

Холінергічна передача

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Розділ присвячений в основному холінергічній передачі на периферії та способам впливу на неї лікарських засобів. Тут розглянуто різні типи ацетилхолінових (ACh; AX) рецепторів та їх функції, а також синтез і вивільнення ACh; описано препарати, що діють на ACh-рецептори, багато з яких мають клінічне застосування. Холінергічні механізми в центральній нервовій системі (ЦНС) та їх зв'язок з деменцією обговорюються в розд. 40 і 41.

МУСКАРИНОВА ТА НІКОТИНОВА ДІЯ АЦЕТИЛХОЛІНУ

▼ Відкриття фармакологічної дії ACh було парадоксальним чином пов'язане з дослідженням надниркових залоз, екстракти яких, як відомо, спричиняють підвищення артеріального тиску через вміст у них адреналіну (епінефрину). У 1900 р. Рід Хант (Reid Hunt) виявив, що після того, як із таких екстрактів було видалено адреналін, вони зумовлювали зниження артеріального тиску замість підвищення. Він пояснив це наявністю холіну, але пізніше дійшов висновку, що причиною має бути більш сильне похідне холіну. Разом з Таво (Taveau) він протестував низку похідних холіну та виявив, що ACh приблизно в 100 000 разів активніший за холін у зниженні артеріального тиску в кролика. У той час фізіологічна роль ACh не була очевидною і його дія залишалася фармакологічним курйозом доти, доки в 1930-х роках Льові та Дейл (Loewi, Dale) з колегами не виявили роль ACh як медіатора.

Аналізуючи фармакологічну дію ACh у 1914 р., Дейл вирізнив два типи активності й позначив їх як *мускариновий* та *нікотинний*, тому що вони імітували, відповідно, дію *мускарину*, активної речовини отруйного гриба *Amanita muscaria*, та *нікотину*. Мускаринова дія дуже схожа на ефекти парасимпатичної стимуляції (див. табл. 13.1). Після того як мускаринові ефекти блокуються атропіном, вищі дози ACh спричиняють нікотиноподібні ефекти, які включають:

- стимуляцію всіх вегетативних гангліїв;
- стимуляцію довільних м'язів;
- секрецію адреналіну мозковою речовиною надниркових залоз.

Мускаринову й нікотинну дію ACh показано на рис. 14.1. Малі та середні дози ACh зумовлюють короточасне зниження артеріального тиску внаслідок розширення артерій і уповільнення серцевої діяльності – мускаринові ефекти, які усуваються атропіном. Велика доза ACh, введена

після атропіну, спричиняє нікотинні ефекти: початкове підвищення артеріального тиску через стимуляцію симпатичних гангліїв і, як наслідок, звуження судин та повторне підвищення в результаті секреції адреналіну.

Фармакологічна класифікація Дейла значною мірою узгоджується з основними фізіологічними функціями ACh в організмі. Мускаринова дія відповідає дії ACh, що вивільняється в постгангліонарних парасимпатичних нервових закінченнях, за двома важливими винятками:

1. ACh зумовлює загальне розширення судин, хоча більшість кровоносних судин не мають парасимпатичної іннервації. Це непрямий ефект: ACh (як і багато інших медіаторів) діє на ендотеліальні клітини судин, вивільняючи оксид азоту (див. розд. 21), який розслабляє гладкі м'язи. Фізіологічну функцію цього явища не з'ясовано, оскільки ACh зазвичай не виявлено у крові, що циркулює.
2. ACh спричиняє секрецію потових залоз, які іннервуються холінергічними волокнами симпатичної нервової системи (див. табл. 13.1).

Нікотинна дія відповідає дії ACh на вегетативні ганглії симпатичної та парасимпатичної систем, кінцеві пластинки рухового нерва довільних м'язів і секреторні клітини мозкової речовини надниркових залоз.

АЦЕТИЛХОЛІНОВІ РЕЦЕПТОРИ

Хоча сам Дейл відкинув концепцію рецепторів як софістику і не надавав їй наукового значення, його функціональна класифікація стала основою для розрізнення двох основних класів ACh-рецепторів – мускаринчутливих і нікотинчутливих (див. розд. 3 і Southan et al., 2016). Багато важливих лікарських препаратів діють на ці рецептори, й попри тривалу та видатну історію їх дослідження сучасні досягнення відкривають нові можливості для розробки засобів лікування, дію яких спрямовано як на мускаринчутливі (Kruse et al., 2014; Carruthers et al., 2015), так і на нікотинчутливі (Dinely et al., 2015) рецептори.

НІКОТИНЧУТЛИВІ РЕЦЕПТОРИ

Нікотинчутливі ACh-рецептори (nAChR) поділяють на три основні типи – м'язові, гангліонарні та ЦНС-типу, їх підтипи наведено в табл. 14.1. М'язові

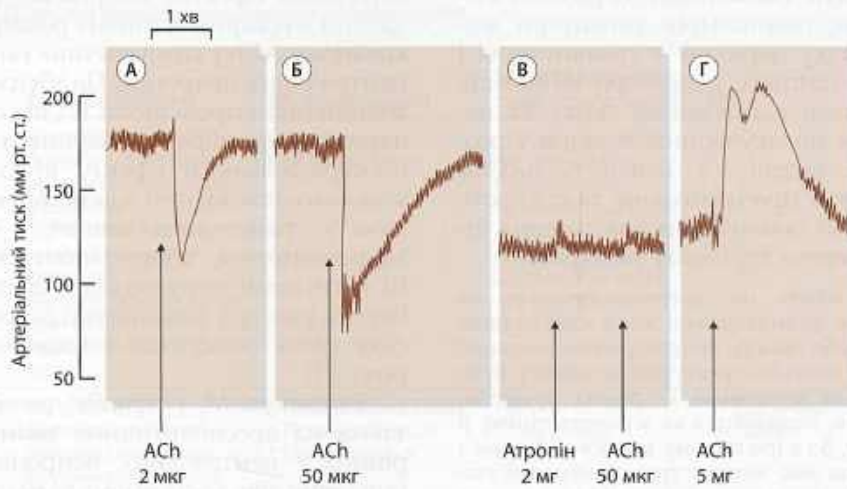


Рис. 14.1 Експеримент Дейла, що показує два види впливу ацетилхоліну (ACh) на артеріальний тиск у кішки. Артеріальний тиск у спіналізованій кішці реєстрували ртутним манометром. **А.** ACh спричиняє зниження артеріального тиску внаслідок розширення судин. **Б.** Велика доза також зумовлює брадикардію. Обидва ефекти (**А** і **Б**) є мускариновими. **В.** Після введення атропіну (антагоніста мускаринових рецепторів) така сама доза ACh не приводить до жодного ефекту. **Г.** При впливі атропіну, який триває, набагато більша доза ACh спричиняє підвищення артеріального тиску через стимуляцію симпатичних гангліїв, що супроводжується тахікардією, після чого спостерігається повторне підвищення (через викид адреналіну з надниркових залоз). Ці ефекти є результатом дії ACh на нікотинчутливі рецептори. (За матеріалами: Burn, J.H., 1963. *Autonomic Pharmacology*. Blackwell, Oxford)

Таблиця 14.1 Підтипи нікотинчутливих рецепторів^a

	М'язовий тип	Гангліонарний тип	ЦНС-тип		Примітки
Основна молекулярна форма	($\alpha 1$) ₂ β 16 ϵ (доросла людина)	($\alpha 3$) ₂ ($\beta 2$) ₃	($\alpha 4$) ₂ ($\beta 2$) ₃	($\alpha 7$) ₅	-
Основне синаптичне розташування	Скелетне нервово-м'язове з'єднання; в основному постсинаптичне	Вегетативні ганглії; в основному постсинаптичне	Багато ділянок мозку; пре- та постсинаптичне	Багато ділянок мозку; пре- та постсинаптичне	-
Мембранна відповідь	Збудливість Підвищена проникність катіонів (в основному Na ⁺ , K ⁺)	Збудливість Підвищена проникність катіонів (в основному Na ⁺ , K ⁺)	Пре- та постсинаптичне збудження Підвищена проникність катіонів (в основному Na ⁺ , K ⁺)	Пре- та постсинаптичне збудження Підвищена проникність катіонів	($\alpha 7$) ₅ рецептор виробляє велику кількість Ca ²⁺ , спричиняючи вивільнення медіатора
Агоністи	Ацетилхолін Карбахол Сукцинілхолін	Ацетилхолін Карбахол Нікотин Епібатидин Диметилфенілпиперазин	Нікотин Епібатидин Ацетилхолін Цитозин Варениклін ^b	Епібатидин Диметилфенілпиперазин Варениклін ^b	-
Антагоністи	Тубокурарин Панкуроній Атракурій Векуроній α -Бунгаротоксин α -Конотоксин	Мекаміламін Триметафан Гексаметоній α -Конотоксин	Мекаміламін Метилаконітин	α -Бунгаротоксин α -Конотоксин Метилаконітин	-

^a У таблиці показано тільки основні підтипи, що експресуються в тканинах ссавців. Кілька інших підтипів експресуються в окремих ділянках мозку, а також у периферійній нервовій системі та в ненейрональних тканинах. Детальнішу інформацію див.: розд. 40 | Kalamida et al., 2007.

^b Варениклін використовується як засіб, що допомагає кинути курити. Він діє як частковий агоніст рецепторів ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃ і повний агоніст рецепторів ($\alpha 7$)₅ (див. розд. 50).

рецептори обмежені скелетними нервово-м'язовими з'єднаннями; гангліонарні рецептори відповідальні за швидку передачу в симпатичних і парасимпатичних гангліях; рецептори ЦНС-типу широко представлені в головному мозку та неоднорідні за своїм молекулярним складом і розташуванням (див. розділ 40). Більшість nAChR ЦНС-типу розміщені пресинаптично та слугують для полегшення або гальмування вивільнення інших медіаторів, зокрема глутамату та дофаміну.

▼ Всі nAChR мають пентамерну структуру та функціонують як лігандкеровані іонні канали (див. рис. 3.4). П'ять субодиниць, які утворюють комплекс рецептор-канал, схожі за структурою, й дотепер було ідентифіковано та клоновано 17 різних представників цієї родини, позначених як α (десять типів), β (чотири типи), γ , δ і ϵ (по одному кожного). Кожна з п'яти субодиниць має чотири трансмембранні спіральні домени, й одна з цих спіралей (M_2) від кожної субодиниці визначає центральну пору (див. розд. 3). Підтипи nAChR зазвичай містять як α -, так і β -субодиниці, за винятком гомомірного ($\alpha 7$), підтипу, який виявляється в основному в головному мозку (розд. 40). М'язовий рецептор дорослої людини має склад $\alpha 2\beta 1\epsilon 1\delta 1$, тоді як основний гангліонарний підтип – $\alpha 2\beta 3$ (більш докладно про те, які субодиниці наявні в різних підтипах, див.: Southan et al., 2016). Два сайти зв'язування ACh (обидва з яких мають бути зайняті, щоб забезпечувати відкриття каналу) розміщені на межі поділу між позаклітинним доменом кожної із субодиниць α та його сусідом. Різноманітність родини nAChR (докладніше див.: Kalamida et al., 2007), виявлена в результаті досліджень клонування в 1980-х роках, стала несподіванкою для фармакологів. Хоча вони знали, що нервово-м'язові та гангліонарні з'єднання фармакологічно різняться і припускали, що холінергічні синапси в ЦНС можуть також відрізнятися, виявлена молекулярна різноманітність виходить далеко за рамки цього припущення, а її функціональне значення тільки починають з'ясувати.

Різна дія агоністів і антагоністів на нервово-м'язові, гангліонарні та мозкові з'єднання має практичне значення та в основному відображає відмінності між м'язовими та нейрональними nAChR (див. табл. 14.1).

МУСКАРИНЧУТЛИВІ РЕЦЕПТОРИ

Мускаринчутливі рецептори (mAChR) – це типові рецептори, з'єднані з G-білком (див. розд. 3), серед яких вирізняють п'ять молекулярних підтипів (M_1 – M_5). Представники групи з непарними номерами (M_1 , M_3 , M_5) з'єднуються з G_q для активації інозитолфосфатного шляху (розд. 3), у той час як рецептори з парними номерами (M_2 , M_4) діють через G_i , відкриваючи калієві (K_v) канали, що спричиняє гіперполяризацію мембран; вони також гальмують аденілатциклазу, але внутрішньоклітинний cAMP зазвичай низький. Мускаринові агоністи з будь-яким механізмом трансдукції також активують шлях мітоген-активованої протеїнкінази. Розташування та фармакологія різних підтипів рецепторів узагальнені в табл. 14.2.

Рецептори M_1 («нервові») виявляються в основному в ЦНС, периферійних нейронах і парієтальних клітинах шлунка. Вони задіяні у виникненні

збудливих ефектів, наприклад повільному збудженні мускаринчутливих рецепторів, опосередкованому ACh у симпатичних гангліях (розд. 13) і центральних нейронах. Це збудження зумовлене зменшенням провідності K^+ , що спричиняє деполаризацію мембрани. Дефіцит цього типу ACh-опосередкованого ефекту в головному мозку, можливо, пов'язаний з деменцією (див. розд. 41), хоча у трансгенних мишей, з «нокаутованим» M_1 -рецептором, спостерігаються лише незначні когнітивні порушення. Рецептори M_1 також беруть участь у підвищенні секреції шлункового соку після стимуляції блукального нерва (див. розд. 31).

Рецептори M_2 («серцеві») розміщені в серці, а також на пресинаптичних закінченнях периферійних і центральних нейронів. Вони чинять гальмівну дію, в основному за рахунок збільшення провідності K^+ і гальмування кальцієвих каналів (див. розд. 4). Активація M_2 -рецепторів відповідає за холінергічне гальмування в серці, а також за пресинаптичне гальмування в ЦНС і на периферії (розд. 13). Вони також експресуються спільно з рецепторами M_3 у вісцеральних гладких м'язах і сприяють ефекту стимуляції гладких м'язів мускариновими агоністами в декількох органах.

Рецептори M_3 («залозисті/гладком'язові») продукують переважно збудливу дію, тобто зумовлюють у залозах (спинних, бронхіальних, потових тощо) стимуляцію секреції і скорочення вісцеральних гладких м'язів. Активація рецепторів M_3 також спричиняє розслаблення деяких гладких м'язів (в основному судинних) за рахунок вивільнення оксиду азоту із сусідніх ендотеліальних клітин (розд. 21). Рецептори M_3 трапляються також у певних ділянках ЦНС (див. розд. 40).

Рецептори M_4 і M_5 зазвичай обмежені ЦНС, а їх функціональна роль не зовсім зрозуміла, хоча у мишей, позбавлених цих рецепторів, справді спостерігаються зміни в поведінці.

Секреція цитокінів лімфоцитами та іншими клітинами регулюється рецепторами M_1 і M_3 , у той час як рецептори M_2 і M_4 впливають на проліферацію клітин за різних обставин, відкриваючи можливість нових терапевтичних ролей для лігандів mAChR (див.: Wessler & Kirkpatrick, 2008).

Ділянка зв'язування агоністів є висококонсервативною між різними підтипами, тому спроби розробити селективні агоністи та антагоністи мали обмежений успіх. Більшість відомих агоністів неселективні, хоча експериментальна сполука **McNA343** є селективною щодо рецепторів M_1 . **Цевімельін**, відносно селективний агоніст рецепторів- M_3 , використовується для поліпшення секреції слини та сліз при синдромі Шегрена, аутоімунному захворюванні, яке характеризується сухістю очей і порожнини рота. Можливо, нові алостеричні ліганди mAChR, зокрема позитивні алостеричні модулятори (PAM, див. розд. 3, рис. 3.7), які наразі перебувають у центрі уваги (див.: Nickols & Conn, 2014), дадуть змогу підвищити селективність лікарських засобів

Таблиця 14.2 Підтипи мускаринчутливих рецепторів^a

	M ₁ («нервові»)	M ₂ («серцеві»)	M ₃ («залозисті/ гладком'язові»)	M ₄	M ₅
Основне розташування	Вегетативні ганглії (включно з інтрамуральними гангліями в шлунку) Фундальні залози шлунка (секреція кислоти) Залози: слинні, слюзові тощо Кора головного мозку	Серце: передсердя ЦНС: поширені	Екзокринні залози: слинні тощо Гладкі м'язи: травний тракт, очі, дихальні шляхи, сечовий міхур Кровоносні судини: ендотелій	ЦНС	ЦНС: дуже локалізована експресія в чорній речовині Слинні залози Райдужка/війковий м'яз
Клітинна реакція	↑ IP ₃ , DAG Деполаризація збудження (повільний збудливий постсинаптичний потенціал) ↓ провідність K ⁺	↓ Пригнічення cAMP ↓ Провідність Ca ²⁺ ↑ Провідність K ⁺	↑ IP ₃ Стимуляція ↑ [Ca ²⁺] _i	↓ Пригнічення cAMP	↑ IP ₃ Збудження
Функціональна реакція	Збудження ЦНС (? поліпшення пізнання) Шлункова секреція	Серцеве пригнічення Нервове пригнічення Центральні мускаринові ефекти (наприклад, тремор, гіпотермія)	Шлунковий секрет, секрет слинних залоз Скорочення гладких м'язів травного тракту Акомодація ока Розширення судин	Поліпшення рухової активності	Невідома
Неселективні агоністи (див. також табл. 14.3)	Ацетилхолін Карбахол Оксотреморин Пілокарпін Бетанехол		Цевімелін		
Селективні агоністи	McNA343				
Неселективні антагоністи (див. також табл. 14.5)	Атропін Дицикловерин Толтеродин Оксибутинін Іпратропій				
Селективні антагоністи	Пірензепін Токсин мамба MT7	Галамін	Даріфенацин	Токсин мамба MT3	

^a У таблиці наведено тільки переважні підтипи, що експресуються в тканинах ссавців. Детальнішу інформацію див.: розд. 40 і огляд Kalamida et al. (2007).

