

# СОДЕРЖАНИЕ

Предисловия.....	10
Список сокращений.....	11
<b>Глава 1. Всасывание, распределение и выведение лекарственных препаратов</b>	<b>13</b>
Транспорт лекарственных препаратов через клеточные мембраны .....	14
Зависимость фармакологического эффекта от концентрации лекарственного препарата в плазме .....	17
Пути введения лекарственных препаратов .....	17
Распределение .....	21
Метаболизм лекарственных препаратов .....	26
Выведение (экскреция) .....	33
<b>Глава 2. Фармакокинетика</b>	<b>38</b>
Клиренс .....	39
Измерение клиренса и объема распределения .....	42
Измерение объема распределения и клиренса с помощью камерных моделей.....	42
Физиологические модели .....	48
Поддержание постоянной концентрации препарата в плазме.....	49
Фармакокинетическая вариабельность .....	50
Популяционная фармакокинетика .....	50
Длительность действия препаратов.....	51
Камерные модели и фармакологическое действие.....	53
Кинетика насыщения .....	54
Значение и ограничения фармакокинетического анализа .....	55
Биодоступность .....	56
Приложение. Математика .....	58
<b>Глава 3. Фармакодинамика</b>	<b>60</b>
Соотношение доза-эффект .....	60
Основные механизмы действия лекарственных препаратов .....	62
Ферменты .....	63
Рецепторы .....	64
Изменение проницаемости мембран для ионов .....	66
Усиление или угнетение синтеза внутриклеточных метаболитов .....	67
Повышение активности тирозинкиназы (аутофосфорилирование) .....	76
Модификация транскрипции ДНК .....	76
Ионные каналы и белки-переносчики .....	77
Количественные аспекты взаимодействия лекарственных препаратов с рецепторами .....	77
Антагонисты лекарственных препаратов .....	79
Агонисты, частичные агонисты и обратные агонисты .....	82
Десенситизация .....	84
Приложение. Кинетика взаимодействия.....	85
<b>Глава 4. Взаимодействие лекарственных препаратов</b>	<b>89</b>
Терминология .....	89
Фармацевтические взаимодействия.....	91
Фармакокинетические реакции .....	92

Фармакодинамическое взаимодействие .....	97
Взаимодействия лекарств во время анестезии .....	98
Взаимодействия с общими анестетиками .....	98
Взаимодействия с местными анестетиками .....	101
Взаимодействие миорелаксантов и их антагонистов .....	102
Взаимодействия с опиоидными анальгетиками .....	106
Взаимодействие с неопиоидными анальгетиками .....	106
Взаимодействия с лекарственными препаратами для премедикации и седации .....	109
Предупреждение неблагоприятных лекарственных взаимодействий .....	110
<b>Глава 5. Вариабельность ответной реакции на лекарственные препараты</b> .....	<b>112</b>
Номинальные статистические измерения (качественные показатели) .....	112
Порядковые измерения .....	113
Количественные измерения .....	114
Физиологические и социальные факторы, влияющие на действие препаратов .....	118
Патологические состояния, которые влияют на ответ на лекарственные препараты .....	122
Фармакологические причины вариабельности ответа на лекарственные препараты .....	126
<b>Глава 6. Побочные реакции на лекарственные препараты</b> .....	<b>129</b>
Классификация .....	129
Побочные реакции вследствие генетической предрасположенности .....	130
Побочные реакции на лекарственные препараты, обусловленные гиперчувствительностью .....	134
Гиперчувствительность при анестезии .....	138
<b>Глава 7. Неингаляционные анестетики</b> .....	<b>141</b>
История .....	141
Неингаляционные анестетики для индукции анестезии .....	142
Побочное действие неингаляционных анестетиков .....	158
Тотальная внутривенная анестезия .....	160
<b>Глава 8. Ингаляционные анестетики</b> .....	<b>162</b>
Механизм действия .....	162
Анатомические мишени .....	168
Мощность .....	168
Скорость наступления анестезии .....	169
Длительное влияние ингаляционных анестетиков на медицинский персонал .....	173
Метаболизм ингаляционных анестетиков .....	173
Отдельные препараты .....	175
<b>Глава 9. Местные анестетики</b> .....	<b>186</b>
Историческая справка .....	186
Строение и функция нервных волокон .....	187
Механизм действия .....	190
Действие на различные сенсорные модальности .....	192
Препараты местных анестетиков .....	193
Химическое строение и физико-химические свойства .....	193
Тахифилаксия на местные анестетики .....	194
Всасывание местных анестетиков в системный кровоток .....	196
Связывание с белками плазмы и проникновение через плаценту .....	196
Фармакокинетика .....	197
Метаболизм и элиминация .....	197
Побочное действие местных анестетиков .....	199
Клиническое применение .....	201



