

- Учебник

для медицинских училищ и колледжей

ФАРМАКОЛОГИЯ

Рекомендовано ФАУ «Федеральный институт развития образования» в качестве учебника для использования в образовательном процессе образовательных организаций, реализующих программы среднего профессионального образования по специальности 31.02.01 «Лечебное дело» по ОП.04 «Фармакология»; 34.02.01 «Сестринское дело», 31.02.02 «Акушерское дело» по ОП.07 «Фармакология»



4.1. МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

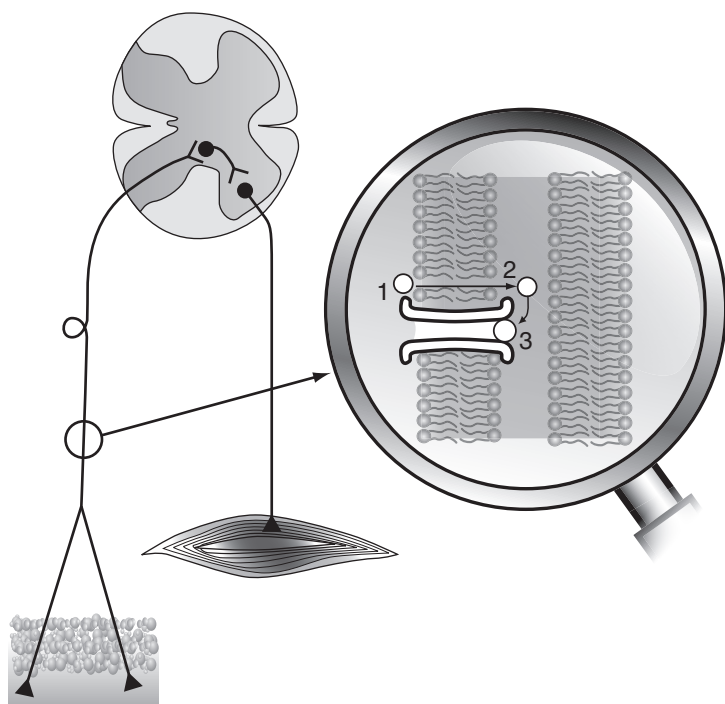


Рис. 6. Местные анестетики (1) через мембрану проникают внутрь нервного волокна (2) и изнутри блокируют натриевые каналы, что приводит к локальному нарушению проведения возбуждения по чувствительному (а при увеличении концентрации и двигательному) нерву (3)

4.1.1. ВИДЫ АНЕСТЕЗИИ

В зависимости от способа и места введения местных анестетиков различают следующие виды анестезии.

Поверхностная (терминальная) анестезия — в основном анестезия слизистых оболочек (глаза, носа, носоглотки и т.д.). При нанесении анестетика на слизистую оболочку она утрачивает чувствительность, так как анестетик блокирует чувствительные нервные окончания (терминали) в слизистой оболочке.

Поверхностную анестезию используют в глазной практике (например, при удалении инородных тел из роговицы), в отоларингологии (при операциях на слизистой оболочке носа, носоглотки), а также при интубации, бронхоскопии, гастроэзофагоскопии и др.

При нанесении анестетиков на слизистые оболочки возможно частичное всасывание веществ и проявление резорбтивного токсического действия. Для уменьшения всасывания анестетиков к их растворам добавляют сосудосуживающие вещества, например эпинефрин (Адреналин*).

Предупреждение всасывания анестетиков не только уменьшает их токсичность, но и удлиняет их действие.

Проводниковая анестезия. Если раствор местного анестетика ввести в ткань, окружающую нерв, который содержит чувствительные волокна, в месте введения создается высокая концентрация анестетика и происходит локальная блокада чувствительных нервных волокон. В связи с этим вся область, иннервируемая данным нервом, утрачивает чувствительность. Такой вид местного обезболивания носит название проводниковой анестезии (блокада нервных проводников).

Так как при этом виде анестезии местный анестетик вводят в ткани и он частично попадает в общий кровоток, возможно его резорбтивное действие. Поэтому для проводниковой анестезии нельзя использовать токсичные анестетики (например, тетракаин). Для уменьшения всасывания и удлинения действия местных анестетиков к их растворам добавляют сосудосуживающие вещества [эпинефрин (Адреналин*) и др.]. Проводниковую анестезию используют для проведения хирургических операций на конечностях, в зубоврачебной практике и т.д.

Разновидностью проводниковой анестезии является *спинномозговая анестезия*. Раствор анестетика вводят в спинномозговую жидкость на уровне поясничного отдела спинного мозга. При этом происходит блокада чувствительных волокон, поступающих в пояснично-крестцовый отдел спинного мозга, и развивается анестезия нижних конечностей и нижней половины туловища, включая и внутренние органы. Спинномозговую анестезию обычно используют при операциях на органах малого таза и нижних конечностях.

Инфильтрационная анестезия. Раствор местного анестетика невысокой концентрации (0,25–0,55), но в больших количествах (200–500 мл) под давлением вводят в ткани: кожу, подкожную клетчатку, мышцы, ткани внутренних органов. Происходит пропитывание (инфильтрация) тканей раствором анестетика. При этом блокируются чувствительные нервные окончания и чувствительные нервные волокна, которые находятся в зоне действия анестетика.

Инфильтрационную анестезию используют при многих хирургических операциях, в том числе при операциях на внутренних органах. Как и для проводниковой анестезии, для инфильтрационной анестезии нельзя использовать токсичные анестетики, так как они могут

попадать в общий кровоток и оказывать резорбтивное токсическое действие.

Растворяют анестетики для инфильтрационной анестезии обычно в гипотоническом (0,6%) или изотоническом (0,9%) растворе натрия хлорида. Для уменьшения всасывания анестетиков и удлинения их действия к их растворам обычно добавляют эпинефрин (Адреналин[®]).

Разумеется, для проводниковой, спинномозговой и инфильтрационной анестезии используют только стерильные растворы анестетиков.

Для поверхностной анестезии применяют кокаин, тетракаин, бензокаин, проксиметакаин.

Первым местноанестезирующим средством был **кокаин** — алкалоид кустарника кока (*Erythroxylon coca*), произрастающего в Южной Америке. Растворы кокаина иногда применяют для поверхностной анестезии. Однако в настоящее время кокаин в значительной степени вытеснен более активными и менее токсичными анестетиками.

Резорбтивное действие кокаина проявляется в возбуждении ЦНС, которое при увеличении дозы сменяется угнетением (смерть при отравлении кокаином наступает вследствие паралича дыхательного центра).

Способность кокаина возбуждать ЦНС, повышать настроение, вызывать ощущение бодрости, прилива сил оказалась причиной злоупотребления этим веществом. При систематическом приеме кокаина у человека возникает сильная потребность к повторному применению препарата, так как при его отсутствии появляется ощущение вялости, разбитости, резко снижается настроение, то есть развивается лекарственная зависимость (кокаинизм).

Тетракаин (Дикаин[®]) — активный, но токсичный анестетик. В связи с высокой токсичностью тетракаин в основном используют для поверхностной анестезии: анестезии слизистых оболочек глаза (0,25–1%), носа и носоглотки (1–2%). Однако даже при таком способе применения тетракаин может всасываться через слизистые оболочки и оказывать резорбтивное токсическое действие. При этом развивается возбуждение ЦНС, которое в тяжелых случаях сменяется ее параличом; смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Для уменьшения всасывания тетракаина к его растворам добавляют эпинефрин (Адреналин[®]). Чтобы предупредить возбуждающее действие тетракаина на ЦНС, перед его применением назначают барбитураты.

