



СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Медико-биологический факультет

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЭФФЕРЕНТНАЯ НС

1. **Соматические** (двигательные) волокна иннервируют и контролируют двигательные функции. Аксоны от спинного мозга иннервируют скелетные мышцы. Медиатор ацетилхолин. Ганглии отсутствуют.
2. **Вегетативная** нервная система иннервирует внутренние органы (сердце, железы, кровеносные сосуды и тд.). Медиаторы ацетилхолин и норадреналин. Нейроны прерываются в ганглиях.

Вегетативная нервная система делится на две части:

- **Парасимпатическая НС**
- **Симпатическая НС**

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЭФФЕРЕНТНАЯ НС

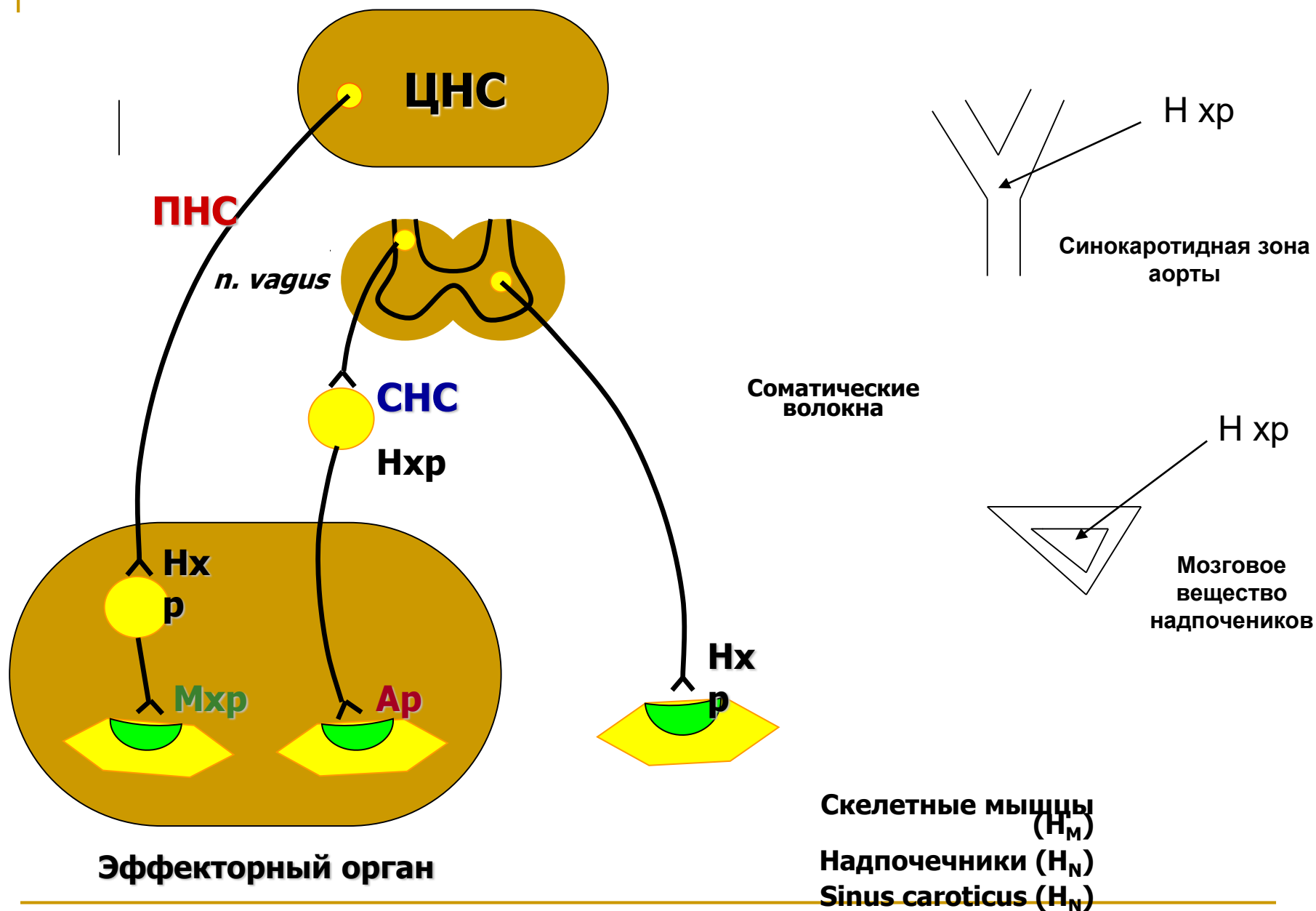
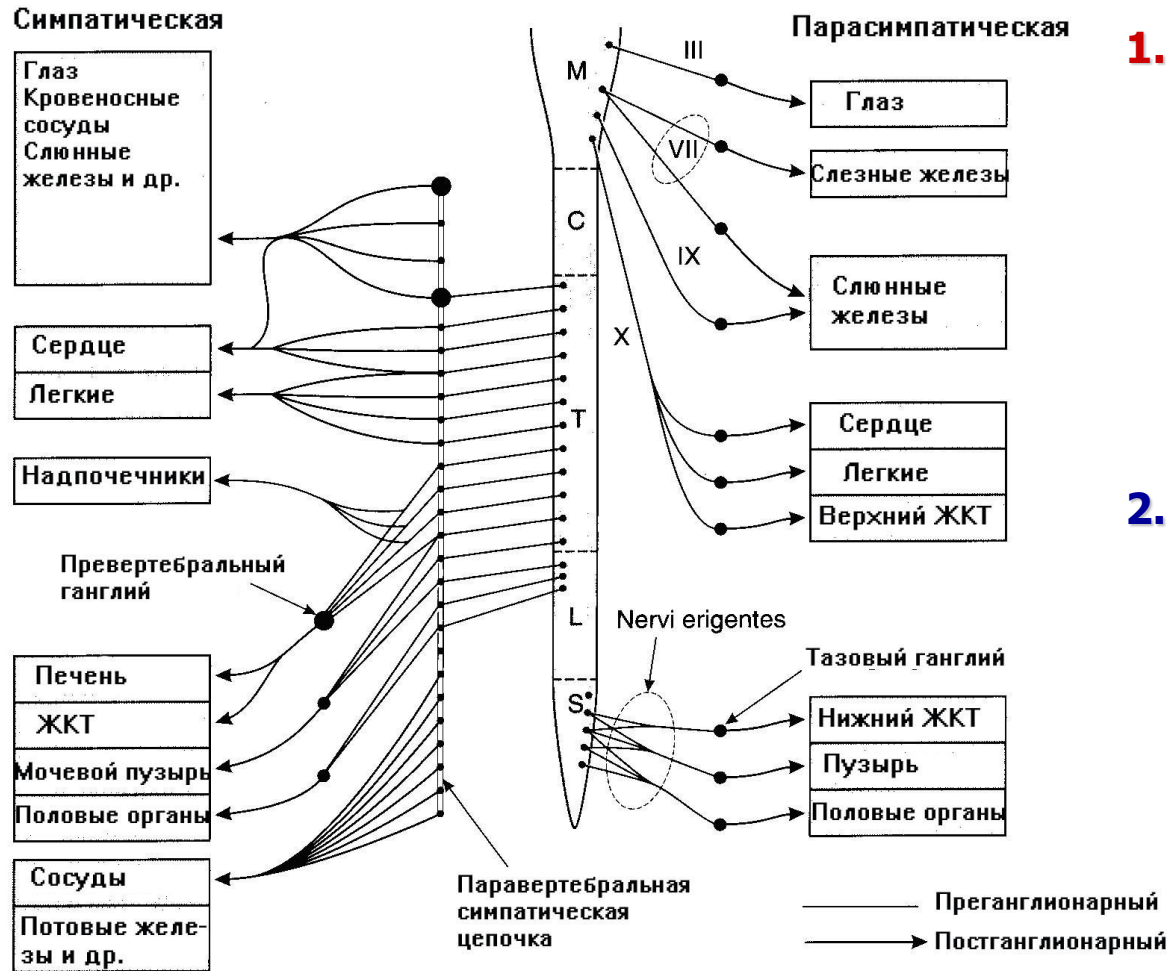


