

ЛЕКЦИЯ 6

**Лекарственные средства,
влияющие на эфферентную иннервацию.
Лекарственные средства, влияющие на
холинэргические синапсы
(холинэргические лекарственные средства)**

**Фармакология [Электронный ресурс] : учебник /
Д. А. Харкевич. - 11-е изд., испр. и доп. - М. :
ГЭОТАР-Медиа, 2015.**

**III. Частная фармакология. Глава 3.
Методичка Занятие 6 и 8**

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

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

ЗНАЧЕНИЕ И СТРОЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вегетативная иннервация включает

- **вегетативные** нервы (автономно (без контроля сознания) регулируют деятельность внутренних органов: тонус гладкой мускулатуры, секрецию экзокринных желез, работу сердца);
- **соматические** двигательные нервы скелетных мышц.



В ЦНС расположен надсегментарный уровень ВНС;

На сегментарном уровне ВНС подразделяется на симпатическую и парасимпатическую части.

Эфферентное звено ВН состоит из

- преганглионарных волокон (отростки 1-го нейрона);
- ганглиев, где происходит переключение импульсов с 1-го нейрона на 2-ой;
- Постганглионарных нервных волокон, образованных отростками 2-го нейрона

В ПараСНС

• **Нейроны берут начало от специальных клеток среднего мозга (глазодвигательный нерв), продолговатого мозга (блуждающий, языкоглоточный и лицевой нервы) и сакрального отдела спинного мозга (тазовый нерв);**

• **отростки 1-ых нейронов длинные, оканчиваются в ПС ганглиях внутриорганно;**

• **постганглионарное волокно 2-ых нейронов короткое, через холинергический синапс оно передает нервный импульс на эффекторный орган.**

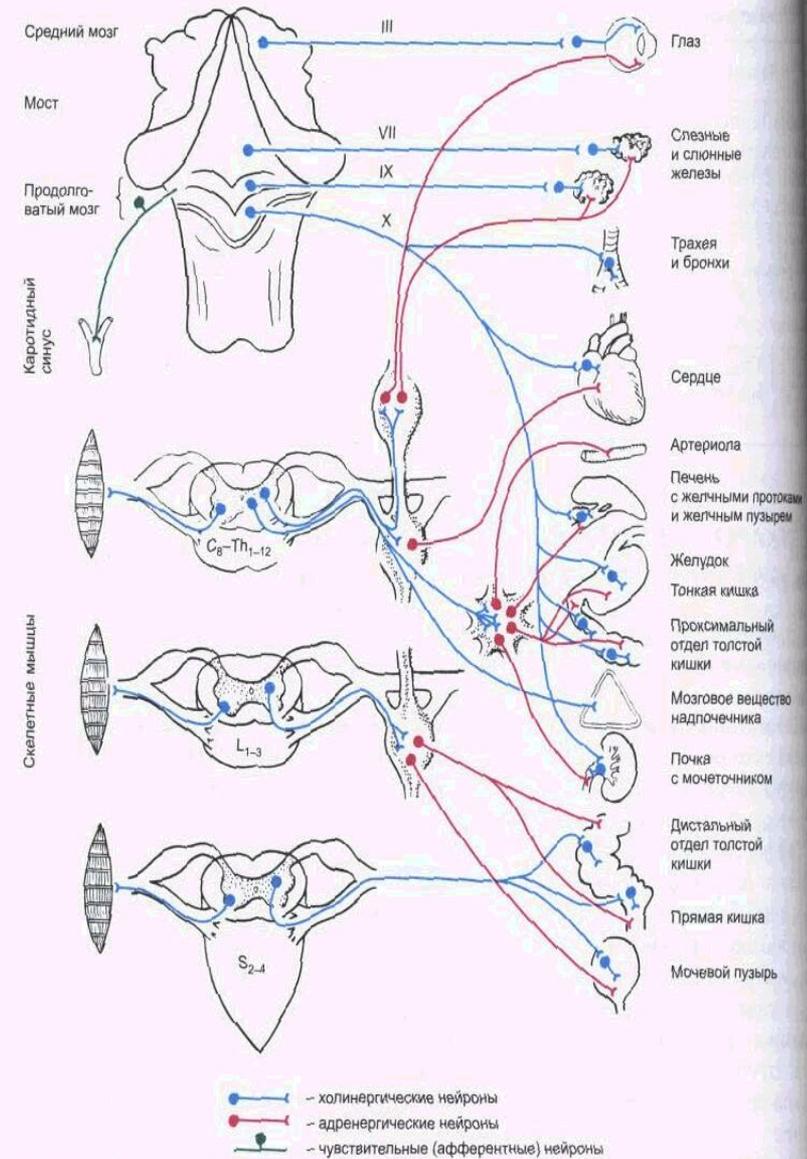


Рис. 3.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации. С, Th, L, S - сегменты спинного мозга.

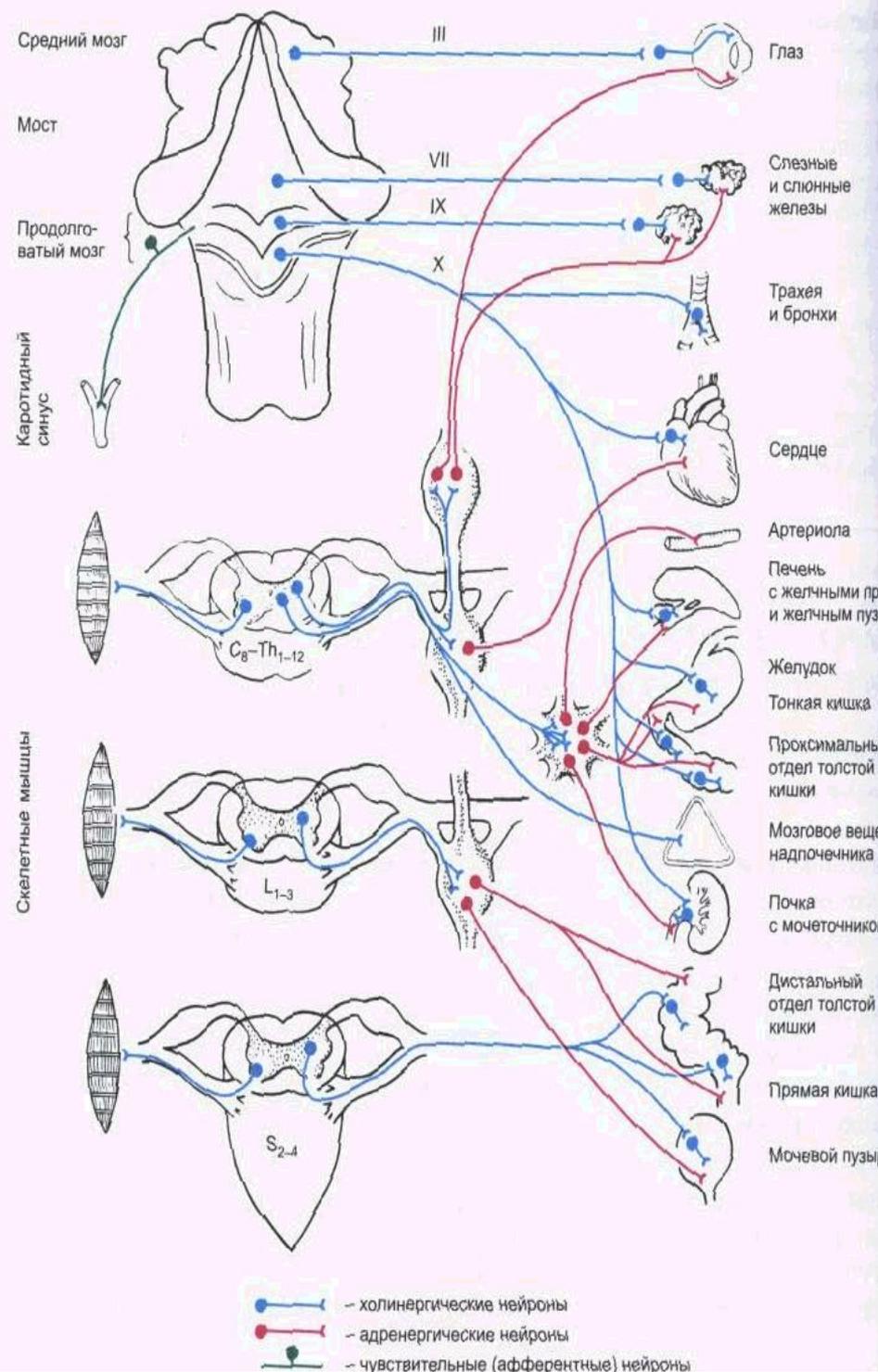
В СНС

1-е нейроны берут начало от специальных клеток грудного и поясничного отделов спинного мозга;

преганглионарные волокна короткие, оканчиваются в симпатических ганглиях, расположенных вне иннервируемых органов - образуют паравертебральную цепочку;

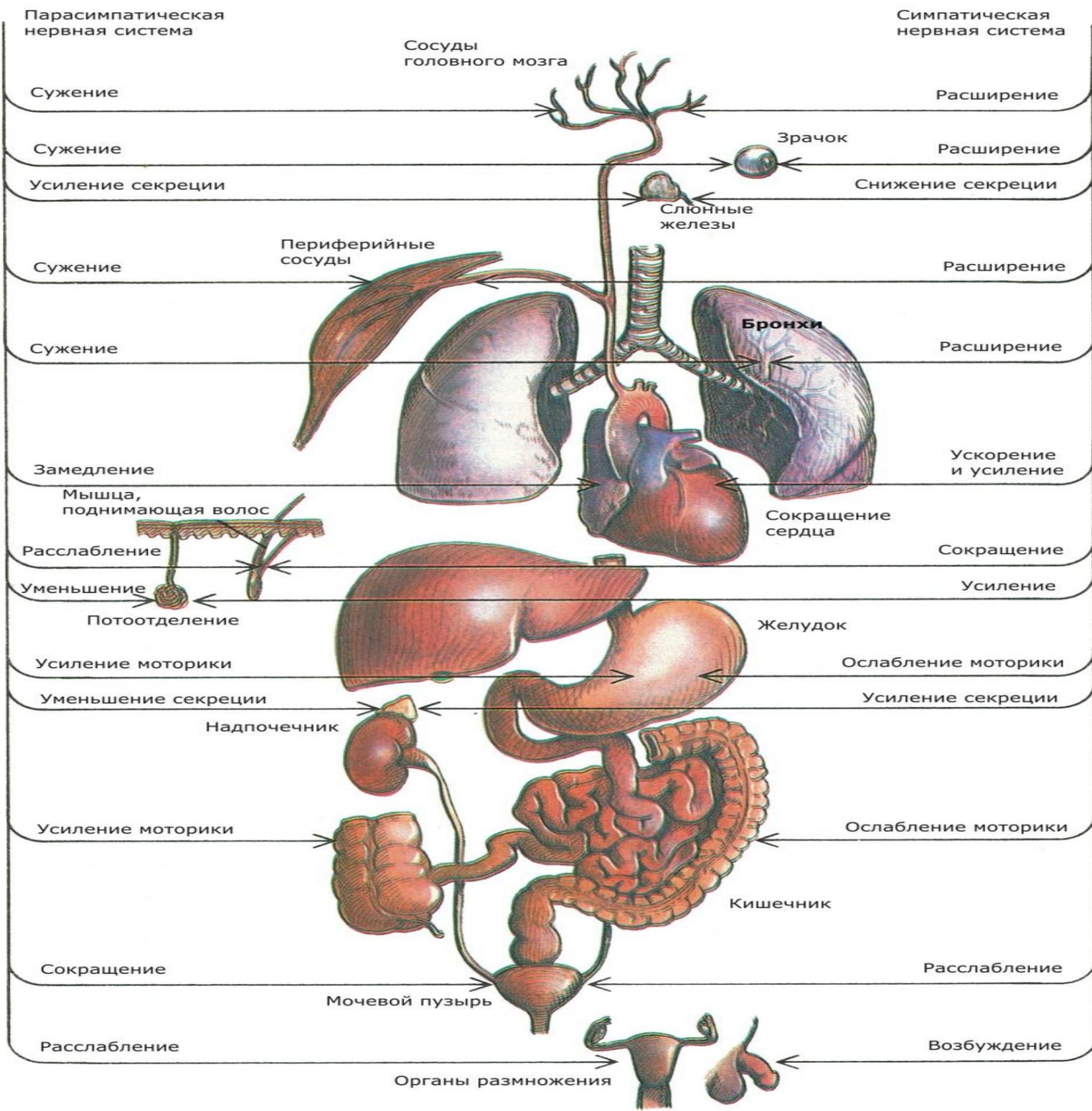
2-й нейрон имеет длинное постганглионарное волокно;

в окончаниях постганглионарных симпатических волокон расположены адренергические синапсы, через них нервный импульс передается на эффекторный орган.



