

Слайд лекция № 4

Средства, влияющие на эфферентную иннервацию

М-холиномиметики, антихолинэстеразные средства. Н-холиномиметики

- Эфферентные (центробежные) нервы делятся на **соматические** (иннервируют скелетные мышцы) и **вегетативные** (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы).
- **Соматические нервные волокна** на своем пути от центральной нервной системы к скелетным мышцам не прерываются
- **Вегетативные нервные волокна** прерываются в ганглиях, поэтому различают **преганглионарные** и **постганглионарные** волокна вегетативных нервов.
- **Вегетативные нервные волокна неоднородны**, они делятся на симпатические и парасимпатические. Соответственно различают: *симпатический* и *парасимпатический отделы*.

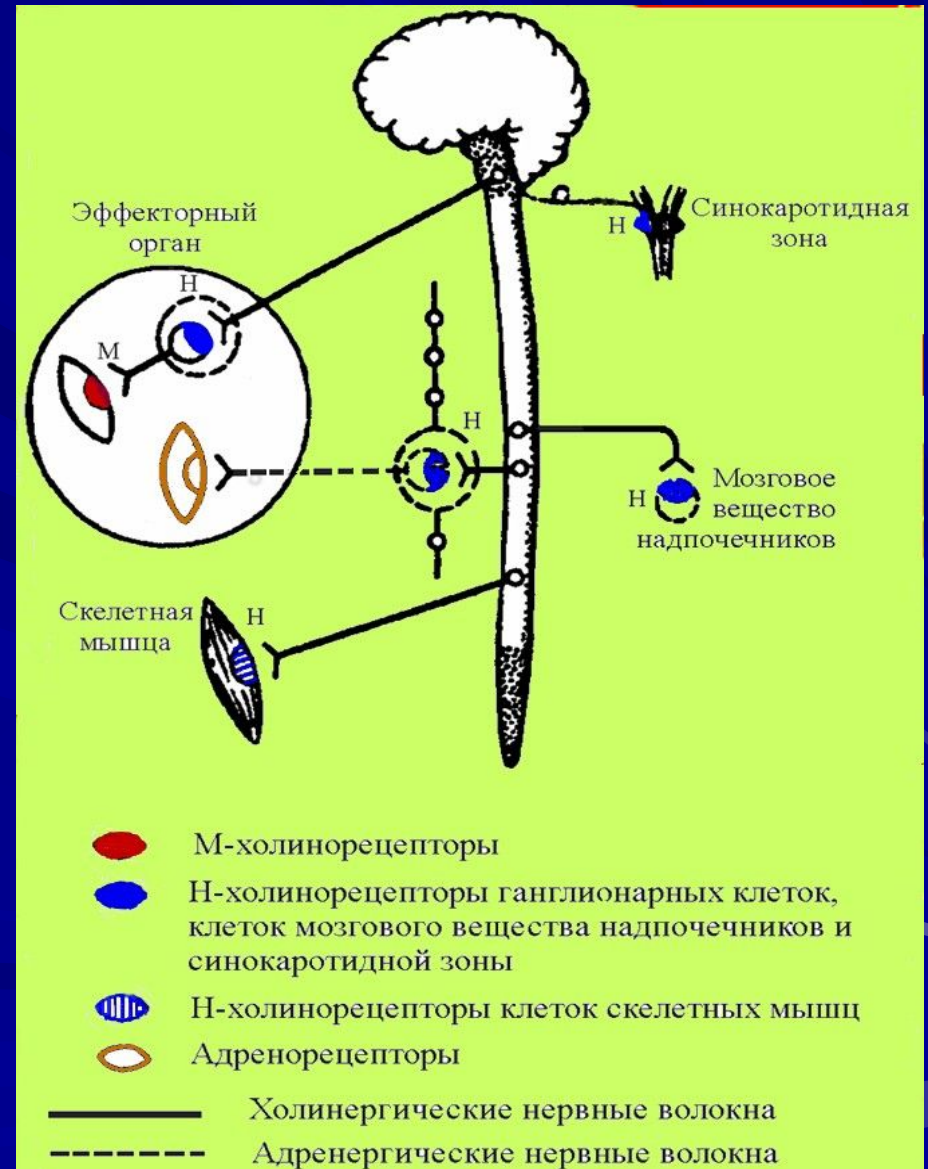
- **Симпатические преганглионарные нервные волокна** берут начало от специальных клеток тораколумбального (грудинно-поясничного) отделов спинного мозга и оканчиваются в симпатических ганглиях, расположенных вдоль позвоночника, т.е. вне иннервируемых органов.
- В ганглиях берут начало **постганглионарные** симпатические волокна, которые оканчиваются в исполнительных органах.
- **Тела парасимпатических нервных волокон** имеют краниосакральную локализацию.
- Краниальный отдел представлен черепно-мозговыми нервами:
 - III - n. Oculomotorius (глазодвигательный)
 - VII - n. Facialis (лицевой)
 - IX - n. Glossopharyngeus (языкоглоточный)
 - X - n. Vagus (блуждающий)
- **Сакральный (крестцовый) отдел**
 - Боковые рога серого вещества
- **Преганглионарные** волокна оканчиваются в парасимпатических ганглиях, которые расположены в ткани иннервируемых органов или около них.
- В этих ганглиях берут начало **постганглионарные** волокна, которые непосредственно иннервируют клетки органа и, являются короткими.