Лікарські препарати, що застосовуються у клінічній практиці, виділені жирним шрифтом. DAG – діацилгліцерин; IP₃ – інозитолтрифосфат

щодо підтипів рецепторів, які діють на цей важливий клас рецепторів, наприклад цілеспрямовано впливаючи на мускаринчутливі рецептори ЦНС і не спричиняючи небажаних серцево-судинних ефектів (див. розд. 41).

Серед антагоністів рівень вибірковості за підтипом вищий. Хоча більшість класичних мускаринових антагоністів (наприклад, атропін, гіосцин) є неселективними, **пірензепін** (який раніше використовувався при виразковій хворобі) – селективний щодо рецепторів M₁, а **даріфенацин** (використовуваний при нетриманні сечі у дорослих з нестабільністю м'язів детрузора, відомою як «гіперактивний сечовий міхур») – селективний щодо рецепторів M₃. **Галамін**, який колись використовувався як препарат, що бло-

кує нервово-м'язову передачу, також є селективним, хоча і слабким алостеричним антагоністом рецептора M₂¹. Було виявлено, що токсини з отрути зеленої мамби є високоселективними антагоністами mAChR (див. табл. 14.2).

ФІЗІОЛОГІЯ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ ПЕРЕДАЧІ

Фізіологію холінергічної нейропередачі докладно описано Nicholls et al. (2012). Основні шляхи впливу лікарських засобів на холінергічну передачу показано на рис. 14.2.

¹ На відміну від більшості інших антагоністів, галамін діє алостерично (тобто в сайті, відмінному від сайту зв'язування ACh).

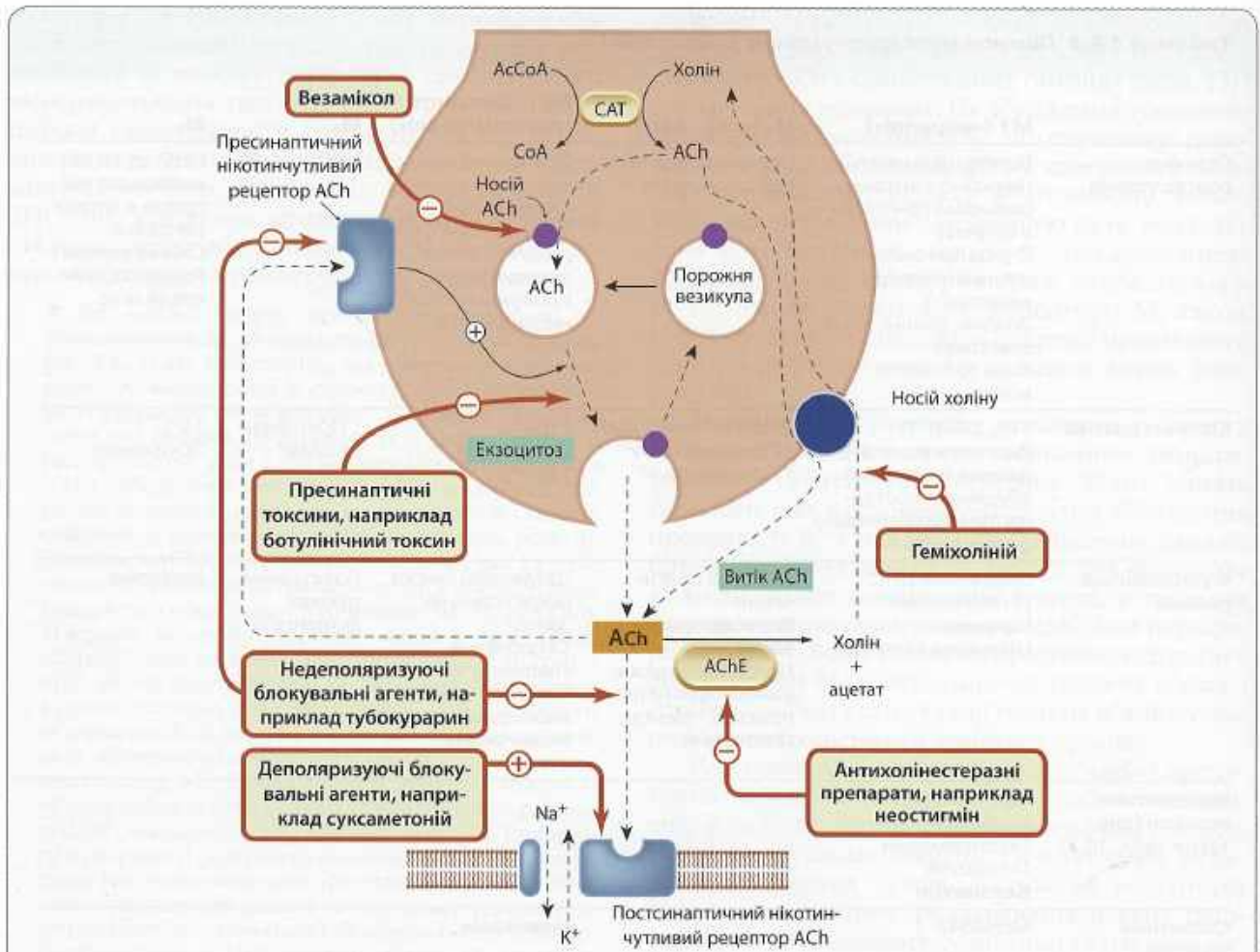


Рис. 14.2 Локалізація та ділянки дії препарату на нікотинний холінергічний синапс. Показано, що ацетилхолін (ACh) постсинаптично діє на нікотинчутливий рецептор, який контролює катіонний канал (наприклад, у нервово-м'язовому або гангліонарному синапсі), а також на пресинаптичний нікотинчутливий рецептор, який сприяє вивільненню ACh під час тривалої активності синапсу. Нервове закінчення також містить ацетилхолінестеразу (не зазначено); коли її дія гальмується, кількість вільного ACh і швидкість витоку ACh через носія холіну збільшуються. У нормальних умовах витік ACh незначний. У мускаринових холінергічних з'єднаннях (наприклад, у серці, гладких м'язах і екзокринних залозах) постсинаптичні та пресинаптичні (гальмівні) рецептори належать до мускаринових типу. AcCoA – ацетил-кофермент А; AChE – ацетилхолінестераза; CAT – холінацетилтрансфераза; CoA – кофермент А.

СИНТЕЗ І ВИВІЛНЕННЯ АЦЕТИЛХОЛІНУ

ACh синтезується в нервовому закінченні з холіну, який потрапляє до нервового закінчення за допомогою спеціального транспортера (розд. 13), аналогічного тим, що переносять багато інших медіаторів, але він транспортує не ACh, а його попередника – холін, тому не відіграє значної ролі в припиненні дії медіатора. Концентрація холіну в крові та біологічних рідинах зазвичай становить близько 10 мкмоль/л, але в безпосередній близькості від холінергічних нервових закінчень вона збільшується, ймовірно, до близько 1 ммоль/л, коли вивільнений ACh гідролізується та понад 50 % холіну зазвичай повторно захоплюється нервовими закінченнями. Вільний холін у нервовому закінченні ацетилюється цитозольним ферментом *холінацетилтрансферазою* (CAT), який переносить ацетильну групу від ацетил-ко-

фермента А. Процесом, що обмежує швидкість синтезу ACh, є транспортування холіну, яке залежить від концентрації позаклітинного холіну, а отже, пов'язане зі швидкістю вивільнення ACh (див. рис. 14.2). *Холінестераза* наявна в пресинаптичних нервових закінченнях, і ACh постійно гідролізується та ресинтезується. Пригнічення холінестерази нервових закінчень спричиняє накопичення в цитоплазмі надлишку ACh, який неможливо вивільнити за допомогою нервових імпульсів (хоча він може просочуватися через носій холіну). Однак більша частина синтезованого ACh упакована в синаптичні везикули, в яких його концентрація надзвичайно висока (близько 100 ммоль/л) і вивільнення з яких відбувається в результаті екзоцитозу, що запускається проникненням Ca^{2+} в нервове закінчення (див. розд. 4).



Ацетилхолінові рецептори

- Основний поділ: нікотин- (nAChR) і мускаринчутливий (mAChR) підтипи.
- nAChR безпосередньо пов'язані з катіонними каналами та забезпечують швидку збуджувальну синаптичну передачу в нервово-м'язовому з'єднанні, вегетативних гангліях і різних ділянках ЦНС. М'язові та нейрональні nAChR розрізняються за своєю молекулярною структурою та фармакологією.
- mAChR і nAChR розташовані як пресинаптично, так і постсинаптично та функціонують для регуляції вивільнення медіатора.
- mAChR – це зв'язані з G-білком рецептори, що спричиняють:
 - активацію фосфоліпази C (та як наслідок формування інозитолтрифосфату та діацилгліцерину в ролі вторинних месенджерів);
 - пригнічення аденілатциклази;
 - активацію кальцевих каналів та/або гальмування кальцевих каналів.
- mAChR опосередковано забезпечують ефекти ацетилхоліну в постгангліонарних

парасимпатичних синапсах (здебільшого в серці, гладких м'язах та залозах) і сприяють збудженню в гангліях. Вони розташовані в багатьох ділянках ЦНС.

- Трапляються три основних типи mAChR:
 - рецептори M₁ («нервові»), що спричиняють повільне збудження гангліїв. Вони селективно блокуються **пірензепіном**;
 - рецептори M₂ («серцеві»), які зумовлюють зниження частоти серцевих скорочень і сили скорочення (в основному передсердь). Вони селективно блокуються **галаміном**. Рецептори M₂ також задіяні в пресинаптичному гальмуванні;
 - рецептори M₃ («залозисті»), що спричиняють секрецію, скорочення вісцеральних гладких м'язів, розслаблення судин. **Цевімелін** є селективним агоністом M₃.
- Ще два молекулярні підтипи mAChR, M₄ і M₅, наявні переважно в ЦНС.
- Усі mAChR активуються ацетилхоліном і блокуються **атропіном**. Також є підтип-селективні агоністи та антагоністи.

Холінергічні везикули активно накопичують ACh за допомогою специфічного транспортера, що належить до родини транспортерів амінів, описаного в розд. 13. Накопичення ACh пов'язане з великим електрохімічним градієнтом протонів, наявним між кислими внутрішньоклітинними органелами та цитозолем; він селективно блокується експериментальним препаратом **везаміколом**. Після вивільнення ACh дифундує через синаптичну щілину, щоб з'єднатися з рецепторами постсинаптичної клітини. Деяка його кількість інактивується на шляху до гідролізу *ацетилхолінестеразою* (AChE) – ферментом, зв'язаним з базальною мембраною, яка розміщена між пре- та постсинаптичною мембранами. У швидких холінергічних синапсах (наприклад, нервово-м'язових і гангліонарних), але не в повільних (гладкі м'язи, клітини залоз, серце тощо), вивільнений ACh гідролізується дуже швидко (протягом 1 мс), таким чином він діє тільки протягом дуже короткого періоду.

▼ У нервово-м'язовому з'єднанні, який є вузькоспеціалізованим, один нервовий імпульс вивільняє приблизно 300 синаптичних везикул (всього близько 3 млн молекул ACh) з нервових закінчень, що іннервують одне м'язове волокно, яке в цілому містить близько 3 млн синаптичних везикул. Синаптичні везикули – структурна основа вивільнення ACh з нервового закінчення пакетами («квантами»). Приблизно 2 млн молекул ACh з'єднуються з рецепторами, з яких на кожному м'язовому волокні розміщені близько 30 млн, а решта гідролізується, не досягаючи рецептора. Молекули ACh залишаються зв'язаними з рецепторами в середньому близько 2 мс і швидко гідролізуються після дисоціації. У результаті впливу медіатора відбувається дуже швидко й за короткий час, що важливо для синапсу, який ініціює швидкі м'язові реакції та точно передає сигнали з високою частотою. М'язові клітини набагато більші за нейрони

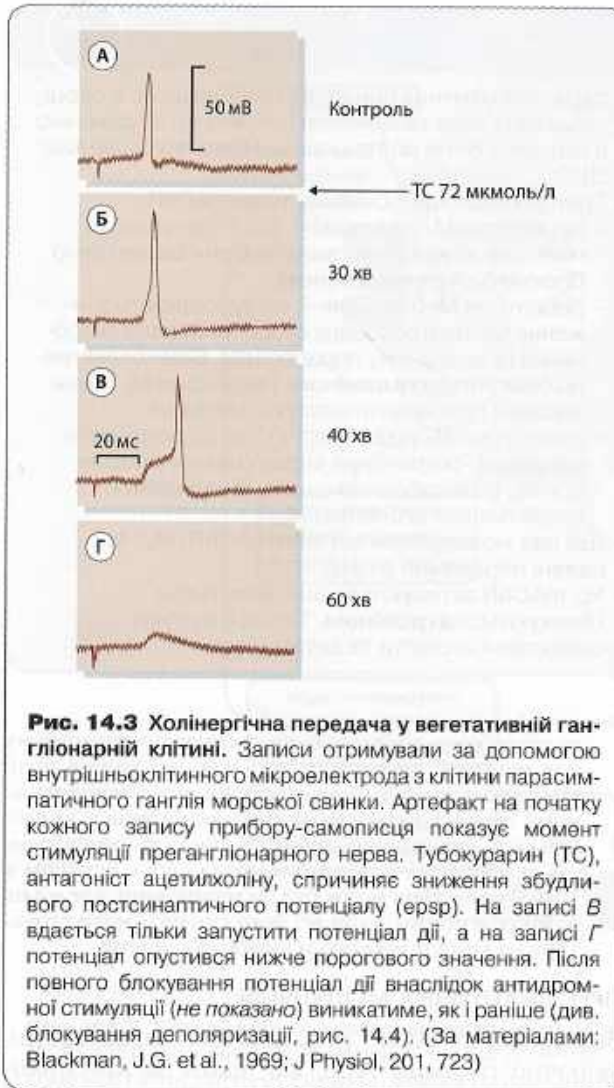
та потребують набагато вищого синаптичного струму для генерації потенціалу дії. Отже, всі хімічні події відбуваються в більшому масштабі, ніж у нейрональному синапсі; кількість молекул-медіаторів у кванті, кількість вивільнених квантів і кількість рецепторів, які активуються кожним квантом, – все є більшим у 10–100 разів. Наш мозок був би величезним, але ми не дуже розумними, якби всі його синапси мали структуру на кшталт нервово-м'язового з'єднання.

ПРЕСИНАПТИЧНА МОДУЛЯЦІЯ

Вивільнення ACh регулюється медіаторами, включно із самим ACh, які діють на пресинаптичні рецептори, що розглядалося в розд. 13. У постгангліонарних парасимпатичних нервових закінченнях гальмівні рецептори M₂ беруть участь в аутогальмуванні вивільнення ACh; інші медіатори, зокрема норадреналін, також пригнічують вивільнення ACh (див. розд. 13). Однак у нервово-м'язовому з'єднанні пресинаптичні nAChR сприяють вивільненню ACh – механізм, завдяки якому синапси надійно функціонують під час тривалої високочастотної активності. У головному мозку, як згадувалося вище, пресинаптичні nAChR або полегшують, або гальмують вивільнення інших медіаторів.

ЕЛЕКТРИЧНІ ПРОЦЕСИ В ПЕРЕДАЧІ У ШВИДКИХ ХОЛІНЕРГІЧНИХ СИНАПСАХ

ACh, діючи на постсинаптичну мембрану нікотинчутливого (нервово-м'язового або гангліонарного) синапсу, спричиняє значне збільшення його проникності для катіонів, особливо для Na⁺ і K⁺, і меншою мірою для Ca²⁺. Як наслідок приплив Na⁺ деполяризує постсинаптичну мембрану. Ця опосередкована медіатором деполяризація називається *потенціалом кінцевої пластинки* (epp) у волокні скелетних м'язів або *швидким збудливим*



постсинаптичним потенціалом (швидким ерсп) у гангліонарному синапсі.

