

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ
ИННЕРВАЦИЮ**

Вещества, влияющие на периферическую НС

Вещества, влияющие на афферентную иннервацию

Средства для местной анестезии

Обволакивающие

Адсорбирующие

Вяжущие

Раздражающие

Вещества, влияющие на эфферентную иннервацию

Холинергические средства

Адренергические средства

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

- Существует.
- вегетативная нервная система- отдельная часть нервной системы, которая управляет многими непроизвольными функциями организма и которая не контролируется нашим сознанием

Под контролем этой системы находится:

1. активность различных желез
2. сокращение гладких мышц
3. сокращение сердца
4. координация работы внутренних органов и многие другие функции.

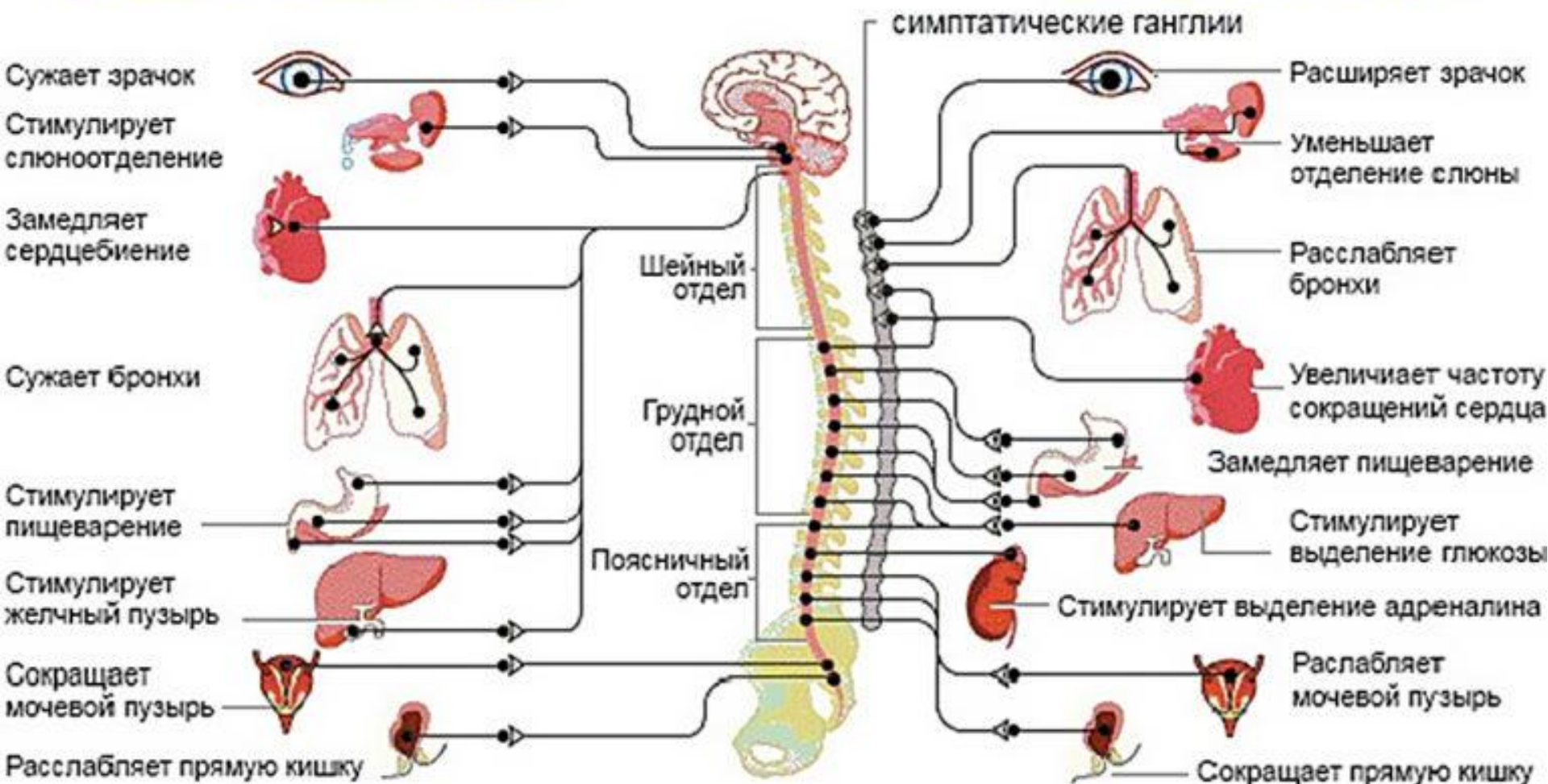
СТРОЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НС

- Вегетативная нервная система состоит из *симпатического и парасимпатического* отделов.
- Функции их, как правило, противоположны. Если нервы симпатического отдела стимулируют какую-то реакцию, то нервы парасимпатического ее подавляют.
- Эти процессы разнонаправленного воздействия друг на друга в конечном итоге взаимно уравновешивают друг друга, в результате функция органа или системы поддерживается на соответствующем уровне.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Парасимпатический отдел

Симпатический отдел



СТРОЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НС

- Возбуждение симпатических нервов вызывает:
 - расширение сосудов головного мозга, скелетных мышц
 - Сужение сосудов кожи, сосудов внутренних органов;
 - расширение зрачка;
 - снижение выделительной функции слюнных желез;
 - расширение бронхов;
 - ускорение и усиление сердечных сокращений;
 - ослабление моторики желудка и кишечника;
 - расслабление мочевого пузыря
- Возбуждение парасимпатических нервов вызывает реакции, обратные по своей направленности

Орган	Симпатические нервы		Парасимпатические нервы	
Глаз радужка (зрачок) цилиарное тело секреция водянистой влаги	<input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₁	мидриаз <input type="checkbox"/> секреции влаги <input type="checkbox"/> секреции влаги	M ₃ M ₃ M ₃	миоз циклоспазм <input type="checkbox"/> отток влаги
Миокард проводящий рабочий	<input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> автоматизм, возбудимость, проводимость <input type="checkbox"/> сократимость	M ₂	<input type="checkbox"/> автоматизм, возбудимость, проводимость
Сосуды кожные, висцеральные скелетных мышц эндотелий	<input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₂ M ₂	констрикция дильтация дильтация	M ₃	синтез NO, дильтация
Бронхиолы	<input type="checkbox"/> ₂	расслабление	M ₃	сокращение
Желудочно-кишечный тракт гладкие мышцы сфинктеры секреция желез	<input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₁	расслабление сокращение	M ₃ M ₃ M ₁ M ₃	сокращение расслабление повышение
Мочеполовая система гладкие мышцы сфинктеры сосуды почек гениталии мужчин	<input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₁ D ₁ D ₅ <input type="checkbox"/>	расслабление сокращение вазодильтация эякуляция	M ₃ M ₃ M ₃	сокращение расслабление эрекция, за счет NO
Кожа / потовые железы терморегуляторные апокриновые	M ₃ <input type="checkbox"/>	активация активация		
Метаболические функции печень жировая ткань ЮГА <input type="checkbox"/> -клетки	<input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₂	гликогенолиз липолиз секреция ренина <input type="checkbox"/> секреции инсулина <input type="checkbox"/> секреции инсулина		
Миометрий	<input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂	сокращение расслабление	M ₃	сокращение

- Так же как и центральная нервная система, вегетативная система имеет чувствительные (*афферентные*) окончания (входы), обеспечивающие возникновение ощущений, и исполнительные (*двигательные, или эфферентные*) окончания, которые передают из центра модифицирующие воздействия к исполнительному органу.

