

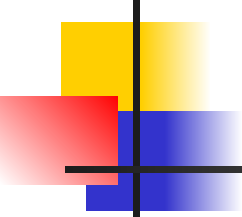
**Средства, действующие на
эфферентную иннервацию**



Холинотропные средства

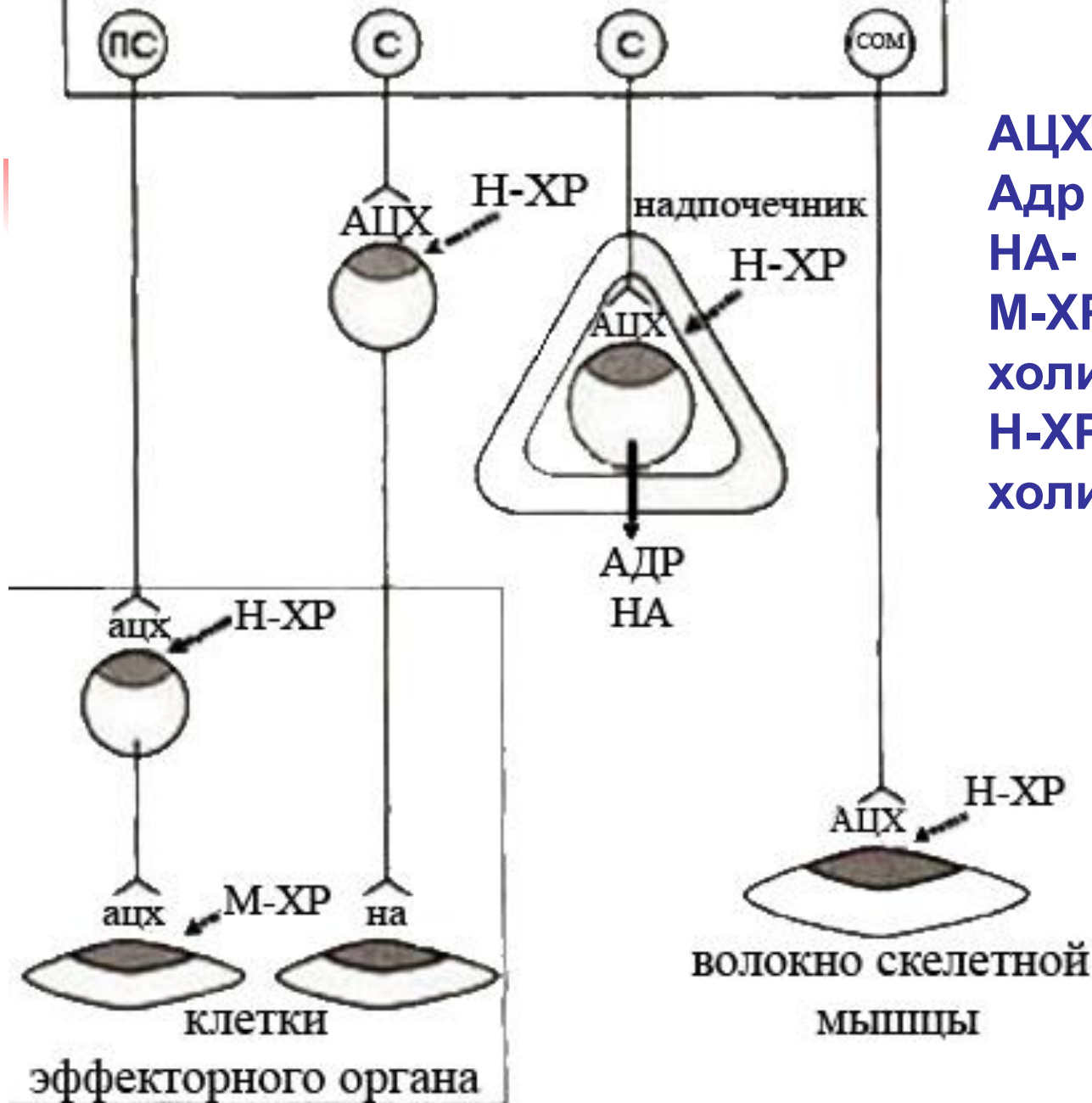
**Лектор доц.каф.
фармакологии Болотская Н.
В.**

Эфферентная иннервация

- 
-
- **Двигательные нервные волокна**
иннервируют скелетные мышцы (соматическая иннервация)

- **Вегетативные нервные волокна**
иннервируют внутренние органы, сосуды, железы и др. (вегетативная иннервация)

центральная нервная система



АЦХ- ацетилхолин
Адр –адреналин
НА- норадреналин
М-XP – M-холинорецепторы
H-XP – H-холинорецепторы

Холинергический синапс

Синтез ацетилхолина



В-ва, нарушающие синтез ацетилхолина (Гемохолин)