У м'язовому волокні локалізований ерп поширюється на сусідні електрично збудливі його частини; якщо амплітуда цього потенціалу досягає порогу збудження, ініціюється потенціал дії, який поширюється на решту волокна та зумовлює скорочення (розд. 4).

У нервовій клітині деполіаризація соми або дендрита швидким ерсп спричиняє перебіг місцевого струму. Це деполіаризує ділянку аксонного горбка клітини, у якій за достатньо великого ерсп ініціюється потенціал дії. На рис. 14.3 показано, що тубокурарин, препарат, який блокує постсинаптичні nACh-рецептори, знижує амплітуду швидкого ерсп доти, доки він не перестане ініціювати потенціал дії, хоча клітина все ще здатна реагувати на електричну стимуляцію. Більшість гангліонарних клітин іннервується кількома пресинаптичними аксонами, і для активації постгангліонарної клітини необхідна одночасна активність більш ніж в одному аксоні (інтегративна дія). У нервово-м'язовому з'єднанні тільки

одне нервово волокно іннервує кожне м'язове волокно – подібно телеграфній ретрансляційній станції з'єднання забезпечує точну передачу 1 : 1, незважаючи на невідповідність опору між тонким нервовим волокном і набагато більшим м'язовим волокном. Амплітуди ерп зазвичай більш ніж достатньо для ініціювання потенціалу дії – передача, справді, все ще відбувається, коли ерп знижується на 70–80 %, показуючи великий запас міцності, отже, коливання у вивільненні медіатора (наприклад під час повторюваної стимуляції) не впливають на передачу.

▼ Передача в гангліонарному синапсі складніша, ніж у нервово-м'язовому. Хоча первинним процесом в обох випадках є деполіаризація (швидкий ерсп або ерп, відповідно), спричинена впливом АСн на nAChR, після неї в ганглії відбувається низка набагато повільніших постсинаптичних реакцій:

- *повільний гальмівний (гіперполяризуючий) постсинаптичний потенціал (повільний ірсп)*, що триває 2–5 с. Ця реакція в основному відображає опосередковане мускариновичувим (M_2) рецептором збільшення провідності K^+ , але інші медіатори, зокрема дофамін і аденозин, також сприяють цьому;
- *повільний ерсп*, який триває близько 10 с. Він продукується дією АСн на рецептори M_1 , які закривають канали K^+ ;
- *пізній повільний ерсп* тривалістю 1–2 хв. Вважається, що він опосередкований пептидним комедіатором, речовиною Р, в одних гангліях і пептидом, подібним до гонадотропін-рилізінг-гормону, в інших (див. розд. 13). Як і повільний ерсп, він виникає внаслідок зменшення провідності K^+ .

БЛОКУВАННЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦІЇ

▼ Блокування деполіаризації виникає в холінергічних синапсах, коли збуджувальні nAChR постійно активовані, та є результатом зниження електричної збудливості постсинаптичної клітини. Це показано на рис. 14.4. Стимулювання симпатичного ганглія нікотинном активує nAChR, спричиняючи деполіаризацію клітини, яка спочатку ініціює розряд потенціалу дії. Через кілька секунд цей розряд зникає та передача блокується. Про втрату електричної збудливості свідчить той факт, що електричні стимули також не зумовлюють потенціалу дії. Основна причина втрати електричної збудливості протягом періоду збереженої деполіаризації полягає в тому, що чутливі до натрієві канали (див. розд. 4) стають інактивованими (тобто рефрактерними) та більше не можуть відкриватися у відповідь на короткочасний деполіаризуючий стимул.

Другий тип впливу також спостерігається в експерименті, представленою на рис. 14.4. Після того, як нікотин діє протягом декількох хвилин, клітина частково реполіаризується і її електрична збудливість повертається, але попри це передача залишається заблокованою. Цей тип вторинної *недеполіаризуючої блокади* також виникає в нервово-м'язовому з'єднанні, якщо використовуються повторні дози деполіаризуючого препарату **суксаметонію**² (див. далі). Основним фактором, відповідальним за вторинне блокування (клінічно відоме як **блокування фази II**), ймовірно, є десенситілізація рецепторів (див. розд. 2). Це зумовлює ослаблення деполіаризуючої дії блокувального лікарського засобу, але передача залишається заблокованою, оскільки рецептори десенситілізовані до АСн.

² Також відомий як **сукцинілхолін**.

Холінергічна передача

- Синтез ацетилхоліну (ACh):
 - потребує наявності холіну, який потрапляє в нейрон шляхом транспортування, опосередкованого носієм;
 - холін ацетилюється з утворенням ACh холінацетилтрансферазою, цитозольним ферментом, виявленим тільки в холінергічних нейронах. Ацетил-кофермент А є джерелом ацетильних груп.
- ACh упаковується в синаптичні везикули у високій концентрації шляхом транспортування, опосередкованого носіями.
- Вивільнення ACh відбувається за допомогою Ca^{2+} -опосередкованого екзоцитозу. У нервово-м'язовому з'єднанні один пресинаптичний нервовий імпульс вивільняє 100–500 везикул.
- У нервово-м'язовому з'єднанні ACh діє на нікотинчутливі рецептори, відкриваючи катіонні канали, що спричиняє швидку деполяризацію (потенціал кінцевої пластинки), яка зазвичай ініціює потенціал дії в м'язовому волокні. Передача в інших «швидких» холінергічних синапсах (наприклад гангліонарних) аналогічна.
- У «швидких» холінергічних синапсах ACh гідролізується ацетилхолінестеразою протягом приблизно 1 мс, тому пресинаптичний потенціал дії продукує тільки один постсинаптичний потенціал дії.
- Передача, опосередкована мускаринчутливими рецепторами, відбувається набагато повільніше, а синаптичні структури менш чітко визначені. У багатьох таких ситуаціях ACh функціонує як *модулятор* (тобто коли медіатор діє опосередковано через зміну ефективності передачі, а не як прямий медіатор – див. розд. 13).
- Основні механізми фармакологічного блокування: гальмування захоплення холіну, гальмування вивільнення ACh, блокування постсинаптичних рецепторів або іонних каналів, стійка постсинаптична деполяризація.

ВПЛИВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ХОЛІНЕРГІЧНУ ПЕРЕДАЧУ

Як показано на рис. 14.2, лікарські засоби можуть впливати на холінергічну передачу, діючи на постсинаптичні ACh-рецептори як агоністи чи антагоністи (див. табл. 14.1 і 14.2), або зумовлюючи вивільнення чи руйнування ендogenous ACh.

Далі в розділі ми описуємо такі групи лікарських засобів, згрупованих залежно від місця їх дії:

- мускаринові агоністи;
- мускаринові антагоністи;
- засоби, що стимулюють ганглії;
- гангліоблокатори;
- засоби, які блокують нервово-м'язову передачу;
- антихолінестеразні та інші засоби, що підсилюють холінергічну передачу.

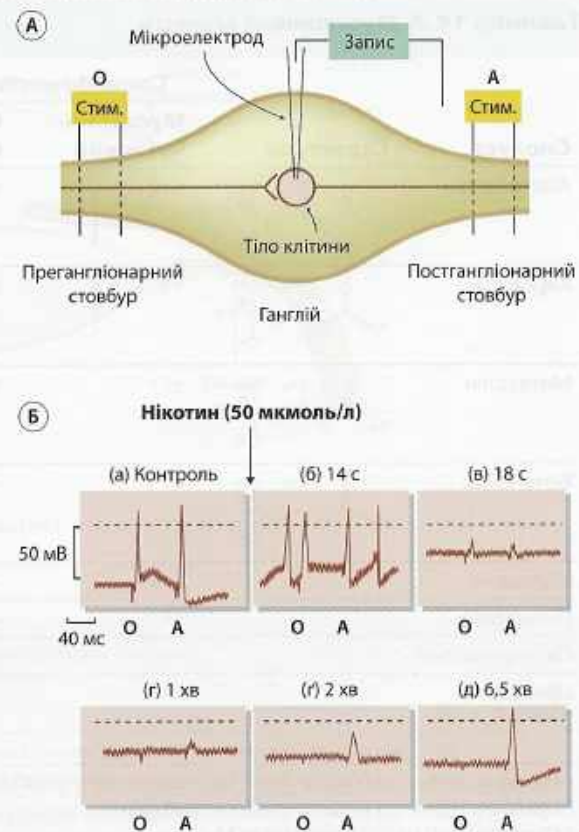


Рис. 14.4 Блокування деполяризації гангліонарної передачі нікотиним. **А.** Система, яка використовується для внутрішньоклітинної реєстрації симпатичного ганглія жаби, де вказано розташування ортодромного (О) та антидромного (А) стимульованих (стим.) електродів. Стимуляція в точці О збуджує клітину через холінергічний синапс, тоді як стимуляція в точці А збуджує її за рахунок електричного поширення потенціалу дії. **Б.** Вплив нікотину. (а) Записи контролю. Мембранний потенціал становить -55 мВ (пунктирна лінія = 0 мВ), і клітина реагує як на О, так і на А. (б) Незабаром після додавання нікотину клітина стає злегка деполяризованою та спонтанно активною, але все ще реагує на О і А. (в та г) Клітина далі деполяризується до -25 мВ і виробляє тільки частково пригнічений потенціал дії. Той факт, що клітина не реагує на А, свідчить, що вона електрично незбудлива. (г та д) За постійної наявності нікотину клітина реполяризується та відновлює свою чутливість до А, але вона все ще не реагує на О, оскільки ACh-рецептори десенсибілізовані нікотиним. (За мат.: Ginsborg, B.L., Guerrero, S., 1964; J. Physiol. 172, 189)

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА МУСКАРИНЧУТЛИВІ РЕЦЕПТОРИ

МУСКАРИНОВІ АГОНІСТИ

Зв'язок структура-активність

Мускаринові агоністи, як групу, часто називають *парасимпатоміметиками*, тому що основні ефекти, які вони продукують в організмі інтактної тварини, нагадують ефекти парасимпатичної стимуляції. Структуру ACh і споріднених ефірів холіну наведено в табл. 14.3. Вони є агоністами як mAChR, так і nAChR, але більш ефективно

Таблиця 14.3 Мускаринові агоністи

Сполука	Структура	Специфічність рецептора			Клінічне застосування
		Мускарин-чутливий	Нікотин-чутливий	Гідроліз холінестеразою	
Ацетилхолін		+++	+++	+++	Немає
Карбахол		++	+++	-	Немає
Метахолін		+++	+	++	Немає
Бетанехол		+++	-	-	Лікування гіпотонії сечового міхура та травного тракту ^a
Мускарин		+++	-	-	Немає ^b
Пілокарпін		++	-	-	Глаукома
Оксотреморин		++	-	-	Немає
Цевімелін		+++ ^c	-	-	Синдром Шегрена (для збільшення секреції слини та сліз)

^a Важливо переконатися в тому, що немає обструкції шийки сечового міхура.

^b Причина одного з видів отруєння грибами.

^c Селективний щодо рецепторів M₃

діють на mAChR (див. рис. 14.1). Бетанехол, пілокарпін і цевімелін є основними препаратами, застосовуваними у клінічній практиці.

Ключові особливості молекули ACh, важливі для її активності, – це четвертинна амонієва група, яка несе позитивний заряд, і ефірна група, що несе частково негативний заряд і піддається швидкому гідролізу холінестеразою. Варіанти структури ефіру холіну (див. табл. 14.3) впливають на зниження чутливості сполуки до гідролізу холінестеразою та зміну відносної активності щодо mAChR і nAChR.

Карбахол і метахолін повільніше гідролізуються ферментами холінестерази, ніж ACh. Вони використовуються як експериментальні засоби. Бетанехол, який є гібридом цих двох молекул, стійкий до гідролізу та селективний щодо mAChR, іноді використовується у клінічній практиці (див. блок щодо застосування в клінічній практиці, с. 218). Пілокарпін є частковим агоністом і виявляє деяку селективність у стимуляції секреції потових, слинних, слізозових і бронхіальних залоз, а також у скороченні гладких м'язів райдужки (див. нижче) зі слабкою дією на гладкі м'язи травного тракту та серце.

Ефекти дії мускаринових агоністів

Основні види дії мускаринових агоністів легко зрозуміти на прикладі парасимпатичної нервової системи.

Серцево-судинні ефекти. До них належать уповільнення серцевої діяльності та зниження серцевого викиду через зменшення частоти серцевих скорочень і сили скорочення передсердь (шлуночки мають лише незначну парасимпатичну іннервацію та низьку чутливість до мускаринових агоністів). Також відбувається генералізоване розширення судин (опосередковане оксидом азоту, NO; див. розд. 21), що в поєднанні зі зниженим серцевим викидом спричиняє різке падіння артеріального тиску (див. рис. 14.1). Парасимпатична регуляція роботи серця розглядається в розд. 22 (див. рис. 22.7).

Гладкі м'язи. Зазвичай скорочення гладких м'язів відбувається внаслідок прямої реакції на мускаринові агоністи, на відміну від їх непрямого впливу через NO на гладкі м'язи судин. Збільшується перистальтична активність травного тракту, внаслідок чого можуть виникати коліки, також скорочуються сечовий міхур і гладкі м'язи бронхів.

Пітливість, слюзотеча, слиновиділення та бронхіальний секрет. Мускаринові агоністи стимулюють екзокринні залози. Комбінований вплив бронхіального секрету та звуження може заважати диханню. Метахолін використовують як інгаляційний провокаційний агент при дослідженні чутливості дихальних шляхів.

Вплив на очі. Ефекти очних препаратів, які діють на мускаринові рецептори, є клініч-

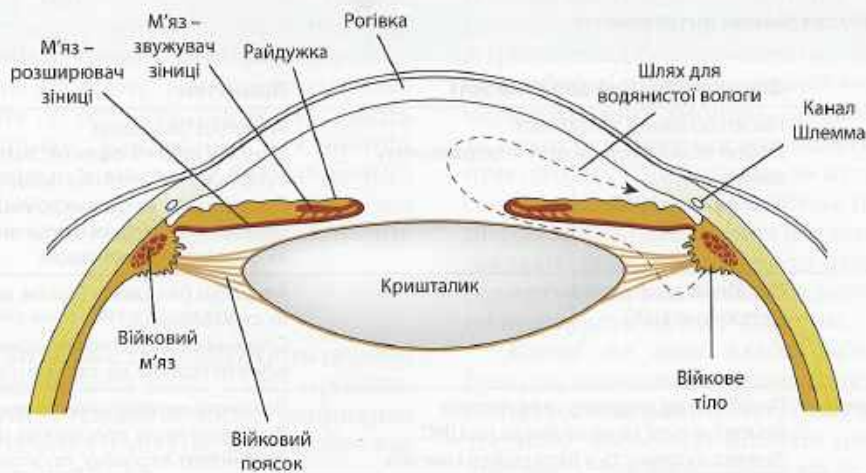


Рис. 14.5 Передня камера ока: показано шлях секреції та відтоку водянистої вологи

Таблиця 14.4 Лікарські засоби, що знижують внутрішньоочний тиск

Препарат ^a	Механізм	Примітки	Див. розділ
Тимолол, картеолол	Антагоніст β-адренорецепторів	Приймається у вигляді очних крапель, але може спричинити системні побічні ефекти: брадикардію, бронхоспазм	15
Ацетазоламід, дорзоламід	Інгібітор карбоангідрази	Ацетазоламід призначають системно Побічні ефекти включають діурез, втрату апетиту, поколювання, нейтропенію Дорзоламід застосовують у вигляді очних крапель Побічні ефекти включають гіркоту в роті та відчуття печіння	30
Клонідин, апраклонідин	Агоніст α ₂ -адрено- рецепторів	Застосовують у вигляді очних крапель	15
Латанопрост	Аналог простагландину	Може змінити пігментацію райдужки	18
Пілокарпін	Мускариновий агоніст	Застосовують у вигляді очних крапель	Цей розділ
Екотіопат	Антихолінергастеразний препарат	Застосовують у вигляді очних крапель Може спричинити м'язовий спазм і системні ефекти	Цей розділ

^a Жирним шрифтом виділені найважливіші засоби

но важливими. Парасимпатична іннервація ока включає нерви, що іннервують м'яз – звужувач зіниці, розташований по колу райдужки, та війковий м'яз, який регулює кривину кришталика (рис. 14.5). Скорочення війкового м'яза у відповідь на активацію mAChR тягне війкове тіло вперед і всередину, таким чином послаблюючи натяг війкового пояса, що дає змогу кришталику більше округлитися та зменшує його фокусну відстань. Отже, цей парасимпатичний рефлекс необхідний для акомодатії ока до бачення на коротку відстань. Звужувач зіниці важливий не тільки для її регулювання у відповідь на зміну інтенсивності освітлення, але й для регулювання внутрішньоочного тиску. Водяниста волога повільно та безперервно секретується клітинами епітелію, що покривають війкове тіло, і стікає в канал Шлемма (див. рис. 14.5), роз-

ташований навколо ока близько до зовнішнього краю райдужки. Внутрішньоочний тиск на 10–15 мм рт. ст. вищий за атмосферний, внаслідок чого відбувається незначне розширення ока. Надмірно підвищений внутрішньоочний тиск (який призводить до патологічного стану глаукоми) завдає шкоди очам та є однією з найпоширеніших причин сліпоти, яким можна запобігти. При гострій глаукомі дренаж водянистої вологи утруднюється, коли зіниця розширена, оскільки складки райдужки перекривають дренажний кут, що спричиняє підвищення внутрішньоочного тиску. Активація м'яза – звужувача зіниць мускариновими агоністами в цих умовах знижує внутрішньоочний тиск, тоді як у здорової людини це мало на нього впливає. Лікарські засоби, що застосовуються для лікування глаукоми, наведено в табл. 14.4.