Физиологические эффекты возбуждения симпатической и парасимпатической иннервации

Основные показатели	Возбуждение симпатической иннервации	Возбуждение парасимпатической иннервации
Частота сердечных сокращений	Учащение	Урежение
Сила сердечных сокращений	Увеличение	Уменьшение
Артериальное давление	Повышение	Снижение
Тонус кровеносных сосудов	Повышение (в большинстве случаев)	Снижение (в большинстве случаев)
Тонус мышц бронхов	Снижение	Повышение
Величина зрачков глаз	Расширение	Сужение
Перистальтика желудка и кишечника	Ослабление	Усиление
Тонус сфинктеров желудочно-кишечного тракта	Снижение	Повышение
Секреция желез бронхов, желудка, кишечника, слюнных желез	Незначительное усиление	Значительное усиление



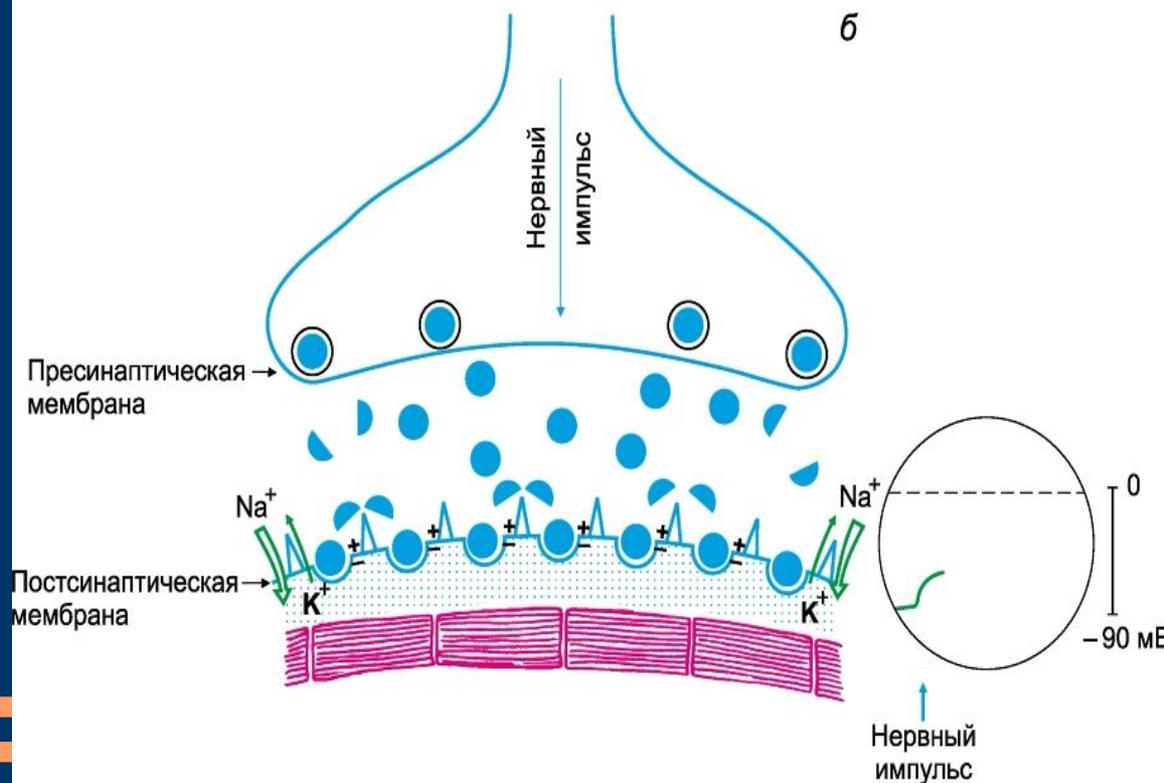
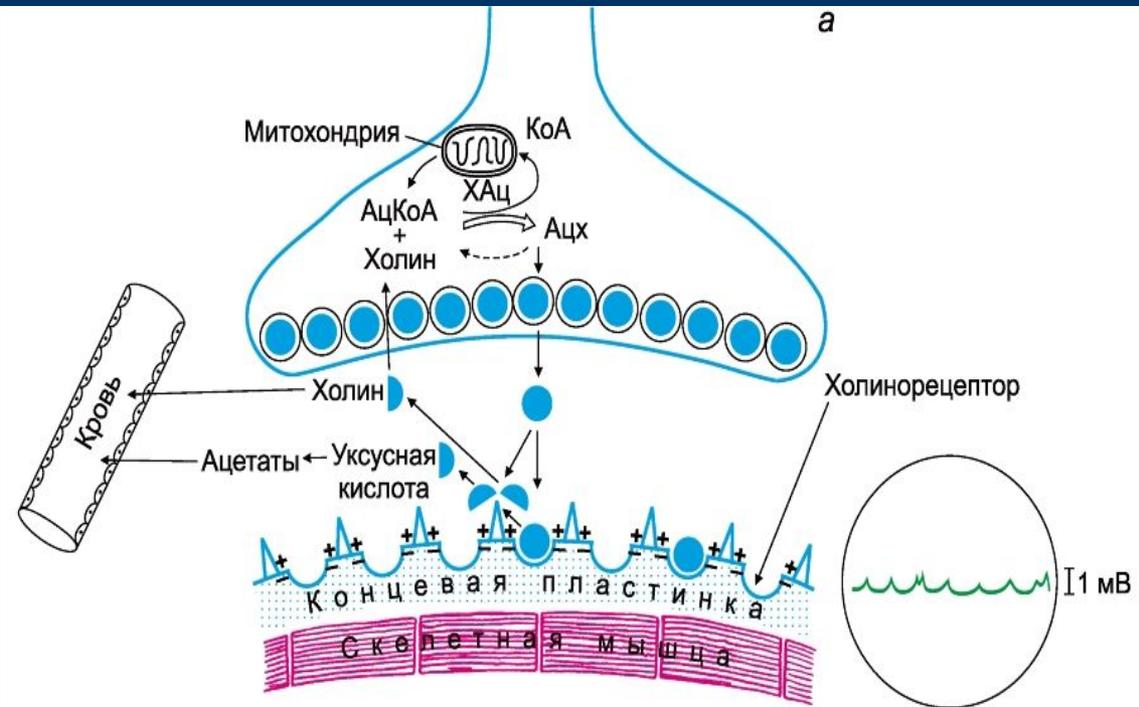
Синапс - локализация, строение, функции

- **СИНАПС** - место взаимодействия двух нервных клеток или нервной и клетки исполнительного органа (synapsis; греч. –соприкосновение или соединение).
- Синапс состоит из пресинаптического нервного окончания, синаптической щели и постсинаптической мембраны.

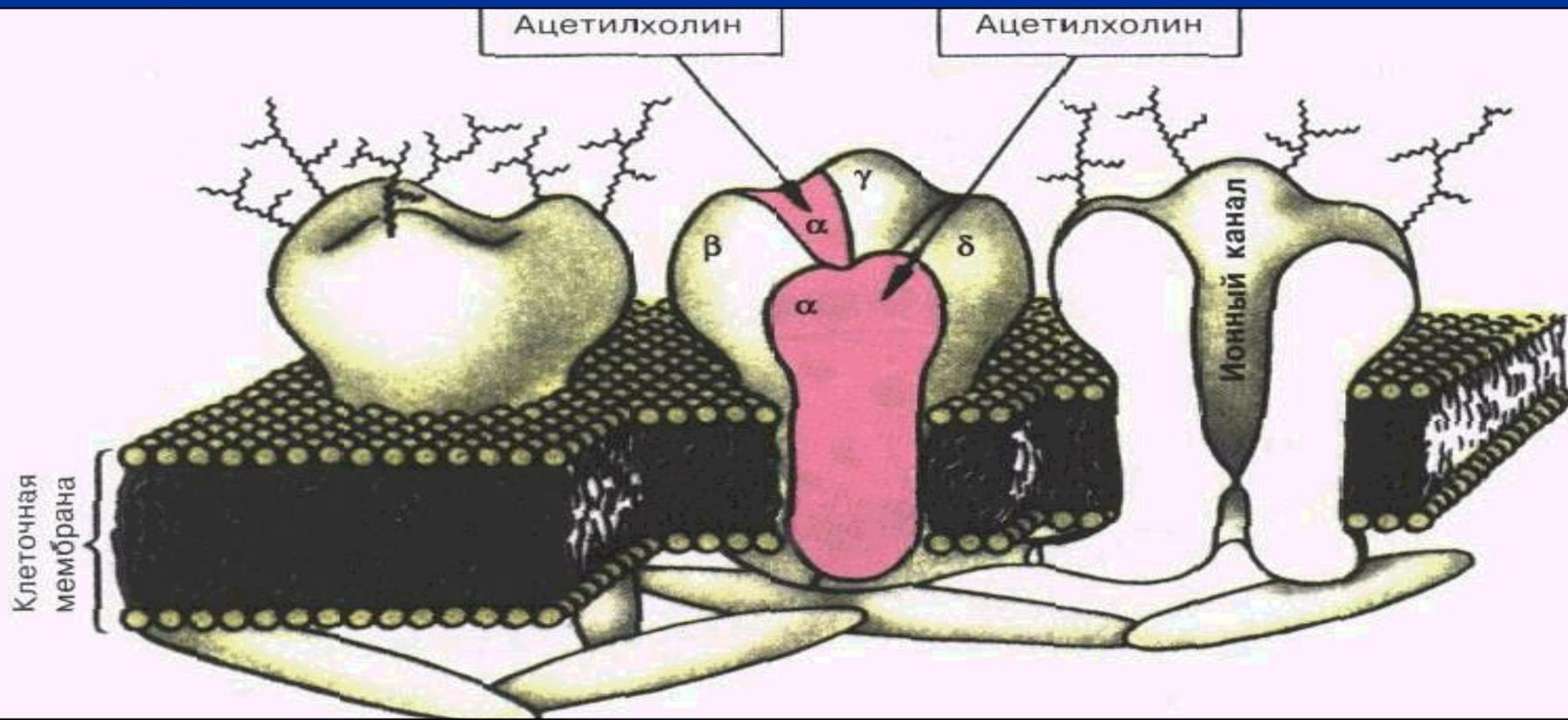
Передача информации (импульса) в синапсе осуществляется с помощью МЕДИАТОРОВ.

