

Тема лекции:
**«Эфферентная иннервация.
Холинергия»**

Эфферентная иннервация

Эфферентная иннервация органов и тканей осуществляется из ЦНС по нисходящим проводящим путям и включает:

- соматическую нервную систему, иннервирующую скелетные мышцы, состоящую из двигательных нервных клеток, тела которых находятся в головном и спинном мозге, а аксоны образуют синапсы с волокнами скелетных мышц;
- вегетативную нервную систему, иннервирующую внутренние органы, кровеносные сосуды, железы и т.д.

Вегетативная нервная система

Состоит из 2 последовательно расположенных нейронов. Тела первых нейронов находятся в ЦНС и заканчиваются в вегетативных ганглиях (скоплениях клеток с синаптическими контактами), поэтому их наз. **преганглионарными**, их аксоны наз. **преганглионарными волокнами**. Аксоны ганглионарных нейронов называются **постганглионарными волокнами**, которые оканчиваются на клетках иннервируемых органов.

Вегетативная нервная система подразделяется на:

- симпатическую нервную систему;
- парасимпатическую нервную систему

Симпатическая нервная система (СНС)

Особенности строения:

- симпатические нервы выходят из грудного (Th) и поясничного (L) отделов спинного мозга;
- ганглии находятся вблизи позвоночника.

Основные эффекты СНС:

- расширение зрачков (мидриаз),
- увеличение силы и частоты сердечных сокращений;
- повышение автоматизма сердца и проводимости импульсов в атриовентрикулярном узле сердца,
- сужение кровеносных сосудов,
- повышение артериального давления

Парасимпатическая нервная система (ПНС)

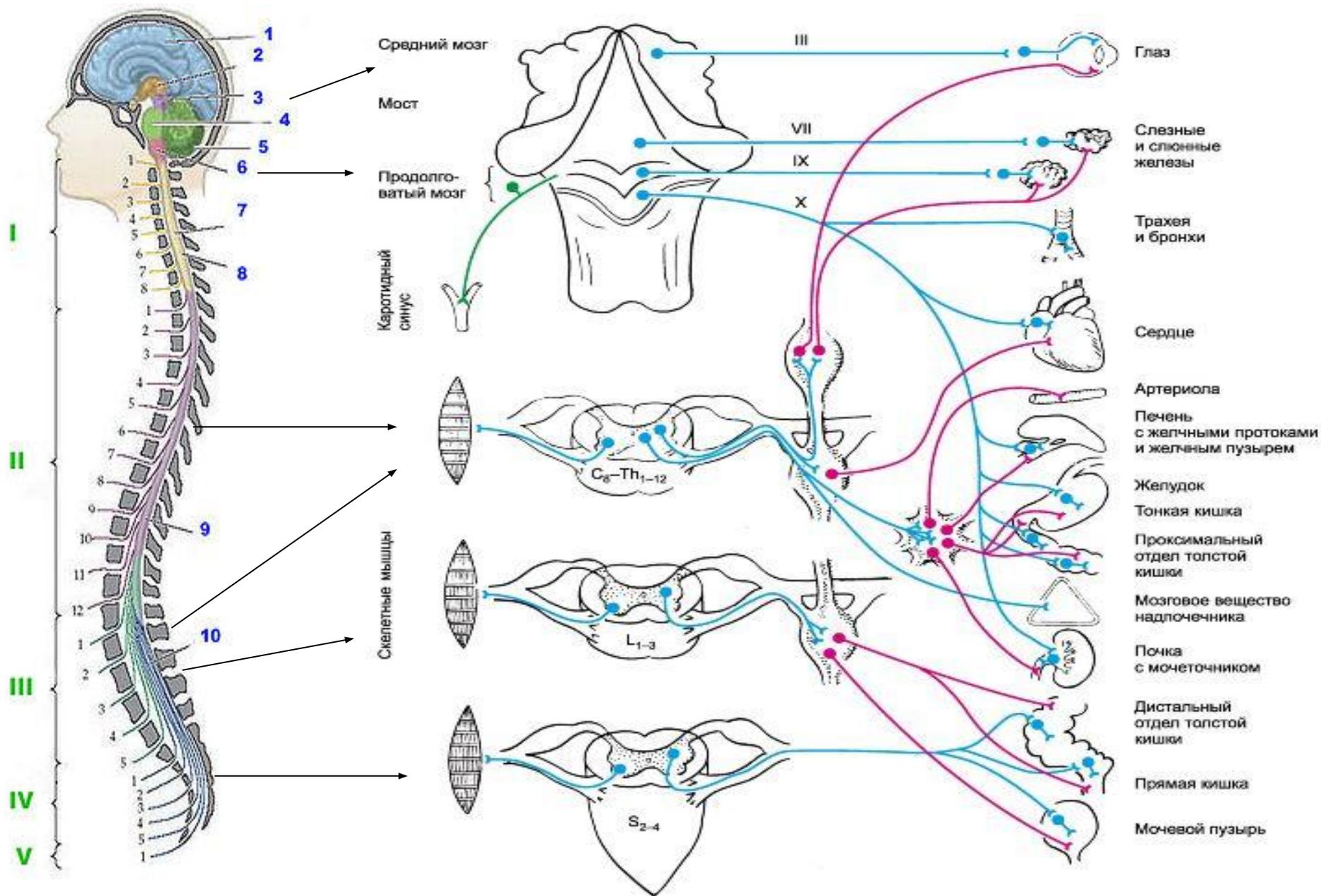
Особенности строения:

