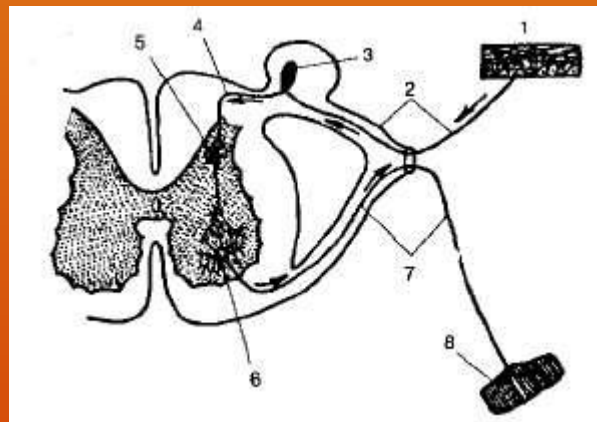


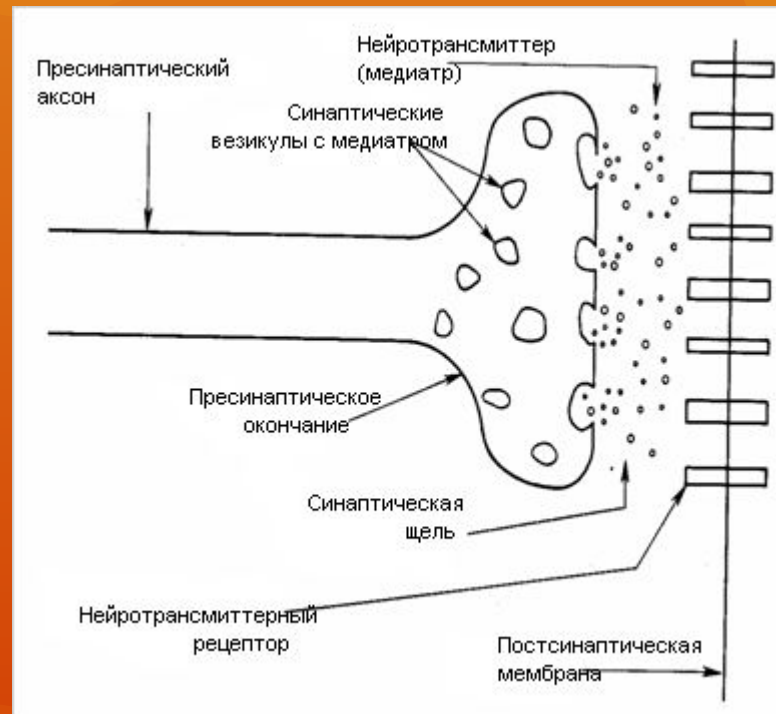
Средства, влияющие на холинергические структуры

Необходимо рассмотреть узловые моменты анатомии и физиологии НС. Это можно сделать на примере простой рефлекторной дуги:

1 — нервное окончание чувствительного волокна; 2 — чувствительное волокно; 3 — спинномозговой узел; 4 — отросток чувствительного нерва; 5 — вставочный нейрон; 6 — центробежный нейрон; 7 — двигательное нервное волокно; 8 — нервное окончание в мышце.



Все нейроны составляющие рефлекторную дугу, соединены друг с другом синапсами, где осуществляется нейро-химическая передача сигнала посредством так называемых медиаторов. Эфферентный нейрон тоже заканчивается синапсом на исполнительном органе. Синапс включает пресинаптическое окончание (терминальное расширение аксона), откуда выделяется нейромедиатор в синаптическую щель и постсинаптическую мембрану, на который расположены рецепторы обладающие аффинитетом к медиатору.



Исходя из этой упрощенной схемы можно подразделить все нейротропные средства на три группы:

- 1) ЛК, влияющие на афферентную часть периферической НС
- 2) ЛК, влияющие на ЦНС
- 3) ЛК, влияющие на эфферентную часть периферической НС