**Глава 10. Лекарственные препараты, воздействующие на нервно-мышечный синапс 211**

Строение нервно-мышечного синапса.....	211
Физиология нервно-мышечной передачи .....	212
Вещества, которые ингибируют синтез ацетилхолина .....	217
Вещества, которые модифицируют высвобождение ацетилхолина .....	217
Лекарственные препараты, изменяющие действие ацетилхолина .....	219
Аминостероиды .....	226
Бензилизохинолины .....	229
Антихолинэстеразные средства .....	231
Лекарственные препараты, влияющие на электромеханическое сопряжение .....	235
Практические рекомендации .....	235
Восстановление нервно- мышечной проводимости .....	236
Мониторинг нервно-мышечной блокады .....	237

**Глава 11. Анальгетики 239**

Анатомия и физиология боли .....	239
Классификация анальгетиков .....	241
Выбор анальгетика .....	262

**Глава 12. Средства для премедикации и противорвотные средства 276**

Развитие методик премедикации .....	276
Другие лекарственные средства .....	288
Премедикация в акушерской практике .....	288
Противорвотные средства .....	288

**Глава 13. Лекарства и вегетативная нервная система 298**

Анатомия и физиология вегетативной нервной системы .....	298
Холинэргическая нервная система .....	299
Адренергическая нервная система .....	303
Парасимпатомиметические средства .....	310
Антимускариновые средства .....	312
Симпатомиметические средства .....	314
Интропные средства .....	315
Другие симпатомиметики .....	319
Антагонисты симпатической активности .....	322

**Глава 14. Гипотензивные средства и управляемая гипотония 328**

Лечение артериальной гипертензии 1 .....	328
Угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы .....	334
Лечение артериальной гипертензии 2.....	340
Гипотензивные лекарственные препараты и анестезия .....	341
Управляемая гипотония .....	342

**Глава 15. Антиаритмические и антиангинальные средства 345**

Антиаритмические средства .....	345
Электрофизиология нормальной сердечной мышцы .....	345
Физиология сердечных аритмий .....	348
Классификация антиаритмических средств .....	350
Лекарства, используемые при наджелудочковых аритмиях .....	353
Лекарства, применяемые при наджелудочковых и желудочковых аритмиях .....	357
Лекарства, применяемые при желудочковых аритмиях .....	359
Другие антиаритмические лекарства .....	360

Антиаритмические средства и общая анестезия .....	361
Лекарства, применяемые для лечения стенокардии .....	362
Сочетания лекарств при лечении стенокардии .....	368
Стенокардия и общая анестезия .....	368

## **Глава 16. Антиагреганты, антикоагулянты и тромболитики 370**

Гемостаз и свертывание крови .....	370
Адгезия и агрегация тромбоцитов .....	370
Антиагреганты .....	370
Механизм действия антиагрегантов .....	371
Антиагрегасты АДФ .....	371
Ингибиторы ЦОГ-1 .....	372
Антагонисты простагландиновых рецепторов .....	374
Ингибиторы фосфодиэстераз .....	374
Антагонисты гликопротеиновых ПВ/ПА рецепторов .....	375
Другие средства, влияющие на функции тромбоцитов .....	375
Свертывание крови .....	376
Антикоагулянты .....	379
Безарены с низким молекулярным весом .....	384
Бензонадролы .....	385
Биропиды .....	386
Безаренные антикоагулянты .....	386
Фибринолиз .....	390
Метафибринолитические средства .....	392
Другие лекарственные средства, влияющие на гемостаз .....	393
Новые оральные антикоагулянты .....	393