Синапс - локализация, строение, функции

- Передача нервных импульсов, возникающих в клетках нервной системы (**нейронах**) происходит с нейрона на нейрон или с нейрона на клетки исполнительных (эффекторных) органов.
- Места взаимодействия двух нервных клеток или нервной и клетки исполнительного органа называются **СИНАПСОМ** (synapsis; греч. – соприкосновение или соединение).

Синапс - локализация, строение, функции

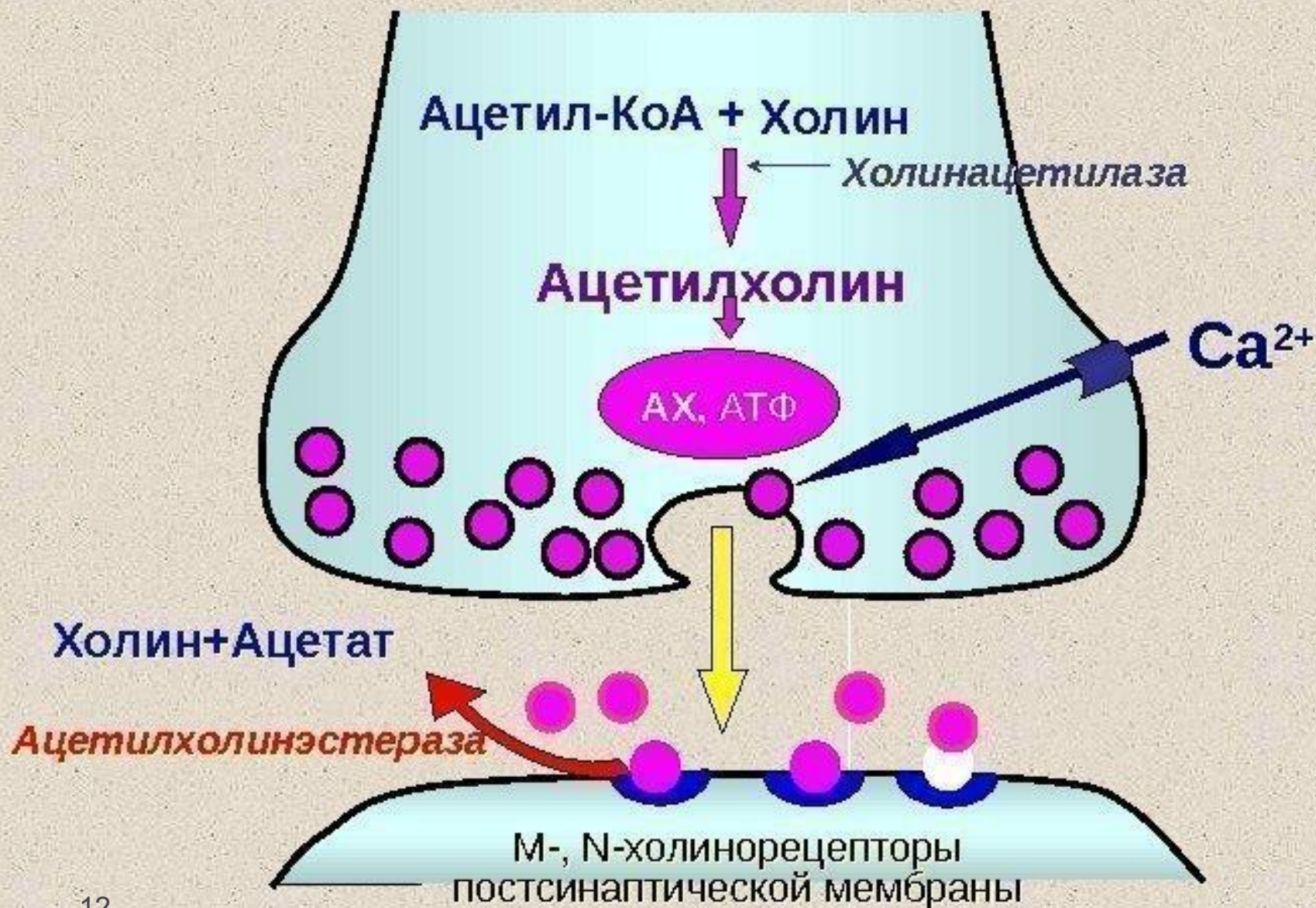
- Синапсы образованы мембранами двух контактирующих клеток, пресинаптической и постсинаптической, которые разделены между собой узкой синаптической щелью.
- Пресинаптическая мембрана – это поверхность нервной клетки (нейрона), обращенная к иннервируемому органу, например, к мышце.
- Постсинаптическая мембрана - это поверхность клетки органа или мышцы, обращенная в сторону нервной клетки.
- Участок постсинаптической мембраны, воспринимающий импульс с нервной клетки, называется рецептором.
- Пресинаптическую и постсинаптическую мембраны разделяет синаптическая щель,

Синапс - локализация, строение, функции

- Передача информации (импульса) с нервной клетки на клетку органа или мышцы осуществляется с помощью специальных химических веществ - **МЕДИАТОРОВ**, выделяемыми из нервных окончаний через пресинаптическую мембрану в синаптическую щель. В дальнейшем медиатор связывается с рецепторами постсинаптической мембраны, и передает сигнал соседней клетке.
- Основными медиаторами в вегетативной нервной системе являются:

АЦЕТИЛХОЛИН и
НОРАДРЕНАЛИН

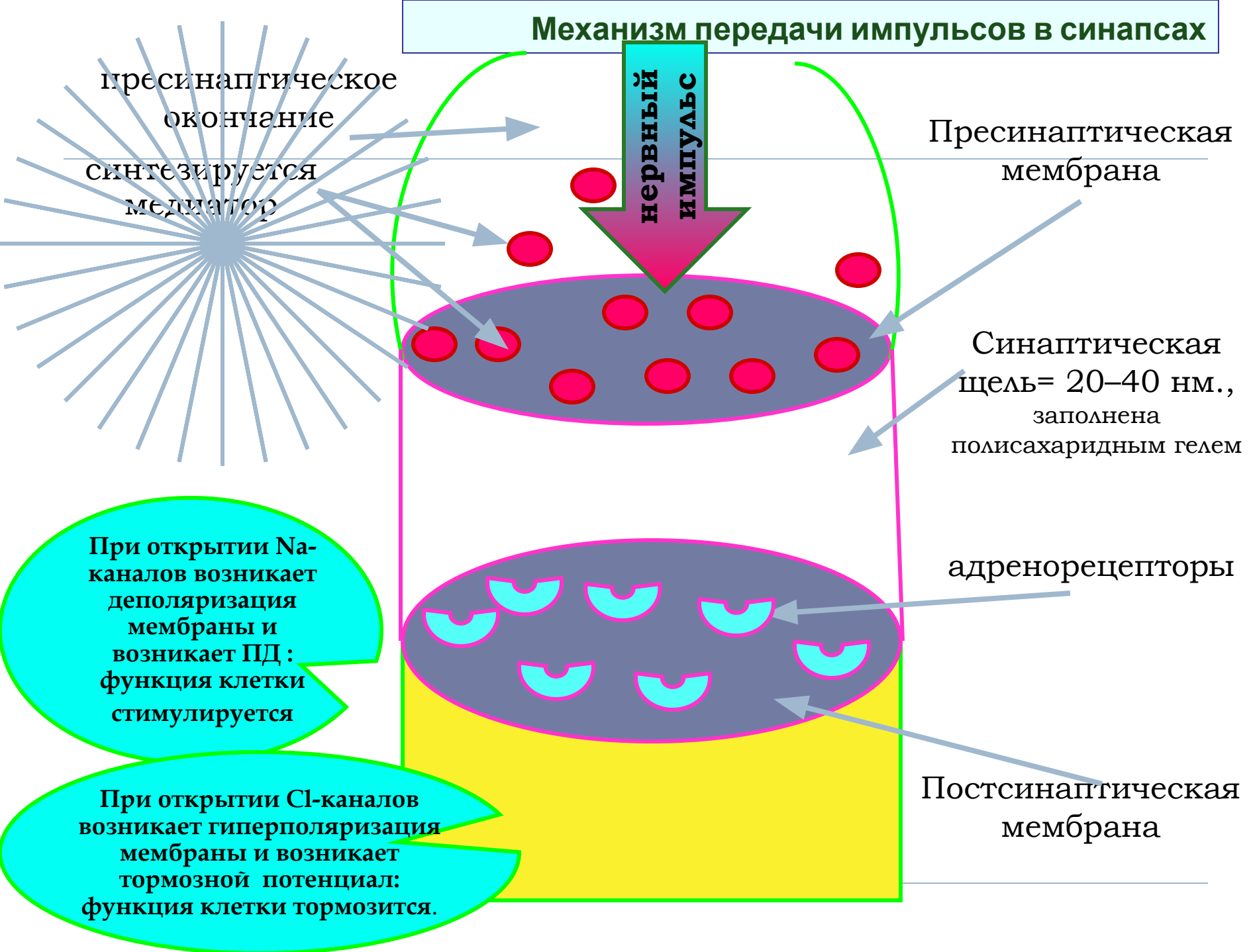
ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС



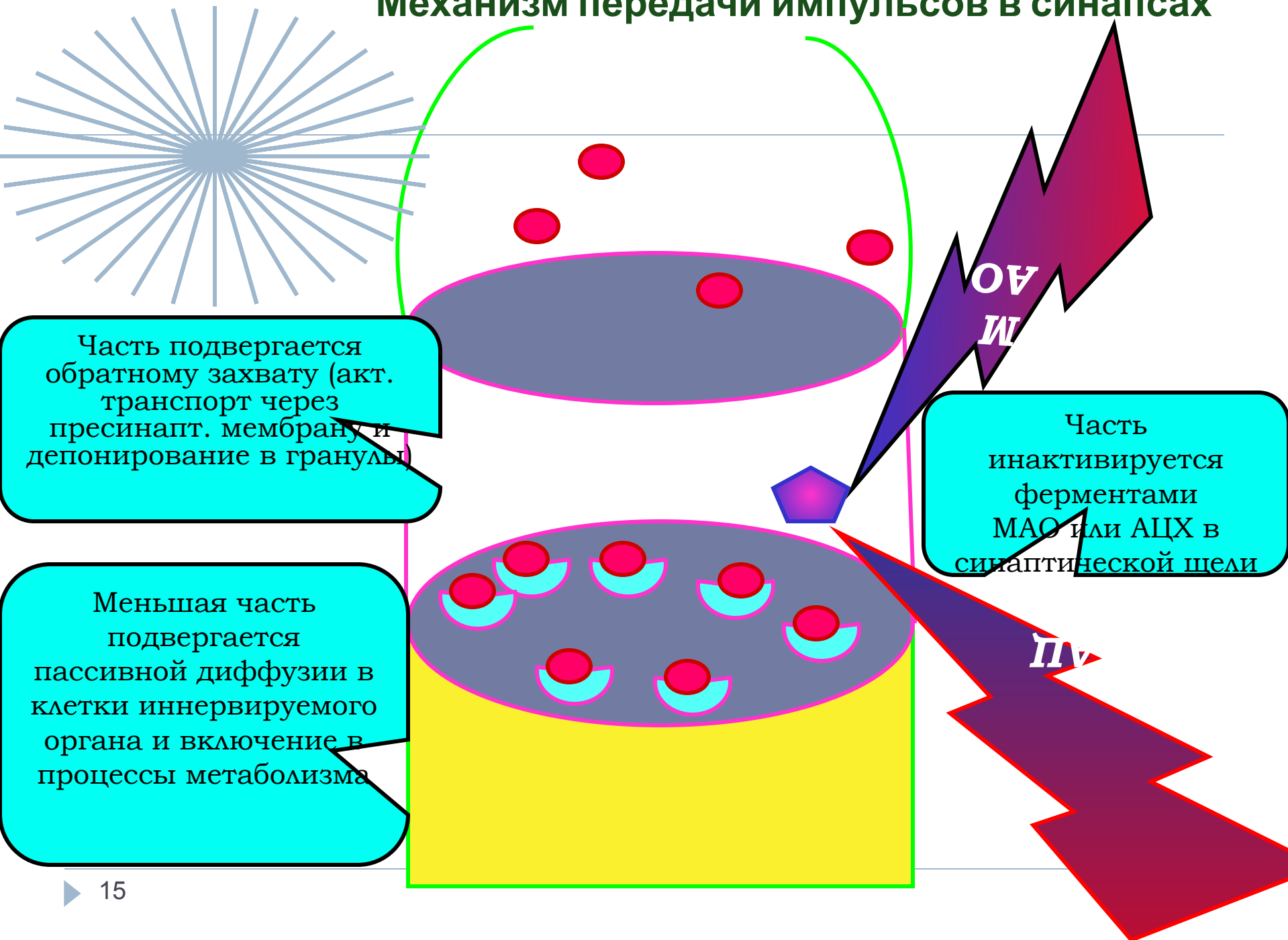
Этапы передачи сигнала в синапсе.

- **Этап 1.** Нервный импульс достигает в нервной клетке пресинаптической мембраны, что вызывает открытие Ca^{2+} - каналов.
- **Этап 2.** Ионы Ca^{2+} проникают из внеклеточного пространства в нервную клетку, где их концентрация резко увеличивается, что приводит к высвобождению медиатора из везикул в синаптическую щель.
- **Этап 3.** Молекулы медиатора диффундируют через синаптическую щель и связываются с рецепторами постсинаптической мембраны и активируют их.
- **Этап 4.** Активация рецепторов приводит к открытию на короткий промежуток времени натриевых каналов, по которым ионы Na^+ устремляются внутрь клетки, вызывая **потенциал действия** (электрический импульс).
- **Этап 5.** Открытие калиевых каналов по которым ионы K^+ из клетки выходят в синаптическую щель и в клетке возникает потенциал покоя.

Механизм передачи импульсов в синапсах



Механизм передачи импульсов в синапсах



СТРОЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НС

- В вегетативной нервной системе передача информации осуществляется, главным образом, с помощью нейромедиаторов – ацетилхолина и норадреналина.
- Поэтому пути передачи и синапсы называют холинергическими (медиатор – ацетилхолин) или адренергическими (медиатор – норадреналин). Аналогично этому рецепторы, с которыми связывается ацетилхолин, называют **холинорецепторами**, а рецепторы норадреналина – **адренорецепторами**

Фармакодинамика ацетилхолина

Участие ацетилхолина в осуществлении передачи импульса возбуждения заключается в следующем.

