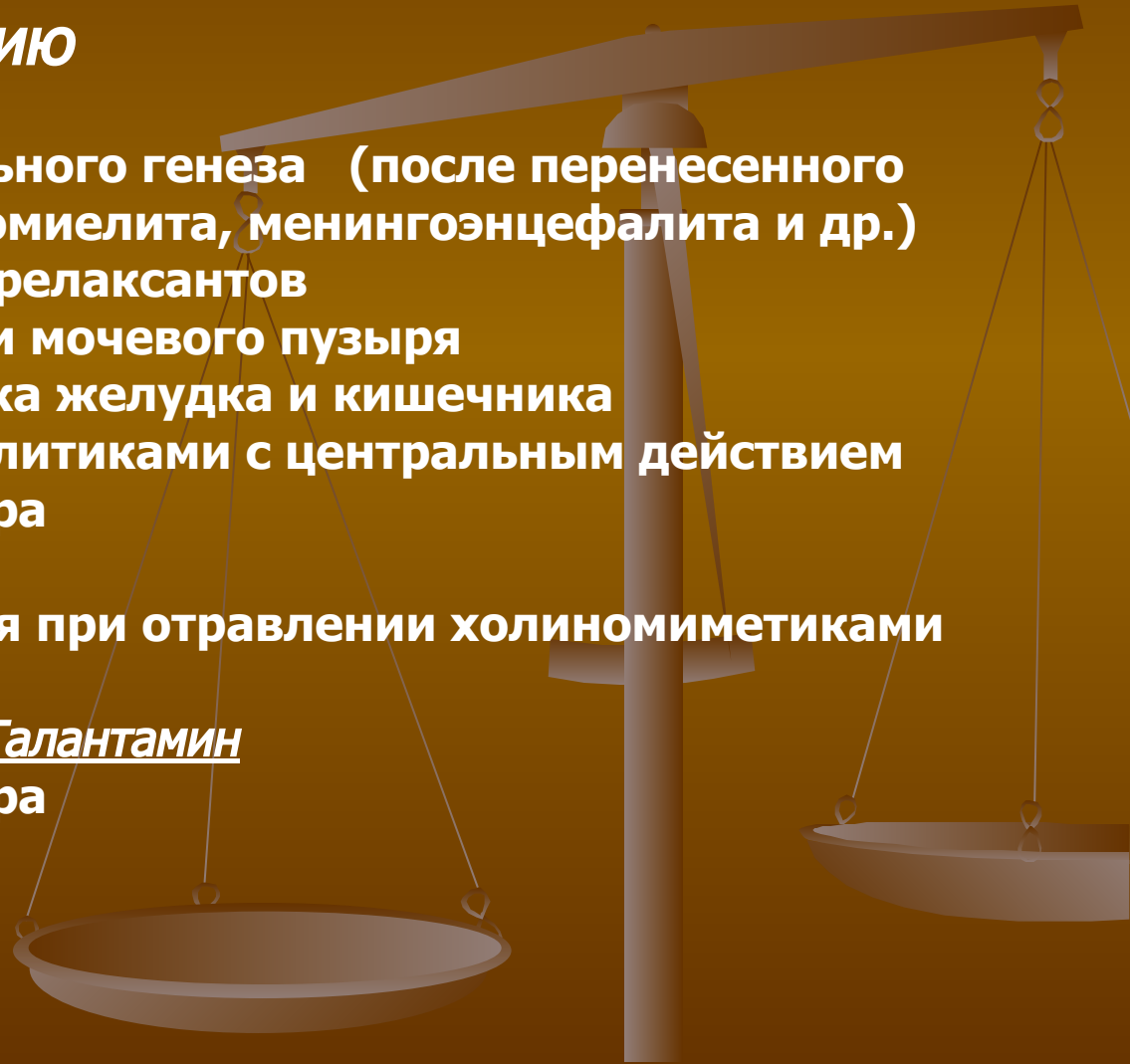
**миастения центрального генеза (после перенесенного инсульта, полиомиелита, менингоэнцефалита и др.)
передозировка миорелаксантов
атония кишечника и мочевого пузыря
рентгенодиагностика желудка и кишечника
отравление холинолитиками с центральным действием
болезнь Альцгеймера**