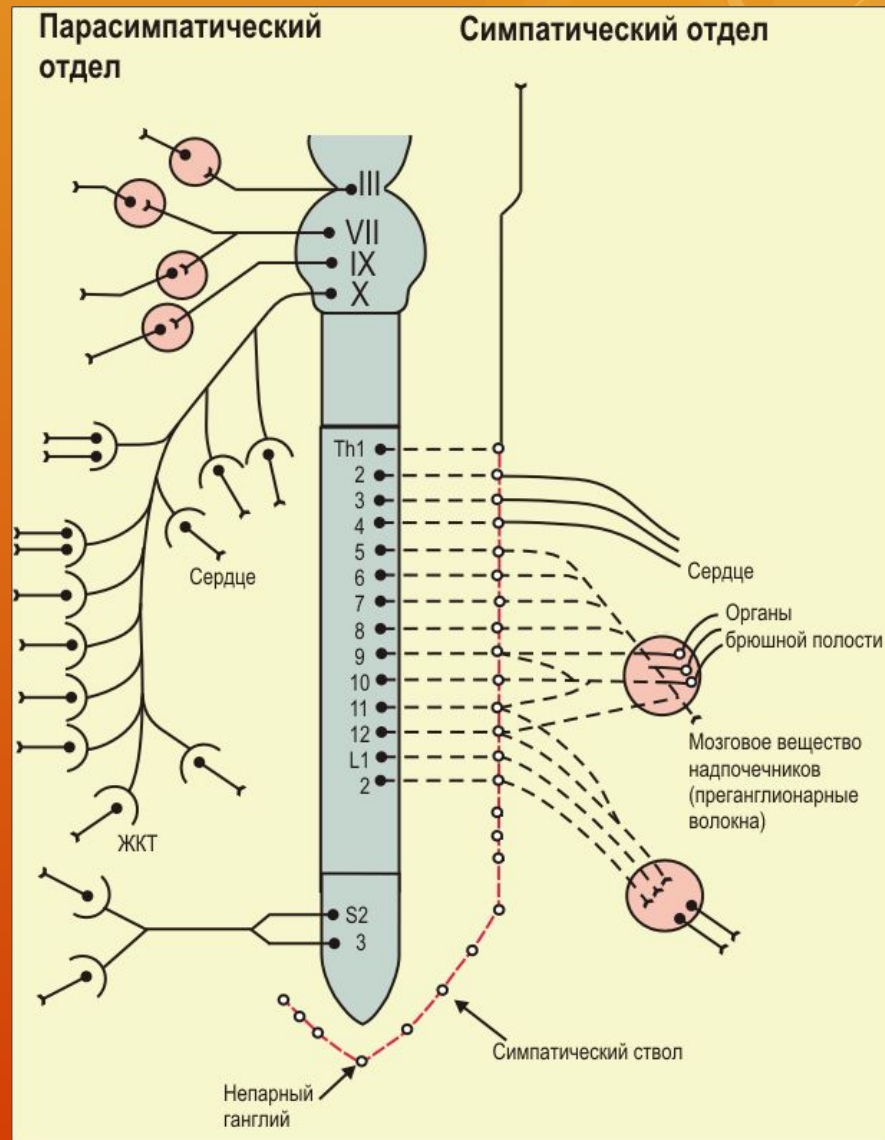
Средства, влияющие на **афферентную** часть НС включают: вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие препараты (которые снижают стимуляцию чувствительных нервных окончаний), а также местные анестетики (которые уменьшают чувствительность окончаний афферентных нервов и угнетают проведение нервного импульса по этим нервам). Отдельно рассматривают раздражающие ЛК (которые, наоборот, вызывают стимуляцию окончаний афферентных нервов и вызывают развитие висцерокутанных рефлексов).

Все **эфферентные нервы** подразделяются на 2-е категории:

- 1) соматические нервы (в основном иннервирующие скелетную мускулатуру)
- 2) вегетативные нервы (в основном иннервирующие органы висцерального уровня)

Именно вегетативные нервы, осуществляющие автономную (не зависимую от сознания) регуляцию работы внутренних органов. Вегетативные нервы принято подразделять на **симпатические** и **парасимпатические**. Между ними есть существенные моменты сходства и различий. Вначале о сходстве - принципиальное устройство симпатических и парасимпатических нервов подчиняется единому плану.

Как видно и те (симпатические) и другие (парасимпатические) нервы имеют двусоставную структуру, т.е. состоят из преганглионарного волокна (тело преганглионарного нейрона располагается в ЦНС) и постганглионарного волокна (тело нейрона в ганглии). Исключение составляет мозговой слой надпочечника, который эмбриогенетически сам является модифицированным ганглием. Аксон постганглионарной части вегетативного нерва заканчивается синапсом на чаще всего на внутренних органах.



Анатомические различия симпатической и парасимпатической систем:

1) Расположение тел преганглионарных нейронов:

- а) симпатические - на тораколумбальном уровне (грудной и поясничный отделы СМ)
- б) парасимпатические - на краниосакральном уровне (варолиев мост и продолговатый мозг - ядра III, VII, IX и X - черепномозговых нервов), а также крестцовые сегменты спинного мозга.