1. В нервных окончаниях имеются пузырьки (везикулы) диаметром 30–80 нм, каждый из которых содержит ~ 40.000 молекул АХ. Деполяризация мембраны синаптических окончаний нейронов (под действием сигнала, например, поступившего от ЦНС) вызывает открытие кальциевых каналов, через которые в нейрон поступают ионы Ca^{2+} .
2. Под действием ионов Ca^{2+} происходит слияние везикул с пресинаптической мембраной и высвобождения из них АХ. Для выброса содержимого одного пузырька требуется примерно 4 иона Ca^{2+} .
3. Выделенный в синаптическую щель АХ вступает во взаимодействие с рецептором постсинаптической мембраны. В результате открываются натриевые (ионы Na^{+} входят в клетку), а потом калиевые каналы (ионы K^{+} выходят из клетки). На постсинаптической мембране происходит разность потенциалов (с -60 мВ до +30 мВ) – возникает потенциал действия (импульс принят клеткой), например, мышечной.
4. АХ быстро инактивируется в синаптической щели ферментом ацетилхолинэстеразой. Натриевые каналы, а потом и калиевые каналы закрываются и синапс становится восприимчивым к новому импульсу.

*Лекарственные средства могут
воздействовать на следующие этапы
синаптической передачи:*

- синтез ацетилхолина;
- процесс освобождения ацетилхолина с пресинаптической мембраны;
- скорость распада ацетилхолина;
- взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами (основное действие ЛС).

Классификация холинорецепторов

- Холинорецепторы (рецепторы взаимодействующие с АХ) постсинаптической мембраны проявляют неодинаковую чувствительность к различным веществам.
- Выделяют холинорецепторы, реагирующие на мускарин (яд гриба мухомора) - их называют **М-холинорецепторы** (мускариночувствительные),
- и реагирующие на никотин, их называют **Н-холинорецепторы** (никотиночувствительные).

Локализация холинорецепторов

▣ М-холинорецепторы локализованы в мембранах клеток:

- парасимпатических волокон в проводящей системе сердца, глаза, желез внешней секреции, гладкой мускулатуре, в том числе бронхов и желудочно-кишечного тракта;
- потовых желез;
- нейронов некоторых отделов центральной нервной системы (кора головного мозга, ретикулярная формация и др.).

▣ Н-холинорецепторы локализованы:

- в нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев;
- в синокаротидных зонах (расположены в месте деления сонных артерий);
- в мозговом слое надпочечников;
- в клетках скелетных мышц;
- в нейронах некоторых отделов ЦНС.

Классификация ЛС по типу действия на холинорецепторы

Лекарственные вещества, действующие подобно ацетилхолину, в органах, получающих парасимпатическую иннервацию называют **холиномиметиками** (от греческого *mimeticos* -подражающий) и подразделяют на:

- М- и Н-холиномиметики (возбуждающие М-, и Н-холинорецепторы);
- М-холиномиметики - возбуждающие М-холинорецепторы;
- Н-холиномиметики - возбуждающие Н-холинорецепторы.

Лекарственные средства, блокирующие холинорецепторы - **холиноблокаторы**, или **холинолитики** (от греч. *lyticos* - разрушающий) включают:

- М- и Н-холинолитики - блокирующие М- и Н-холинорецепторы;
- М-холинолитики - блокирующие М-холинорецепторы;
- Н-холинолитики - блокирующие Н-холинорецепторы.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

- I. М-, Н-холиномиметически средства прямого действия
 - ацетилхолин
 - карбохолин
- II. М-, Н-холиномиметические средства не прямого действия (антихолинэстеразные средства, АХЭ)
 - а) обратимого действия
 - прозерин - галантамин
 - физостигмин - оксазил
 - эдрофоний - пиридостигмин
 - б) необратимого действия
 - 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) не селективные

- атропин - скополамин
- платифиллин - метацин

б) селективные (М-один - 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



Фармакологические эффекты ацетилхолина

- Ацетилхолин оказывает прямое стимулирующее действие на М- и Н-холинорецепторы, при этом преобладают реакции связанные с возбуждением постганглионарных М-холинорецепторов, то есть эффекты, сходные с возбуждением парасимпатической нервной системы:
- сужение зрачка,
- усиление саливации, секреции бронхиальной слизи, секреции ЖКТ, повышение его моторики;
- брадикардия,
- расширение сосудов и снижение артериального давления,
- сужение бронхов,
- Эффекты возбуждения Н-холинорецепторов - такие как стимуляция секреции адреналина из мозгового вещества надпочечников, что ведет к повышению артериального давления, не проявляются, т.к. ацетилхолин оказывает более сильное действие на М-холинорецепторы.
- Ацетилхолин очень быстро разрушается в организме ацетилхолинэстеразой и как лекарственное средство практически не применяется

Карбахолин

- Карбахолин не разрушается холинэстеразой и оказывает более длительное, чем ацетилхолин, и более выраженное холинергическое действие.
- Карбахолин применяют:
- для снижения внутриглазного давления;
- для устранения атонии мочевого пузыря;
- при атонии мускулатуры желудочно-кишечного тракта;
- в акушерско-гинекологической практике - при пониженном тонусе и субинволюции матки, для остановки кровотечения в послеродовом периоде.

В связи с высокой токсичностью и наличием более эффективных ЛС, карбахолин применяют сегодня только в офтальмологии в форме глазных капель.

Противопоказания к применению карбахолина

- Острые заболевания ССС;
- Пневмонии различного генеза;
- При наличии конкрементов в кишечнике;
- Во второй половине беременности (за счет стимулирующего влияния на гладкую мускулатуру матки, может вызвать спонтанный аборт);
- У старых и истощенных животных.

Антихолинэстеразные ЛС

- Антихолинэстеразные ЛС получили свое название в связи с их способностью блокировать фермент — ацетилхолинэстеразу, разрушающий ацетилхолин .
- Блокируя ацетилхолинэстеразу в холинергических синапсах, антихолинэстеразные вещества препятствуют разрушению ацетилхолина и в связи с этим значительно усиливают и удлиняют его действие.
- Непосредственного влияния на холинорецепторы постсинаптической мембраны антихолинэстеразные вещества не оказывают.
- Антихолинэстеразные ЛС действуют аналогично М, Н-холиномиметикам, но эффект антихолинэстеразных средств опосредован через ацетилхолинэстеразу.

Антихолинэстеразные ЛС

- При введении в организм антихолинэстеразных ЛС все возникающие эффекты обусловлены действием ацетилхолина.
- При этом отмечают:
 - сужение зрачков глаз,
 - брадикардию,
 - снижение артериального давления,
 - повышение тонуса гладких мышц внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, бронхов, мочевого пузыря и др.),
 - усиление секреции желез,
 - повышение тонуса скелетных мышц,
- те антихолинэстеразные вещества, которые легко проникают в центральную нервную систему (через гематоэнцефалический барьер), оказывают на нее возбуждающее действие (возбуждение центральных холинорецепторов).

Классификация антихолинэстеразных ЛС

- По длительности взаимодействия антихолинэстеразных препаратов с ацетилхолинэстеразой, их подразделяют на 2 группы:
- 1) Антихолинэстеразные ЛС обратимого действия. Их действие длится в течение 2-10 часов. К ним относятся: физостигмин, прозерин, галантамин.
- 2) Антихолинэстеразные средства необратимого типа действия. Эти средства очень сильно связываются с ацетилхолинэстеразой на много дней и даже месяцев.
- К данным средствам относятся: армин, фосфакол и другие антихолинэстеразные средства из группы фосфорорганических соединений (инсектициды, фунгициды, гербициды, БОВ).

Фармакологическое действие антихолинэстеразных ЛС

В связи с возбуждением ацетилхолином М-холинорецепторов при действии антихолинэстеразных ЛС:

- суживаются зрачки, возникает спазм аккомодации;
- развивается брадикардия,
- расширяются кровеносные сосуды и снижается АД; повышаются тонус бронхов, тонус и моторика желудочно-кишечного тракта (за исключением сфинктеров), тонус мочевого пузыря, мочеточников, желчных протоков, тонус и сократительная активность матки.