Бензокаин (Анестезин[®]) в отличие от других местных анестетиков малорастворим в воде, растворим в спирте, жирных маслах. В связи с этим бензокаин применяют исключительно для поверхностной анестезии в мазях, пастах, присыпках (например, при кожных заболеваниях).

ях, сопровождающихся сильным зудом), в суппозиториях ректальных (при поражениях прямой кишки), а также внутрь в порошках при болях в желудке, рвоте.

В офтальмологии для проведения кратковременных манипуляций (удаление инородных тел, определение внутриглазного давления) используют **проксиметакаин**.

Для проводниковой и инфильтрационной анестезии применяют прокаин, тримекаин, бупивакаин и артикаин.

Прокаин (Новокаин[®]) — активный анестетик, действие которого продолжается 30–60 мин. Препарат хорошо растворим в воде и стерилизуется обычными методами. При определенных мерах предосторожности (добавление раствора эpineфрина, соблюдение дозировки) токсичность прокаина невелика. Его растворы широко применяют для инфильтрационной (0,25–0,5%) и проводниковой (1–2%) анестезии. Чтобы предупредить всасывание прокаина, к его растворам добавляют 0,1% раствор эpineфрина. Иногда прокаин используют для спинномозговой анестезии, а в высоких концентрациях (5–10%) — для поверхностной анестезии.

Тримекаин применяют в тех же случаях и в тех же концентрациях, что и прокаин. Тримекаин действует более продолжительно.

Бупивакаин — один из наиболее активных и длительно действующих местных анестетиков. Применяют для инфильтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии. При спинномозговой анестезии бупивакаин в большей степени угнетает болевую чувствительность и менее значительно нарушает двигательные функции.

Ропивакаин — относительно новый местный анестетик, по активности аналогичен бупивакаину, но обладает значительно меньшей токсичностью. Применяют для инфильтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии.

Артикаин (Ультракаин[®]) применяют при инфильтрационной и проводниковой анестезии; действует 1–3 ч. Используется преимущественно в стоматологии.

Для всех видов анестезии применяют **лидокаин** (Ксикаин[®]), который по сравнению с прокаином вызывает более выраженную анестезию и действует более продолжительно (около 1,5 ч). Препарат хорошо растворим в воде, стерилизуется обычными методами.

Токсичность лидокаина несколько выше, чем прокаина, особенно при его применении в высоких концентрациях (1–2%). Растворы лидокаина совместимы с **эpineфрином** [1 капля 0,1% раствора эpineфрина на 10 мл раствора лидокаина, но не более 5 капель на все количество раствора анестетика].

Лидокаин также применяют как противоаритмическое средство.

Для всех видов анестезии применяют также прилокаин, обладающий собственным сосудосуживающим действием, в связи с чем необходимость его введения с эпинефрином отсутствует.

Кроме указанных препаратов, для местной анестезии применяют **этилхлорид** (Хлорэтил[▲]) — летучую жидкость, выпускаемую в ампулах. При нанесении на кожу этилхлорид быстро испаряется. При этом происходят охлаждение тканей и утрата чувствительности. Этилхлорид применяют при ушибах, растяжениях (например, во время спортивных соревнований), невритах.

4.2. ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущие средства при нанесении на воспаленные слизистые оболочки вызывают уплотнение (свертывание) белков отделяемого. Образовавшаяся белковая пленка защищает клетки слизистой оболочки и чувствительные нервные окончания от действия различных раздражающих веществ. При этом уменьшаются боль, отек и гиперемия (покраснение) слизистой оболочки.

К *органическим* вяжущим средствам относят **танин, отвар коры дуба, настои листьев шалфея, цветков ромашки, травы зверобоя, плодов черники** и др. Эти средства применяют в виде полосканий, для смазывания при воспалении слизистой оболочки рта, горла. Настои зверобоя, черники назначают внутрь при воспалительных заболеваниях ЖКТ.

Кроме того, растворы танина, отвар коры дуба используют при лечении ожогов, язв. Танин иногда применяют при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов, с которыми танин образует мало-растворимые соединения.

Неорганические вяжущие средства: **висмута субнитрат** (Висмута нитрат основной[▲]), **висмута субгаллат** (Дерматол[▲]), **трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс** (Ксероформ[▲]), **свинца ацетат, квасцы алюминиевокалиевые** (Квасцы[▲]), **цинка сульфат** — оказывают в небольших концентрациях вяжущее и противомикробное действие.

Как вяжущие средства их применяют при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек и кожи: висмута субнитрат (Висмута нитрат основной[▲]), висмута субгаллат и трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс — в виде мазей, свинца ацетат и квасцы алюминиевокалиевые — в виде промываний и примочек, цинка сульфат — в виде глазных капель при конъюнктивитах и в виде промываний при уретритах, вагинитах.

Висмута субнитрат (Висмута нитрат основной*) в таблетках Викаир*, Викалин* назначают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах.

Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол*) назначают для лечения язвенной болезни и гастрита, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

4.3. АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

К адсорбирующим средствам относят **активированный уголь** (уголь растительного или животного происхождения, специально измельченный и поэтому имеющий большую адсорбирующую поверхность). Препарат назначают внутрь в виде взвеси в воде при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов, а также при пищевых интоксикациях. Адсорбируя токсичные вещества, активированный уголь препятствует их всасыванию в ЖКТ и проявлению их резорбтивного токсического действия.

Таблетки активированного угля назначают внутрь при метеоризме (избыточном скоплении газов в кишечнике) по 1–2 таблетки 3–4 раза в день.

ВЕЩЕСТВА, ВОЗБУЖДАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ

Различные фармакологические вещества, возбуждающие чувствительные рецепторы, могут обладать разной степенью избирательности действия.

Существуют группы веществ, оказывающих избирательное стимулирующее действие на определенные рецепторы. К таким веществам относят горечи (избирательно стимулируют вкусовые рецепторы), рвотные средства рефлекторного действия (избирательно стимулируют рецепторы желудка), многие слабительные средства (избирательно стимулируют рецепторы кишечника). Сведения об этих веществах помещены в главе 23 «Средства, влияющие на функции органов пищеварения». В главе 16 «Средства, влияющие на функции органов дыхания» приведены отхаркивающие средства рефлекторного действия (избирательно стимулируют рецепторы желудка).

5.1. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

К раздражающим средствам относят раствор аммиака, масло горчичное эфирное, этанол (Спирт этиловый*) 20–40%, Ментол*, мазь никобоксил + нонивамид (Финалгон*) и белладонны листьев экстракт + перца стручкового плодов экстракт (Перцовый пластырь*). Действующим началом острого перца является вещество капсаицин, возбуждающее так называемые ванилоидные рецепторы.

Раздражающие средства, возбуждая чувствительные рецепторы, способны вызывать рефлекторные реакции. Так, при вдыхании паров аммиака раздражаются рецепторы верхних дыхательных путей и рефлекторно (через чувствительные нервные волокна) возбуждается ЦНС.

10% **раствор аммиака** (Нашатырный спирт*) используют при обмороках. Вату, смоченную раствором аммиака, подносят к носу больного; вдохнув пары аммиака, больной обычно приходит в сознание. При этом следует помнить, что большие количества паров аммиака могут

вызывать нежелательные рефлексы, например, резкое урежение сокращений сердца, остановку дыхания.

