

Вегетотропные средства

Лекция №4

Холинергические средства

«Вегетотропные средства» – вещества, влияющие на функции вегетативной нервной системы

- Органы, получающие вегетативную иннервацию, обладают физиологической активностью и нервное воздействие только усиливает или ослабляет изначальную их функцию.
- Фармакологическое воздействие способствует имитации реакций, которые можно получить при стимуляции того или иного отдела вегетативной нервной системы.
- Поэтому не только фармакологические свойства вегетотропных средств, но и их побочные и токсические эффекты предопределены функциями вегетативной нервной системы.
- Все это обязывает четко знать анатомо-физиологические особенности различных отделов вегетативной нервной системы, классификации фармакологических средств, влияющих на различные отделы вегетативной нервной системы, механизмы действия этих препаратов, а также побочные и токсические эффекты.

Анатомические особенности вегетативной нервной системы.

Вегетативная нервная система состоит из двух отделов: симпатической и парасимпатической. В обоих отделах нервный импульс передается от вегетативных центров к периферии посредством двух нейронов.

Первый из которых находится в ЦНС. Второй - в вегетативном ганглии.

- Нервные центры **симпатической нервной системы** имеют тораколюмбальную локализацию. Нейроны этих центров расположены в боковых рогах серого вещества в спинном мозге на протяжении от верхнего грудного до 4-5 поясничного сегментов (Th 1-L5).
- Преганглионарные проводники симпатической нервной системы покидают спинной мозг и входят в ганглии.
- Второй нейрон (постганглионарный) находится в симпатическом вегетативном ганглии, имеющем превертебральную локализацию. В связи с этим аксон преганглионарного нейрона симпатической нервной системы – короткий, а постганглионарный – длинный (протягивается до эффекторной ткани иннервируемого органа).

Преганглионарные нейроны парасимпатической нервной системы имеют краниосакральную локализацию.

- Краниальные нейроны находятся в ядрах черепно-мозговых нервов (3, 7, 9, 10 пар).
- Спинномозговая часть нейронов находится в боковых рогах трех сегментов крестцового отдела.
- Аксоны этих нейронов иннервируют органы брюшной полости.
- Вегетативные ганглии парасимпатической нервной системы находятся вблизи иннервируемого органа или в органе (интрамуральная локализация). Поэтому аксон преганглионарного нейрона – длинный, а постганглионарного – короткий.

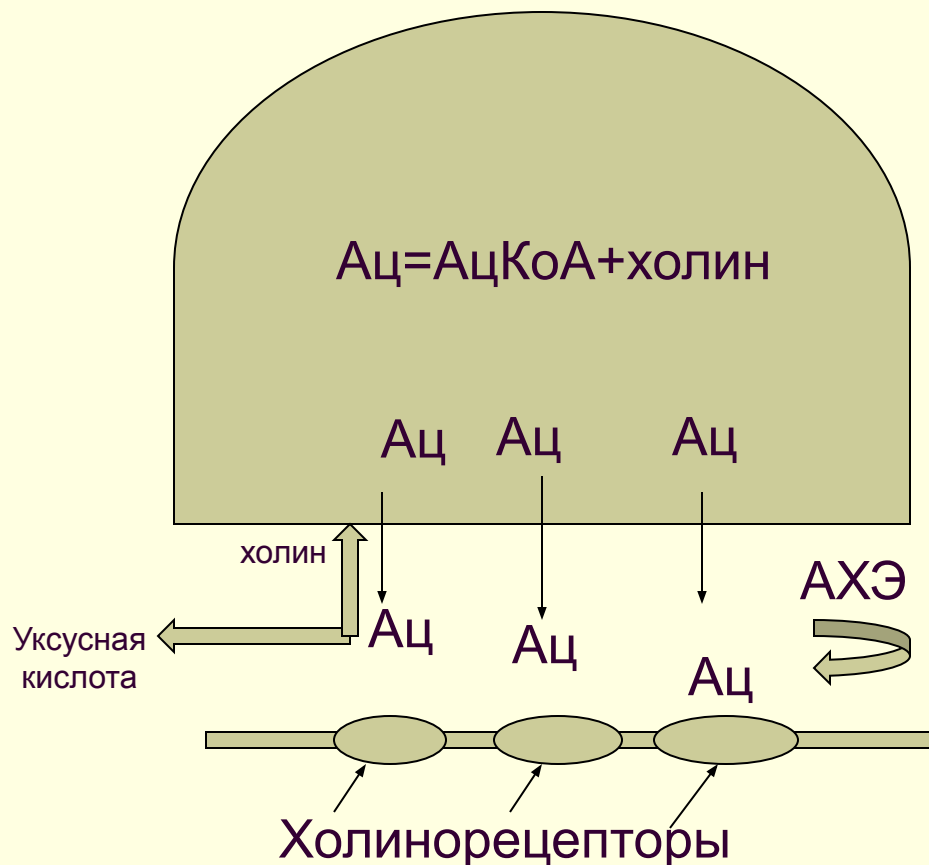
Анатомические отличия отделов вегетативной н.с.