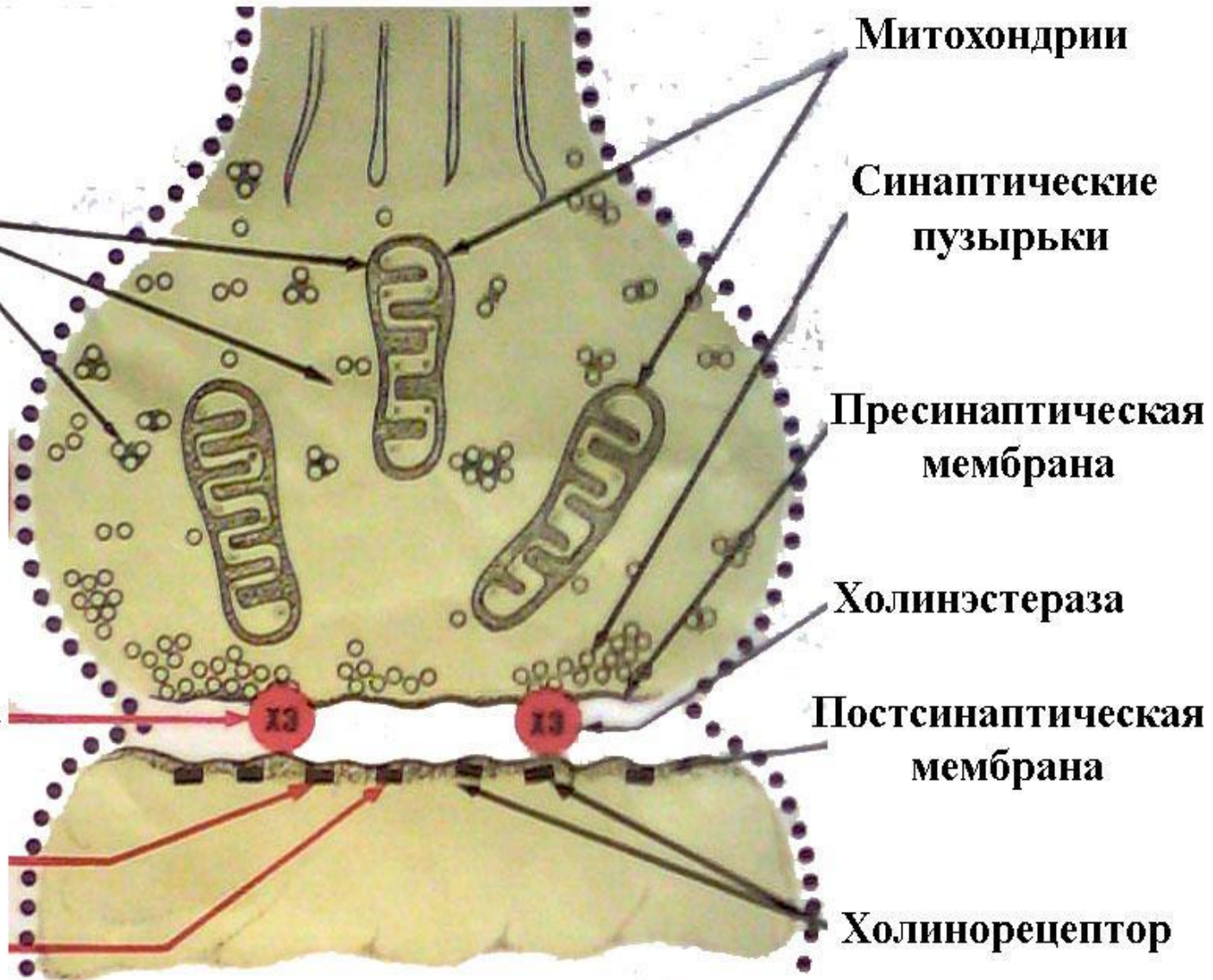
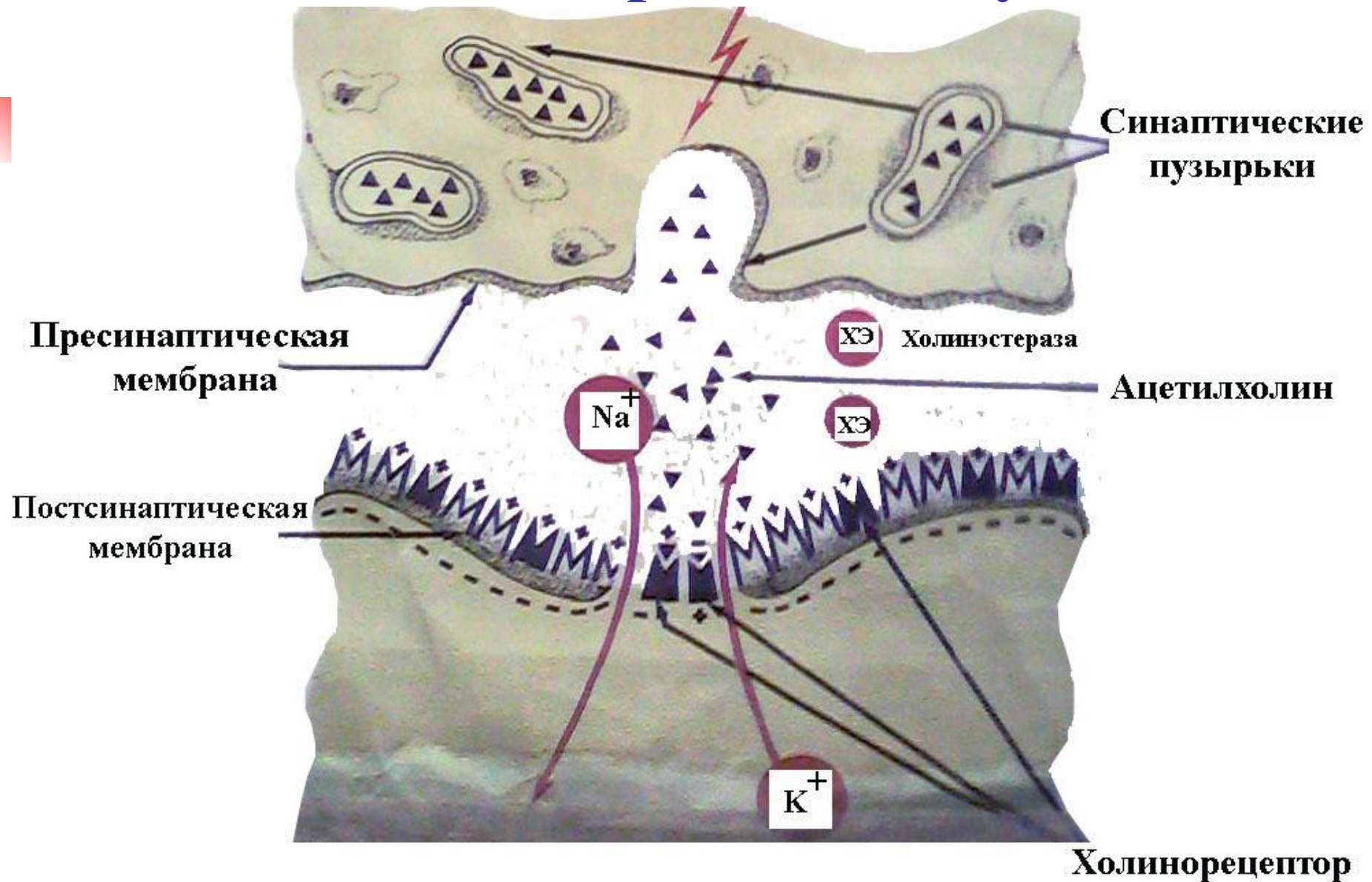


Схема передачи импульса



Типы холинорецепторов:

НХР

(никотинчувствительны
е)

Nn(1) находятся:

- в ганглиях,
- в каротидных клубочках,
- в мозговом слое надпочечников.
- **Nm(2)** находятся в скелетных мышцах

МХР

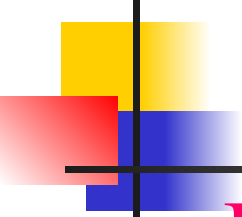
(мускаринчувствительны
е)

- **M1** - в ЦНС, энтерохромафинных клетках желудка.
- **M2** - в сердце.
- **M3** - в гладких мышцах органов, железах внешней секреции, эндотелии сосудов.



При стимуляции M_1 - и M_3 -ХР →

активация G белков → активация
фосфолипазы C → образование
инозитол-1,4,5 трифосфата → увеличение
концентрации Ca в клетке → эффекты
возбуждения (по ↑ тонус гладкомыш.
органов и по ↑ секреция экзокринных
желез)

- 
- При стимуляции M_2 -ХР → активация G белков → угнетение аденилатциклазы → по ↓ синтез цАМФ, по ↓ активность протеинкиназы → уменьшается поступление Ca в клетки → эффекты угнетения (по ↓ работа сердца и по ↓ АД)
 - При стимуляции M_3 -ХР эндотелия **сосудов** высвобождается NO → расширение сосудов и по ↓ АД



Холинотропные средства

I. Холиномиметики – подобно АХ

улучшают передачу нервного импульса
в ХЭ синапсах

II. Холиноблокаторы (холинолитики)

– препятствуют проведению импульса в
ХЭ синапсах



Холиномиметики (ХМ)

- **1. Прямые холиномиметики:**

- **Н- и МХМ:** Ацетилхолин

- Карбахол (Мио-Хол)

- **МХМ:** Пилокарпин

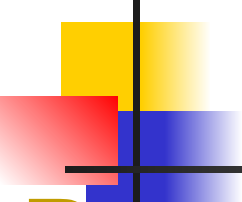
- Ацеклидин

- **НХМ:** Цитизин (Табекс,)

- Никотин (Никоретте)