Физостигмин

**антидотная терапия при отравлении холиномиметиками
глаукома**

Донепезил, Ривастигмин, Галантамин

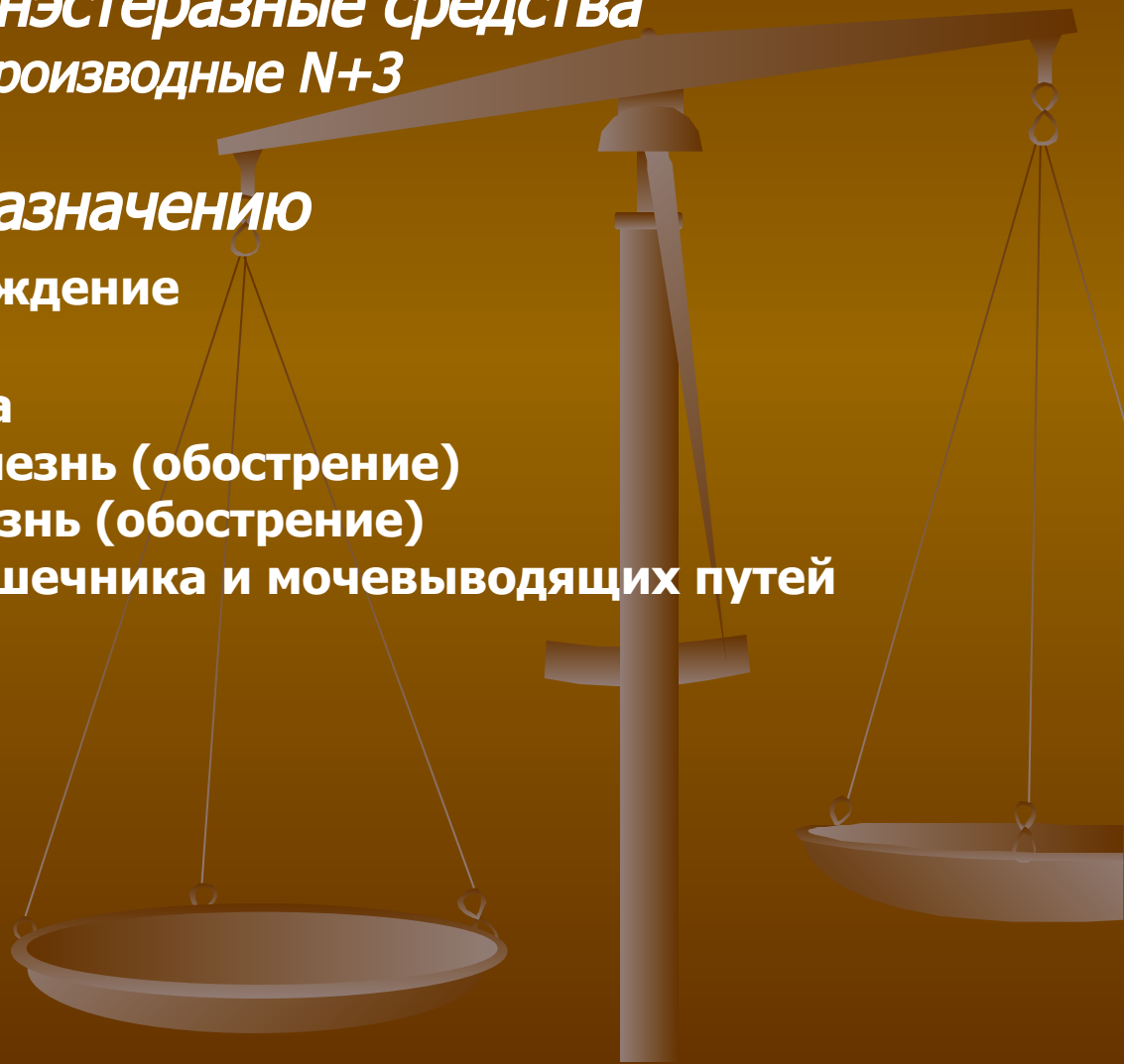
болезнь Альцгеймера



Антихолинэстеразные средства производные N+3

Противопоказания к назначению

**центральное возбуждение
эпилепсия
бронхиальная астма
желчекаменная болезнь (обострение)
мочекаменная болезнь (обострение)
непроходимость кишечника и мочевыводящих путей
брадикардия**



Антихолинэстеразные средства

производные N+4

Показания к назначению

Неостигмина (Ппрозерина)

длительность действия 2-4 часа

миастения

передозировка недеполяризирующих миорелаксантов

атония кишечника и мочевого пузыря

глаукома

слабость родовой деятельности (редко)

Пиридостигмина

действует слабее неостигмина, но длительнее

длительность действия 6 часов

миастения

атония кишечника и мочевого пузыря

Дистигмина

длительнее - длительность действия 20 часов

Амбенония

длительнее - длительность действия 10 часов

Эдрофония

короткого действия – длительность действия 5-15 минут

диагностика миастении

диагностика холинергических кризов

передозировка недеполяризирующих миорелаксантов



ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

- НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ:

СУЖЕНИЕ ЗРАЧКОВ, ОБИЛЬНАЯ САЛИВАЦИЯ, СПАЗМ БРОНХОВ, БРОНХОРЕЯ, СИЛЬНАЯ ПОТЛИВОСТЬ, ЗАТРУДНЕНИЕ ДЫХАНИЯ, БОЛИ В ЖИВОТЕ, РВОТА, ПОНОС, БРАДИКАРДИЯ СМЕНЯЕМАЯ ТАХИКАРДИЕЙ, СНИЖЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ФИБРИЛЯРНЫЕ ПОДЕРГИВАНИЯ МЫШЦ И ДР.

В ТЯЖЕЛЫХ СЛУЧАЯХ – СУДОРОГИ, КОМА, СМЕРТЬ ОТ ПАРАЛИЧА ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА

АНТИДОТЫ:

- ХОЛИНОЛИТИКИ (АТРОПИН, ТРОПАЦИН, АПРОФЕН И ДР.)
- РЕАКТИВАТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Реактиваторы холинэстеразы