2) Расположение ганглиев и соотношение длины пре- и постганглионарных волокон:

- а) симпатические нервы характеризуются паравертебральным расположением ганглиев, преганглионарные волокна относительно короткие, постганглионарные - длинные.
- б) парасимпатические нервы характеризуются расположением в стенках иннервируемых органов (интрамуральное расположение), преганглионарные волокна длинные, постганглионарные - короткие.

Функциональные различия:

- 1) симпатические нервы стимулируют сердечно-сосудистую систему
- 2) парасимпатические нервы стимулируют органы эмбриогенетически происходящие из кишечной трубки (гладкую мускулатуру кишечника, бронхов, желчевыводящих путей), эти нервы также стимулируют миометрий, мочевыводящие пути, железы внешней секреции ЖКТ и потовые железы.

Нейро-химические различия (по характеру нейромедиаторов в синаптическом окончании постганглионарных волокон):

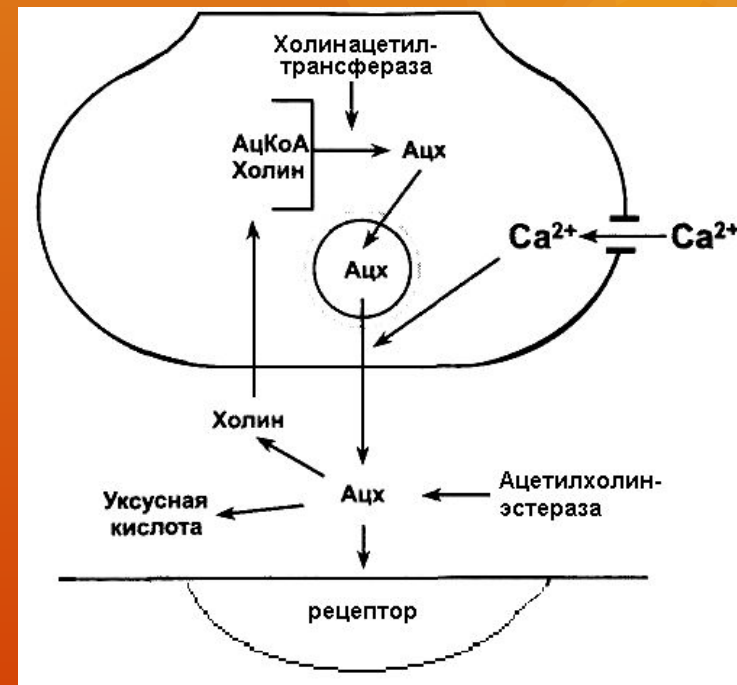
- 1) симпатические нервы - катехоламины (подробнее поговорим на последующих лекциях) - на постсинаптической мембране - адренорецепторы
- 2) парасимпатические нервы - ацетилхолин - на постсинаптической мембране - холинорецепторы

Функционирование холинергического синапса:

В холинергическом синапсе происходят следующие процессы:

- 1) синтез ацетилхолина из его предшественников (холина и ацетата - уровень грубой схемы), в пресинаптическом окончании, депонирование ацетилхолина в везикулах пресинаптического окончания
- 2) выброс ацетилхолина в синаптическую щель при возбуждении парасимпатических нервов
- 3) связывание ацетилхолина с холинорецепторами постсинаптической мембраны, что ведет к изменению её ионной проницаемости и в конечном итоге к развитию потенциала действия и функциональному отклику исполнительного органа
- 4) диссоциация лиганд-рецепторного комплекса и разрушение медиатора ацетилхолинэстеразой.
- 5) обратный захват ацетилхолина пресинаптическим окончанием

В принципе фармакологический контроль любого синапса может быть осуществлен на уровне каждого из перечисленных процессов.



Холинорецепторы

Все холинорецепторы подразделяются на М-холинорецепторы (названы так потому, что одним из их агонистов является яд мухомора - мускарин) и Н-холинорецепторы (одним из агонистов является алкалоид никотин).

М-холинорецепторы подразделяются на подтипы в зависимости от органной локализации:

М1 - ЦНС, мышцы ЖКТ

М2 - гладкая мускулатура внутренних органов, миокард

М3 - экзокринные железы, гладкие мышцы и эндотелий сосудов, внутриглазные мышцы.