Отдел н.с.	Симпатическая	Парасимпатическая
Локализация преганглионарных нейронов	Тораколюмбальная локализация: Th 1-L5	Краниосакральная локализация: в ядрах 3, 7, 9, 10 пар черепно-мозговых нервов и S1-3
Локализация вегетативных ганглиев	Паравертебральная	Интрамуральная
Аксон 1 нейрона	Короткий.	Длинный
Аксон 2 нейрона	Длинный	Короткий.

Физиологические особенности вегетативной нервной системы.

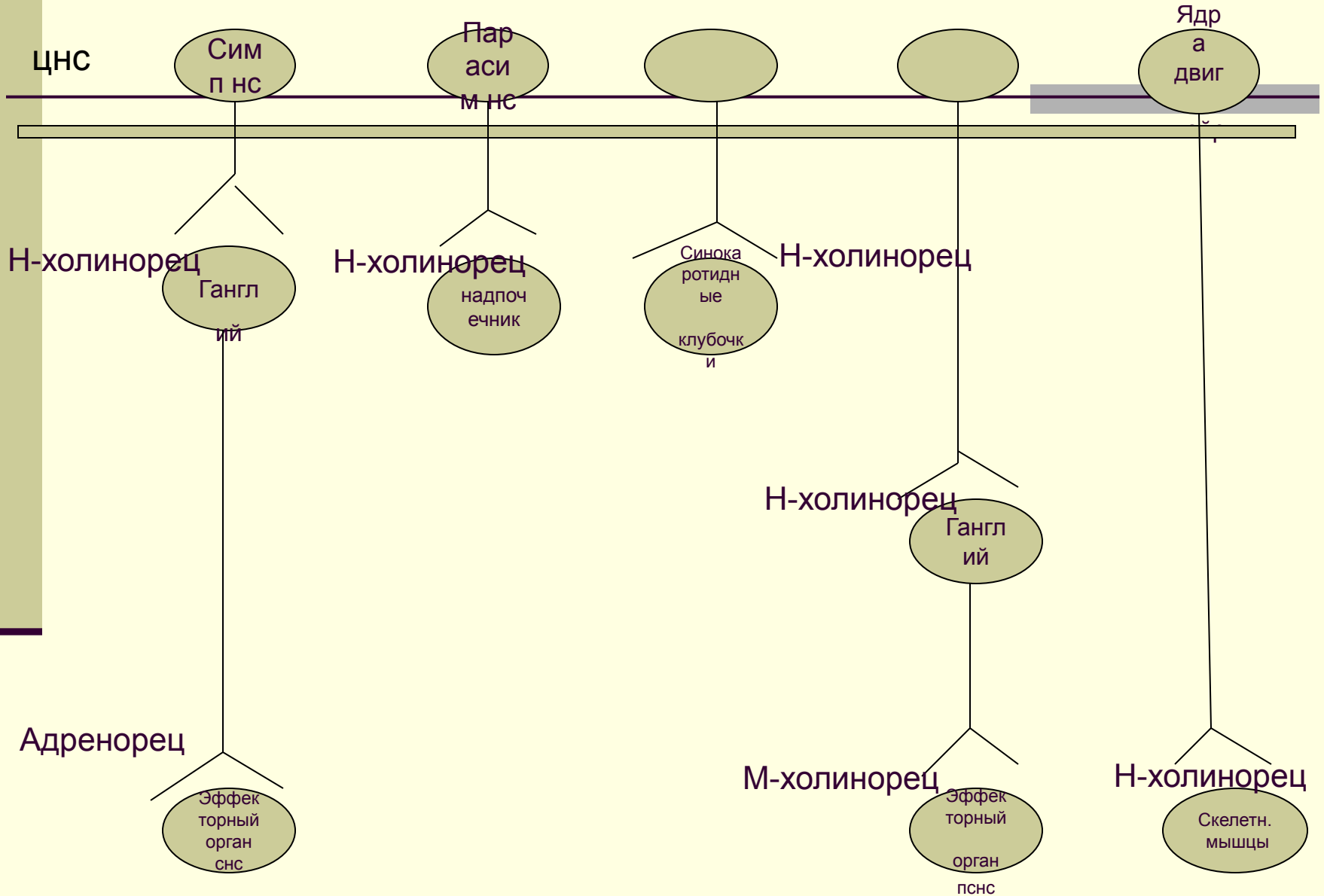
- Парасимпатическая нервная система выполняет трофические функции.
- Симпатическая нервная система выполняет функции адаптации организма к стрессу, а также некоторые трофические функции.
- Поскольку большинство эффектов симпатического и парасимпатического отделов являются противоположными их взаимоотношения характеризуются иногда как антагонистические. Вместе с тем, существующие взаимосвязи между высшими вегетативными центрами и даже на уровне постганглионарных синапсов в тканях, получающих двойную иннервацию