Другим полезным эффектом раздражающих средств является их отвлекающее действие. При воздействии на рецепторы кожи раздражающие вещества оказывают благоприятное действие на внутренние органы, мышцы, суставы, имеющие сопряженную иннервацию с данным участком кожи. Отвлекающий эффект проявляется в том, что при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, нервов и суставов раздражающие вещества, воздействуя на рецепторы кожи, уменьшают болевые ощущения и улучшают функциональное состояние пораженных органов или тканей.

Примером использования отвлекающего действия может быть применение горчичников при воспалительных заболеваниях легких, миозитах, невралгиях и т.п. Наложение горчичников на соответствующие участки кожи уменьшает боль и способствует более быстрому выздоровлению. Раздражающим веществом в данном случае является **масло горчичное эфирное**, выделяемое при применении горчичников.

Горчичники перед употреблением на короткое время помещают в теплую воду (примерно 38 °С). Если поместить горчичник в очень горячую или, наоборот, холодную воду, его действие может не проявиться. Это связано с тем, что действующее начало порошка из семян горчицы, которым покрыты горчичники, — **масло горчичное эфирное** — образуется в результате ферментативной реакции, которая протекает лишь при помещении горчичников в теплую воду.

Для получения отвлекающего эффекта используют и другие раздражающие средства. Например, вместо горчичников можно воспользоваться спиртовыми компрессами. Для компрессов применяют этанол (Спирт этиловый*) 40%, так как именно в этой концентрации он оказывает выраженное раздражающее действие (в детской практике используют меньшие концентрации спирта — 20%). В качестве отвлекающих средств при артритах, миозитах применяют мази, содержащие ментол, а также белаадонны листьев экстракт + перца стручкового плодов экстракт (Перцовый пластырь*), мазь никобоксил + нонивамид (Финалгон*) и др.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. К вяжущим средствам относится:
 - а) лидокаин;
 - б) висмута субнитрат;

- в) капсаицин;
 - г) артикаин.
2. Местные анестетики:
- а) нарушают проведение возбуждения по чувствительным нервам;
 - б) образуют защитную пленку, препятствующую возбуждению рецепторов;
 - в) блокируют натриевые каналы;
 - г) обладают вяжущими свойствами.
3. Вяжущие средства:
- а) обволакивают пораженную поверхность и препятствуют возбуждению болевых рецепторов;
 - б) вызывают денатурацию белков раневого отделяемого, за счет чего препятствуют возбуждению болевых рецепторов;
 - в) обладают местноанестезирующим действием.
4. Раздражающие средства:
- а) уменьшают чувство боли за счет местноанестезирующего действия;
 - б) возбуждают окончания чувствительных нервов;
 - в) уменьшают чувство боли за счет отвлекающего действия.

Б. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Эфферентная (центробежная) иннервация представлена:

1) двигательными нервными волокнами (иннервируют скелетные мышцы); благодаря этой системе возможно выполнение осознанных движений;

2) вегетативными нервами (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы); вегетативная нервная система регулирует функции внутренних органов автономно, обеспечивая поддержание гомеостаза в организме. Двигательные нервные волокна представляют собой длинные отростки (аксоны) двигательных нервных клеток (мотонейронов), расположенных в головном и спинном мозге. Возбуждение мотонейронов по аксонам передается к скелетным мышцам и вызывает их сокращение.

В вегетативной (автономной) нервной системе различают 2 отдела: симпатическую и парасимпатическую иннервацию.

Внутренние органы и железы иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами, но действие их часто разнонаправленно. Большинство кровеносных сосудов получает только симпатическую иннервацию.

Симпатические нервные волокна берут начало от специальных клеток грудного и поясничного отделов спинного мозга. Покинув спинной мозг, эти волокна оканчиваются в симпатических ганглиях (симпатические ганглии расположены вне иннервируемых органов). В ганглиях окончания указанных волокон (их называют прегангионарными симпатическими волокнами) контактируют с нервными клетками ганглиев (ганглионарные нейроны). Аксоны ганглионарных нейронов (постгангионарные симпатические волокна) выходят за пределы ганглиев и оканчиваются на клетках иннервируемых органов и тканей.

Парасимпатические нервные волокна берут начало от клеток стволовой части головного мозга (например, волокна блуждающего нерва начинаются от нейронов, расположенных в продолговатом мозге) и от клеток крестцовой части спинного мозга. Эти волокна (прегангионарные парасимпатические волокна) оканчиваются в парасимпатических ганглиях, которые обычно расположены в толще иннервируемых органов. В парасимпатических ганглиях окончания прегангионарных волокон контактируют с ганглионарными нервными клетками. Аксоны

ганглионарных клеток (постганглионарные парасимпатические волокна) оканчиваются на клетках иннервируемых органов.

Эффекты, связанные с возбуждением симпатической и парасимпатической иннервации, представлены ниже.

Основные эффекты возбуждения симпатической иннервации (они характерны для стрессовой реакции, так называемой реакции «борьба или бегство»).

1. Расширение зрачков (сокращение радиальной мышцы радужки).
2. Стимуляция деятельности сердца:
 - а) усиление сокращений сердца;
 - б) учащение сокращений сердца (тахикардия);
 - в) облегчение атриовентрикулярной (предсердно-желудочковой) проводимости.
3. Сужение кровеносных сосудов.
4. Повышение артериального давления (увеличение сердечного выброса и сужение кровеносных сосудов).
5. Угнетение секреции и моторики ЖКТ.
6. Повышение агрегации тромбоцитов.
7. Повышение уровня глюкозы в крови.

Основные эффекты возбуждения парасимпатической иннервации (так называемые реакции «отдых и расслабление»).

1. Сужение зрачков (сокращение круговой мышцы радужки).
2. Спазм аккомодации (сокращение цилиарной, или ресничной, мышцы).
3. Урежение сокращений сердца (брадикардия).
4. Затруднение атриовентрикулярной проводимости.
5. Повышение моторики и тонуса гладких мышц внутренних органов (bronхи, ЖКТ, мочевого пузыря, за исключением сфинктеров, и др.).
6. Увеличение секреции пищеварительных желез (слюнные железы, железы ЖКТ).

Общая схема эфферентной иннервации представлена на рис. 7.

Фармакологические вещества, влияющие на эфферентную иннервацию, действуют в области контактов между окончаниями нервных волокон и клетками, на которых они оканчиваются (клетки ганглиев или органов и тканей). Такие контакты обозначают термином «синапсы».

Во всех синапсах эфферентной иннервации возбуждение передается с помощью химических веществ — медиаторов. Медиаторы выделяются окончаниями нервных волокон и воздействуют на рецепторы клеток.

Передача возбуждения в вегетативной нервной системе обеспечивается с помощью двух медиаторов: ацетилхолина и норадреналина.