М-холиномиметики

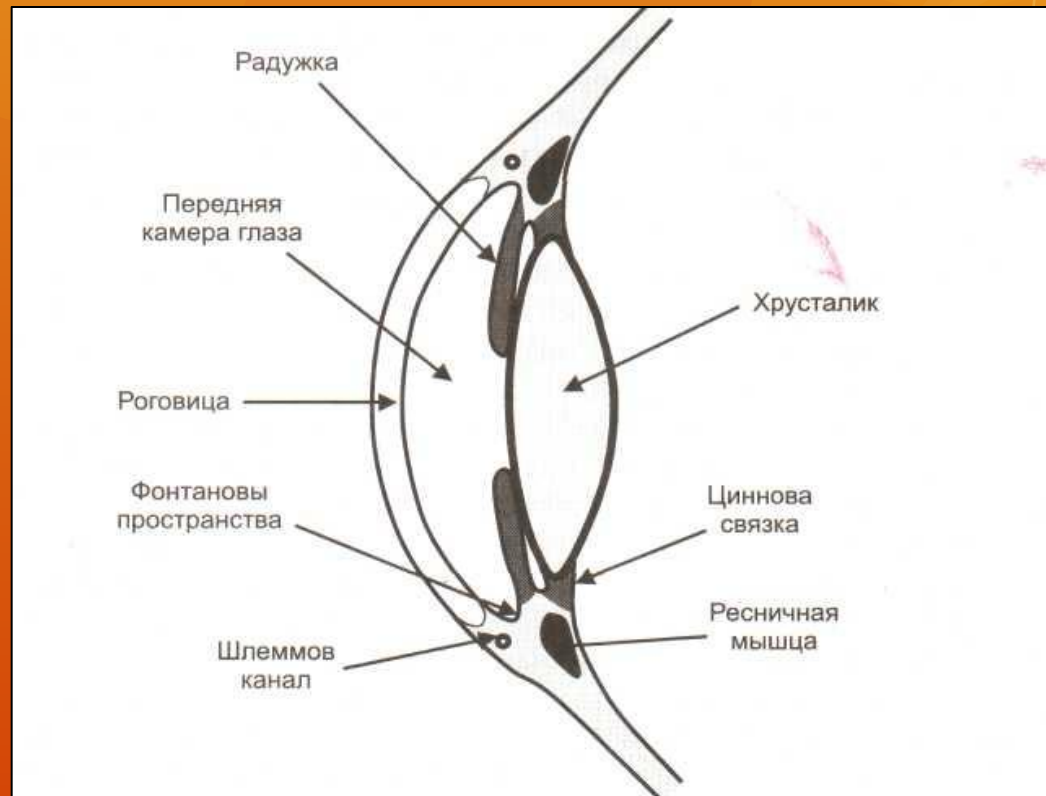
Взаимодействуют с М-ХР постсинаптической мембраны, стимулируют эти рецепторы подобно ацетилхолину - ведут к развитию потенциала действия и соответствующему отклику клетки). Эффекты М-холиномиметиков такие же какие развиваются при стимуляции парасимпатических нервов.

На уровне органно-тканевом важно выделить следующие эффекты М-холиномиметиков:

I. Влияние на глаз:

- а) сокращение мышцы, суживающей зрачок - сужение зрачка (миоз) - уплощение радужной оболочки - раскрытие радужно-роговичных пространств (фонтановых пространств) и Шлеммова канала (венозный синус склеры) - усиленная эвакуация жидкости из передней камеры глаза в сосуды лимфатической системы и вены - падение внутриглазного давления
- б) сокращение цилиарной мышцы - ослабление цинновой связки - увеличение кривизны хрусталика - спазм аккомодации - глаз устанавливается на точку максимально близкого видения

Строение глаза



М-холинномиметики

II. Влияния на гладкую мускулатуру внутренних органов: усиливается тонус мускулатуры бронхов (может развиваться бронхоспазм), повышается тонус и моторика мускулатуры ЖКТ, мочеполовой системы и желчевыводящих путей.

III. Влияние на железы внешней секреции: усиливается потоотделение, саливация (отделение слюны) и секреция других пищеварительных соков, слезотечение, усиливает секрецию бронхиальных желез

IV. Влияние на сердце: брадикардия, снижение атриовентрикулярной проводимости (такое же действие на сердце оказывает стимуляция вагуса)

Весь изложенный симптомокомплекс принято обозначать как **мускариноподобное** действие.