Основными медиаторами в вегетативной нервной системе являются: АЦЕТИЛХОЛИН и НОРАДРЕНАЛИН.

Если в синапсах медиатором является ацетилхолин - холинергический синапс, а рецепторы — холинорецепторы.
Если норадреналин - адренергический синапс, а рецепторы — адренорецепторы.

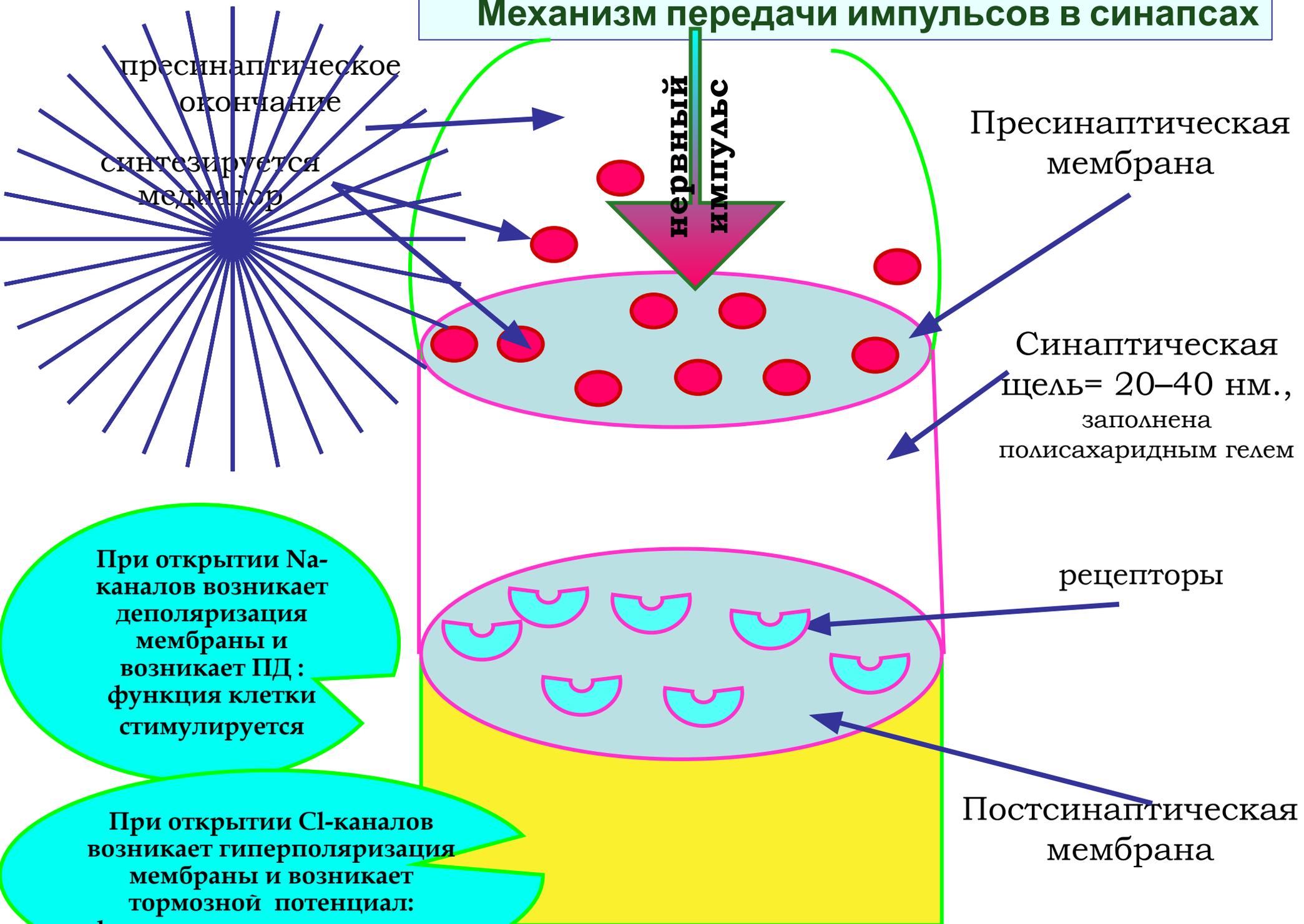


Локализация действия АХ на модели Н-ХР

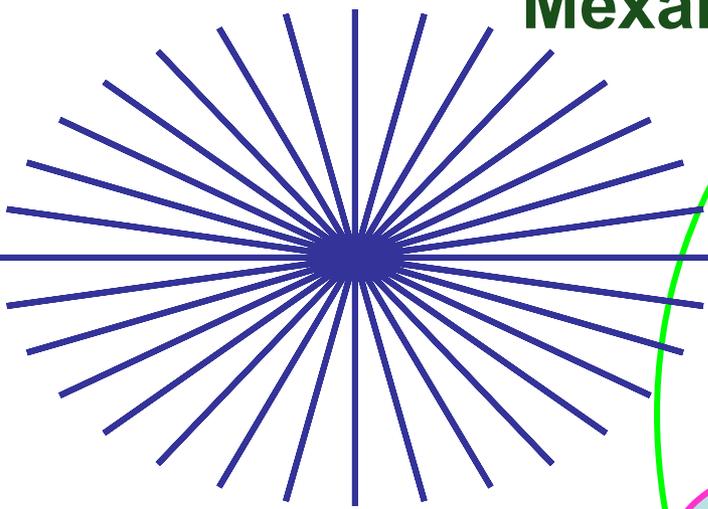


Н-ХР нервно-мышечных синапсов включает 5 белковых субъединиц, окружающих ионный канал и проходящих через всю толщу липидной мембраны. Для возбуждения ХР 2 молекулы АХ должны связаться с 2-мя α-субъединицами, при этом открывается ионный канал.

Механизм передачи импульсов в синапсах

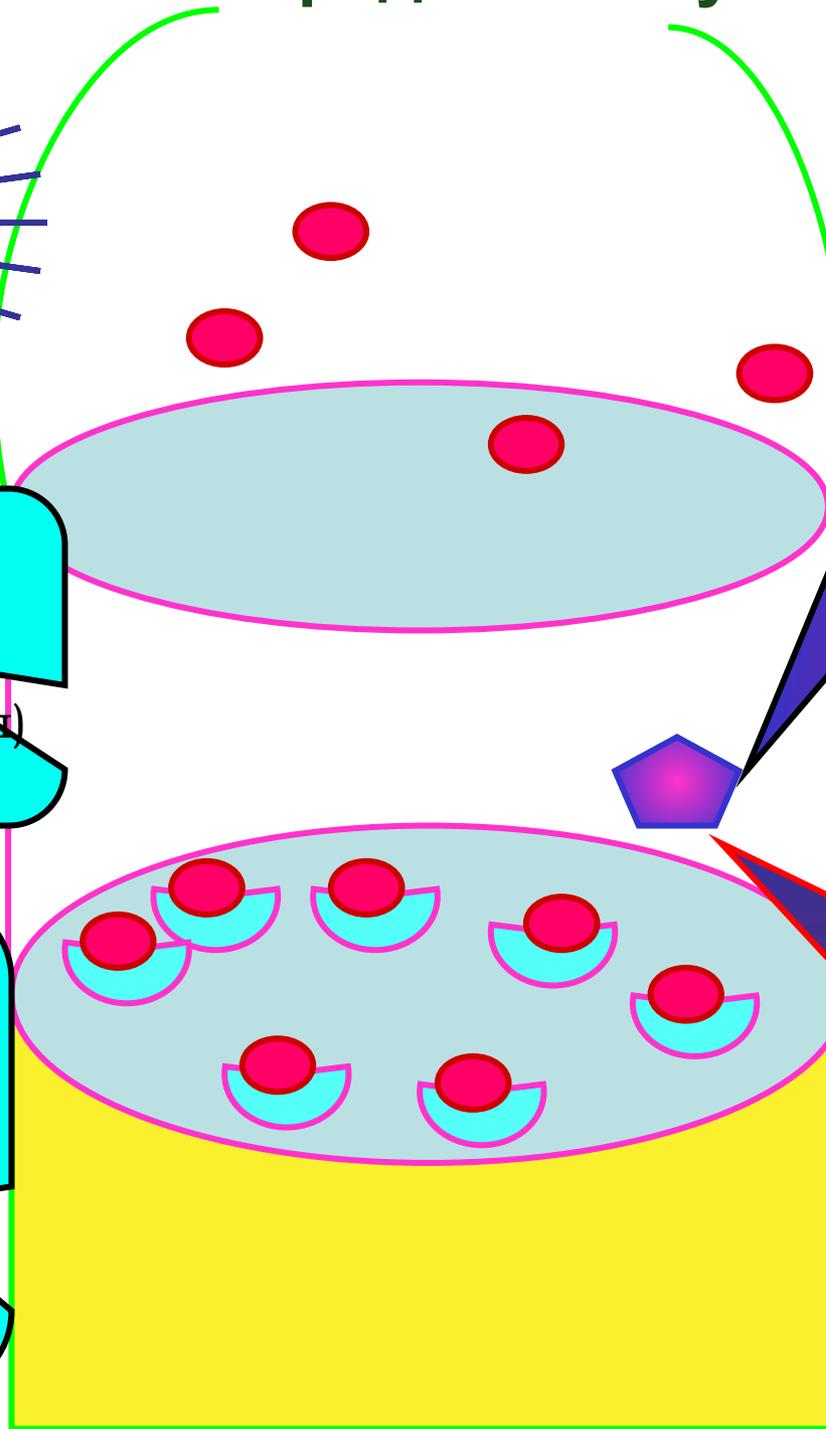


Механизм передачи импульсов в синапсах



Часть подвергается обратному захвату (акт. транспорт через пресинапт. мембрану и депонирование в гранулы)

Меньшая часть подвергается пассивной диффузии в клетки иннервируемого органа и включение в процессы метаболизма