Холинергические средства – это группа лекарственных средств, обладающие способностью влиять на холинорецепторы в синапсах эфферентной иннервации. В холинергических синапсах передача возбуждения осуществляется медиатором ацетилхолином. Ацетилхолин образуется из холина и ацетилхоэнзима А в цитоплазме окончаний холинергических нервов



Холинорецепторы, возбуждаемые ацетилхолином, обладают неодинаковой чувствительностью к некоторым фармакологическим средствам. На этом основано выделение так называемых: 1) мускариночувствительных и 2) никотиночувствительных холинорецепторов, то есть М- и Н -холинорецепторы

Локализация и функции рецепторов холинергического синапсов.



Холинергические синапсы локализованы в вегетативных ганглиях как симпатической, так и парасимпатической нервной систем. В этих синапсах импульсы передаются на Н-холинорецепторы постсинаптической мембраны постганглионарного нейрона.

- *Н- холинорецепторы* имеют еще ряд локализаций:
- -холинорецепторы мозгового вещества надпочечников, стимуляция которых приводит к выбросу в кровь эндогенного адреналина;
- -холинорецепторы синокаротидной зоны, стимуляция которых приводит к рефлекторному возбуждению дыхательного центра;
- -у окончания двигательных нейронов находятся Н-холинорецепторы скелетной мускулатуры, чья стимуляция приводит к повышению тонуса скелетной мускулатуры;
- -холинорецепторы ЦНС (в ядрах двигательных нейронов, в продолговатом мозге и др.)

Посредством холинергических синапсов передается возбуждение на М-холинорецепторы эффекторной ткани от окончаний постганглионарных нейронов парасимпатической нервной системы. Таким образом все органы, иннервируемые парасимпатической нервной системой, имеют

М-холинорецепторы:

- все гладкомышечные органы (стимуляция приводит к повышению тонуса этих органов)
- все железы внешней секреции (стимуляция приводит к повышению секреции)
- проводящая система сердца имеет вагусную иннервацию (стимуляция приводит к брадикардии)
- в органе зрения, иннервируемом глазодвигательным нервом, имеется 2 локализации М-холинорецепторов: 1) В круговой мышце глаза, повышение тонуса которой приводит к сужению зрачка и снижению внутриглазного давления; 2) в ресничной мышце, сокращение которой приводит к спазму аккомодации
- в ЦНС (во всех отделах).