СХЕМА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС МЛЕКОПИТАЮЩЕГО

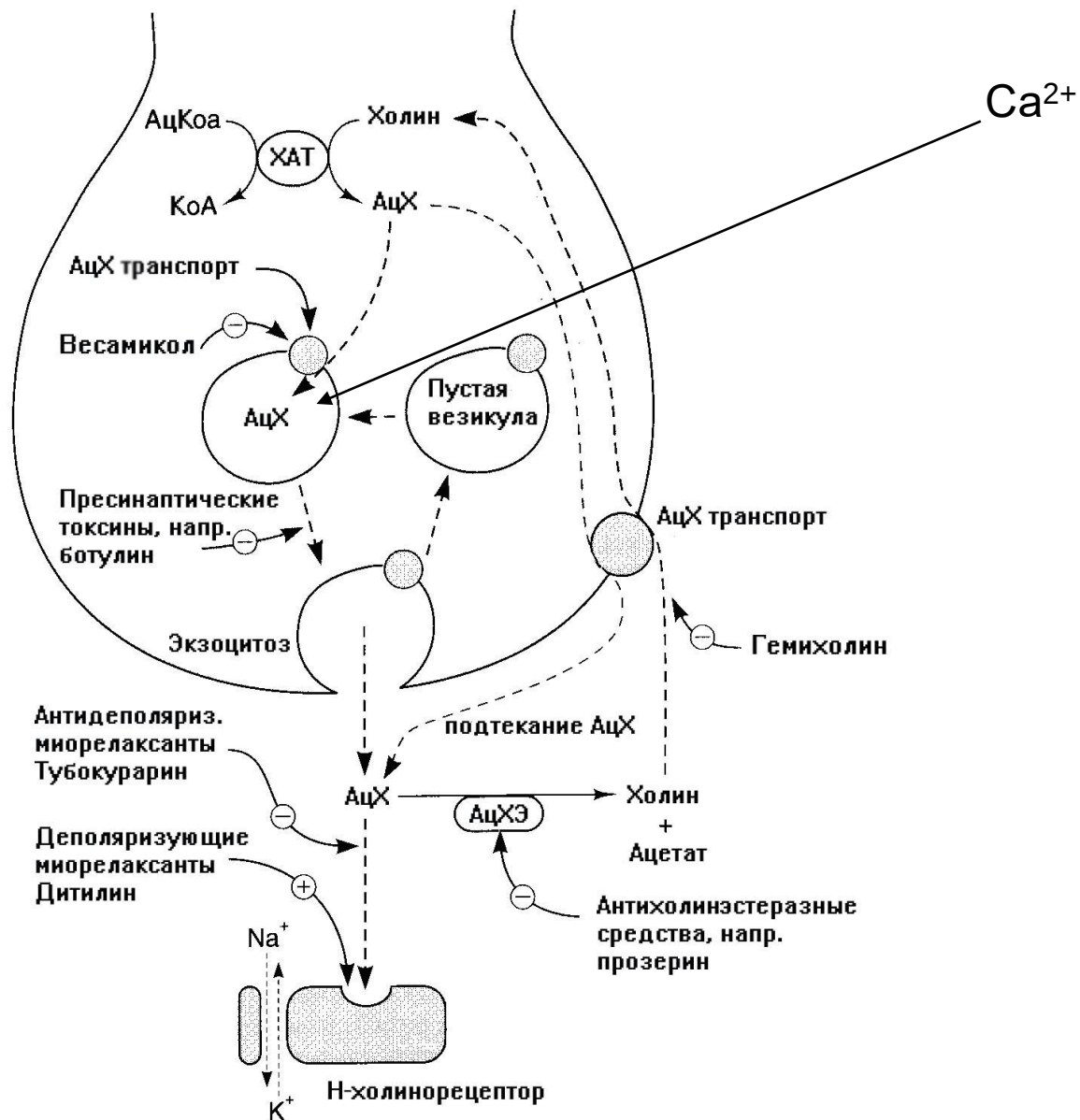


1. ПНС – *длинное* преганглионарное волокно. Нейроны - в медулярном и сакральном отделах спинного мозга. *Ганглии* расположены близко либо внутри иннервируемого органа, постганглионарное волокно – короткое.

