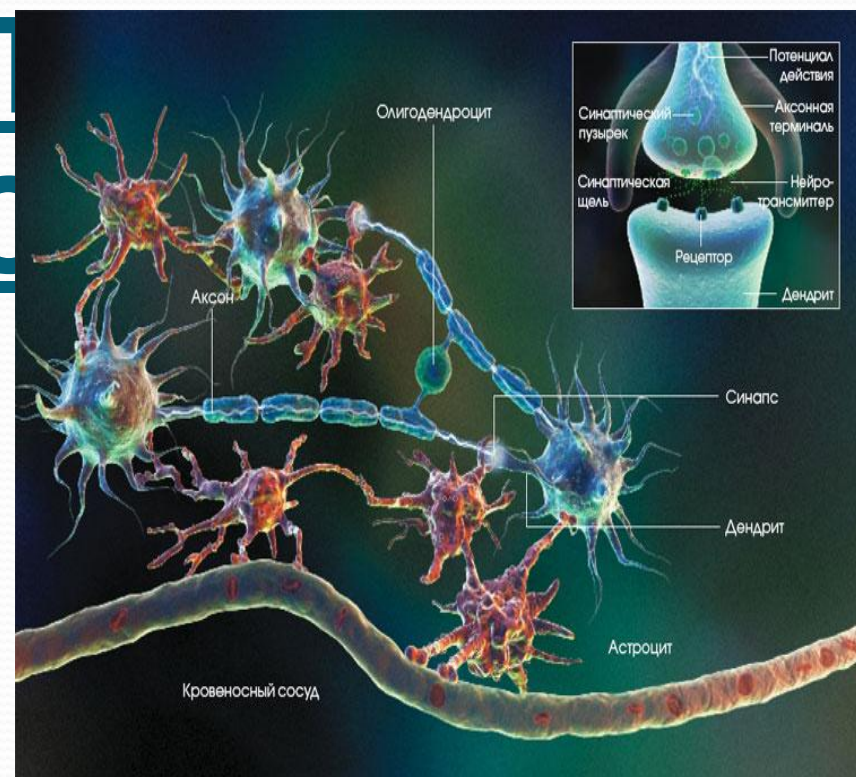


ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТ ИННЕРВАЦИЮ



Значение вегетативной нервной системы.

- Обеспечивает работу внутренних органов
- Участвует в регуляции обмена веществ
- Участвует в поддержании гомеостаза
- Участвует в адаптации организма к условиям существования
- Участвует в патогенезе большинства заболеваний и является объектом фармакологической коррекции.

Эфферентная иннервация

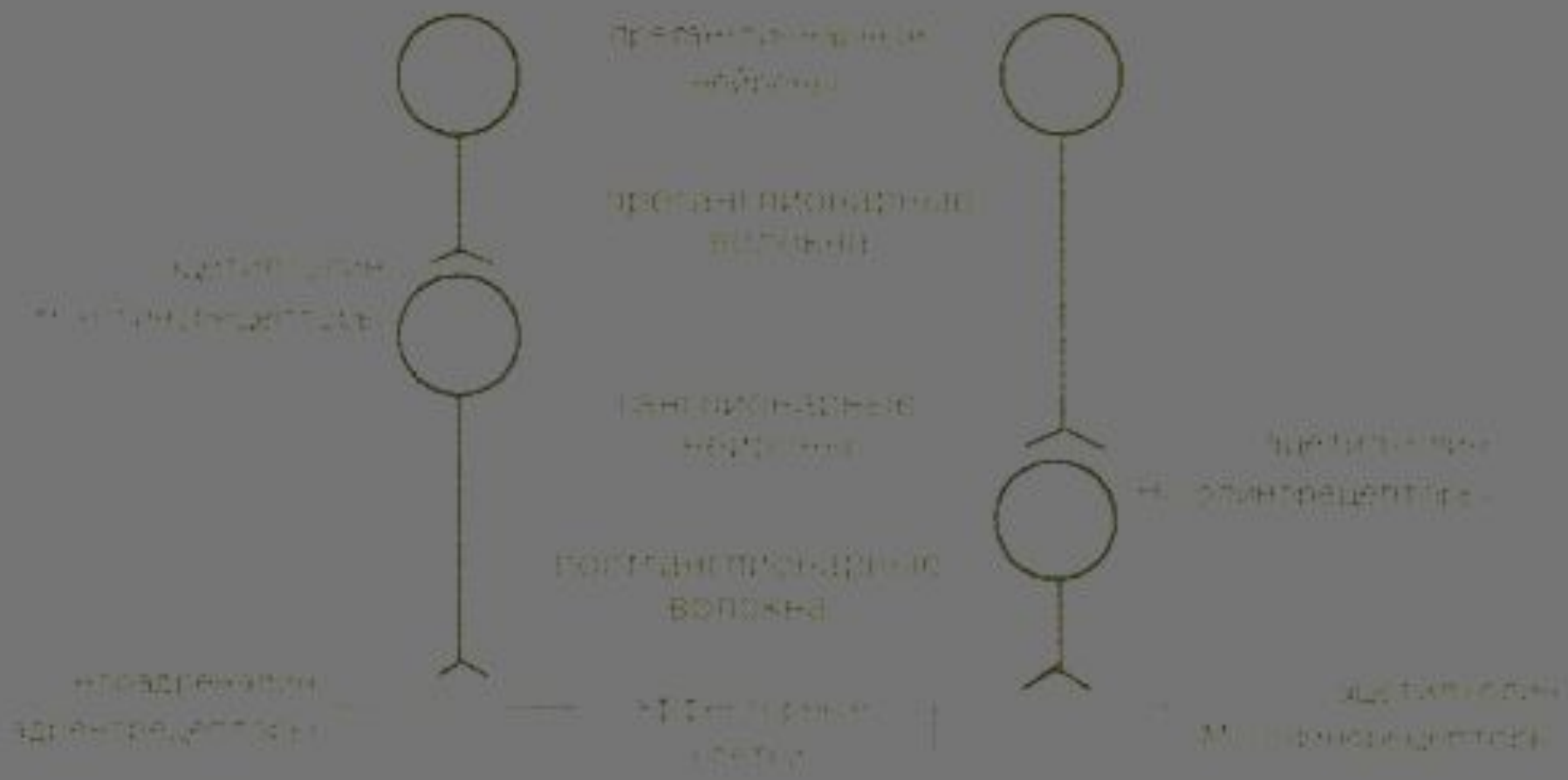
1. вегетативные нервы (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы)
2. двигательные нервы скелетных мышц.