Показания к применению

Пилокарпина гидрохлорид - используется в офтальмологии при глаукоме (нужно снизить внутриглазное давление), при нарушении трофики глаза. Пилокарпин достаточно токсичен и поэтому его не используют для резорбтивного действия

Ацеклидин - менее токсичен в сравнении с пилокарпином, поэтому он не только используется в офтальмологической практике, но и применяется для резорбтивного действия (например для борьбы с атонией кишечника после оперативных вмешательств или при атонии мочевого пузыря при ДГПЖ).

Может также применяться как стимулятор родовой деятельности в акушерстве.

Нежелательными побочными эффектами М-холиномиметиков являются боли в животе (спастические сокращения гладких мышц внутренних органов) и сужение просвета бронхов (вплоть до бронхоспазма).

М-холиномиметики **противопоказаны** при:

- 1) бронхиальной астме
- 2) заболеваниях сердца, сопровождаемых выраженной брадикардией
- 3) язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки
- 4) калькулезном холецистите (желчно-каменная болезнь)
- 5) мочекаменной болезни

Острое отравление М-холинимиетиками

- резкий миоз
- бронхоспазм, бронхорея
- брадикардия
- резкие боли в животе (колики)
- слезотечение, гиперсаливация, потливость

Для лечения отравлений используют М-холинолитики.

М-холинолитики (атропиноподобные средства)

Являются антагонистами М-ХР (экранируют эти рецепторы от ацетилхолина).

На органно-тканевом уровне:

I. Влияние на глаз:

- а) расслабление круговой мышцы глаза - расширение зрачка (мидриаз) - утолщение радужной оболочки - перекрытие фонтановых пространств и шлеммова канала - нарушение оттока жидкости передней камеры глаза - рост внутриглазного давления
- б) расслабление ресничной (цилиарной) мышцы - натяжение цинновой связки - уплощение хрусталика - паралич аккомодации - глаз устанавливается на точку максимально дальнего видения

М-холинолитики (атропиноподобные средства)

II. Влияние на гладкую мускулатуру внутренних органов:
Расслабление мускулатуры бронхов (расширение просвета бронхов), уменьшение тонуса и моторики кишечника, желче- и мочевыводящих путей

III. Влияние на железы внешней секреции:
Уменьшает выделение слюны (чувство сухости во рту), уменьшает выделение слезы, уменьшает потоотделение, снижает секрецию пищеварительных соков, снижает секрецию бронхиальных желез

IV. Влияние на сердце:
Вызывает тахикардию, усиливает атриовентрикулярную проводимость. Весь изложенный симптомокомплекс принято обозначать как **атропиноподобное действие**. М-холинолитики обладают влиянием на ЦНС – атропин - стимулирующим (вплоть до развития острых психотических расстройств), скополамин - наоборот, угнетающим, снотворным действием.

Показания к применению М- холинолитиков:

- Для терапии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, гиперацидных гастритов здесь преимущество за пирензепином (селективно блокирует М1 - ХР мышц ЖКТ)
- Для лечения бронхиальной астмы (преимущество здесь за ипратропия бромидом)
- Для купирования колик, обусловленных спастическим сокращением мышц внутренних органов. При почечной колике, при печеночной колике, при кишечной колике. Применяются также при диарее (поносе)
- В анестезиологической практике для предупреждения рефлекторной брадикардии при интубации и послеоперационной бронхореи
- В офтальмологической практике - как средства подготовки к осмотру глазного дна, для лечения иридоциклитов
- В токсикологической практике - лечение отравлений М-холиномиметиками или антихолинэстеразными средствами.
- В неврологии (касается атропина и скополамина) оказывает благоприятное действие при паркинсонизме угнетая нейро-передачу в хвостатом ядре экстрапирамидной системы. Однако он уступает в этом отношении так называемым центральным холиноблокаторам о которых мы будем говорить отдельно.

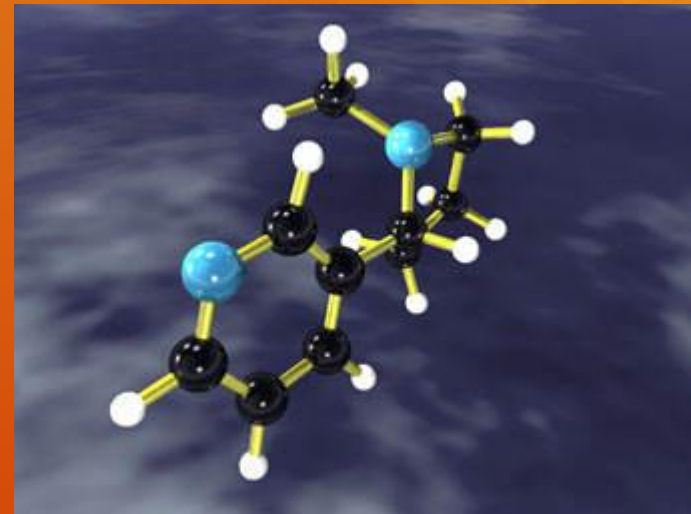
Нежелательные побочные эффекты М-холинолитиков