Вегетативная иннервация

- Холинергическая
(медиатор ацетилхолин)
- Адренергическая (медиатор
норадреналин)

Холинорецепторы

- Никотиночувствительные (н-холинорецепторы)
 - ганглиях и мозговом слое надпочечников
 - нервно-мышечных синапсов
 - Синокаротидной зоне
- Му斯卡риночувствительные (м-холинорецепторы)
 - Окончания постганглионарных волокон парасимпатических нервов
 - Синапсы в ЦНС
 - Окончания симпатических нервов иннервирующих потовые железы
 - М1- желудок
 - М2 - сердце
 - М3- гладкой мускулатуре и железах



Ацетилхолин

Ацетилхолин - это медиатор который высвобождается в окончаниях:

- **всех преганглионарных волокон (симпатических и парасимпатических);**
- **всех постганглионарных парасимпатических волокон**
- **некоторых постганглионарных симпатических волокон (терморегуляция, секреция потовых желез и расширение сосудов скелетной мускулатуры):**
- **нервов иннервирующих мозговую ствол и надпочечников;**
- **соматических нервов, иннервирующих скелетную мускулатуру;**
- **некоторых нейронов ЦНС**

Точки приложения действия фармакологических веществ на этапе синаптической передачи

- Синтез ацетилхолина
- Процесс высвобождения медиатора
- Взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами
- ферментативный гидролиз ацетилхолина
- захват пресинаптическими окончаниями холина, образующегося при гидролизе ацетилхолина

Классификация

- М-, Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ
 - Ацетилхолин
 - Карбахолин

Классификация

Антихолинестеразные средства

- Препараты обратимого действия

- Физостигмина салицилат
- Прозерин
- Галантамина гидробромид
- Пиридостигмин
- Дистигмин

- Препараты необратимого действия

- Фосфакол
- Армин
- Инсектициды, фунгициды, БОВ (хлорофос, карбофос, дихлофос, зарин, заман)

Классификация

- **M-холиномиметики** (мускариномиметические средства)
 - Пилокарпина гидрохлорид
 - Ацеклидин
 - Цисаприд

Классификация М-холиноблокаторы

- Неселективные

- Атропин
- Сколопамин
- Платифиллин
- Метацин

- Селективные М 1

- Пирензепин
(гастроцепин)

Класификация Н-холинимиетики

- Цититон (цитизин)
- Лобелин

Н-холиноблокаторы

- Ганглиоблокаторы
 - бензогексоний
 - пирилен
 - гигроний
 - арфонад
 - пентамин
- Миорелаксанты
 - тубокурарин
 - панкуроний
 - анатруксоний
 - дитилин

Основные эффекты, наблюдаемые при
раздражении холинергических нервов

Сердце

- Брадикардия, остановка сердца
 - Снижение сократительной функции
 - Угнетение атриовентрикулярной проводимости
 - Снижение возбудимости
- отрицательное хроно- ино- батмо- и
дромотропное действие

Основные эффекты, наблюдаемые при раздражении холинергических нервов

Гладкие мышцы

- Сокращение (повышение моторики, тонуса) мышц:
 - бронхов
 - желудка
 - кишечника
 - желчного пузыря
 - мочевого пузыря
 - желчных протоков
 - круговой мышцы радужки
- Расслабление сфинктеров:
 - желудка
 - кишечника
 - мочевого пузыря

Основные эффекты, наблюдаемые при
раздражении холинергических нервов

Кровеносные сосуды

- Расширение сосудов:
 - скелетных мышц
 - слюнных желез
 - пещеристых тел

Основные эффекты, наблюдаемые при
раздражении холинергических нервов

Железы

- Повышение секреции желез:
 - бронхов
 - желудка
 - кишечника
 - СЛЮННЫХ
 - слезных
 - НОСОГЛОТОЧНЫХ

Основные эффекты, наблюдаемые при раздражении холинергических нервов ГЛАЗ

- **Вызывает сужение зрачков (миоз)**

- связано с опосредованным возбуждением м-холинорецепторов круговой мышцы радужки и ее сокращением.