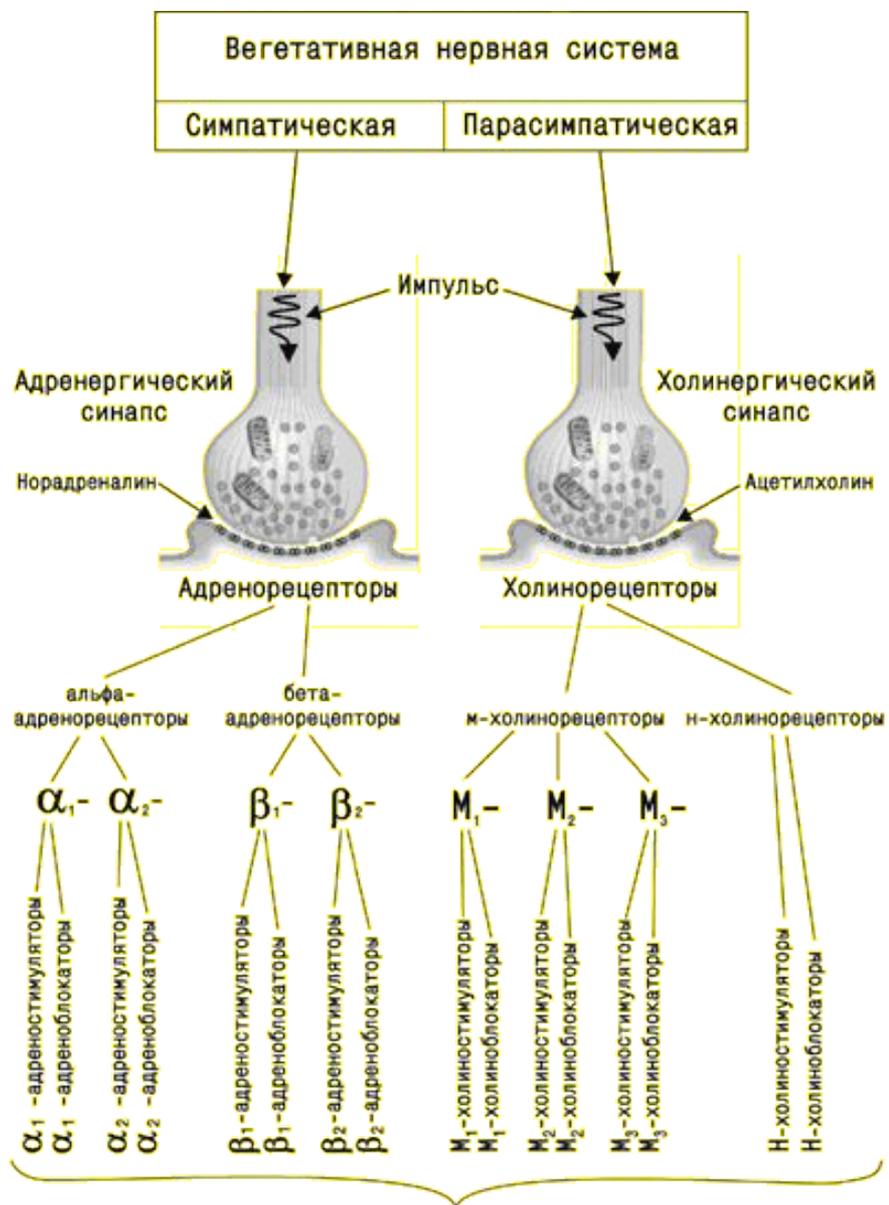
Часть инактивируется ферментами МАО или АЦХЭ в синаптической щели

Холинорецепторы - два типа

- **Никотиночувствительные холинорецепторы** (н-холинорецепторы) в ганглиях обладают высокой чувствительностью к никотину (яд листьев табака).
 - **Мускариночувствительные холинорецепторы** (м-холинорецепторы) - внутренних органов чувствительные к мускарину (яду мухомора).
-
-

Холинергические синапсы

- в ганглиях ВНС;
 - в скелетных мышцах;
 - в органах, получающих постганглионарную парасимпатическую иннервацию;
 - в некоторых органах, получающих постганглионарную симпатическую иннервацию;
 - в хромоаффинных клетках надпочечников;
 - в каротидном синусе;
 - в нейрогипофизе;
 - в ЦНС.
-
-



Фармакологические группы препаратов, влияющих на вегетативную нервную систему

Локализация холинорецепторов и эффекты, возникающие при их возбуждении

Органы, функции	Тип рецептора	Эффект
Сердце Частота и сила сокращений	M	Торможение до остановки
Сосуды	M	Расширение
Бронхи Тонус мышц Секреция желез	M M	Повышение (бронхоспазм) Усиление
Желудочно-кишечный тракт Моторика Секреция	M M	Усиление перистальтики Усиление
Желчный пузырь и протоки	M	Сокращение
Слюнные железы	M	Усиление секреции
Потовые »	M	Усиление секреции
Глаз Круговые мышцы радужки Цилиарные мышцы	M M	Сокращение (сужение зрачка) Сокращение (спазм аккомодации)
Ганглии Симпатических нервов Парасимпатических нервов	N N	Возбуждение постганглионарных нейронов
Каротидные синусы	N	Рефлекторное возбуждение дыхания
Мозговой слой надпочечников	N	Усиление секреции адреналина
Скелетные мышцы	N	Сокращение

Виды м-холинорецепторов:

- **м₁-холинорецепторы** в ЦНС и в вегетативных ганглиях;
 - **м₂-холинорецепторы** — в сердце;
 - **м₃-холинорецепторы** — в гладких мышцах, в большинстве экзокринных желез - пищеварительные, бронхиальные, потовые;
 - **м₄-холинорецепторы** — в сердце, стенке легочных альвеол, ЦНС;
 - **м₅-холинорецепторы** — в ЦНС, в слюнных железах, радужной оболочке, в мононуклеарных клетках крови).
-
-

Лекарственные вещества, действующие в области этих синапсов, можно разделить на две большие группы:

- а) средства, влияющие на холинергические синапсы (холинергические средства);
 - б) средства, влияющие на адренергические синапсы (адренергические средства).
-
-

Лекарственные вещества могут воздействовать на следующие этапы синаптической передачи:

- **1) синтез ацетилхолина;**
 - **2) процесс освобождения медиатора;**
 - **3) взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами;**
 - **4) энзиматический гидролиз ацетилхолина;**
 - **5) захват пресинаптическими окончаниями холина, образующегося при гидролизе ацетилхолина.**
-
-

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ХЭС). Классификация по типу действия на ХР (1ч.)

Холиномиметики (ХМ) прямого действия - препараты, непосредственно возбуждающие холинорецепторы;

1. М-, Н-холиномиметики - Ацетилхолин Карбахолин

**2. М-холиномиметики (мускариномиметические средства)
Пилокарпина гидрохлорид Ацеклидин**

**3. Н-холиномиметики (никотиномиметические средства)
Цититон Лобелин**

**Антихолинэстеразные средства (АХЭС) или М, Н-ХМ
непрямого действия - препараты, блокирующие
ацетилхолинэстеразу;**

Физостигмин Прозерин Галантамин Армин

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ХЭС). Классификация по типу действия на ХР (2ч.)

Холиноблокаторы (ХБ) - препараты, непосредственно блокирующие холинорецепторы.

1. М-, Н-холиноблокаторы Циклодол

2. М-холиноблокаторы (антихолинергические, атропиноподобные средства)

Атропина сульфат Метацин Платифиллин Ипратропия бромид Скополамин

3. Блокаторы н-холинорецепторов или связанных с ними ионных каналов:

- Ганглиоблокирующие средства

Бензогексоний Пентамин Гигроний Пирилен Арфонад

- Курареподобные средства (миорелаксанты периферического действия)

Тубокурарин Панкурония бромид Пипекурония бромид

ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХМ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

М-ХМ прямо возбуждают М-ХР на постсинаптической мембране постганглионарных парасимпатических волокон в эффекторных органах, а также неиннервированных М-ХР и усиливают тормозное влияния парасимпатической системы на сердце и стимулирующего на гладкую мускулатуру внутренних органов, экзокринные железы и ЦНС.

- \uparrow М -1,-3,-5-ХР \rightarrow Gq-белка \rightarrow \uparrow ФЛ-азу С \rightarrow \uparrow диацилглицерола и инозитолтрифосфата \rightarrow \uparrow протеинкиназу С \rightarrow \uparrow инозитолтрифосфат \rightarrow \uparrow выход Ca²⁺.
- \uparrow М -2, - 4 -ХР \rightarrow Gi-белка \rightarrow \downarrow АЦ-азу \rightarrow \downarrow цАМФ- \rightarrow \downarrow Са -каналы \rightarrow \downarrow вход Са 2+.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

СЕРДЦЕ – уменьшение ЧСС, ССС, МОС, АВ-проводимости, усиление внутрипредсердной проводимости.

Нежелательные побочные эффекты брадикардия до полной остановки сердца, АВ-блокада.

ЖКТ – повышение тонуса гладкой мускулатуры, усиление перистальтики, снижение тонуса сфинктеров.

Нежелательные побочные эффекты: спастические боли в животе, диарея.

Усиление секреции всех экзокринных желез: слюнных, желудочных, кишечных, потовых и сальных

Нежелательные побочные эффекты: гиперсаливация, гиперхлоргидрия, гипергидроз.

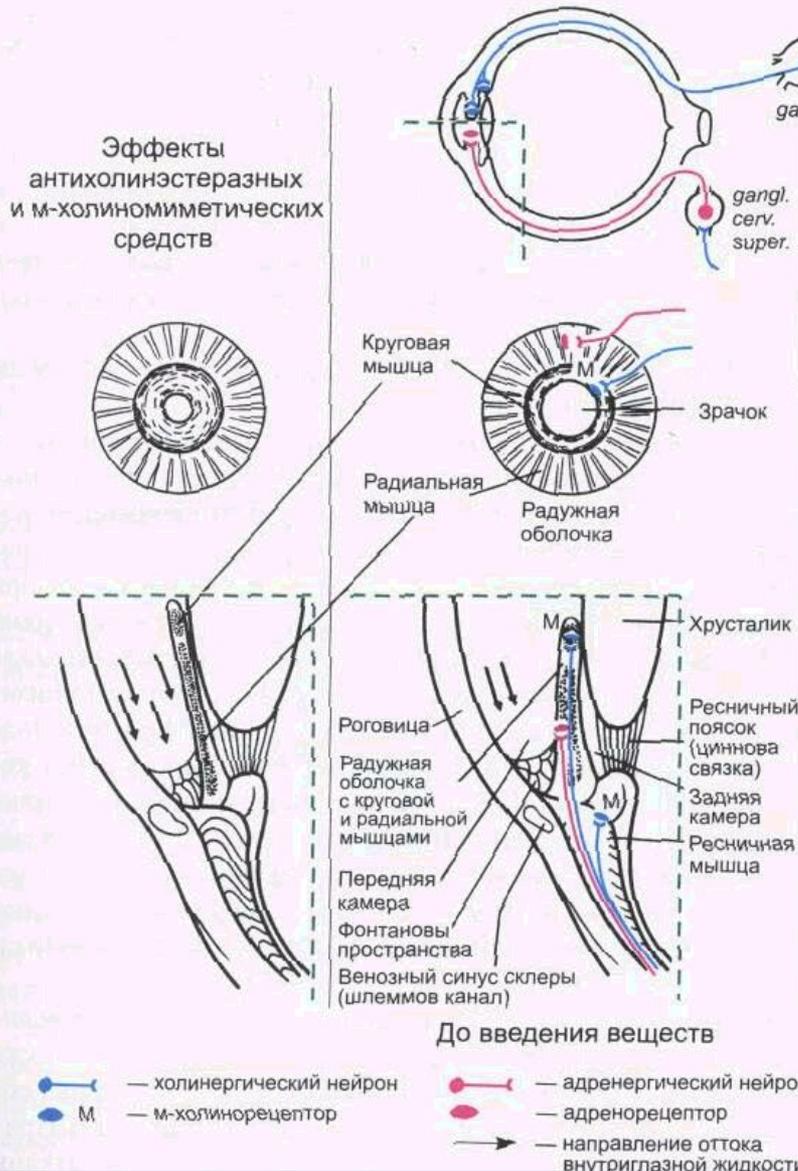
БРОНХИ – повышение тонуса циркулярной мускулатуры, усиление секреции бронхиальных, носоглоточных желез.

Нежелательные побочные эффекты: бронхоспазм.

МПС – повышение тонуса мочеточников, мочевого пузыря, матки.

ЦНС – повышение возбудимости, при передозировке судороги.