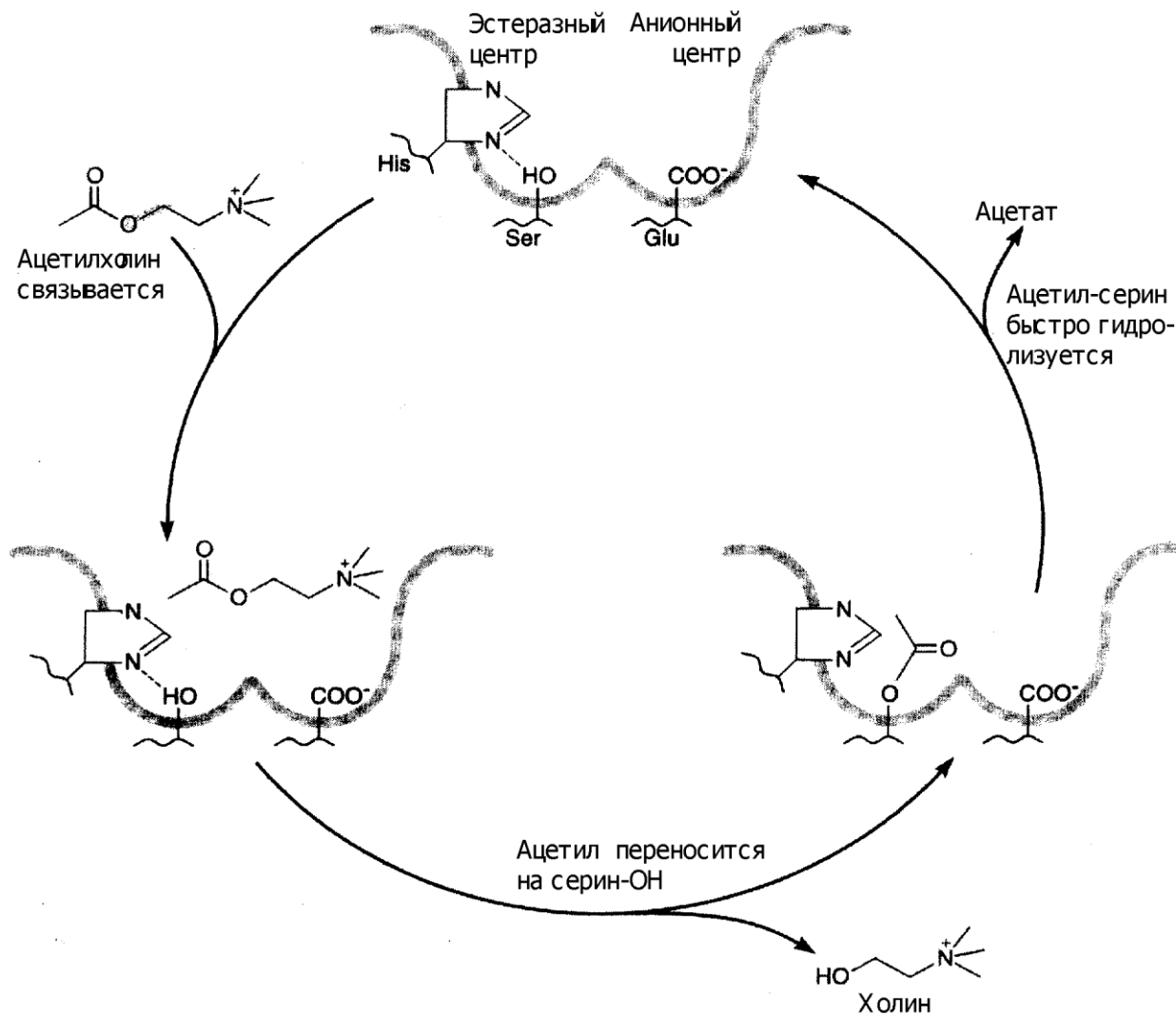
2. СНС – *короткое* преганглионарное волокно. Нейроны - в торакальном и люмбальном отделах спинного мозга. *Ганглии* расп. близко к спинному мозгу и образуют нервную цепочку вдоль него. Постганглионарное волокно длинное, ганглии вне органов