- парасимпатические нервы выходят из среднего, продолговатого мозга и крестцового (S) отдела спинного мозга;
- ганглии находятся вблизи иннервируемых органов или в них.

Основные эффекты ПНС:

- сужение зрачков (миоз),
- спазм аккомодации (зрение устанавливается на ближнюю точку видения);
- уменьшение ЧСС и проводимости импульсов в атриовентрикулярном узле сердца,
- повышение тонуса бронхов,
- повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, мочевого пузыря (тонус сфинктеров снижается), миометрия,
- увеличение секреции экзокринных желез.

Вегетативная нервная система



Влияние на эфферентную иннервацию

Вещества, влияющие на эфферентную иннервацию, действуют в области синапсов между нервными волокнами и ганглионарными клетками или эффекторными органами.

Синапсы, в которых передача возбуждения осуществляется ацетилхолином, наз. **холинергическими**.

Синапсы, медиатором которых является норадреналин, наз. **адренергическими**.

Выделяют 2 основных группы веществ, действующих на эфферентную иннервацию:

- средства, влияющие на холинергические синапсы,
- средства, влияющие на адренергические синапсы.

Холинергические синапсы

Локализация холинергических синапсов:

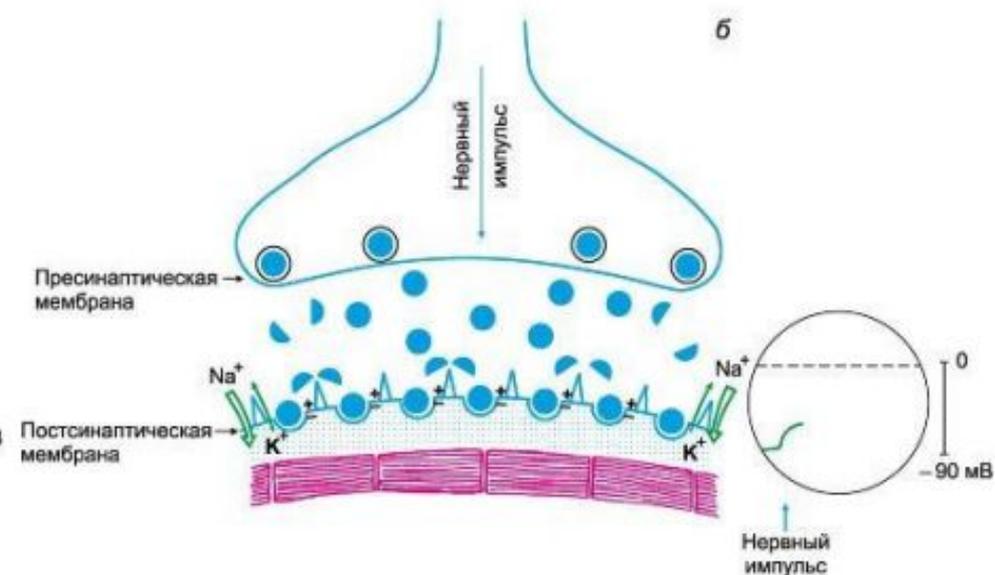
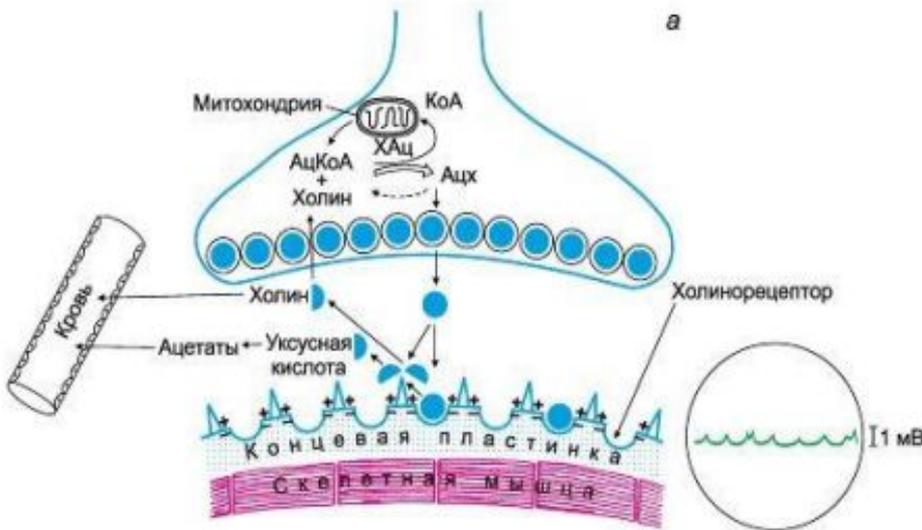
- внутренние органы, получающие парасимпатическую иннервацию;
- все вегетативные ганглии;
- скелетные мышцы;
- мозговой слой надпочечников;
