



Леонардо да Винчи
Мадонна Литта
1490
(Эрмитаж, СПб)

Частная ФАРМАКОЛОГИЯ
лекция 4

***СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА
ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ ЭФФЕРЕНТНУЮ
НЕРВНУЮ СИСТЕМУ***

проф. Б. В. Дубовик

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НС

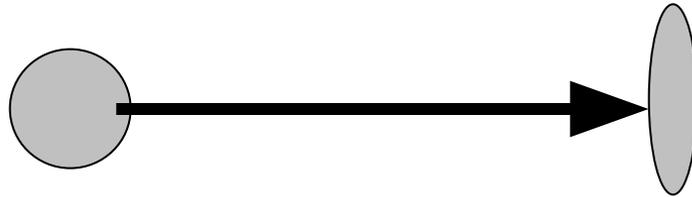
Включает два отдела:

- А. СОМАТИЧЕСКАЯ → сознательный контроль движений, дыхания, позы
- Б. АВТОНОМНАЯ → непроизвольный контроль вегетативных функций

НЕЙРОННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

- **А. СОМАТИЧЕСКАЯ - одонейронная**

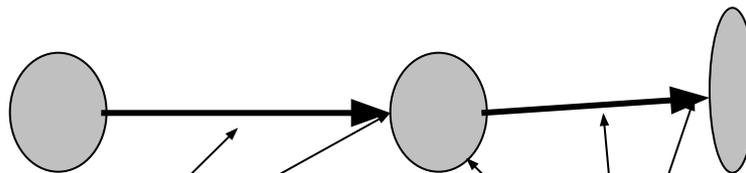
Мотонейрон
спинного
мозга



Скелетная
мышца

- **Б. АВТОНОМНАЯ - двухнейронная**

Центральный
вегетативный
нейрон



Эффекторная
клетка

Преганглионарный
нейрон (волокно,
окончание)

Постганглионарный
нейрон (волокно,
окончание)

- **АНАТОМИЧЕСКИЕ ОТДЕЛЫ**

- Симпатическая – тораколюмбальная
- Парасимпатическая – краниосакральная

- **ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОТДЕЛЫ**

- СНС - нейроны боковых рогов СМ
- ПНС - а) ядра среднего и продолговатого мозга
б) нейроны сакрального отдела СМ

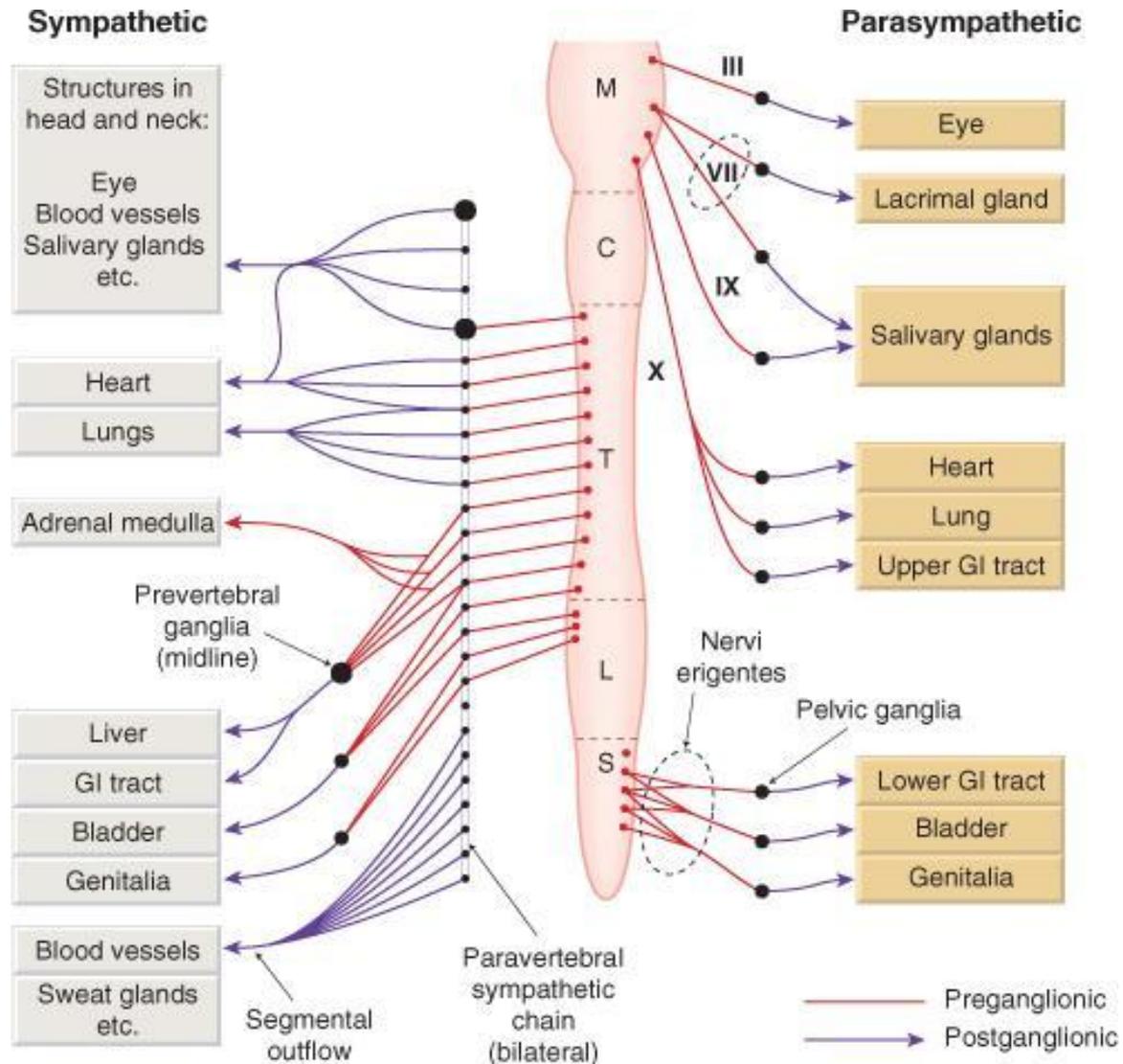
- **ПРЕГАНГЛИОНАРНЫЕ ВОЛОКНА**

- СНС → грудные и поясничные спинальные нервы
- ПНС → III, VII, IX, X черепные нервы

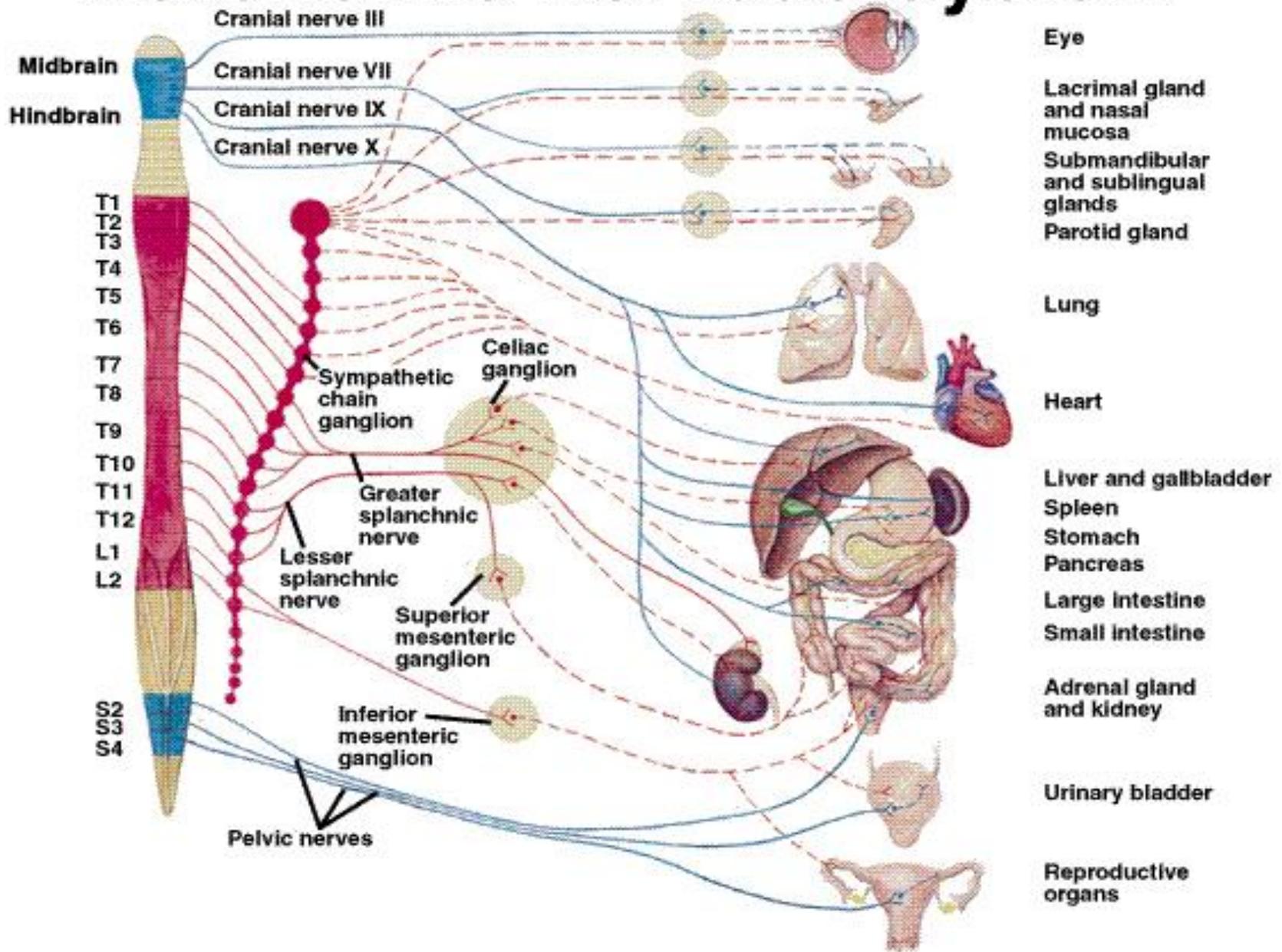
- **ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГАНГЛИЕВ**

- СНС → вне органов - пара- и превертебральные симпатические нервные цепочки
- ПНС → а) в стенке органов
б) вне органов (цилиарные, ушные, некоторые тазовые)