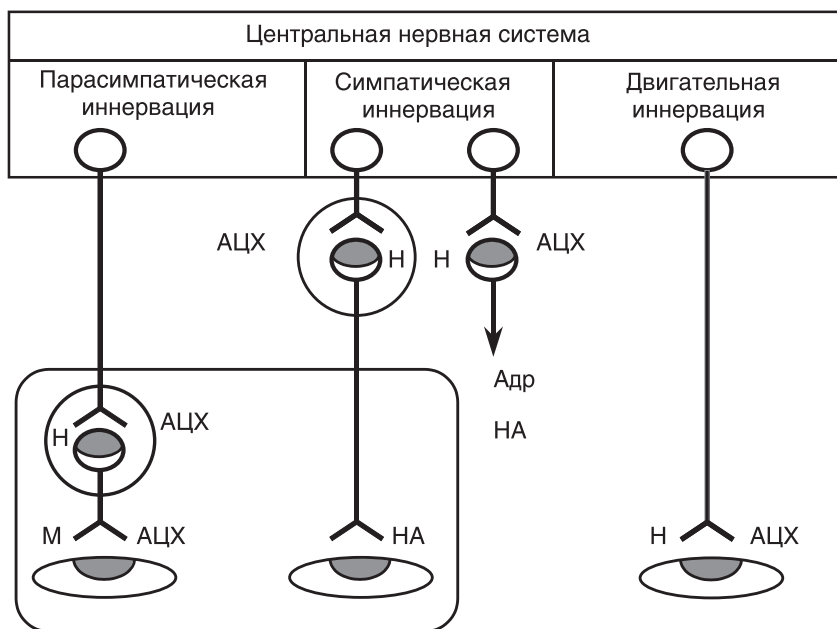


Рис. 7. Схема эфферентной иннервации: АЦХ — ацетилхолин; НА — норадреналин; Адр — адреналин; М — м-холинорецепторы; Н — н-холинорецепторы (различны в вегетативных ганглиях и нервно-мышечных синапсах)

В большинстве синапсов эфферентной иннервации возбуждение передается с помощью ацетилхолина. Эти синапсы называют холинергическими. Ацетилхолин передает возбуждение в парасимпатических ганглиях, с постганглионарных парасимпатических волокон на клетки эффекторных органов; в симпатических ганглиях, на хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников (выделяют адреналин и норадреналин); в нервно-мышечных синапсах (контакты окончаний двигательных нервных волокон с волокнами скелетных мышц). Нервные волокна, выделяющие ацетилхолин, называют холинергическими.

В синапсах, образованных окончаниями большей части постганглионарных симпатических волокон и клетками эффекторных органов, в качестве медиатора действует норадреналин. Эти синапсы называют адренергическими. Адренергическими называют и нервные волокна, выделяющие норадреналин.



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

На рис. 8 показана схема синапса, в котором возбуждение передается с помощью ацетилхолина. Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме холинергических нервных окончаний, проникает в везикулы и депонируется в них. В ответ на поступившие нервные импульсы мембрана пресинаптического окончания деполяризуется, это приводит к открытию кальциевых каналов и входу Ca^{2+} в пресинаптические окончания. Ca^{2+} стимулирует транспорт везикул с ацетилхолином к пресинаптической мембране (с помощью белка синапсина) и выделение медиатора через пресинаптическую мембрану в синаптическую щель. Выделившийся ацетилхолин возбуждает рецепторы постсинаптической мембраны (холинорецепторы).

В синапсе ацетилхолин расщепляется ферментом ацетилхолинэстеразой на холин и уксусную кислоту и поэтому прекращает свое действие. Холин подвергается обратному захвату нервными окончаниями (нейрональный захват) и вновь участвует в синтезе ацетилхолина.

А. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Из средств, стимулирующих холинергические синапсы, в медицинской практике применяют вещества, которые стимулируют холинорецепторы — холиномиметики, а также антихолинэстеразные средства (ингибируют ацетилхолинэстеразу).

6.1. ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Холинорецепторы разных синапсов имеют различное строение и проявляют высокую чувствительность к ацетилхолину, но неодина-

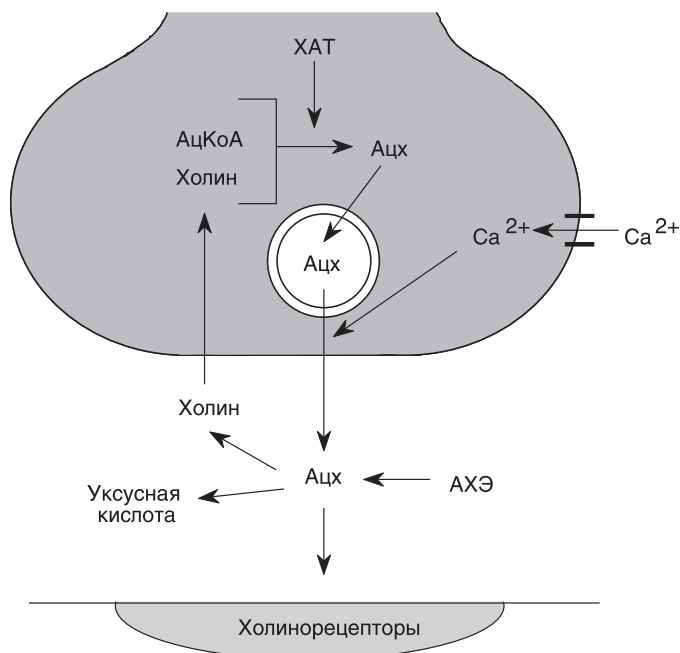


Рис. 8. Холинергический синапс (схема): ХАТ — холинацетилтрансфераза; АцКоА — ацетилкоэнзим А; Ацх — ацетилхолин; АХЭ — ацетилхолинэстераза

ковую чувствительность к различным фармакологическим веществам. Холинорецепторы клеток органов и тканей в области окончаний парасимпатических нервных волокон проявляют высокую чувствительность к возбуждающему действию мускарина[®] (алкалоид грибов мухоморов). Эти холинорецепторы обозначают как *м-холинорецепторы* (мускариночувствительные холинорецепторы).

Остальные холинорецепторы эфферентной иннервации проявляют высокую чувствительность к стимулирующему действию никотина (алкалоид табака), поэтому их называют *н-холинорецепторами* (никотиночувствительные холинорецепторы). Различают 2 типа н-холинорецепторов.

К первому типу относят ганглионарные н-холинорецепторы (н-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев), а также н-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, которые выделяют адреналин и норадреналин. Такие же рецепторы находятся в каротидных клубочках

(расположены в местах деления общих сонных артерий), при их стимуляции рефлекторно возбуждаются дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Ко второму типу н-холинорецепторов относят н-холинорецепторы скелетных мышц.

Как м-, так и н-холинорецепторы имеются в ЦНС.

В соответствии с делением холинорецепторов на м- и н-холинорецепторы холиномиметики делят на м-холиномиметики, н-холиномиметики и м-, н-холиномиметики (стимулируют и м-, и н-холинорецепторы).

6.1.1. М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

м-Холиномиметики возбуждают м-холинорецепторы клеток тканей и органов.

Для клинической практики наиболее важны 3 подтипа м-холинорецепторов: m_1 -, m_2 - и m_3 -холинорецепторы.

m_1 -Холинорецепторы расположены в ЦНС, вегетативных ганглиях и энтерохромаффиноподобных клетках желудка, m_2 -холинорецепторы — в сердце, m_3 -холинорецепторы — в гладких мышцах внутренних органов, экзокринных железах и эндотелии сосудов.

Мускарин[®], начальная буква которого использована для обозначения рецепторов, стимулирует все подтипы м-холинорецепторов.

Через ГЭБ мускарин[®] не проникает и поэтому на ЦНС существенного влияния не оказывает. За счет стимуляции m_1 -холинорецепторов энтерохромаффиноподобных клеток желудка мускарин[®] увеличивает секрецию хлористоводородной кислоты.

За счет возбуждения m_2 -холинорецепторов мускарин[®] урежает сокращения сердца (вызывает брадикардию) и затрудняет атриовентрикулярную проводимость.

В связи со стимуляцией m_3 -холинорецепторов мускарин[®]:

- 1) сужает зрачки (вызывает сокращение круговой мышцы радужки);
- 2) вызывает спазм аккомодации (сокращение цилиарной, или ресничной, мышцы ведет к расслаблению цинновой связки, хрусталик становится более выпуклым, глаз устанавливается на ближнюю точку видения);
- 3) повышает тонус гладких мышц внутренних органов (bronхи; ЖКТ, за исключением сфинктеров; мочевого пузыря и др.);
- 4) увеличивает секрецию бронхиальных, пищеварительных и потовых желез;
- 5) снижает тонус кровеносных сосудов [за счет высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов].