## **Глава 17. Кортикостероиды и сахароснижающие средства 395**

Кортикостероиды .....	395
Механизм действия .....	395
Фармакологические эффекты глюкокортикоидов .....	396
Фармакокинетика .....	399
Пути введения .....	399
Подавление гипоталамо-надпочечниковой функции .....	400
Кортикостероиды и метаболический ответ на хирургическое вмешательство .....	402
Сахароснижающие средства .....	403
Инсулин и его препараты .....	406
Препараты инсулина .....	405
Оральные гипогликемические средства .....	407
Препараты сульфанилмочевины и сходные средства .....	408
Меглитиниды .....	410
Тиазолидиндионы (глитазоны) .....	410
Другие препараты .....	411
Сахарный диабет и общая анестезия .....	411



Лекарственные препараты вызывают множество различных эффектов. Обычно в их основе лежит изменение клеточной функции под воздействием веществ с относительно простой молекулярной структурой. В некоторых случаях (например, при использовании ингаляционных анестетиков, местных анестетиков и миорелаксантов) имеется достаточно близкое соответствие между химическим строением или физико-химическими свойствами лекарственных препаратов и их биологическим эффектом. В других случаях сходные по химическому строению лекарственные препараты (например, промазин и прометазин, которые являются структурными изомерами) оказывают совершенно разное фармакологическое действие.

## СООТНОШЕНИЕ ДОЗА–ЭФФЕКТ

Зависимость эффекта лекарственного препарата от его дозы (концентрации) описывается кривой доза–эффект (рис. 3.1). Хотя концентрацию большинства лекарственных препаратов в плазме можно измерить, но концентрация в точке приложения действия обычно непонятна или неизвестна. В некоторых случаях возможно получить приблизительное значение их концентрации из соответствующей фармакокинетической модели (глава 2). Следовательно, *in vivo* часто трудно с точностью определить зависимость эффекта препарата от его концентрации или дозы, любые наблюдаемые связи между ними значительно неточные.

Пятьдесят лет назад для измерения эффекта лекарственных средств обычно использовались изолированные тканевые препараты, такие как прямая мышца живота лягушки, препарат диафрагмального нерва и диафрагмы крысы, подвздошная кишка морской свинки. В раствор, омывающий тканевой препарат, добавляли до определенной концентрации лекарственное средство, после чего измеряли эффект. Многие наблюдаемые и измеримые эффекты препаратов «аго-

нистов» первоначально были изучены именно в таких экспериментальных условиях. В последние годы стали широко использоваться другие, более совершенные методы, такие как метод каскадного непрерывного омывания образцов тканей растворами препаратов различной концентрации, а также прямое измерение эффекта на клеточном и субклеточном уровнях *in vitro* и в тканевых культурах. Для этих целей иногда применяются человеческие ткани, удаленные во время хирургических операций (в виде изолированных препаратов или тканевых культур).

## Кривая доза–эффект

Как *in vivo*, так и *in vitro* зависимость между дозой препарата и его эффектом отображают кривой доза–эффект (или концентрация–эффект). В обычных координатах эта кривая чаще всего имеет форму гиперболы (см. рис. 3.1). При повышении дозы препарата эффект нарастает — вначале выраженно, потом в меньшей степени, пока наконец не достигает максимума ( $E_{\max}$ ), выходя на плато. Кривые доза–эффект можно использовать для оценки  $E_{\max}$  и  $EC_{50}$  — концентрации препарата, требующейся для достижения  $1/2$  максимального эффекта. Разницу между  $EC_{50}$  препаратов часто используют для сравнения их силы (например, доз, требующихся для произведения определенного эффекта).