По эфферентным волокнам информация идет от ЦНС к исполнительным органам.

Схема строения симпатической и парасимпатической нервных систем.

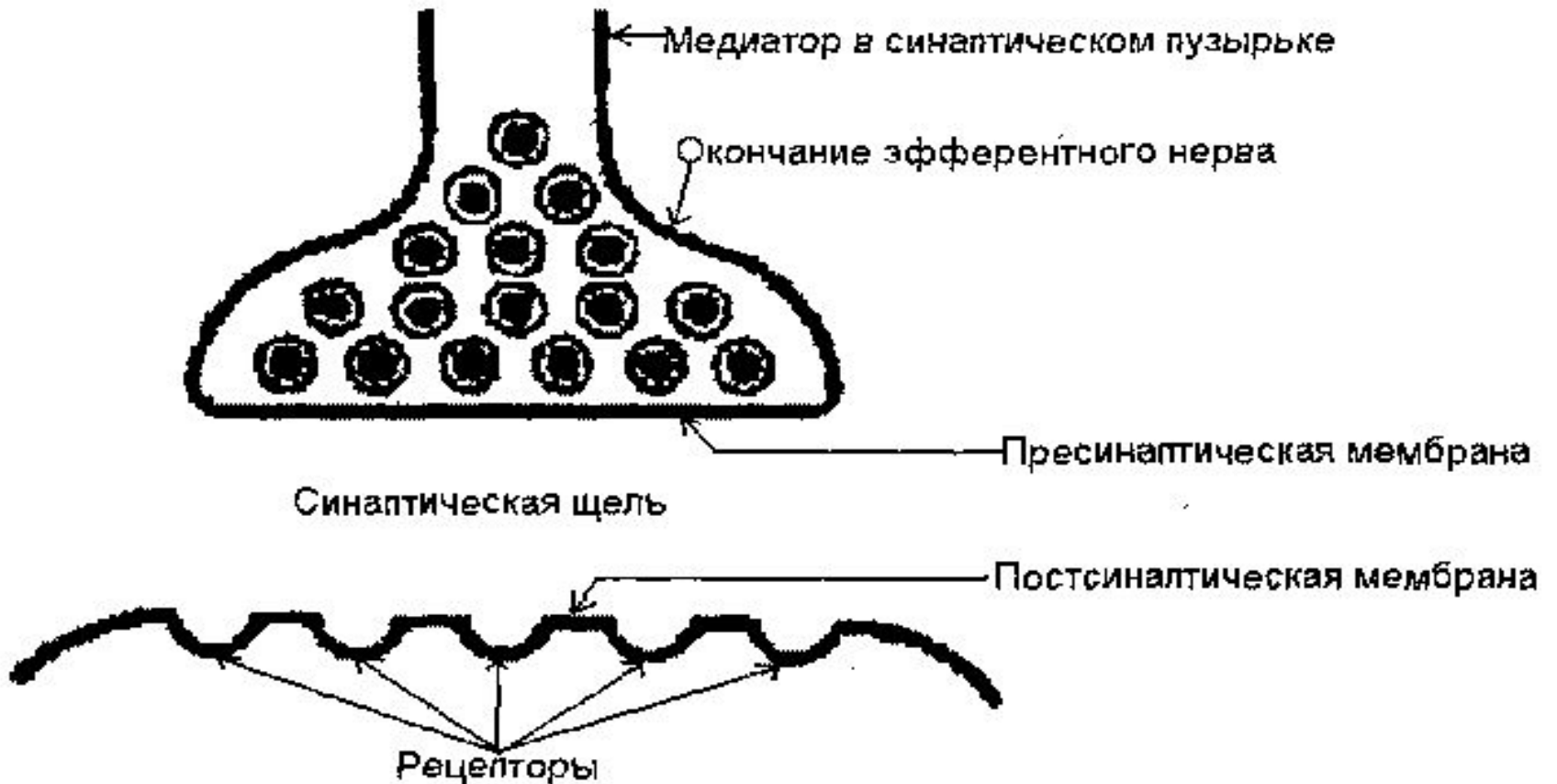
СИМПАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

ПАРАСИМПАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА



Передача возбуждения с
нервного окончания на
исполнительный орган
осуществляется в **синапсе** с
помощью химических веществ –
медиаторов.

СИНАПС - Соединение между окончаниями аксона и нервной клеткой, мышечной клеткой или клеткой железы.