Таблиця 14.5 Мускаринові антагоністи*

Сполука	Фармакологічні властивості	Примітки
Атропін	Неселективний антагоніст Добре всмоктується при пероральному вживанні Стимулятор ЦНС	Алкалоїд беладони Основні побічні ефекти: затримка сечі, сухість у роті, нечіткість зору Дицикловерин (дицикломін) аналогічний і використовується в основному як спазмолітичний засіб
Гіосцин	Подібний до атропіну Депресант ЦНС	Алкалоїд беладони (також відомий як скополамін) Спричиняє седативний ефект; інші побічні ефекти подібні до таких атропіну
Гіосцину бутилбромід	Подібний до атропіну, але погано всмоктується та не впливає на ЦНС Значна активність у блокуванні гангліїв	Похідний четвертинного амонію До аналогічних препаратів належать метонітрат атропіну, пропантелін
Тіотропій	Аналогічний метонітрату атропіну Не пригнічує мукоциліарний кліренс з бронхів	Сполука четвертинного амонію Подібний до іпратропію
Тропікамід	Подібний до атропіну Може підвищувати внутрішньоочний тиск	–
Циклопентолат	Подібний до тропікаміду	–
Даріфенацин	Селективний щодо рецепторів M ₃	Використовується для лікування нестабільного сечового міхура та пов'язаного з ним нетримання сечі. Зумовлює менше побічних ефектів, ніж неселективні мускаринові антагоністи

До інших неселективних мускаринових антагоністів, що застосовуються в клінічній практиці, з дуже схожою дією та побічними ефектами, належать оксипутинін, толтеродин, фезотеродин, соліфенацин і тропіум – приклад розробки фармацевтичними компаніями терапевтичних аналогів.

* Хімічні структури див.: Southan et al., 2016.

ЦНС – центральна нервова система

На додаток до цих периферійних ефектів мускаринові агоністи, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр, спричиняють помітний центральний вплив, активуючи мускаринчутливі (в основному M₁) рецептори у головному мозку, зокрема тремор, гіпотермію та підвищену рухову активність (див. також розд. 41, у якому описано ефекти інгібіторів холінестерази, що виявляються в поліпшенні когнітивних функцій при хворобі Альцгеймера).

Застосування у клінічній практиці

Наразі є декілька важливих видів застосування мускаринових агоністів (хоча все ще є надія, що нові, більш селективні засоби можуть виявитися ефективними при різних розладах ЦНС). Особливості застосування у сучасній клінічній практиці стисло викладено у відповідному блоці.

МУСКАРИНОВІ АНТАГОНІСТИ

Антагоністи mAChR (парасимпатолітичні засоби; табл. 14.5) – конкурентні антагоністи, хімічні структури яких зазвичай містять ефірні та основні групи в тому ж співвідношенні, що й ACh, але вони мають об'ємну ароматичну групу замість ацетильної групи. Дві речовини, які трапляються в природі, атропін і гіосцин (також відомий як скополамін), являють собою алкало-

Застосування мускаринових агоністів і споріднених засобів у клінічній практиці

- Очні краплі з **пілокарпіном** спричиняють звуження зіниць (міоз) і використовуються для лікування глаукоми (підвищеного тиску в оці).
- **Пілокарпін** або **цевізелін**, селективний агоніст M₃, можна використовувати для збільшення слиновиділення та секреції сліз у пацієнтів із сухістю в роті або сухими очима (наприклад, після опромінення або у пацієнтів з аутоімунним ураженням слинних або слюзових залоз, як при синдромі Шегрена).
- **Бетанехол** або **дистигмін** (інгібітор холінестерази) як стимулювальні проносні засоби або для стимуляції спорожнення сечового міхура зараз рідко використовуються.

їди, виявлені в рослинах з родини пасльонових. Беладона звичайна (*Atropa belladonna*) містить в основному атропін, тоді як дурман звичайний (*Datura stramonium*) – переважно гіосцин. Це сполуки третинного амонію, які достатньо розчинні в ліпідах, щоб легко абсорбуватися з кишківника або кон'юнктивального мішка та, що важливо,

проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Аналоги, що містять групи четвертинного, а не третинного амонію, чинять периферійну дію, дуже схожу на дію атропіну, але через неможливість потрапляння до головного мозку не мають центрального впливу. Важливими в клінічній практиці прикладами є **гіосцину бутилбромід** і **пропантелін**. Інші мускаринові антагоністи, що застосовуються в клінічній практиці, описано нижче.

Ефекти мускаринових антагоністів

Усі мускаринові антагоністи продукують подібні периферійні ефекти, хоча деякі з них проявляють певний ступінь селективності, наприклад щодо серця або сечового міхура, що відображає гетерогенність серед mAChR.

Основні ефекти атропіну:

Пригнічення секреції. Слинні, слюзові, бронхіальні та потові залози пригнічуються дуже низькими дозами атропіну, що спричиняє неприємну сухість очей, у роті та шкіри. Шлункова секреція тільки незначною мірою знижується. Мукоциліарний кліренс у бронхах пригнічується, тому залишкові виділення мають тенденцію накопичуватися в легенях. В **іпратропію** цього ефекту немає.

Вплив на частоту серцевих скорочень. Атропін спричиняє тахікардію через блокаду серцевих mAChR. Тахікардія помірна, до 80–90 уд. за 1 хв у людини, оскільки атропін не впливає на симпатичну систему, а тільки пригнічує тонічний парасимпатичний тонус. Тахікардія найбільш виражена у молодих осіб, у яких тонус блукального нерва у стані спокою найвищий; у осіб похилого віку її часто немає. У дуже низьких дозах атропін спричиняє парадоксальну брадикардію, можливо, через центральну дію. Атропін не впливає на артеріальний тиск і реакцію серця на фізичні вправи.

Вплив на очі. При застосуванні атропіну зіниця розширюється (*мідріаз*) і перестає реагувати на світло. Розслаблення війкового м'яза зумовлює параліч акомодатції (*циклоплегію*), внаслідок чого погіршується бачення на близьку відстань. Може підвищитися внутрішньоочний тиск; хоча це неважливо для здорових людей, такий ефект становить небезпеку для пацієнтів, які страждають на закритокутову глаукому через порушення відтоку водянистої вологи в канал Шлемма (див. раніше). **Циклопентолат** і **тропікамід** – це мускаринові антагоністи, сполуки третинного амонію, розроблені для офтальмологічного застосування у вигляді очних крапель з метою полегшення фундоскопії (огляд очного дна за допомогою офтальмоскопа – ключовий момент при обстеженні ока).

Вплив на травний тракт. Моторика травного тракту пригнічується атропіном, хоча для розвитку цього ефекту необхідні більші дози, ніж для інших перерахованих ефектів, і він не є повним, оскільки для збереження нормальної функції

м'язово-кишкового сплетення важливі збуджувальні медіатори, відмінні від ACh (див. розд. 13). Атропіноподібні препарати, зокрема **гіосцину бутилбромід** (мускариновий антагоніст, сполука четвертинного амонію), знімають спазм кишок та використовуються для полегшення симптомів при патологічних станах, за яких спостерігається спазм травного тракту, а також при його візуалізації для підвищення рівня деталізації. **Пірензепін**, завдяки своїй селективності щодо рецепторів M₁, пригнічує секрецію шлункового соку в дозах, які не впливають на інші системи.

Вплив на інші гладкі м'язи. Гладкі м'язи бронхів, жовчних і сечових шляхів розслабляються під дією атропіну. Атропін запобігає рефлекторному звуженню бронхів (наприклад під час анестезії), але не впливає на їх звуження, зумовлене місцевими медіаторами, наприклад гістаміном і лейкотрієнами (наприклад при астмі; розд. 29). **Іпратропій** і **тіотропій**, мускаринові антагоністи, препарати четвертинного амонію, вводяться шляхом інгаляції як бронходилататори (розд. 29). Гладкі м'язи жовчних і сечових шляхів у здорових людей зазнають лише незначного впливу, ймовірно, тому, що в цих органах важливу роль відіграють медіатори, відмінні від ACh (див. розд. 13); проте атропін і аналогічні препарати зазвичай спричиняють затримку сечі у чоловіків похилого віку зі збільшеною передміхуровою залозою. **Оксибутинін**, **толтеродин** і **даріфенацин** (M₃-селективні) діють на сечовий міхур, пригнічуючи сечовипускання, та використовуються для лікування гіперактивного сечового міхура. Вони спричиняють небажані ефекти, типові для мускаринових антагоністів, зокрема сухість у роті, закріп і нечіткість зору, але їх вплив не такий сильний, як менш селективних засобів.

Вплив на ЦНС. Атропін чинить переважно збудливу дію на ЦНС. У низьких дозах спричиняє легке занепокоєння; вищі дози призводять до збудження та дезорієнтації. Виражене збудження та дратівливість унаслідок отруєння атропіном у маленьких дітей, які їдять ягоди беладони, зумовлюють гіперактивність та значне підвищення температури тіла, що посилюється блокуванням потовиділення. Ці центральні ефекти є результатом блокування mAChR у головному мозку та менш виражені або відсутні при використанні препаратів четвертинного амонію, зокрема **гіосцину бутилброміду**, **пропантеліну**, **іпратропію** та **тіотропію**, проникнення яких через гематоенцефалічний бар'єр обмежене. Центральним ефектам мускаринових антагоністів протистоять антихолінестеразні препарати, наприклад **фізостигмін**, які використовуються для лікування отруєння атропіном. Гіосцин у низьких дозах спричиняє виражений седативний ефект, але у високих дозах зумовлює ефекти, аналогічні дії атропіну. Гіосцин додатково чинить центральну протибловотну дію та використовується для запобігання морській хворобі. Антагоністи

мускаринчутливих рецепторів також впливають на екстрапірамідну систему, зменшуючи мимовільні рухи та ригідність пацієнтів із хворобою Паркінсона (розд. 41) і протидіючи екстрапірамідним побічним ефектам багатьох антипсихотичних засобів (розд. 47).

Застосування у клінічній практиці

Основні напрямки застосування антагоністів мускаринчутливих рецепторів стисло викладено у відповідному текстовому блоці (с. 221).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВЕГЕТАТИВНІ ГАНГЛІЇ

СТИМУЛЯТОРИ ГАНГЛІЇВ

Більшість агоністів nAChR діють або на нейрональні (гангліонарні та розташовані в ЦНС) nAChR, або на рецептори поперечнопосмугованих м'язів (кінцева пластинка рухового нерва), але не на обидва, за винятком нікотину і ACh (табл. 14.6).

Нікотин і лобелін – це третинні аміни, що містяться в листі тютюну та траві лобелії відповідно. Нікотин як фармакологічний засіб має давню історію використання, оскільки він був тією речовиною на кінчику пензля Ленглі, яка спричинила стимуляцію м'язових волокон при нанесенні на ділянку кінцевої пластинки, що дало йому змогу в 1905 р. передбачити існування «сприйнятливої речовини» на поверхні волокон (розд. 13). **Епібатидин**, що міститься у шкірі отруйних жаб, є сильнодійним агоністом нікотину, селективним щодо гангліонарних рецепторів і рецепторів ЦНС. Несподівано було виявлено, що він є сильним анальгетиком (див. розд. 43), хоча побічні ефекти на вегетативну нервову систему виключили його клінічне застосування. **Варениклін**, синтетичний агоніст, відносно селективний щодо рецепторів ЦНС, використовується (як і сам нікотин) для лікування нікотинової залежності (розд. 50). В іншому випадку ці препарати застосовуються тільки як експериментальні.

Вони спричиняють складні периферійні реакції, пов'язані з генералізованою стимуляцією вегетативних гангліїв. Вплив нікотину на травний тракт і потові залози відомий курцям-новачкам (див. розд. 50), хоча його недостатньо, щоб діяти як ефективний стримувальний фактор.

ГАНГЛІОБЛОКАТОРИ

Гангліоблокатори використовуються експериментально для вивчення вегетативної функції, але їх застосування в клінічній практиці застаріло. Блокування ганглія може відбуватися кількома способами:

- Шляхом перешкоджання вивільненню ACh, наприклад, у нервово-м'язовому з'єднанні (розд. 13).
- Шляхом тривалої деполяризації. Нікотин (див. рис. 14.4) може таким чином блокувати ганглії після початкової стимуляції, як і сам

Лікарські засоби, що діють на мускаринчутливі рецептори



Мускаринові агоністи

- Важливі препарати: **ацетилхолін, карбахол, метахолін, мускарин і пілокарпін**. Вони різняться мускариновою/нікотиновою селективністю та чутливістю до холінестерази.
- Основні ефекти: брадикардія та розширення судин (ендотелій-залежне), що спричиняють зниження артеріального тиску; скорочення гладких м'язів внутрішніх органів (кишки, сечовий міхур, бронхи тощо); екзокринні виділення (наприклад слиновиділення); звуження зіниці та скорочення війкового м'яза, внаслідок чого знижується внутрішньоочний тиск.
- В основному застосовуються для лікування глаукоми (особливо **пілокарпін**).
- Більшість агоністів, що застосовуються наразі в терапевтичних цілях, мають низьку селективність до підтипів рецепторів; **цевімелін**, селективний агоніст M₃, є винятком.
- Позитивні алостеричні модулятори відкривають перспективи для розробки більш селективних лікарських засобів.

Мускаринові антагоністи

- Основні препарати: **атропін, гіосцину бутилбромід, іпратропій, тіотропій і пірензепін**.
- Основні ефекти: пригнічення секреції; тахікардія, розширення зіниці і параліч акомодациї; розслаблення гладких м'язів (кишки, бронхи, жовчні шляхи, сечовий міхур); пригнічення секреції шлункового соку (особливо **пірензепін**); вплив на центральну нервову систему (в основному збуджувальний при застосуванні **атропіну**; супресивний, включно з амнезією, при вживанні **гіосцину**), включно з протипаркінсонічним ефектом.

ACh, якщо відбувається гальмування холінестерази, яке подовжує дію ACh на постсинаптичну мембрану.

- Перешкоджання постсинаптичній дії ACh шляхом блокування нейрональних nAChR або пов'язаних іонних каналів.

▼ У середині минулого століття Патон і Займіс (Paton і Zaimis) досліджували серію лінійних біс-четвертинних сполук. Сполуки з п'ятьма або шістьма атомами вуглецю (**тексаметоній** клінічно застарілий, але відомий як перший ефективний гіпотензивний препарат) у метиленовому ланцюзі, що зв'язує дві четвертинні групи, утворюють гангліонарний блок³.

³ З огляду на їх структурну подібність до ACh, спочатку передбачалося, що ці сполуки конкурують з ACh за його сайт зв'язування. Однак тепер відомо, що вони діють, в основному блокуючи іонний канал, а не сам рецептор.

Застосування мускаринових антагоністів у клінічній практиці



Серцево-судинна система

- Лікування синусової брадикардії (зокрема після інфаркту міокарда; див. розд. 22): наприклад **атропін**.

Офтальмологія

- Для розширення зіниці: наприклад, очні краплі з **тропікамідом** або **циклопентолом**.

Неврологія

- Профілактика морської хвороби: наприклад **гіосцин**.
- При паркінсонізмі (див. розд. 41), особливо для протидії руховим розладам, спричиненим антипсихотичними препаратами (див. розд. 47): наприклад, **бензгексол**, **бензтропін**.

Дихальна система

- Астма та хронічна обструктивна хвороба легень (див. розд. 29): **іпратропій** або **тіотропій** у вигляді розчину для інгаляцій.

Паліативна допомога

- Кишкові коліки та підвищене слиновиділення / секреція дихальних шляхів: **гіосцин** або **глікопіроній**.

Премедикація перед наркозом

- Для підсушування секрету: наприклад, **атропін**, **гіосцин**. (Сучасні засоби для наркозу відносно неподразливі, див. розд. 42, тому це менш важливо, ніж у минулому.)