- каротидный синус (синокаротидная зона) находится в стенке общей сонной артерии в месте ее разветвления на наружную и внутреннюю, регулирует глубину и частоту дыхания.

Холинергическая (ХЭ) передача в синапсе

Основные этапы ХЭ передачи представлены на примере нервно-мышечного синапса:

состояние покоя

возбуждение нервным импульсом



* Ацх - ацетилхолин

Холинергические (ХЭ) синапсы

ХЭ синапсы имеют разную чувствительность к веществам:

- ХЭ синапсы, проявляющие большую чувствительность к яду мухомора мускарину, наз. мускариночувствительными (мускариновыми); расположенные в них рецепторы называются М-холинорецепторами;

- ХЭ синапсы, проявляющие большую чувствительность к никотину, наз. никотиночувствительными; расположенные в них рецепторы называются Н-холинорецепторами.

М-холинорецепторы находятся в ЦНС, гладких мышцах внутренних органов, экзокринных железах.

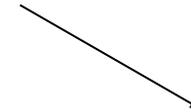
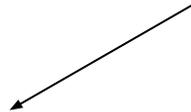
Н-холинорецепторы – во всех ганглиях, в ЦНС, в каротидном синусе, в мозговом слое надпочечников, в скелетных мышцах.

Средства, влияющие на ХЭ синапсы

Средства, усиливающие ХЭ передачу, наз. холиномиметиками.

Средства, угнетающие ХЭ передача, наз. холинолитиками.

Холиномиметики



Прямые холиномиметики:
подобны ацетилхолину,
напрямую стимулируют
ХЭ рецепторы

Непрямые холиномиметики:
увеличивают содержание
ацетилхолина в
синаптической щели

Прямые холиномиметики

1. М-холиномиметики.