Схема периферической нервной системы млекопитающего
М – медулярный С- цервикальный Т – торакальный L - люмбальный

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА



ГИДРОЛИЗ АЦХ ХОЛИНЭСТЕРАЗОЙ (по Rang H.P. et al., 1999)

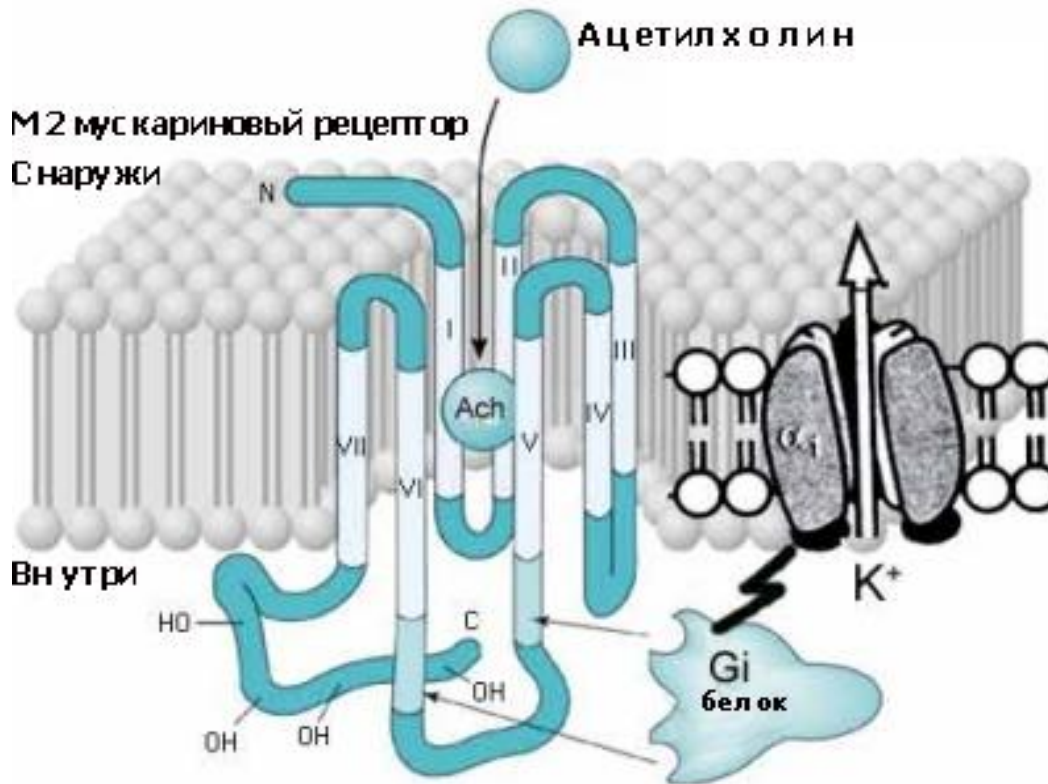


За 1 с. 1 молекула ацетилхолинэстеразы гидролизует 10 000 молекул ацетихолина.

АХЭ,
ацетилхолинэстераза (в синапсах)

БХЭ, бутирилхолинэстеразы (в плазме крови)

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРА



Чувствительны к
алкалоиду *мускарину*
(из яда грибов
Amantia muscarinia)