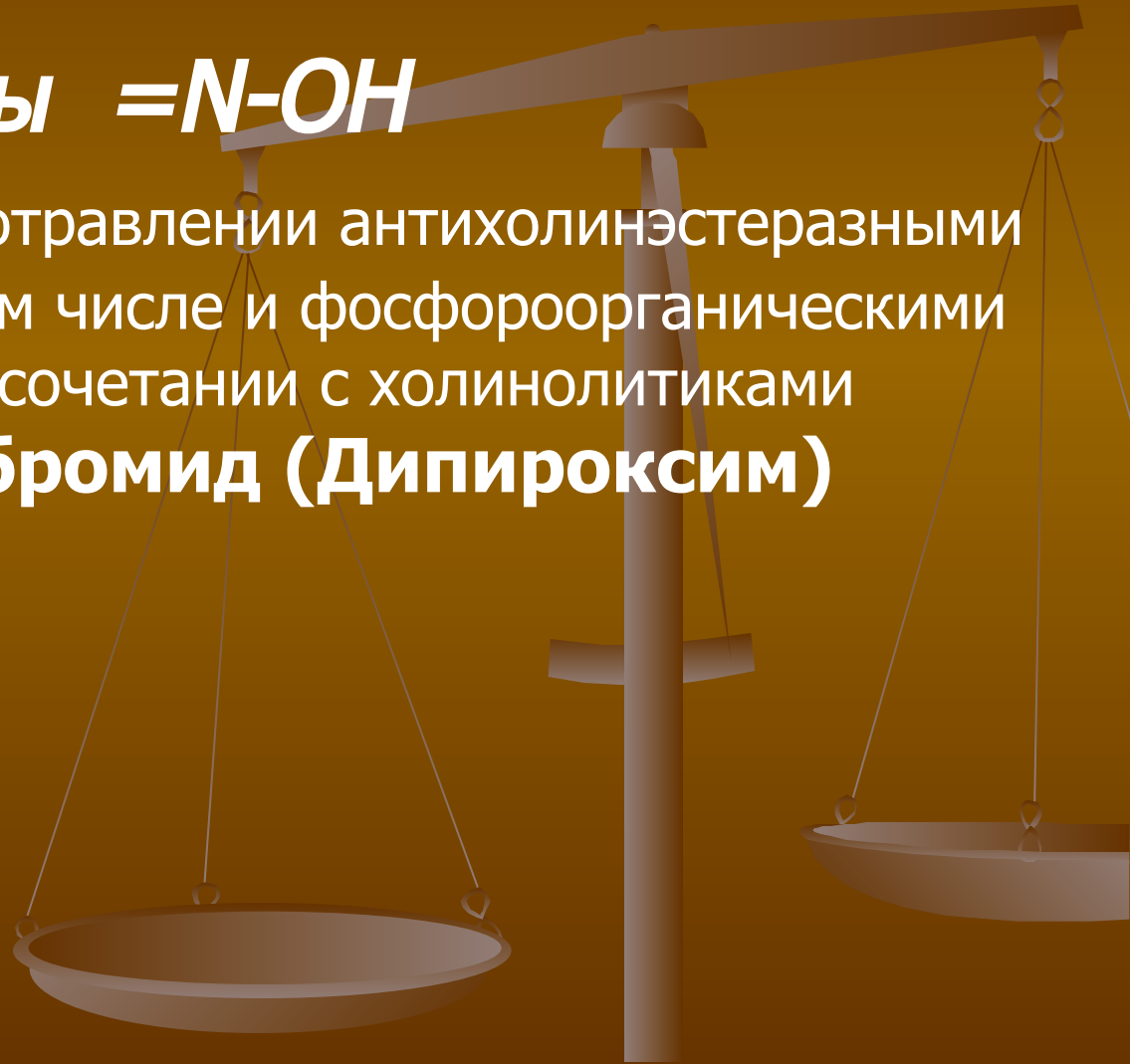
ОКСИМЫ =N-OH

Применяют при отравлении антихолинэстеразными веществами в том числе и фосфоорганическими соединениями в сочетании с холинолитиками

Тримедоксим бромид (Дипироксим)

Аллоксим

Изонитрозин



М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

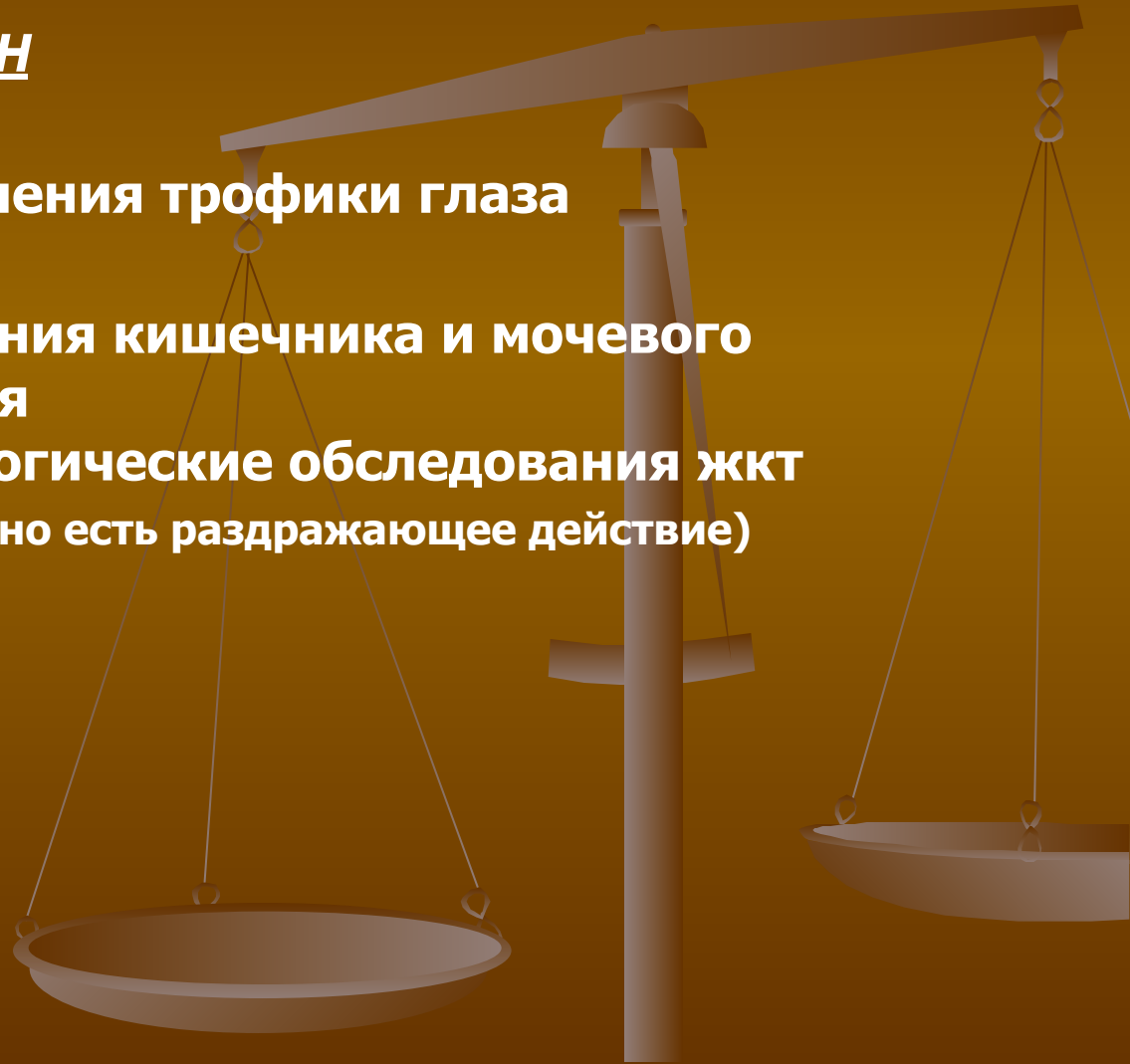
Показания к назначению

Пилокарпин

**глаукома
для улучшения трофики глаза**

Ацеклидин

**острая атония кишечника и мочевого
пузыря
рентгенологические обследования ЖКТ
глаукома (но есть раздражающее действие)**