- **Снижает внутриглазное давление**

- Последнее является результатом миоза. Радужка при этом становится тоньше, в большей степени раскрываются углы передней камеры глаза в связи с этим улучшается отток внутриглазной жидкости через Фонтановы пространства и Шлеммов канал

- **Вызывает спазм аккомодации**

- стимулируются рецепторы реснитчатой мышцы (m.ciliaris), ее сокращение расслабляет циннову связку, и увеличивается кривизна хрусталика. Глаз устанавливается на ближнюю точку видения.

Ацетилхолина гидрохлорид (Acetylcholini chlondum)

- **Синонимы:** Ацетилхолин, ацетилхолин хлористый, Ацеколин
- **Фармакологическое действие.** Вызывает возбуждение всех холинергических систем организма, что сопровождается понижением артериального давления, расширением кровеносных сосудов, замедлением сердечного ритма, усилением сокращения гладкой мускулатуры внутренних органов, повышением секреции потовых, слезных и бронхиальных желез, сужением зрачков.
- **Показания к применению.** В основном в лабораторной практике. Иногда, как сосудорасширяющее средство при резком спазме периферических сосудов.
- **Способ применения и дозы.** Подкожно и внутривенно по 0.05-0.2 г 1-3 раза в день.
- **Форма выпуска.** По 0.2 г в ампулах емкостью 5 мл №10.

Карбахолин (Carbacholinum)

- **Синонимы:** Карбахол, Глаукомил.
- **Фармакологическое действие.** По химическому строению и фармакологическим свойствам близок к ацетилхолину; более активен и оказывает более продолжительное действие.

Стойкость препарата позволяет пользоваться им не только для парентерально, но и для приема внутрь.

- **Показания к применению.** Карбахолин эффективно (сильнее, чем ацетилхолин) повышает тонус мускулатуры мочевого пузыря и кишечника. При местном применении (в виде глазных капель) снижает внутриглазное давление при глаукоме.
- **Способ применения и дозы.** Доза для взрослых при приеме внутрь 0.0005-0.001 г подкожно и внутримышечно по 0.0001-00025 г 2-3 раза в день. При глаукоме растворы карбахолина 0.5-1% закапывают 2-6 раз в день.
- **Побочное действие.** Ощущение жара, слюнотечение, тошнота, брадикардия.
- **Форма выпуска** - порошок.

Физостигмин (Physostigminum)

- **Синонимы:** Эзерина салицилат, Физостигмина салицилат.
- **Фармакологическое действие.** Один из основных представителей антихолинестеразных средств обратимого типа действия.
- **Показания к применению.** Физостигмин применяется главным образом в глазной практике для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления при глаукоме.
- **Способ применения и дозы.** Вводят в конъюнктивальный мешок по 1-2 капли 0.25-1% раствора 1-6 раз в день. Сужение зрачка наступает через 5-15 мин и держится 2-3 ч и более. При кератитах (воспалении роговицы) применяют мази с салицилатом физостигмина (0,2-0,25%).
При глаукоме физостигмин вызывает более сильное снижение внутриглазного давления, чем пилокарпин, но он относительно часто вызывает болевые ощущения в глазу из-за сильного сокращения радужной оболочки.
Иногда физостигмин применяют в клинике нервных болезней при нервно-мышечных заболеваниях, а также при парезе кишечника.
Высшие дозы физостигмина для взрослых под кожу: разовая 0.0005 г., суточная 0.001 г.
- **Форма выпуска.** 0.25-1% растворы в склянках оранжевого стекла.

Прозерин (Proserinum)