Травна система

- Для полегшення ендоскопії та рентгенологічного дослідження травного тракту за рахунок розслаблення його гладких м'язів (спазмолітична дія; див. розд. 31): наприклад **гіосцину бутилбромід**.
- Як спазмолітичний засіб при синдромі подразненої кишки або дивертикульозі товстої кишки: наприклад **дицикловерин (дицикломін)**.

Сечовивідні шляхи

- Для полегшення симптомів гіперактивного сечового міхура: наприклад, **оксибутинін**, **толтеродин**, **даріфенацин**.

Таблиця 14.6 Агоністи та антагоністи нікотинчутливих рецепторів

Лікарський засіб	Основний сайт	Тип дії	Примітки
Агоністи			
Нікотин	Вегетативні ганглії ЦНС	Стимуляція, потім блокування Стимуляція	Див. розд. 50
Лобелін	Вегетативні ганглії Закінчення сенсорних нервів	Стимуляція Стимуляція	–
Епібатидин	Вегетативні ганглії ЦНС	Стимуляція	Ізольований зі шкіри жаби Дуже сильний Немає застосування у клінічній практиці
Варениклін	ЦНС Вегетативні ганглії	Стимуляція	Використовується при нікотиновій залежності (див. розд. 50)
Суксаметоній	Нервово-м'язове з'єднання	Блокування деполяризації	Клінічно використовується як міорелаксant
Декаметоній	Нервово-м'язове з'єднання	Блокування деполяризації	Немає застосування у клінічній практиці
Антагоністи			
Гексаметоній	Вегетативні ганглії	Блокування передачі	Немає застосування у клінічній практиці
Триметафан	Вегетативні ганглії	Блокування передачі	Зниження артеріального тиску в хірургії (використовується рідко)
Тубокурарин	Нервово-м'язове з'єднання	Блокування передачі	Нині рідко використовується
Панкуроній Атракурій Векуроній	Нервово-м'язове з'єднання	Блокування передачі	Широко використовуються як міорелаксанти при анестезії

ЦНС – центральна нервова система

Ефекти гангліоблокаторів

Ефекти гангліоблокаторів різноманітні, оскільки обидва відділи вегетативної нервової системи блокуються рівною мірою. Найкраще ці ефекти охарактеризував Патон у своєму описі «людини під впливом гексаметонію»:

▼ У неї рожевий колір обличчя, за винятком тих випадків, коли вона довгий час стояла в черзі, тоді вона може збліднути та втратити свідомість. При рукостисканні її рука тепла й суха. Це безтурботний і розкутий товариш; наприклад, може сміятися, але не може плакати, тому що сльози не можуть з'явитися. Вона найнепрстойніша історія не змусить її почервоніти, а найнеприємніші обставини не додадуть їй блідості. Її коміри та шкарпетки залишаються дуже чистими та свіжими. Вона носить корсет і може, якщо ви зустрінетеся з нею, бути досить метушливою (корсет для стиснення вісцерального судинного басейну, метушливість, щоб підтримувати венозне повернення від ніг). Вона не любить багато говорити, поки не зможе зволожити чимось сухий рот і горло. Вона далекозора і легко засліплюється яскравим світлом. Почервоніння її очних яблук може свідчити про шкідливі звички, і насправді в неї досить слабкі розумові здібності. Але ця людина завжди поводить себе як джентльмен, ніколи не відригує та не гикає. Вона часто застуджується і тепло одягається. Але вона має гарне здоров'я; у неї немає обморожень і хвороб сучасної цивілізації, артеріальної гіпертензії та виразкової хвороби. Вона худне, тому що в неї помірний апетит; вона ніколи не відчуває голоду, та її шлунок ніколи не бурчить. У неї досить сильні закрепи, тому вона споживає багато вазелінового масла. У міру того як настає старість, вона буде страждати від затримки сечі та імпотенції, але частота, поспішність і странгурія (тобто сильне хворобливе відчуття потреби в сечовипусканні в поєднанні з неможливістю це зробити) не будуть її турбувати. Невідомо, як вона закінчить свої дні, але, можливо, якщо вона не буде обережною, якщо їстиме все менше й менше та ставатиме все холоднішою і холоднішою, то впаде в безсимптомну гіпоглікемічну кому й помре, як передбачалося для Всесвіту, свого роду ентропійною смертю. (За мат.: Paton, W.D.M., 1954. The principles of ganglion block. Lectures on the Scientific Basis of Medicine, Vol. 2.)

На практиці основним ефектом є помітне зниження артеріального тиску внаслідок блокади симпатичних гангліїв, яка зумовлює розширення артерій і блокування серцево-судинних рефлексів. Знижується веноконстрикція, яка зазвичай виникає, коли пацієнт встає, та запобігає зниженню центрального венозного тиску й серцевому викиду. Таким чином, стояння спричиняє раптове зниження артеріального тиску (*постуральна гіпотензія*), що може викликати непритомність. Розширення судин скелетних м'язів, що виникає під час виконання фізичних вправ, зазвичай супроводжується звуженням судин в іншому місці (наприклад у вісцеральній ділянці), спричиненим симпатичною активністю. Блокатори гангліїв перешкоджають цій адаптації, тому загальний периферійний опір знижується, внаслідок чого розвивається артеріальна гіпотензія після тренування.

ПРЕПАРАТИ, ЩО БЛОКУЮТЬ НЕРВОВО-М'ЯЗОВУ ПЕРЕДАЧУ

Лікарські засоби можуть блокувати нервово-м'язову передачу або пресинаптично, пригнічуючи синтез чи вивільнення АСh, або діючи постсинаптично.

Блокування нервово-м'язової передачі – важливе доповнення до загальної анестезії (розд. 42). Усі препарати, що використовуються для цієї мети, діють постсинаптично, або а) блокуючи рецептори АСh (або в деяких випадках іонний канал), або б) активуючи рецептори АСh і тим самим спричиняючи стійку деполяризацію кінцевої пластинки рухового нерва. **Суксаметоній** (див. с. 225–226) – єдиний деполяризуючий блокатор, що застосовується в клінічній практиці, у той час як усі інші лікарські засоби, які використовуються в клінічній практиці, є *недеполяризуючими*.

НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЧІ БЛОКУВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

У 1856 р. Клод Бернар (Claude Bernard) у відомому експерименті показав, що кураре зумовлює параліч, блокуючи нервово-м'язову передачу, а не усуваючи нервову провідність чи скоротливу здатність м'язів. Кураре являє собою суміш

Препарати, що діють на вегетативні ганглії

Лікарські засоби, що стимулюють ганглії

- Включають **нікотин**, **диметилфенілпіперазин (DMPP)**.
- Стимулюються як симпатичні, так і парасимпатичні ганглії, тому ефекти складні, включно з тахікардією та підвищенням артеріального тиску; різний вплив на моторику травного тракту та секрецію; посилення бронхіальної секреції, секреції слини та поту. Додаткові ефекти виникають у результаті стимуляції інших нейрональних структур, включно із сенсорними та норадренергічними нервовими закінченнями.
- Стимуляція гангліїв може супроводжуватися подальшим блокуванням деполяризації.
- **Нікотин** також має важливий вплив на центральну нервову систему.
- Терапевтичне використання обмежується лише сприянням при відмові від куріння (**нікотин**, **варениклін**).

Гангліоблокатори

- Включають **гексаметоній**, **тубокурарин** (також **нікотин**; див. с. 220).
- Блокуються всі вегетативні та ентеральні ганглії. Основні ефекти: артеріальна гіпотензія та втрата серцево-судинних рефлексів, пригнічення секреції, параліч травного тракту, порушення сечовипускання.
- Клінічно застарілі (історично: перші терапевтичні препарати для лікування артеріальної гіпертензії).

Таблиця 14.7 Характеристики лікарських засобів, що блокують нерво-м'язову передачу*

Лікарський засіб	Швидкість початку	Тривалість дії	Основні побічні ефекти	Примітки
Тубокурарин	Повільна (> 5 хв)	Тривала (1–2 год)	Артеріальна гіпотензія (блокування гангліїв плюс вивільнення гістаміну) Бронхоспазм (вивільнення гістаміну)	Рослинний алкалоїд, нині використовується рідко Алкуроній – напівсинтетичний похідний засіб із аналогічними властивостями, але з меншою кількістю побічних ефектів
Панкуроній	Проміжна (2–3 хв)	Тривала (1–2 год)	Легка тахікардія Артеріальна гіпертензія	Перша сполука на основі стероїдів Має меншу кількість побічних ефектів, ніж тубокурарин Широко використовуваний Піпекуроній має аналогічні характеристики
Векуроній	Проміжна	Проміжна (30–40 хв)	Незначна кількість побічних ефектів	Широко використовуваний Іноді спричиняє тривалий параліч, ймовірно, через активний метаболіт Рокуроній має аналогічні характеристики, з швидшим початком
Атракурій	Проміжна	Проміжна (< 30 хв)	Транзиторна артеріальна гіпотензія (вивільнення гістаміну)	Незвичайний механізм виведення (спонтанна неферментативна хімічна деградація в плазмі); деградація сповільнюється ацидозом Широко використовуваний Доксакурій є хімічно подібним, але стабільним у плазмі, що забезпечує тривалий термін дії Цисатракурій – чистий активний ізомерний компонент атракурію, більш сильний, але з меншим показником вивільнення гістаміну
Мівакурій	Висока (~ 2 хв)	Короткочасна (~ 15 хв)	Транзиторна артеріальна гіпотензія (вивільнення гістаміну)	За хімічним складом аналогічний атракурію, але швидко інактивується холінестеразою плазми (тому довше діє у пацієнтів із захворюванням печінки або з генетичною недостатністю холінестерази; див. с. 225 і розд. 12)
Суксаметоній	Висока	Короткочасна (~ 10 хв)	Брадикардія (ефект мускаринового агоніста) Порушення серцевого ритму (підвищена концентрація K ⁺ у плазмі – унікати у пацієнтів з опіками або тяжкими травмами) Підвищений внутрішньочеревний тиск (дія агоністів нікотину на екстраокулярні м'язи) Післяопераційний м'язовий біль	Діє шляхом деполіризації кінцевої пластинки (ефект агоніста нікотину) – єдиний препарат цього типу, який все ще використовується Паралічу передують транзиторні м'язові фасцикуляції Коротка тривалість дії через гідроліз холінестеразою плазми (продовжена дія у пацієнтів із захворюванням печінки або генетичним дефіцитом холінестерази плазми) Використовується для нетривалих процедур (наприклад, інтубації трахеї, електросудомної шоквої терапії) Рокуроній має однакову швидкість початку та відновлення, з меншою кількістю небажаних ефектів

* Хімічні структури див.: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G., Goodman-Gilman A. et al., 2001. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. McGraw-Hill, New York.

природних алкалоїдів, що містяться в різних південноамериканських рослинах, і використовується індіанцями Південної Америки як отрута для стріл. Найважливішим компонентом є **тубокурарин**, який зараз рідко застосовується в клінічній медицині, його замінюють синтетичні препарати з поліпшеними властивостями. Найважливішими з них є **панкуроній**, **векуро-**

ній, **цисатракурій** і **мівакурій** (табл. 14.7), які різняться в основному тривалістю дії. Усі ці речовини являють собою сполуки четвертинного амонію, тому погано всмоктуються⁴ (їх вводять внутрішньовенно) та зазвичай ефективно ви-

⁴ Тому можна їсти тварин, убитих стрілами з нанесеним на наконечники кураре.

водяться нирками. Вони не проникають через плаценту, що важливо у зв'язку з їхнім використанням в акушерській практиці для анестезії.

Механізм дії

Недеполяризуючі блокувальні препарати діють як конкурентні антагоністи (див. розд. 2) на рецептори ACh кінцевої пластинки.

▼ Кількість ACh, що вивільняється внаслідок нервового імпульсу, зазвичай у кілька разів перевищує ту, яка необхідна для виникнення потенціалу дії в м'язовому волокні. Отже, необхідно заблокувати 70–80 % сайтів рецепторів для того, щоб передача насправді не відбулася. У будь-якому окремому м'язовому волокні передача відбувається за принципом «все або нічого», тому градація ступеня блокування відображає різну частку м'язових волокон, які не реагують. У цій ситуації, коли амплітуда ерр у всіх волокнах близька до порогової (в одних – трохи вища, в інших – трохи нижча), незначні зміни кількості вивільненого медіатора або швидкості його руйнування будуть мати істотний вплив на частку волокон, які скорочуються, тому ступінь блокування може варіюватися залежно від різних фізіологічних умов (наприклад, частоти стимуляції, температури та активності холінестерази), які в іншому випадку мало впливають на ефективність передачі.

Недеполяризуючі блокувальні препарати також блокують допоміжні пресинаптичні ауторецептори, а отже, пригнічують вивільнення ACh під час повторюваної стимуляції рухового нерва, що спричиняє виникнення феномену «тетанічного загасання», використовуваного анестезіологами для моніторингу післяопераційного відновлення нервово-м'язової передачі.

Ефекти недеполяризуючих блокувальних препаратів

Ефекти недеполяризуючих препаратів, які блокують нервово-м'язову передачу, в основному обумовлені руховим паралічем, хоча деякі з препаратів також спричиняють клінічно значущі вегетативні ефекти.

▼ Першими зазнають впливу зовнішні м'язи очного яблука (що спричиняє двоїння в очах; це нагадує міастенію гравіс унаслідок дії аутоантитіл, спрямованих проти nAChR; див. с. 232–233) і дрібні м'язи обличчя, кінцівок та глотки (що ускладнює ковтання). Дихальні м'язи зазнають впливу в останню чергу та відновлюються першими. У ході експерименту в 1947 р., в якому героїчний доброволець перебував цілковито під дією кураре у свідомості під штучною вентиляцією, було зафіксовано розвиток цього спланованого паралічу та показано, що свідомість і усвідомлення болю були цілком нормальними, навіть коли параліч був повним⁵.

Побічні ефекти

Важливим побічним ефектом тубокурарину є зниження артеріального тиску через: а) блокування симпатичних гангліїв, б) вивільнення

⁵ Ризик того, що пацієнти прокинуться паралізованими під час операції та згодом згадають про це (усвідомлення під час анестезії), є серйозною проблемою.

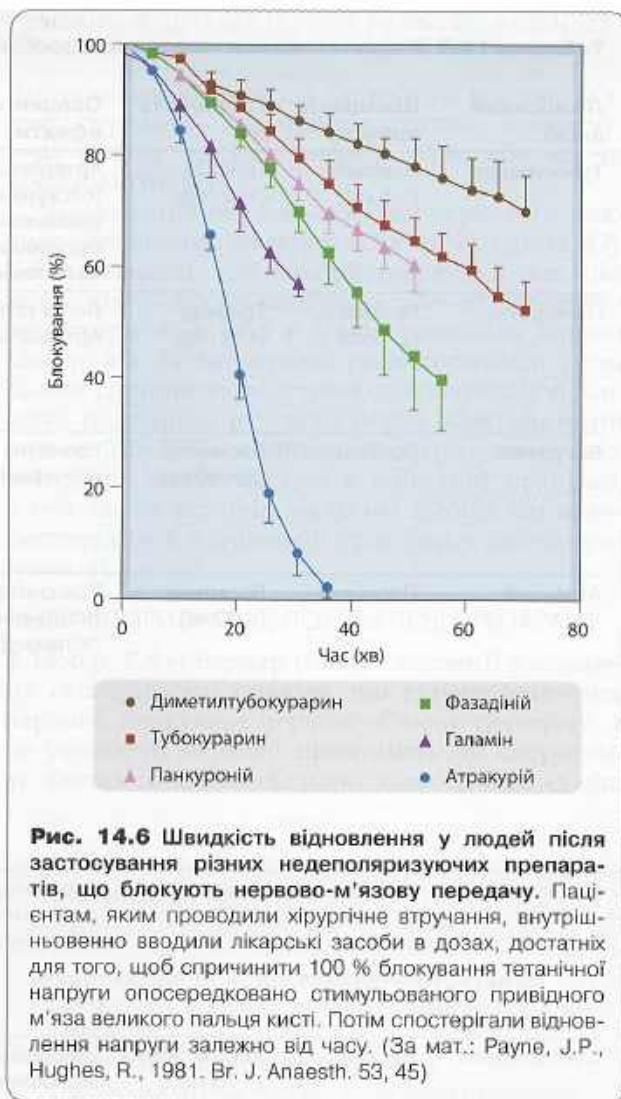


Рис. 14.6 Швидкість відновлення у людей після застосування різних недеполяризуючих препаратів, що блокують нервово-м'язову передачу. Пацієнтам, яким проводили хірургічне втручання, внутрішньовенно вводили лікарські засоби в дозах, достатніх для того, щоб спричинити 100 % блокування тетанічної напруги опосередковано стимульованого привідного м'яза великого пальця кисті. Потім спостерігали відновлення напруги залежно від часу. (За мат.: Раупе, J.P., Hughes, R., 1981. Br. J. Anaesth. 53, 45)

гістаміну з тучних клітин (див. розд. 18), що також може спричиняти бронхоспазм у чутливих людей.