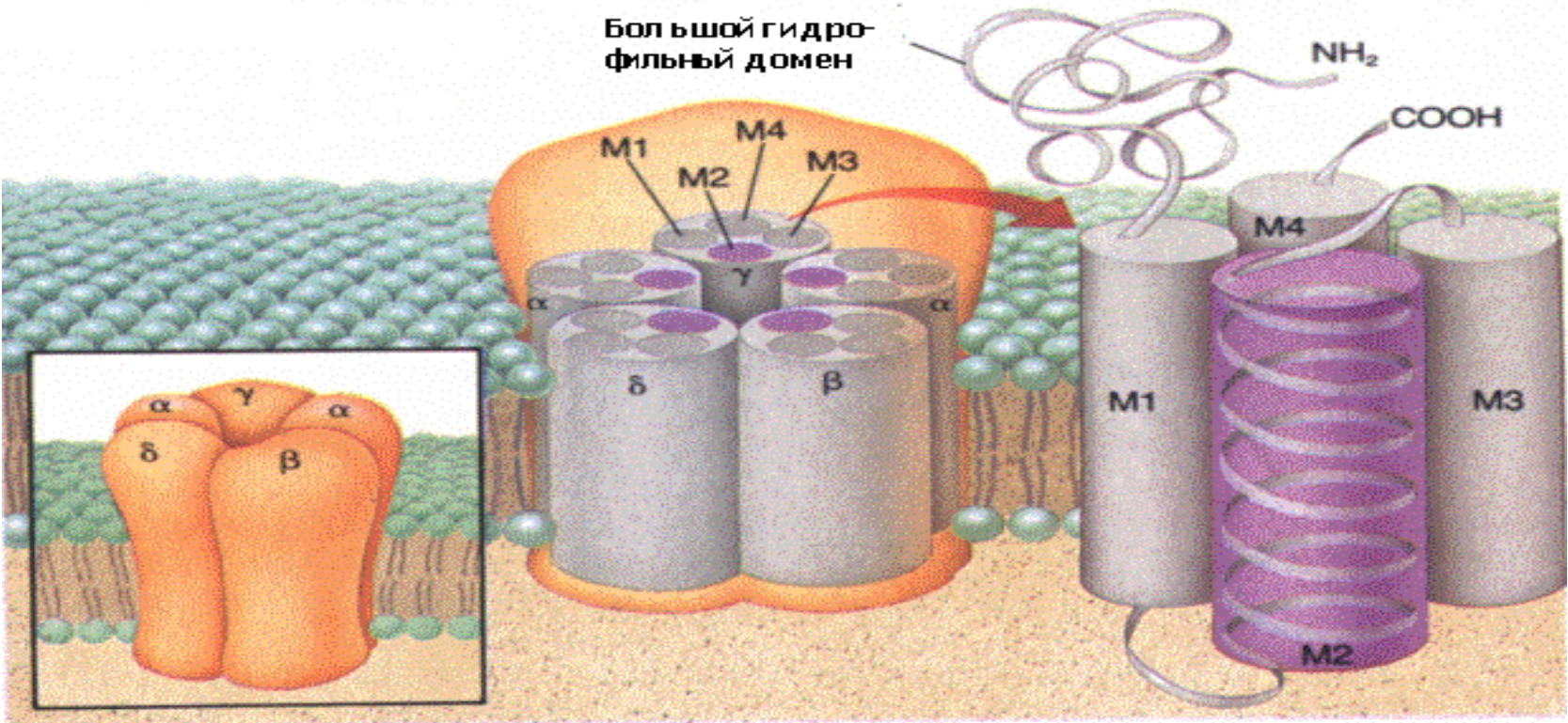


По механизму передачи
импульса является
метабо-тропным
рецептором,
сопряженным с
системой G-белка

М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

- **Постсинаптическая мембрана постганглионарных волокон ПНС**
- **нейроны вегетативных ганглиев (вне синапсов)**
- **ЦНС (в коре головного мозга, ретикулярной формации)**
 - **M₁Хр – ЦНС (также - все остальные подтипы М-ХР);**
 - **M₂Хр – сердце (кардиомиоциты предсердий);**
 - **M₃Хр – гладкие мышцы, эндотелий сосудов, большинство экзокринных желез;**
 - **M₄Хр – сердце, бронхиальные альвеолы;**
 - **M₅Хр – ЦНС, слюнные железы, радужка, моноуклеарные клетки крови.**

СТРОЕНИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРА



Никотиновые рецепторы чувствительны к алкалоиду из листьев табака никотину. Включает пять белковых субъединиц, окружающих ионный канал и проходящих через всю толщу липидной мембраны: 2α ; β ; γ ; σ .

H-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

- **постсинаптическая мембрана парасимпатических и симпатических ганглиев**
- **хеморецепторы синокаротидной зоны**
- **мозговой слой надпочечников**
- **концевые пластинки скелетных мышц (нервно-мышечный синапс)**
- **ЦНС (в нейрогипофизе, клетках Реншоу и др.)**

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Прямого действия	Непрямого действия (Антихолинэстеразные)
I. М и Н-холиномим. ▪ ацетилхолин* ▪ карбахол (карбохолин) ▪ М-холиномим. ▪ пилокарпин * ▪ бетанехол ▪ ацеклидин II. Н-холиномим. ▪ никотин * ▪ лобелин ▪ цитизин * (цититон, табекс)	I. Обратимого действия - эзерин (физостигмин) - неостигмин (прозерин) - галантамина гидробромид * - Пиридостигмина бромид * (калимин) - Ривастигмин * (экселон) II. Необратимого действия - фосфакол - Этилнитрофенилэтилфосфо нат (армин)

* - препараты, использующиеся в России (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, 2010 г.)

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М и Н-холиноблокаторы

центрального дей.

- тропацин, амизил *,
- циклодол *

■ периферического дей.

- Спазмолитин
- арпенал *

М-холиноблок.