Вегетативная нервная система

```
graph TD; A[Вегетативная нервная система] --> B[Симпатический отдел. Готовит организм к стрессу, нагрузке, борьбе, способствует адаптации.]; A --> C[Парасимпатический отдел. Регулирует тканевые восстановительные процессы.];
```

Симпатический отдел.
Готовит организм к стрессу, нагрузке, борьбе, способствует адаптации.

Парасимпатический отдел
Регулирует тканевые восстановительные процессы.

Парасимпатический отдел

- Краниальные ядра

Преганглионарные холинергические волокна в составе:

- III - n. Oculomotorius
- VII - n. facialis
- IX - n. glossopharyngeus
- X - n. vagus

- Сакральный отдел

Парасимпатическая НС

- **тела 1-х нейронов располагаются в продолговатом, среднем мозге, боковых рогах шейного и пояснично-крестцового отделов спинного мозга;**

- **отростки 1-ых нейронов длинные, в составе III, VII, IX и X пар ЧМН, оканчиваются в ПС ганглиях, где контактируют с телами 2-х нейронов через холинергические синапсы;**

- **ганглии расположены внутриорганно;**

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

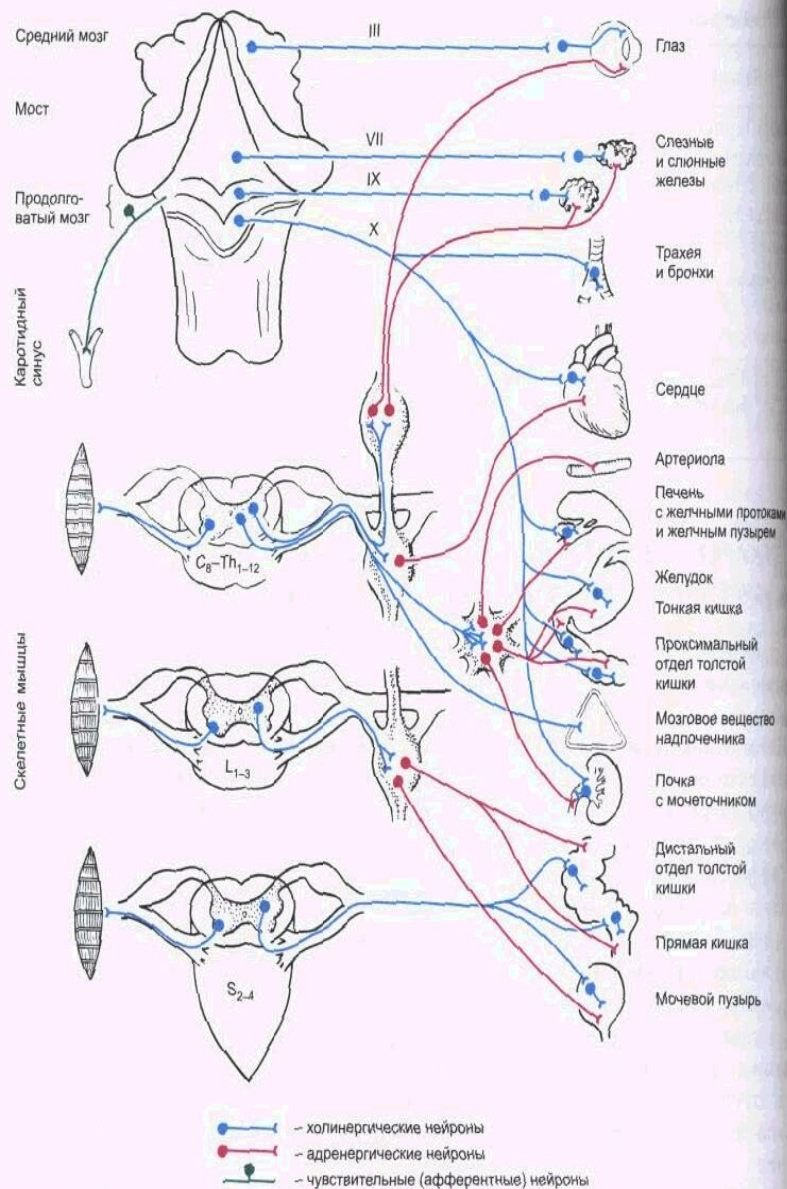
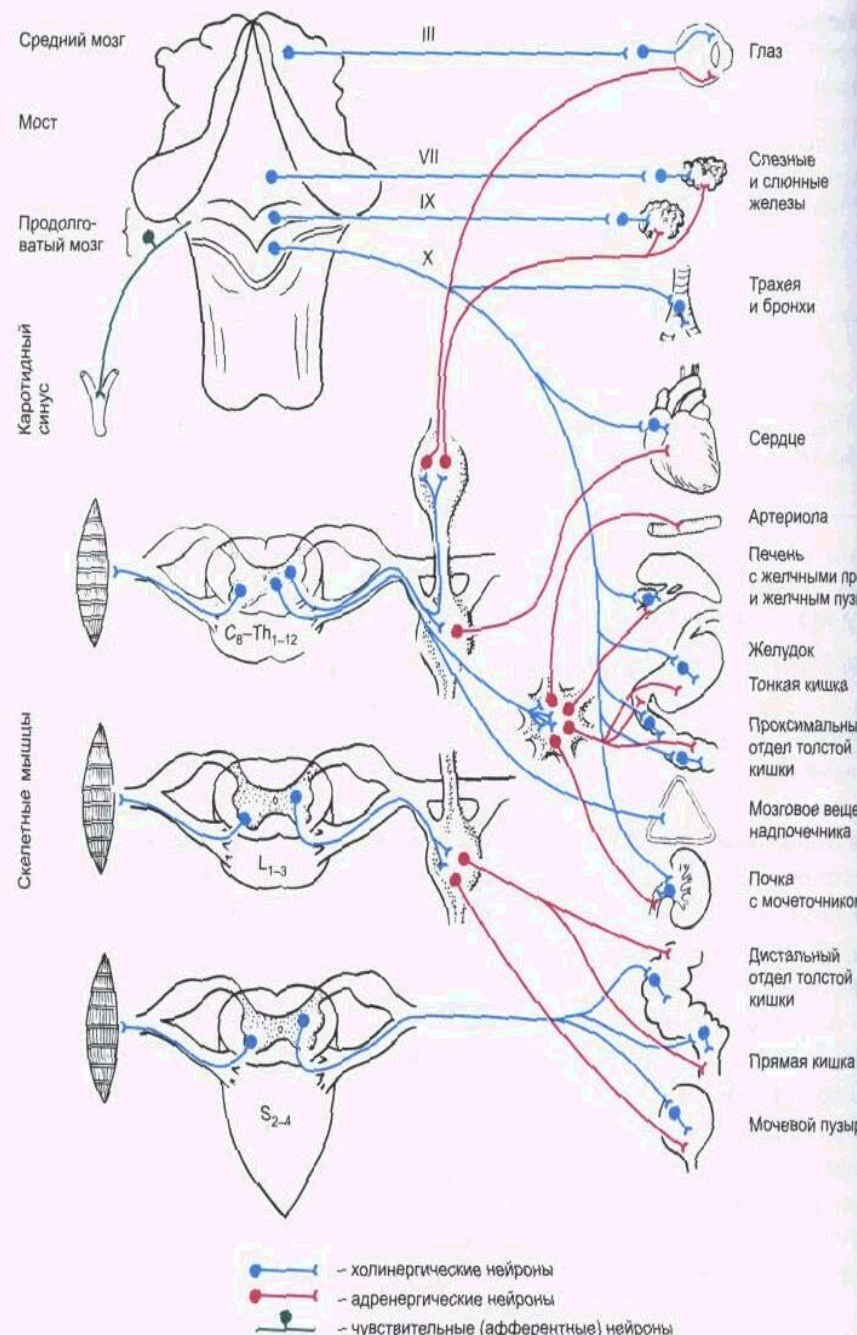