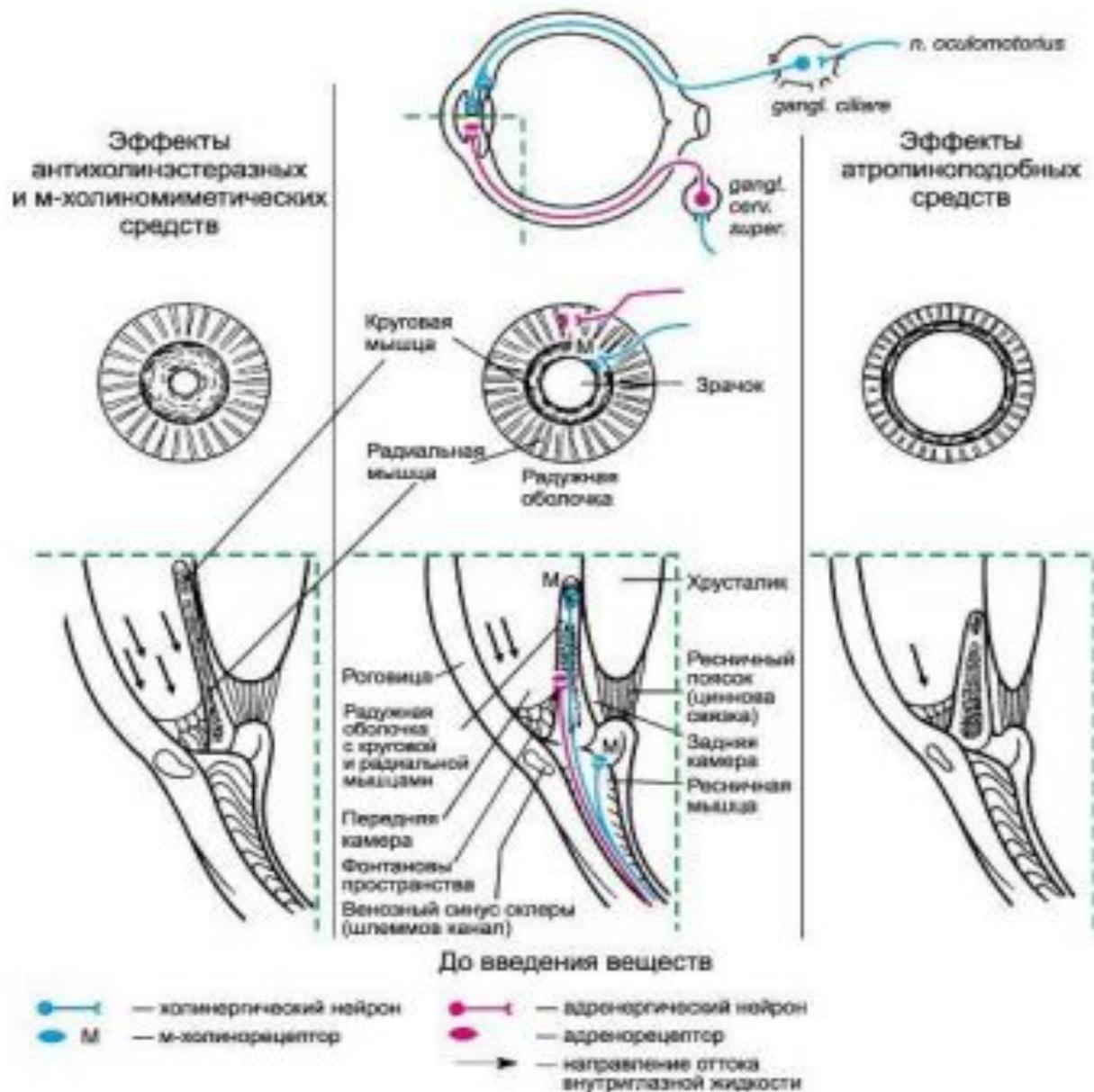
Стимуляция М-холинорецепторов повышает тонус гладких мышц ЖКТ, бронхов, матки, мочевого пузыря, мочеточников, желчного протока; усиление секреции экзокринных желез; угнетение автоматизма и проводимости в сердце; сокращение круговой мышцы глаза, что приводит к снижению внутриглазного давления.

Препараты:

Пилокарпин (*Pilocarpini hydrochloridum*, 1-2 % раствор во флаконах по 5-10 мл) – применяют при открытоугольной глаукоме;

Ацеклидин – назначают местно при открытоугольной глаукоме, системно – при атонии кишечника и мочевого пузыря. Побочные эффекты системного приема: диарея, повышенная саливация, боли в животе, брадикардия, бронхоспазм, спазм аккомодации.

Действие ХЭ препаратов на глаз



Прямые холиномиметики

2. N-холиномиметики.

Стимуляция N-холинорецепторов каротидного синуса и вегетативных ганглиев приводит к рефлекторному повышению активности дыхательного центра и усилению ганглионарной проводимости.