- атропин*
- гоматропин
- тропикамид *
- скополамин
- платифиллин *
- метацин
- пирензепин (M₁)
- ипратропия бромид *
(атровент)
- Тиотропия бромид * (M₁ и M₃)

Н-холиноблокаторы

■ ганглиоблокаторы

- гексаметоний * (бензогексоний)
- трепирий (гигроний)
- азаметония бромид*
- арфонад (триметафан)

■ миорелаксанты

Антидеполяризующие

- тубокурарин
- панкурония бромид *
- пипекурония бромид *
- Атракурия бензилат *

Деполяризующие

- суксометоний * (дитилин)

Смешанного действия

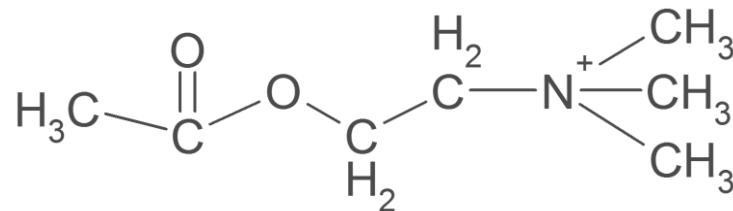
- диоксоний

ЭФФЕКТЫ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС

Холиномимети $\Rightarrow$ эффекты возбуждения **ПНС**
 Холинолитики $\Rightarrow$ эффекты возбуждения **СНС**

орган	Симпатическая НС	рец	Парасимпатическая НС	рец
Сердце	тахикардия $\uparrow$ сократимость $\uparrow$ возбудимость, $\uparrow$ проводимость $\uparrow$ АД	β_1	ритм $\downarrow$ брадикардия $\downarrow$ сократимость AV блок $\downarrow$ АД	M_2
Бронхи	расширение $\downarrow$ секреции	β_2	бронхоспазм $\uparrow$ секреции	M_3
Глаз	мидриаз $\uparrow$ ВГД	α	миоз, спазм аккомодации $\downarrow$ ВГД	M_3
ЖКТ	$\downarrow$ тонус, перистальтика Сужение сфинктеров	α , β_2	$\uparrow$ тонус, перистальтика Расширение сфинктеров $\uparrow$ секреции желез (всех)	M_3
Мужские половые органы	эякуляция	α	эрекция	M_3

АЦЕТИЛХОЛИН*



Основные фарм. эффекты - преимущественно – возбуждающие:

- Глаз – (M₃) миоз (сужение зрачка) → улучшается отток внутриглазной жидкости → ↓ ВГД.

– МХр ресничной мышцы → Спазм аккомодации – глаз устанавливается на ближнюю точку видения.

- ЖКТ - ↑ тонуса и перистальтики (M3-ХР - ↑ИФЗ - ↑Са)

-Эзокринные железы - ↑секреции слёзных, слюнных, бронхиальных, в желудке – активация секреции HCl, потовых желез (M3-ХР)

- Гладкие мышцы – сокращение мышц мочевого пузыря, уретры, желчного пузыря, бронхоспазм

-угнетающие:

-отрицательный инотропный и хронотропный эффект (активация M2-ХР – Gi-протеин – угнетение аденилатциклазы)

-вазодилатация (при в/в введении способст. высвобождению NO)

-АцХ в малых дозах, введение в организм приведет к возбуждению ПНС, а в высоких (нефизиологичных) дозах - к возб. СНС.

Показания к применению:

-хирургические офтальмологические вмешательства: операции по поводу катаракты и имплантации искусственного хрусталика, кератопластика, иридактомия, другие операционные вмешательства в области переднего отдела глаза, требующие быстрого достижения полного миоза.