Классификация холинергических средств

- I. М-, Н-холиномиметические средства: ацетилхолин, карбохолин
- II. М-холиномиметические средства (антихолинэстеразные средства, АХЭ)
 - а) обратимого действия: прозерин, галантамин, физостигмин, оксазил, эдрофоний, пиридостигмин
 - б) необратимого действия: фосфакол, армин
- - инсектициды (хлорофос, карбофос, дихлофос)
- - фунгициды (пестициды, дефолианты)
- - боевые отравляющие вещества (зарин, заман, табун)
- III. М-холиномиметики: пилокарпин, ацеклидин, мускарин
- IV. М-холиноблокаторы (препараты группы атропина)
 - а) неселективные: атропин, скополамин, платифиллин, метацин
 - б) селективные (M1 - холиноблокаторы): пирензипин (гастроцепин)
- V. Н-холиномиметики: цититон, лобелин, никотин
- VI. Н-холиноблокаторы
 - а) ганглиоблокаторы: бензогексоний, пирилен, гигроний, арфонад, пентамин
 - б) миорелаксанты: тубокурарин, панкуроний, анатруксоний, дитилин

М-, Н-холиномиметики: Ацетилхолин (синтетические аналоги – Карбохолин, метахолин)

В качестве лекарственного средства ацетилхолин практически не применяют, так как он действует резко, быстро, практически молниеносно, очень коротковременно (минуты).

При приеме внутрь неэффективен, так как гидролизуется ферментом ацетилхолинэстеразой.

В виде хлорида ацетилхолин используют в экспериментальной физиологии и фармакологии.

■ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА

- Взаимодействуя с холинорецепторами и изменяя их конформацию, ацетилхолин изменяет проницаемость постсинаптической мембраны.
- При возбуждающем эффекте ацетилхолина ионы Na проникают внутрь клетки, приводя к деполяризации постсинаптической мембраны
- . Это проявляется локальным синаптическим потенциалом, который достигнув определенной величины, генерирует потенциал действия.
- Местное возбуждение, ограниченное синаптической областью, распространяется по всей мембране клетки

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АЦЕТИЛХОЛИНА

- При системном действии ацетилхолина (в/в введение недопустимо, так как резко понижается АД) преобладают ***M-холиномиметические эффекты***: брадикардия, расширение сосудов, повышение тонуса и сократительной активности мышц бронхов, ЖКТ.
- Стимулирующее влияние ацетилхолина на ***H-холинорецепторы*** вегетативных ганглиев также имеет место, но оно маскируется M-холиномиметическим действием. Ацетилхолин вызывает стимулирующий эффект и на H-холинорецепторы скелетных мышц

Антихолинэстеразные средства (АХЭ)

прозерин, галантамин, физостигмин, оксазил, эдрофоний, пиридостигмин, фосфакол, армин

- МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. АХЭ ингибирует, блокирует ацетилхолинэстеразу.
- Ингибирование фермента сопровождается накоплением медиатора ацетилхолина в области синапса, то есть в области холинорецепторов.
- Под влиянием АХЭ замедляется скорость разрушения ацетилхолина, который и проявляет более длительное действие на М- и Н-холинорецепторы.
- Таким образом, эти препараты действуют аналогично М, Н-холиномиметикам, но эффект антихолинэстеразных средств опосредован через эндогенный (собственный) ацетилхолин.
- АХЭ обладают также некоторым и прямым возбуждающим действием на М- и Н-холинорецепторы.

Исходя из стойкости взаимодействия антихолинэстеразных препаратов с ацетилхолинэстеразой, их подразделяют на 2 группы:

- 1) АХЭ средства обратимого действия. Их действие длится 2-10 часов.
- К ним относятся: физостигмин, прозерин, галантамин и другие.
- 2) АХЭ средства необратимого типа действия. Эти средства очень мощно связываются с ацетилхолинэстеразой на много дней, даже месяцев.
- К ним относятся: армин, фосфакол и другие антихолинэстеразные средства из группы фосфорорганических соединений (инсектициды, фунгициды, гербициды, БОВ).

ПРИЗНАКИ ОТРАВЛЕНИЯ ФОС И АХЭ ВЕЩЕСТВАМИ:

Эффекты связаны с возбуждением **М-холинорецепторов** (мускариновые эффекты) соответствуют клинике при отравлении грибами (мухоморами), содержащими мускарин:

- 1) спазм зрачка (миоз);
- 2) сильнейший спазм ЖКТ (тенезмы, боли в животе, диарея, рвота, тошнота);
- 3) тяжелый спазм бронхов, удушье;
- 4) гиперсекреция всех желез (слюноотечение, отек легких - булькание, хрипы, чувство стеснения за грудиной, одышка);
- 5) кожа мокрая, холодная, липкая.