Никотин – алкалоид листьев табака. Быстро всасывается со слизистых оболочек дыхательных путей, вызывает увеличение ЧСС, сужение сосудов, повышение АД (за счет симпатических ганглиев); повышает тонус и моторику кишечника, секрецию экзокринных желез (за счет парасимпатических ганглиев). Быстро проникает через ГЭБ, вызывая в ЦНС высвобождение дофамина и др. возбуждающих аминокислот, что вызывает субъективные приятные ощущения. В небольших дозах стимулирует дыхательный центр, в больших – угнетает вплоть до остановки дыхания, вызывает тремор и судороги. К никотину развивается психическая зависимость.

Прямые холиномиметики

2. N-холиномиметики.

Никотин (продолжение)

для уменьшения выраженности симптома отмены в период отвыкания от курения используют жевательную резинку с никотином (2 и 4 мг), трансдермальную систему с никотином, а также препараты N-холиномиметики цитизин и лобелин.

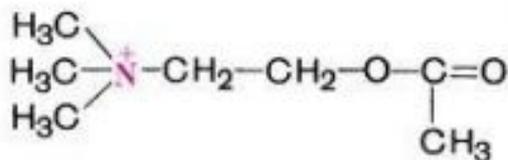
Цитизин (Cytisinum, табл. по 1,5 мг - Табекс; 0,15 % р-р в амп. по 1 мл – Цититон) – таблетки для облегчения отвыкания от курения; раствор препарата вводят внутривенно для рефлекторной стимуляции дыхательного центра при сохранении его рефлекторной возбудимости. Побочные эффекты: тошнота, головная боль, повышение артериального давления.

Прямые холиномиметики

3. М,N-холиномиметики.

Стимулируют М и N-холинорецепторы. К ним относятся ацетилхолин и карбахолин.

Ацетилхолин – при введении экзогенного ацетилхолина в организм он будет действовать преимущественно на периферии, т.к. является четвертичным аммониевым основанием и плохо проникает через ГЭБ.



Ацетилхолин

В организме он оказывается кратковременное действие (несколько мин), т.к. разрушается ферментом – ацетилхолинэстеразой.

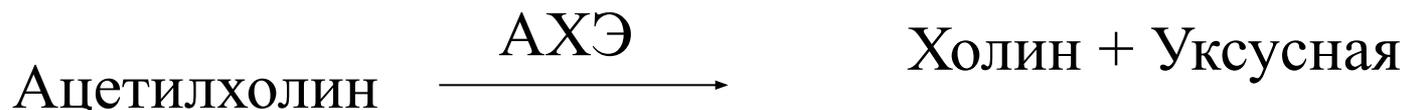
Карбахолин – аналог ацетилхолина, но практически не разрушается ацетилхолинэстеразой, действует 1-1,5 часа.

Непрямые холиномиметики

Ингибиторы холинэстеразы.

Существует два типа холинэстераз:

- ацетилхолинэстераза (АХЭ), находящаяся на постсинаптической мембране и разрушающая ацетилхолин в синаптической щели:



- псевдохолинэстераза - фермент, присутствующий в крови и других тканях организма, который, подобно АХЭ, но значительно медленнее, расщепляет ацетилхолин

Ингибиторы холинэстеразы (антихолинэстеразные препараты) делятся на препараты обратимого и необратимого действия

Непрямые холиномиметики

а) Ингибиторы холинэстеразы обратимого действия.

Связываются с активными центрами фермента холинэстеразы вместо ацетилхолина, что приводит к накоплению медиатора в синаптической щели, следовательно, значительно усиливается и удлиняется его действие. Ингибиторы холинэстеразы обратимого действия связываются с холинэстеразой непрочными связями, которые подвергаются гидролизу в среднем в течение 3-6 ч.

Препараты:

Неостигмин, син. Прозерин (Neostigmini methylsulfas, табл. по 0,015; 0,05 % р-р в амп. по 1 мл) применяется при миастении (аутоиммунное заболевание, проявляется мышечной слабостью и повышенной утомляемостью скелетных мышц), атонии кишечника и мочевого пузыря, в качестве антагониста курареподобных средств; при глаукоме. Побочные эффекты схожи с побочными эффектами М-холиномиметиков.