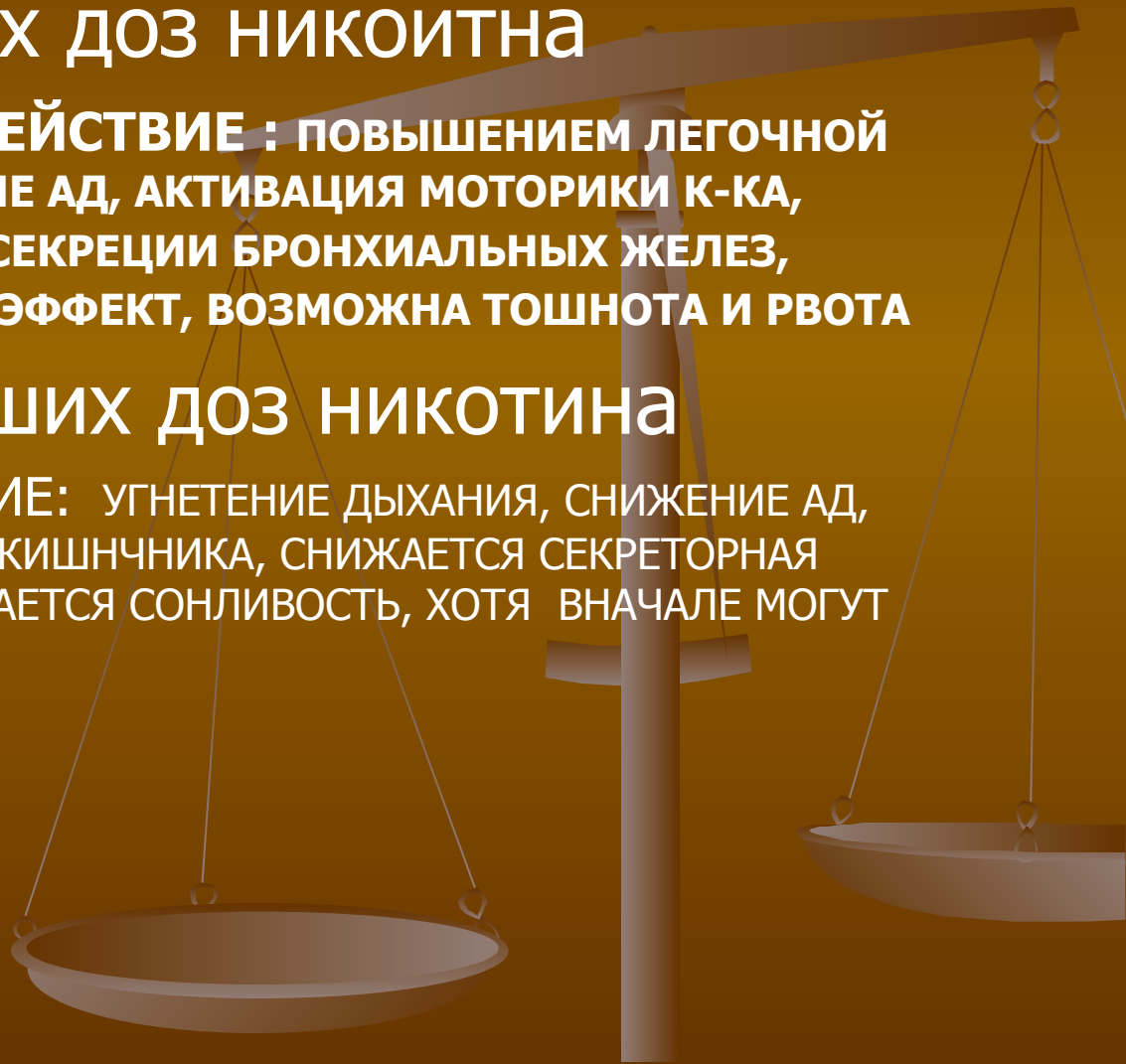
N-холинномиметики

- **Эффекты малых доз никотина**

СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ : ПОВЫШЕНИЕМ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ, ПОВЫШЕНИЕ АД, АКТИВАЦИЯ МОТОРИКИ К-КА, УСИЛЕНИЕ САЛИВАЦИИ И СЕКРЕЦИИ БРОНХИАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ, ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ, ВОЗМОЖНА ТОШНОТА И РВОТА

- **Эффекты больших доз никотина**

УГНЕТАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ: УГНЕТЕНИЕ ДЫХАНИЯ, СНИЖЕНИЕ АД, УГНЕТЕНИЕ ПЕРИСТАЛЬТИКИ КИШНИКА, СНИЖАЕТСЯ СЕКРЕТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛЕЗ, РАЗВИВАЕТСЯ СОНЛИВОСТЬ, ХОТЯ ВНАЧАЛЕ МОГУТ РАЗВИВАТЬСЯ СУДОРОГИ