В медицинской практике мускарин^o не применяется. Фармакологическое (точнее, токсическое) действие мускарина^o может проявляться при отравлении мухоморами, а также грибами рода Волоконница и Говорушка. При отравлении отмечаются сужение зрачков, сильное слюноотечение и потоотделение, чувство удушья (усиленная секреция бронхиальных желез и повышение тонуса бронхов), брадикардия, снижение артериального давления, спастические боли в животе, рвота, диарея (понос). Указанные эффекты при отравлении мухоморами вызваны мускарином, а расстройства со стороны ЦНС (в том числе галлюцинации) — другими токсинами: иботеновой кислотой^o и мусцимолом^o.

При лечении отравлений мухоморами проводят промывание желудка, дают солевое слабительное. Для ослабления действия мускарина^o на холинэргические рецепторы вводят м-холиноблокатор атропин, который ингибирует м-холинорецепторы и препятствует связыванию с ними мускарина. Для уменьшения явлений возбуждения ЦНС применяют препараты бензодиазепинов (диазепам и др.).

Из м-холиномиметиков в практической медицине используют пилокарпин и цевимелин^o.

Пилокарпин — алкалоид растения, произрастающего в Южной Америке. Препарат довольно токсичен, в связи с чем его применяют только местно в глазной практике. Пилокарпин сужает зрачки и вызывает спазм аккомодации (увеличивает кривизну хрусталика).

Сужение зрачков наступает в связи с тем, что пилокарпин вызывает сокращение круговой мышцы радужной оболочки (иннервируется парасимпатическими волокнами). При сужении зрачка раскрывается угол передней камеры глаза (между радужкой и роговицей), в котором расположена гребешковая связка. Через крипты (щели) между трабекулами гребешковой связки (фонтановы пространства) происходит отток внутриглазной жидкости, которая далее поступает в венозный синус склеры (Шлеммов канал); при этом снижается внутриглазное давление.

Способность пилокарпина снижать внутриглазное давление используют при лечении глаукомы (заболевание, при котором повышается внутриглазное давление, что может повлечь за собой потерю зрения). При глаукоме пилокарпин применяют в виде глазных капель, глазной мази или глазных пленок.

Пилокарпин увеличивает кривизну хрусталика (хрусталик становится более выпуклым, увеличивается его преломляющая способность). Это связано с тем, что пилокарпин вызывает сокращение ресничной мышцы, к которой прикрепляется циннова связка, растягивающая хрусталик. При сокращении ресничной мышцы циннова связка рас-

слабляется, и хрусталик принимает более выпуклую форму. В связи с увеличением кривизны хрусталика глаз устанавливается на ближнюю точку видения (человек хорошо видит ближние предметы и плохо — дальние). Такое явление называют спазмом аккомодации.

Цевимелин[®] — стимулирует M_1 - и M_3 -холинорецепторы в том числе слюнных желез и за счет этого увеличивает слюноотделение. Применяется при лечении ксеростомии (сухости полости рта), которая характерна для некоторых заболеваний, в частности для синдрома Шегрена.

6.1.2. Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

н-Холиномиметиками называют вещества, возбуждающие н-холинорецепторы (никотиночувствительные рецепторы).

н-Холинорецепторы находятся в нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, каротидных клубочках и нервно-мышечных синапсах (в волокнах скелетных мышц). Кроме того, н-холинорецепторы обнаружены в ЦНС.

Периферические н-холинорецепторы в связи с их разной чувствительностью к фармакологическим веществам делят на рецепторы двух типов. К первому типу н-холинорецепторов относят рецепторы вегетативных ганглиев, хромаффинных клеток надпочечников и каротидных клубочков, ко второму — н-холинорецепторы скелетных мышц.

Никотин и подобные ему вещества действуют преимущественно на н-холинорецепторы ганглионарного типа.

Никотин — алкалоид из листьев табака. В сигарете содержится примерно 6–8 мг никотина (смертельная доза никотина для человека 60 мг).

За время курения сигареты в организм курильщика попадает около 3 мг никотина. Никотин быстро элиминирован за счет биотрансформации в печени и частичного выведения почками ($t_{1/2} = 1,5–2$ ч). К никотину быстро развивается привыкание (толерантность).

При курении никотин быстро всасывается через слизистую оболочку дыхательных путей и легко проникает через ГЭБ в ЦНС. У курильщиков вызывает приятное ощущение успокоения или повышение активности (зависит от типа высшей нервной деятельности). В ЦНС никотин стимулирует возбуждающие и тормозные процессы.

Действуя на периферические н-холинорецепторы, никотин активирует симпатические и парасимпатические ганглии, увеличивает

выделение адреналина и норадреналина хромаффинными клетками надпочечников, возбуждает н-холинорецепторы каротидных клубочков и рефлекторно стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры.

Характерные эффекты никотина: сужение кровеносных сосудов (в том числе коронарных) и повышение артериального давления — связаны с активацией симпатической нервной системы и выделением адреналина и норадреналина хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников. В связи с этим курение совершенно противопоказано больным стенокардией, гипертонической болезнью, при спазмах периферических сосудов.

Еще больший вред при курении приносят другие вещества, которые содержатся в табачном дыме и обладают раздражающими и канцерогенными свойствами. Большинство курильщиков страдают воспалительными заболеваниями органов дыхания. Рак легких у курильщиков бывает значительно чаще, чем у некурящих.

К никотину развивается психическая зависимость; при прекращении курения курильщики испытывают тягостные ощущения. Поэтому многие курильщики, понимая вред курения, тем не менее не могут избавиться от этой вредной привычки.

Для того чтобы уменьшить неприятные ощущения при прекращении курения, рекомендуют жевательную резинку, содержащую никотин (2 или 4 мг), или специальный пластырь, равномерно выделяющий небольшие количества никотина в течение 24 ч (наклеивается на здоровые участки кожи).

Цитизин (алкалоид термопсиса) и **лобелин** (алкалоид лобелии) сходны по действию с никотином, но отличаются меньшей активностью и токсичностью.

Цитизин (Табекс[®]) применяют для облегчения отвыкания от курения.

6.1.3. М-, Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

К м-, н-холиномиметикам прежде всего следует отнести **ацетилхолин** — медиатор, с помощью которого передается возбуждение во всех холинергических синапсах.

Ацетилхолин одновременно возбуждает м- и н-холинорецепторы. Преобладает действие ацетилхолина на м-холинорецепторы, поэтому обычно проявляется мускариноподобное действие ацетилхолина: брадикардия, снижение артериального давления, повышение тонуса гладких мышц внутренних органов, увеличение секреции желез.

Если блокировать парасимпатическую иннервацию на уровне м-холинорецепторов, проявляется стимулирующее действие ацетилхолина на н-холинорецепторы симпатических ганглиев, хромаффинных клеток надпочечников, каротидных клубочков — никотиноподобное действие. Так, на фоне действия м-холиноблокаторов (например, атропина) ацетилхолин в больших дозах вызывает не брадикардию, а тахикардию, не снижает, а повышает артериальное давление.

Ацетилхолин в практической медицине почти не используют. Это связано с кратковременностью его действия — несколько минут (как и естественный ацетилхолин, препарат ацетилхолина быстро разрушается ацетилхолинэстеразой).