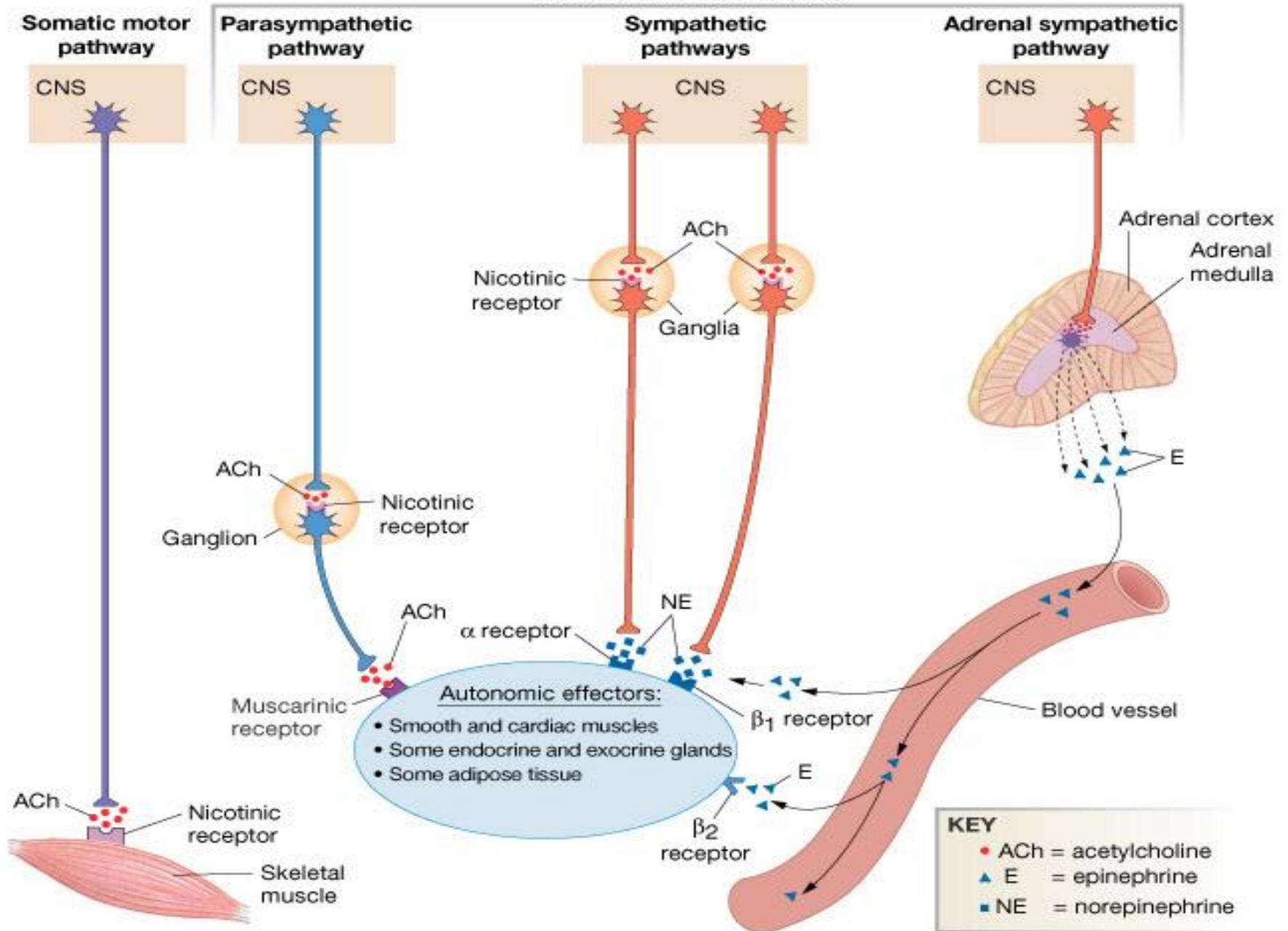
Общий план строения АНС



Autonomic Nervous System



AUTONOMIC PATHWAYS



Sympathetic

Parasympathetic

CNS

Preganglionic neuron

PNS

Sympathetic ganglion

Preganglionic fiber

or

Ganglionic neurons

KEY

Neurotransmitters

↓ Acetylcholine

↓ Norepinephrine

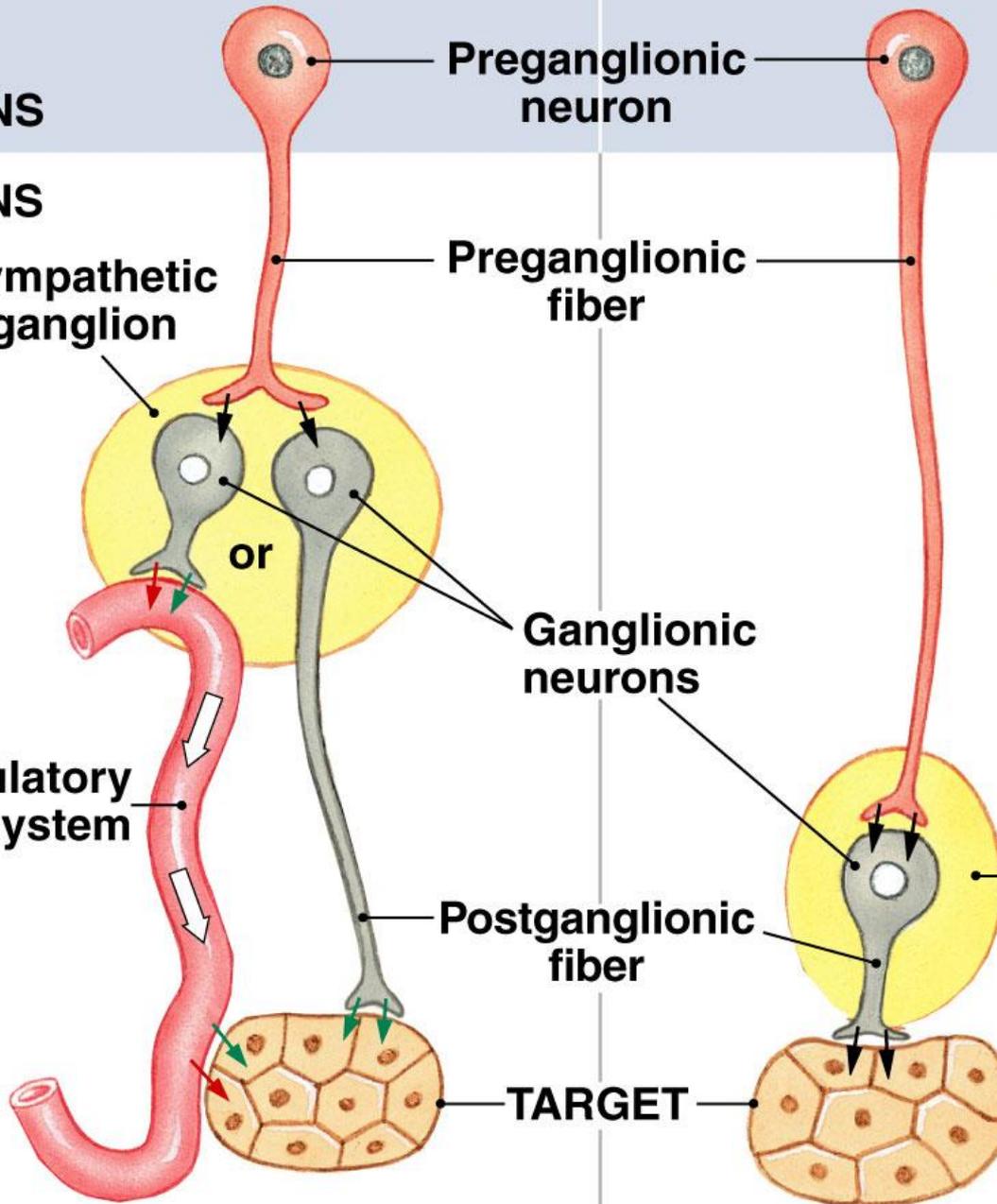
↓ Epinephrine

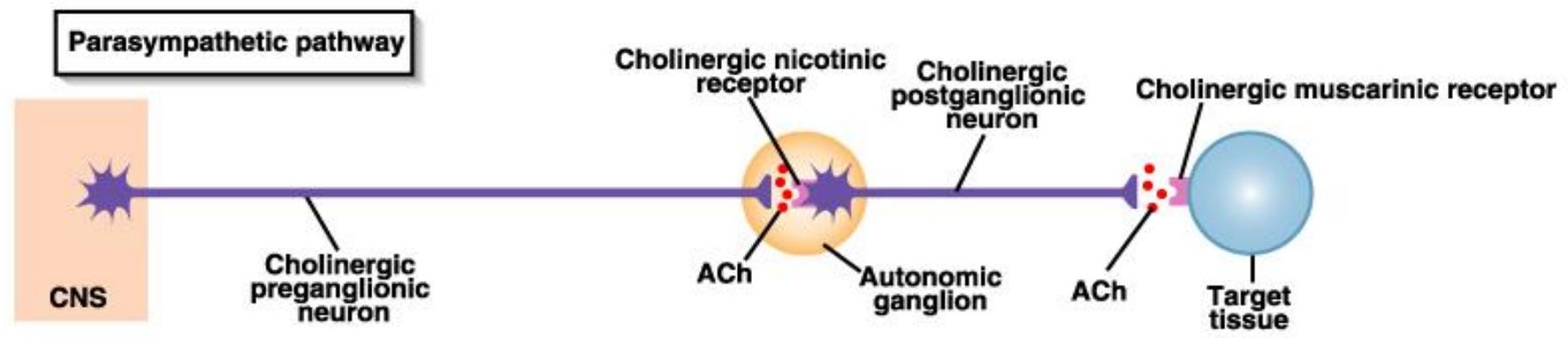
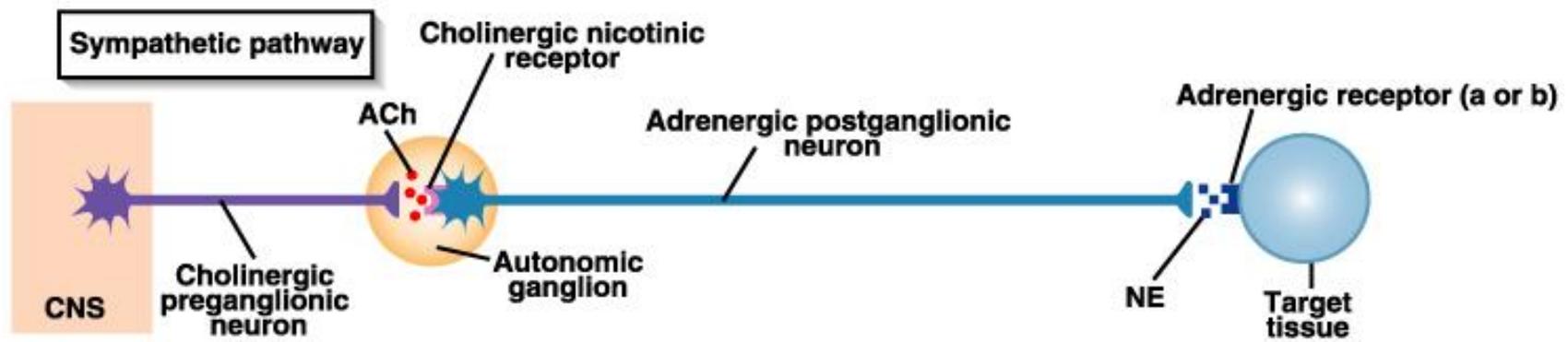
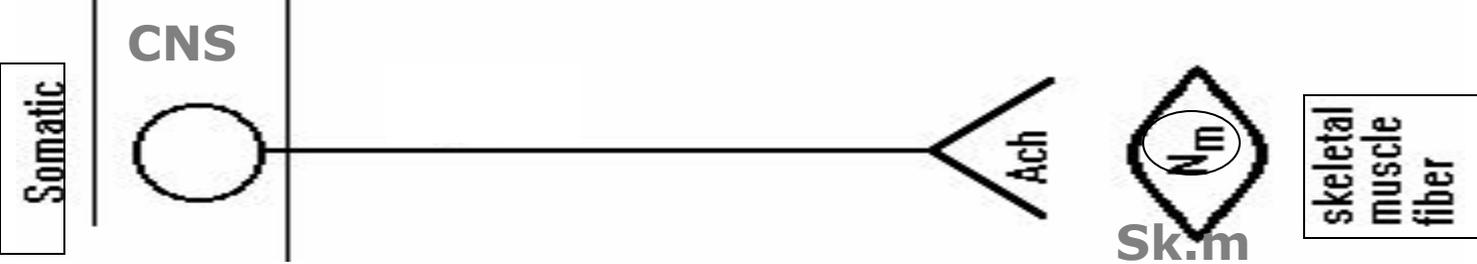
Circulatory system