ВЛИЯНИЕ М-ХМ и АХЭС на ГЛАЗ



- **МИОЗ** (сужение зрачка), возникает в результате возбуждения М-хр круговой мышцы радужки и ее сокращения;

- **снижение ВГД** происходит из-за растяжения радужки при миозе и открытия угла передней камеры глаза, усиление оттока ВГЖ по переднему пути в ШК, вены;

- **спазм аккомодации** (глаз устанавливается на ближнюю точку видения) - возбуждение М-хр ресничной мышцы приводит к ее сокращению, в результате цинновы связки ослабляются и происходит увеличение кривизны хрусталика.

- **макропсия**

Нежелательные побочные эффекты:
боль в глазах и надбровной области, ослабление остроты зрения при рассматривании отдаленных предметов

Сравнительная характеристика препаратов

М-, Н-холиномиметики

Ацетилхолин - быстро разрушается в организме АХЭ и как ЛС практически не применяется

Карбахолин - не разрушается АХЭ и оказывает более длительное, чем ацетилхолин, и более выраженное холинергическое действие. В связи с высокой токсичностью применяют, в основном, только в офтальмологии в форме глазных капель.

Глазные капли карбахолина (Carbacef, Isopto carbachol и др.).

Сравнительная характеристика препаратов

М-холиномиметики - наиболее актуальным фармакологическим действием является их влияние на внутриглазное давление: они облегчают отток внутриглазной жидкости и, тем самым, понижают внутриглазное давление.

Пилокарпин – алкалоид растения пилокарпус, высоко токсичен, сильно увеличивает слюно- и потоотделение. Применяют в форме глазных капель и глазной мази .

Длительное действие (в течение недели) оказывают микросистемы «Окусепт П» – полимерные мембраны с капсулами, содержащими пилокарпин. Помещаются за нижнее веко.

Ацеклидин – синтетический препарат, применяется для резорбтивного и местного действия при глаукоме, атонии мочевого пузыря, при атонии мускулатуры желудочно-кишечного тракта, в акушерско-гинекологической практике - при пониженном тоне и субинволюции матки.

.

Сравнительная характеристика препаратов

Н-холинномиметики

Основные эффекты :

- аналептическое действие (стимуляции дыхательного центра через Н-ХР синокаротидной зоны)
- повышение АД (в результате взаимодействия с Н-ХР в мозговом слое надпочечников (за счет усиления выброса адреналина)).

Вызывают сложную картину возбуждения вегетативной нервной системы, преодолевая гематоэнцефалический барьер, действуют на ЦНС. Никотин!!!

Сравнительная характеристика препаратов

Н-холиномиметики

Острое отравление никотином - слюноотечение, тошнота, рвота, понос, изменение АД, нарушение сердечной деятельности.

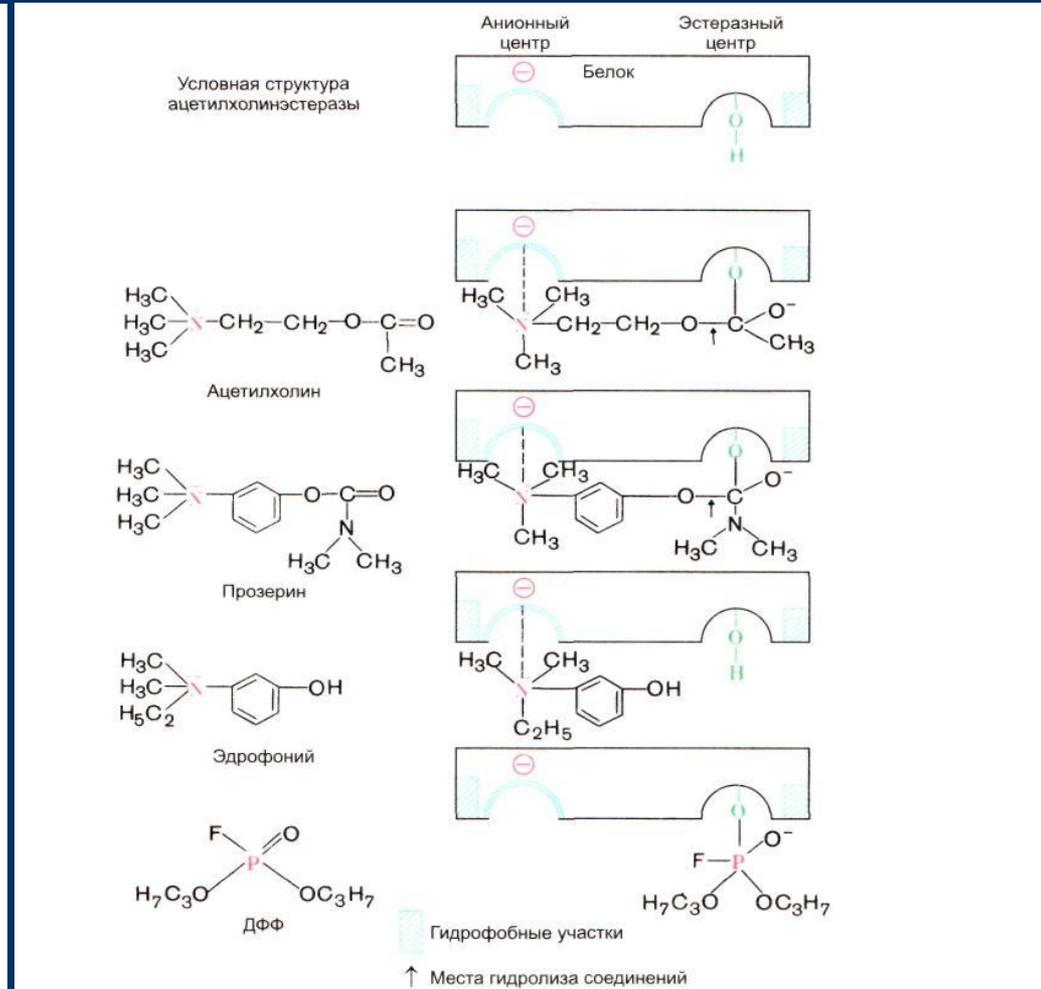
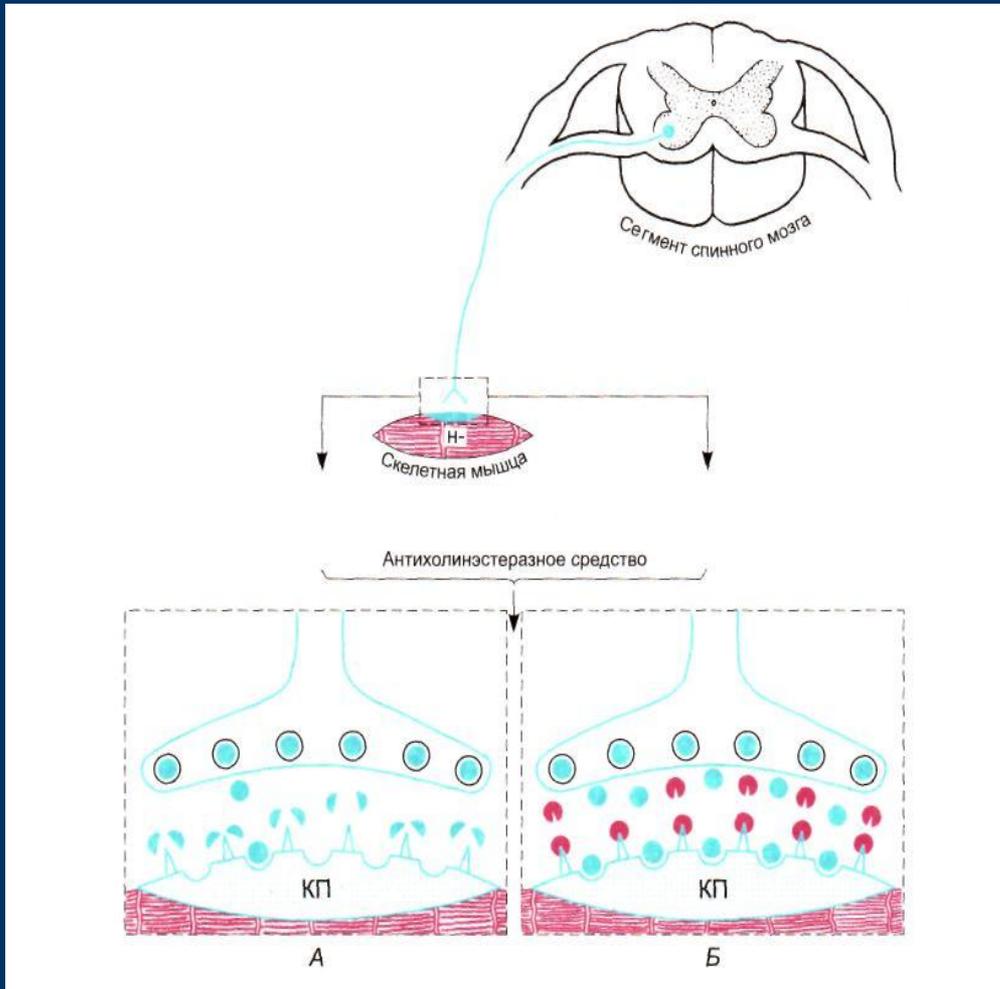
Хроническое отравление никотином - способствует развитию ряда заболеваний: хронических бронхитов (воспаление бронхов), рака легких, нарушению функций сердца и др.

Алкалоид ЛОБЕЛИН - используют в лечебной практике для возбуждения дыхания.

Используют в качестве основных компонентов препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака (цитизин в таблетках "Табекс", лобелин в таблетах "Лобесил").

Препараты слабого действия. Отучиться курить они помогли незначительному количеству лиц.

M-,N-холиномиметики непрямого действия или антихолинэстеразные средства (АХЭС)



Блокируют АХЭ и препятствуют гидролизу АХ, в результате концентрация АХ в холинергических синапсах увеличивается, а действие на М- и Н-ХР усиливается и удлиняется. На денервированный орган не действуют. Прозерин также прямо возбуждает ХР.

Сравнительная характеристика препаратов

Антихолинэстеразные ЛС

Блокируют АХЭ, препятствуют разрушению ацетилхолина, усиливают и удлиняют его действие - действуют аналогично М, Н-холиномиметикам.

Классификация антихолинэстеразных ЛС

По длительности взаимодействия антихолинэстеразных препаратов с ацетилхолинэстеразой, их подразделяют на 2 группы:

1) **обратимого действия** - действие длится в течение 2-10 часов. К ним относятся: физостигмин, прозерин, галантамин.

2) **необратимого действия** - очень сильно связываются с ацетилхолинэстеразой на много дней и даже месяцев.

К данным средствам относятся: армин, фосфакол и ФОС (инсектициды, фунгициды, гербициды, БОВ).

Сравнительная характеристика препаратов

Антихолинэстеразные ЛС

ФИЗОСТИГМИН - природный алкалоид из калабарских бобов, для лечения глаукомы.

ПРОЗЕРИН (таблетки по 0,015; ампулы по 1 мл 0,05%, в глазной практике 0,5%; Proserinum) при атонии кишечника, мочевого пузыря, матки во время родов, *Myasthenia gravis* (заболевание, сопровождающееся вялостью скелетных мышц), в глазной практике для лечения глаукомы. Прямо возбуждает ХР.

ГАЛАНТАМИН алкалоид подснежника кавказского, показания к применению как у прозерина. Лучше проникает через ГЭБ, более показан при лечении остаточных явлений после полиомиелита.