Цей ефект не пов'язаний з nAChR, але часом спостерігається при застосуванні **атракурію** та **мівакурію** (а також деяких фармакологічно непов'язаних препаратів, зокрема морфіну; див. розд. 43). Інші недеполяризуючі блокувальні препарати не мають цих побічних ефектів.

Панкуроній також блокує mAChR, особливо в серці, спричиняючи тахікардію.

Фармакокінетичні аспекти

Препарати, що блокують нервово-м'язову передачу, вводяться внутрішньовенно. Вони різняться за швидкістю початку дії та відновлення (рис. 14.6 і табл. 14.7).

Більшість недеполяризуючих блокувальних препаратів метаболізуються в печінці або виводяться в незміненому вигляді із сечею, за винятком **атракурію**, який спонтанно гідролізується в плазмі, та **мівакурію**, який, як і **суксаметоній** (див. далі), гідролізується холінестеразою плазми. Тривалість їхньої дії варіює від 15 хв до

1–2 год (див. табл. 14.7), і до цього часу в пацієнта відновлюється достатньо сил, щоб кашляти та нормально дихати. Шлях виведення важливий, оскільки в багатьох пацієнтів, яким проводять анестезію, порушена функція нирок чи печінки, що може значною мірою посилювати або подовжити параліч.

Атракурій розроблено так, що він хімічно нестабільний при фізіологічному рН (розщеплення на два неактивні фрагменти шляхом розриву зв'язку в одному з четвертинних атомів азоту), але стабільний у разі зберігання при кислому рН. Він має коротку тривалість дії, на яку не впливає функція нирок або печінки. Однак через явну залежність розкладання від рН, його дія стає значно короткочаснішою при респіраторному алкалозі, спричиненому гіпервентиляцією.

Швидко післяопераційне відновлення м'язової сили важливе для мінімізації респіраторних ускладнень. Інгібітор холінестерази **неостигмін** (табл. 14.8) часто використовується для усунення дії недеполяризуючих препаратів у післяопераційному періоді. Одночасне застосування атропіну необхідне для запобігання небажаним парасимпатоміметичним ефектам.

▼ Антихолінестеразні препарати *долають* блокувальну дію недеполяризуючих препаратів, оскільки вивільняють АСh, захищений від гідролізу, може далі дифундувати в синаптичну щілину та, таким чином, досягати ширшої ділянки постсинаптичної мембрани. Отже, збільшуються шанси молекули АСh виявити незайнятий рецептор до того, як піддається гідролізу. Цей ефект дифузії здається більш важливим, ніж сама конкурентна взаємодія, оскільки малоімовірно, що помітна дисоціація антагоніста може відбутися за короткий час, протягом якого наявний АСh. Навпаки, на блокування деполіаризації не впливають антихолінестеразні препарати, воно навіть посилюється за рахунок збільшення деполіаризуючого ефекту ендogenous АСh.

Альтернативним підходом до усунення блокування нервово-м'язової передачі, спричиненого **рокуронієм** або **векуронієм**, є використання синтетичного циклодекстрину **сугамадексу**, макромолекули, яка селективно зв'яже стероїдні препарати, що блокують нервово-м'язову передачу, у вигляді неактивного комплексу в плазмі (Nicholson et al., 2007). Виводиться в незміненому вигляді із сечею. Сугамадекс швидко усуває блокування з невеликою кількістю побічних ефектів.

ДЕПОЛЯРИЗУЮЧІ БЛОКУВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Суксаметоній – єдиний деполіаризуючий препарат, який використовується у клінічній практиці. Є кілька відмінностей у характері нервово-м'язової блокади, спричиненої деполіаризуючими та недеполяризуючими механізмами:

- Фаскуляція, яка спостерігається при застосуванні суксаметонію (див. табл. 14.7) як початок паралічу, не виникає при використанні недеполяризуючих препаратів. Її тяжкість пов'язана з післяопераційним м'язовим болем після введення суксаметонію.

- *Тетанічне загасання* (див. раніше) відбувається при застосуванні недеполяризуючих блокувальних препаратів, але не при введенні суксаметонію, який не блокує пресинаптичні nAChR.

Побічні ефекти та ризики при застосуванні суксаметонію

Суксаметоній має кілька побічних ефектів (див. табл. 14.7), але як і раніше використовується для короткострокових процедур з огляду на швидке відновлення, яке настає після його внутрішньовенного введення.

Брадикардія. Її можна запобігти за допомогою атропіну завдяки прямій дії на мускаринчутливі рецептори.

Вивільнення калію. Збільшення проникності для катіонів кінцевих пластинок рухових нервів зрештою спричиняє втрату K^+ із м'язів і, таким чином, невелике підвищення концентрації K^+ у плазмі. Зазвичай це не має значення, але може стати проблемою після травм, опіків або травм, що зумовлюють денервацію м'язів (рис. 14.7). Денервація підвищує рівень K^+ у плазмі внаслідок дії суксаметонію, оскільки вона спричиняє поширення рецепторів АСh на ділянки м'язового волокна, віддалені від кінцевих пластинок (див. розд. 13), і таким чином набагато більша площа мембрани стає чутливою до суксаметонію. Гіперкаліємія, яка виникла внаслідок цього, може бути достатньою, щоб зумовити шлуночкову аритмію або зупинку серця.

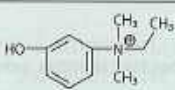
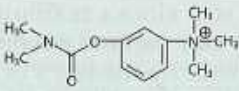
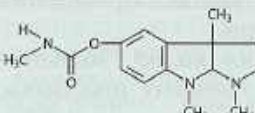
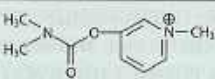
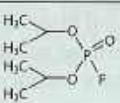
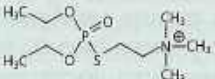
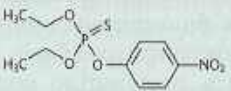
Підвищення внутрішньочного тиску. Особливість екстраокулярних м'язів полягає в тому, що вони містять популяцію волокон із nAChR, розподілених по всій їх довжині, а не локалізованих на кінцевих пластинках; вони реагують на суксаметоній стійкою контрактурою, чинячи тиск на очне яблуко.

Особливо важливо уникати цього при травматичному яблуку.

Тривалий параліч. Дія суксаметонію, що вводиться у вигляді внутрішньовенного болюса для досягнення розслаблення під час інтубації трахеї, зазвичай триває всього 2–6 хв, оскільки препарат гідролізується холінестеразою плазми. Дію цього ферменту подовжують різні чинники, що знижують його активність:

- Генетичні варіанти холінестерази плазми зі зниженою активністю (див. розд. 12). Важкий дефіцит, достатній для збільшення тривалості дії до 2 год або більше, трапляється приблизно в 1 з 3500 осіб. У рідкісних випадках фермент повністю відсутній і параліч триває багато годин. Для діагностики цієї проблеми у клінічній практиці використовують біохімічне дослідження активності ферменту в плазмі та його чутливості до інгібіторів; генотипування можливе, але поки недоцільне для рутинного скринінгу з метою запобігання проблемі.
- Антихолінестеразні препарати. Використання органофосфатів для лікування глаукоми (див. табл. 14.4) може пригнічувати холінестеразу

Таблиця 14.8 Антихолінестеразні препарати

Препарат	Структура	Тривалість дії	Основне місце дії	Примітки
Едрофоній		Коротка	NMJ	Використовується в основному для діагностики міастенії гравіс. Занадто короткочасна дія для терапевтичного використання.
Неостигмін		Середня	NMJ	Використовується внутрішньовенно для усунення конкурентного блокування нервово-м'язової передачі. Вживають перорально для лікування міастенії гравіс. Побічні ефекти з боку внутрішніх органів.
Фізостигмін		Середня	P	Використовується як очні краплі при лікуванні глаукоми.
Піридостигмін		Середня	NMJ	Вживають перорально для лікування міастенії гравіс. Краще всмоктується, ніж неостигмін, і має триваліший термін дії.
Дифлос		Довга	P	Високотоксичний органофосфат із дуже тривалою дією. Використовувався як очні краплі при лікуванні глаукоми.
Екотіопат		Довга	P	Використовується як очні краплі при лікуванні глаукоми. Тривалої дії; може спричиняти системні ефекти.
Паратіон		Довга	-	Перетворюється в активний метаболіт шляхом заміни сірки киснем. Використовується як інсектицид, але також спричиняє отруєння у людей.

Інші антихолінестеразні препарати, розроблені для лікування деменції, описані в розд. 41. NMJ – нервово-м'язове з'єднання; P – постгангліонарне парасимпатичне закінчення.

плазми та подовжувати дію суксаметонію. Субстрати холінестерази плазми (наприклад, **прокаїн, пропанідид**), що конкурують, також здатні спричиняти такий ефект.

- Новонароджені можуть мати низьку активність холінестерази плазми та зазнавати тривалого паралічу при лікуванні суксаметонієм.

Злоякісна гіперпірексія. Це рідкісне спадкове захворювання, спричинене мутацією каналу вивільнення Ca^{2+} саркоплазматичного ретикулу (ріанодиновий рецептор, див. розд. 4), що призводить до інтенсивного м'язового спазму та різкого підвищення температури тіла в разі застосування певних ліків (див. розд. 12). Наразі найчастішим винуватцем є суксаметоній, хоча епізод злоякісної гіперпірексії також може бути спровокований низькою іншими лікарськими засобами. Захворювання пов'язане з високою смертністю (близько 65 %) і лікується введенням дантролену, препарату, який пригнічує скорочення м'язів, запобігаючи вивільненню Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулу.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ З ПРЕСІНАПТИЧНОЮ ДІЄЮ

ПРЕПАРАТИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ СИНТЕЗ АЦЕТИЛХОЛІНУ

Етапи синтезу ACh у пресинаптичних нервових закінченнях показано на рис. 14.2. Процесом, що обмежує швидкість, імовірно, є транспортування холіну в нервові закінчення. **Геміхоліній** блокує це транспортування і тим самим пригнічує синтез ACh. Він корисний як експериментальний засіб, але не має клінічного застосування. Його блокувальний вплив на передачу розвивається повільно, оскільки виснажуються наявні запаси ACh. **Везамікол**, який діє, блокуючи транспортування ACh у синаптичні везикули, має аналогічний ефект.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ВИВІЛЬНЕННЯ АЦЕТИЛХОЛІНУ

Вивільнення ACh внаслідок нервового імпульсу включає надходження Ca^{2+} у нервові закінчення;

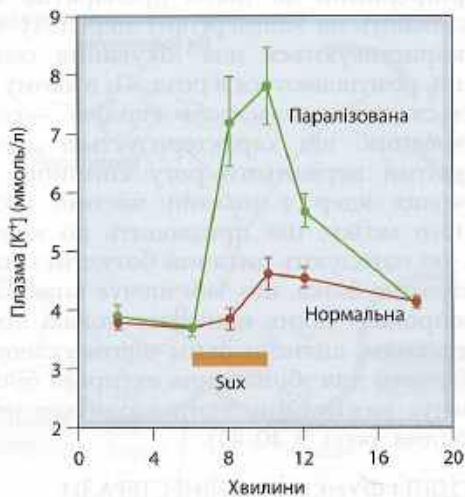


Рис. 14.7 Вплив суксаметонію (Sux) на концентрацію калію в плазмі у людини. Кров було взято з вен паралізованих і непаралізованих кінцівок семи травмованих пацієнтів, яких було прооперовано. Ураження призвели до дегенерації рухового нерва та, як наслідок, до денерваційної надчутливості уражених м'язів (За мат.: Tobey, R.E. et al., 1972. *Anaesthesiology* 37, 322)

збільшення іонів Ca^{2+} стимулює екзоцитоз та збільшує швидкість вивільнення квантів (див. рис. 14.2). Засоби, що пригнічують проникнення Ca^{2+} , включають Mg^{2+} і різні аміноглікозидні антибіотики (наприклад, **стрептоміцин** і **неоміцин**; див. розд. 52), які можуть непередбачувано подовжити м'язовий параліч при клінічному застосуванні у пацієнтів, котрі отримують препарати, що блокують нервово-м'язову передачу, як доповнення до загальної анестезії.

Два потужні нейротоксини, а саме **ботулінічний токсин** і **β -бунгаротоксин**, діють специфічно, пригнічуючи вивільнення ACh. Ботулінічний токсин – це білок, що виробляється анаеробною паличкою *Clostridium botulinum*, організмом, який може розмножуватися в консервованих продуктах і спричиняти ботулізм – надзвичайно серйозний вид харчового отруєння⁶.

▼ Сила ботулотоксину надзвичайна, мінімальна летальна доза для миші становить менше 10-12 г – всього кілька мільйонів молекул. Він належить до групи сильнотоксичних бактеріальних екзотоксинів, у яку входять токсини правця та дифтерії. Вони мають дві субодиниці, одна з яких зв'язується з мембранним рецептором і відповідає за клітинну специфічність. У такий спосіб токсин потрапляє в клітину, де інша субодиниця чинить токсичний вплив. Ботулінічний токсин містить кілька компонентів (A-G, див.: Zhongxing Peng Chen et al., 2012). Вони являють собою пептидази, які розщеплюють

⁶ Серед найяскравіших спалахів отруєння ботулотоксином став випадок на озері Лох-Марі в Шотландії в 1922 р., коли всі вісім членів рибальської групи померли, з'ївши качиний паплет на обід. Їхні провідники, які споживали, звісно, більш скромну їжу, вижили. Господар готелю покінчив життя самогубством.

Препарати, що блокують нервово-м'язову передачу

- Речовини, що блокують захоплення холіну: наприклад **геміхоліній** (не використовується у клінічній практиці).
- Речовини, що блокують вивільнення ацетилхоліну: **аміноглікозидні антибіотики**, **ботулінічний токсин**.
- До лікарських засобів, що спричиняють параліч під час анестезії, належать:
 - деполаризуючі препарати, які блокують нервово-м'язову передачу: **суксаметоній** короткої дії, що використовується під час індукції анестезії та інтубації дихальних шляхів.
 - недеполаризуючі препарати, які блокують нервово-м'язову передачу: **тубокурарин**, **панкуроній**, **атракурій**, **векуроній**, **мівакуроній**. Вони блокують нікотинчутливі рецептори ацетилхоліну та різняться в основному тривалістю дії; використовуються для підтримки нервово-м'язового розслаблення під час хірургічної операції або у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, у яких в іншому випадку можуть спостерігатися м'язовий спазм або мимовільні рухи.
- Важливі характеристики недеполаризуючих і деполаризуючих блокувальних препаратів:
 - недеполаризуюче блокування усувається антихолінестеразними препаратами, деполаризуюче – ні.
 - дія стероїдних («куронієвих») препаратів (**рокуроній**, **векуроній**) усувається **сугамадексом**.
 - деполаризуюче блокування спричиняє початкові фасцикуляції та часто післяопераційний м'язовий біль.
 - **суксаметоній** гідролізується холінестеразою плазми та зазвичай має дуже короточасну дію, але може призвести до тривалого паралічу в осіб із вродженою недостатністю холінестерази.
- Основні побічні ефекти: ранні похідні кураре зумовлювали блокування гангліїв, вивільнення гістаміну, а отже, артеріальну гіпотензію та бронхоспазм; нові недеполаризуючі блокувальні препарати мають менше побічних ефектів; **суксаметоній** може спричиняти брадикардію, серцеву аритмію через вивільнення K^+ (особливо у пацієнтів з опіками або травмами), підвищення внутрішньоочного тиску або (в незначній кількості генетично схильних осіб) злякисну гіпертермію.

певні білки, що беруть участь в екзоцитозі (*синаптобревіни*, *сінтаксини* тощо; див. розд. 4), тим самим створюючи тривале блокування синаптичної функції. Кожен компонент токсину інактивує різні функціональні білки – це чудово скоординована атака простої бактерії на життєво важливий компонент фізіології ссавців.