Postganglionic fiber

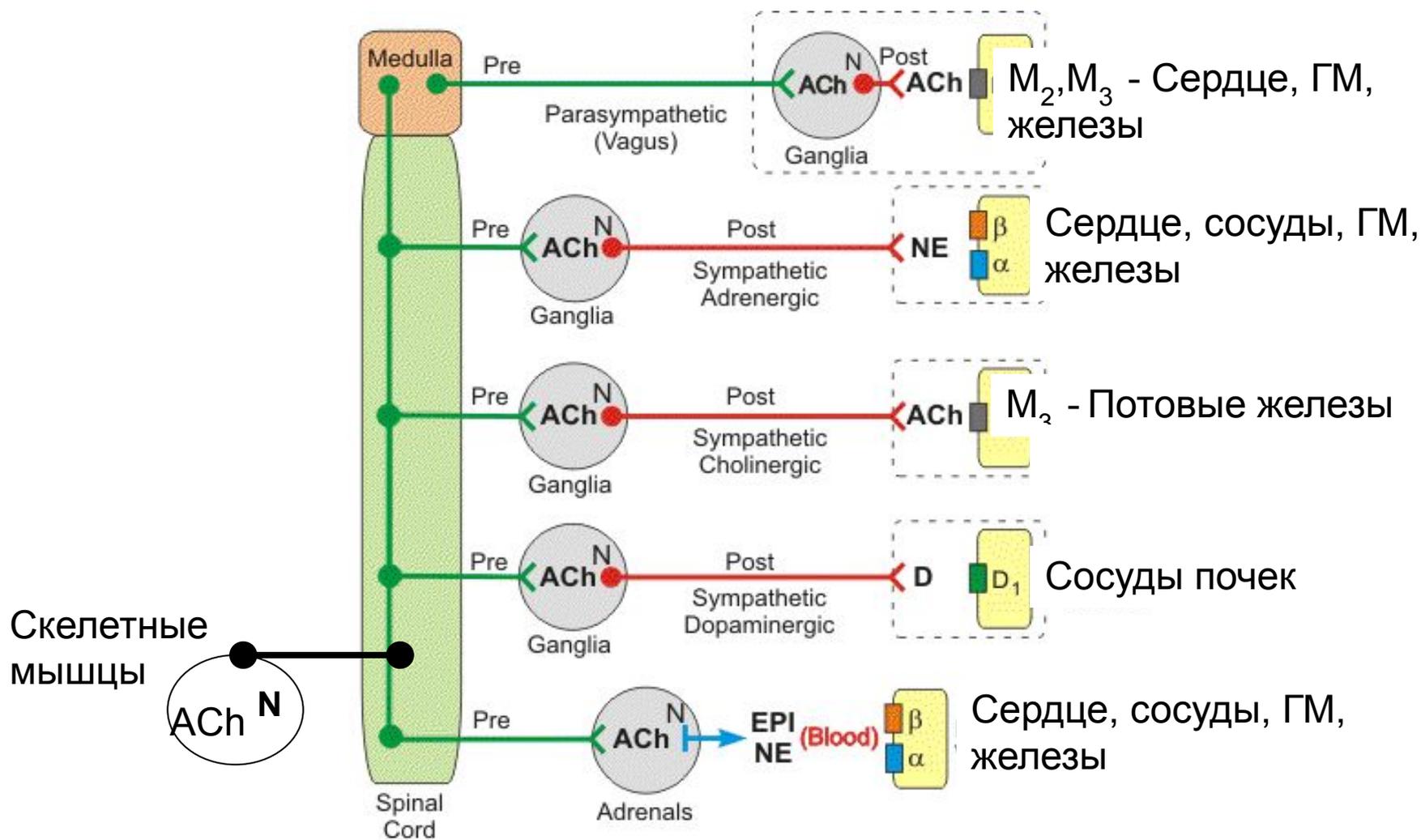
Parasympathetic ganglion

TARGET



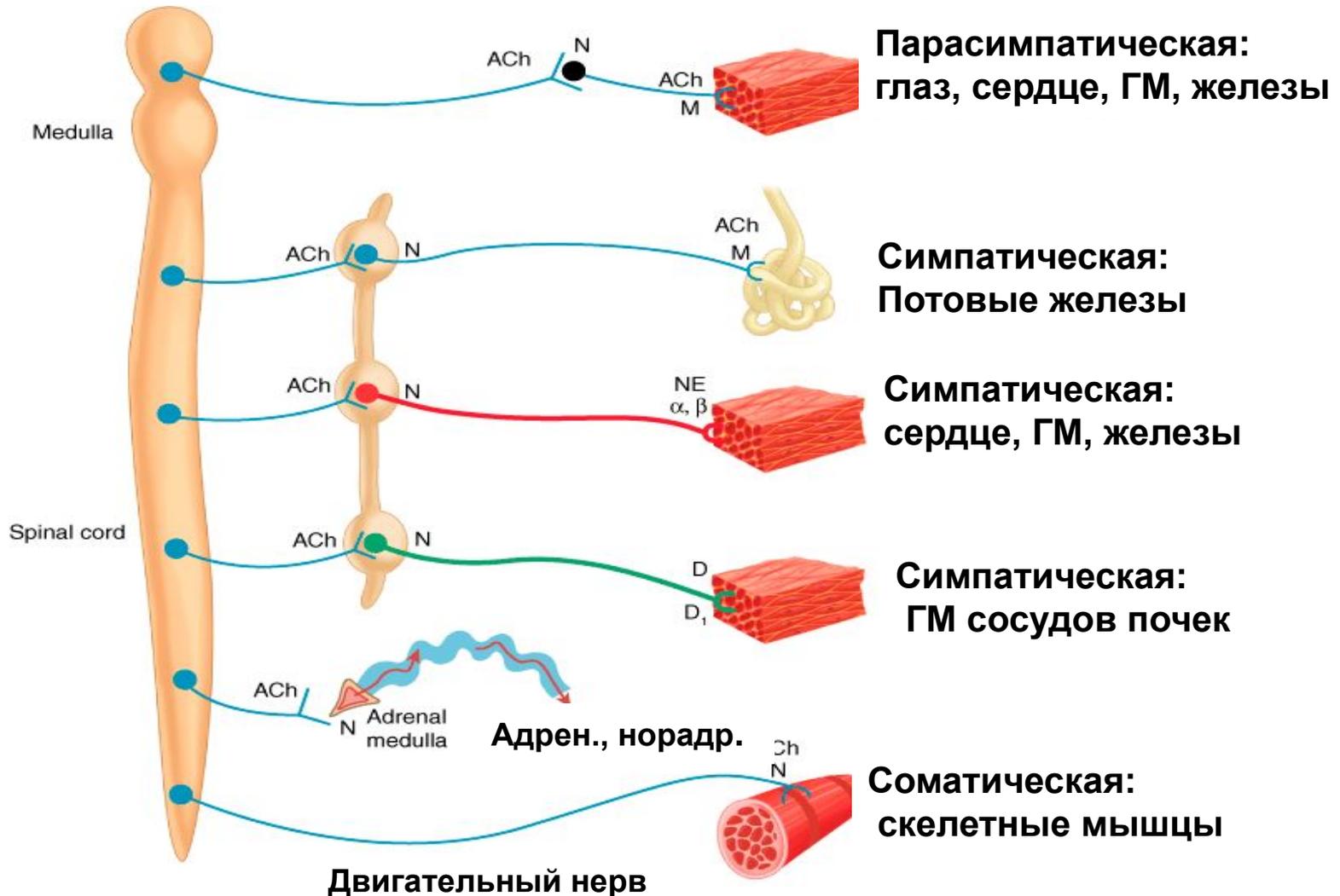


МЕДИАТОРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ эфферентной нервной системы



ОСНОВНЫЕ МЕДИАТОРЫ

МЕДИАТОРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ эфферентной нервной системы



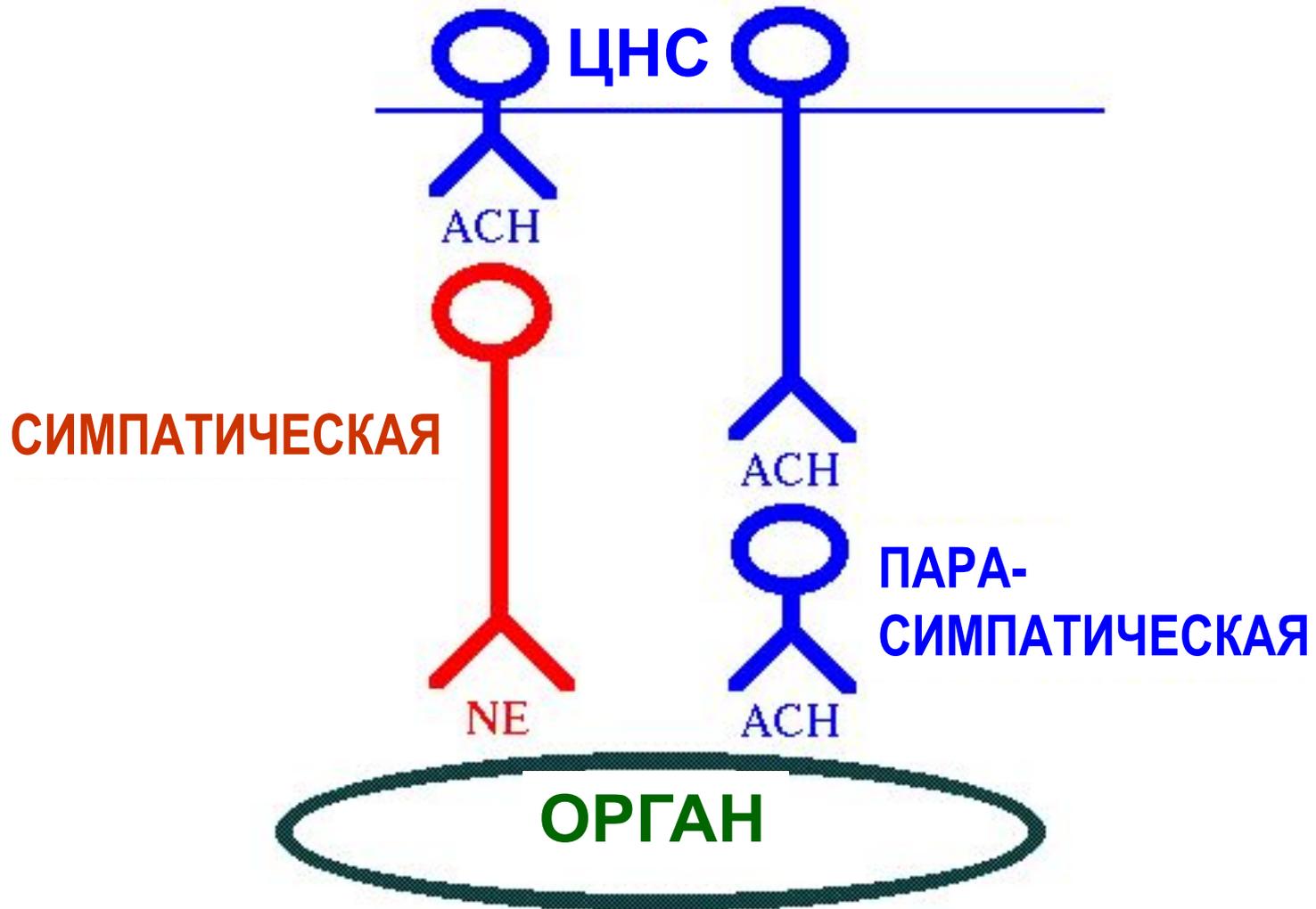
Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ИННЕРВАЦИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

- **Двойная (симпатическая + парасимпатическая)**
 - **Сердце**
 - **Зрачок, цилиарное тело**
 - **Бронхи**
 - **ЖКТ и сфинктеры ЖКТ**
 - **Слюнные железы**
 - **Мочевой пузырь**
 - **Половые органы**

ДВОЙНАЯ ИННЕРВАЦИЯ БОЛЬШИНСТВА ОРГАНОВ



ИННЕРВАЦИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

- **Только симпатическая**

- Кровеносные сосуды
- Потовые железы (терморегуляторные)
- Пилоэректоры
- Печень (гликогенолиз)
- Жировая ткань (липолиз)

- **Доминирующий тонус**

- Парасимпатический: сердце, глаз, ЖКТ, мочевой пузырь, слюнные железы
- Симпатический: артериолы, вены, потовые железы

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ МЕДИАЦИЯ

1. Активный транспорт холина в нервное окончание (блокируется гемихолинием)

2. Синтез АЦХ:



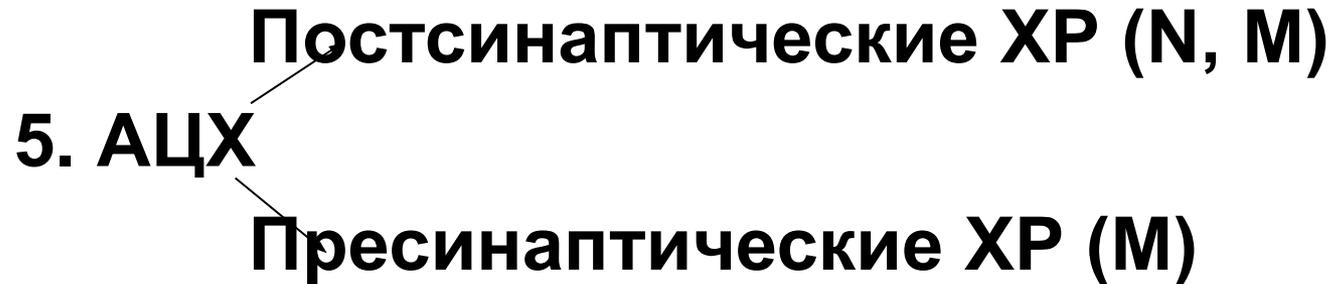
3. Транспорт АЦХ в везикулы (блокатор везамикол)

Активаторы - латротоксины

4. ПД \rightarrow \uparrow Ca⁺⁺ \rightarrow экзоцитоз АЦХ

Блокаторы: конотоксины, ботулиновый токсин

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ МЕДИАЦИЯ



Блокаторы: холинолитики

6. Прекращение действия АЦХ

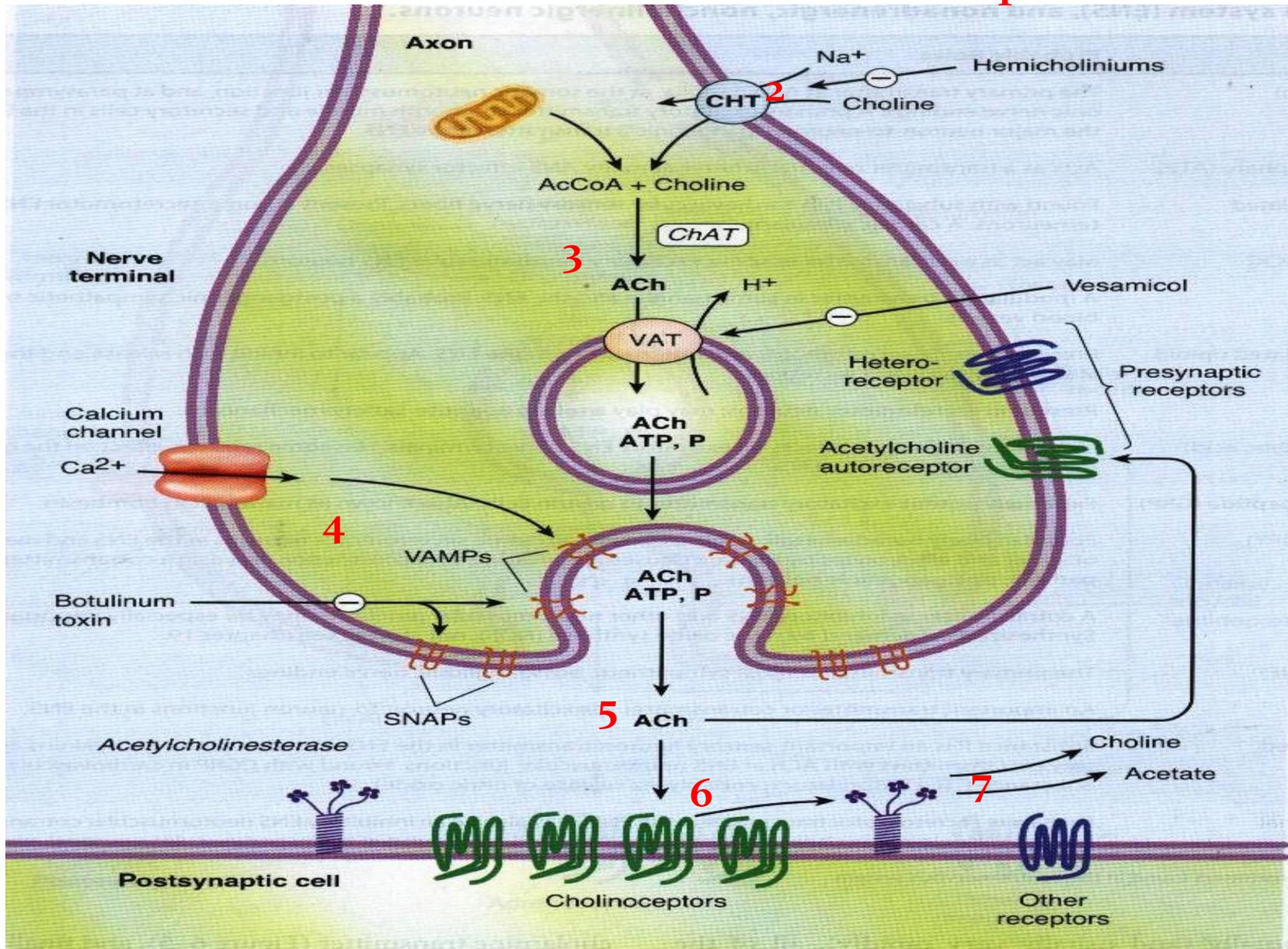


Блокаторы: ингибиторы АЦХЭ

7. Активный транспорт холина в нервное окончание

Холинергическая медиация

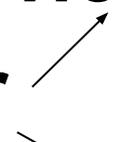
1



АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ МЕДИАЦИЯ

- 1. Синтез Nor (Adr) из тирозина через дофамин (Д)**
 - *Блокатор альфа-метилтирозин*
- 2. Транспорт Nor → в везикулы**
 - *Блокатор: резерпин*
- 3. ПД → ↑Ca⁺⁺ → экзоцитоз Nor**
 - *Блокаторы: бретилий, гуанетидин*

АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ МЕДИАЦИЯ

- 4. Nor** 
- Постсинаптические AP (α , β)**
 - Пресинаптические AP (α , β)**
 - Блокаторы: α и β адренолитики**

6. Прекращение действия Nor

- Обратный захват (reuptake)**
 - блокаторы: кокаин, антидепрессанты**
- Диффузия в постсинаптическую клетку**
- Диффузия в межклеточную среду**

АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ МЕДИАЦИЯ

6. Метаболизм Nor

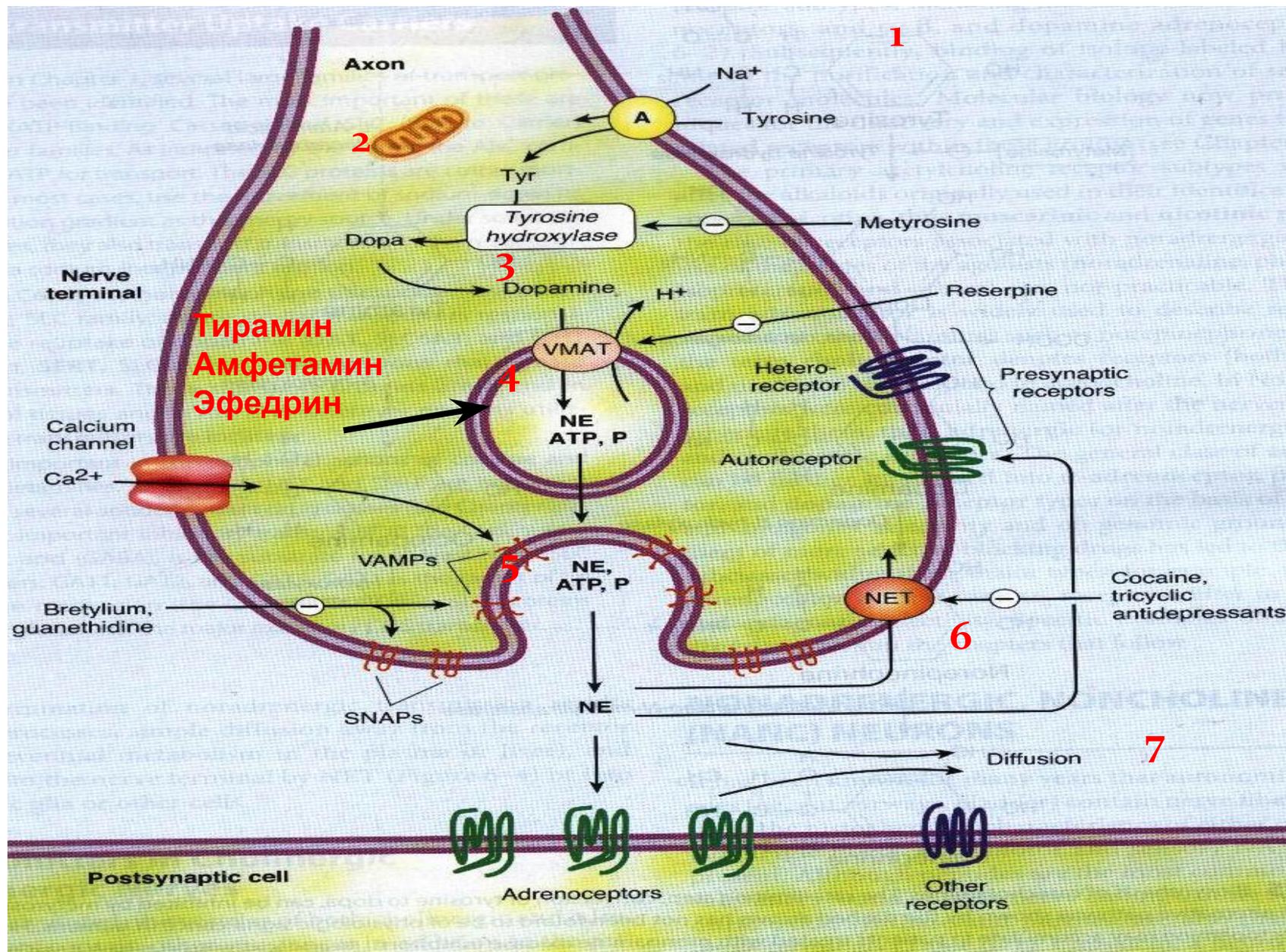
1) MAO в нервных окончаниях

- *Блокируют антидепрессанты (ингибиторы MAO)*

2) КОМТ в эффекторных клетках

- *Блокирует пирогаллол*

Адренергическая медиация



ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

- ***Дифференцируются по специфической чувствительности к алкалоидам – агонистам:***
 - **Мускариновые (М)**
 - **Никотиновые (Н)**

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

А. Мускариновые

- агонист- **мускарин**
- антагонист – **атропин**
- структура –
серпентиновая

Подтипы

- M_1 – нейрональные:
 - ганглии АНС, ЦНС
- M_2 - сердечные
 - SA узел, предсердие
 - AV узел, желудочек
- M_3 – гладких мышц
 - секреторных желез
 - эндотелия сосудов
- M_4 : мозг (передн, стриатум)
- M_5 : мозг (subst. nigra), глаз

Передача сигнала

- медленная с участием вторичных передатчиков

Вторичные передатчики

- $M_1, M_3 \rightarrow IP_3 \rightarrow \uparrow Ca^{++}$
(+DAG каскад)
- $M_2 \rightarrow \downarrow cAMP \rightarrow$
повышение проводимости K^+ канала,
гиперполяризация

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

Б. Никотиновые

- агонист - **НИКОТИН**
- антагонисты –
 - **тубокурарин**
 - **триметафан**
- структура - пентамер

Подтипы

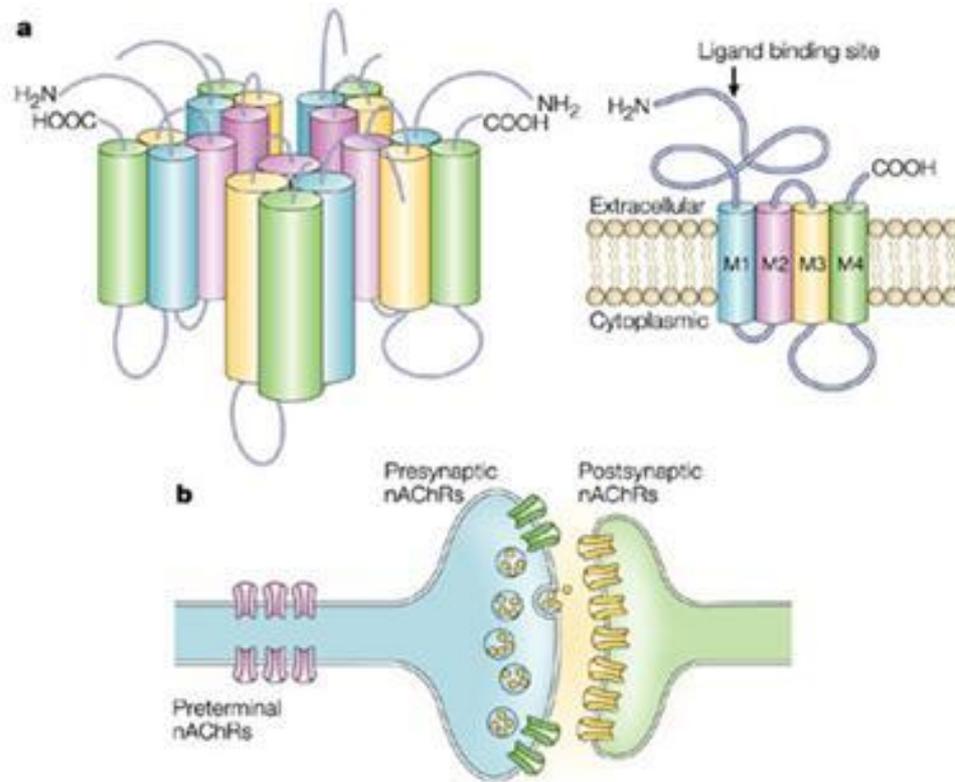
☐ Nm - мышечные

- *нервно-мышечные синапсы*
- блокатор:
 - **тубокурарин**

☐ Nn – нейрональные

- *ганглии АНС*
- *мозговое вещество н/п*
- *ЦНС*
- Блокатор:
 - **триметафан**
- *Передача сигнала - быстрая:*
 - открытие Na⁺ канала, деполяризация

Структура N-холинорецептора



АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

- **Альфа (α)**
 - подтипы α_1 и α_2
- **Бета (β)**
 - подтипы β_1 , β_2 и β_3
- **Подтипы выделены по специфической чувствительности к агонистам и антагонистам**

Передача сигнала

- медленная с участием вторичных передатчиков

Вторичные передатчики

- $\alpha_1 \rightarrow \text{IP}_3 \rightarrow \uparrow \text{Ca}^{++}$ (+DAG каскад)
- $\alpha_2 \rightarrow \downarrow \text{цАМФ} \rightarrow \downarrow \text{цАМФ-зависимая протеинкиназа}$
- $\beta \rightarrow \uparrow \text{цАМФ} \rightarrow \uparrow \text{цАМФ-зависимая протеинкиназа}$

Эффекты автономной нервной системы

Органы и ткани	Симпатические	AP	Парасимпатические	ХР
Общий гомеостаз	- ответ на стресс (борьба или бегство) - катаболизм		- стабилизация гомеостаза - анаболизм	
Сердце				
-SA, AV узлы -сердечная мышца	↑ЧСС, проводимости ↑ сократимости	b1 b1	↓ ЧСС, проводимости ↓ сократимости	M2 M2
Гладкие мышцы				
Кровеносные сосуды	сокращение релаксация	a1 b2		
Селезенка	сокращение	a1		

Эффекты автономной нервной системы

Органы и ткани	Симпатические	АР	Парасимпатические	ХР
Бронхи	релаксация	b2	сокращение	МЗ
ЖКТ				
Стенки	релаксация	a1, b2	сокращение	МЗ
Сфинктеры	сокращение	a1	Релаксация	МЗ
Железы	↓секреции	a1	↑секреции	МЗ
МПС				
МП	релаксация	b2	сокращение	МЗ
Сфинктер	сокращение	a1	релаксация	МЗ
МП				
Муж. полов. органы	эйякуляция	a1	эрекция	МЗ

Эффекты автономной нервной системы

Органы и ткани	Симпатические	АР	Парасимпатические	ХР
Железы				
Слюнные	↓ секреции повышение вязкости	α1	саливация (снижение вязкости)	M3
Потовые - экринные - апокринные	↑ секреции ↑ секреции	M3 α1		
Глаз				
Радужка Цилиарная мышца	расширение зрачка	α1	сокращение зрачка сокращение	M3 M3
Метаболизм				
Печень Жиров. ткань Почки	гликогенолиз липолиз секреция ренина	α1, β2 β3 β1 (β2)		

Холинергические агонисты

**[холиномиметики,
парасимпатомиметики]**

Классификация холиномиметиков

Прямого действия

- ◆ Эфиры холина
- ◆ Природные алкалоиды

Непрямого действия

- ◆ Ингибиторы АЦХЭ
- ◆ Либераторы АЦХ

Холиномиметики прямого действия

- **Мускариновые агонисты (М-холин-номиметики)**

- **Эфиры холина**

- *Ацетилхолин*
 - *Метахолин*
 - *Карбахол*
 - *Бетанехол*

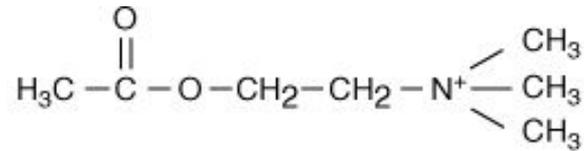
- **Алкалоиды**

- *Мускарин*
 - *Пилокарпин*
Ареколин

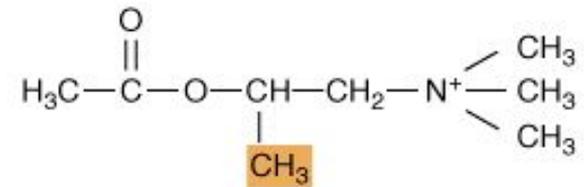
- **Никотиновые агонисты (Н-холин-номиметики)**

- *Ацетилхолин*
 - *Никотин*
 - *Лобелин*
 - *Цититон*
 - *Анабазин*

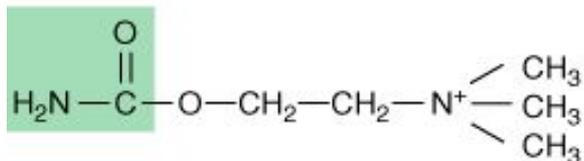
Холиномиметики: эфиры холина



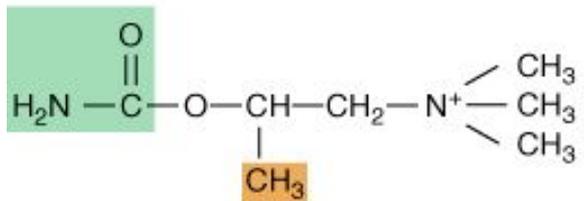
Acetylcholine



Methacholine
(acetyl-β-methylcholine)



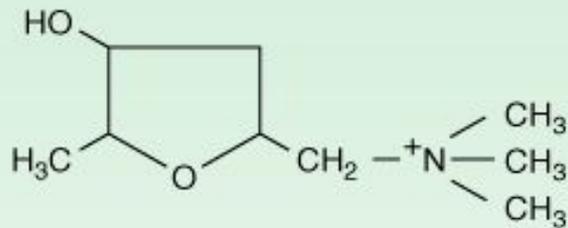
Carbachol
(carbamoylcholine)