Фармакологическое действие антихолинэстеразных ЛС

Одновременно усиливается и удлиняется действие ацетилхолина на Н-холинорецепторы скелетных мышц, симпатических и парасимпатических ганглиев, клеток мозгового слоя надпочечников.

- В связи с этим облегчается нервно-мышечная передача возбуждения, усиливаются стимулирующие влияния симпатической нервной системы и адреналина, выделяемого надпочечниками, на сердце и кровеносные сосуды.
- Поэтому в больших дозах антихолинэстеразные средства могут вызывать тахикардию и повышение артериального давления.
- Антихолинэстеразные средства хорошо проникающие в ЦНС (физостигмин, галантамин), оказывают стимулирующее влияние на функции ЦНС и могут возбуждать дыхательный и сосудодвигательный центры, а также моторные центры головного и спинного мозга.

Прозерин

- Прозерин (неостигмин) — синтетический антихолинэстеразный препарат, который особенно широко используется в клинике.
- Действие прозерина, как и других антихолинэстеразных средств, связано с тем, что он блокирует ацетилхолинэстеразу и тем самым значительно усиливает и удлиняет действие ацетилхолина.
- Так же как и при введении ацетилхолина, при этом преобладают эффекты, связанные с возбуждением парасимпатической иннервации.

Прозерин

- Прозерин суживает зрачки глаз (миоз - от греческого - myosis - закрывание), за счет сокращения круговой мышцы радужной оболочки в связи с этим понижает внутриглазное давление.
- Под влиянием препарата сокращается капсула хрусталика (хрусталик становится более выпуклым).
- Другими словами, прозерин вызывает спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнюю точку видения).
- Прозерин вызывает брадикардию, расширение кровеносных сосудов, вследствие чего снижается артериальное давление.
- Прозерин повышает тонус гладких мышц внутренних органов (bronхов, желудочно-кишечного тракта, матки, мочевого пузыря), усиливает секрецию желез (бронхиальных, пищеварительных).

Применение прозерина

- в глазной практике (в виде глазных капель) для лечения глаукомы;
- при атонии кишечника и мочевого пузыря;
- для стимуляции родов при слабости родовой деятельности.
- при отравлении курареподобными веществами антидеполяризующего конкурентного типа действия;
- при миастении (заболевание, при котором вследствие нарушения передачи возбуждения в нервно-мышечных синапсах развивается сильная мышечная слабость);
- при мышечных параличах. В этих случаях прозерин вводят под кожу или назначают внутрь.

Галантамин

- По фармакологическим свойствам галантамин близок к физостигмину.
- Является сильным (обратимым) ингибитором холинэстеразы, повышает чувствительность организма к ацетилхолину.
- Облегчает проведение возбуждения в нервно-мышечных синапсах и восстанавливает нервно-мышечную проводимость, блокированную курареподобными препаратами антидеполяризирующего действия (тубокурарин, диплацин и др.); а действие деполяризирующих веществ (дитилина) усиливает.
- Галантамин проникает через гематоэнцефалический барьер и облегчает и усиливает проведение импульсов в холинергических синапсах ЦНС, вызывает повышение тонуса гладких мышц и усиление секреции пищеварительных и потовых желез.
- Подобно физостигмину вызывает сужение зрачка, однако при введении раствора галантамина в конъюнктивальный мешок оказывает раздражающее действие.

Галантамин

- Сравнительно с физостигмином галантамин менее токсичен.

Применяют галантамин при:

- миастении;
- мышечной дистрофии ;
- двигательных и чувствительных нарушениях связанных с невритами, полиневритами, радикулитами ;
- при остаточных явлениях после нарушения мозгового кровообращения.

М-Холиномиметики

- Препараты этой группы воспроизводят эффекты медиатора парасимпатической нервной системы — ацетилхолина, обусловленные его взаимодействием с М-холинорецепторами.
М-холинорецепторы локализованы во всех органах (в местах окончания постганглионарных парасимпатических волокон), получающих парасимпатическую иннервацию.
- Наиболее многочисленны эффекты М-холиномиметиков, обусловленные возбуждением М-холинорецепторов гладких мышц и желез внешней секреции
 - бронхоспазма,
 - усилении секреции желез желудка,
 - повышении тонуса ЖКТ, желчных и мочевыводящих путей.
- Наиболее актуальным фармакологическим действием М-холиномиметиков является их влияние на внутриглазное давление: они облегчают отток внутриглазной жидкости и, тем самым, понижают внутриглазное давление.

Ацеклидин

- При введении в организм ацеклидин вызывает усиление функции органов, имеющих холинергическую иннервацию.
- Особенно выражена способность препарата повышать тонус и усиливать сокращение кишечника, мочевого пузыря, матки.
- При более высоких дозах могут наблюдаться брадикардия, понижение артериального давления, усиление саливации, бронхоспазм.
- Препарат оказывает сильное миотическое действие сужение зрачка, которое сопровождается понижением внутриглазного давления

Ацеклидин

Применяют ацеклидин:

- для предупреждения и устранения атонии мочевого пузыря,
- при атонии мускулатуры желудочно-кишечного тракта,
- в акушерско-гинекологической практике - при пониженном тоне и субинволюции матки, для остановки кровотечения в послеродовом периоде.
- в офтальмологической практике для сужения зрачка и снижения внутриглазного давления при глаукоме.
- Применение ацеклидина противопоказано при бронхиальной астме, тяжелых заболеваниях ССС, кровотечениях из ЖКТ, эпилепсии, при беременности (если препарат не назначают для повышения тонуса мускулатуры матки).

Пилокарпин

- Стимулирует мускариновые рецепторы гладкой мускулатуры, в т.ч. радужной оболочки глаза и желез пищеварительных, бронхиальных, внешней секреции (слюнных, потовых и др.).
- Вызывает сокращение циркулярной (миоз) и цилиарной (спазм аккомодации) мышц.
- Применяют при:
 - глаукоме,
- нарушении трофики глаза при тромбозе центральной вены сетчатки или острой непроходимости ее артерий,
- атрофии зрительного нерва,
- кровоизлияниях в стекловидное тело,
- устранении мидриатического действия атропина.
- Применяют в форме глазных капель 1% или 2% и глазной мази 1% или 2%

H-холиномиметики

- H-холиномиметики взаимодействуют с H-холинорецепторами, расположенными в вегетативных ганглиях (симпатических и парасимпатических) и в синокаротидной зоне и мозговом слое надпочечников.
 - Кроме того, они обладают способностью возбуждать H-холинорецепторы, находящиеся в ЦНС.
 - Основные эффекты лекарственных средств этой группы заключаются:
 - в оказании аналептического действия за счет рефлекторной стимуляции (через H-холинорецепторы синокаротидной зоны) дыхательного центра
 - в повышении АД в результате взаимодействия с H-холинорецепторами надпочечников (за счет усиления выброса адреналина) и симпатических ганглиев (за счет усиления симпатической импульсации к сердцу и сосудам).
- В настоящее время в качестве гипертензивных средств (для повышения давления) не используют. Т.к. стимулируют H-холинорецепторы входят в состав антеникотиновых препаратов (цитизин, анабазин)

М-и Н- холинолитики (холиноблокаторы)

- М-и Н-холинолитические ЛС ослабляют, предотвращают или прекращают взаимодействие ацетилхолина с М и Н-холинорецепторами на уровне постсинаптической мембраны, в результате этого они тормозят или предотвращают передачу импульса от нейрона к другой клетке в парасимпатической системе иннервации.
- В зависимости от химической структуры и физико-химических свойств М-холинолитики различаются по преимущественному влиянию на те или иные подтипы М-холинорецепторов, а также по способности проникать через гистогематические барьеры и ГЭБ, в том числе длительности действия и некоторым другим свойствам.
- В настоящее время ЛС одновременно блокирующие М и Н-холинорецепторы не используются.