Никотиновые эффекты проявляются судорогами, подергиваниями мышечных волокон, сокращениями отдельных групп мышц, общей слабостью и параличом вследствие деполяризации. Со стороны сердца может отмечаться как тахикардия, так и (чаще) брадикардия.

Центральные эффекты: головокружение, возбуждение, спутанность сознания, гипотензия, угнетение дыхания, кома. Смерть обычно наступает вследствие недостаточности дыхательной функции.

- **Побочные эффекты АХЭ:** При передозировке или повышенной чувствительности могут быть такие нежелательные реакции как усиление тонуса кишечника (вплоть до поноса), брадикардия, бронхоспазм (особенно у лиц, склонных к этому).
- **Противопоказания:** эпилепсия, гиперкинезия, бронхиальная астма, стенокардия, атеросклероз, у больных с нарушением глотания и дыхания.
- Выбор препаратов АХЭ средств определяется их активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, наличием раздражающих свойств, токсичностью.

ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФОС И АХЭ

- **Удалить ФОС с места введения.** С кожных покровов и слизистых ФОС следует смыть 3-5% раствором НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА или просто водою с мылом.

- При интоксикации вследствие попадания веществ внутрь, необходимо промывание желудка, назначение адсорбирующих и слабительных средств, используют высокие сифонные клизмы.

- Если ФОС попало в кровь, ускоряют его выведение с мочой (форсированный диурез). Эффективно применение ГЕМОСОРБЦИИ, гемодиализа и перитонеального диализа.

Медикаментозная терапия (антидоты)

- ***М-холиноблокаторы:*** в/в ввести АТРОПИН в больших дозах (10-20-30 мл суммарно) в зависимости от степени интоксикации. При этом частота пульса не должна превышать 120 ударов в 1 минуту.

- ***Реактиваторы ацетилхолинэстеразы:*** ДИПИРОКСИМ - четвертичный амин, а также ИЗОНИТРОЗИН - третичный амин; (ампр., 15% - 1 мл). Дипироксим назначают парентерально (по 1-3 мл п/к и только в особо тяжелых случаях в/в).

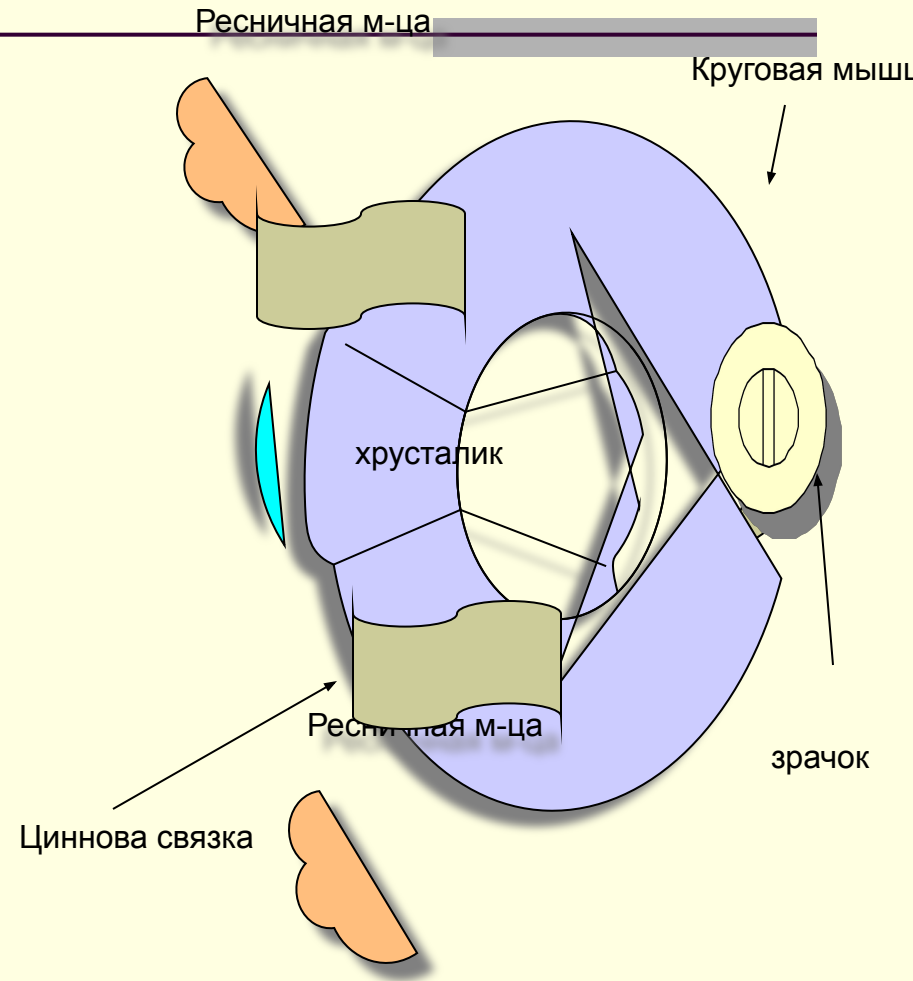
Исходя из стойкости взаимодействия антихолинэстеразных препаратов с ацетилхолинэстеразой, их подразделяют на 2 группы:

- 1) АХЭ средства обратимого действия. Их действие длится 2-10 часов.
- К ним относятся: физостигмин, прозерин, галантамин и другие.
- 2) АХЭ средства необратимого типа действия. Эти средства очень мощно связываются с ацетилхолинэстеразой на много дней, даже месяцев.
- К ним относятся: армин, фосфакол и другие антихолинэстеразные средства из группы фосфорорганических соединений (инсектициды, фунгициды, гербициды, БОВ).

Эффекты АХЭ, связанные с воздействием на

М-холинорецепторы:

- а) суживают зрачок (миоз), что связано с опосредованным возбуждением М-холинорецепторов круговой мышцы радужки (*m. sphincter pupillae*) и сокращением этой мышцы;
- б) снижают внутриглазное давление, что является результатом миоза. Радужка при этом становится тоньше, в большей степени раскрываются углы передней камеры глаза и в связи с этим улучшается отток (реабсорбция) внутриглазной жидкости через Фонтановы пространства и Шлеммов канал.
- в) вызывают спазм аккомодации (приспособления). В этом случае, средства опосредованно стимулируют М-холинорецепторы ресничной мышцы (*m. ciliaris*), имеющей только холинергическую иннервацию. Сокращение указанной мышцы расслабляют Циннову связку и, соответственно, увеличивает кривизну хрусталика. Хрусталик становится более выпуклым, а глаз устанавливается на ближнюю точку видения (вдаль плохо видит).
- г) усиливают тонус всех гладкомышечных органов (ЖКТ, бронхи, мочевыводящие, желчевыводящие пути)
- д) усиливают секреторную активность желез внешней секреции (слюнных, бронхиальных, кишечника, потовых)
- е) **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА.** Снижают частоту сокращений сердца и обладают тенденцией к снижению АД.



ЭФФЕКТЫ АХЭ ПРИ ДЕЙСТВИИ НА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (НИКОТИНОПОДОБНЫЕ ЭФФЕКТЫ):

- Облегчение нервно-мышечной передачи и передачи возбуждения в вегетативных ганглиях Результат: значительное повышение силы сокращения скелетных мышц

Показания к применению АХЭ, связанные с М-рецепторами:

при открытоугольной форме глаукомы (0, 5% р-р 1-2 капли 1- 4 раза в день);
для устранения послеоперационных атонии кишечника и мочевого пузыря.

Показания к применению АХЭ, связанные с Н-рецепторами:

- Миастения. *Myasthenia gravis* - нервно мышечное заболевание с двумя характерными, протекающими параллельно процессами:
- а) поражение мышечной ткани по типу полимиозита (аутоиммунные нарушения);
- б) поражение синаптической проводимости, синаптический блок (синтез Ацетилхолина меньше, затруднение его освобождения, недостаточная чувствительность рецепторов). Клиника: мышечная слабость и резкая утомляемость.
- В неврологической практике при параличах, парезах, возникающих после механических травм, после перенесенного полиомиелита (остаточные явления), энцефалита, неврита зрительного нерва, при невритах.
- При отравлениях ганглиоблокаторами.
- При передозировке миорелаксантов (мышечная слабость, угнетение дыхания) антидеполяризующего действия (в/в до 10-12 мл 0, 05% р-ра) например d-тубокурарином.