Отруєння ботулотоксином зумовлює прогресивний парасимпатичний і руховий параліч із сухістю в роті, нечіткістю зору та утрудненим ковтанням із подальшим прогресивним паралічем дихання. Лікування антитоксином ефективно не тільки в тому випадку, якщо воно проводиться до появи симптомів, оскільки після зв'язування токсину його дію не можна усунути. Рівень смертності високий, одужання займає кілька тижнів. Антихолінестеразні препарати та препарати, що збільшують вивільнення медіатора, є неефективними у відновленні передачі. **Ботулінічний токсин**, що вводиться шляхом місцевої ін'єкції, широко застосовують у клінічній практиці та косметології (підтвердження вислову Парацельса про те, що всі ліки є отрутами, відмінність полягає в дозі), зокрема:

- при *блефароспазмі* (стійкому та інвалідизувальному спазмі повік) й інших формах небажаних розладів руху, включно з *торсійною дистонією* і *спастичною кривошиєю* (скручувальні рухи кінцівок або шиї відповідно);
- *спастичності* (надмірному тонусі м'язів-розгиначів, пов'язаному з аномаліями розвитку головного мозку або родовою травмою);
- *нетриманні сечі*, пов'язаному з гіперактивністю сечового міхура (вводиться шляхом внутрішньоміхурової ін'єкції);
- *косоокості* (вводиться шляхом ін'єкції в екстраокулярні м'язи);
- *гіпергідрозі* (вводиться підшкірно в шкіру пахов), при надмірному потовиділенні, що не реагує на інше лікування;
- *сіалореї* (надмірній секреції слини);
- *профілактиці головного болю* (у дорослих із хронічною мігренню та частими головними болями);
- *зморшках на лобі* (внутрішньошкірне введення дає змогу прибрати міжбровні зморшки, паралізуючи поверхневі м'язи, які наморщують шкіру).

Ін'єкції потрібно повторювати кожні кілька місяців. Ботулінічний токсин є алергеном і може втратити ефективність через свою імуногенність. Є ризик більш загального паралічу м'язів, якщо токсин пошириться за межі ділянки ін'єкції.

▼ *β*-Бунгаротоксин – це білок, що міститься в отруті різних змій із сімейства кобр, дія якого аналогічна дії ботулотоксину, хоча його активним компонентом є фосфоліпаза, а не пептидаза. Ці ж отрути також містять *α*-бунгаротоксин (розд. 3), який блокує постсинаптичні рецептори ACh. Ці змії, очевидно, приховують всі можливості, що спричиняють параліч їхніх жертв.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ПОСИЛЮЮТЬ ХОЛІНЕРГІЧНУ ПЕРЕДАЧУ

Препарати, які посилюють холінергічну передачу, діють або через пригнічення холінестерази (основна група), або шляхом збільшення вивільнення ACh. У цьому розділі ми зосередимося

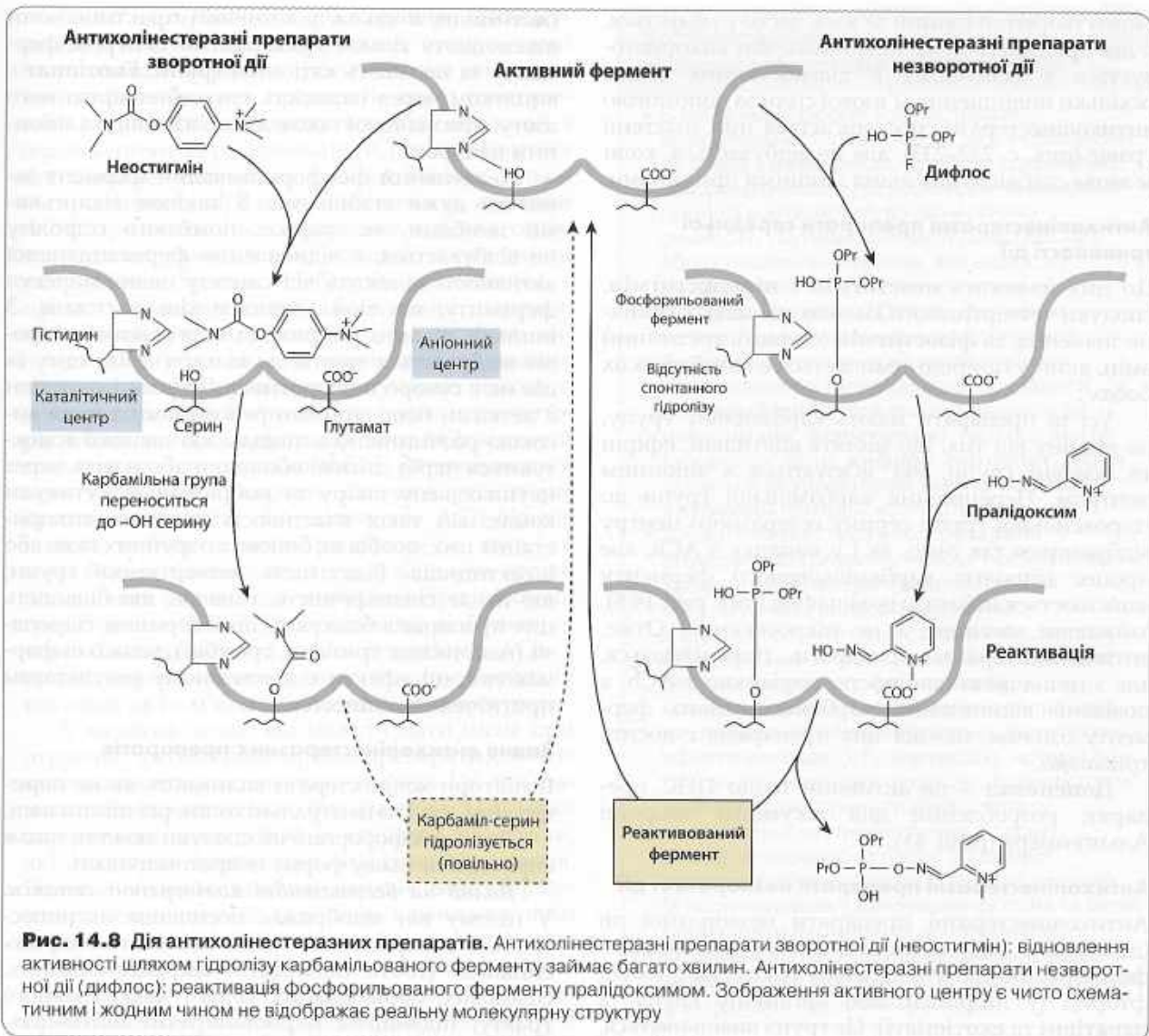
на периферійній дії таких препаратів; засоби, що впливають на холінергічну передачу в ЦНС та використовуються для лікування сенільної деменції, розглядаються в розд. 41, в якому також згадується *спінальна м'язова атрофія* – рідкісне захворювання, що характеризується дегенерацією клітин переднього рогу спинного мозку та рухових ядер у нижній частині стовбура головного мозку, що призводить до клінічних ознак, які нагадують дитячий ботулізм і спричинені втратою білка, що забезпечує виживання в мотонейронах. Таких пацієнтів можна лікувати **нусінерсеном**, антисенсовим олігонуклеотидом, розробленим для збільшення експресії білка, що забезпечує виживання, який вводиться інтратекально (див. розд. 9, 40, 41).

РОЗПОДІЛ І ФУНКЦІЯ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ

Є два різні типи холінестерази, а саме *ацетилхолінестераза* (AChE) та *бутирилхолінестераза* (BuChE, іноді звана псевдохолінестеразою), які тісно пов'язані за молекулярною структурою, але різняться за своїм розподілом, субстратною специфічністю та функціями. Обидві складаються з глобулярних каталітичних субодиниць, які утворюють розчинні форми, виявлені в плазмі (BuChE) та спинномозковій рідині (AChE). В іншому місці каталітичні одиниці зв'язані з додатковими білками, які прив'язують їх, як пучок повітряних куль, до базальної мембрани (в нервово-м'язовому з'єднанні) або до нейрональної мембрани в синапсах нейронів (а також, як не дивно, до мембрани еритроцитів, де функція ферменту невідома).

Зв'язана AChE у холінергічних синапсах слугує для гідролізу вивільненого медіатора та швидкого припинення його дії. Розчинна AChE також наявна в холінергічних нервових закінченнях, де вона відіграє роль у регулюванні концентрації вільного ACh і з яких вона може секретуватися; функцію ферменту, який секретується, дотепер не з'ясовано. AChE досить специфічна до ACh і близьких до нього ефірів, зокрема метахоліну. Деякі нейропептиди, наприклад речовина P (розд. 19), інактивуються AChE, але невідомо, чи має це фізіологічне значення. У цілому є незначна відповідність між розподілом холінергічних синапсів і розподілом AChE, як у головному мозку, так і на периферії, й AChE, найвірогідніше, має синаптичні функції на додаток до видалення ACh, хоча деталі залишаються незрозумілими (див. огляд: Zimmerman & Soreq, 2006).

BuChE досить поширена і виявляється у таких тканинах, як печінка, шкіра, головний мозок і гладкі м'язи травного тракту, а також у розчинній формі в плазмі. Вона не пов'язана виключно з холінергічними синапсами, та її фізіологічну функцію не з'ясовано. Вона має ширшу субстратну специфічність, ніж AChE. Гідролізує синтетичний субстрат бутирилхолін швидше за ACh, а також інші ефіри, зокрема **прокаїн**, **суксаметоній** і **пропанідид** (анестетик короткої



дії; див. розд. 42). Фермент плазми є важливим для інактивації перерахованих вище препаратів. Генетичні варіанти BuChE, що спричиняють значне зниження ферментативної активності, трапляються рідко (див. розд. 12), і це частково пояснює варіабельність тривалості дії цих препаратів. Нетривала дія ACh, що вводить у внутрішньовенно (див. рис. 14.1), є результатом його швидкого гідролізу в плазмі. Зазвичай AChE і BuChE підтримують рівень ACh у плазмі на невиявно низькому рівні, тому ACh є виключно нейромедіатором, а не гормоном.

▼ AChE і BuChE належать до класу серинових гідролаз, який включає багато протеаз, зокрема трипсин. Активний центр AChE складається з двох окремих ділянок (рис. 14.8): аніонної (залишок глутамату), яка зв'язує основний (холін) фрагмент ACh, та естеразної (каталітичної) ділянки (гістидин + серин). Як і у випадку з іншими сериновими гідролазами, кисла (ацетильна) група субстрату переноситься до гідроксильної групи серину, створюючи (тимчасово)

молекулу ацетильованого ферменту та молекулу вільного холіну. Спонтанний гідроліз ацетильної групи серину відбувається швидко, й загальне число обертів AChE надзвичайно високе (понад 10 000 молекул ACh гідролізуються за секунду одним активним центром).

ПРЕПАРАТИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ХОЛІНЕСТЕРАЗУ

Антихолінестеразні препарати периферійної дії, наведені в табл. 14.8, поділяються на три основні групи залежно від характеру взаємодії з активним центром, що визначає тривалість їх дії. Більшість із них приблизно однаково пригнічують AChE та BuChE. Антихолінестеразні препарати центральної дії, розроблені для лікування деменції, розглядаються в розд. 41.

Антихолінестеразні препарати короткої тривалості дії

Єдиним важливим препаратом цього типу є **едрофоній**, сполука четвертинного амонію, яка зв'язується тільки з аніонною ділянкою ферменту.

Новоутворений іонний зв'язок легко руйнується, а дія препарату дуже нетривала. Він використовується в основному в діагностичних цілях, оскільки поліпшення м'язової сили за допомогою антихолінестерази спостерігається при місцевій гравіс (див. с. 232–233), але не відбувається, коли м'язова слабкість пов'язана з іншими причинами.

Антихолінестеразні препарати середньої тривалості дії

До них належать **неостигмін** і **піридостигмін**, сполуки четвертинного амонію, що мають клінічне значення, та **фізостигмін** (езерин), третинний амоні, який у природі трапляється в калабарських бобах⁷.

Усі ці препарати мають карбамільну групу, на відміну від тих, що містять ацетильні, ефірні та основні групи, які зв'язуються з аніонним центром. Перенесення карбамільної групи до гідроксильної групи серину естеразного центру відбувається так само, як і у випадку з АСh, але процес гідролізу карбамільованого ферменту здійснюється набагато повільніше (див. рис. 14.8), займаючи хвилини, а не мікросекунди. Отже, антихолінестеразні препарати гідролізуються, але з незначною швидкістю порівняно з АСh, а повільне відновлення карбамільованого ферменту означає, що дія цих препаратів є досить тривалою.

Донепезил – це активний щодо ЦНС препарат, розроблений для лікування хвороби Альцгеймера (розд. 41).

Антихолінестеразні препарати незворотної дії

Антихолінестеразні препарати незворотної дії (див. табл. 14.8) є сполуками п'ятивалентного фосфору, що містять лабільну групу, наприклад фторид (у **дифлосі**), або органічну групу (в **паратіоні** та **екотіопаті**). Ця група вивільняється, залишаючи гідроксильну групу серину фосфорильованого ферменту (див. рис. 14.8). Більшість з цих фосфорорганічних сполук, яких багато, було розроблено як хімічну зброю, наприклад зарин, і більш потужний VX (10 мг якого при контакті зі шкірою вважаються смертельними), що став відомим як засіб спонсорованого державою вбивства⁸. Деякі з них використовують як

пестициди, а також у клінічній практиці; вони взаємодіють тільки з естеразним центром ферменту та не мають катіонної групи. **Екотіопат** є винятком через наявність групи четвертинного азоту, призначеної також для зв'язування з аніонним центром.

Неактивний фосфорильований фермент звичай дуже стабільний. З такими лікарськими засобами, як дифлос, помітного гідролізу не відбувається, а відновлення ферментативної активності залежить від синтезу нових молекул ферменту, що може зайняти кілька тижнів. З іншими ліками, наприклад екотіопатом, гідроліз відбувається протягом кількох днів, тому їх дія не є суворо незворотною. Дифлос і паратіон є леткими неполярними речовинами з дуже високою розчинністю в ліпідах, які швидко всмоктуються через слизові оболонки або навіть через неушкоджену шкіру та ембріональні кутикули комах; від такої властивості залежить використання цих засобів як бойових отруйних газів або інсектицидів. Відсутність четвертинної групи, що надає специфічність, означає, що більшість цих препаратів блокують інші серинові гідролази (наприклад, трипсин, тромбін), хоча їхні фармакологічні ефекти є в основному результатом пригнічення холінестерази.

Вплив антихолінестеразних препаратів

Інгібітори холінестерази впливають як на периферійні, так і на центральні холінергічні синапси.

Деякі фосфорорганічні сполуки можуть також спричинити тяжку форму нейротоксичності.

Вплив на вегетативні холінергічні синапси. У цілому він відображає посилення активності АСh у парасимпатичних постгангліонарних синапсах (тобто підвищена секреція слинних, слюзових, бронхіальних залоз і залоз травного тракту; підвищена перистальтична активність; бронхоспазм; брадикардія та артеріальна гіпотензія; звуження зіниць; фіксація акомодациї для бачення на близькій відстані; падіння внутрішньоочного тиску). Великі дози можуть стимулювати, а потім блокувати вегетативні ганглії, спричиняючи складні вегетативні ефекти. Блокування, якщо воно виникає, є блокуванням деполяризації та пов'язане з накопиченням АСh у плазмі та рідинах організму. Неостигмін і піридостигмін мають тенденцію впливати на нерво-м'язову передачу більше, ніж на вегетативну систему, тоді як фізостигмін і органофосфати демонструють протилежну картину. Причина незрозуміла, але в клінічній практиці використовують цю часткову селективність.

Гостре отруєння засобами з антихолінестеразною дією (наприклад, унаслідок контакту з інсектицидами або бойовими газами) зумовлює тяжку брадикардію, артеріальну гіпотензію та утруднене дихання. У поєднанні з деполяризуючим блокуванням нерво-м'язової передачі та центральними ефектами (див. далі) результат може бути летальним.

⁷ Ще відомі як судилищні боби. У середні віки екстракти цих бобів використовували для визначення винності чи невинності обвинувачених у злочині або ересі. Смерть передбачала винність.

⁸ 13 лютого 2017 року Кін Чен Нам, зведений брат лідера Північної Кореї Кім Чен Ина, загинув у результаті нападу в міжнародному аеропорту Куала-Лумпура. Як стверджує місцева влада, його отруїли VX, який був виявлений на його обличчі. З офіційних джерел також відомо, що одна з жінок, підозрюваних у застосуванні нерво-паралітичного агента, зазнала деяких фізичних симптомів отруєння VX. Директор дослідницької програми Інституту міжнародних досліджень Міддлбері в Монтерей заявив, що пари VX вбили б підозрюваних у нападі, навіть якби вони були в рукавичках, припускаючи, що VX застосовувався як два несмертельні компоненти, які змішувалися, утворюючи VX тільки на обличчі жертви. (Вікіпедія, станом на 30 липня 2017 р.)