М-холинолитики (М-холиноблокаторы)

- ▣ Препараты этой группы блокируют передачу возбуждения в м-холинорецепторах, делая их нечувствительными к **ацетилхолину**.
- ▣ В результате такого воздействия в организме возникают эффекты, противоположные действию парасимпатической иннервации и М-холиномиметиков.

М-холинолитики (М-холиноблокаторы)

М-холинолитики (препараты группы атропина):

- подавляют секрецию слюнных, потовых, бронхиальных желез;
- уменьшают выделение желудочного сока;
- расширяют бронхи,
- снижают тонус и перистальтику кишечника,
- расслабляют желчевыводящие пути,
- снижают тонус и вызывают расслабление мочеточников, особенно при их спазме.
- вызывают тахикардию, усиление сердечных сокращений, увеличение минутного объема сердца, улучшение проводимости и автоматизма, незначительное повышение артериального давления (платифиллин, спазмолитин, апрофен, снижают тонус кровеносных сосудов, что сопровождается снижением артериального давления).
- вызывают расширение зрачка (мидриаз), повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации и сухость роговицы.

М-холинолитики (М-холиноблокаторы)

- Блокируя М-холинорецепторы, М-холинолитики предотвращают опосредованную ацетилхолином стимуляцию чувствительных волокон блуждающего нерва. Блокада м-холинорецепторов синоатриального узла вызывает тахикардию, поэтому М-холиноблокаторы устраняют рефлекторную брадикардию при стимуляции блуждающего нерва
- Оказывают бронхорасширяющее действие при бронхоспазме, вызванном ацетилхолином, карбахолом, аллергенами, уменьшают секрецию бронхиальных желез.

АТРОПИН

- ❑ РАСТВОР АТРОПИНА СУЛЬФАТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ Solutio Atropini sulfatis pro injectionibus 0,1% и 0,05%
- ❑ **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**
- ❑ премедикации перед хирургическими операциями;
- ❑ отравление М-холиномиметиками,
- ❑ отравление антихолинэстеразными средствами,
- ❑ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- ❑ желчекаменная болезнь,
- ❑ холецистит,
- ❑ спазмы кишечника и мочевых путей,
- ❑ печеночная и почечная колики,
- ❑ брадиаритмия,
- ❑ бронхиальная астма.



АТРОПИН

▣ СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- ▣ Раствор атропина сульфата для инъекций применяют подкожно, внутримышечно или внутривенно.
- ▣ Доза: 0,05-0,1 мл 0,1% раствора или 0,1-0,2 мл 0,05% раствора на 10 кг массы тела 1-2 раза в сутки.
- ▣ Для премедикации атропин вводят в/м или в/в в дозе 0,01-0,02 мг/кг.

Платифиллин

- М-холиноблокатор, в сравнении с атропином оказывает меньшее влияние на периферические М-холинорецепторы (по действию на гладкомышечные клетки органов ЖКТ и циркулярной мышцы радужки в 5-10 раз слабее атропина).
- в меньшей степени, чем атропин, вызывает тахикардию, особенно при применении в больших дозах. Уменьшая влияние *n.vagus*, улучшает проводимость сердца, повышает возбудимость миокарда, увеличивает МОК.
- оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие, вызывает расширение мелких сосудов кожи.
- в высоких дозах угнетает сосудодвигательный центр и блокирует симпатические ганглии, вследствие чего расширяются сосуды и снижается АД (главным образом при в/в введении).

Платифиллин

- слабее атропина угнетает секрецию желез внутренней секреции; вызывает выраженное снижение тонуса гладких мышц, амплитуды и частоты перистальтических сокращений желудка, 12-перстной кишки, тонкого и толстого кишечника, умеренное понижение тонуса желчного пузыря;
- вызывает расслабление гладкой мускулатуры матки, мочевого пузыря и мочевыводящих путей; оказывая спазмолитическое действие, устраняет болевой синдром.



Платифиллин

- Расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, вызванную повышением тонуса n.vagus или холиностимуляторами, увеличивает объем дыхания, угнетает секрецию бронхиальных желез; снижает тонус сфинктеров.
- При закапывании в глаза вызывает расширение зрачка вследствие расслабления круговой мышцы радужной оболочки. Одновременно повышается внутриглазное давление и наступает паралич аккомодации (расслабление ресничной мышцы цилиарного тела).
- Возбуждает головной мозг и дыхательный центр, в большей степени - спинной мозг (в высоких дозах возможны судороги, угнетение ЦНС, сосудодвигательного и дыхательного центров).

▶ ⁵Проникает через ГЭБ

Платифиллин

- Производят в форме раствора для подкожных инъекций 2мг/мл, таблетки 0. 005г.
 - Показания к применению:
- спазмы гладких мышц при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки,
- кишечная, печеночная и почечная колика,
- бронхиальная астма,
- гипертоническая болезнь,
- спазмы сосудов головного мозга,
- брадиаритмии,
- в офтальмологической практике - для расширения зрачка в диагностических и лечебных целях.

Классификация

- ▣ **Ганглиоблокаторы** - лекарственных средства, избирательно блокирующие н-холинорецепторы расположенные в симпатических и парасимпатических ганглиях, в синокаротидной зоне, в мозговом слое надпочечников
- ▣ **Миорелаксанты (курареподобные средства)** – лекарственные средства, избирательно блокирующие н-холинорецепторы в нервно-мышечных синапсах

Фармакодинамика ганглиоблокаторов

- Механизм действия ганглиоблокаторов состоит в том, что они связываются с Н-холинорецептором и, тем самым препятствуют его взаимодействию с ацетилхолином, т. е. наблюдаются явления конкурентного антагонизма.
- В результате этого, на постсинаптической мембране не открываются Na, K - каналы, не возникает деполяризация мембраны и потенциал действия, другими словами ганглиоблокаторы можно отнести к антидеполяризующим веществам.
- Перестают передаваться импульсы от вегетативных ганглиев к гладким мышцам сосудов, железам внешней и внутренней секреции, корковому слою надпочечников

Основные фармакологические эффекты ганглиоблокаторов

- угнетают секрецию слюнных, пищеварительных и бронхиальных желез
- расслабляют гладкую мускулатуру ЖКТ бронхов и мочевыводящих путей
- снижают артериальное и венозное давление
- действие на сосуды различное: кожные, коронарные и почечные сосуды расширяются, венозные сосуды расширяются, тонус сосудов поперечно-полосатых мышц почти не меняется
- снижают тонус и моторику гладких мышц
- уменьшают выброс адреналина из надпочечников в кровь
- усиливают тонус и сократительную активность матки

Показания к применению

- в хирургической практике применяют для снижения потребления кислорода тканями, улучшения микроциркуляции, снижения влияния на вагус наркотических ЛС, а также повышения устойчивости организма к операционному стрессу
- для проведения так называемой «управляемой гипотонии» т.е. искусственного снижения АД, уменьшения кровенаполнения внутренних органов, создаются оптимальные условия для операций на крупных сосудах, паренхиматозных органах (легкие, печень, и т.п.), нейрохирургических вмешательствах (профилактика отека мозга);