Рис. 3.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации. С, Th, L, S - сегменты спинного мозга.

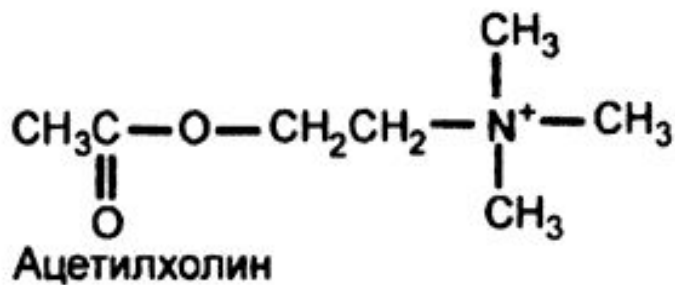
В Симпатической НС

- **тела 1-х нейронов расположены в боковых рогах тораколумбального отдела спинного мозга (VII шейн.-II поясничный сегмент);**
- **преганглионарные волокна короткие, оканчиваются в симпатических ганглиях, образуют паравертебральную цепочку;**
- **в ганглиях через холинергический синапс происходит передача нервного импульса на 2-й нейрон, который имеет длинное постганглионарное волокно;**
- **в окончаниях постганглионарных симпатических волокон расположены адренергические синапсы, через них нервный импульс передается на эффекторный орган.**

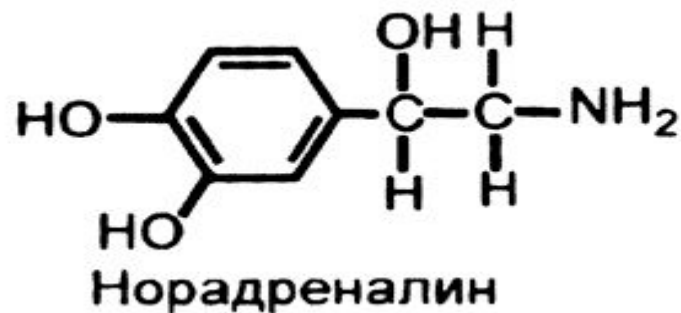


Медиаторы в ВНС

Ацетилхолин
(АХ)



Норадреналин
(НА)