- паралич аккомодации
- выраженная тахикардия
- сухость кожных покровов (угнетение потовых желез, что может привести к повышению температуры тела)
- сухость во рту
- запор (обстипация)
- затрудненное мочеиспускание
- увеличение внутриглазного давления.

N- холинорецепторы

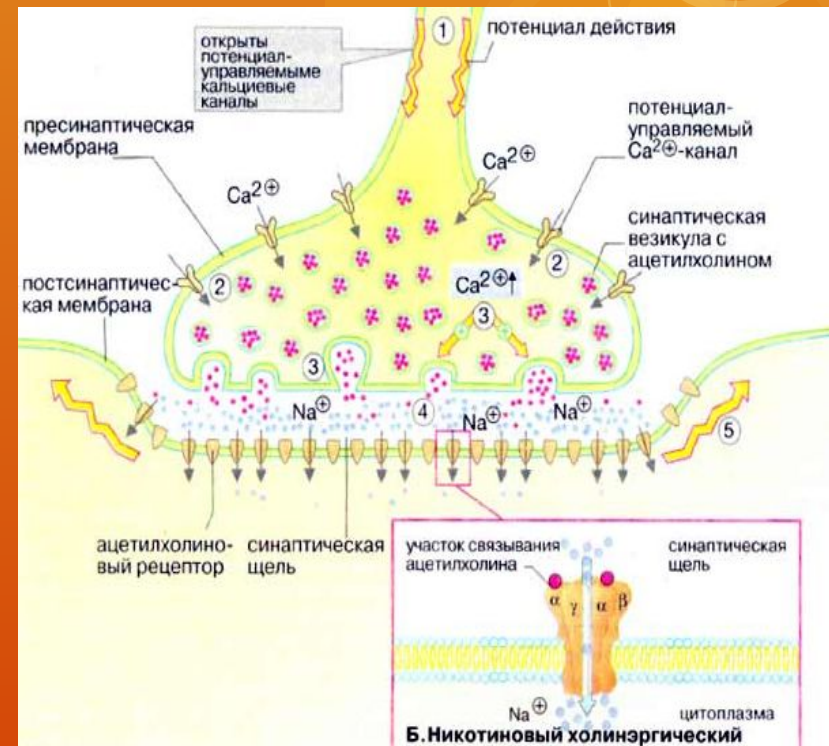
***N-ХР* расположены в :**

- во всех вегетативных ганглиях (как парасимпатически так и симпатических) нервов. Располагаются они на постсинаптической мембране гангионарных синапсов (т.е. на постсинаптических нейронах)
- на хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечника, который является своеобразным гомологом вегетативного ганглия
- в синокаротидной зоне, которая тоже является ганглиоподобной структурой
- в ЦНС (в частности в нейрогипофизе)
- на постсинаптической мембране мионевральных синапсов, с помощью которых соматические эфферентные нервы передают сигнал на скелетные мышцы (иными словами речь идет о расположении N-ХР на концевых пластинках скелетных мышц)



Н - холиномиметики

- **Стимуляция Н-ХР парасимпатических ганглиев** - эффект подобный действию М-холиномиметиков (мускариноподобный эффект)
- **Стимуляция Н-ХР симпатических ганглиев** (увеличение импульсации симпатических нервов, усиленное высвобождение НА постганглионарными волокнами симпатических нервов - тахикардия, рост АД)



Н - холиномиметики

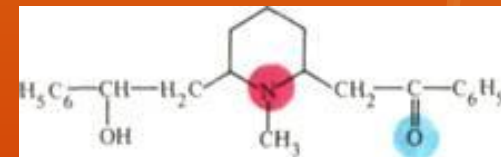
- **Стимуляция Н-ХР хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников** (эти клетки гомологи постганглионарного нейрона симпатических нервов только без аксона) - усиленный выброс адреналина - тахикардия, рост АД
- **Стимуляция Н-ХР синокаротидной зоны** (рефлекторная стимуляция дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга – стимуляция дыхания и сердечно-сосудистой системы)
- **Стимуляция Н-ХР задней доли гипофиза (т.е. нейрогипофиза)** - усиление секреции аргинин-вазопрессина (т.е. антидиуретического гормона)
- **Стимуляция церебральных Н-ХР** - психомоторное возбуждение