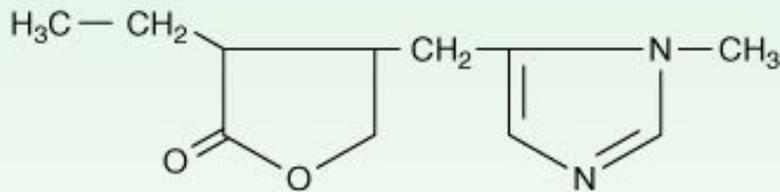
Bethanechol
(carbamoyl-β-methylcholine)

Холиномиметики: алкалоиды

Мускариновые агонисты

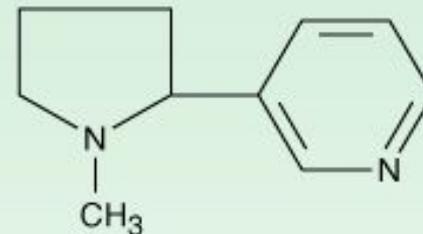


Muscarine

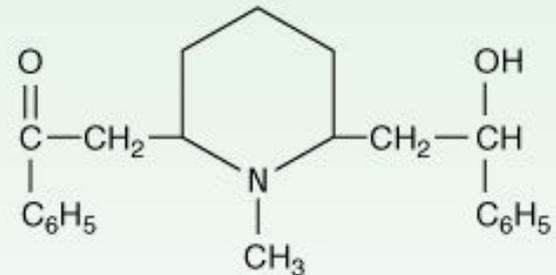


Pilocarpine

Никотиновые агонисты



Nicotine



Lobeline

Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

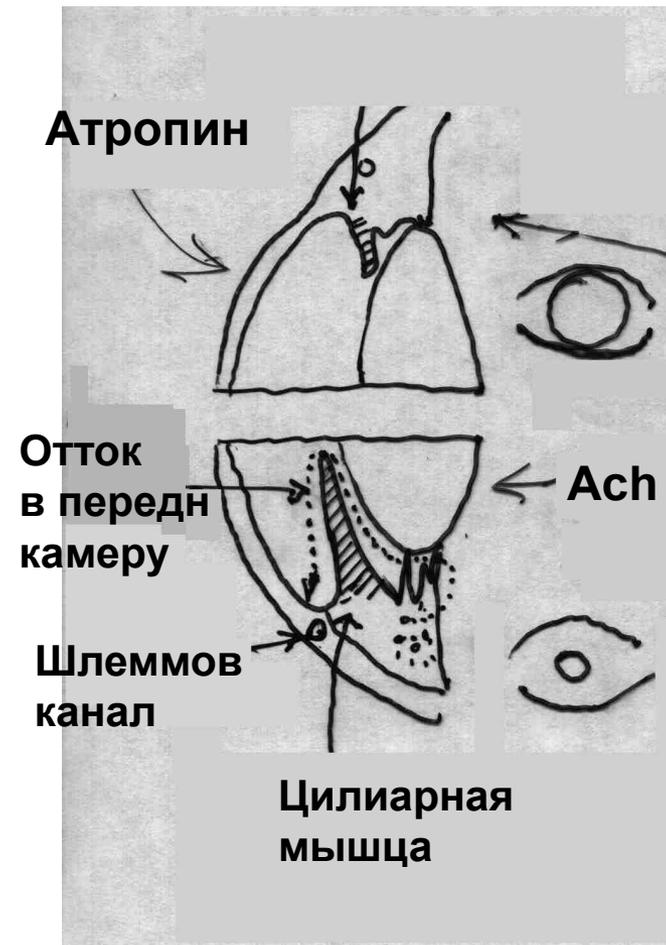
МУСКАРИНОВЫЕ АГОНИСТЫ (М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ)

Агонисты	Рецепторы		
	М	Н	АЦХЭ
<i>Холиновые эфиры</i>			
АЦХ	+++	+++	+++
Карбахол	++	+++	-
Метахолин	+++	-	+
Бетанехол	+++	-	-
<i>Алкалоиды</i>			
Мускарин	+++	-	-
Пилокарпин	+++	-	-

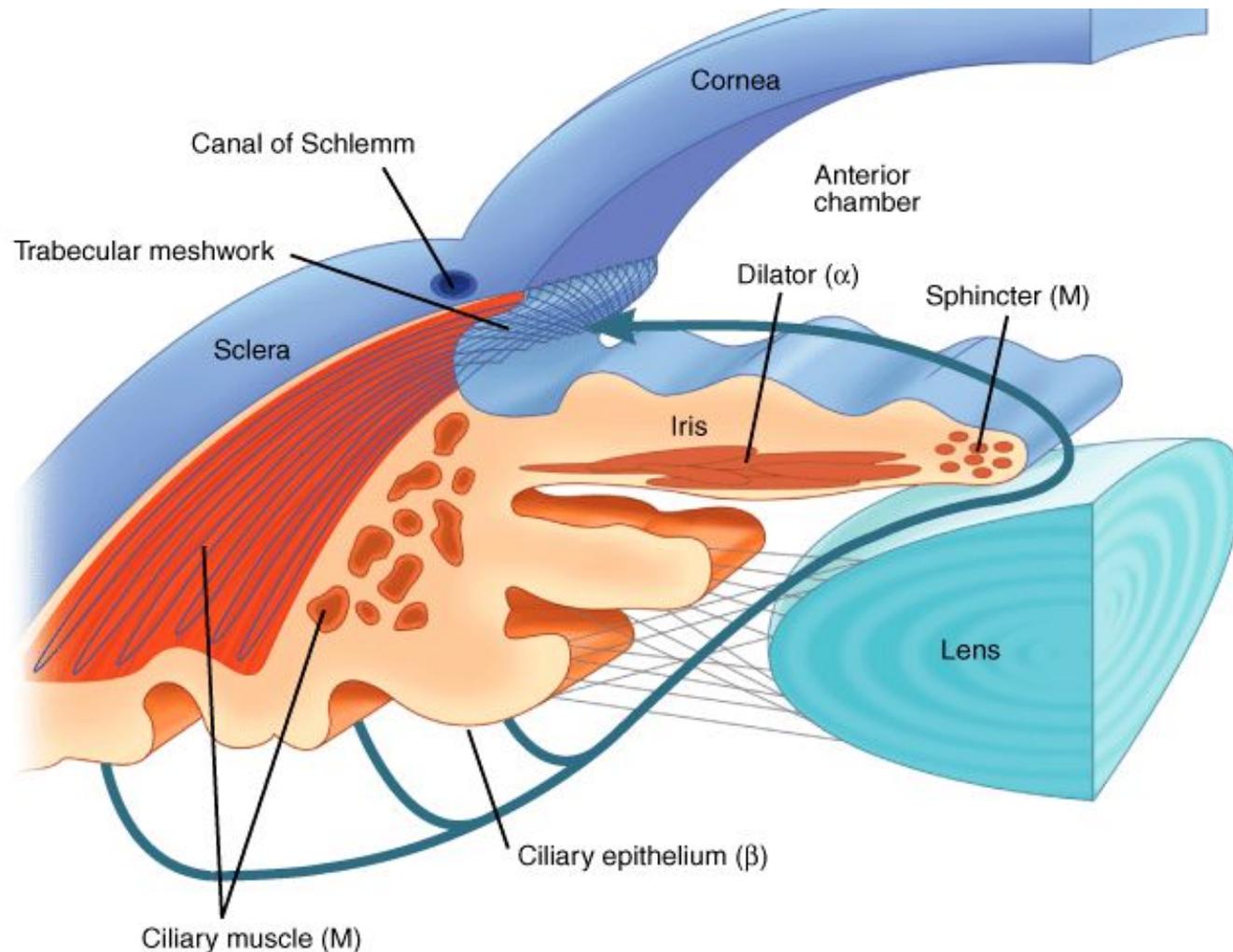
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

1. Действие на глаз

- 2) Сокр. м. *Constr. pupillae* (M_3)
- 3) Сокращение зрачка (миоз)
- 4) Открытие угла передней камеры глаза и улучшение оттока жидкости в Шлеммов канал
- 5) Сокращение цилиарной мышцы и улучшение оттока жидкости через трабекулярную сеть
- 6) Снижение внутриглазного давления
- 7) Увеличение кривизны хрусталика → ближний фокус (миопия)



Секреторный и аккомодационный аппарат глаза



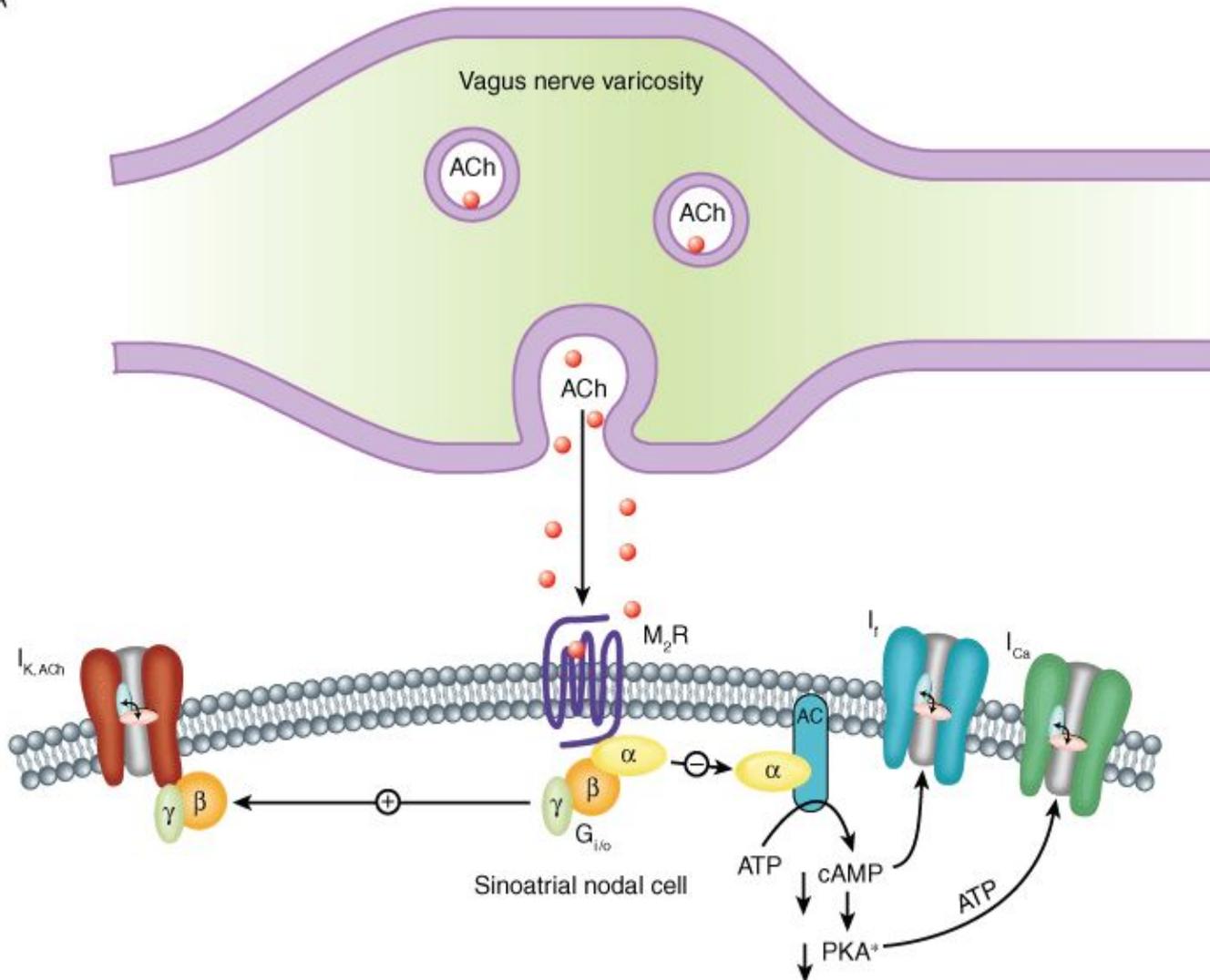
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- **2. Действие на ССС**

- ↓ ЧСС (брадикардия, отрицательный хронотропный эффект)
- ↓ А-V- проводимости - отрицательный дромотропный эффект
- ↓ силы сокращений - отрицательный инотропный эффект
- Вазодилатация (артерий и вен) путем активации внесинаптических М-ХР эндотелия, приводящей к освобождению NO

Действие на сердце

A



Acetylcholine (ACh) released from a varicosity of a postganglionic cholinergic axon interacts with a muscarinic receptor (M₂R) linked via G_{i/o} to a K⁺ channel, which causes hyperpolarization. Voltage-dependent opening of pacemaker sodium current channels (I_f) is shifted to more negative potentials, and the phosphorylation of L-type Ca²⁺ channels (I_{Ca}) is reduced.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

• 3. Влияние на ЖКТ

- ↑ тонуса и амплитуды сокращений кишечника
- ↑ перистальтики
- расслабление сфинктеров
- ↑ секреции экзокринных желез
 - слюнных,
 - желудочных,
 - кишечных,
 - панкреатических

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- **4. Влияние на мочевые пути**
 - ↑ перистальтики мочеточников
 - сокращение детрузора МП
 - расслабление сфинктера МП
 - ↓ емкости МП
- **Матка человека мало чувствительна к М-агонистам**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- **5. Дыхательная система**
 - сокращение мышц бронхиального дерева
 - ↑ секреции трахеобронхиальных желез
- **6. Железы: потовые, слюнные, слезные, железы носоглотки**
 - стимуляция секреции
- **7. ЦНС**
 - паркинсоидные эффекты

Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ (никотин, лобелин, цититон)

- **НИКОТИН** - стимулирует симпатические и парасимпатические ганглии

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

– ССС

- преобладают эффекты симпатической стимуляции - **тахикардия**, **вазоспазм** (коронарный, периферический), **гипертензия** – факторы риска при никотинизме