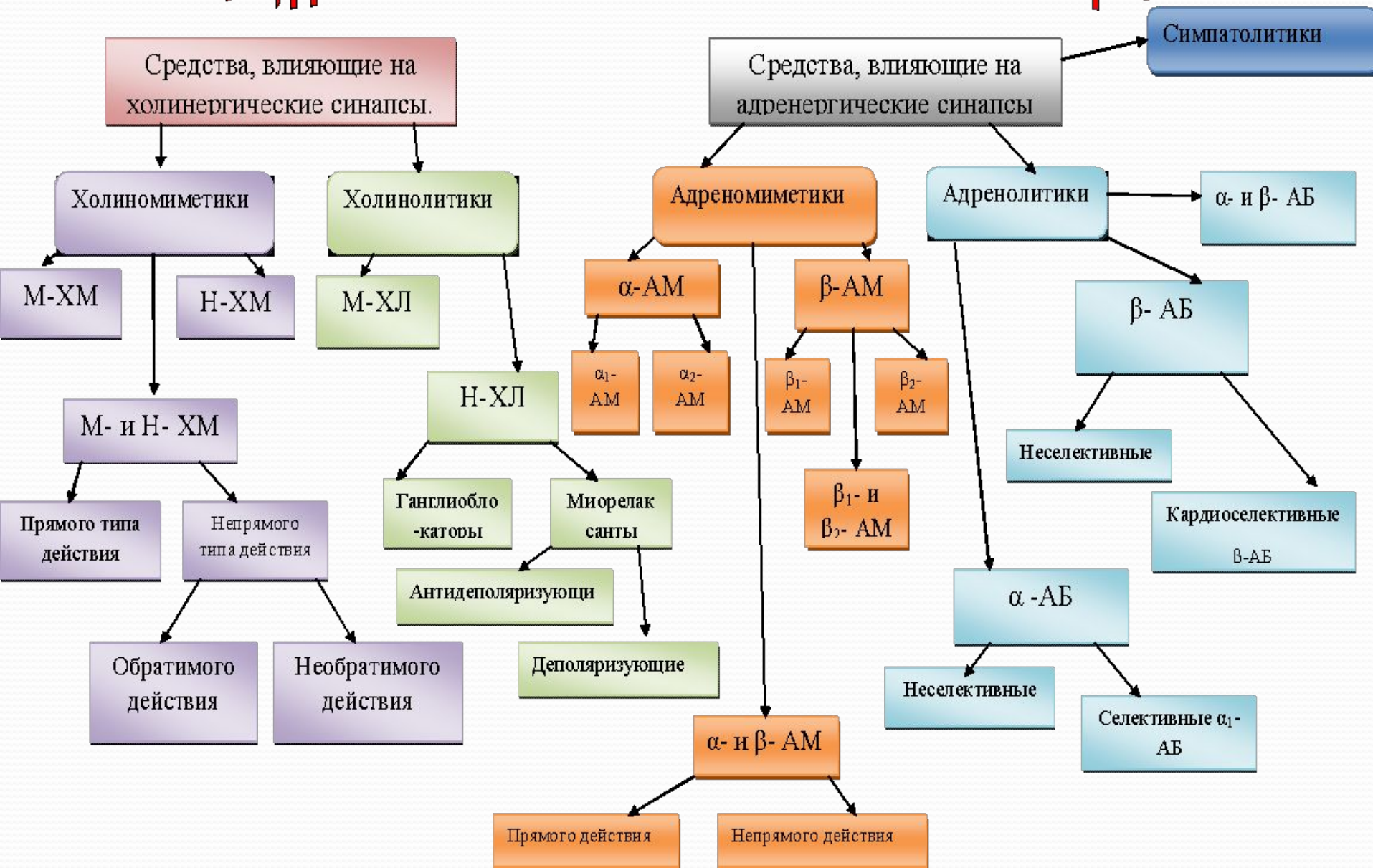
Рецепторы ВНС

```
graph TD; A[Рецепторы ВНС] --> B[Холинорецепторы М- и Н-]; A --> C[Адренорецепторы α- и β-];
```

Холинорецепторы
М- и Н-

Адренорецепторы
 α - и β -

ЛС, действующие на эфферентную иннервацию



Холинорецепторы

- Никотиночувствительные
(н-холинорецепторы)

- ганглиев и мозгового слоя надпочечников
- нервно-мышечных синапсов

- Му斯卡риночувствительные
(м-холинорецепторы)

- М₁- желудок
- М₂ - сердце
- М₃- гладкой мускулатуре и железах

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

<p>М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (возбуждаются мускарином) находятся на постсинаптической мембране постганглионарных волокон ПНС</p>	<p>Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (возбуждаются никотином)</p>
<p>СЕРДЦЕ–М2; Уменьшение ЧСС,ССС, АВ-проводимости</p>	<p>Ганглии СНС и ПНС. Повышение тонуса СНС и ПНС</p>
<p>ЖЕЛЕЗЫ внешней секреции - М3: пищеварительные, бронхиальные, потовые. Увеличение секреции</p>	<p>Хромаффинная ткань мозгового слоя надпочечника Усиление выброса адреналина.</p>
<p>Гладкая мускулатура ЖКТ, МПС, бронхов, глаза - М3 Повышение тонуса</p>	<p>Мионевральные синапсы. Повышение тонуса скелетной мускулатуры.</p>
<p>СОСУДЫ (неиннервированные). Снижение тонуса</p>	<p>Клубочки каротидного синуса. Рефлекторное возбуждение Д и СДЦ</p>
<p>ЦНС-М1 Возбуждение</p>	<p>ЦНС. Возбуждение</p>

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ХЭС) - ЛС, влияющие на синаптическую передачу в холинергических синапсах.

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

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

холиноблокаторы (ХБ) - препараты, непосредственно блокирующие холинорецепторы.

Средства, влияющие на м- и н-холинорецепторы

- М-, Н-холиномиметики
 - Ацетилхолин
 - Карбахолин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХМ

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,, 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.