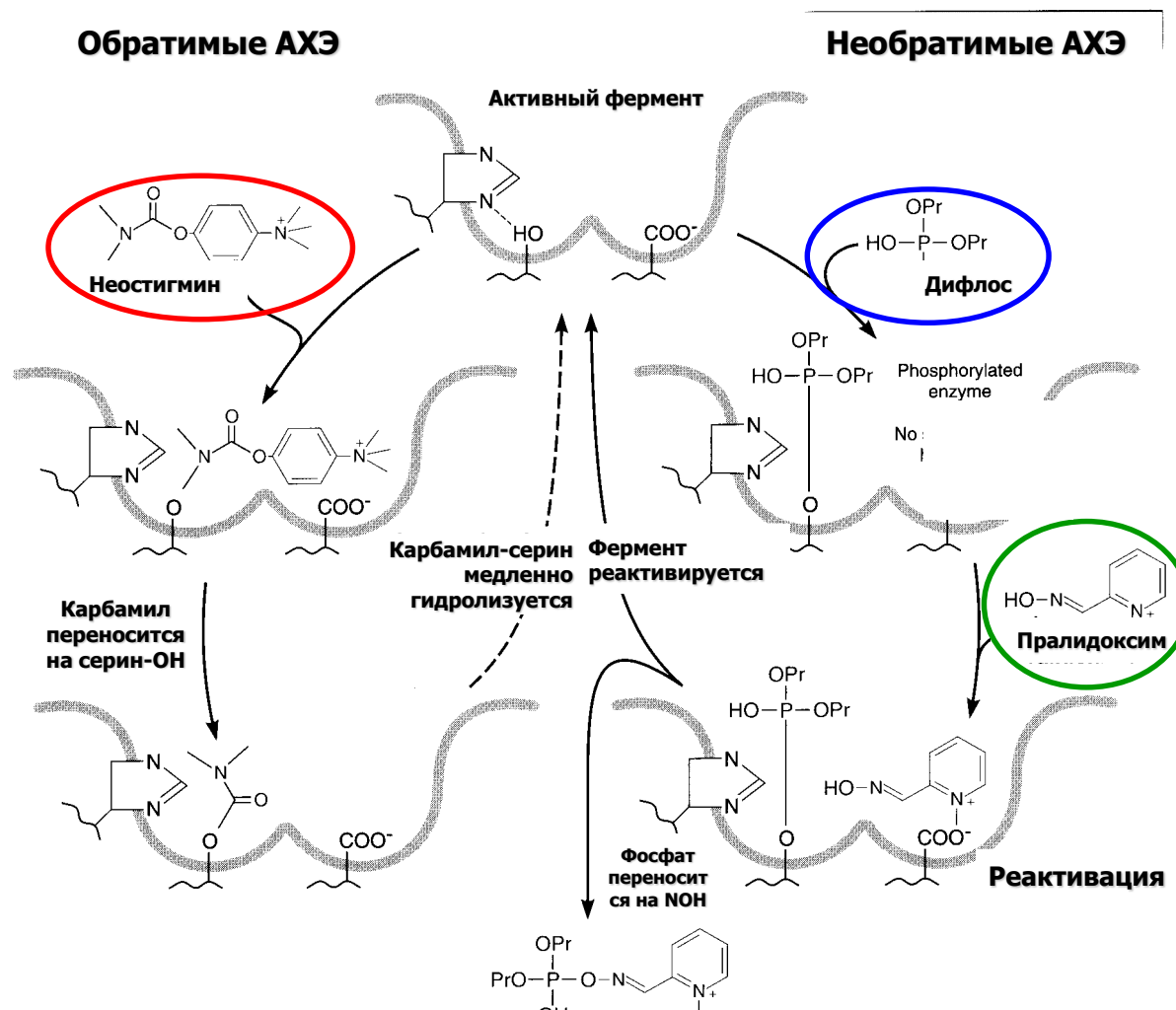
М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

- **Пилокарпина гидрохлорид*** — в основном преобладают эффекты на глаз, т.к. используется местно, при резорбтивном действии токсичен.
 - ❑ миоз
 - ❑ спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближайшую точку зрения)
 - ❑ увеличивается отток внутриглазной жидкости через фонтановы пространства и шлеммов канал ⇒ снижение внутриглазного давления
- **Основные показания к применению**
 - ❑ как препарат выбора для лечения открыто- и закрытоугольной глаукомы (капли или глазные пленки)
 - ❑ **для усиления секреции слюнных желез при гингивитах, стоматитах**
- **Побочные эффекты:**
 - ❑ Миоз, спазм аккомодации
 - ❑ Головная боль, боль в области глаза
 - ❑ системные эффекты редки
- **Глаунорм (Ацеклидин) ()** - может вводиться парентерально
 - ❑ глаукома
 - ❑ атонии ЖКТ, мочевого пузыря, матки

АНТИХОЛИНЕСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Принцип действия - блокада АХЭ → снижение количества гидролизующего ацетилхолина → увеличение времени действия ацетилхолина.

Антихолинэстеразные вещества действуют на те же органы, что и ацетилхолин



ПРИМЕНЕНИЕ АХЭ СРЕДСТВ

Физостигмина салицилат (син. Eserini salicylas)

- в офтальмология для лечения глаукомы
- лечение атонии кишечника и мочевого пузыря
- декураризация в анестезиологии
- предупреждение некоторых форм тахикардии
- лечение отравления атропином, фенотиазином и трициклическими антидепрессантами
- лечение болезни Альцгеймера

Галантамина гидробромид* (син. Nivalinum)

- лечение больных со слабо или умеренной выраженной деменцией альцгеймеровского типа
- полиомиелит, неврит, радикулоневрит, полиневрит
- детский церебральный паралич
- не используется для лечения глаукомы (вызывает конъюнктивит).
- антагонист антидеполяризующих миорелаксантов

ПРИМЕНЕНИЕ АХЭ СРЕДСТВ

- Прозерин* (син. Неостигмин)
- Действует на периферические рецепторы
- Используется лечения тяжелой миастении (miastenia gravis – поражение Н-ХР скелетных мышц, что вызывает мышечную слабость, вплоть до птоза)
- Антагонист антидеполяризующих миорелаксантов (прерывает нервно-мышечный блок, вызванный недеполяризующими миорелаксантами, но усиливает и удлиняет миопаралитическое действие деполяризующих миорелаксантов).
- В малых дозах АХЭ средства облегчают передачу возбуждения на скелетные мышцы и в вегетативных ганглиях, а в больших дозах оказывают угнетающее действие. Поэтому, при использовании лекарственных препаратов данной группы необходимо найти оптимальную дозу и выработать определенный режим приема.

СИМПТОМЫ ОТРАВЛЕНИЯ ФОС

- миоз
- повышенная саливация и слезотечение
- обильное потоотделение
- бронхоспазм, затрудненное дыхание
- брадикардия, гипотензия
- анорексия, тошнота, диарея
- судороги
- смерть - от паралича дыхательного центра.

ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ - НЕМЕДЛЕННОЕ

Удаление ФОС из желудка, свежий воздух. Кожу и слизистые необходимо тщательно промыть щелочным 5% раствором натрия гидрокарбоната

- адсорбенты (активированный уголь), слабительные (сульфат натрия)

- сифонные клизмы

-форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ.

- *атропин* парентерально в больших дозах

- реактиваторы холинэстеразы

пралидоксамин, дипироксим, изонитрозин

- симптоматическая терапия

ФОС (фосфорорганические соединения)

- Лекарственные препараты
- лакриматоры
- инсектициды
- фунгициды
- дихлофос
- хлорофос
- боевые отравляющие вещества
- зарин
- заман
- табун

ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ (атропиноподобные вещества)

■ Влияние на глаз

- ❑ расширение зрачка (мидриаз)
- ❑ ВГД может повышаться (особенно при глаукоме)
- ❑ паралич аккомодации, глаз устанавливается на дальнюю точку зрения

■ Сердце

- ❑ тахикардия
- ❑ Улучшается атриовентрикулярная проводимость
- ❑ на сосуды и АД практически не действует, но препятствует гипотензивному действию холиномиметических средств

■ Железы

- ❑ подавление секреции желез: слюнных, бронхиальных, пищеварительных, потовых, слезных)

■ Спазмолитическое действие

- ❑ широко используется в медицинской практике (снижает тонус гладкой мускулатуры)

■ ЦНС

- ❑ хорошо проникает через ГЭБ: в малых дозах – слабое тормозное действие на ЦНС, в больших дозах - стимулирует вплоть до галлюцинаций

ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ (атропиноподобных средств)

- **спазмолитик при почечных, печеночных коликах вместе с опиоидами**
- **для устранения гиперсаливации**
- **для устранения секреции при рините**
- **для премедикации перед оперативными вмешательствами**
- **В глазной практике используют для исследования глазного дна, при воспалительных заболеваниях и травмах глаза**
- **при инфаркте миокарда – для лечения синусовой брадикардии и АВ блокад**
- **Симптоматическая брадикардия (синусовая брадикардия, СА-блокада, электрическая активность желудочков без пульса, асистолия)**
- **лечение отравлений АХЭ средствами, клофелином и ядами грибов**

ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОПОДОБНЫМИ СРЕДСТВАМИ: СИМПТОМЫ

- **сухость слизистых, что сопровождается нарушением глотания, речи**
- **кожа сухая, горячая**
- **температура тела повышается**
- **зрачки расширены, фотофобия, ощущение «песка» в глазах**
- **двигательное и речевое возбуждение; нарушение памяти и ориентации; бывают галлюцинации (зрительные и слуховые)**
- **паралич кишечника**
- **паралич мочевого пузыря**

ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОПОДОБНЫМИ СРЕДСТВАМИ: ЛЕЧЕНИЕ

- **удаление не всосавшегося атропина из ЖКТ - промывание желудка, танин, активированный уголь, солевые слабительные;**
- **ускорение выведения препарата из организма: форсированный диурез, гемосорбция**
- **применение антагонистов (антихолинэстеразные средства - физостигмин)**
- **при выраженном возбуждении применяют сибазон (диазепам), иногда барбитураты кратковременного действия (этаминал натрия)**
- **при выраженной тахикардии назначают β -адреноблокаторы (анаприлин)**
- ***снижение t тела путем наружного охлаждения (пузырь со льдом)***
- ***если необходимо, то искусственное дыхание***
- ***при фотофобии больного помещают в темную комнату***

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

■ Показания к применению

- бензогексоний* (гексаметония бензосульфонат), азаметония бромид - применяют при:

- гипертонический криз
- Гипертонический криз с отеком мозга или легких (азаметония бромид)
- Спазм периферических артерий
- Эклампсия (азаметония бромид)

■ Препараты кратковременного действия

- гигроний, арфонад - применяют для управляемой гипотензии в хирургии - при выполнении операций на сердце и сосудах

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

■ Побочные эффекты

- ❑ слабость, головокружение
- ❑ тахикардия
- ❑ ортостатический коллапс (при быстром снижении АД возникает обморок)
- ❑ мидриаз
- ❑ атония мочевого пузыря и кишечника
- ❑ расстройства глотания (сухость во рту)
- ❑ расстройство членораздельной речи
- ❑ кратковременное снижение памяти

МИОРЕЛАКСАНТЫ

Последовательность расслабления мышц

Мышцы лица и шеи $\Rightarrow$ конечностей $\Rightarrow$ туловища.

Более устойчивы дыхательные мышцы.

Последней парализуется диафрагма $\Rightarrow$ остановка дыхания

Широта миопаралитического действия - диапазон между дозами, в которых вещества парализуют наиболее чувствительные мышцы, и дозами, необходимыми для полной остановки дыхания.

По продолжительности можно подразделить на:

- короткого действия (5- 10 мин) - дитилин;
- средней продолжительности (20-30 мин) - векуроний;
- длительного действия - тубокурарин, пипекуроний, панкуроний.

Применение

- в анестезиологии при операциях
- при интубации трахеи, бронхоскопии
- при вправлении вывихов и репозиции костных отломков
- иногда при лечении столбняка, в психиатрии при электросудорожной терапии