Непрямые холиномиметики

а) **Ингибиторы холинэстеразы обратимого действия.**

Препараты:

Галантамин (Galantamini hydrobromidum, 0,1, 0,25, 0,5 и 1 % р-р в амп. по 1 мл) назначают при атонии кишечника и мочевого пузыря, при миастении. Обладает раздражающим действием, поэтому не назначается при глаукоме.

Ривастигмин (Rivastigmini hydrotartras, капсулы по 0,5, 1, 1,5, 3, 4, 5, 6 мг) – селективный ингибитор холинэстеразы головного мозга. Применяется при болезни Альцгеймера.

Галантамин и ривастигмин меньшей степени, чем прозерин, ингибируют холинэстеразу периферических тканей, поэтому вызывают меньше побочных эффектов.

Непрямые холиномиметики

б) Ингибиторы холинэстеразы необратимого действия.

К ним относятся фосфорорганические соединения (ФОС), ингибирующие холинэстеразу за счет образования очень прочных связей, которые очень медленно гидролизуются (в течение сотен часов). Поэтому ФОС ингибируют фермент почти необратимо.

В медицинской практике используют редко, местно, из-за высокой токсичности.

Армин – глазные капли при глаукоме.

Отравление ФОС

При острых отравлениях ФОС наблюдается миоз, потливость, повышенная саливация, спазм бронхов, повышенная секреция бронхиальных желез, что проявляется ощущением удушья; брадикардия, сменяющаяся тахикардией; понижение АД, рвота, спастические боли в животе, диарея, психомоторное возбуждение.

Помощь при отравлении

При попадании ФОС на кожу и слизистые необходимо их обработать 5-6 % раствором гидрокарбоната натрия; при приеме ФОС внутрь – промыть желудок, принять сорбенты и слабительные средства.

Для устранения стимуляции М-холинорецепторов применяют М-холинолитики и реактиваторы холинэстеразы – вещества, восстанавливающие активность фермента (дипироксим, изонитрозин)

Непрямые холиномиметики

Стимуляторы высвобождения ацетилхолина.

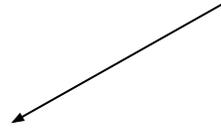
Усиливают высвобождение эндогенного ацетилхолина из нервных окончаний мезентериального сплетения, что увеличивает моторику ЖКТ.

Препараты:

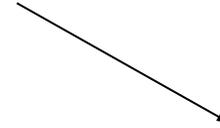
Цизаприд, церулетид – применяют при парезе желудка и кишечника разной этиологии, хроническом запоре, диспептических явлениях. Побочное действие – диарея, боль в животе, брадикардия.

Холинолитики

Холинолитики



Преимущественно
периферического действия



Преимущественно
центрального действия

Препараты центрального действия:

1. Преимущественно действующие на N-холинорецепторы:
циклодол, применяется для лечения болезни Паркинсона.
2. Преимущественно действующие на M-холинорецепторы:
амизил, применяемый в качестве транквилизатора.

Холинолитики периферического действия

М-холинолитики

1. **Неселективные М-холинолитики.** Блокируют все М-холинорецепторы, что приводит к снижению тонуса гладких мышц ЖКТ, мочевого пузыря, мочеточников, матки, бронхов, уменьшают секрецию экзокринных желез, вызывают повышение автоматизма и проводимости в сердце.

Препараты:

Атропин (Atropini sulfas, табл. 0,5 мг, 0,1 % р-р в амп. по 1 мл);

Скополамин (Scopolamini hydrobromidum, 0,05 % р-р в амп. по 1 мл)

Применяются при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, печеночной, почечной и кишечной коликах, брадиаритрии, при отравлении ФОС.

Побочные эффекты: мидриаз и паралич аккомодации, возбуждение, головокружение, тахикардия, запор, сухость во рту.

Холинолитики периферического действия

М-холинолитики

2. Селективные М-холинолитики.

Пирензепин (Pirenzepinum, табл. 25 и 50 мг) – блокирует M_1 -холинорецепторы в желудке, снижая образование и выделение соляной кислоты. Применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Побочные эффекты: сухость во рту.