Н - холиномиметики

Важно подчеркнуть, что все вышеперечисленные виды действия Н-холиномиметиков развиваются на уровне синапсов за счет прямой стимуляции Н-ХР, только при относительно *малых* дозах этих ЛК. В *больших* дозах Н-холиномиметики угнетают синаптическую передачу (блокируют синапс). Из этого общего правила есть одно немаловажное исключение - относительно высокие дозы Н-холиномиметиков улучшают нейромышечную передачу на уровне скелетной мускулатуры. Однако в большинстве случаев (т.е. во всех остальных вышеперечисленных случаях) высокие дозы Н-холиномиметиков оказывают действие противоположное ожидаемому.

Применение Н-холиномиметиков

- Наиболее востребованным в клинике эффектом Н-холиномиметиков является их *способность стимулировать дыхание по рефлекторному механизму, за счет первичной стимуляции Н-ХР синокаротидной зоны.*
- *лечение пристрастия к никотину (помогают бросить курить). **Цититон** - в составе таблеток "Табекс", **Лобелин** - в составе таблеток "Лобесил".*



Пристрастие к никотину

классический агонист Н-ХР
- никотин вызывает
аддикцию,
составляющую основу
такой вредной
привычки как курение.
При длительном
курении развивается в
основном психическая
зависимость, однако
есть сообщения и о
развитии физической
зависимости.



Нежелательные **побочные эффекты** Н-холиномиметиков

- тахикардия
- подъем АД

Н-холиномиметики **противопоказаны**

- при гипертонической болезни
- выраженном атеросклерозе
- кровотечениях

Н – холинолитики

В зависимости от анатомической локализации Н-ХР обладают разной чувствительностью к фармакологическим воздействиям. В связи с этим принято отдельно рассматривать Н-ХР вегетативных ганглиев и Н-ХР скелетных мышц.

Ганглиоблокаторы препятствуют развитию потенциала действия на постсинаптической мембране за счет блокады постсинаптических Н-ХР и рецептор-опосредованного (или прямого) угнетения Na-каналов, сопряженных с Н-ХР ганглиев и ганглиоподобных структур.

Ганглиоблокаторы

- **блокада Н-ХР парасимпатических ганглиев** - снижение импульсации постганглионарный парасимпатических нейронов - сниженное выделение АцХ их синаптическими терминалями - недостаточная стимуляция М-ХР - **атропиноподобное** действие: снижение секреции экзокринных желез ЖКТ, снижение тонуса и сократимости гладкой мускулатуры внутренних органов, тахикардия
- **блокада Н-ХР симпатических ганглиев** - снижение импульсации постганглионарных симпатических нейронов - снижение выделения НА их синаптическими терминалями - брадикардия, снижение ударного объема и минутного объема кровообращения, падение АД
- **блокада Н-ХР мозгового слоя надпочечников** - снижение секреции адреналина - брадикардия, снижение ударного объема и минутного объема кровообращения, падение АД
- **блокада Н-ХР синокаротидной зоны** - подавление афферентной стимулирующей импульсации на сосудодвигательный и дыхательный центры продолговатого мозга - угнетение прессорных рефлексов и рефлекторной стимуляции дыхания - падение АД и снижение ЧДД (вплоть до остановки дыхания)
- **блокада Н-ХР задней доли гипофиза** - снижение секреции антидиуретического гормона

Показания к применению ганглиоблокаторов

- почечная, печеночная и кишечная колика
- бронхиальная астма
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- облитерирующие заболевания периферических сосудов
- отек легких
- для стимуляции родовой деятельности на фоне повышенного АД
- в анестезиологии - предупреждение нежелательных рефлекторных влияний на сердечно-сосудистую систему при оперативных вмешательствах; для управляемой гипотонии с целью уменьшения кровопотери при оперативных вмешательствах на обильно кровоснабжаемых органах (молочная железа, щитовидная железа), в нейрохирургической анестезиологии - для предотвращения отёка мозга.