- **2. Непрямые М- и НХМ**

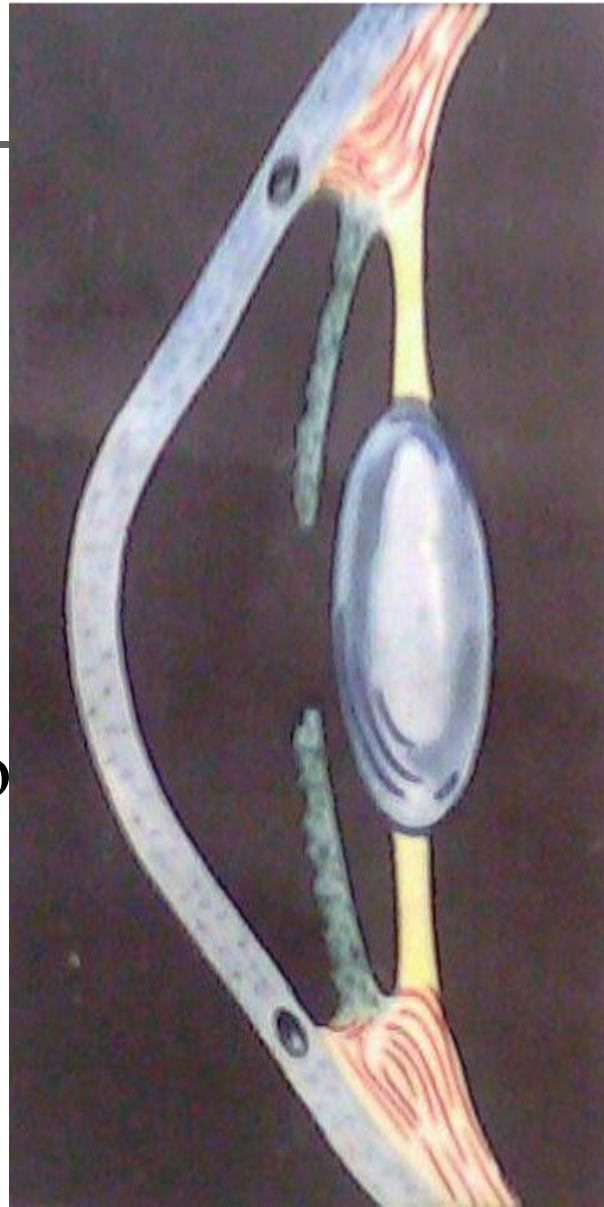
- (антихолинэстеразные препараты – АХЭ)



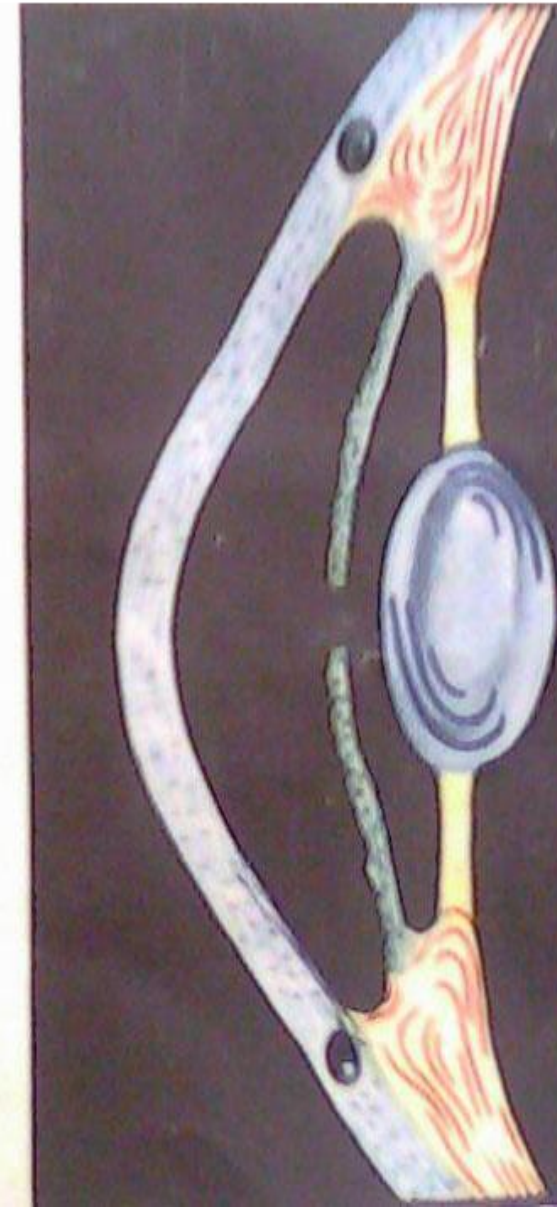
Влияние М-хм на глаз

- 1. Миоз
- 2. Понижение внутриглазного давления
- 3. Спазм аккомодации

Исходное состояние



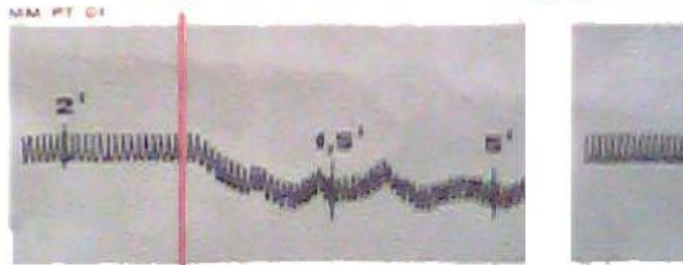
Пилокарпин



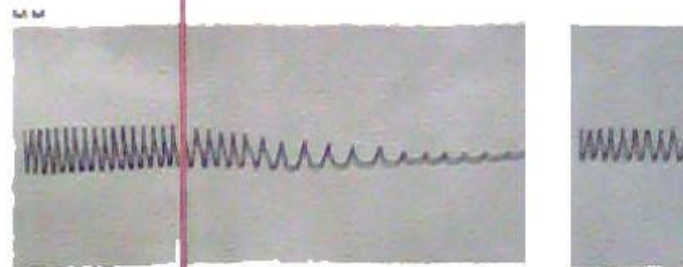
Просвет бронхов



Артериальное давление



Сила и ритм
сердечных сокращений



Тонус и перистальтика
кишечника



Секреция слюнных
желез



Эффекты при стимуляции МХР:

1. брадикардия,
↓АД

2. ↑тонуса гладких
мышц

3. ↑секреции
экзокринных желёз

Резорбтивные эффекты МХМ

- **по↑ тонуса гладких мышц**
бронхов, ЖКТ, ЖВП, МВП, мочевого пузыря (но расслабление сфинктеров), по↑ сократительной активности матки.
- **↑секреции экзокринных желёз**
слюнных (гиперсаливация), бронхиальных (бронхорея), желез желудка, К-ка, потовых (усиленное потоотделение)
- **Влияние МХМ на С-С-С:** брадикардия, замедление АВ-проводимости, ослабление сократимости, ↓ сердечного выброса и МОС и по↓ АД; сосуды расширяются → по↓ АД



Применение:

- Глаукома (пилокарпин),
- Ксеростомия (пилокарпин),
- Атония мочевого пузыря, кишечника, слабость родовой деятельности (ацеклидин).

Противопоказания:

- Бронхиальная астма,
- Язвенная болезнь,
- АВ-блокада.

Клиника отравления мухоморами:



- Миоз, близорукость, боли в надбровных дугах
- Гиперсаливация, тошнота, рвота, боли в животе, диарея
- Затруднённое дыхание (бронхоспазм, бронхорея, влажные хрипы)
- Обильное потоотделение, влажная, холодная кожа, по↓ температуры тела
- Брадикардия, ослабление работы сог, по↓ АД
- Возбуждение ЦНС, дезориентация, затем – угнетение.



Помощь при отравлении

- Промывание желудка, адсорбенты, солевые слабительные.
- Антидот –атропин (МХЛ) в высоких дозах в/в.
- Симптоматическая терапия.
- Форсированный диурез, гемодиализ, гемосорбция

Непрямые М- и НХМ (антихолинэстеразные препараты – АХЭ)

□ Обратимые блокаторы ХЭ:

1. Галантамин (алкалоид подснежника)
2. Неостигмина метилсульфат (Прозерин)-синтетический препарат
3. Ривастигмин (синтет. препарат)

Необратимые блокаторы ХЭ:

ФОСы: инсектициды, гербициды, фунгициды,
БОВ-зарин, зоман, VІ-газы.