Ипратропиум (Ipratropii bromidum, аэрозоль для ингаляций) – блокирует M_3 -холинорецепторы бронхов и бронхиальных желез, оказывая выраженное бронхорасширяющее действие и уменьшение секреции желез. Применяется при обструктивных заболеваниях бронхов, вкл. бронхиальную астму. Является четвертичным аммониевым основанием, поэтому мало всасывается со слизистой оболочки дыхательных путей в кровь. Побочные эффекты: сухость во рту, повышение вязкости мокроты.

Холинолитики периферического действия

Н-холинолитики

1. **Ганглиоблокаторы.** Блокируют N-холинорецепторы ганглиев симпатической и парасимпатической системы, N-холинорецепторы каротидного синуса и мозгового вещества надпочечников, что приводит к снижению артериального и венозного давления, тахикардии, понижению тонуса гладких мышц ЖКТ и мочевого пузыря, угнетению секреции экзокринных желез.

В медицинской практике применяется гипотензивное действие ганглиоблокаторов. Они применяются для купирования гипертонических кризов, при отеке легкого на фоне повышенного АД, при спазме периферических сосудов, для управляемой гипотонии в хирургии.

Холинолитики периферического действия

N-холинолитики

1. Ганглиоблокаторы.

Препараты:

- длительного действия (6-12 ч):

Бензогексоний (Benzohexonium, 2,5 % р-р в амп. по 1 мл);

- средней длительности действия (2-2,5 ч):

Пентамин (Pentaminum, 5 % р-р в амп. по 1 и 2 мл);

- короткого действия (10-20 мин):

Гигроний (Hygronium, порошок во флаконах по 100 мг)

Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия (резкое снижение АД при смене горизонтального положения на вертикальное), тахикардия, сухость во рту, снижение моторики кишечника и мочевого пузыря, паралич аккомодации.

Холинолитики периферического действия

N-холинолитики

2. Миорелаксанты (курареподобные средства). Вызывают миорелаксацию (расслабление скелетных мышц) вследствие блокады передачи нервных импульсов с двигательных нервов на мышцы. Поэтому их еще называют миорелаксантами периферического действия. В зависимости от особенностей механизма действия подразделяются:

а) Миорелаксанты антидеполяризующего действия.

Блокируют N-холинорецепторов концевой пластины скелетных мышц и препятствуют их взаимодействию с ацетилхолином, в результате не происходит деполяризации мембран мышечных волокон, мышцы не сокращаются. Это состояние наз. **нервно-мышечный блок**. Но при повышении концентрации ацетилхолина в синаптической щели он конкурентно вытесняет миорелаксант, происходит восстановление нервно-мышечной передачи.

Холинолитики периферического действия

N-холинолитики

2. Миорелаксанты (курареподобные средства).

а) **Миорелаксанты антидеполяризующего действия.** Применяют при хирургических вмешательствах и диагностических мероприятиях.

Препараты:

Пипекурония бромид (*Pipecuronii bromidum*, порошок по 4 мг в амп.)

Антракурия бесилат (*Antracurii besilas*, 1 % р-р в амп. по 2,5 и 5 мл)

Побочное действие: нервно-мышечный блок; из-за способности высвободить гистамин может развиваться гипотензия, бронхоспазм, покраснение кожи и другие аллергические реакции.

Холинолитики периферического действия

2. Миорелаксанты (курареподобные средства).

а) Миорелаксанты деполяризующего действия.

Дитилин (Dithylinum, 0,1 % р-р в амп. по 5 мл) – подобно ацетилхолину, взаимодействует с N-холинорецепторами концевой пластинки скелетных мышц, вызывая деполяризацию постсинаптической мембраны, в результате чего нервные волокна сокращаются. Дитилин устойчив к действию АХЭ, не разрушается в синаптической щели, вызывает стойкую деполяризацию мышц, что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи и расслаблению скелетных мышц. При этом ацетилхолин усиливает деполяризацию мембраны и нервно-мышечный блок.

Применяется при кратковременных операциях (при внутривенном введении действует до 10 мин, т.к. разрушается псевдохолинэстеразой крови).

Побочные действия: послеоперационная мышечная боль, угнетение дыхания, повышение артериального и внутричерепного давления, аритмии, гиперкапния.

Схема действия периферических холинолитиков