Нежелательные побочные эффекты ганглиоблокаторов:

- 1) атропиноподобное действие
- 2) ортостатическая гипотензия (наиболее опасное - коллапс) - резкое падение АД при переходе из горизонтального в вертикальное положение. Для предупреждения ортостатической гипотензии больной должен оставаться в постели (лежа) на протяжении 2 - 2,5 часов после применения ганглиоблокаторов.
- 3) угнетение дыхания

Противопоказания к назначению ГБ:

- 1) глаукома
- 2) выраженная гипотония
- 3) тяжелый атеросклероз с недостаточностью коронарного и церебрального кровообращения
- 4) органические поражения сердца
- 5) тяжелые заболевания печени и почек

Курареподобные средства или миорелаксанты периферического действия

- **антидеполяризующие миорелаксанты** блокируют Н-ХР концевых пластинок мышц, конкурентно блокируют связывание АцХ с Н-ХР в мионевральном синапсе, за счет этого предотвращают открытие Na-каналов - мембрана не деполяризуется - потенциал действия не развивается - мышца расслабляется.
- **деполяризующие** связываются с Н-ХР, стимулируют их, вызывает стойкую деполяризацию концевой пластинки скелетных мышц, что делает их нечувствительными (рефрактерными) к естественному медиатору (АцХ). Такой характер действия связан с тем, что суксаметония хлорид представляет собой сдвоенную молекулу АцХ").

Миорелаксанты

- Расслабление мышц происходит в определенном порядке: сначала расслабляются мышцы лица и шеи, позже мышцы конечностей, затем мышцы туловища, затем межреберные дыхательные мышцы и наконец - диафрагма. Важной характеристикой является так называемая "**широта миопаралитического действия**" - т.е. диапазон между дозами, в которых парализуются наиболее чувствительные мышцы и дозами, в которых наступает паралич дыхательных мышц с остановкой дыхания
- Действие деполаризующих миорелаксантов начинается с мышечных подергиваний (**фасцикуляций**), затем наступает стойкое расслабление мышц длительность 5-10 минут (**постдеполяризационный блок**). Действие заканчивается из-за расщепления суксаметония псевдохолинэстеразой крови (бутирилхолинэстеразой). В случае врожденного дефицита активности псевдохолинэстеразы возможно удлинение действия до 6-8 часов (идиосинкразия встречается с частотой 1 на 250 человек - вызывает длительную остановку дыхания из-за расслабления дыхательной мускулатуры).

Курареподобные средства

Антидеполяризующие миорелаксанты

Показания:

- 1) для расслабления мышц при хирургических полостных операциях (операции с управляемым дыханием)
- 2) репозиция костных отломков при переломах, вправление вывихов
- 3) борьба с судорогами при столбняке

Деполяризующие миорелаксанты

Показания :

- 1) интубация трахеи
- 2) бронхоскопия
- 3) операции с управляемым дыханием
- 4) репозиция костных отломков при переломах, вправление вывихов

Миорелаксанты

Антидеполяризующие

Побочное действие:

- 1) остановка дыхания (сложно отделить от основного, это разделение подчас формально)
- 2) падение АД и бронхоспазм (т.к. **d-тубокурарин** обладает умеренной ганглиоблокирующей активностью и вызывает высвобождение гистамина из тучных клеток)
- 3) для **панкурония** (тахикардия из-за М-холинолитического действия и "вывода" сердца из-под контроля вагуса)

Деполяризующие

Нежелательные побочные эффекты:

- 1) мышечные боли из-за мышечных микротравм возникших при фасцикуляциях
- 2) нарушения сердечного ритма (из-за гиперкалиемии, обусловленной деполяризацией мышечных волокон)
- 3) повышение АД и внутриглазного давления

Миорелаксанты

Антидеполяризующие Противопоказания:

- 1) миастения (патология связанная с аутоиммунным поражением Н-ХР скелетных мышц)
- 2) тяжелые поражения печени и почек
- 3) с осторожностью применяют в старческом возрасте

Деполяризующие

Противопоказания:

- 1) не используют у грудных детей
- 2) при беременности
- 3) при глаукоме

Миорелаксанты

Антидеполяризующие

При **передозировке** применяют средства, подавляющие ацетилхолинэстеразу (антихолинэстеразные средства) - накапливающийся при этом в мионевральном синапсе АцХ проявляет конкурентный антагонизм к антидеполяризующему курареподобному средству и восстанавливает подавленную нейромышечную передачу.

Деполяризующие

При **передозировке** применяют переливание крови (действующее начало псевдохоллинэстераза перелитой крови). Фармакологические антагонисты суксаметония хлорида еще не известны.

Спасибо за внимание.