Антихолинэстеразные препараты

- Обратимого действия:
связываются с анионным и эстеразным центрами ХЭ
- Ингибируют ХЭ на несколько часов

- Необратимого действия:
соединяются с эстеразным центром ХЭ ковалентной связью
- Активность ХЭ восстанавливается после синтеза его новых молекул

Механизм действия АХЭ препаратов

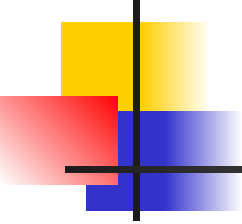
- Блокада **ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ** → накопление эндогенного АХ в холинергических синапсах → стимуляция МХР и НХР → действие медиатора более сильное и длительное.
- Повышение чувствительности ХР к АХ.
- Действие АХЭ средств сильнее в области МХР.
- При денервации органов действие АХЭС проявляться не будет

Основные эффекты АХЭ:

□ **Глазные:** миоз, ↓ внутриглазного давления, спазм аккомодации.

□ **Резорбтивные:**

- ↑ тонуса гладкомышечных органов,
- ↑ секреции экзокринных желёз.
- ССС: брадикардия, ↓ АВ проводимости, ↓ CO выброса, ↓ АД в терапевтических дозах, АД снижают меньше, чем МХМ, т.к. практически не влияют на сосуды.

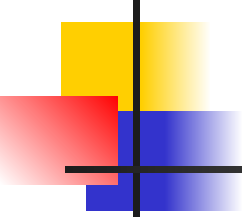
- 
-
- В высоких дозах могут вызвать тахикардию и по↑ АД (стимуляция НХР симпатических ганглиев, мозгового в-ва надпочечников и каротидных клубочков)
 - Повышают тонус скелетных мышц (стимуляцией НХР в нервно-мышечных синапсах)

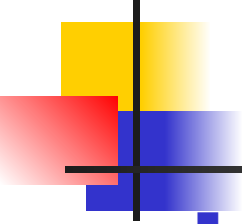


□ Центральные эффекты АХЭ средств

Повышают содержание АЦХ в коре и гиппокампе, повышают двигательную и психическую активность, нормализуют ослабленную умственную деятельность. Применяются для лечения болезни Альцгеймера, в постинсультных состояниях, сопровождающихся снижением интеллекта (**ривастигмин, донепезил** - эти препараты в 10 раз сильнее блокируют ХЭ в ЦНС, чем на периферии).

Применение АХЭ препаратов:

- 
- 1. Глаукома (неостигмин; галантамин не применяют из-за раздражающего д-ия)
 - 2. Атония кишечника, мочевого пузыря, слабость родовой деятельности (неостигмин; галантамин)
 - 3. Миастения (неостигмин; галантамин)
 - 4. Парезы, параличи (остаточные явления) после ч-м травм, перенесенных полиомиелитов, энцефалитов; при спастических формах церебрального паралича (галантамин, ривастигмин)
 - 5. Болезнь Альцгеймера (старческое слабоумие) можно галантамин, но предпочтительнее ривастигмин

- 
-
- 6. Как антагонисты при передозировке М-ХБ и Н-ХБ
 - 7. При передозировке миорелаксантов антидеполяризующего типа д-ия в/в вводят неостигмин на фоне атропина
 - **Противопоказания:** эпилепсия, паркинсонизм, БА, ЯБЖ и ДПК, брадикардия

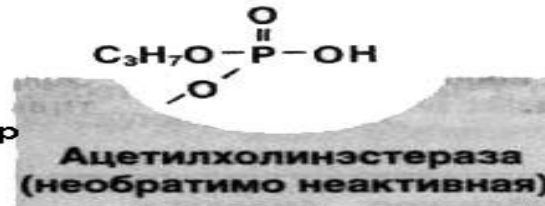
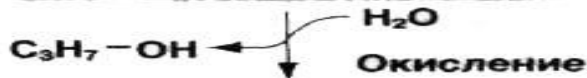
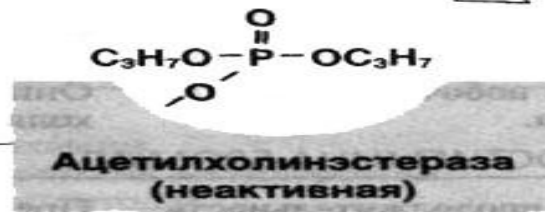
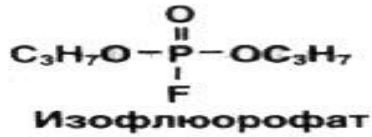
Клиника отравления ФОС-ами

- Психомоторное возбуждение, тремор, судороги
- Миоз, гиперсаливация, профузное потоотделение, затрудненное дыхание
- Рвота, понос, боли в животе
- Брадикардия, понижение АД, но может быть и тахикардия и повышение АД
- Подергивание мышц языка, век, икроножных мышц

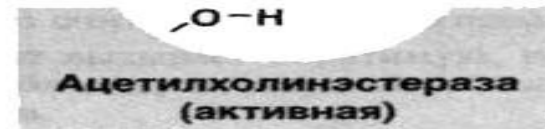
Помощь при отравлении ФОС-ами

- Прекращение поступления яда в организм: доступ свежего воздуха; промывание желудка 2% р-ром натрия гидрокарбоната, адсорбенты, солевые слабительные; промывание кожи и слизистых 6% р-ром натрия гидрокарбоната
- Ускорение выведения яда из крови: форсированный диурез, гемодиализ, гемосорбция
- Антидоты:
 1. атропин в/в в высоких дозах (2-4 мл 0,1% раствора)
 2. Реактиваторы ХЭ

**Фосфорилирование фермента
ФОСаами**



Реактиватор
ХЭ



**Реактиваторы
холинэстеразы
(ХЭ)**

**Тримедоксима
бромид
(Дипироксим)**

Изонитрозин

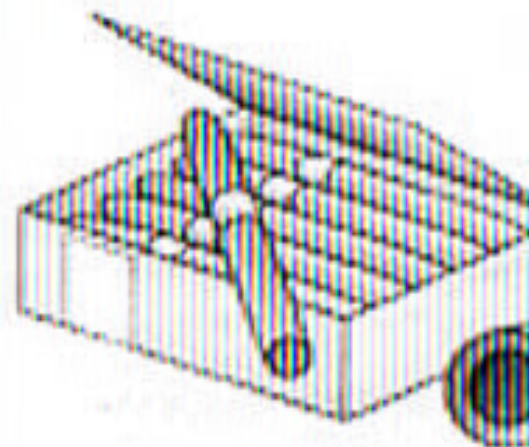
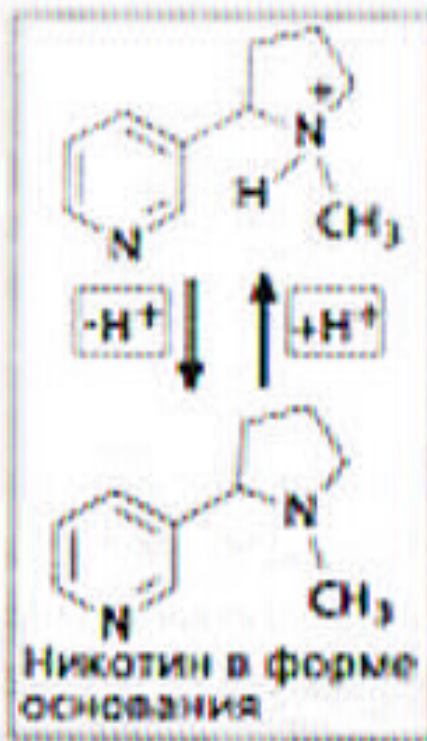
Никотин