Путем некоторого изменения структуры ацетилхолина был получен **карбахол** (Карбахолин*), который не разрушается ацетилхолинэстеразой и действует более продолжительно. Растворы карбахола (Карбахолин*) иногда используют в виде глазных капель при глаукоме.

6.2. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Антихолинэстеразные вещества получили свое название в связи с их способностью ингибировать ферменты — холинэстеразы. В частности, эти вещества ингибируют ацетилхолинэстеразу — фермент, разрушающий ацетилхолин. Взаимодействуя с активными центрами ацетилхолинэстеразы в холинергических синапсах, антихолинэстеразные вещества препятствуют разрушению ацетилхолина и в связи с этим значительно усиливают и удлиняют его действие. Непосредственно на холинорецепторы антихолинэстеразные вещества либо совсем не действуют, либо это действие выражено незначительно.

Таким образом, при введении в организм антихолинэстеразных веществ все возникающие при этом эффекты обусловлены действием эндогенного ацетилхолина. К этим эффектам относятся сужение зрачков, спазм аккомодации, брадикардия, повышение тонуса гладких мышц внутренних органов (bronхов, ЖКТ, мочевого пузыря и др.), увеличение секреции желез. Отчетливо выражено стимулирующее влияние антихолинэстеразных веществ на нервно-мышечные синапсы, в связи с чем эти вещества повышают тонус скелетных мышц. Некоторые антихолинэстеразные вещества, которые легко проникают через ГЭБ, оказывают возбуждающее действие на ЦНС.

Различают антихолинэстеразные вещества обратимого и необратимого действия.

К антихолинэстеразным веществам обратимого действия относят физостигмин, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, галантамин, ривастигмин.

Первым антихолинэстеразным веществом, примененным в медицинской практике, был **физостигмин** — алкалоид калабарских бобов, произрастающих в Западной Африке. Растворы физостигмина иногда используют в глазной практике при глаукоме в качестве средства, суживающего зрачки и улучшающего отток внутриглазной жидкости.

Неостигмина метилсульфат (Прозерин[®]) — синтетический антихолинэстеразный препарат. Действие неостигмина метилсульфата, как и других антихолинэстеразных веществ, связано с тем, что он ингибирует ацетилхолинэстеразу и тем самым усиливает и удлинняет действие ацетилхолина. Так же, как и при введении ацетилхолина, при этом преобладают эффекты, связанные с возбуждением парасимпатической иннервации. Кроме того, облегчается нервно-мышечная передача. Длительность действия неостигмина метилсульфата составляет около 4 ч.

Фармакологические эффекты неостигмина метилсульфата.

1. Сужение зрачков — сокращение круговой мышцы радужки; при сужении зрачков раскрывается угол передней камеры глаза (между роговицей и радужкой) и улучшается отток внутриглазной жидкости через фонтановы пространства.

2. Спазм аккомодации — хрусталик становится более выпуклым, так как вследствие сокращения ресничной (цилиарной) мышцы расслабляется ресничный пояс (циннова связка); глаз устанавливается на ближнюю точку видения.

3. Брадикардия вследствие усиления тормозного влияния блуждающего нерва на синоатриальный узел.

4. Затруднение атриовентрикулярной проводимости в связи с усилением тормозного влияния блуждающего нерва на атриовентрикулярный узел.

5. Повышение тонуса гладких мышц внутренних органов (bronхи, ЖКТ, мочевого пузыря, матка).

6. Увеличение секреции экзокринных желез (слюнные, бронхиальные железы, железы желудка и кишечника, потовые железы).

7. Облегчение нервно-мышечной передачи — усиление сокращений скелетных мышц.

Показания к применению неостигмина метилсульфата:

1) миастения (аутоиммунное заболевание, связанное с уменьшением количества н-холинорецепторов в скелетных мышцах; проявляется слабостью скелетных мышц, в тяжелых случаях возможны ослабление сократимости дыхательных мышц и нарушение дыхания);

- 2) в качестве антагониста курареподобных средств антидеполяризующего конкурентного действия;
- 3) послеоперационная атония кишечника или мочевого пузыря; препарат вводят подкожно или внутримышечно;
- 4) глаукома; применяют редко.

Пиридостигмина бромид сходен по действию с неостигмина метилсульфатом. Применяют при миастении. Действует более продолжительно, около 6 ч.

При мышечных параличах, связанных с нарушениями ЦНС, например, при параличах после полиомиелита, болезни Альцгеймера, применяют **галантамин** (Нивалин[®]), хорошо проникающий через ГЭБ. Кроме того, галантамин используют при атонии кишечника и мочевого пузыря, при миастении, в качестве антагониста курареподобных средств антидеполяризующего конкурентного действия.

Ривастигмин, донепезил и галантамин проникают в головной мозг и обратимо блокируют ацетилхолинэстеразу в ЦНС и стимулируют холинергические процессы в головном мозге; применяют для симптоматического лечения болезни Альцгеймера.

Противопоказаниями к назначению указанных средств являются эпилепсия, болезнь Паркинсона, бронхиальная астма, стенокардия, нарушения проводящей системы сердца.

К антихолинэстеразным средствам необратимого действия относят различные фосфорорганические соединения (ФОС). В отличие от указанных выше антихолинэстеразных веществ ФОС необратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу. Некоторые из этих веществ применяют в практической медицине [например, этилнитрофенилэтилфосфонат (Армин[®]) при глаукоме], другие используют как инсектицидные средства (для борьбы с насекомыми).

Отравления ФОС проявляются такими симптомами, как миоз (сужение зрачков), потливость, слюнотечение, удушье (бронхоспазм и увеличение секреции бронхиальных желез), брадикардия, а затем тахикардия, снижение, а затем повышение артериального давления, психомоторное возбуждение, рвота, спастические боли в животе. В более тяжелых случаях это сопровождается мышечными подергиваниями и судорогами; возбуждение сменяется заторможенностью, артериальное давление падает, развивается коматозное состояние; смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Большинство этих симптомов связано с возбуждением парасимпатической иннервации. Поэтому при отравлениях ФОС прежде всего назначают вещества, блокирующие парасимпатическую иннервацию. Обычно применяют м-холиноблокаторы, чаще всего атропин, который

в этих случаях вводят внутривенно в больших дозах, и при необходимости повторяют введение. Кроме того, назначают реактиваторы холинэстеразы¹, которые при их применении в первые часы после отравления восстанавливают активность ингибированной ацетилхолинэстеразы. К таким препаратам относят **тримедоксима бромид**, пралидоксима йодид.

При отравлениях антихолинэстеразными средствами обратимого действия (физостигмин, неостигмина метилсульфат и др.) эти вещества неэффективны.

При резком повышении артериального давления применяют гипотензивные средства. Дополнительными мероприятиями являются подача кислорода и, при необходимости, искусственная вентиляция легких. При попадании ФОС на кожу ее нужно вытереть сухим тампоном, а затем вымыть 5–6% раствором натрия гидрокарбоната и теплой водой с мылом.

Б. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

6.3. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

м-Холиноблокаторы являются антагонистами м-холинорецепторов, то есть это холинорецепторы, расположенные в клетках органов и тканей в области окончаний парасимпатических нервных волокон. Другими словами, м-холиноблокаторы блокируют влияние парасимпатической нервной системы на внутренние органы, железы. Таким образом, их действие противоположно эффектам, связанным с возбуждением парасимпатической иннервации.

м-Холиноблокаторы оказывают следующие эффекты:

- расширяют зрачки;
- вызывают паралич аккомодации;
- учащают сокращения сердца;
- облегчают атриовентрикулярную проводимость;
- снижают тонус гладких мышц бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря;
- уменьшают секрецию бронхиальных и пищеварительных желез;
- уменьшают секрецию потовых желез (потовые железы получают атипичную симпатическую холинергическую иннервацию).