– ЖКТ, МПС

- преобладает эффекты парасимпатической стимуляции

– Хемокаротинная зона

- стимуляция дыхания (лобелин, цититон)

– ЦНС

- низкие дозы → психостимуляция
- высокие дозы → рвота, тремор, судороги, кома

Ингибиторы ацетихолинестеразы (антихолинестеразные средства)

- **Химия** – спирты, эфиры карбаминовой (тиокарбаминовой) к-ты, органофосаты (ФОС)
- **Механизм действия**
 - вызывают обратимую или необратимую блокаду АЦХЭ (*обратимые или необратимые ингибиторы*)
 - **потенцируют действие эндогенного АЦХ**, освобождаемого в холинергических окончаниях АНС, ЦНС и двигательных нервов
- **Применение**
 - Медицина
 - Инсектициды
 - БОВ

Ингибиторы АЦХЭ

• Обратимые

- *Физостигмин*
- *Неостигмин*
- *Пиридостигмин*
- *Дистигмин*
- *Амбенониум*
- *Эдрофониум*
- *Ривастигмин*
- *Донепезил*
- *Галантамин*
- *Такрин*

• Необратимые

- *Параоксон*
- *Эхотиофат*
- **Инсектициды**
 - *Паратион*
 - *Малатион*
- **БОВ**
 - *Зарин*
 - *Зоман*
 - *Табун*
 - *VX-яды*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ антихолинестеразных средств

- **ЦНС:**
 - низкие дозы → психостимуляция
 - высокие дозы → судороги, кома, остановка дыхания
- **Глаз, ЖКТ, МПС, дыхание**
 - эффекты парасимпатической стимуляции, возрастающие с повышением дозы – *миоз, лакримация, саливация, кишечные спазмы, рвота, диарея, частое мочеиспускание, бронхоспазм, гиперсекреция*
- **Сердечно-сосудистая система**
 - средние дозы → брадикардия, ↓ сердечного выброса
 - высокие дозы → брадикардия, ↓ АД

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ антихолинестеразных средств

- **Кожа**

- ↑ потоотделения

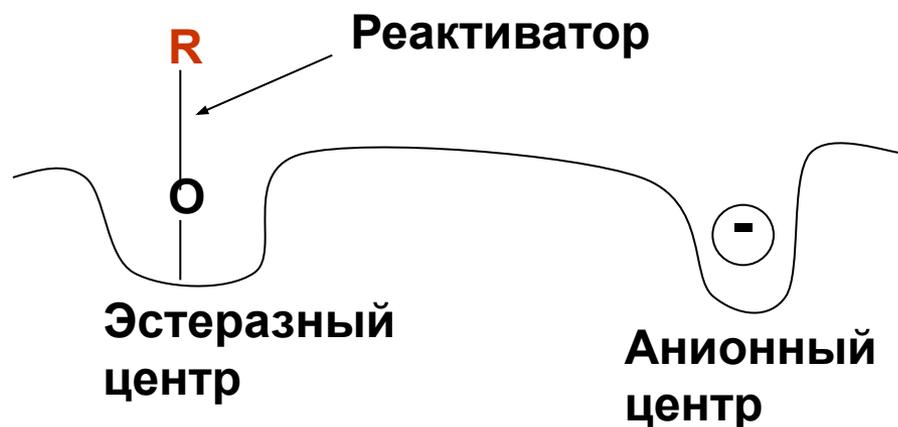
- **Скелетные мышцы**

- терапевтические дозы – повышение мышечной силы

- высокие дозы – мышечная слабость, деполяризационный блок, паралич

• Реактиваторы АЦХЭ

– Пралидоксим



- Реактиватор вытесняет ингибитор из связи с ферментом, затем отщепляется, восстанавливая активность АЦХЭ.
- Применяется в качестве антидота.

Стимуляторы освобождения АЦХ (прокинетические средства)

- **Метоклопрамид, Домперидон**
 - **Стимулируют освобождение АЦХ в стенке ЖКТ**
- **ПРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**
 - Стимуляция активности гладких мышц от пищевода до толстого кишечника
 - Ускорение опорожнения желудка
 - Ускорение транзита в тонком кишечнике
 - Ускорение моторики толстой кишки
 - Угнетение гастро-эзофагального рефлюкса
- **ПОКАЗАНИЯ**
 - Гастропаретические состояния
 - Гипотония тонкого и толстого кишечника
 - Гастро-эзофагальный рефлюкс
 - Рентгенология

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

1. Глаукома

Острая: **Пилокарпин**

Хроническая: **Эхотиофат**

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

2. Ксеростомия

◆ Обычно при облучении головы и шеи
или синдроме Шегрена

● *Пилокарпин*

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

3. ЖКТ

- ◆ Постоперационная атония кишечника
- ◆ Атония желудка и гастропарез
- ◆ Адинамический илеус, вызванный токсическим состоянием
- ◆ Врожденный мегаколон
 - Неостигмин
 - Бетанехол

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

4. МПС

- ◆ Постооперационное или послеродовое растяжение матки
- ◆ Хроническая миогенная или неврогенная слабость мочевого пузыря
- ◆ Паралич мочевого пузыря после травмы спинного мозга

– Неостигмин

– Бетанехол

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

5. Миастения (Myasthenia gravis)

- ◆ Характеризуется выраженной слабостью скелетных мышц
- ◆ Связана с потерей никотиновых рецепторов вследствие аутоиммунного повреждения
- ◆ **Антихолинэстеразные средства применяют**
 - Для терапии: **Неостигмин, Пиридостигмин**
 - Для диагностики: **Эдрофониум**

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Различия миастенического и холинергического кризиса

- ◆ **Миастенический кризис** - чрезвычайная мышечная слабость вследствие недостаточной терапии ингибиторами АЦХЭ
- ◆ **Холинергический кризис** - чрезвычайная мышечная слабость, вызванная передозировкой ингибиторов АЦХЭ (избыточная холинергическая стимуляция).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

6. Болезнь Альцгеймера

- ◆ нейродегенеративное заболевание
- ◆ связано с понижением функций холинергических систем мозга
 - **Донепезил**
 - **Ривастигмин**
 - **Галантамин**
 - **Такрин**

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- 7. Для снятия эффекта курареподобных средств (в хирургии)
 - *Неостигмин*
 - *Эдрофоний*
- 8. Суправентрикулярная тахикардия
 - *Эдрофоний*
 - (др. средства: Аденозин, антагонисты Ca^{++})

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

9. В качестве антидотов при отравлении:

- ◆ Холиноблокаторами
- ◆ Трициклическими антидепрессантами
- ◆ Курареподобными миорелаксантами
 - **Физостигмин**
 - **Неостигмин**

ТЕРАПИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ХОЛИНОМИМЕТИКАМИ

- А. Отравление мускариновыми агонистами (в т.ч. грибами, содержащими мускарин)
 - *Атропин 1-2 мг п/к*
- Б. Отравление никотиновыми агонистами (острые отравления)
 - *Атропин, антиконвульсанты*
- В. Отравление ингибиторами АЦХЭ
 - *Атропин – 1-2 мг многократно до купирования холиномиметических симптомов (саливация, лакримация, кишечные спазмы и т.д.)*
 - *Пралидоксим – 1-2 г в/в*

ТЕРАПИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ХОЛИНОМИМЕТИКАМИ

- ***Г. Хроническое отравление
никотином***

Применяют Н-холиномиметики - никотин, лобелин, анабазин и др. (таблетки, пластыри, жевательные резинки) для ослабления никотиновой абстиненции, возникающей при отказе от курения.

Действие основано на эффекте замещения - компенсации потребности мозга в регулярной Н-холинергической стимуляции.

Препараты Н-холиномиметиков облегчают отвыкание от курения, нарушая привычный ритуал курильщика и сопровождающие его психофизиологические реакции.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ

- Классификация

**1. АНТИМУСКАРИНОВЫЕ СРЕДСТВА
(М-холинолитики)**

**2. АНТИНИКОТИНОВЫЕ СРЕДСТВА
(N-холинолитики)**

- Нервно-мышечные блокаторы
(курареподобные средства,
миорелаксанты)
- Ганглиоблокаторы

М-ХОЛИНОЛИТИКИ

<p>Алкалоиды (третичные амины)</p> <ul style="list-style-type: none">– <i>Атропин (зиосциамин)</i>– <i>Скополамин (зиосцин)</i>– <i>Гоматропин</i>– <i>Циклопентолат</i>– <i>Тропикамид</i>	<p>Хорошо всасываются в ЖКТ, проникают в ЦНС, всасываются слизистой глаза</p>
<p>Синтетические третичные амины</p> <ul style="list-style-type: none">– <i>Тригексифенидил</i>– <i>Пирензепин</i>– <i>Дицикломин</i>– <i>Дарифенацин</i>– <i>Толтеродин</i>	<p>То же</p>
<p>Синтетические четвертичные амины</p> <ul style="list-style-type: none">– <i>Ипратропиум бромид</i>– <i>Скополамин бутилбромид</i>– <i>Метацин</i>	<p>Слабо всасываются в ЖКТ, не проникают в ЦНС</p>

Механизм действия

- **Атропин** – специфический М-холинолитик
 - Блокирует мускариновые рецепторы всех типов (M1-M5)
 - Снимает влияние ПНС на внутренние органы (парасимпатолитик, ваголитик)
 - Блокада является конкурентной, снимается при ↑ концентрации АЦХ или мускариновых агонистов в зоне рецепторов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХБ

- **Кожа**

- блокада потоотделения, сухость кожи
- гиперпирексия при высоких дозах
- покраснение кожи

- **Глаз**

- **циклоплегия** (паралич аккомодации вследствие релаксации цилиарной мышцы)
- **мидриаз** (релаксация sph. pupillae.), «Bella donna»
- повышение внутриглазного давления при глаукоме (затруднение оттока жидкости)
- **ксерофтальмия** (↓ продукции слезной жидкости).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХБ

- **ЖКТ**

- ↓ саливации (сухость рта)
- ↓ тонуса и моторики (полный блок М-ХР не устраняет активность ЖКТ)
- умеренное ↓ вагусной секреции: желудка, поджелудочной железы, кишечника, желчи

- **Мочевые пути**

- релаксация детрузора, задержка мочеиспускания
- расслабление мочеточников

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХБ

- **Дыхательные пути**

- расширение бронхов

- ↓ секреции бронхиальных желез (важно при наркозе, астме, хронических обструктивных болезнях легких)

- **ССС**

- тахикардия

- повышение сердечного выброса

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХБ

- **ЦНС:**

центральные холинолитики

- *Атропин*
- *Скополамин*
- *Тригексифенидил*
- *Бенактизин*

Атропин

- в терапевтических дозах **обладает слабым стимулирующим** влиянием на ЦНС, особенно **парасимпатические центры** – может вызывать преходящую брадикардию
- в токсических дозах вызывает возбуждение галлюцинации, кому (атропиновый психоз)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХБ

Скополамин

- обладает более сильным центральным действием
- *вызывает сонливость и амнезию*
- *в токсических дозах - возбуждение галлюцинации, кома*

Центральные холинолитики - ослабляют паркинсоидный тремор и ригидность мышц, обусловленные нарушением дофаминергического тормозного контроля М-холинергических нейронов п. Caudatus

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ М-ХБ

- **1. Язвенная болезнь желудка и ДПК**
 - *Пирензепин*
- **2. Спастические состояния ЖКТ, желчных путей, мочеточников**
 - *Атропин (настойка белладонны)*
 - *Дицикломин*
 - *Скополамин бутилбромид*
- **3. Синдром раздраженной толстой кишки**
 - *Атропин*
 - *Дицикломин*

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ М-ХБ

- **4. Урологические расстройства**
- **Недержание мочи**
 - *Пропантелин*
 - *Дарифенацин*
- **Гиперкинезия МП при цистите**
 - *Атропин*
 - *Толтеродин*
- **5. Премедикация при наркозе**
 - *Атропин*

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ М-ХБ

- **7. Синусовая брадиаритмия, блокада А-V проводимости, асистолия**
 - *Атропин в/м, в/в*
- **8. Бронхообструктивные заболевания**
 - *Ипратропиум бромид (ингаляции)*
- **9. Болезнь движения (укачивание)**
 - *Скополамин (Аэрон)*
- **10. Паркинсоидый тремор**
 - *Тригексифенидил (циклодол)*