Показания к назначению N-холиномиметиков

- **Никотин**

трансдермальный накожный пластырь, жевательная резинка

- **Цитизин и лобелин**

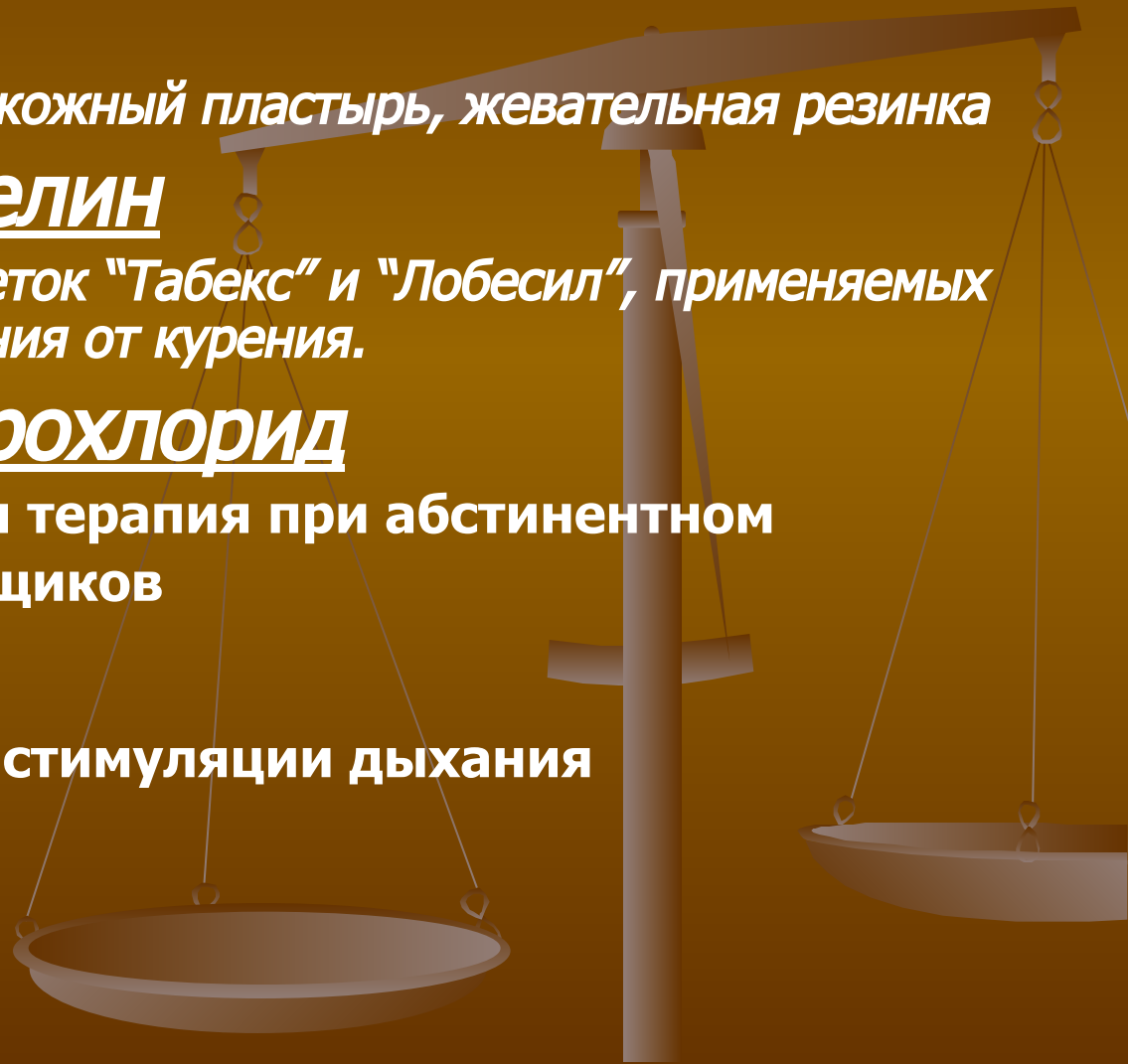
входят в состав таблеток "Табекс" и "Лобесил", применяемых для облегчения отвыкания от курения.

- **Анабазина гидрохлорид**

как заместительная терапия при абстинентном синдроме у курильщиков

- **Цититон**

для рефлекторной стимуляции дыхания



КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ



**М-холино-
литики**

**Н-холино-
литики**

**Центральные
холинолитики**

М-холинолитики

М₁-холинолитики

Пирензепин
(Гастроцепин)
(Скополамин)

М₁-М₂-М₃- ХОЛИНОЛИТИКИ

Атропина сульфат
Гиосцин гидробромид
Гоматропина гидробромид
Тропикамид (Мидриацил)
Ипратропия бромид (Атровент)
Тровентол
Метоциния йодид (Метацин)
Гиосцин бутилбромид (Бускопан)
Платифиллина гидротартрат

N-холинолитики

N_n

Ганглиоблокаторы

N_m

Миорелаксанты



Атропин

Эффекты атропина

Различные органы и системы обладают не одинаковой чувствительностью к атропину. Наиболее чувствительны к нему слюнные, бронхиальные и потовые железы, менее – мышцы сердца и глаза, и еще менее чувствительна а воздействию атропина гладкая мускулатура ЖКТ, бронхов, матки, желче- и мочевыводящих путей.

Сердце

↓ действие *n.vagus* на сердце → тахикардия, степень и выраженность которой зависит от дозы препарата и от исходного фона, который создается тонусом блуждающих нервов, повышение автоматизма синоатриального узла и атриовентрикулярной проводимости

↑ коронарный кровоток за счет тахикардии и повышения давления в дуге аорты

АД

↑ АД кратковременное и не очень выраженное (↑ ЧСС, ↓ М-рецепторов → нет продукции ЭРФ)

Железы внешней секреции

↓ активность желез, но слабо изменяется секреция HCl и
внешнесекреторная функция поджелудочной железы
↓ функция потовых желез → нарушается теплоотдача →
гипертермия («атропиновая лихорадка»)

Почки

Прямого влияния на функцию почек не оказывает, но в
результате нарушения водного баланса (из-за угнетения
функции желез) может возрасти мочеобразовательная –
- функция почек → ↑ диурез .
- одновременно ↓ тонус мочевого пузыря → затруднение
мочеотделения.

Гладкомышечные органы

↓ сократительная активность бронхов, миометрия, ЖКТ,
желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря и
мочеточников, если их тонус был повышен до введения
атропина; одновременно ↑ тонус сфинктеров.