ОТРАВЛЕНИЕ М-ХМ

Происходит при передозировке М-ХМ, употреблении в пищу мухоморов (в мухоморах содержится мускарин в низких концентрации -0,03%; 4-ый амин – не проникает в ЦНС,), Симптомы:

обильное слюноотделение,

профузный пот,

тошнота, рвота, боль в животе, понос,

миоз,

урежение пульса, АВ-блокада (возможна остановка сердца),

снижение АД,

затруднение дыхания (бронхоспазм),

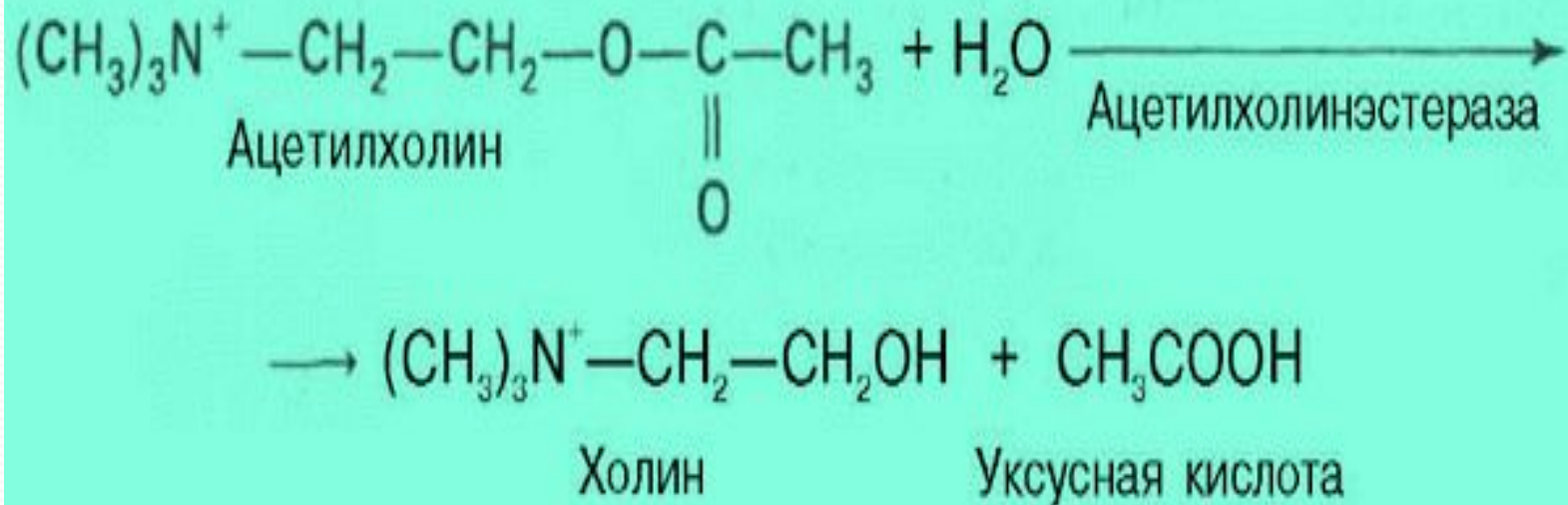
(в мухоморах содержится иботеновая кислота и мусцимол – нарушают функцию ГАМК-ергических синапсов вызывают галлюцинации, эйфорию,

атаксию, гипертермию, судороги, кому.

Ареколин - алкалоид бетельного ореха, жевание бетельного ореха возбуждает М1 и вызывает эйфорию.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ – М-ХБ-Атропин

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) – фермент, который находится в местах выделения АХ (окончание постганглионарных нервов, ганглий, нервно-мышечный синапс). АХЭ вызывает быстрый гидролиз АХ.



Антихолинэстеразные средства блокируют АХ, что сопровождается накоплением АХ в области ХР (холинорецепторов). При этом АХ оказывает более выраженное действие на ХР.



Антихолинестеразные средства (классификация)

Препараты обратимого действия

- Физостигмина салицилат
- Прозерин
- Галантамина гидробромид

Препараты необратимого действия

- Фосфокол
- Армин

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 депполяризующего действия

Судорожный синдром

Эпилепсия, экстрапирамидные и вестибулярные расстройства

ФОС (фосфорорганические соединения) - распространенная группа соединений, используемых в качестве бытовых и сельскохозяйственных инсектицидов, а также в качестве боевых отравляющих веществ.

Наиболее распространены: Дихлофос, хлорофос, карбофос, зарин, зоман и VX. Относятся к антихолинэстеразным средствам необратимого действия (образуют прочный комплекс с АХЭ.)



ОТРАВЛЕНИЕ АХЭС

Возникает при использовании ФОС: инсектициды, гербициды, БОВ.

- Необратимо ингибируют ХЭ. ХолиноPOSITивный эффект заканчивается блокадой центральных ХР и периферических Н-ХР;
- Сенсибилизируют М-ХР, активируют выделение АХ;
- Активация ПОЛ, выделения кальция.

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.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ (АТРОПИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА)

Атропин, платифиллин, метацин, гоматропин, спазмолитин, циклодол

- По типу конкурентного антагонизма с АХ блокируют М-ХР, делая рецептор недоступным для медиатора, и устраняют влияние ПНС на внутренние органы. В результате преобладающим становится действие СНС.

М-ХБл имеют высокое сродство к М-ХР, образуя более прочные нековалентные связи с ними. В результате М-ХР на длительное время становится недоступным для АХ и М-ХМ.

М-ХБ устраняют действие М-ХМ.

М-ХМ на фоне М-ХБ не действуют (односторонний антагонизм).