- **Синонимы:** Неостигмин, Вагостигмин, Миостин.
- **Фармакологическое действие.** Обратимый ингибитор холинэстеразы.
- **Показания к применению.** Миастения (мышечная слабость), парезы (уменьшение силы и/или амплитуды движений), параличи; восстановительный период после менингита; атрофия зрительного нерва, невриты (воспаление нерва); глаукома, для профилактики и лечения атонии кишечника, желудка, мочевого пузыря, для стимулирования родов; как антидот миорелаксантов.
- **Способ применения и дозы.** Внутрь по 0.015 г 2-3 раза в день; подкожно - по 1 мл 0.05% раствора 1-2 раза в сутки. В офтальмологии - по 1-2 капли 0.5% раствора 1-4 раза в сутки. Высшая разовая доза внутрь - 0.015 г, суточная - 0.05 г, под кожу разовая 0.002 г, суточная 0.006 г.
- При применении прозерина для купирования (снятия) действия миорелаксантов вводят предварительно атропина сульфат в дозе 0.5-0.7 мг, ожидают учащения пульса и через 1-2 мин вводят внутривенно 1.5 мг прозерина.
- **Побочное действие.** Гиперсаливация, обильное потоотделение, диспепсические расстройства, частое мочеиспускание, нарушение зрения, головная боль, головокружение, подергивание мышц языка и скелетной мускулатуры, тошнота, рвота.
- **Форма выпуска.** Порошок; таблетки по 0.015 г в упаковке по 20 шт.; ампулы по 1 мл 0.05% раствора в упаковке по 10 шт.

Галантамина гидробромид (Galantamini hydrobromidum)

- **Синонимы:** Нивалин, Галантамин, галантамин бромистоводородный.
- **Фармакологическое действие.** Обратимый ингибитор холинестеразы.
- **Показания к применению.** Миастения (мышечная слабость), миокапия, чувствительные и двигательные нарушения, вызванные невритами, остаточные явления после полиомиелита: психогенная и спинная импотенция; при необходимости как антидот миорелаксантов при анестезии.
- **Способ применения и дозы.** Подкожно по 0.251 мл 1% раствора 1, 2 раз в день; детям в зависимости от возраста - 0.1 - 0.7 мл 0.25% раствора; как антидот вводят в вену 15, 20 и 25 мг.
- **Побочное действие.** При передозировке слюнотечение, головокружение, брадикардия.
- **Форма выпуска.** Ампулы по 1 мл 0.25, 0.5 и 1% раствора №10.

Необратимые ингибиторы холинэстеразы

- **Фосфакол (Phosphacolum)**
Действует значительно продолжительнее и сильнее, чем обратимые ингибиторы холинэстеразы.
- **Применяется** как Миотическое (суживающее зрачок) и противоглаукомное средство в виде глазных капель (0.02% раствор) по 1-2 капли 2-3 раза в день.
- **Форма выпуска.** Во флаконах по 10 мл 0.02% раствора.
- **Армин (Arminum)**
- Оказывает действие аналогичное фосфаколу
- **Применяется** в виде глазных капель (0.01% раствор) по 1-2 капли 2-3 раза в день.
- **Форма выпуска.** Во флаконах по 10 мл 0.01% раствора.

Симптомы отравления ФОС и АХЭ веществами

мускариновые эффекты:

(аналогичны при отравлении ядовитыми грибами)

- сужение зрачка (миоз);
- сильнейший спазм ЖКТ (боли в животе, диарея, рвота, тошнота);
- тяжелый спазм бронхов, удушье;
- гиперсекреция всех желез (слюноотечение, отек легких, одышка);
- кожа мокрая, холодная.

Никотиновые эффекты:

- Судороги;
- подергивания; мышечных волокон;
- сокращениями отдельных групп мышц;
- общая слабость;
- паралич в следствии деполяризации.

Признаки отравления ФОС и АХЭ веществами

- Со стороны ССС может отмечаться как тахикардия, так и (чаще) брадикардия.
- Со стороны ЦНС:
 - головокружение
 - возбуждение
 - спутанность сознания
 - гипотензия
 - угнетение дыхания
 - Кома
 - Смерть - вследствие недостаточности дыхательной функции.

Принципы терапии отравлений ФОС и АХЭ веществами

- Удаление с кожных покровов и слизистых ФОС (промывание 3-5% раствором **натрия гидрокарбоната** или водой).
- **При попадании веществ внутрь** - необходимо промывание желудка, назначение адсорбирующих и слабительных средств, используют клизмы многократно.
- **при попадании в системный кровоток**, ускоряют его выведение с мочой (форсированный диурез, диуретики).
- **Следить за проходимость дыхательных путей** и, если необходимо, проводить интубацию и искусственное дыхание
- Медикаментозная терапия. в/ в - **атропин** в больших дозах (10-20-30 мл суммарно). зависимости от степени интоксикации.
- Специфическая антидотная терапия - применение - **реактиваторов ацетилхолинэстеразы**.