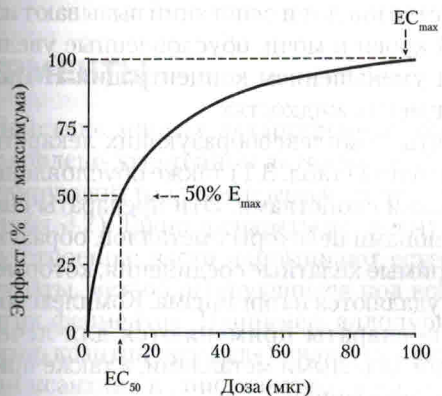
## ЛОГАРИФМИЧЕСКИЕ КРИВЫЕ ДОЗА–ЭФФЕКТ

Соотношение доза–эффект на практике часто представляют в полулогарифмических координатах (по горизонтальной оси откладывают логарифм концентрации); в этом случае она приобретает сигмовидную или S-образную форму (рис. 3.2). Такой метод представления имеет ряд преимуществ: так, зависимость на участке от 20 до 80%  $E_{\max}$  носит линейный характер, что позволяет одновременно сравнивать и оценивать лекарственные препараты различной мощности. В полулогарифмических координатах у лекарственных препаратов с одинако-

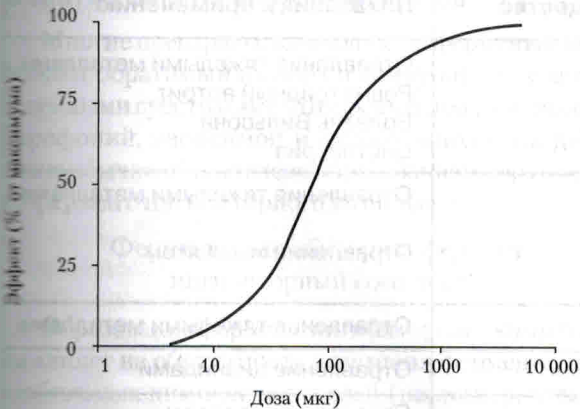
вым механизмом действия кривые доза–эффект параллельны. В полулогарифмических координатах кривая доза–эффект мощных лекарственных препаратов смещена влево, к вертикальной ( $y$ ) оси ординат. Напротив, кривая доза–эффект лекарственных препаратов меньшей мощности смещена вправо. Многие антагонисты лекарственных препаратов смещают логарифмическую кривую доза–эффект агонистов вправо, не влияя на наклон или максимальный ответ. Ширина параллельного передвижения может использоваться для измерения сродства (аффинности) антагониста.

**АТИПИЧНЫЕ КРИВЫЕ ДОЗА–ЭФФЕКТ**

Хотя для многих лекарственных препаратов зависимость доза–эффект имеет гиперболическую

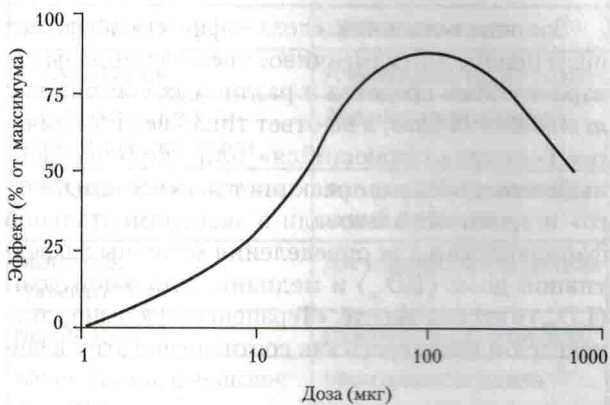


**Рис. 3.1.** Зависимость доза–эффект. В линейных координатах кривая имеет форму гиперболы.  $E_{max}$  отражает максимальный ответ;  $EC_{50}$  – доза, требуемая для того, чтобы получить ответ в 50% от максимального