Показания к применению

- для стимуляции родовой деятельности, т.к. отличительной особенностью ганглиоблокаторов от других стимуляторов родовой деятельности является то, что они не повышают, а даже снижают артериальное давление. В связи с этим они нашли применение при стимуляции родов у рожениц с повышенным АД, токсикозом беременности.
- при язвенной болезни, за счет снижения секреции желез желудка и двенадцатиперстной кишки
- при гипертонии

Ганглиоблокаторы

Препараты	Взаимодействующие препараты	Эффекты взаимодействия
Ганглио-блокаторы	Гипотензивные средства	Резкое усиление гипотензивного действия

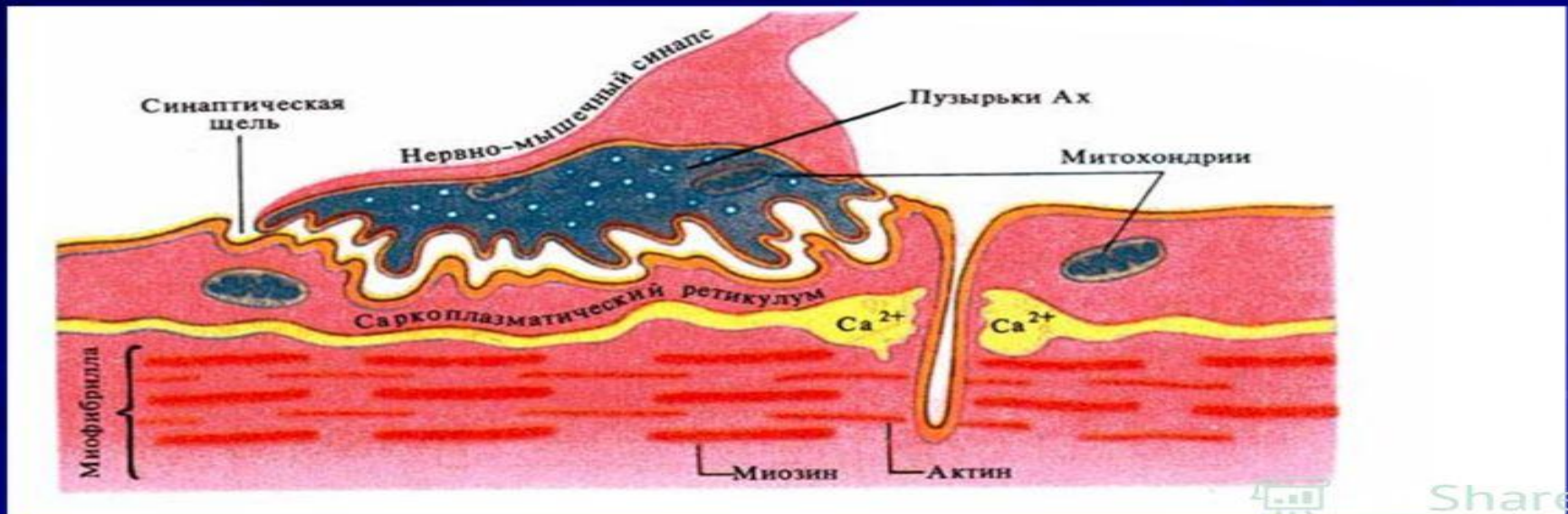
Побочные эффекты ганглиоблокаторов

- Развитие артоstaticического коллапса, то есть когда при принятии вертикального положения резко снижается АД (обморок, коллапс).
- При отравлении ганглиоблокаторами отмечается падение АД до 0 (нуля), а при очень тяжелом отравлении – развивается коллапс.
- **Помощь при отравлении ганглиоблокаторами**
- перевести на искусственное дыхание,
- ввести аналептики,
- АХЭ средства, прозерин (антагонисты ганглиоблокаторов)
- Адреномиметики.

Миорелаксанты или блокаторы нервно-мышечных синапсов

- Основным эффектом препаратов данной группы является расслабление скелетных мышц в результате блокирующего влияния миорелаксантов на нервно-мышечную передачу в синапсе.

Строение нервно-мышечного синапса в разрезе



- Миорелаксанты угнетают нервно-мышечную передачу на уровне постсинаптической мембраны, взаимодействуя с N-холинорецепторами.
- Нервно-мышечная блокада, развивающаяся под влиянием разных миорелаксантов, имеет различную природу. На различии в механизме действия ЛС классифицируются:
 - 1. Недеполяризующие средства (или конкурентные) :
 - тубокурарина хлорид,
 - панкурония бромид;
 - 2. Деполяризующие средства (или неконкурентные) :
 - дитилин, сукцинилхолин ;
 - 3. Вещества смешанного типа действия:
 - диоксоний.



Механизм действия недеполяризующих миорелаксантов.

- Связан с конкуренцией между недеполяризующими мышечными релаксантами и АХ за специфические рецепторы (поэтому они еще называются конкурентными). Вследствие этого резко снижается чувствительность постсинаптической мембраны к воздействию АХ.
- В результате действия конкурентных миорелаксантов на нервно - мышечный синапс его постсинаптическая мембрана, находящаяся в состоянии поляризации, теряет способность переходить в состояние деполяризации, и, соответственно, мышечное волокно теряет способность к сокращению. Именно поэтому эти препараты и называются недеполяризующими.

Механизм прекращения действия недеполяризующих миорелаксантов

- Недеполяризующие миорелаксанты не разрушаются ацетилхолинэстеразой.
- При недеполяризующей блокаде восстановление нервно - мышечной проводимости может быть связано:
 - с метаболической деградацией и экскрецией недеполяризующих миорелаксантов с холинорецепторов постсинаптической мембраны;
 - с введением специфических антидотов - ингибиторов ацетилхолинэстеразы (неостигмин, прозерин). При этом нарушается процесс биodeградации АХ, концентрация его в синапсе возрастает, и в итоге он конкурентно вытесняет миорелаксант из его связи с холинорецептором.

Недеполяризующие миорелаксанты имеют следующие характерные особенности:

- Вызывают наступление нейромышечной блокады в течение 1-5 мин (в зависимости от вида препарата и его дозы), что значительно медленнее по сравнению с деполяризующими препаратами.
- Длительность нейромышечной блокады в зависимости от вида препарата составляет от 15 до 60 мин.
- Введение деполяризующих релаксантов не сопровождается мышечными фибрилляциями.
- Окончание нейромышечного блока с его полным восстановлением может быть ускорено с помощью введения антихолинэстеразных препаратов.
- Недостатком препаратов этой группы является способность к кумуляции.

Механизм действия деполяризующих миорелаксантов.

- Деполяризующие миорелаксанты, по структуре напоминающие АХ, взаимодействуют с Н - холинорецепторами и вызывают потенциал действия мышечной клетки.
- Эффект деполяризующих мышечных релаксантов (сукцинилхолин, листенон, дитилин) связан с тем, что они действуют на постсинаптическую мембрану подобно АХ, вызывая ее деполяризацию и стимуляцию мышечного волокна.
- Однако, в отличие от АХ, деполяризующие миорелаксанты не гидролизуются ацетилхолинэстеразой, и их концентрация в синаптической щели достаточно долго не снижается, что вызывает длительную деполяризацию постсинаптической мембраны.