-алкалоид растения

Nicotiana tabacum



Табак



Действие никотина

Локализация действия	Фаза возбуждения	Фаза угнетения
НХР вегетативных ганглиев	Деполаризация мембран	Конкурентный антагонизм с АХ
Хеморецепторы синокаротидной зоны	Возбуждение ДЦ и СДЦ	Угнетение ДЦ и СДЦ
НХР хромаффинных клеток надпочечников	↑ выделения адреналина	↓ выделения адреналина
Nm ХР	Облегчение нервно-мышечной передачи	Угнетение нервно-мышечной передачи

Эффекты никотина



Эффект	Малые дозы	Большие дозы
ЧСС	↓	↑
Артериальное давление	↑	↓
Моторика ЖКТ	↑	↓
Секреция экзокринных желёз	↑	↓

Действие никотина



Никотин –
полный агонист Н-ХР



Возбуждая Н-ХР, вызывает
выброс допамина в ГМ



Результат: получение
удовольствия от курения

В перерывах между
курением, уровень
допамина падает

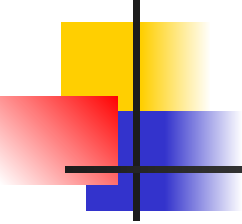


Результат: тяга к курению и
синдром отмены

Состав табачного дыма



НХМ: Цитизин (Табекс,) Никотин (Никоретте)

- 
-
- Обладают слабым никотиноподобным действием, снижают влечение к курению, предупреждают развитие абстинентного синдрома (синдрома отмены) у лиц, бросивших курить.



Холиноблокаторы (холинолитики)

- **I. М-холиноблокаторы**
- **II. Н-холиноблокаторы:**
 1. Ганглиоблокаторы
 2. Миорелаксанты

КЛАССИФИКАЦИЯ М-ХБ ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ:

1. Препараты растительного происхождения:

А. Галеновые препараты красавки:

Настойка красавки

Экстракт красавки сухой (густой) входит

в состав таблеток «**Бесалол**»,

в состав свечей «**Анузол**»,

В. Алкалоиды:

Атропин (красавка, белена, дурман)

Скополамин (в тех же и в скополии)

Платифиллин (крестовник широколистный)



- **2. Синтетические препараты:**

Метациния йодид (Метацин)

Пирензепин

Ипратропия бромид (Атровент)

Тропикамид

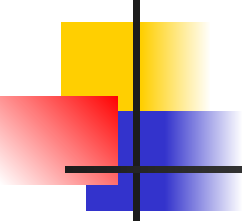
Гиосцина бутилбромид (Бускопан)

- **Классификация по селективности:**

**Селективный блокатор M1-хр
желудка пирензепин**

H, M - ХБ - Платифиллин

**Неселективные МХБ – все остальные
препараты**

- 
-
- **Препараты, относящиеся к алкалоидам**, являются *третичными аминами*, они хорошо проходят через все барьеры, в том числе через ГЭБ, а значит действуют на ЦНС, т.е. имеют центральные эффекты.

Большинство **синтетических препаратов** относятся к *четвертичным аммониевым соединениям*, поэтому не проникают через ГЭБ и влияние на ЦНС у них отсутствует.

*ATROPA BELLADONNA (КРАСАВКА) HYOSCIAMUS
NIGER (БЕЛЕНА ЧЕРНАЯ) DATURA STRAMONIUM
(ДУРМАН)*

Красавка



Дурман



БЕЛЕНА

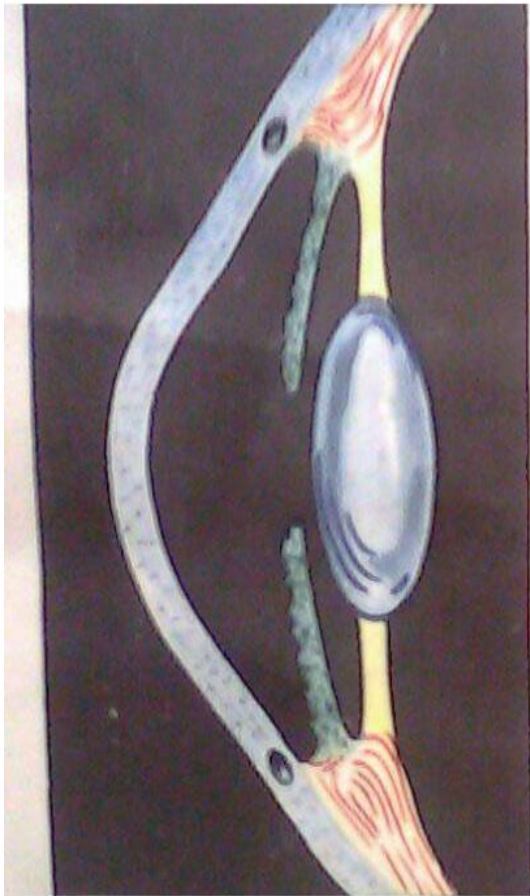


СКОПОЛИЯ

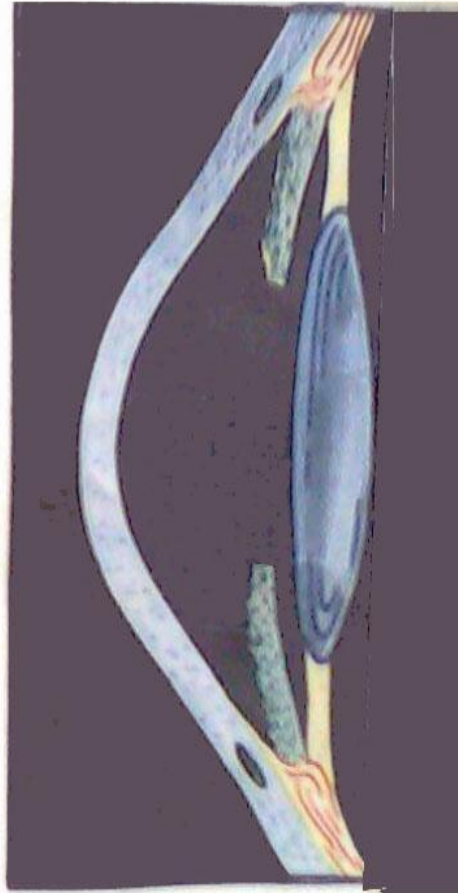


ВЛИЯНИЕ М-ХОЛИНОЛИТИКОВ НА ГЛАЗ

Исходное состояние



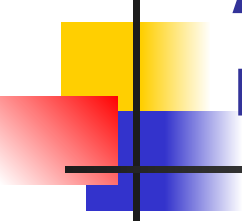
Атропин



1. Повышение внутриглазного давления,
2. Расширение зрачков (мидриаз),
3. Паралич accommodation (циклоплегия)
4. Светобоязнь

Глазные эффекты атропина сохраняются 5-7 дней

Показания к применению Атропина в офтальмологии



- Исследование глазного дна
- Подбор очков у близоруких
- Травмы глаза, послеоперационный период – выключение глаза из активного видения
- Воспалительные процессы (ириты, иридоциклиты)- ↓ опасность образования спаек между радужной оболочкой и хрусталиком

Резорбтивные эффекты атропина

- 1. Отменяет влияние вагуса на $\text{cor} \rightarrow$ тахикардия, $\text{по} \uparrow$ АВ-проводимость. На АД не влияет, но препятствует гипотензивному д-ию МХМ
- 2. Понижает тонус гладкомышечных органов, обладает спазмолитическим д-ем.
- 3. Снижает секрецию экзокринных желез
- 4. Снижает образование и секрецию HCl париетальными клетками желудка