Декураризация - восстановление нервно-мышечной передачи, блокированной в результате применения антидеполяризующих миорелаксантов

ПОКАЗАНИЯ к применению АХЭС

Атония (парез) кишечника и мочевого пузыря (послеоперационная задержка мочи)

Глаукома

Миастения, параличи, парезы

Последствия полиомиелита

Антагонисты АД миорелаксантов

Последствия черепно-мозговых травм, энцефалитов

Болезнь Альцгеймера

Слабость родовой деятельности

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Брадикардия, АВ-блокада
Органические поражения и пороки сердца, стенокардия

ЯБЖ и ДПК

Гастрит с повышенной секреторной функцией, кровотечение в ЖКТ

Синдром бронхиальной обструкции

Беременность, лактация

Передозировка миорелаксантов деполяризующего действия

Судорожный синдром

Эпилепсия, экстрапирамидные и вестибулярные расстройства

ОТРАВЛЕНИЕ М-ХМ

Происходит при передозировке М-ХМ, употреблении в пищу мухоморов (в мухоморах содержится мускарин в низкой концентрации).

Симптомы:

- 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 бульканье, хрипы, чувство стеснения за грудиной, одышка); 5) кожа мокрая, холодная, липкая.
- из-за галлюциногенов, схожих с LSD, галлюцинации, эйфория,
- атаксия, гипертермия, судороги, кома.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ – М-ХБ-атропин

«БЕРСЕРК (БЕРСЕРКЕР) викинг, посвятивший себя богу Одину, перед битвой приводивший себя в ярость» - викинг, одержимый бешенством в бою

ОТРАВЛЕНИЕ АХЭС

Возникает при использовании ФОС: инсектициды, гербициды, БОВ.

• Необратимо ингибируют АХЭ.

СИМПТОМЫ:

1-я фаза

- мышечные подергивания, судороги, возбуждение ЦНС;
- гиперсаливация, профузное потоотделение;
- тошнота, рвота, боли в животе, диарея,
- тахикардия сменяется брадикардией, снижение АД,
- затруднение дыхания (бронхоспазм),
- миоз,

2-я фаза – токсический шок, гепатит, почечная недостаточность.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ:

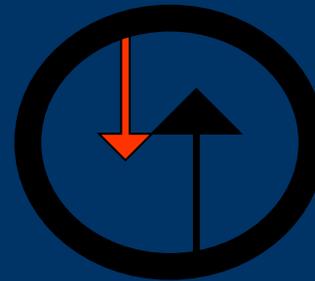
- М-ХБ (атропин);
- реактиваторы холинэстеразы (РХЭ): изонитрозин, дипироксим, применяются в первые часы после отравления. РХЭ содержат оксимную группировку – $C=N-O-$, взаимодействуют с остатками ФОС и освобождают АХЭ.

Изонитрозин проникает через ГЭБ, дипироксим - не проникает.

**Холиноблокаторы (ХБ) - препараты,
непосредственно блокирующие
холинорецепторы**



“ЛИТИКИ (БЛОКАТОРЫ) ВСЕГДА СИЛЬНЕЕ МИМЕТИКОВ” - их конкурентный антагонизм носит односторонний характер, так как физико-химическое сродство холиноблокаторов к рецепторам в сотни и тысячи раз выше, чем аффинитет холиномиметиков.



Активные препараты блокируют 50% всех М-холинорецепторов в концентрации 10^{-12} г/л.



Сравнительная характеристика препаратов

М-и Н-холинолитики

Циклодол табл. 2 мг - оказывает сильное центральное н-холинолитическое, а также периферическое м-холинолитическое действие. Для лечения паркинсонизма, при спастических параличах, связанных с поражениями экстрапирамидной системы.

Максимальные дозы для взрослых при приеме внутрь:
разовая 0,01 г, суточная 0,02 г.



М-холинолитики (М-холиноблокаторы) - препараты группы атропина

ЭФФЕКТЫ:

СЕРДЦЕ: увеличивает ЧСС, улучшает АВП, уменьшают риск остановки сердца, связанный с рефлекторным возбуждением вагуса. В терапевтических дозах - повышение АД.

СОСУДЫ – прямого влияния нет (нет ПСН).

В высоких дозах расширение мелких сосудов кожи (угнетение симпатических ганглиев и СДЦ), снижение ОПСС и АД.

При интоксикации – гипотензия.

ЖКТ: снижение *повышенного* тонуса гладкой мускулатуры, перистальтики. Возможна обстипация (запор).

Снижение **секреции пищеварительных желез:** слюнных (сухость во рту), обкладочных желез желудка.

Уменьшение потоотделения и теплоотдачи, в высоких дозах повышение температуры .

БРОНХИ: расслабление мускулатуры и уменьшение секреции.

МПС: снижение тонуса гладкой мускулатуры мочеточников и мочевого пузыря.

Нежелательное действие: задержка мочи при аденоме простаты.

ЦНС – в терапевтических дозах стимулирует кору и ДЦ, в высоких дозах - угнетает вплоть до остановки дыхания.

Уменьшает дрожание и напряжение мышц при паркинсонизме. В высоких дозах двигательное, речевое возбуждение, галлюцинации бред.

ВЛИЯНИЕ М-ХБл на ГЛАЗ

Блокада МЗ-ХР круговой мышцы радужной оболочки ведет к снижению ее тонуса, преобладающим становится тонус радиальной МЫШЦЫ в результате

- **мидриаз (расширение зрачка).**

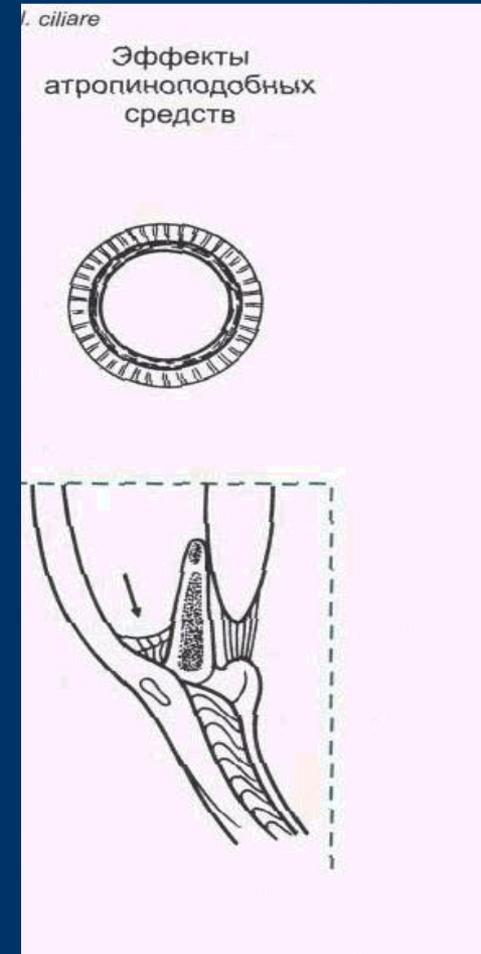
Возможна фотофобия.

Действие атропина сохраняется 7 дней, гоматропина – 15-20 часов.

- **Повышение внутриглазного давления** связано с утолщением радужной оболочки и закрытием угла передней камеры глаза, затрудняя отток ВГЖ.

Блокада М-ХР в ресничной мышце понижает ее тонус, натяжение цинновой связки усиливается, хрусталик уплощается в результате

- **паралич аккомодации** (глаз устанавливается на дальнюю точку видения).



Классификация М-холиноблокаторов:

А. Растительного происхождения

Все они - третичные амины (проникают в ЦНС).

Атропин (M_1 -, M_2 -, M_3 -ХБ, алкалоид тропанового ряда из растений семейства пасленовых – ягод и корней красавки (*Atropa belladonna**), листьев и корней белены (*Hyoscyamus* niger*), семян дурмана (*Datura stramonium**), и скополии (*Scopolia carniolica*).

Атропинсодержащие препараты красавки входят в состав таблеток «Бекарбон», «Бесалол», «Бепасал», «Беллалгин»; свечей «Бетиол», «Анузол»; «Капель Зеленина»; препарата «Солутан» и др.

Скополамин (L-гиосцин) - алкалоид белены, дурмана и мандрагоры, угнетает ЦНС даже в терапевтических дозах, в том числе рвотный центр, оказывает седативное и противорвотное действие. Применяется при кинетозах в составе таблеток «Аэрон».

Платифиллин (алкалоид крестовника широколистного - *Senecio platyphyllus*).

Тропикамид (Мидрум, Мидриацил),

Аэрон (камфарнокислые соли скополамина и гиосциамина)

* Жирным курсивом выделены соответствующие гомеопатические полихресты

Атропин –

Название красавки «Атропа Белладонна» составлено Карлом Линнеем из трех слов:

1. Атропос (неотвратимая), по имени древнегреческой богини судьбы, перерезавшей нить жизни человека, и
- 2-3. Белла донна (красивая женщина) – итальянское слово, отражавшее обычай итальянок эпохи Возрождения закапывать в глаза сок красавки.

1831 г. – атропин выделен из красавки (Мейн).

Атропин –

Solutio Atropini sulfatis pro injectionibus 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. Применяют подкожно, внутримышечно или внутривенно

Атропин – оказывает **2 вида действия**:

1. Местное (на глаз)
2. Резорбтивное.

4 местных эффекта атропина (на M_3)

- **Расширение зрачков** (мидрiaz) – 7-10 дней (скополамин 3-5 дней, платифиллин 5-6 ч.). Применяется при иритах (иммобилизация + анестезия) и для осмотра глазного дна.
- **Паралич аккомодации** (циклоплегия) - искусственная дальность зрения из-за расслабления цилиарной мышцы, которая натягивает циннову связку и капсулу хрусталика. Хрусталик уплощается и устанавливает фокусировку на дальнюю точку зрения. Длится до 8-12 дней. Применяется для подбора очков.
- **Светобоязнь** (фотофобия)
- **Повышение ВГД** (глаукома) - угол передней камеры глаза закрывается утолщенной радужкой

Резорбтивное действие атропина зависит от его ДОЗЫ:

Доза	Эффекты
0,5 мг	Сухость кожи, небольшая сухость во рту, м.б. БРАДИКАРДИЯ
1 мг	Сухость во рту, жажда, ТАХИКАРДИЯ, умеренное расширение зрачков
2 мг	Сильная сухость во рту, тахикардия, выраженное расширение зрачков, паралич аккомодации
5 мг	Выражены те же симптомы + затруднение речи, глотания и мочеиспускания, беспокойство, угнетение перистальтики ЖКТ
10 мг и более	То же + бред, делирий, кома

Б. Синтетические М-холиноблокаторы

Метацин (Метацин) – сильнее атропина подавляет секреторную функцию желез и расслабляет гладкие мышцы, но в меньшей степени влияет на глаза и сердце.

Ипратропий бромид (Атровент, Итроп, ~ Тривентол) – M_3 -ХБ, четвертичное производное тропина, используется в аэрозолях при бронхиальной астме, однако плохо всасывается со слизистой оболочки бронхов (90% дозы больные проглатывают)

Тиотропия бромид (Спирива – капсулы для ингаляций) - $M_{1,3}$ -ХБ - четвертичное производное скопина, действует до 24 часов, не вызывая тахикардию и сухость во рту.

Гоматропин (синтетический эфир тропина и миндальной кислоты) – третичный амин,

Пирензепин (Гастроцепин) – M_1 -ХБ – третичный амин, гастроцитопротектор - уменьшает секрецию пепсиногена и соляной кислоты, не подавляя продукцию слизи, тормозит протеолиз в эпителии, улучшает кровоснабжение и регенерацию слизистой ЖКТ.