- Длительная деполяризация постсинаптической мембраны приводит к миорелаксации. Миорелаксация возникает следующим образом: мощный потенциал деполяризует постсинаптическую мембрану. Последующее открытие натриевых каналов носит кратковременный характер. После начального возбуждения и открывания каналы закрываются. Более того, натриевые каналы не могут снова открываться до тех пор, пока не произойдет реполяризация концевой пластины. В свою очередь, реполяризация постсинаптической мембраны невозможна до тех пор, пока деполяризующий миорелаксант связан с холинорецепторами. Так как каналы в мембране вокруг синапса закрыты, потенциал действия иссякает и мембрана мышечной клетки реполяризуется, что и вызывает миорелаксацию.

- Деполяризующие миорелаксанты не взаимодействуют с ацетилхолинэстеразой. Из области нервно - мышечного синапса они поступают в кровоток, после чего подвергаются гидролизу в плазме и печени под воздействием другого фермента - псевдохолинэстеразы (холинэстераза плазмы). Этот процесс протекает очень быстро, что имеет благоприятный характер: специфические антитоды отсутствуют.
- Так как в нервно - мышечных синапсах ингибиторы ацетилхолинэстеразы увеличивают количество доступного АХ, конкурирующего с деполяризующими релаксантами, то они не способны устранять деполяризующий блок. В действительности, повышая концентрацию доступного АХ в нервно - мышечном синапсе и снижая активность псевдохолинэстеразы плазмы, ингибиторы ацетилхолинэстеразы увеличивают продолжительность деполяризующего блока.

Требования к идеальным миорелаксантам

- Выраженное действие, заключающееся в быстром наступлении блокады нервно-мышечной передачи,
- Короткая продолжительность действия (управляемость), способность не куммулироваться в организме.
- Не иметь отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему.
- Не стимулировать выброс гистамина.

Таблица 3. Классификация миорелаксантов в зависимости от длительности вызываемого нейромышечного блока

Депполяризующие релаксанты	Недеполяризующие релаксанты		
Ультракороткого действия (< 5-7 мин)	Короткого действия (< 20 мин)	Среднего действия (< 40 мин)	Длительного действия (> 40 мин)
Суксаметоний (листенон, дитилин, сукцинилхолин)	Мивакуриум (мивакрон)	Атракуриум (тракриум) Векурониум (норкурон) Рокурониум (эсмерон) Цисатракуриум (нимбекс)	Пипекурониум (ардуан) Панкурониум (павулон) Тубокурарин (тубарин)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

- 1) Основное назначение миорелаксантов - это расслабление скелетной мускулатуры при обширных операциях и проведении разнообразных хирургических вмешательств. Расслабление скелетных мышц значительно облегчает:
 - проведение многих операций на органах брюшной и грудной полостей, а также на конечностях. Используют препараты с продолжительным действием;
 - 2) миорелаксанты используют при интубации трахеи, бронхоскопии, вправлений вывихов и репозиции костных отломков. В этом случае используют препараты короткого действия (дитилин);
 - 3) кроме того, препараты используются при лечении больных столбняком, отравлении стрихнином, при эпилептическом статусе
 - 4) Для проведения диагностических исследований крупных животных
 - 5) Для перемещения животных
 - 6) Для эвтанази



Дитилин (Суксаметония йодид)

- По химическому строению молекула дитилина может рассматриваться как удвоенная молекула ацетилхолина (диацетилхолин). Он является основным представителем деполяризующих миорелаксантов. Нарушает проведение нервно-мышечного возбуждения и вызывает расслабление скелетных мышц.
- Дитилин разрушается псевдохолинэстеразой и распадается на холин и янтарную кислоту.
- Препарат оказывает быстрое и кратковременное действие; кумулятивным эффектом не обладает. Для длительного расслабления мышц необходимо повторное введение препарата.
- Быстрое наступление эффекта и последующее быстрое восстановление тонуса мышц позволяют создавать контролируемую и управляемую релаксацию мышц

- Дитилин можно применять при различных видах наркоза (эфир, закись азота, фторотан, барбитураты).
- Во всех случаях введение дитилина в больших дозах допускается лишь после перевода пациента на искусственное (управляемое) дыхание. При применении малых доз может сохраняться самостоятельное дыхание. Однако и в этих случаях необходимо иметь наготове все приспособления для искусственной вентиляции легких.
- Прозерин и другие антихолинэстеразные вещества не являются антагонистами в отношении деполяризующего действия дитилина, наоборот, подавляя активность холинэстеразы, они удлиняют и усиливают его действие.
- При осложнениях в связи с применением дитилина (длительное угнетение дыхания) прибегают к искусственному дыханию, а при необходимости переливают кровь, вводя таким образом содержащуюся в ней псевдохлинэстеразу

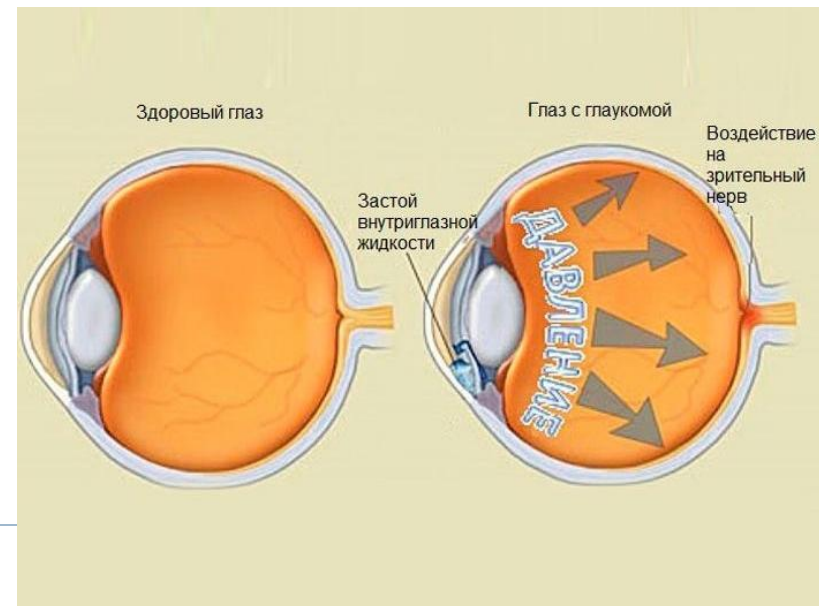
Побочное действие дитилина

- При применении дитилина возможны:
 - нарушения проводимости и возбудимости миокарда, брадикардия; артериальная гипертезия или гипотензия;
 - апноэ;
 - гипертермия;
 - нарушения функции печени;
 - повышение внутриглазного давления;
 - боли в мышцах, особенно в области грудной клетки и живота;
 - гиперкалиемия;
 - гиперсаливация;
 - гипотония;
 - бронхоспазм;
 - аллергические реакции.



Противопоказания:

- повышенная чувствительность к препарату,
 - острая почечная и печеночная недостаточность,
 - миастения, глаукома,
 - выраженная анемия,
 - бронхиальная астма, респираторная недостаточность,
 - гиперкалиемия
 - период новорожденности,
 - беременность,
- за исключением случаев крайней необходимости.



Особые указания

- Увеличение интенсивности и длительности нервно-мышечной блокады, вызванной дитилином, может наблюдаться при следующих заболеваниях и состояниях:
 - беременность и послеродовой период;
 - столбняк, туберкулез и другие тяжелые или хронические инфекции;
 - ожоги;
 - хронические заболевания, сопровождающиеся нервным и физическим истощением;
 - злокачественные новообразования,
 - хроническая анемия и недостаточность питания,
 - печеночная и/или почечная недостаточность,
 - состояние после переливания плазмы, плазмафорез, искусственное кровообращение.