Фармакология 8 фарм

# Тема занятия на 27.03.2020г : Средства, влияющие на эфферентную иннервацию.

Эфферентная иннервация включает:

- вегетативные нервы, иннервирующие внутренние органы, сосуды, железы;

- двигательные нервы, иннервирующие скелетные мышцы.

Лекарственные средства, действующие в области вегетативной нервной системы, называются вегетотропные средства.

Вегетативная нервная система поддерживает гомеостаз внутренней среды организма и не подвластна воле человека. В организме вегетативная нервная система представлена двумя отделами:

- симпатической;

- парасимпатической.

Они находятся в состоянии динамического равновесия. Парасимпатическая нервная система регулирует восстановительные процессы в тканях. Симпатическая нервная система обеспечивает интенсивную деятельность организма, готовит организм к стрессу, борьбе.

Симпатическая и парасимпатическая нервные системы отличаются друг от друга анатомически и физиологически.

В настоящее время известно, что медиаторную роль в синапсах выполняют:

- ацетилхолин;

- норадреналин.

В зависимости от медиатора вегетативные нервы делятся на:

- холинергические;

- адренергические.

Холинергический синапс состоит из:

- пресинаптической мембраны;

- постсинаптической мембраны;

- синаптической щели.

Синтез ацетилхолина идет в пресинаптической мембране (аксон холинергического нерва) и накапливается в везикулах. Под влиянием нервного импульса ацетилхолин освобождается из везикул и выделяется в синаптическую щель. Дальше ацетилхолин возбуждает холинорецептор, который находится на постсинаптической мембране.

Холинорецептор – это белковая макромолекула, комплементарная ацетилхолину. Хотя строение всех холинорецепторов одинаково, но чувствительность к некоторым веществам разная (например, к мускарину (яд грибов) и к никотину).

Холинорецепторы делят на 2 группы:

- мускариночувствительные (М-холинорецептор);

- никотиночувствительные (Н-холинорецептор).

Локализация Н-холинорецепторов:

- область ганглиев симпатического и парасимпатического отделов;

- поперечно-полосатая (скелетная) мускулатура (моторные бляшки);

- хромофинная ткань мозгового вещества надпочечников;

- синокаротидная зона (хеморецепторв сосудов);

- кора головного мозга, нейрогипофиз, продолговатый мозг, спинной мозг.

М-холинорецепторы делятся на 5 подгрупп, наибольшее практическое значение имеют М1-, М2- и М3- холинорецепторы.

М1-холинорецепторы располагаются в:

- центральной нервной системе: лимбическая система, базальные ганглии, ретикулярная формация;

- вегетативные ганглии;

- энтерохромофинные клетки желудка. При возбуждении М1-холинорецепторов энтерохромофинных клеток желудка выделяется гистамин, который стимулирует париетальные (обкладочные) клетки желудка и выделяется соляная кислота.

М2-холинорецепторы расположены в мембранах кардиомиоцитов. При их возбуждении снижается частота сердечных сокращений, понижается атриовентрикулярная проводимость, снижается потребность миокарда в кислороде, ослабляется сокращение предсердий.

М3-холинорецепторы расположены в :

- гладких мышцах внутренних органов (бронхи, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, матка), а также круговая мышца радужки, цилиарная (ресничная) мышца глаза.

- экзокринные железы (слюнные, бронхиальные, потовые железы, железы желудка, кишечника).

Лекарственные средства, возбуждающие холинорецепторы, называются холиномиметики.

Лекарственные средства, угнетающие холинорецепторы, называются холинолитики.

По чувствительности к М- и Н- холинорецепторам можно дать следующую классификацию холинолитикам и холиномиметикам.

I. Холиномиметики:

1. М-холиномиметики – возбуждают М-холинореактивные структуры:

- пилокарпина гидрохлорид;

- ацеклидин;

- из ядов сюда относят мускарин.

2. Н-холиномиметики – возбуждают Н-холинореактивные структуры

- лобелина гидрохлорид;

- цититон (0,15% раствор цитизина)

- табекс;

- лобесил;

- анабазина гидрохлорид;

- из ядов сюда относят никотин (малая доза).

3. М- и Н-холиномиметики. Они возбуждают одновременно М- и Н-холинореактивные структуры:

- ацетилхолина хлорид. Этот препарат в клинической практике не применяется, его используют в экспериментах;

- карбахолин.

II. Холинолитики.

1. М-холинолитики.

- атропина сульфат;

- скополамина гидробромид;

- платифиллина гидротартрат;

- метацин;

- гастроцепин;

- тровентол;

- ипратропия бромид (атровен).

2. Н-холинолитики.

2.1. Ганглиоблокаторы

- гексаметония бензосульфат (бензогексоний);

- азаметония бромид (пентамин);

- трепирия йодид (гигроний);

- триметафана камфоросульфонат (арфонад);

- пемпидина тозилат (пирилен);

- пахикарпина гидройодид.

2.2. Миорелаксанты (курареподобные средства):

А) антидеполяризующего действия:

- тубокурарина хлорид;

- панкурония бромид.

Б) деполяризующего действия:

- суксаметония йодид (дитилин, листенон).