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ М-ХБ

- **11. Офтальмология - для мидриаза и цилиарного паралича**

Длит. действия, дни

– *Атропин* **7-10**

– *Гоматропин* **1-3**

– *Циклопентолат* **1**

– *Тропикамид* **0,25**

- **12. Отравление ингибиторами АЦХЭ, мускарином**

– *Атропин в/в , п/к*

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ М-ХБ

- **Противопоказания**

- *Глаукома*

- *Заболевание сердца (ишемия, застойная недостаточность)*

- *Непроходимость ЖКТ*

- *Неспецифический язвенный колит*

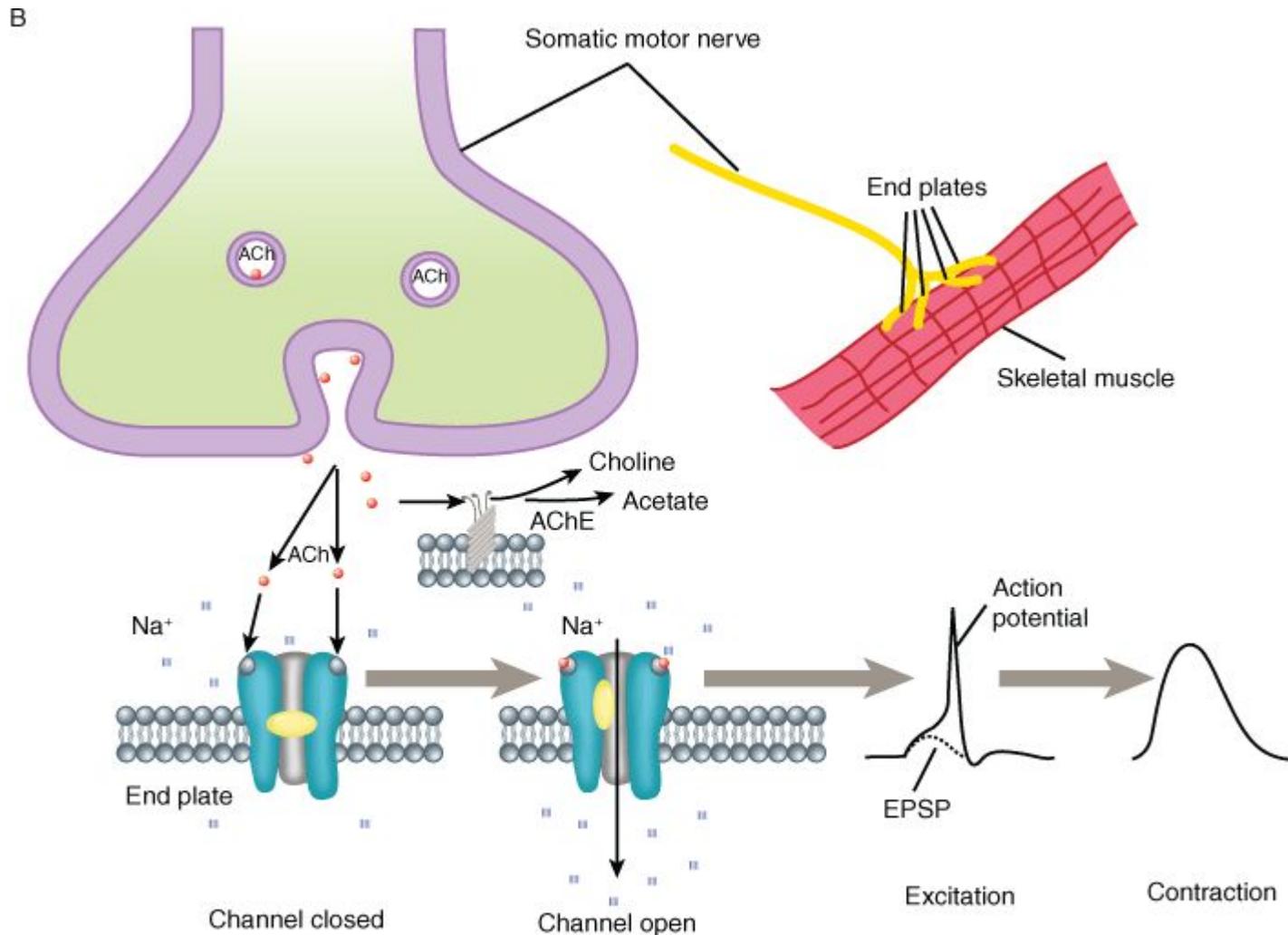
ПРИМЕНЕНИЕ М-ХБ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

1	Отравления ингибиторами АЦХЭ	<i>Атропин</i> в/в вначале 2-4 мг (!), затем по 2 мг каждые 5-10 мин. до исчезновения мускариновых симптомов
2	Отравление мускарином (грибами)	Атропин в/м или в/в по 1-2 мг каждый час до ослабления респираторных эффектов, дети - 10-30 мкг/кг
3	Отравление ФОС (пестицидами)	<i>Атропин</i> в/м или в/в по 1-2 мг каждые 20-30 мин до улучшения состояния 2 дня и более <i>+Пралидоксим</i>
4	Как антиаритмическое средство	<i>Атропин</i> в /в по 0,4 – 1 мг каждые 2 часа по мере необходимости до максимальной дозы 2 мг

НИКОТИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ

1. НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ
БЛОКАТОРЫ (МИОРЕЛАКСАНТЫ)
2. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Нервно-мышечный синапс



Нервномышечные блокаторы

Классификация

1. Недеполяризующие (конкурентные)

- ◆ **Тубокурарин**
- ◆ **Панкуроний**
- ◆ **Верокуроний**
- ◆ **Атракурий**

2. Деполяризующие (неконкурентные)

- ◆ **Сукцинилхолин**
- ◆ **Дексаметоний**

Недеполяризующие миорелаксанты

Механизм действия:

- ◆ Связываются с никотиновыми рецепторами нервно-мышечного синапса и блокируют передачу импульсов с двигательного нерва на мышцу
- ◆ Для полного выключения передачи должны блокироваться 90-95% рецепторов
- ◆ Повышение АЦХ в синапсе (при действии ингибиторов АЦХЭ) приводит к вытеснению миорелаксанта с рецептора и восстанавливает нервно-мышечную передачу

Недеполяризующие миорелаксанты

Фармакологическое действие

1. При в/в введении человеку вызывают мышечную слабость вплоть до полного паралича
 - ◆ Вначале расслабляются мелкие мышцы (глаз, челюстей, гортани), затем мускулатура туловища, межреберные мышцы, в последнюю очередь диафрагма.
 - ◆ Восстановление происходит в обратной последовательности

Деполяризующие миорелаксанты

Сукцинилхолин

Механизм действия :

- ◆ Связывается с никотиновыми рецепторами и вызывает стойкую деполяризацию мембраны концевой пластинки
- ◆ Предотвращает реполяризацию и передачу сигналов

Деполяризующие миорелаксанты

Сукцинилхолин

Фармакологическое действие :

- ◆ В/в введение в дозе 10-30 мг вызывает мышечные фасцикуляции, которые сменяются мышечной релаксацией в течение 1 минуты
- ◆ Действие кратковременно. На максимуме эффекта развивается преходящее апное

Сукцинилхолин

- ◆ Мышечная релаксация большей длительности достигается постоянной в/в инфузией
- ◆ После окончания инфузии эффект быстро проходит вследствие гидролиза сукцинилхолина неспецифической холинэстеразой плазмы и печени

Скорость наступления и длительность действия миорелаксантов

Препараты	Начало д-я, (мин)	Время д-я (мин)	Клиренс
Сукцинилхолин	1-1.5	5-8	Гидролиз ХЭ
D-Тубокурарин	4-6	80-120	Печень/почки
Атракурий	2-4	30-60	Гидролиз/почки
Панкуроний	4-6	120-180	Почки

Миорелаксанты

Терапевтическое применение:

- 1. Общая анестезия (интубационный наркоз)**
- 2. Ортопедические процедуры**
- 3. Ларингоскопия, бронхоскопия, эзофагоскопия в комбинации с наркозом**
- 4. Контроль мышечных спазмов**

Побочное действие миорелаксантов

Препараты	Мускариновая блокада	Блокада ганглиев	Освобождение гистамина
Сукцинилхолин	-	-	-
D-Тубокурарин	+	+	+
Атракурий	+	-	Слабое
Панкуроний	+	+	-

Сукцинилхолин

Побочные эффекты

- Сердечные аритмии
- Гиперкалиемия
- Постоперационные мышечные боли
- Повышение внутриглазного давления
- Дыхательная недостаточность

ГАНГЛИОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

- **Механизм действия**

- конкурентно ингибируют влияние АЦХ на ганглионарные Nn-ХР ПНС и СНС
- вызывает снижение АД путем *устранения* симпатического вазоконстрикторного контроля кровеносных сосудов. Величина гипотензивного эффекта зависит от исходной симпатической активности.
- вызывают постуральную гипотензию.

ГАНГЛИОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

- Триметофан, гексаметоний
- *Триметафан (арфонад)*
 - Вводят в/в
 - Действие - непродолжительное (<10 мин)
 - Освобождает гистамин (покраснение кожи)
 - Толерантность – через 48 ч
- **Терапевтическое применение**
 - Острая расслаивающая аневризма аорты
 - Вегетативная гиперрефлексия
 - Контролируемая гипотензия
 - Кожная пластика - для ослабления кровотечения

ГАНГЛИОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

- **Побочные эффекты**

- Мидриаз

- Циклоплегия

- Запоры

- Др. симптомы выключения СНС и ПНС

and

God bless you

!

Эффекторы	Системы	Эффекты блокады
Arterioles	СНС	дильатация
Veins	СНС	дильатация
Heart	ПНС	тахикардия
Iris	ПНС	мидриаз
Ciliary muscle	ПНС	циклоплегия
GI tract	ПНС	запоры
Bladder	ПНС	задержка мочи
Salivary glands	ПНС	ксеростомия
Sweat glands	СНС	ангидроз

Life-threatening Complications of Neuromuscular Blockers:

1. Apnea

- ◆ prolonged apnea in patients given Succinylcholine or Mivacurium due to:
 - ◆ the presence of atypical plasma cholinesterase or deficiency of the enzyme
 - ◆ hepatic or renal disease
 - ◆ nutritional disturbance

Life-threatening Complications of Neuromuscular Blockers:

2. Hyperkalemia

- ◆ attributed to Succinylcholine
- ◆ increase release of K^+ from intracellular sites

Life-threatening Complications of Neuromuscular Blockers:

Succinylcholine should be avoided in patients with:

1. extensive soft tissue trauma or burns
2. Non-traumatic rhabdomyolysis
3. ocular lacerations
4. spinal cord injuries
5. muscular dystrophies
6. CHF patients on digoxin and diuretics
7. Children < 8 years unless in an emergency situation

Life-threatening Complications of Neuromuscular Blockers:

3. Malignant hyperthermia

- ◆ manifests as muscular contraction, rigidity, increase heat production resulting in severe hyperthermia, accelerated muscle metabolism, metabolic acidosis and tachycardia

Life-threatening Complications of Neuromuscular Blockers:

3. Malignant hyperthermia

- ◆ initiating event is uncontrolled release of Ca^{++} from the sarcoplasmic reticulum
- ◆ an autosomal dominant trait
- ◆ susceptibility is associated with certain congenital myopathies such as central core disease

Life-threatening Complications of Neuromuscular Blockers:

3. Malignant hyperthermia

Treatment

- ◆ Dantrolene sodium given IV
 - ◆ Dantrolene blocks Ca^{++} release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle by limiting the capacity of Ca^{++} and calmodulin to activate RYR-1
- ◆ rapid cooling
- ◆ inhalation of 100% oxygen
- ◆ control of acidosis

Life-threatening Complications of Neuromuscular Blockers:

4. Respiratory failure

- ◆ due to paralysis of respiratory muscles

Treatment

- ◆ Positive pressure artificial respiration with oxygen
- ◆ Maintenance of a patent airway
- ◆ Neostigmine or Edrophonium IV if caused by Competitive NMB

Neuromuscular Blockers

Drug Interactions

1. Enhance neuromuscular blockade

- ◆ Inhalational anesthetics such as Halothane, Isoflurane and Enflurane (synergism)
- ◆ Aminoglycoside antibiotics
- ◆ Tetracyclines, Polymyxin B, Colistin, Clindamycin and Lincomycin
- ◆ Calcium channel blockers

Neuromuscular Blockers

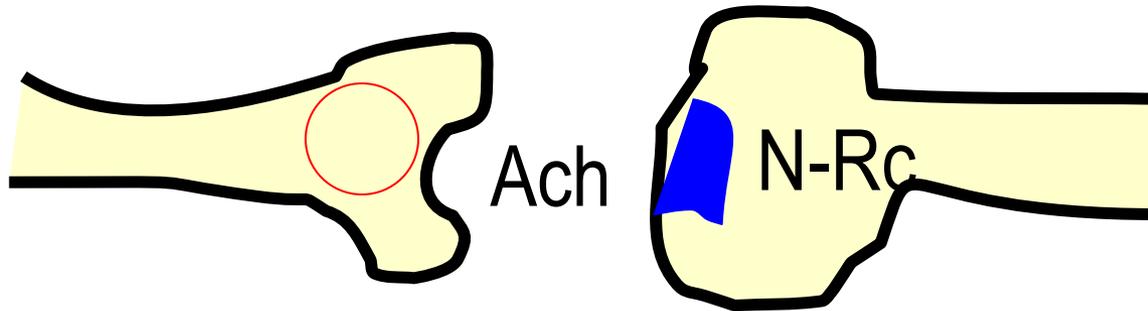
Drug Interactions

2. Antagonize neuromuscular blockade

- ◆ Anticholinesterase such as Neostigmine and Edrophonium
 - ◆ reverse neuromuscular blockade by competitive or non depolarizing agents
- ◆ Calcium salts

GANGLIONIC BLOCKERS

Autonomic Ganglion acting Agents



Ganglionic stimulants: Nicotine, Lobeline

Ganglionic Blockers: Nicotine, Trimethaphan

Hexamethonium

Mecamylamine

GANGLIONIC RECEPTOR BLOCKERS

1. Noncompetitive (Depolarizing)

- ◆ Nicotine

2. Competitive (Non-depolarizing)

- ◆ Hexamethonium
- ◆ Mecamylamine
- ◆ Trimethaphan

SITE PREDOMINANT TONE EFFECT OF GANGLIONIC BLOCKADE

	Predominant tone	Effect/s
Blood vessels	Sympathetic	vasodilatation, hypotension
Heart	Parasympathetic	tachycardia
Pupils	Parasympathetic	mydriasis
Ciliary muscle	Parasympathetic	cycloplegia
GIT	Parasympathetic	constipation, decrease secretions
GUT	Parasympathetic	urinary retention
Salivary glands	Parasympathetic	xerostomia
Sweat glands	Sympathetic	anhidrosis
Sexual function	S and P	decrease stimulation