Дипироксим (Dipiroximum)

- **Синонимы:** тримедоксима бромид, тримедоксим.
- Является четвертичным амином
- **Фармакологическое действие:** Реактиватор холинэстеразы. Взаимодействует с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, высвобождая фермент.
- **Показания к применению.** Отравления фосфорорганическими соединениями.
- **Способ применения и дозы.** Подкожно (при необходимости внутривенно) в комплексе с холинолитическими средствами (атропина сульфат и др) в зависимости от тяжести состояния однократно или несколько раз по 1-3 мл 15% раствора, в особо тяжелых случаях до 7-10 мл.
- **Форма выпуска.** Ампулы по 1 мл 15% раствора в упаковке по 10 штук.

Изонитрозин (Izonitrozinum)

(Третичный амин)

- **Фармакологическое действие.** Является реактиватором холинэстеразы, специфическим антидотом при отравлениях фосфорорганическими соединениями.
- **Показания к применению.** Отравления фосфорорганическими соединениями.
- **Способ применения и дозы.** Применяют в сочетании с холинолитическими препаратами. Вводят обычно внутримышечно по 3 мл 4% раствора. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся коматозным состоянием, вводят внутривенно (или внутримышечно) 3 мл 40% раствора, затем повторно через каждые 30-40 минут до прекращения мышечных фибрилляций и прояснения сознания. Общая доза изонитрозина - до 8-10 мл (3-4 г).
- **Форма выпуска.** 40% раствор в ампулах по 3 мл в упаковке по 10 ампул.

M-холинномиметики

Пилокарпина гидрохлорид (Pilocarpini hydrochloridum)

- **Синонимы:** Пилокарпин, Пилокар, Офтанпилокарпин.
- **Фармакологическое действие.** Стимулирует периферические М-холинореактивные структуры.
- **Показания к применению.** В офтальмологии как миотическое (сужающее зрачок) средство для понижения внутриглазного давления, а также при тромбозе центральной вены сетчатки, острой непроходимости артерии, атрофии зрительного нерва. Пилокарпин применяют для прекращения мидриатического действия атропина.
- **Способ применения и дозы.** Обычно применяют 1 и 2% водный раствор пилокарпина 2-4 раза в день. Перед сном 1-2% пилокарпиновую мазь. Есть лекарственные формы в виде пленок.
- **Побочное действие.** Редко - головная боль, при длительном применении - фолликулярный конъюнктивит.
- **Форма выпуска.** Порошок; 1 и 2% раствор во флаконах по 5 и 10 мл; 1% раствор в тубиках-капельницах. Пленки по 2.7 мг №30.

Ацеклидин (Aceclidinum)

- **Синонимы:** Глаукостат, Глаудин, Глаунорм
- **Фармакологическое действие:** Активное холиномиметическое средство, преимущественно оказывающее влияние на м-холинорецепторы. Особенность препарата - сильное миотическое (сужающее зрачок) действие.
- **Показания к применению:** Для устранения постоперационной атонии (потери тонуса) ЖКТ и мочевого пузыря; в офтальмологии для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления при глаукоме (повышенном внутриглазном давлении).
- **Способ применения и дозы.** Подкожно по 1-2 мл 0.2% раствора. Высшая разовая доза - 0.004 г, суточная - 0.012 г. В офтальмологии применяют 3% и 5% глазную мазь.
- **Побочное действие.** Возможны слюнотечение, потливость, понос.
- **Противопоказания.** Стенокардия, атеросклероз, бронхиальная астма, эпилепсия, гиперкинезы, беременность
- **Форма выпуска.** Ампулы по 1 мл 0.2% раствора в упаковке по 10 штук; мазь 3% и 5% по 20 г.

Н-холиномиметики

- **цититон и лобелин**

- лобелин (*Lobelinii hydrochloridum*: амп. 1% по 1 мл).
- цититон (*Cytitonum* амп. по 1 мл, 0, 15% раствор цитизина).
- Особенностью препаратов цититона и лобелина - избирательное возбуждение Н-холинорецепторов каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников, не действуя на остальные Н-холинорецепторы. Рефлекторно возбуждается дыхательный центр, повышается уровень АД.
- Используют цититон и лобелин для стимуляции дыхательного центра при его угнетении. При введении цититона, как средства, рефлекторно возбуждающего центр дыхания, через 3-5 минут возникает возбуждение дыхания и подъем АД на 10-20 мм рт. ст., в течение 15-20 минут.
- Лобелин действует слабее
- Применяются для возбуждения дыхательного центра при сохраненной рефлекторной возбудимости (до комы) дыхательного центра при отравлениях угарным газом (СО).
- Используют оба препарата для стимуляции дыхания. Вводят в/в (только, т. к. действие рефлекторное). Кроме того, оба алкалоида используют в качестве основных компонентов препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака (цитизин в таблетках "Табекс", лобелин - в таблетах "Лобесил").