Действие на ЖКТ:

↓ М-рецепторы → ↓ тонус и перистальтику ЖКТ
возбуждает Ауэрбаховское сплетение → ↑ перистальтику
кишечника

Конечный эффект зависит от фона

Глаз

- ↓ *m.sphincter pupillae* → мидриаз и ↑ внутриглазное давление
- ↓ *m.ciliaris* → ↑ циннова связка → паралич аккомодации (циклоплегия)

ЦНС

- В терапевтических дозах:

↑ дыхательный центр → ↑ легочная вентиляция

↓ подкорковые двигательные центры → ↓ дрожание и мышечное напряжение у больных паркинсонизмом

- В сверхтерапевтических дозах:

вызывает двигательное, речевое и психическое возбуждение, беспокойство, судороги и галлюцинации паралич сосудодвигательного центра и снижение АД

Показания к назначению

- В глазной практике:
 - как мидриатик для осмотра глазного дна
 - для уменьшения образования спек между радужкой и капсулой хрусталика
 - для определения истинной рефракции глаза
- При спастических состояниях гладкомышечных органов (в сочетании со спазмолитиками)
- Тормозящее действие атропина на бронхиальную секрецию используется в профилактике послеоперационных ателектазов легких.
- В комплексной терапии язвы желудка и 12-перстной кишки
- При резкой брадикардии, брадиаритмии или атриовентрикулярной блокаде вагусного происхождения
- Как противоядие при отравлении холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами.
- При инфаркте миокарда, осложненном атриовентрикулярной блокадой.
- В сочетании с прозеринном вводят внутривенно при передозировке миорелаксантов недеполяризующего типа действия.
- В анестезиологии для предоперационной подготовки больных:
 - для предупреждения бронхоспазма и ларингоспазма во время дачи наркоза
 - для подавления секреции слюнных и бронхиальных желез во время интубации и при даче ингаляционного наркоза;
 - для предупреждения остановки дыхания при даче ингаляционного наркоза
 - для предупреждения остановки сердца во время наркоза

Гиасцин гидробромид (Скополамин)

По периферическим М-холинолитическим эффектам подобен атропину, но отличается действием на ЦНС. Ярко влияет на глаз и секрецию желез, по действию на тонус гладкой мускулатуры и сердечно-сосудистую систему он уступает атропину.

В отличие от атропина не возбуждает, а угнетает ЦНС:

- седативное и слабое снотворное действие.*
- противорвотное действие*
- ↓ возбудимость триггер-зоны продолговатого мозга,*
- снимает повышенную возбудимость вестибулярного аппарата*
- оказывает воздействие на проведение возбуждения по экстрапирамидным путям, и превышает атропин по силе этого эффекта*

Показания к назначению

- Используется в клинике паркинсонизма*
- В хирургической практике для премедикации перед наркозом*
- В офтальмологической практике (как атропин).*
- Для профилактики приступов морской и воздушной болезни (болезни движения), чаще в составе таблеток «Аэрон».*

Гоматропин



Применение – только в офтальмологии
как мидриатическое средство.

Расширение зрачка через 45-60 мин

Длительность действия – 1-3 дня

Циклоплегия – 10-20 часов

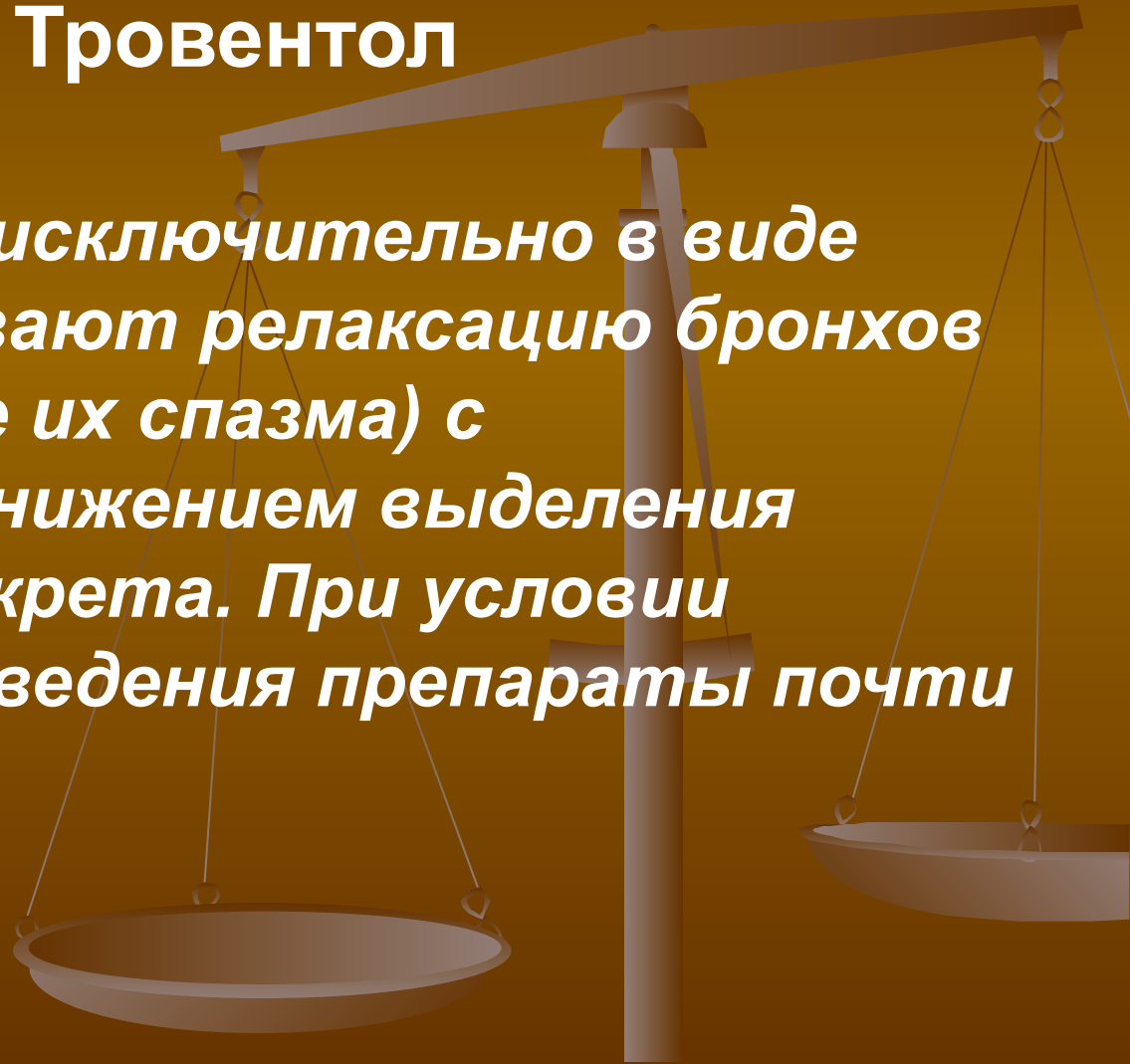
Слабо влияет на внутриглазное давление
(но при глаукоме назначать нельзя).