¹ При отравлениях антихолинэстеразными средствами обратимого действия (физостигмин, неостигмина метилсульфат и др.) эти вещества неэффективны.

К м-холиноблокаторам относят атропин, скополамин, платифиллин, ипратропия бромид, тропикамид, пирензепин.

Наиболее известным препаратом данной группы является атропин, поэтому всю группу нередко называют группой атропина, или атропиноподобными средствами.

Атропин — алкалоид, который содержится в белладонне (красавке), дурмане, белене.

Атропин оказывает определенные фармакологические эффекты.

1. Расширение зрачков (мидриаз); атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на круговую мышцу радужки (блокада m_3 -холинорецепторов) — круговая мышца радужки расслабляется, преобладает сокращение радиальной мышцы радужки — зрачок расширяется (в связи с расширением зрачков атропин может повышать внутриглазное давление, поэтому он категорически противопоказан при глаукоме).

2. Паралич аккомодации; атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на цилиарную (ресничную) мышцу (ингибирование m_3 -холинорецепторов) — цилиарная мышца расслабляется; натягивается циннова связка (ресничный пояс), хрусталик растягивается во все стороны и становится более плоским; уменьшается преломляющая способность хрусталика, глаз устанавливается на дальнюю точку видения (ближние предметы кажутся расплывчатыми).

3. Учащение сокращений сердца и облегчение атриовентрикулярной проводимости; атропин устраняет тормозное влияние парасимпатической иннервации (блуждающего нерва; вагуса) на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы (блок m_2 -холинорецепторов); повышает автоматизм синоатриального узла — сокращения сердца учащаются; облегчается проводимость атриовентрикулярного узла; поскольку атропин стимулирует центры вагуса, тахикардии может предшествовать брадикардия.

4. Расслабление гладких мышц бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря; атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, мочевого пузыря (блок m_3 -холинорецепторов) — происходит расслабление гладких мышц указанных органов.

5. Снижение секреции бронхиальных и пищеварительных желез; атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на железы (блок m_3 -холинорецепторов) — уменьшается секреция бронхиальных желез, слюнных желез, желез желудка, поджелудочной железы.

6. Снижение секреции потовых желез; атропин блокирует стимулирующее влияние атипичной (холинергической) симпатической

иннервации на потовые железы (блок M_3 -холинорецепторов) — потоотделение уменьшается.

7. Атропин блокирует неиннервируемые M_3 -холинорецепторы эндотелия кровеносных сосудов; при этом тонус кровеносных сосудов не меняется; в то же время атропин устраняет сосудорасширяющее действие веществ, стимулирующих M -холинорецепторы.

Применение атропина.

1. *Офтальмология* — атропин применяют при иритах и иридоциклитах, так как при расширении зрачков уменьшается возможность образования воспалительных спаек между радужкой и капсулой хрусталика; атропин можно использовать для исследования глазного дна (расширение зрачков) или определения истинной рефракции глаза (определение преломляющей способности хрусталика при параличе аккомодации), однако длительность действия атропина на глаз составляет около 7 сут, поэтому для указанных целей применяют M -холиноблокаторы более короткого действия, например, тропикамид (действует около 4 ч).

2. *Кардиология* — атропин применяют при атриовентрикулярной блокаде.

3. *Пульмонология* — M -холиноблокаторы применяют при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких.

4. *Гастроэнтерология* — атропин применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при гиперацидном гастрите; используется способность атропина уменьшать секрецию хлористоводородной кислоты (HCl) и устранять болезненные спазмы желудка и двенадцатиперстной кишки; атропин уменьшает секрецию HCl, так как блокирует:

- а) M_3 -холинорецепторы париетальных клеток (продуцируют HCl);
- б) M_1 -холинорецепторы энтерохромаффиноподобных клеток (выделяют гистамин, стимулирующий париетальные клетки);
- в) M_3 -холинорецепторы клеток, выделяющих гастрин (стимулирует энтерохромаффиноподобные клетки);
- г) M_2 -холинорецепторы клеток желудка, продуцирующих соматостатин, который снижает активность энтерохромаффиноподобных клеток (при блокаде M_2 -холинорецепторов выделение соматостатина усиливается).

Атропин эффективен при кишечной колике (болезненные спазмы кишечника), менее — при печеночной колике, мало — при почечной колике.

5. *Анестезиология* — атропин используют в качестве премедикации при хирургических операциях для предупреждения рефлекторной бра-

дикардии, а также для уменьшения избыточной секреции слюнных и бронхиальных желез.

Побочные эффекты атропина:

- сухость во рту;
- фотофобия (боязнь яркого света);
- нарушение ближнего видения;
- тахикардия;
- констипация (запор);
- затрудненное мочеиспускание.

Для отравления атропином характерны психическое и двигательное возбуждение, расширенные зрачки, нарушение зрения, хриплый голос, нарушение глотания, тахикардия, сухость и покраснение кожи (в связи с нарушением теплоотдачи возможно повышение температуры тела, особенно у детей), головная боль, головокружение, нарушение координации, нарушение мочеиспускания (необходима катетеризация мочевого пузыря).

Некоторый терапевтический эффект дает физостигмин, раствор которого вводят внутримышечно. В остальном лечение симптоматическое. При приеме атропина внутрь необходимо промывание желудка через зонд 0,05% раствором калия перманганата или раствором танина (можно использовать крепкий чай), внутрь назначают активированный уголь, солевые слабительные.

Из лекарственных средств, содержащих атропин, в некоторых случаях используют **препараты белладонны** (красавки) — настойку и экстракты (сухой и густой). Эти препараты назначают внутрь чаще всего при болях, связанных со спазмами гладких мышц ЖКТ, желчевыводящих протоков (при холецистите, желчно-каменной болезни).

Скополамин — алкалоид, который содержится в мандрагоре и тех же растениях, что и атропин; наиболее высокое его содержание в скополии. По химическому строению и фармакологическим свойствам скополамин сходен с атропином. В отличие от него скополамин в терапевтических дозах оказывает отчетливое угнетающее влияние на ЦНС, действуя как успокаивающее средство.

В практической медицине используют угнетающее влияние скополамина на центры, связанные с вестибулярным аппаратом. Скополамин применяют при вестибулярных расстройствах (головокружение, нарушения равновесия, походки), для профилактики болезни движения (морская и воздушная болезнь). Скополамин входит в состав таблеток Аэрон[®], которые применяют перед морскими поездками, полетами на самолетах. Продолжительность действия этих таблеток составляет около 6 ч. При длительных поездках применяют трансдермальную тера-

певтическую систему со скополамином — пластырь, который выделяет скополамин в течение 72 ч, наклеивают на здоровую кожу за ухом.

Кроме того, скополамин применяют в тех же случаях, что и атропин: перед наркозом для профилактики рефлекторной брадикардии и уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез, а также в качестве спазмолитического средства.

Платифиллин — алкалоид крестовника. Помимо м-холиноблокирующей активности, для платифиллина характерно миотропное спазмолитическое действие, то есть расслабляющее влияние непосредственно на гладкие мышцы внутренних органов и кровеносных сосудов. Таким образом, способность платифиллина расслаблять гладкие мышцы внутренних органов обусловлена м-холиноблокирующей активностью и миотропными спазмолитическими свойствами.

В связи с миотропным спазмолитическим действием платифиллин в отличие от других м-холиноблокаторов расширяет кровеносные сосуды и может несколько снижать артериальное давление.