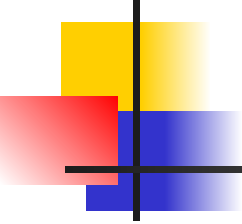
Влияние атропина на ЦНС

- **В терапевтических дозах** на ЦНС влияет слабо (тонизирующее д-ие на дыхательный центр и кору; понижение активности экстрапирамидной системы и вестибулярного аппарата)
- **При передозировке** вызывает развитие психоза



Показания к применению:

- 1. Синусная брадикардия, АВ-блокада вагусного происхождения
- 2. Бронхиальная астма
- 3. ЯБЖ и ДПК, гиперацидный гастрит, острый панкреатит
- 4. Спазмы (колики) гладких мышц – кишечная, печеночная, почечная
- 5. В стоматологии – для снижения гиперсаливации при операциях в чел-лиц. области

- 
-
- 6. Премедикация в анестезиологии перед операциями для предупреждения рефлекторной остановки сердца, ларинго- и бронхоспазма. Для снижения секреторной активности слюнных, бронхиальных и носоглоточных желез.
 - 7. При отравлении М-ХМ, АХЭ ср-ами, ядовитыми грибами, ФОСами.



Побочные эффекты:

- Сухость в полости рта
- Нарушение ближнего зрения
- Тахикардия
- Обстипация (по↓ тонус и перистальтика к-ка, по↑ тонус сфинктеров)
- Задержка мочеиспускания

Противопоказания: - глаукома



Клиника отравления атропином

- Двигательное и психическое возбуждение, беспокойство, нарушение памяти, координации, м. б. галлюцинации, бред
- Мидриаз, нарушение зрения, фотофобия
- Сухость слизистых полости рта, носоглотки→нарушение глотания, речи, охриплость голоса
- Кожа сухая и горячая, м.б. по↑ температуры тела (атропиновая темпер.)
- Тахикардия



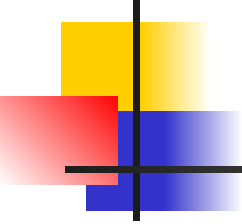
Помощь при отравлении:

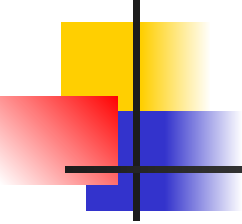
- Седативные средства (барбитураты, диазепам)
- АХЭ средства (галантамин, неостигмин)
- Удаление яда из ЖКТ и из крови



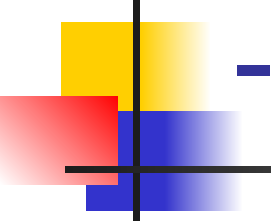
Особенности других МХЛ

- **Метоциния йодид (Метацин)**- синтетический препарат, не проникает через ГЭБ, не имеет центральных эффектов, не расширяет зрачок, вызывает менее выраженную тахикардию, чем атропин, но более активный бронхолитик.
- Применяется при БА, при коликах, в анестезиологии, а также в акушерстве для профилактики преждевременных родов и для раскрытия шейки матки при диагностических мероприятиях

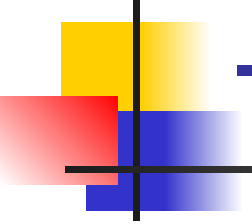
- 
-
- **Пирензепин**- избирательный блокатор М1ХР в желудке, снижает секрецию НСЛ, применяется при ЯБЖ и ДПК.
 - **Ипратропия бромид (Атровент)**- блокирует М3ХР бронхов и бронхиальных желез→бронхи расширяются, снижается бронхиальная секреция.
Применяется ингаляционно при БА.

- 
-
- **Скополамин**- алкалоид скополии, в тер. дозах вызывает угнетение ЦНС
→успокоение, сонливость, потенцирует действие наркотических препаратов.

Угнетает вестибулярный аппарат и применяется при вестибулярных расстройствах, для профилактики воздушной и морской болезни

- 
-
- **Платифиллин-** алкалоид крестовника. В отличие от других МХЛ расширяет сосуды и понижает АД, т.к. блокирует и М- и НХР, понижает тонус СДЦ и обладает прямым спазмолитическим (миотропным) действием.

Тропикамид- применяется только в офтальмологии для расширения зрачков. Вызывает мидриаз через 5-10 минут до 2-6 часов.

- 
- **Гиосцина бутилбромид (бускопан)** – имеет высокое сродство к МХ-рецепторам, расположенным в гладких мышцах органов брюшной полости и малого таза, а также к НХ-рецепторам в интрамуральных ганглиях органов брюшной полости. Поэтому оказывает выраженное спазмолитическое действие на органы ЖКТ, желчевыводящих и мочевыводящих путей, а также снижает секрецию пищеварительных желез.
 - **Применяется** при почечной, кишечной, желчной колике, при холецистите, при ЯБЖ, дискинезии ЖВП и желчного пузыря, альгодисменореи.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ:



- 1. *Препараты короткого действия (5 – 20 минут)*

Трепирия йодид (Гигроний)

- 2. *Средней длительности (3 – 4 часа)*

Азаметония бромид (Пентамин),

Гексаметония бензосульфонат (Бензогексоний)

Бис-четвертичные аммониевые основания, не проникают через ГЭБ

Блокада НХР в ганглиях СНС и в МОЗГОВОМ в-ве надпочечников:

- Расширение артерий- ↓ ОПСС, ↓ постнагрузки, ↓ АД
- Расширение вен - ↓ преднагрузки, венозного возврата, ↓ ОЦК
- Улучшается микроциркуляция и кровоснабжение периферических тканей
- ↓ выделения адреналина в н/поч-ах



ЭФФЕКТЫ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ ПРИ БЛОКАДЕ ПС ГАНГЛИЕВ:

- Снижение тонуса гладкомышечных органов (кроме миометрия)
- Снижение секреции экзокринных желез
- Повышение тонуса матки, стимуляция родовой деятельности (повышается чувствительность миометрия к окситоцину)
- Тахикардия, мидриаз, паралич аккомодации