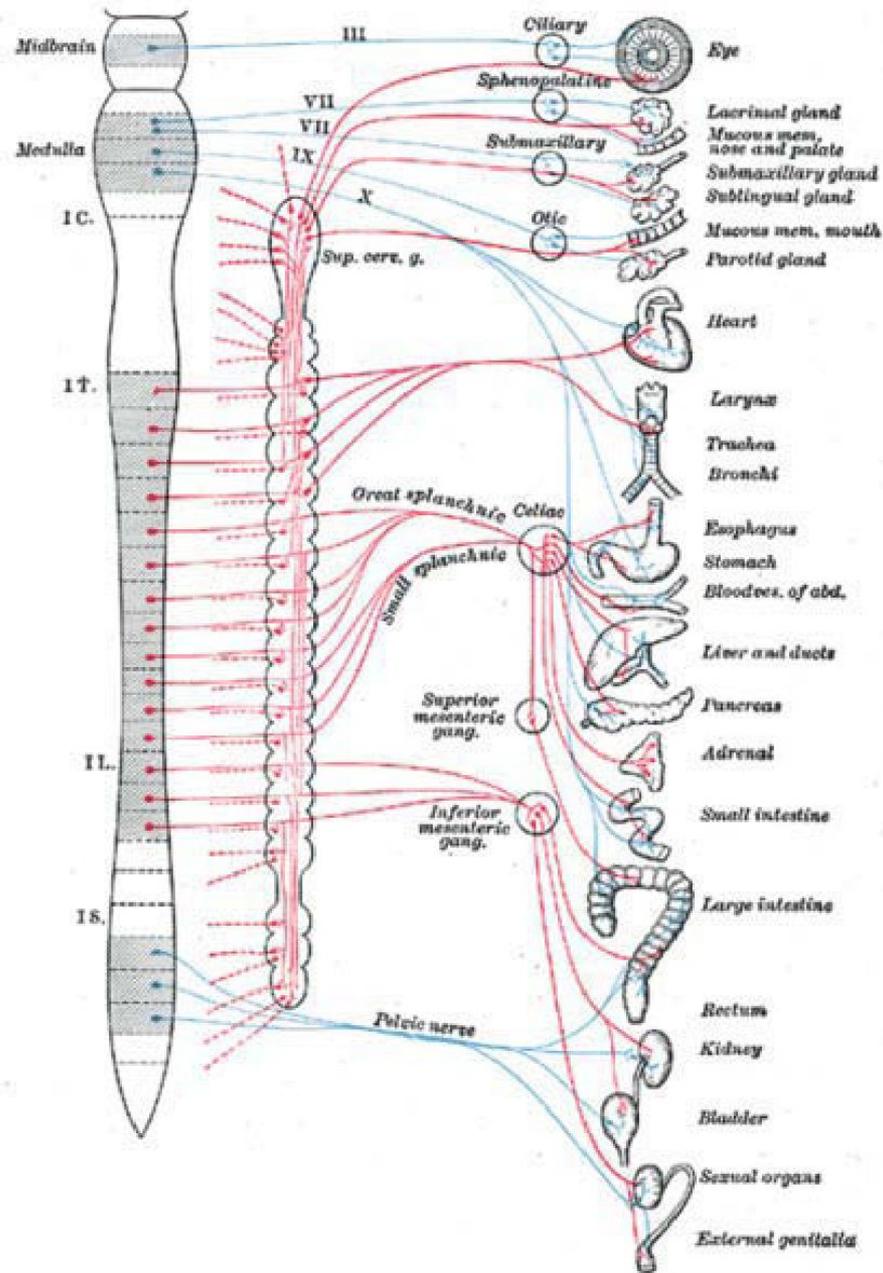
GANGLIONIC BLOCKERS

Therapeutic uses:

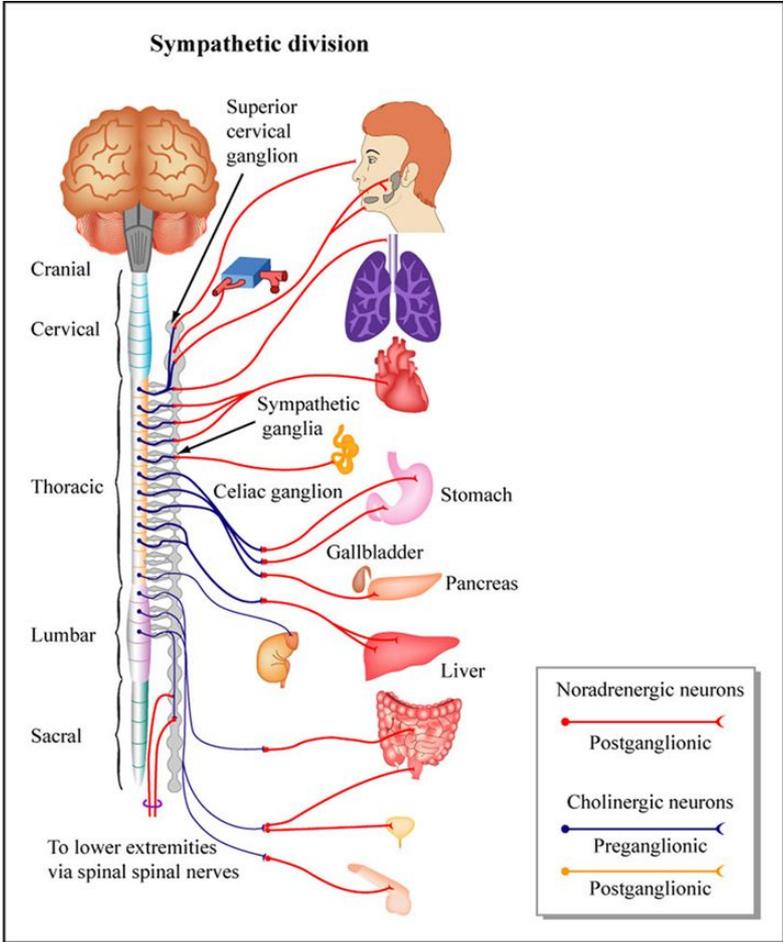
1. Hypertension

2. Acute dissecting aortic aneurysm

3. Autonomic hyperreflexia



NE transmission and the autonomic nervous system

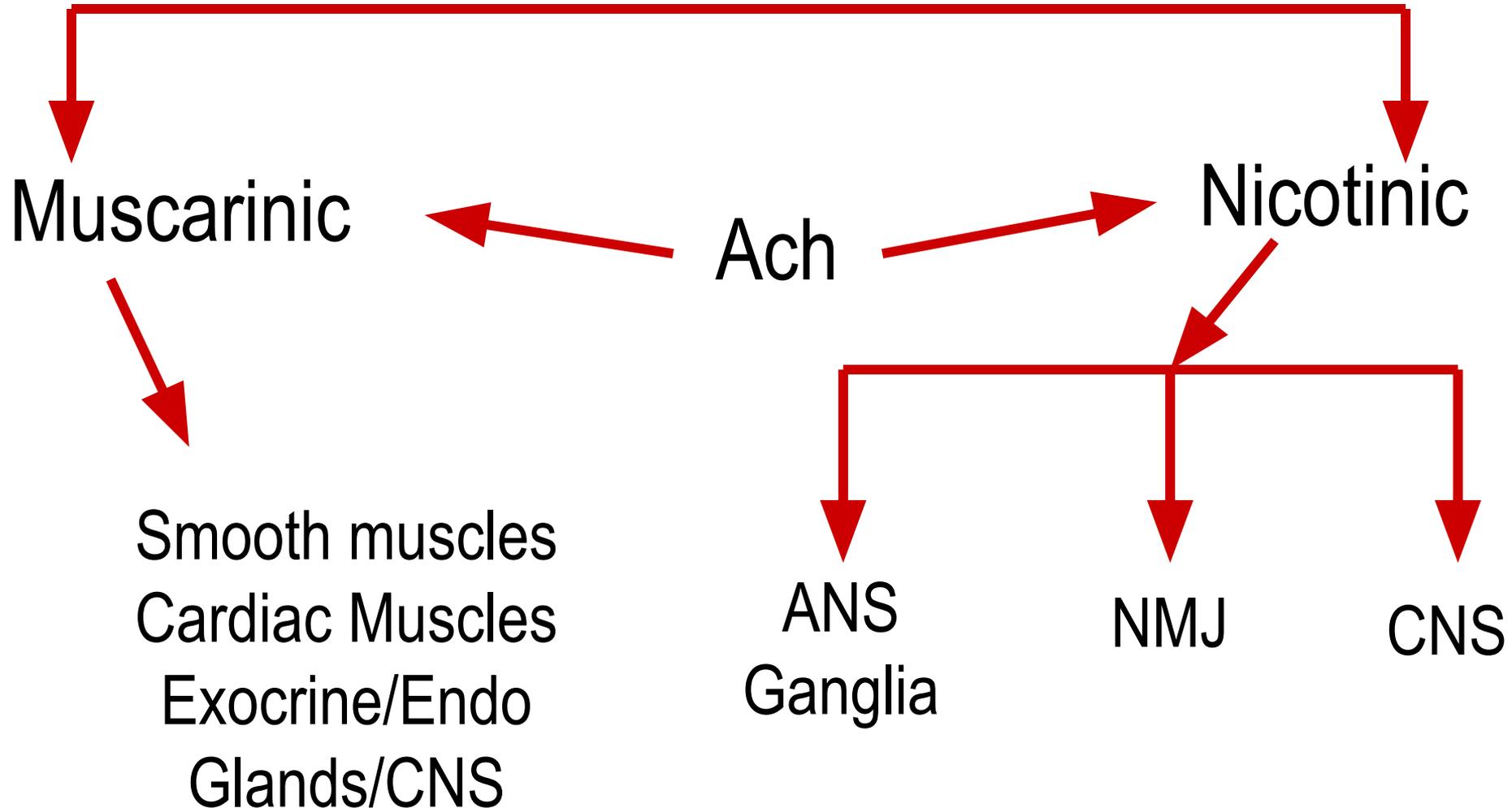


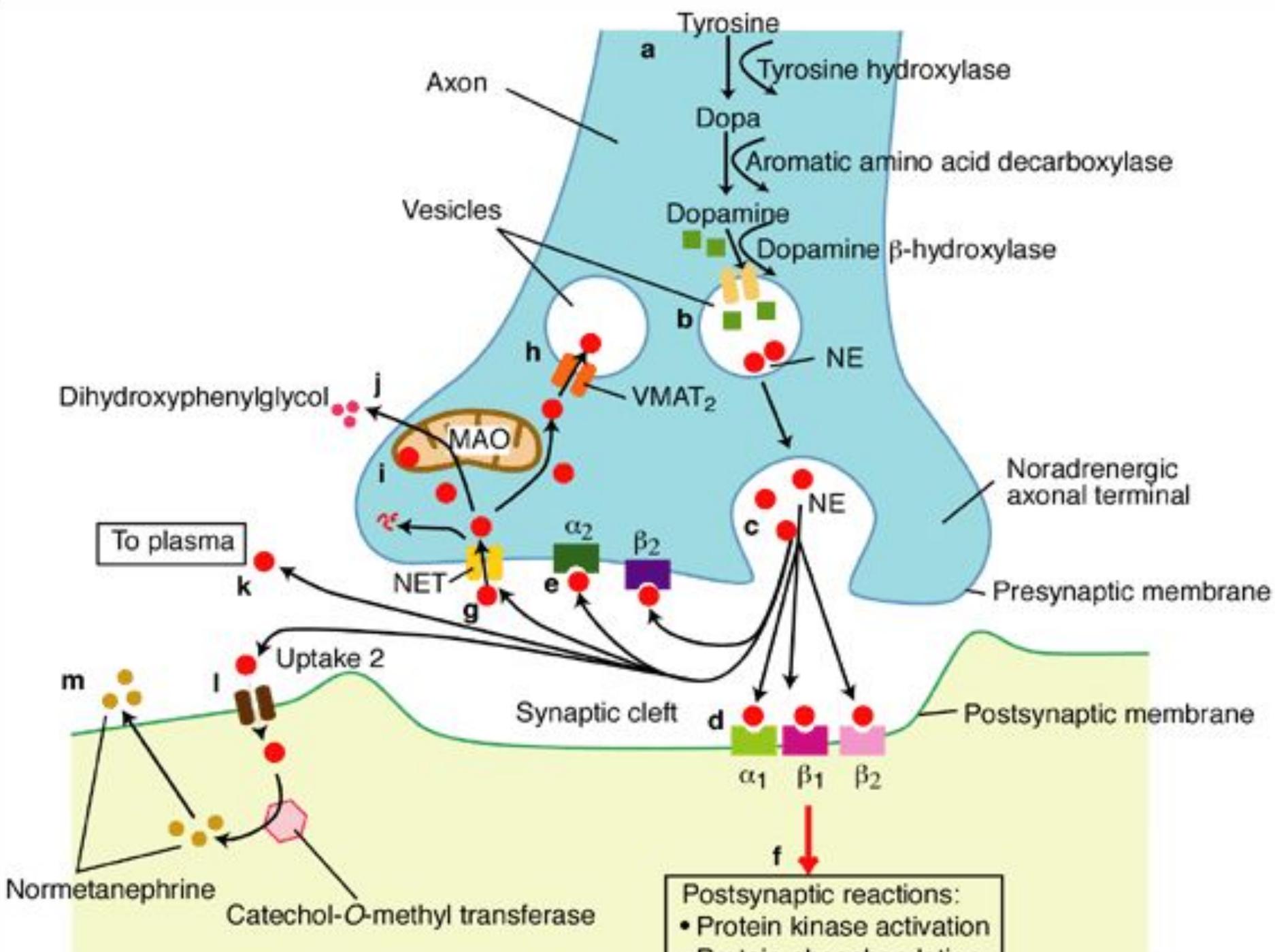
Pharmacologic Actions:

4. Cardiac Excitatory Action – β_1 receptor

- ◆ Increase force of myocardial contraction
→ (+) inotropic effect
- ◆ Increase pacemaker activity
→ (+) chronotropic effect
- ◆ Increase conduction velocity in the A-V node and shortened refractory period
→ (+) dromotropic effect

Classification of Cholinergic Receptors.





Postsynaptic reactions:

- Protein kinase activation
- Protein phosphorylation