Применяют платифиллин (вводят внутрь или подкожно) в основном при спазмах гладких мышц органов брюшной полости, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме.

Ипратропия бромид и тиотропия бромид — м-холиноблокаторы, обладающие сродством к m_3 подтипу холинорецепторов и выраженным бронхорасширяющим эффектом, применяют в виде аэрозоля при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Эти препараты плохо всасываются с поверхности альвеол и не оказывают выраженного резорбтивного действия. Длительность действия составляет 4–6 ч.

Тропикамид применяют в офтальмологической практике в глазных каплях для исследования глазного дна и определения истинной рефракции глаз. Длительность действия составляет 2–4 ч.

Пирензепин — блокирует преимущественно m_1 -холинорецепторы энтерохромаффинных клеток желудка, уменьшает выделение ими гистамина и в связи с этим снижает секрецию хлористоводородной кислоты желудочного сока. В средних терапевтических дозах пирензепин мало влияет на величину зрачка, аккомодацию, сокращения сердца и вызывает лишь некоторую сухость во рту. Применяют при лечении язвенной болезни.

Все м-холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме!

6.4. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Ганглиоблокаторы блокируют н-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клеток

мозгового вещества надпочечников, каротидных клубочков. Таким образом, ганглиоблокаторы блокируют на уровне ганглиев симпатическую и парасимпатическую иннервацию, уменьшают выделение адреналина и норадреналина надпочечниками и препятствуют рефлекторному возбуждению дыхательного и сосудодвигательного центров с н-холинорецепторов каротидных клубочков.

В связи с блокадой симпатических ганглиев ганглиоблокаторы уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды. Поэтому снижается ударный объем, расширяются артерии и вены — снижается артериальное и венозное давление. Снижению артериального давления способствует и уменьшение секреции адреналина и норадреналина надпочечниками.

В медицинской практике используют в основном гипотензивное действие ганглиоблокаторов. При гипертензивных кризах (значительном повышении артериального давления) подкожно или внутримышечно **вводят азаметония бромид** (Пентамин[®]). Действие этого препарата проявляется через несколько минут и продолжается 2–3 ч.

Побочные эффекты ганглиоблокаторов: мидриаз, паралич аккомодации, сухость во рту, заложенность носа, снижение моторики кишечника и тонуса мочевого пузыря, выраженная ортостатическая гипотензия (резкое падение артериального давления при переходе из горизонтального положения в вертикальное). В связи с возможностью ортостатической гипотензии больным после введения ганглиоблокатора рекомендуют лежать в постели не менее 1,5–2 ч.

6.5. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ СИНАПСЫ

Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы, вызывают ослабление скелетных мышц. Поэтому их называют миорелаксантами. Более точное название «миорелаксанты периферического действия», так как известны миорелаксанты центрального действия (например, бензодиазепины).

Первым из известных миорелаксантов был стрелный яд — кураре. Индейцы Южной Америки смазывали этим ядом наконечники охотничьих стрел. Попадая в организм животного, кураре вызывает паралич скелетных мышц, и животное теряет способность двигаться (мясо таких животных пригодно в пищу, так как кураре практически не всасывается в ЖКТ).

К антидеполяризующим конкурентным миорелаксантам относят **векурония бромид, рокуроний, пипекурония бромид, атракурия безилат**. Блокируя н-холинорецепторы скелетных мышц, миорелаксанты препятствуют действию на них ацетилхолина. Это приводит к расслаблению скелетной мускулатуры.

В качестве антагонистов миорелаксантов антидеполяризующего конкурентного действия используют антихолинэстеразные средства, в частности неостигмина метилсульфат. Неостигмин блокирует фермент ацетилхолинэстеразу, препятствует разрушению ацетилхолина, что приводит к его накоплению в синапсе. В итоге ацетилхолин более эффективно конкурирует с миорелаксантами за н-холинорецепторы. Сугаммадекс является специфическим антагонистом векурония и рокурония с принципиально иным механизмом действия. Сугаммадекс специфически связывает эти препараты в плазме крови, уменьшая их концентрацию.

Кроме миорелаксантов антидеполяризующего конкурентного действия, существуют миорелаксанты деполяризующего действия, из которых в клинической практике применяют **суксаметония йодид** и **суксаметония хлорид**.

По химическому строению сукцинилхолин[®] представляет соединение 2 молекул ацетилхолина (диацетилхолин). Поэтому на н-холинорецепторы скелетных мышц сукцинилхолин[®] вначале действует точно так же, как и ацетилхолин, — вызывает деполяризацию мембраны и кратковременные сокращения мышечных волокон — мышечные подергивания (фасцикуляции). Однако затем действие сукцинилхолина[®] отличается от действия ацетилхолина. В противоположность ему сукцинилхолин[®] не разрушается ацетилхолинэстеразой и поэтому вызывает стойкую деполяризацию мембраны — передача возбуждения в нервно-мышечных синапсах нарушается; после фасцикуляции наступает расслабление скелетных мышц.

Сукцинилхолин[®] быстро гидролизруется холинэстеразой плазмы крови (ложная холинэстераза). Длительность действия препарата составляет 5–10 мин (в зависимости от дозы). В случае генетической недостаточности холинэстеразы плазмы крови сукцинилхолин[®] может действовать гораздо дольше (до 2–6 ч). Прекратить действие сукцинилхолина[®] можно путем переливания свежей крови (содержит ложную холинэстеразу).

В отличие от влияния на действие миорелаксантов антидеполяризующего типа антихолинэстеразные средства не ослабляют, а усиливают и удлиняют действие сукцинилхолина[®]. Это связано с тем, что антихолинэстеразные вещества снижают активность холинэстеразы плазмы

крови, а также с повышением концентрации ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах.

Сравнительная характеристика антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов приведена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов

Эффекты	Антидеполяризующие миорелаксанты	Деполяризующие миорелаксанты
Влияние на потенциал мембраны	Стабилизация	Деполяризация
Мышечные фасцикуляции	Отсутствуют	Наблюдаются в начале действия
Взаимодействие с антихолинэстеразными средствами	Антагонизм	Синергизм

Миорелаксанты применяют в хирургической практике. Их используют для расслабления скелетных мышц при хирургических операциях. При операциях на сердце и легких используют способность этих веществ выключать естественное дыхание (пациента переводят на искусственную вентиляцию легких).

С помощью миорелаксантов удастся значительно легче вправлять вывихи, производить репозицию костных отломков при переломах.

Миорелаксанты короткого действия, в частности сукцинилхолин[®], используют для облегчения интубации (введение интубационной трубки при ингаляционном наркозе).

Миорелаксанты применяют также при лечении столбняка, отравлении стрихнином, то есть когда наблюдаются сильные тонические судороги и вследствие длительного сокращения мышц нарушается дыхание. Миорелаксанты, вызывая расслабление мышц, устраняют судороги.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. Укажите антихолинэстеразные средства:
 - а) пирензепин;
 - б) галантамин;
 - в) векурония бромид;
 - г) неостигмин.
2. Укажите свойства м-холиномиметиков:
 - а) вызывают расширение зрачка;

- б) усиливают моторику ЖКТ;
 - в) вызывают сухость во рту;
 - г) снижают тонус мочевого пузыря;
 - д) вызывают брадикардию.
3. м-Холиноблокаторы:
- а) вызывают сужение зрачка;
 - б) уменьшают секрецию экзокринных желез;
 - в) повышают силу сердечных сокращений;
 - г) нарушают нервно-мышечную передачу;
 - д) снижают тонус мочевого пузыря.