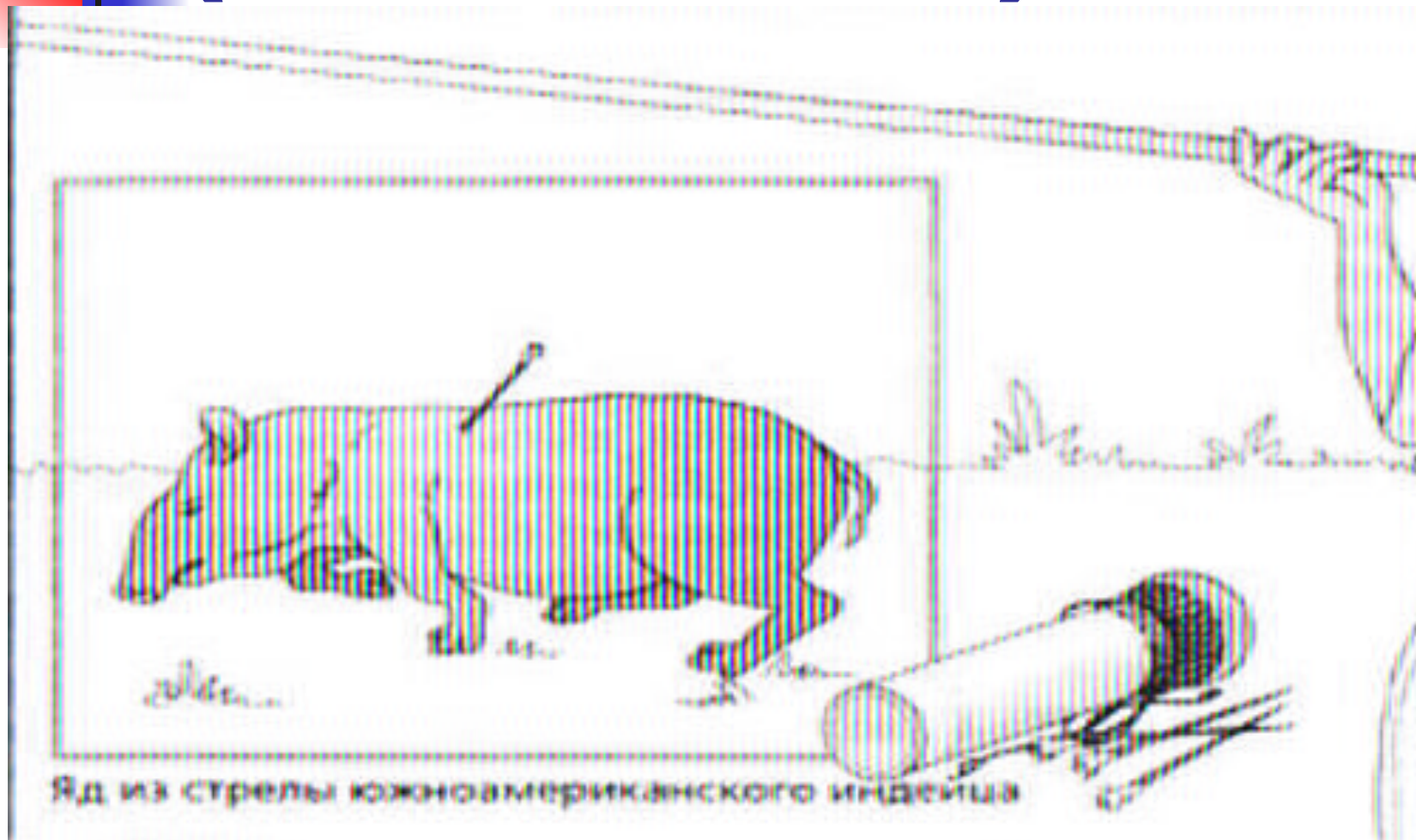


Показания к применению ГБ

- Гипертонический криз
- Управляемая гипотония
- Отек легких
- Спазмы периферических сосудов

- **Побочные эффекты:**
ортостатический коллапс, сухость в полости рта, обстипация

ЯД КУРАРЕ (ТУБОКУРАРИН)



ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВЫКЛЮЧЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ КУРАРЕПОДОБНЫХ СРЕДСТВ



КЛАССИФИКАЦИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ:

- ***1. Деполяризующего действия:***

Суксаметония йодид (Дитилин) - (действие 5 – 10 минут)

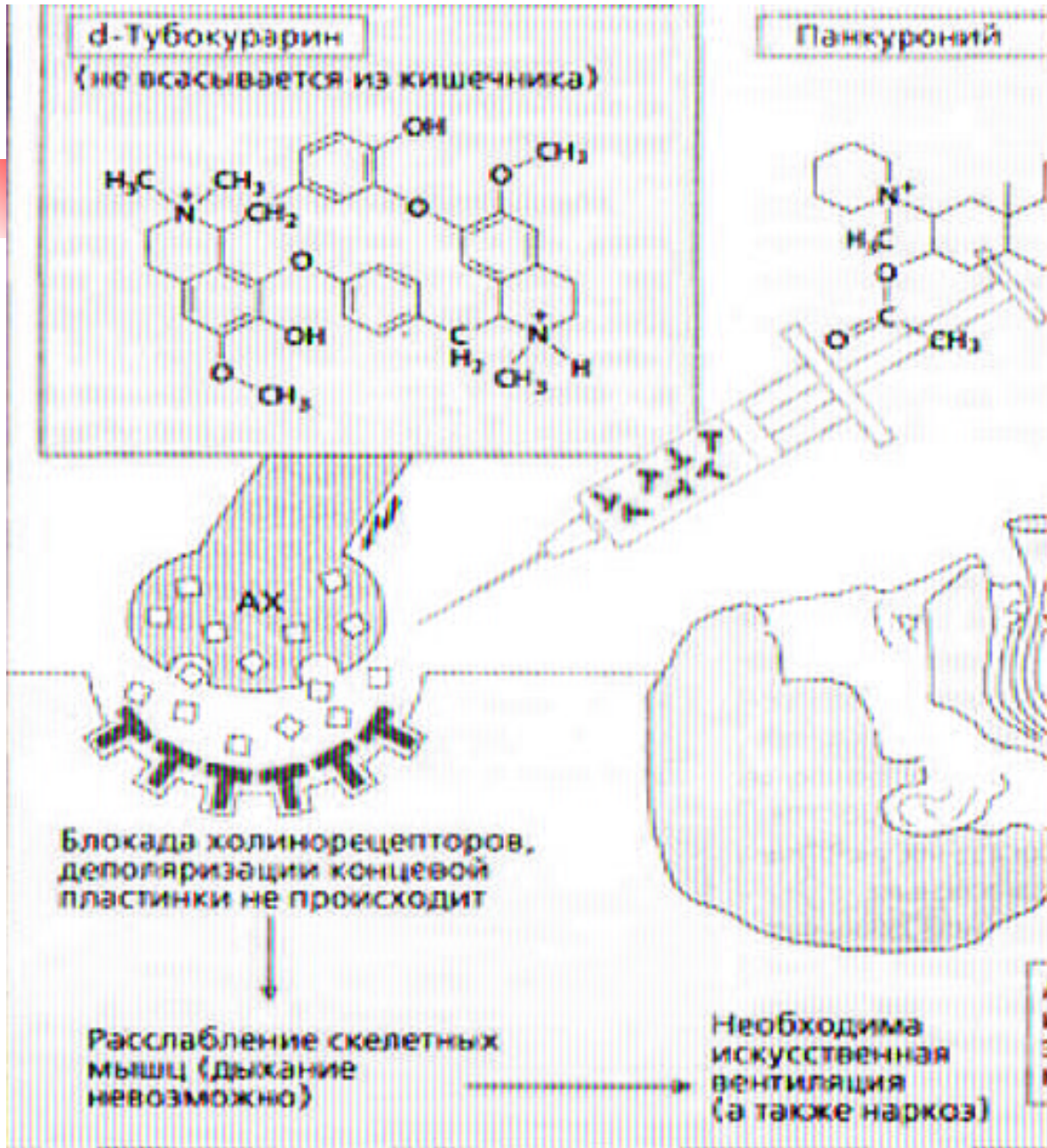
- ***2. Антидеполяризующего действия:***