М-Холинолитики



ЭФФЕКТЫ: М-ХЛ

СЕРДЦЕ: увеличивает ЧСС, улучшает АВП, уменьшают риск остановки сердца, связанный с рефлекторным возбуждением вагуса. В терапевтических дозах увеличение МОС ведет к повышению 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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ М-ХЛ:

- Брадиаритмия, АВ-блокада
- Премедикация наркоза (для предупреждения остановки сердца, гиперсаливации, ларинго- и бронхоспазма)
- ЯБЖ, ДПК, гастрит с повышенной секрецией (пирензепин)
- Синдром бронхиальной обструкции (*атровент*)
- Кишечная, печеночная, почечная колика
- Осмотр глазного дна, Иридоциклит, Травма роговицы
- Подбор очков с целью установления истинной рефракции глаза
- Болезнь Паркинсона (*циклодол, амизил*)
- Тошнота, рвота при кинетозах («Аэрон»-скополамин)
- Противоядие при отравлении М- и М-, Н-ХМ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Декомпенсация сердечной деятельности
- Аденома предстательной железы
- Глаукома

ОТРАВЛЕНИЕ М-ХБЛ



Причины:

- случайный прием атропиноподобных ЛС
- ядовитых растений
- сем. пасленовых (белены, дурмана, 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 М-ХЛ

антихолинэстеразные средства с центральным действием *галантамин, физостигмин, аминостигмин* (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-холинолитики

- 1. **Ганглиоблокаторы** - средства, блокирующие н-холинорецепторы симпатических и парасимпатических ганглиев;
- 2. **Курареподобные средства или миорелаксанты** периферического действия, блокирующие н-холинорецепторы нервномышечных синапсов.

- Средства, влияющие на н-холинорецепторы
- *Н-холиномиметики* Цититон , Лобелина гидрохлорид

• *Блокаторы н-холинорецепторов или связанных с ними ионных каналов*

Ганглиоблокирующие средства

Бензогексоний,
Пентамин,
Гигроний,
Пирилен

*Курареподобные средства
(миорелаксанты периферического действия)*

Тубокураина хлорид,
Панкурония бромид,
Пипекурония бромид

Ганглиоблокаторы

● Четвертичные амины

- бензогексоний (гексаметония бензосульфонат)
- пентамин (азаметония бромид)
- гигроний (трепирия йодид)

● Третичные амины

- пахикарпина гидройодид
- пирилен (пемпидин)

*Четвертичные амины плохо всасываются в ЖКТ и не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

*Третичные резорбируются в ЖКТ и проникают через ГЭБ

Фармакодинамика

- Блокада н-холинорецепторов ганглиев и мозгового слоя надпочечников приводит к:
 - расширению артериол и снижению АД
 - улучшению микроциркуляции в конечностях
 - спазмолитическое действие на ЖКТ, мочевой пузырь, бронхи
 - снижается секреция желез слюнных, ЖКТ, потовых
 - паралич аккомодации
 - тахикардия

Показания к применению

● 1. Гипертонические кризы

- *пентамин*
- *бензогексоний*

● 2. Управляемая гипотония

- *гигроний*

капельное введение гигрония используется при операциях для «сухости» операционного поля и предотвращения отека мозга.

- ## 3. Отек легких на фоне повышенного артериального давления
- (Ганглиоблокаторы шасширяют периферические сосуды, кровь депонируется на периферии и снижается ее приток к правому сердцу, разгружается малый круг кровообращения и уменьшается гидростатическое давление в сосудах легких и мозга.
(«некровавое кровопускание»)

Показания к применению

- 4. Лечение спазмов периферических сосудов
 - эндартерииты
 - болезнь Рейно
- 5. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
 - снижают секрецию пепсина и соляной кислоты
 - расслабляют гладкую мускулатуру ЖКТ (создают покой изъязвленной слизистой)

Осложнения при применении ганглиоблокаторов

- Ортостатическое коллаптоидное состояние
 - резкое падение АД при переходе из горизонтального в вертикальное положение. Рекомендуется лежать 1.5-2 часа после приема ганглиоблокаторов
- атония кишечника и мочевого пузыря
- запоры
- светобоязнь
- паралич аккомодации



Курареподобные средства (миорелаксанты периферического действия)

- 1. Средства антидеполяризующего (недеполяризующего действия) (бисчетвертичные амонийные соединения)
 - тубокурарина хлорид
 - пипекурония бромид
 - панкурония бромид
 - мелликтин * (третичный амин)
- Показания к применению:
- Большие хирургические вмешательства
- Столбняк
- 2. Средства деполяризующего действия
 - дитилин (суксаметония хлорид)