Тропикамид

Мидриатик с быстрым и непродолжительным действием. Слабо влияет на внутриглазное давление. Расширение зрачка развивается в течение 5-10 минут после введения; максимальный мидриаз и циклоплегия отмечаются через 20-45 минут и сохраняются в течение 1-2 часов. Продолжительность действия - 6 часов.

Ипратропий (атровент) Тровентол

Используются исключительно в виде ингаляций. Вызывают релаксацию бронхов (особенно на фоне их спазма) с одновременным снижением выделения бронхиального секрета. При условии ингаляционного введения препараты почти не всасываются.



Метацин

Является моночетвертичным аммониевым основанием, поэтому не проникает через гематоэнцефалический барьер и лишен центрального действия.

Препарат плохо проникает через гематофтальмический барьер, а поэтому слабо действует на глаз.

В отличие от атропина является более сильным спазмолитиком и активно снижает секрецию желез., но слабее действует на ЧСС.

Показания к назначению

В качестве спазмолитического средства при спастических состояниях кишечника, при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, при печеночной и почечной колике

В анестезиологической практике с целью премедикации (с сохранением реакции зрачка на свет)

В акушерской практике для снятия повышенной возбудимости матки при угрозе преждевременных родов. Его считают средством выбора для проведения премедикации при операции кесарева сечения.

Платифиллин

Производное N+3 → хорошо проникает через ГЭБ и полностью всасывается из ЖКТ

Фармакодинамика

Обладает менее выраженным (чем атропин) действием на глаз, экзокринные железы и сердце

Проявляет сильное спазмолитическое действие → вызывает расслабление гладкой мускулатуры и снижает одновременно тонус сфинктеров

- М-холинолитический эффект
- Ганглиоблокирующее действие
- Прямое спазмолитическое действие (папавериноподобный эффект)

Улучшает периферическое кровообращение

Угнетает возбудимость сосудодвигательного центра

Оказывает прямое спазмолитическое действие на сосуды

Показания к назначению

Спастические состояния гладкой мускулатуры ЖКТ, желчевыводящих и мочевыводящих путей, обострение панкреатита

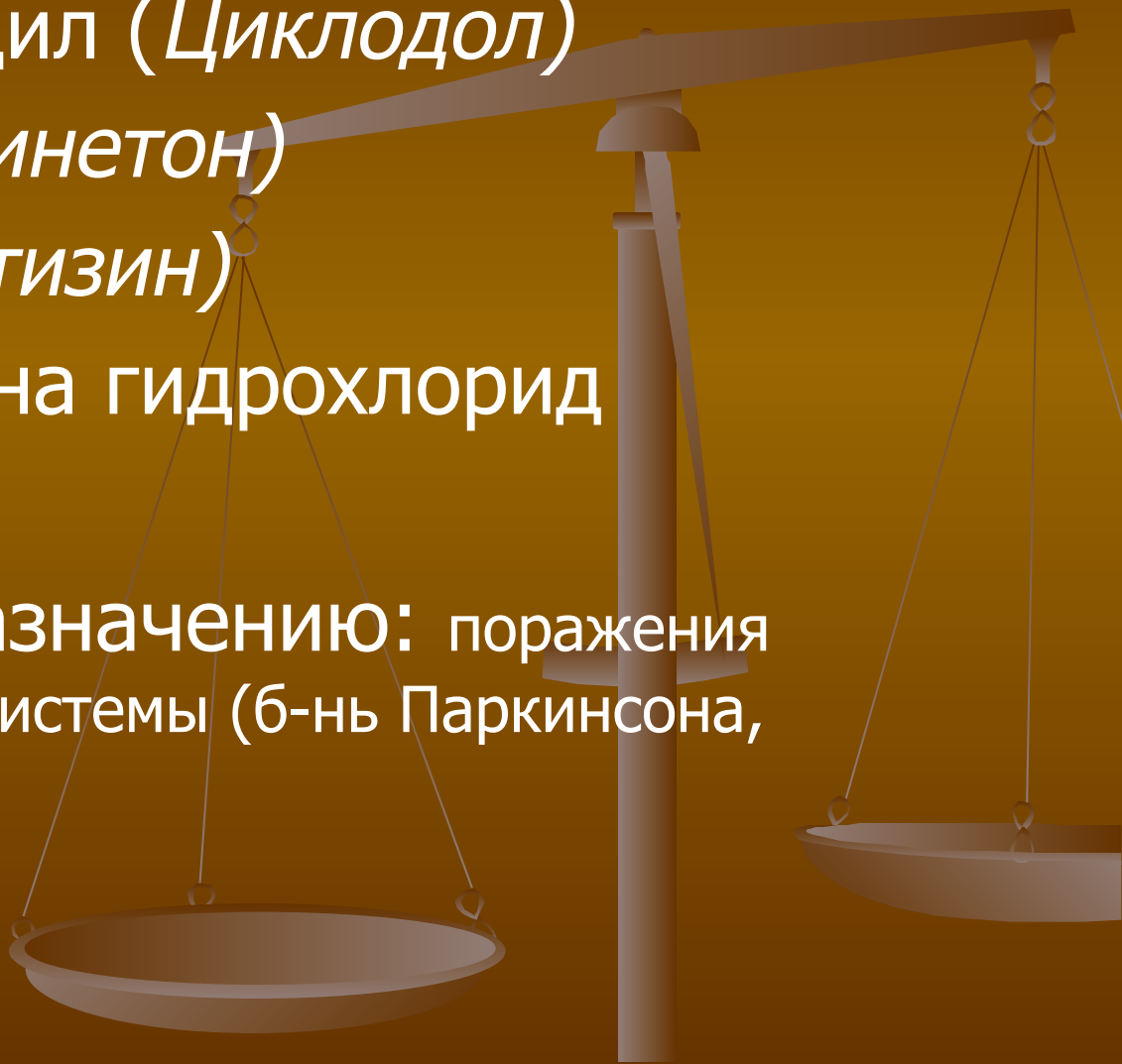
Нарушения периферического кровообращения (болезнь Рейно, тромбофлебит, эндартериит и др.)