Пипекурония бромид (Ардуан)- 50-120 минут

Атракурия бесилат (Атракурий)-
20 – 30 минут

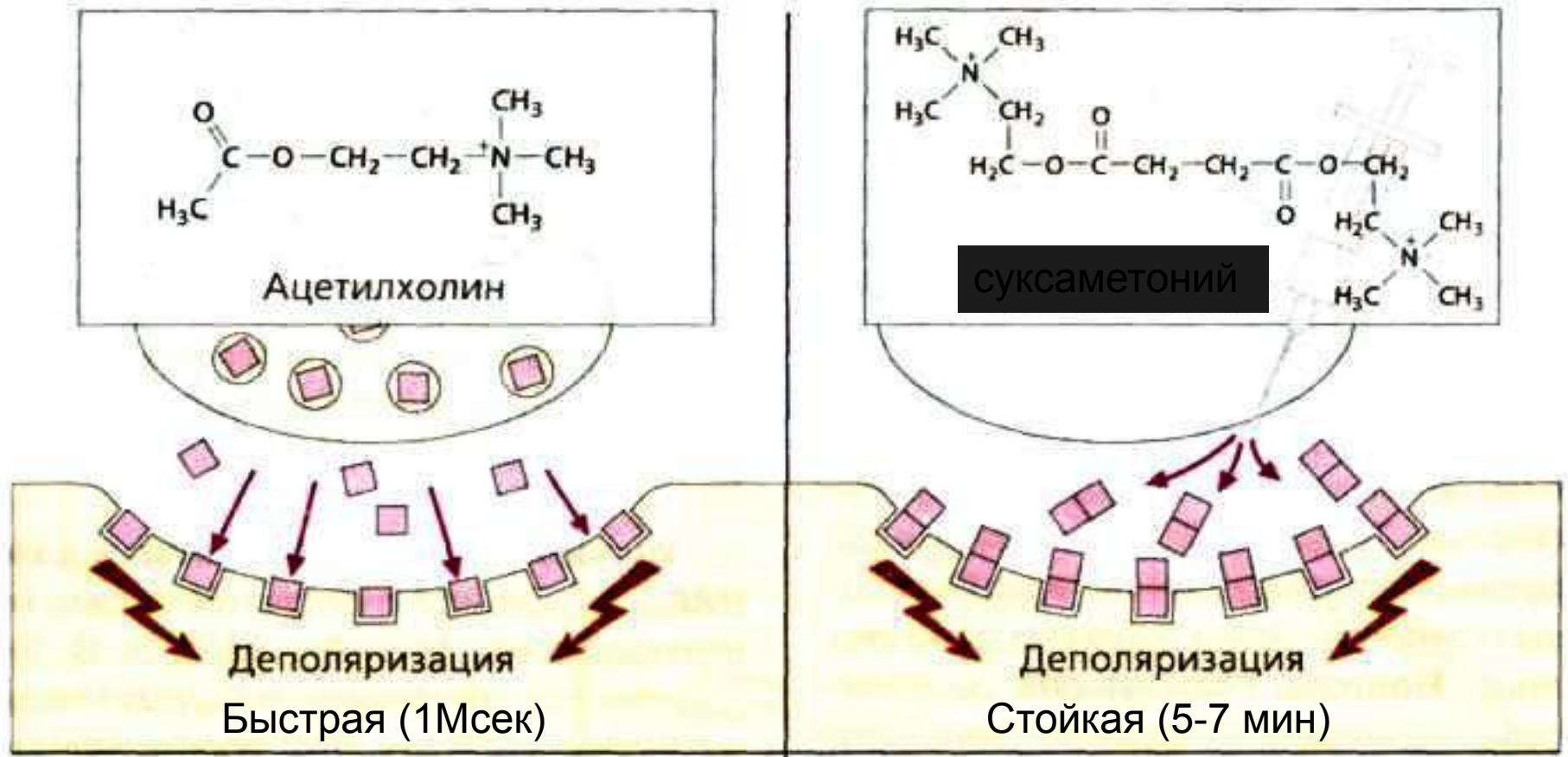
Все не всасываются в ЖКТ, вводятся внутривенно, с обязательной ИВЛ.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПИПЕКУРОНИЯ

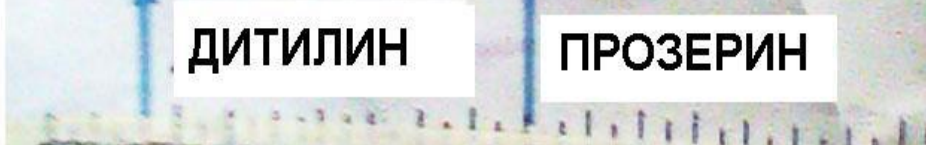
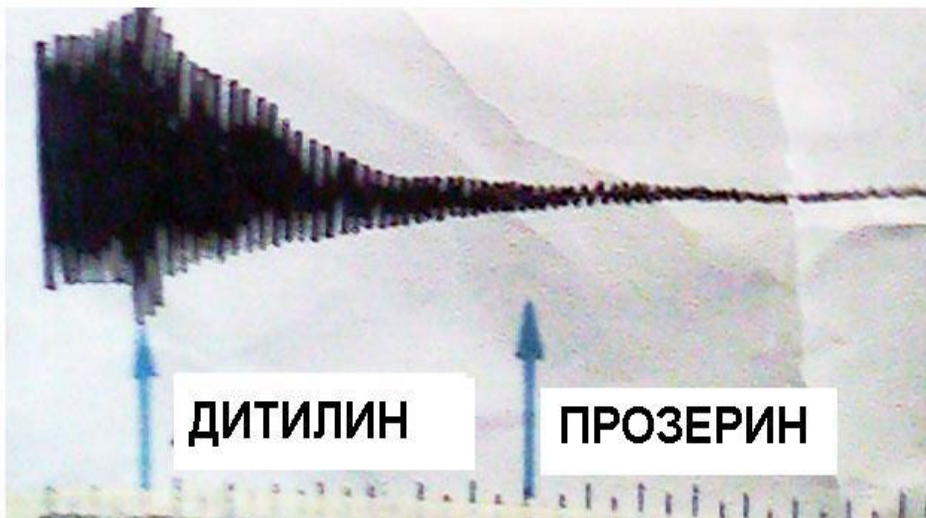
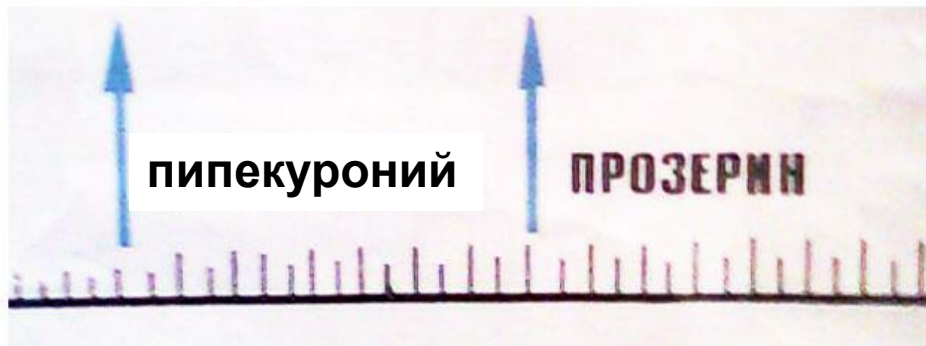


Используют в хирургии при операциях для расслабления скелетных мышц с обязательной ИВЛ (Искусственной вентиляцией легких)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СУКСАМЕТОНИЯ



Используют в хирургии при интубации трахеи, сопоставлении отломков кости, вправлении вывихов



**ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ
ПИПЕКУРОНИЯ
ИСПОЛЬЗУЮТ
НЕОСТИГМИН
(ПРОЗЕРИН),**

**ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ
СУКСАМЕТОНИЯ
(ДИТИЛИНА)
ПЕРЕЛИВАЮТ
СВЕЖУЮ ЦИТРАТНУЮ
КРОВЬ, СОДЕРЖАЩУЮ
ПСЕВДОХОЛИНЭСТЕРА
ЗУ.**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПИПЕКУРОНИЯ И СУКСАМЕТОНИЯ

Эффекты	Пипекурони й	Суксаметон ий
Влияние на мембрану концевой пластинки	Стабилизация	Деполаризация
Мышечные фасцикуляции	Отсутствуют	Наблюдаются в начале действия
Взаимодействие с Неостигмином	Антагонизм	Синергизм