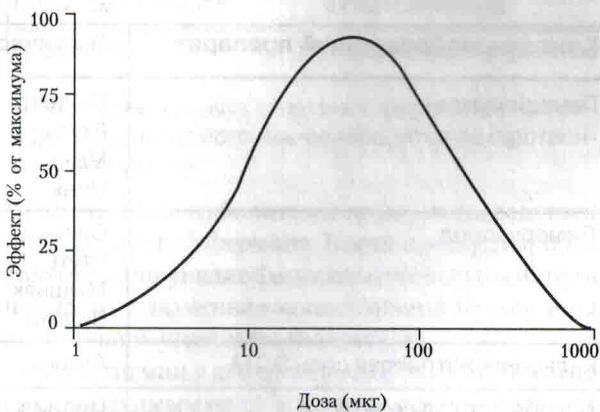


**Рис. 3.2.** В полулогарифмических координатах кривая принимает S-образную форму, причем на большем ее протяжении (от 20 до 80% от максимального ответа) зависимость носит линейный характер

форму (или S-образную в полулогарифмических координатах; см. рис 3.2), но существуют и другие типы зависимости. Форма кривой доза–эффект для агонистов никотиновых, глутаминовых и ГАМК-рецепторов чаще является сигмовидной. В некоторых экспериментальных моделях кривая доза–эффект в полулогарифмических координатах двухфазна (например, при воздействии адреналина и норадреналина на сердце кролика) или имеет колоколообразную форму (воздействие гистамина на гладкую мускулатуру легочной артерии морской свинки; рис. 3.3). В некоторых случаях концентрация препарата в точке приложения в биофазе может быть меньше, чем в таких тканевых омываемых препаратах, за счет ферментативного гидролиза, абсорбции в ткани или наличия барьера для диффузии.



*a*



*б*

**Рис. 3.3.** Атипичные кривые доза–эффект (представлены в полулогарифмических координатах): *a* – двухфазная кривая; *б* – колоколообразная кривая



### СООТНОШЕНИЕ ДОЗА–ЭФФЕКТ У ЧЕЛОВЕКА

У интактных животных и человека зависимость доза–эффект часто может изменяться под влиянием механизмов гомеостаза и других факторов, особенно в ходе образования активных метаболитов или связывания препаратов с белками плазмы. Следовательно, эффект препарата зависит от его концентрации в плазме или в точке приложения действия. Соответственно, наклон кривой концентрация–эффект может отражать терапевтическую широту. Если кривая доза–эффект отличается значительной крутизной (например, у фентанила), токсический эффект может наступить при сравнительно небольшом увеличении дозы. Напротив, если наклон кривой более пологий (например, у диазепама), то увеличение дозы, как правило, менее опасно.

### ПОЭТАПНЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ОТВЕТ

Зависимость вида «доза–эффект» отражает постепенное или изменчивое увеличение дозы лекарственного средства в различных состояниях: *in vivo* или *in vitro*, а не ответ типа «все или ничего» («непродолжающийся» или «количественный» ответ). Раньше реакции типа «все или ничего» широко использовали в экспериментальной фармакологии для определения медианы эффективной дозы ( $ED_{50}$ ) и медианы летальной дозы ( $LD_{50}$ ) в эксперименте. «Терапевтическая широта» препарата находилась как соотношение этих вели-

чин (т. е.  $LD_{50}/ED_{50}$ ) в попытке отразить связь между токсичностью и эффективностью препарата. В последние годы эти тесты считаются неинформативными и от их применения практически отказались.

## ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В некоторых случаях эффекты препаратов зависят только от их химических и физических свойств. Простые антациды нейтрализуют кислый желудочный сок и не имеют значимого всасывания, хотя большие дозы могут оказывать незначительное воздействие на рН и кислотно-щелочное состояние. Большинство кислот и оснований вызывают изменения рН крови и мочи, обусловленные увеличением или уменьшением концентрации  $H^+$  ионов в биологических жидкостях.

Эффекты комплексообразующих лекарственных препаратов (табл. 3.1) также обусловлены их химическими свойствами. Эти препараты связываются с ионами некоторых металлов, образуя водорастворимые хелатные соединения, которые постепенно удаляются из организма. Комплексообразующие препараты применяются для лечения отравлений тяжелыми металлами, а также при некоторых заболеваниях.