Вплив на нервово-м'язове з'єднання. Посмикування м'язів під час напруження, стимульовані їх руховими нервами, посилюються під дією антихолінестеразних препаратів через повторювані імпульси в м'язовому волокні, пов'язані з подовженням ерр. Зазвичай АСh гідролізується так швидко, що кожен стимул ініціює тільки один потенціал дії в м'язовому волокні, але коли АСhE пригнічена, він спричиняє коротку серію потенціалів дії в м'язовому волокні, таким чином напруження зростає. Набагато важливішим є ефект, що виникає при блокуванні передачі недеполяризуючим блокувальним засобом, наприклад панкуронієм. У цьому разі додавання антихолінестеразного препарату може різко відновити передачу. Якщо значна частина рецепторів заблокована, більшість молекул АСh зазвичай стикаються з молекулою АСhE та руйнуються нею, перш ніж досягнуть вільного рецептора; пригнічення АСhE дає молекулам АСh більше шансів знайти вільний рецептор до того, як вони будуть зруйновані, а отже, збільшує ерр до досягнення порогового значення. При міастенії гравіс (див. с. 232–233) передача не відбувається через занадто малу кількість рецепторів АСh, а пригнічення холінестерази покращує передачу так само, як і в м'язах, які зазнали впливу кураре.

У великих дозах, які можуть мати місце при отруєнні, антихолінестеразні препарати спочатку зумовлюють посмикування м'язів. Це пов'язано з тим, що спонтанне вивільнення АСh може спричинити потенціали в кінцевій пластинці, які досягають порогового значення збудження. Пізніше може виникнути параліч через блокування деполаризації, пов'язане з накопиченням АСh.

Вплив на ЦНС. Третинні сполуки, зокрема фізостигмін, і неполярні органофосфати вільно проникають через гематоенцефалічний бар'єр і впливають на мозок. У результаті виникає початкове збудження, яке може призвести до судом із подальшим пригніченням, що може спричинити втрату свідомості та дихальну недостатність. Ці центральні ефекти виникають в основному через активацію mAChR; їм протидіє атропін. Використання антихолінестеразних препаратів для лікування сенільної деменції розглядається в розд. 41.

Токсичність органофосфатів. Багато органофосфатів можуть спричинити тяжкий тип сповільненої дегенерації периферійних нервів, що призводить до прогресивної слабкості та втрати чутливості. Це не стосується клінічно використовуваних антихолінестеразних препаратів, але іноді виникає в результаті отруєння інсектицидами або нервово-паралітичними газами. У 1931 р. приблизно 20 000 американців постраждали, а деякі навіть померли, внаслідок забруднення фруктового соку фосфорорганічними інсектицидами; також були зареєстровані інші подібні спалахи. Механізм цієї реакції вивчений лише частково, але, ймовірно, вона є

Холінестераза та антихолінестеразні препарати



- Є дві основні форми холінестерази: *ацетилхолінестераза* (АСhE), яка в основному зв'язана з мембраною, відносно специфічна щодо ацетилхоліну та відповідає за швидкий гідроліз ацетилхоліну в холінергічних синапсах, і *бутирилхолінестераза* (ВuChE), або псевдохолінестераза, яка відносно неселективна та трапляється в плазмі й багатьох тканинах. Обидва ферменти належать до родини серинових гідролаз.
- Антихолінестеразні препарати бувають трьох основних типів: короткої тривалості дії (**едрофоній**); середньої тривалості дії (**неостигмін**, **фізостигмін**); незворотної дії (органофосфати, **дифлос**, **екотіопат**). Вони різняться за характером хімічної взаємодії з активним центром холінестерази.
- Дія антихолінестеразних препаратів обумовлена, головним чином, посиленням холінергічної передачі в холінергічних вегетативних і нервово-м'язових з'єднаннях. Антихолінестеразні препарати, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр (наприклад, **фізостигмін**, органофосфати), також помітно впливають на центральну нервову систему. Вегетативні ефекти включають брадикардію, артеріальну гіпотензію, надмірну секрецію, бронхоспазм, підвищену моторику травного тракту та зниження внутрішньочерепного тиску. Вплив на нервово-м'язове з'єднання зумовлює фасцикуляцію м'язів і підвищене їх посмикування у напруженому стані та може спричинити блокування деполаризації.
- Отруєння антихолінестеразними агентами може статися в результаті впливу інсектицидів або нервово-паралітичних газів.

Клінічне застосування антихолінестеразних препаратів



- Для усунення дії недеполяризуючих препаратів, що блокують нервово-м'язову передачу, після операції (**неостигмін**). Для обмеження парасимпатоміметичних ефектів необхідно призначити **атропін**.
- Для лікування міастенії гравіс (**неостигмін** або **піридостигмін**).
- Як тест на міастенію гравіс і для того, щоб відрізнити слабкість, спричинену передозуванням антихолінестеразних препаратів («холінергічний криз»), від слабкості при самій міастенії («міастенічний криз»): **едрофоній**, препарат короткої тривалості дії, що вводиться внутрішньовенно.
- Хвороба Альцгеймера (наприклад, **донепезил**; див. розд. 41).
- Глаукома (очні краплі з **екотіопатом**).

результатом пригнічення цільової естерази нейропатії, відмінної від холінестерази. Хронічний низькорівневий вплив фосфорорганічних пестицидів на сільськогосподарських та інших робітників був пов'язаний із нейроповедінковими розладами (Blanc-Lapierre et al., 2013). Інші серинові гідролази, крім ацетилхолінестерази, можуть бути вторинними мішенями органофосфатів, включно з цільовою естеразою нейропатії, ліпазою та ендоканабіноїдгідролазою (Casida, 2017).

Основні напрямки застосування антихолінестеразних препаратів коротко викладені у відповідному текстовому блоці.

РЕАКТИВАЦІЯ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ

Спонтанний гідроліз фосфорильованої холінестерази відбувається надзвичайно повільно, тому отруєння органофосфатами потребує тривалого підтримувального лікування. Пралідоксим (див. рис. 14.8) реактивує фермент, наближаючи оксимну групу безпосередньо до фосфорильованого естеразного центру. Ця група є сильним нуклеофілом і відводить фосфатну групу від гідроксильної групи серину ферменту. Ефективність пралідоксиму у відновленні активності холінестерази плазми в отруєної особи показано на рис. 14.9. Основним обмеженням його використання як протиотрути від отруєння фосфорорганічними сполуками є те, що протягом кількох годин фосфорильований фермент зазнає хімічної зміни («старіння»), яка робить його не схильним більше до реактивації, тому пралідоксим необхідно призначати на ранній стадії, щоб він спрацював. Пралідоксим не потрапляє до мозку, але були розроблені споріднені з ним сполуки для лікування центральних ефектів отруєння фосфорорганічними сполуками.

Міастенія гравіс

▼ Нервово-м'язове з'єднання – це стійка структура, яка дуже рідко дає збій, міастенія гравіс і міастенічний синдром Ламберта-Ітона (див. с. 233) – два з небагатьох захворювань, які уражують його. Міастенія уражує приблизно 1 з 2000 осіб, часто, але далеко не завжди, молодих жінок, які особливо схильні до аутоімунних захворювань. Вона характеризується слабкістю та підвищеною стомлюваністю скелетних м'язів унаслідок порушення нервово-м'язової передачі. Тенденцію до збою передачі під час повторюваної активності можна побачити на рис. 14.10. М'язи не можуть виробляти тривалі скорочення, що призводить до характерного опущення повік і двоїння в очах при спробі утримати погляд вбік. Ефективність антихолінестеразних препаратів у поліпшенні м'язової сили при міастенії було відкрито в 1931 р., завдяки тому, як з'ясували патолофізіологію захворювання.

Причина порушення передачі – аутоімунна реакція на nAChR нервово-м'язового з'єднання, вперше виявлена в дослідженнях, які показали, що кількість сайтів зв'язування бунгаротоксину на кінцевих пластинках у пацієнтів з міастенією було зменшено приблизно на 70 % порівняно з такою у здорових осіб. Передбачалося, що міастенія має імунологічну основу, оскільки захворювання іноді супроводжується пухлинною загруднинною залозою, а видалення загруднинної

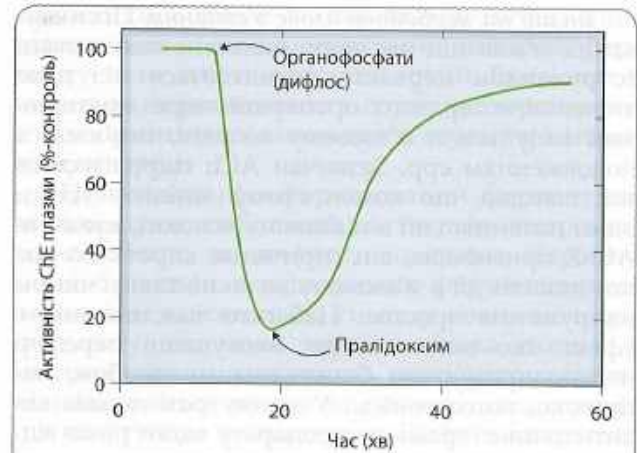


Рис. 14.9 Реактивація холінестерази плазми (ChE) у добровольця шляхом внутрішньовенної ін'єкції пралідоксиму

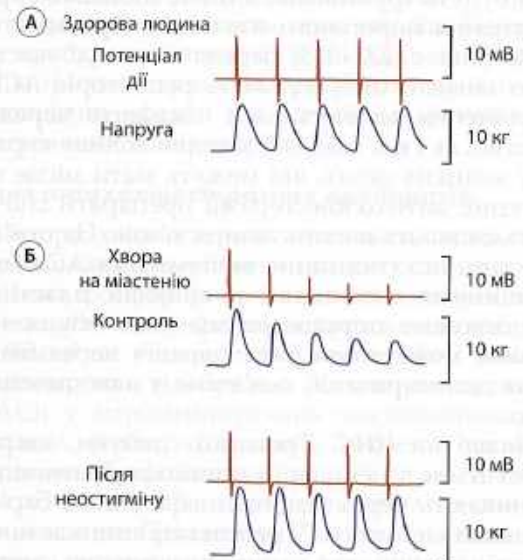


Рис. 14.10 Нервово-м'язова передача у здоровій та хворій на міастенію людини. Електричну активність реєстрували за допомогою голчастого електрода в привідному м'язі великого пальця у відповідь на стимуляцію ліктьового нерва (3 Гц) на зап'ястку. У здорової особи електрична та механічна відповідь досить стійка. У пацієнта з міастенією при стимуляції нерва передача швидко припиняється. Лікування неостигміном покращує передачу. (За мат.: Desmedt, J.E., 1962. Bull. Acad. R. Med. Belg. VII 2, 213)

залози покращує рухові симптоми. Імунізація кролів очищеним рецептором ACh після деякої затримки спричиняє захворювання, дуже схоже на міастенію гравіс у людини. Наявність антитіл, спрямованих проти білка рецептора ACh, можна виявити в сироватці пацієнтів з міастенією, але причина розвитку аутоімунної реакції у людей невідома (Gilhus, 2016).

Поліпшення нервово-м'язової функції за рахунок лікування антихолінестеразними препаратами (показано на рис. 14.10) може бути хардинальним, але при

дуже значному прогресуванні захворювання кількість рецепторів, що залишилися, може виявитися недостатньою для вироблення нормального ерр, і антихолінестеразні препарати втраять ефективність.

Альтернативними підходами до лікування міастенії є видалення циркулювальних антитіл шляхом плазмаферезу, що має тимчасовий ефект, або для тривалішого ефекту – пригнічення вироблення антитіл за допомогою імуносупресантів (наприклад, преднізолону, азатиоприну, мікофенолату, циклоспорину та такролімусу; див. розд. 27), або тимектомія.

ІНШІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ПОСИЛЮЮТЬ ХОЛІНЕРГІЧНУ ПЕРЕДАЧУ

Багато років тому було помічено, що тетраетил-амоній, блокатор калієвих каналів і гангліо-блокатор, може усунути дію тубокурарину, що

блокує нервово-м'язову передачу, шляхом подовження потенціалу дії в нервовому закінченні та, отже, збільшення вивільнення медіатора, спричиненого нервовою стимуляцією. Згодом були розроблені більш сильнодієнні та селективні препарати, що блокують калієві канали, наприклад **аміфампридин**. Ці лікарські засоби не є селективними щодо холінергічних нервів, але збільшують зумовлене стимуляцією вивільнення багатьох різних медіаторів. Аміфампридин використовується для лікування м'язової слабкості, пов'язаної з міастенічним синдромом Ламберта-Ітона, ускладненням деяких неопластичних захворювань, за яких вивільнення ACh пригнічується через перехресну реакцію протипухлинних антитіл з каналами Ca²⁺ на пресинаптичній мембрані нервово-м'язового з'єднання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Додаткова література

- Changeux, J.P., 2012. The nicotinic acetylcholine receptor: the founding father of the pentameric ligand-gated ion channel superfamily. *J. Biol. Chem.* 287, 40207–40215. (Мініогляд, в якому розглядаються спільні підходи електрофізіології, фармакології та біохімії до визначення механізмів, які перетворюють хімічний сигнал в електричний. Нікотинчутливий рецептор є «батьком-засновником» родини пентамерних мембранних рецепторів – див. рис. 3.4.)
- Fagerlund, M.J., Eriksson, L.I., 2009. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br. J. Anaesth.* 103, 108–114. (Увагу зосереджено на відкриттях, які потенційно мають клінічне значення.)
- Nicholls, J.G., Martin, A.R., Fuchs, P.A., Brown, D.A., Diamond, M.E., Weisblat, D., 2012. *From neuron to brain*, fifth ed. Sinauer, Sunderland. (Прекрасний загальний підручник.)

Ацетилхолінові рецептори

- Carruthers, S.P., Gurrich, C.T., Rossell, S.L., 2015. The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 55, 393–402. (Мініогляд з рецепторами M1 і M4 перспективні в лікуванні когнітивних порушень при шизофренії.)
- Dinely, K.T., Pandya, A.A., Yakel, J.L., 2015. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 36, 96–108. (nACh-рецептори широко представлені в нейронах ЦНС і ненейронних клітинах та беруть участь у виникненні почуття тривоги, центральній обробці болю, прийманні їжі, поведінці, пов'язаній з пошуком нікотину, та когнітивних функціях. У головному мозку свавців трапляються дев'ять різних субодиниць, зібраних у різні пентамерні комплекси.)
- Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V., et al., 2007. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structure, function and pathogenicity. *FEBS J.* 274, 3799–3845. (Блискучий всебічний огляд.)
- Kruse, A.C., Kobilka, B.K., Gautam, D., et al., 2014. Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 13, 549–560. (Рішення щодо рецепторних структур у стані спокою та активних і розуміння алостеричного контролю має зумовити появу нових препаратів, селективних за підтипом мускаринчутливих рецепторів.)
- Nickols, H.H., Conn, P.J., 2014. Development of allosteric modulators of GPCRs for the treatment of CNS disorders. *Neurobiol. Dis.* 61 (Special Issue), S1 55–S1 71. (Описано розробку нових алостеричних модуляторів [включно з модуляторами мускаринчутливих рецепторів] як потенційних терапевтичних агентів.)

- Southan, C., Sharman, J.L., Benson, H.E., et al., 2016. The IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. *Nucl. Acids Res.* 44 [Database Issue], D1054–D1068. (Див. ацетилхолінові, мускаринчутливі та нікотинчутливі рецептори.)
- Wessler, I., Kirkpatrick, C.J., 2008. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol.* 154, 1558–1571. (Узагальнено результати, які показують на подив різноманітні ролі ацетилхоліну.)

Холінергічна передача

- Gilhus, N.E., 2016. Myasthenia gravis. *N. Engl. Med.* 375, 2570–2581. (Щоріковий огляд.)

Препарати, що впливають на нервово-м'язове з'єднання

- Peng Chen, Z., Morris, J.G., Rodriguez, R.L., Shukla, A.W., Tapia-Nunez, J., Okun, M.S., 2012. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins [Basel]* 4, 1196–1222. (Огляд поточних досліджень серотипів A-G ботулотоксину.)
- Nicholson, W.T., Sprung, J., Jankowski, C.J., 2007. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy* 27, 1181–1188. (Альтернатива неостигміну.)

Холінестераза

- Blanc-Lapierre, A., Bouvier, G., Gruber, A., 2013. Cognitive disorders and occupational exposure to organophosphates: results from the PHYTONER Study. *Am. J. Epidemiol.* 177, 1086–1096. (Когнітивні розлади у виноградарів можуть бути пов'язані з тривалим впливом специфічних фосфорорганічних речовин.)
- Casida, J., 2017. Organophosphate xenobiotic toxicology. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 57, 309–327. (Актуальний огляд: інші серинові гідролази, крім ацетилхолінестерази, можуть бути вторинними мішенями. «Фосфорорганічні гербіциди гліфосат та глюфозинат діють на рослини, але не на тварин, блокуючи ароматичні амінокислоти та біосинтез глутаміну відповідно, і забезпечують безпеку для сільськогосподарських культур завдяки їх експресії стійких до гербіциду мішеней та детоксикаційних ферментів бактерій».)
- Zimmerman, G., Soreq, H., 2006. Termination and beyond: acetylcholinesterase as a modulator of synaptic transmission. *Cell Tissue Res.* 326, 655–669. (Огляд доказів, що вказують на функції AChE, відмінні від гідролізу ACh.)