В) смешанного типа действия:

- диоксоний.

Все вышеназванные препараты являются препаратами прямого действия, т.е. они непосредственно либо возбуждают, либо угнетают (блокируют) холинорецепторы.

Существуют препараты косвенного действия. Например, антихолинэстеразные средства. Они блокируют фермент ацетилхолинэстеразу, разрушающий в норме ацетилхолин. Ацетилхолин накапливается в области рецептора и возбуждает его.

Антихолинэстеразные средства

1. Обратимого действия:

- физостигмина салицилат;

- неостигмина метилсульфат (прозерин);

- пиридостигмина бромид;

- дистигмина бромид (убретид);

- галантамина гидробромид;

- эдрофоний (тензилон)

2. Необратимого действия:

- армин.

Основные эффекты М-холиномиметиков, т.е. пилокарпина гидрохлорида и ацеклидина:

1. Действие на глаз:

- сужение зрачка (миоз), за счет сокращения круговой мышцы радужной оболочки глаза, к которой подходит холинергическое волокно глазодвигательного нерва;

- спазм аккомодации: глаз устанавливается на близкое видение в результате возбуждения М-холинорецепторов ресничной мышцы (цилиарная мышца), мышца сокращается, циннова связка расслабляется.

- понижение внутриглазного давления – это основной эффект М-холиномиметиков. Сужение зрачка приводит к расправлению и истончению радужной оболочки; механически раскрываются Шлеммов канал и фонтаново пространство. Вследствие этого увеличивается отток внутриглазной жидкости и падение внутриглазного давления

Это свойство пилокарпина и ацеклидина используют при лечении глаукомы.

Глаукома – это тяжелое заболевание глаз, при котором повышается внутриглазное давление, появляется боль в глазном яблоке, особенно усиливающееся при напряжении, чтении и т.д. Глаукома может дать обострение – криз, который может привести к слепоте.

2. Усиление деятельности желёз: потовых, слюнных, бронхиальных, желудочных, кишечных. Так, например, при введении под кожу терапевтической дозы пилокарпина, выводится 1 литр слюны и 3-4 литра пота в течение 2-3 часов. Это свойство пилокарпина раньше использовали при тяжелейших нарушениях почек (анурия), когда в крови резко увеличивается количество азотистых шлаков. Однако из-за токсичности пилокарпина его не используют для резорбтивного действия, а применяют лишь местно в глазной практике.

3. Возбуждение блуждающего нерва:

- увеличивается перистальтика желудочно-кишечного тракта;

- повышается тонус мочевого пузыря.

Эти эффекты используют в клинике, например, вводят ацеклидин для устранения послеоперационной атонии:

- желудка;

- кишечника;

- мочевого пузыря.

- сужение бронхов;

- брадикардия;

- ослабление силы сердечных сокращений;

- снижение артериального давления

Эти эффекты нежелательны, их относят к побочным эффектам.

Противопоказания к назначению М-холиномиметиков:

- бронхиальная астма;

- стенокардия;

- язвенная болезнь;

- беременность.

При передозировке М-холиномиметиков наблюдается отравление. Картину отравления и меры помощи удобно разбирать на примере мускарина – алкалоида ядовитого гриба мухомора.

Картина отравления мухомором очень характерна. Симптомы отравления появляются быстро (через 30 – 40 минут, иногда через 2 часа). Наступает рвота, боли в животе, слюнотечение. Затем – обильное потоотделение (больной «купается» в собственном поту). Вследствие бронхоспазма затрудняется дыхание. Зрачки сужены. Спазм аккомодации (предметы видны неясно). Позже появляется брадикардия, снижение артериального давления, коллапс. В тяжелых случаях наступает кома и смерть от паралича дыхательного центра.

Первая помощь – введение прямого антагониста – атропина сульфата (М-холинолитика).

Главный представитель М-холинолитиков – атропина сульфат, его считают эталонным препаратом.

Основные эффекты М-холинолитиков (атропина):

1. Действие на глаз:

- расширение зрачка (мидриаз), из-за блокады М-холинорецепторов круговой мышцы радужной оболочки глаза;

- повышение внутриглазного давления. Этот эффект связан с расширением зрачка, утолщением радужной оболочки (она «уходит» к периферии). Это ведет к закрытию Шлеммов каналаи сдавлению «фонтанова» пространства. Отсюда затрудняется отток внутриглазной жидкости из передней камеры глаза в Шлемов канал. Внутриглазное давление повышается.

Атропин противопоказан при глаукоме.

- паралич аккомодации. Механизм этого эффекта заключается в следующем. Атропин блокирует М-холинорецепторы ресничной мышцы (цилиарной мышцы). Мышца расслабляется и натягивается цинновы связки, которые прикреплены к хрусталику. Хрусталик уплощается и наступает паралич аккомодации (установка глаза на дальнюю точку видения).

Показания к применению атропина в глазной практике:

- для расширения зрачка при исследовании глазного дна;

- для лечения иритов (воспаление радужки) с целью иммобилизации радужки (отдых больному глазу).

Противопоказания – глаукома.