Бипериден (Акинетон) - центрального действия,

СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ:

1. Премедикация (потенцированный наркоз). Обязательный минимум перед любой операцией с общим обезболиванием вводится литическая смесь - атропин + промедол (наркотик). Противорвотное действие, профилактика остановки сердца, уменьшение секреции слюнных и бронхиальных желез.
2. Профилактика и лечение вестибулярных расстройств (тошнота и рвота при морской и воздушной болезни при кинетозах («Аэрон»-скополамин)
3. Аритмии сердца – синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, брадисистолическая фибрилляция предсердий.
4. ХОБЛ
5. ЯБЖ и 12-п кишки.
6. Подбор очков с целью установления истинной рефракции глаза
7. Спазм гладкой мускулатуры (колики)
8. Противоядие при отравлении М- и М-, Н-ХМ

Сравнительная характеристика М-ХБл

В глазной практике применяют М-ХБл короткого действия:

гоматропин, эффект сохраняется 15—20 час,
тропикамид- действует 2-6 часов.

Платифиллин в форме раствора для подкожных инъекций 2мг/мл, таблетки 0.005г.

- применяют при спазмах гладкой мускулатуры ЖКТ
 - угнетает сосудодвигательный центр, расширяет сосуды
 - мало влияет на аккомодацию
-
-

Метацин

Methacinum: в таблетках 0,002; в ампулах 0,1% 1 мл

- преобладают эффекты на секрецию желез, бронхолитическое действие сильнее, чем у атропина.

Тровентол и атровент Аэрозольные баллоны по 21 мл, содержащие 0,0125 (0,025) г порошка

- оказывают избирательное действие на М-хр бронхов
- бронхолитическое действие быстрое и длительное (до 6 час), применяются ингаляционно.

Пирензепин Ампулы по 2 мл 0,5 % р-ра, таблетки по 0,025 (0,05) г

- блокирует М1-хр желез желудка,
 - применяется для лечения ЯБЖ и ДПК.
-
-

ОТРАВЛЕНИЕ М-ХБЛ

Причины:

- случайный прием атропиноподобных ЛС
- ядовитых растений сем. пасленовых (белены, дурмана, красавки).

Смертельная доза атропина для взрослых составляет 100 мг, для детей - 10 мг (2-3 ягоды красавки).

Симптомы:

- сухость во рту, нарушение глотания, осиплость голоса
- температура тела повышена, кожа горячая, сухая, покраснение лица, шеи, груди, носогубный треугольник белый
- тахикардия, экстрасистолия, АД нормальное или повышено
- зрачки расширены, диплопия (паралич аккомодации)

Симптомы, связанные с влиянием М-холинолитиков на ЦНС.

- *В легких случаях* - спутанность мыслей, болтливость.
- *В тяжелых случаях* – интоксикационный психоз (психомоторное возбуждение, нарушение координации движений и цикла сон - бодрствование, дезориентация, галлюцинации, бред, судороги).
- *В терминальном состоянии*: бледность кожи, брадикардия, угнетение дыхания, атония кишечника, снижение АД, сердечная недостаточность. Кома. Смерть наступает от паралича ДЦ.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ:

антихолинэстеразные средства с центральным действием *галантамин, физостигмин*.
(купирует проявления интоксикации со стороны висцеральных систем и психотическую симптоматику).

АХЭС

- блокируют АХЭ, в результате чего накапливается АХ, вступающий с антагонистом М-ХР в конкурентные отношения
- в передачу импульсов вовлекаются малочувствительные рецепторы (резерв).

При психозе применяются нейролептики – обычно *аминазин*, иногда эффективны и бензодиазепиновые транквилизаторы – *диазепам*.

Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ **(Н-холинолитики)** **Классификация**

- **Ганглиоблокаторы** - избирательно блокируют Н-ХР в симпатических и парасимпатических ганглиях, в синокаротидной зоне, в мозговом слое надпочечников.
- **Миорелаксанты** (курареподобные средства) – лекарственные средства, избирательно блокирующие Н-ХР в нервно-мышечных синапсах

Фармакодинамика ганглиоблокаторов

- Блокада Н-холинорецепторов - на постсинаптической мембране не открываются Na, K - каналы, не возникает деполяризация мембраны и потенциал действия.
- Перестают передаваться импульсы от вегетативных ганглиев к гладким мышцам сосудов, железам внешней и внутренней секреции, корковому слою надпочечников
- Первым ганглиоблокатором был Benzohexonium (табл. по 0, 1 и 0, 25; амп. по 1 мл 2, 5%). Затем появился Pentaminum (амп. 1 и 2 мл 5%).

Ганглиоблокаторы (блокаторы Н-холинорецепторов)

Это ЛС, препятствующие действию АХ на Н-холинорецепторы:

1. Вегетативных ганглиев (симпатических и парасимпатических)
2. Мозгового слоя надпочечников
3. Каротидных клубочков

Ганглиоблокаторы вызывают «**фармакологическую денервацию**» - неизбирательную блокаду симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Орган	Эффекты ганглиоблокаторов
Артерии, вены	↑ кровотока, ↓ пред-, и постгрузки
Потовые железы	Сухость кожи
Слюнные железы	Сухость во рту
Сердце	Тахикардия
ЖКТ	↓ тонуса и перистальтики, запор
Мочевой пуз.	Задержка мочи
Глаз	Мидриаз, циклоплегия



Классификация ганглиоблокаторов –

А. Четвертичные амины:

1. Симметричные бисаммонийные соединения:

Гексаметоний (Бензоксоний) – п/кожу, в/м, внутрь (3-4 часа) – при ГБ, ЯБЖ, ХОБЛ

Азаметония бромид (Пентамин) – в/м, в/в (3-4 часа) – при отеке мозга, легких, ГБ

2. Несимметричные бисаммонийные соединения:

Трепирий йодид (Гигроний) – в/в (5-15 мин) – при ГБ, для управляемой гипотонии

Димеколиний йодид (Димеколин) – внутрь (5-6 часов) – ГБ, ЯБЖ, спазмы ЖКТ

Триметидиния метосульфат (Камфоний) – п/к, в/м, внутрь (3-4 ч.) – ГБ, ЯБЖ

3. Соединения, имеющие один четвертичный атом (азот, сера):

Триметофан (Арфонад) – в/в (5-20 мин) – для управляемой гипотензии

Имехин – в/в (5-20 мин) – для управляемой гипотензии

Кватерон – внутрь (5-6 час.) - ЯБЖ

Б. Третичные амины:

Пахикарпина гидройодид – п/к, в/м, внутрь (6-8 час.) - ГБ, слабость родовой деятельности

Темпидина тозилат (Пирилен) – внутрь (10-12 час.) – ГБ, ЯБЖ

Темехин – внутрь (6-8 час.) – ГБ, ЯБЖ

Показания к применению ганглиоблокаторов

- 1) при спазмах периферических сосудов (например, при облитерирующем эндартериите); раньше в 60е годы считали очень ценными средствами;
 - 2) при самых тяжелых формах гипертонической болезни (гиперт. криз) с левожелудочковой недостаточностью;
 - 3) в реанимации при остром отеке легких, мозга;
 - 4) для управляемой гипотензии (гипотонии).
-
-

Побочные эффекты ганглиоблокаторов

- Частое развитие ортостатического коллапса (обморок, коллапс).
- При отравлении ганглиоблокаторами - падение АД до 0 (нуля), а при очень тяжелом отравлении даже может развиваться скелетная атония.

- **Помощь при отравлении ганглиоблокаторами**
- перевести на искусственное дыхание,
- ввести аналептики,
- АХЭ средства, прозерин (антагонисты ганглиоблокаторов)
- Адреномиметики.

Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

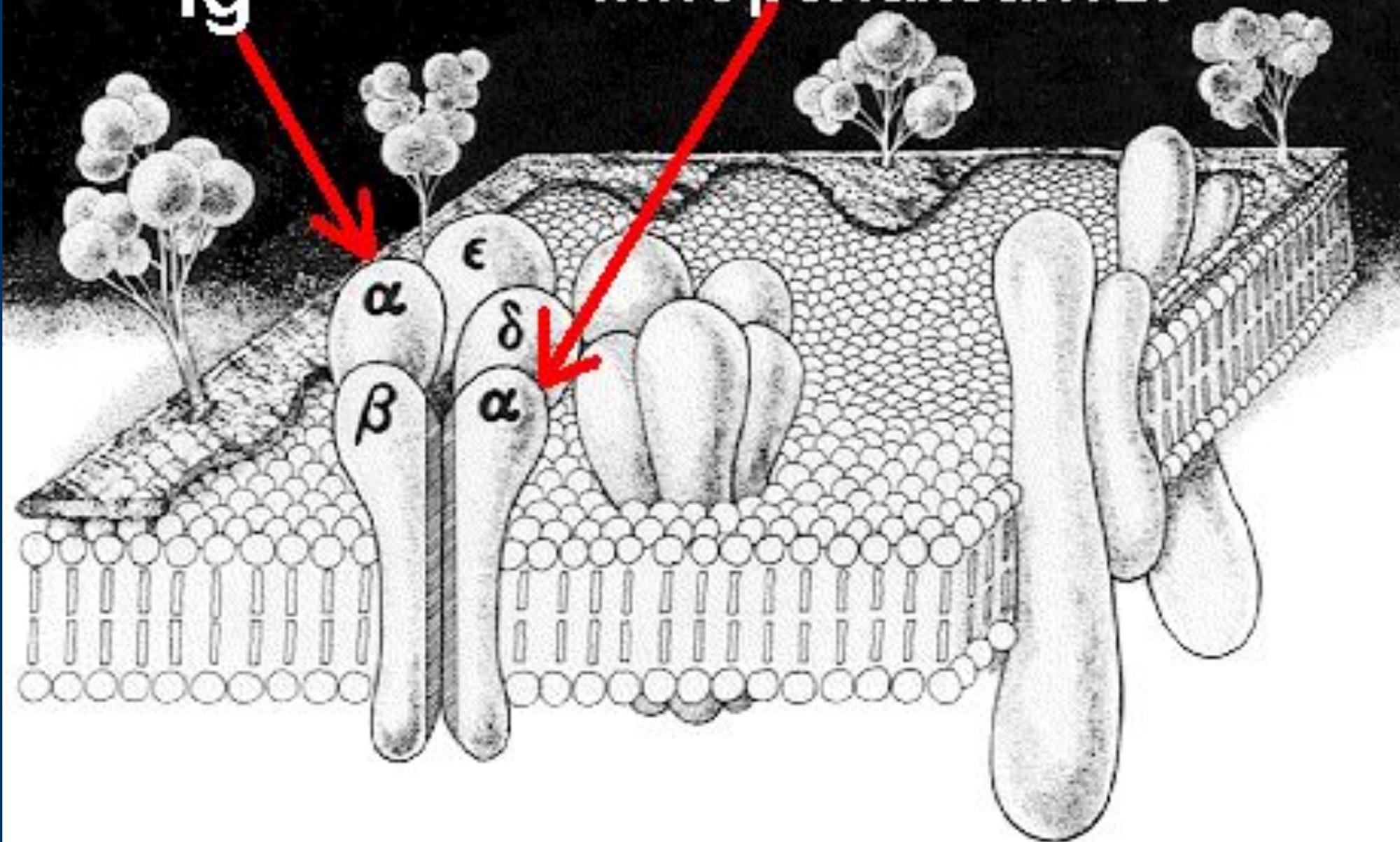
Миорелаксанты или блокаторы нервно-мышечных синапсов

Основной эффект - расслабление скелетных мышц в результате блокирующего влияния веществ на нервно - мышечную передачу.