Фармакодинамика

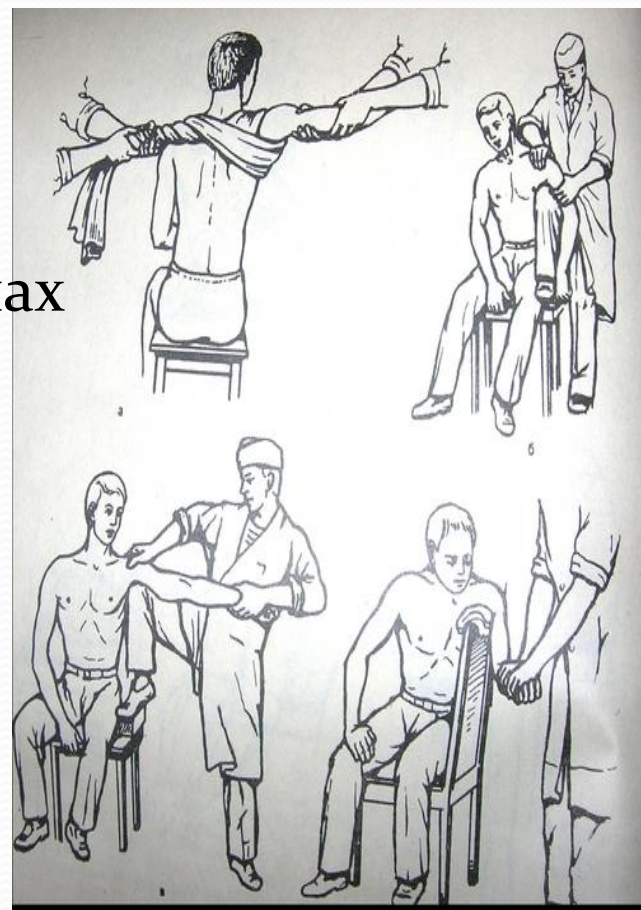
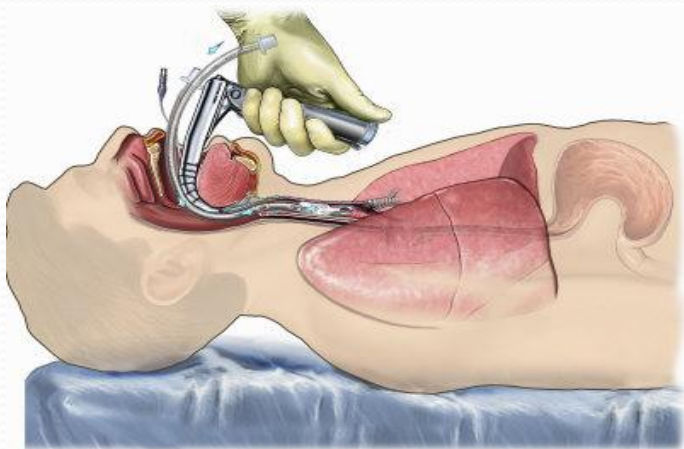
- Антидеполяризующие миорелаксанты экранируют н-холинорецептор и не дают ацетилхолину связаться с рецептором (при увеличении ацетилхолина (прозерин) проводимость восстанавливается)
- При внутривенном введении расслабление 30-60 мин
- Последовательность расслабления:
 - мимические мышцы
 - голова, шея
 - конечности
 - голосовые связки
 - дыхательные мышцы
- На ЦНС не действуют кроме мелликтина
- Может снижаться АД
- Эффект потенцируется средствами для наркоза

Деполяризующий миорелаксант - ДИТИЛИН

- Похож по строению на ацетилхолин
- Связывается с рецептором и вызывает деполяризацию
- Действие 5-10 мин
- Расщепляется псевдохолинэстеразой
- Антихолинэстеразные вещества - удлиняют его действие.

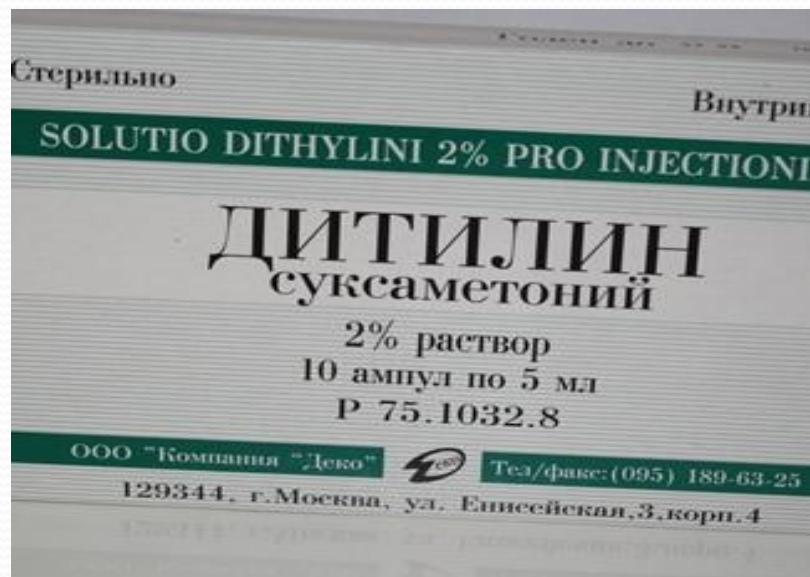
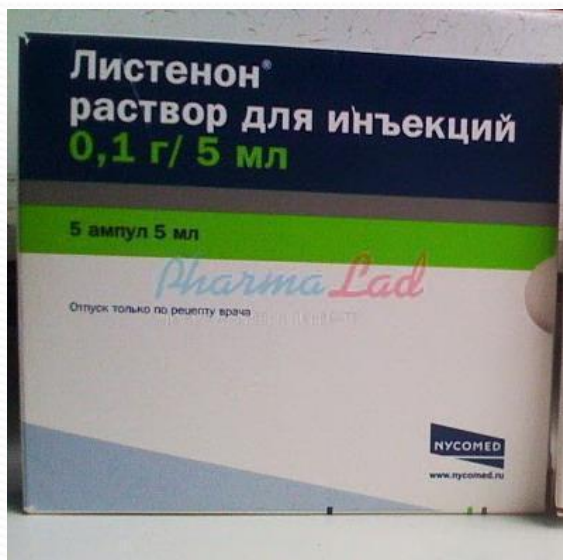
Показания к применению дитилина

- Кратковременная миорелаксация
 - при интубации трахеи
 - вправлении вывихов
 - проведение бронхоскопии
 - репозиции костей при переломах



Осложнения при применении дитилина

- 1. Мышечные послеоперационные боли
- 2. Повышение внутриглазного давления
- 3. Нарушение сердечного ритма



Конец первой части!



● Спасибо за
внимание!