2. Подавление секреции желёз: потовых, слюнных, бронхиальных, пищеварительных. Это свойство холинолитиков используют при операциях для уменьшения секреции слюнных и пищеварительных желез. Атропин входит в состав литических смесей, которые вводят перед операцией.

3. Блокада М-холинорецепторов тех органов, куда подходят веточки блуждающего нерва:

- расширение бронхов, за счет уменьшения тонуса круговых мышц бронхов. Это свойство М-холинолитиков используют при бронхиальной астме, бронхоспазмах разной этиологии;

- снижение тонуса мышц желудка и кишечника. Это свойство используют при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;

- в результате снижения тонуса желчных ходов и желчного пузыря улучшается отток желчи, устраняется желчная колика.

- снижается тонус мочеточников и мочевого пузыря, что дает возможность «снять» почечную колику;

- уменьшается холинергическое влияние блуждающего нерва на сердце. Это приводит к преобладанию тонуса симпатической иннервации;

- усиление силы и частоты сердечных сокращений;

- улучшение атрио-вентрикулярной проводимости. Это используется для лечения сердечных блокад, при премедикации перед наркозом.

Поскольку М-холинорецепторы имеются в центральной нервной системе, то их блокада с помощью М-холинолитиков может проявиться разными эффектами, которые особенно заметны при патологии. Например, при паркинсонизме (болезнь, проявляющаяся двигательными расстройствами), атропин улучшает координацию движения, угнетая центры экстрапирамидной системы. В результате блокады М-холинорецепторов, заложенных в вестибулярном аппарате, улучшается самочувствие больных после операций на внутреннем ухе (когда возникают вестибулярные расстройства).

Препарат «аэрон» (скополамин+гиосциамин) помогает при морской и воздушной болезни, связанных с нарушением вестибулярного аппарата.

Родоначальником группы М-холинолитиков является атропина сульфат, содержащий алкалоид атропин.

Атропин – это алкалоид, который выделяется из таких растений как красавка (Atropa Belladonna), дурман, белена.

Карл Линней назвал красавку «Atropos» по имени старшей мойры из древнегреческой мифологии. Название «белладонна» означает «красивая женщина. Это название растению дано потому, что оно способно расширить зрачки (что считается красивым).

Фармакокинетика атропина.

Атропин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гисто-гематические барьеры. В крови связывается на 50% с белками. Частично подвергается биотрансформации в печени. Выделяется с мочой, причем 1/3 в неизменном виде.

Фармакодинамика атропина.

Атропину присущи все эффекты М-холинолитиков, перечисленные выше. Особенность атропина и отличие его по сравнению с другими препаратами этой группы заключается в том, что в токсических дозах атропин возбуждает центральную нервную систему, вызывая психоз:

- психомоторное возбуждение;

- бред;

- галлюцинации.

Отравление атропином может наступить при:

- передозировке препарата;

- употреблении растений, содержащих М-холинолитики (например, белену).

Общая картина напоминает психоз: буйство, бред, галлюцинации. В народе есть выражение: «белены объелся». Зрачки резко расширены, сухость во рту и глотке, гиперемия лица, шеи, груди. Пульс частый, слабый. Дыхание вначале ускоряется, затем замедляется.

Лечение отравления:

- удаление яда из желудочно-кишечного тракта путем промывания желудка;

- активированный уголь;

- солевое слабительное;

- форсированный диурез;

- гемосорбция;

- введение антихолинэстеразных средств, хорошо проникающих в центральную нервную систему (галантамин, физостигмин). Эти препараты являются холинопотенцирующими средствами.

- симптоматические средства:

- сибазон (при возбуждении);

- β-адреноблокаторы (при тахикардии)

Скополамина гидробромид содержит естественный атропиноподобный алкалоид. Ему также присущи все терапевтические эффекты М-холинолитиков. Он сильнее чем атропин влияет на глаз и секрецию желез, но действие его менее продолжительно. По спазмолитическому действию он уступает атропину. Особенно яркие отличия скополамина от атропина проявляются в отношении действия на центральную нервную систему. В терапевтических дозах скополамин вызывает успокоение, сонливость и даже сон. Его применяют при снятии эпилептического статуса, при паркинсонизме.

Платифиллина гидротартрат содержит алкалоид платифиллин. По действию он близок к атропину. Впервые он был выделен Ореховым и Коноваловой из кавказского растения крестовника широколистного. Он уступает по силе действия атропину. Не дает сухости во рту. Угнетает (успокаивает) центральную нервную систему.

Метацин – синтетический блокатор М-холинорецепторов. Его особенности:

- не проникает через гематоэнцефалический барьер (как все четвертичные соединения), поэтому у метацина нет центральных эффектов.

- все эффекты метацина обусловлены периферическим действием (особенно желудочно-кишечного тракта).

Гастрозепин условно относят к М-холинолитикам. Единственное, что связывает его с холинолитиками – это избирательная блокада М1-холинорецепторов энтерохромафинных клеток желудка, что способствует угнетению выделения гистамина и уменьшение выделения соляной кислоты. Гастрозепин не влияет на сердце, у него нет спазмолитического действия, нет влияния на глаз.