Так как впервые такие свойства были обнаружены в КУРАРЕ (более 400 лет назад после возвращения экспедиции Колумба из Америки - яд кураре в качестве стрельного яда), поэтому вещества указанной группы были названы курареподобными средствами.

Ig

Миорелаксанты



- **Миорелаксанты угнетают нервно-мышечную передачу на уровне постсинаптической мембраны, взаимодействуя с Н-холинорецепторами.**

- Нервно-мышечная блокада, развивающаяся под влиянием разных миорелаксантов, имеет различную природу, **классификация:**

- **1.** Недеполяризующие средства (или конкурентные) :

- тубокурарина хлорид,

- панкурония бромид; пипекурония бромид (ардуан), атракурия безилат (тракриум), векурония бромид (норкурон).

- **2.** Деполяризующие средства (или неконкурентные) :

- дитилин, сукцинилхолин ;

- 3.** Вещества смешанного типа действия:

- диоксоний.

Механизм действия недеполяризующих миорелаксантов

- блокада н-ХР скелетных мышц. В результате 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.
- Однако, если увеличить количество АХ с помощью АХЭС, то нервно-мышечная передача и сократительная способность мышц восстанавливается.

Недеполяризующие миорелаксанты имеют следующие характерные особенности:

- наступление нейромышечной блокады в течение 1-5 мин (медленнее по сравнению с деполяризующими препаратами).
- Длительность нейромышечной блокады от 15 до 60 мин.
- Введение релаксантов не сопровождается мышечными фибрилляциями.
- Окончание нейромышечного блока с его полным восстановлением может быть ускорено с помощью введения АХЭС.
- Недостатком препаратов этой группы является способность к кумуляции.

Механизм действия деполяризующих миорелаксантов.

- по структуре напоминают АХ, взаимодействуют с Н-холинорецепторами и вызывает деполяризацию мембран мышечных клеток и кратковременное их сокращение (фибрилляция).
- Однако в отличие от ацетилхолина дитилин, (сукцинилхолин, листенон) вызывает сравнительно продолжительную деполяризацию (от 3 до 10 мин), во время которой мышцы не отвечают на очередные нервные импульсы и расслабляются.

Механизм действия деполяризующих миорелаксантов

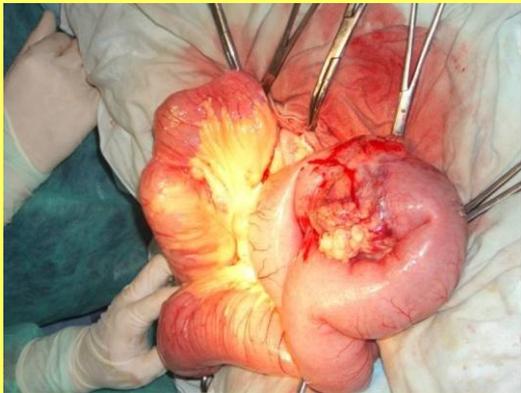
- АХЭС не ослабляют, а, наоборот, усиливают действие дитилина и ему подобных средств, поэтому прозерин не используется в качестве антагониста дитилина.

- Выделяют миорелаксанты **КОРОТКОГО** действия (5 - 10 минут), к ним относят дитилин; **СРЕДНЕЙ** продолжительности (20 - 50 минут) тубокурарин, панкуроний, анатруксоний и **ДЛИТЕЛЬНОГО** действия (60 минут и более) анатруксоний, пипекуроний и др. в больших дозах.
-
-

Периферические миорелаксанты («курареподобные ЛС») - обратимые блокаторы N-холинорецепторов

Кураре – стрельный яд индейцев Южной Америки, вызывающий обратимый паралич скелетной мускулатуры. Действующее вещество – алкалоид d-тубокурарин (смесь соков и экстрактов деревьев *Strichnos toxifera* (токсиферины) и *Chondrodendron tomentosum* с добавлением яда змей).

Миорелаксанты используют в анестезиологии – в/в с 1942 г.



Порядок выключения мышц:

1. Мышцы глаз, пальцев рук и ног
2. Мышцы лица, шеи, конечностей, туловища, межреберные мышцы
3. В последнюю очередь парализуется диафрагма, что сопровождается остановкой дыхания. В период, когда паралич прогрессирует, сознание и чувствительность не нарушаются. Диафрагма (при ↓ ОВД до 20-30% необходима «декураризация»)

Восстановление идет в обратном порядке.

Сейчас создаются миорелаксанты с преимущественным влиянием на определенные группы скелетных мышц.

Классификация миорелаксантов

А. Антидеполяризующие («пахикураре», антагонисты–обратимые ИАХЭ):

1. Длительного действия:

Тубокурарин хлорид (Тубарин) – через 4-6 до 120 мин. – «эталон», М-холинолитик

Панкурония бромид (Мускурон, Павулон) – от 4-6 до 180 мин. – в 6 раз сильнее

Пипекурония бромид (Ардуан) – от 2-4 до 100 мин. – в 6 раз сильнее тубокур., ↓ ЧСС.

2. Средней длительности действия:

Атракурия бесилат (Тракриум) – от 2-4 до 40 мин. – гидролиз бутирилхолинэстеразой

Цисатракурия бесилат (Нимбекс) – от 2-4 до 40 мин. – неферментативная инактивация

Векурония бромид (Норкурон) – от 2-4 до 40 мин. – в 6 раз сильнее тубокурарина.

Рокурония бромид (Земурон) – от 1-2 до 40 мин. – в 0,8 раз слабее тубокурарина.

Изоциурония бромид – от 1-2 до 45 мин. – элиминация почками, ↑ ЧСС.

3. Короткого действия:

Мивакурия хлорид (Мивакрон) – от 2-4 до 20 мин. – гидролиз бутирилхолинэстеразой

Б. Деполяризующие («лептокураре», не парализует полностью мышцы лица):

Суксаметония йодид (Дитилин) или хлорид (Листенон) – от 1-2 до 8 мин. – травмы мышц (боль через 12 часов), гидролиз бутирилхолинэстеразой (нет у 1:8-9 тысяч), в/в 500 мл. крови

донора; гипертермия (гиперCa²⁺гистия у 1:15-100 тысяч – лечение Дантролен (БКК в скелетных мышцах)

В. Препараты, нарушающие выделение АХ в синаптической щель:

Ботулинический токсин типа А (Ботокс, Диспорт) – через 7 дней – до 6 мес.

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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 1) расслабление скелетной мускулатуры при обширных операциях на органах брюшной и грудной полостей, а также на конечностях. Используют препараты с продолжительным действием;
- 2) 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 эвтаназии

- Дитилин Дитилин можно применять при различных видах наркоза (эфир, закись азота Дитилин можно применять при различных видах наркоза (эфир, закись азота, фторотан, барбитураты).
- Прозерин Прозерин и другие антихолинэстеразные вещества Прозерин и другие антихолинэстеразные вещества не являются антагонистами в отношении деполяризующего действия дитилина 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 При осложнениях в связи с применением дитилина (длительное угнетение

Побочное действие дитилина

- При применении дитилина возможны:
 - нарушения проводимости и возбудимости миокарда, брадикардия; артериальная гипертензия 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.

Примеры тестов

1. Стимулируют холинергические синапсы:

1. М-холиномиметики. 2. Н-холиномиметики. 3. М-, н-холиномиметики. 4. Реактиваторы ацетилхолинэстеразы. 5. Антихолинэстеразные средства.

2. М-, н-холиномиметики:

1. Пилокарпин. 2. Карбахолин. 3. Ацетилхолин. 4. Прозерин (неостигмин). 5. Галантамин.

4. Антихолинэстеразные средства:

1. Галантамин. 2. Пилокарпин. 3. Цитизин. 4. Прозерин (неостигмин). 5. Ацетилхолин.

6. Реактиваторы ацетилхолинэстеразы:

1. Дипироксим. 2. Цитизин. 3. Изонитрозин. 4. Карбахолин.

Примеры тестов

1. Стимулируют холинергические синапсы:

1. М-холиномиметики. 2. Н-холиномиметики. 3. М-, н-холиномиметики. 4. Реактиваторы ацетилхолинэстеразы. 5. Антихолинэстеразные средства.

2. М-, н-холиномиметики:

1. Пилокарпин. 2. Карбахолин. 3. Ацетилхолин. 4. Прозерин (неостигмин). 5. Галантамин.

4. Антихолинэстеразные средства:

1. Галантамин. 2. Пилокарпин. 3. Цитизин. 4. Прозерин (неостигмин). 5. Ацетилхолин.

6. Реактиваторы ацетилхолинэстеразы:

1. Дипироксим. 2. Цитизин. 3. Изонитрозин. 4. Карбахолин.

Примеры тестов

13. Пилокарпин:

1. Суживает зрачок.
2. Расширяет зрачок.
3. Вызывает спазм аккомодации.
4. Вызывает паралич аккомодации.
5. Снижает внутриглазное давление.
6. Повышает внутриглазное давление.

16. Антихолинэстеразные средства

увеличивают:

1. ЧСС.
2. ВГД.
3. Артериальное давление.
4. Тонус гладких мышц.
5. Тонус скелетных мышц.

21. Локализация м-холинорецепторов:

1. Нейроэффекторные парасимпатические синапсы.
2. Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов.
3. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников.
4. Клетки скелетных мышц.
5. Нейроны ЦНС.

Примеры тестов

13. Пилокарпин:

1. Суживает зрачок.
2. Расширяет зрачок.
3. Вызывает спазм аккомодации.
4. Вызывает паралич аккомодации.
5. Снижает внутриглазное давление.
6. Повышает внутриглазное давление.

16. Антихолинэстеразные средства увеличивают:

1. ЧСС.
2. ВГД.
3. Артериальное давление.
4. Тонус гладких мышц.
5. Тонус скелетных мышц.

21. Локализация м-холинорецепторов:

1. Нейроэффекторные парасимпатические синапсы.
2. Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов.
3. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников.
4. Клетки скелетных мышц.
5. Нейроны ЦНС.

Примеры тестов

6. Блокатор нервно-мышечных синапсов короткого действия (5-10 мин):

1. Пипекуроний. 2. Тропикамид. 3. Гигроний. 4. Дитилин (суксаметоний).

9. Блокатор нервно-мышечных синапсов деполяризующего действия:

1. Дитилин (суксаметоний). 2. Гигроний. 3. Атракурий. 4. Пипекуроний.

15. Эффекты м-холиноблокаторов:

1. Мидриаз. 2. Повышение внутриглазного давления. 3. Паралич аккомодации. 4. Повышение секреции слезных желез.

Примеры тестов

6. Блокатор нервно-мышечных синапсов короткого действия (5-10 мин):

1. Пипекуроний. 2. Тропикамид. 3. Гигроний. 4. Дитилин (суксаметоний).

9. Блокатор нервно-мышечных синапсов деполяризующего действия:

1. Дитилин (суксаметоний). 2. Гигроний. 3. Атракурий. 4. Пипекуроний.

15. Эффекты м-холиноблокаторов:

1. Мидриаз. 2. Повышение внутриглазного давления. 3. Паралич аккомодации.

4. Повышение секреции слезных желез.