Для кратковременного расширения зрачка (почти без повышения внутриглазного давления и циклоплегии)

Центральные холинолитики

- Тригексифенидил (*Циклодол*)
- Бипериден (*Акинетон*)
- Амизил (*Бенактизин*)
- Дифенилтропина гидрохлорид
(*Тропацин*)

Показания к назначению: поражения экстрапирамидной системы (б-нь Паркинсона, паркинсонизм и др.)



Про-бантин (пропантелин)

Фармакодинамика

M-холинолитическое действие

N-холинолитическое действие (угнетение проведения через парасимпатические ганглии)

Выраженный спазмолитический эффект

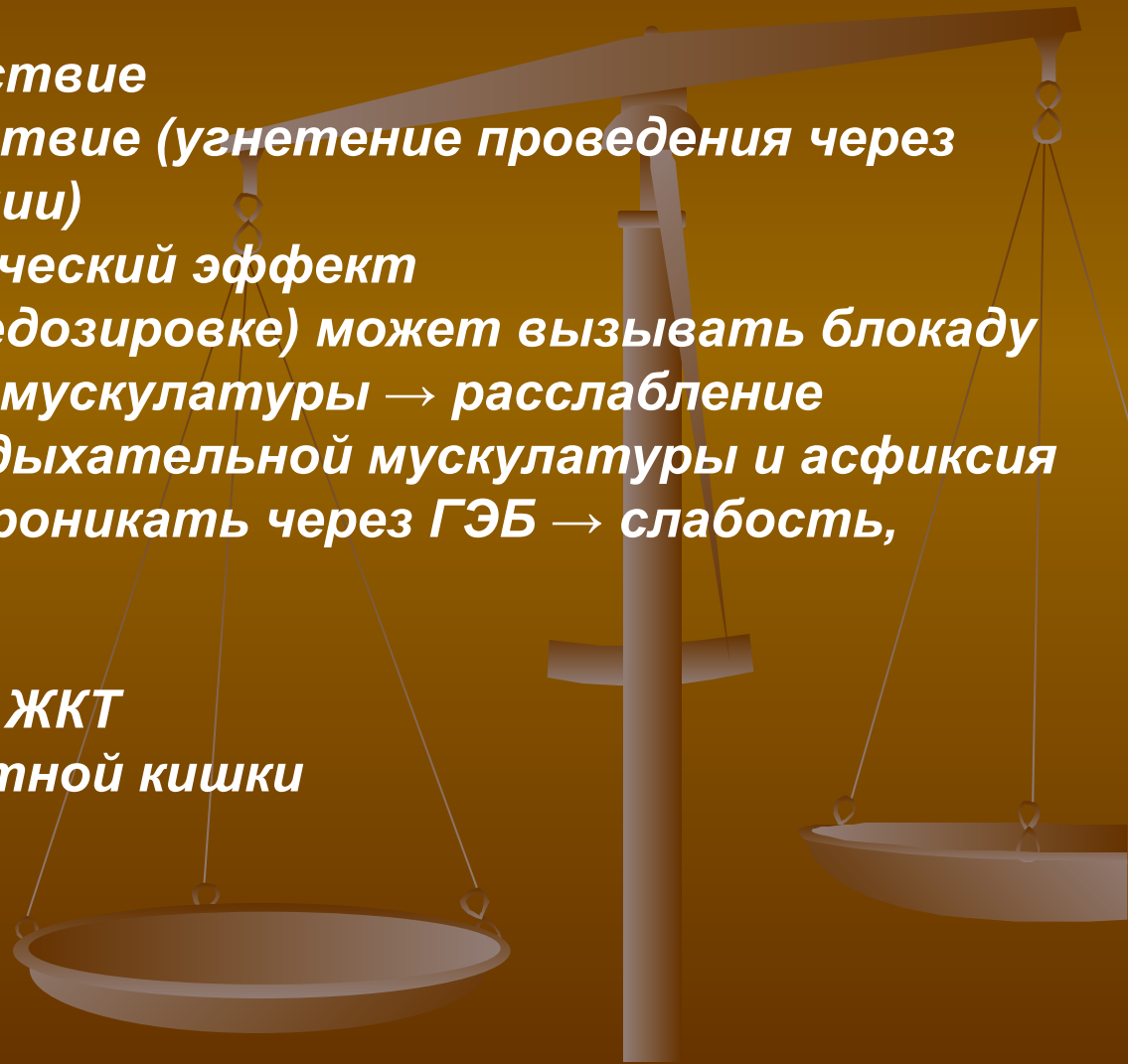
В высоких дозах (при передозировке) может вызывать блокаду N-рецепторов скелетной мускулатуры → расслабление мускулатуры → паралич дыхательной мускулатуры и асфиксия

В высоких дозах может проникать через ГЭБ → слабость, эйфория

Показания к назначению

Спастические состояния ЖКТ

Язва желудка или 12-перстной кишки



Пиптал (пипензолат)

Фармакодинамика

- М-холинолитическое действие
- Ганглиоблокирующее действие

Показания к назначению

- Спастические состояния ЖКТ
- Диспепсия и колики у новорожденных