Таблица 3.1. Комплексообразующие лекарственные препараты

Комплексообразующий препарат	Токсичное вещество	Показания к применению
Пеницилламин	Свинец Ртуть Медь Цинк	Отравление тяжелыми металлами Ревматоидный артрит Болезнь Вильсона Цистинурия
Димеркапрол	Свинец Ртуть Мышьяк Золото	Отравление тяжелыми металлами  Отравление мышьяком
Кальциевонатриевая соль ЭДТА	Свинец	Отравление тяжелыми металлами
Дикобальтовая соль ЭДТА	Цианид	Отравление цианидами
Дефероксамин	Железо  Алюминий	Отравление железом Передозировка железа Перегрузка алюминием



Действие других лекарств может быть обусловлено их физическими свойствами. Местные и ингаляционные анестетики вызывают неспецифические физические изменения липидных компонентов мембран нейронов, оказывая вторичный эффект на их проницаемость и ионный транспорт. Полученные в последнее время данные позволяют предположить, что местные и ингаляционные анестетики оказывают более специфическое воздействие на мембраны нейронов (главы 8 и 9).

Во многих других обстоятельствах лекарства оказывают свой фармакологический эффект путем воздействия на белковые цели, которыми могут быть:

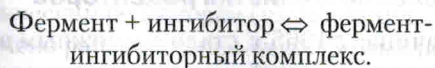
- Ферменты
- Рецепторы
- Ионные каналы
- Транспортные белки

## ФЕРМЕНТЫ

Действие многих лекарственных препаратов обусловлено угнетением активности ферментов, регулирующих различные метаболические процессы (табл. 3.2). Такие препараты по своему химическому строению часто напоминают естественные субстраты, метаболизирующиеся под воздействием этих ферментов. Например, аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) является близким аналогом ксантина и гипоксантина; в норме под воздействием ксантиноксидазы эти пуриновые основания превращаются в мочевую кислоту.

### Обратимое угнетение ферментов

Многие препараты, влияющие на ферменты, вызывают обратимый их блок и конкурируют с естественными субстратами этих ферментов (например, эдрофоний, эноксимон и аллопуринол). Их действие обычно обусловлено образованием обратимого фермент-ингибиторного комплекса:



Образование фермент-ингибиторного комплекса влияет на обратимость угнетения фермента, нестабильных химических связей (например, электростатических связей). Таким образом, угнетение ферментов часто кратковременно и, вероятно, отражает присутствие лекарственных препаратов или

**Таблица 3.2.** Лекарственные препараты, действие которых частично или полностью обусловлено угнетением активности ферментов

Лекарственный препарат	Угнетаемый фермент
Ацетазоламид	Карбоангидраза
Ацетилсалициловая кислота; НПВС	Циклооксигеназа
Ацикловир	Тримидинкиназа
Аллопуринол	Ксантиноксидаза
Аминофиллин; эноксимон	Фосфодиэстераза
Бенсеразид	ДОФА-декарбоксилаза
Бензилпенициллин	Транспептидаза бактериальной стенки
Хлорфенилаланин	Триптофангидроксилаза
Цитарабин	ДНК-полимераза
Дисульфирам	Альдегиддегидрогеназа
Эдрофоний; неостигмин; пиридостигмин	Ацетилхолинэстераза
Эналаприл; лизиноприл	Ангиотензинпревращающий фермент
Метотрексат; триметоприм	Дигидрофолатредуктаза
Метилдопа	ДОФА-декарбоксилаза
Моклобемид; фенелзин; селегилин	Моноаминоксидаза
Сульфаметоксазол	Фолатсинтетаза
Зидовудин	Обратная транскриптаза

В некоторых случаях угнетение ферментов происходит под воздействием метаболитов лекарственных препаратов.

их активных метаболитов в среде, непосредственно окружающей фермент. Когда препараты, обратимо ингибирующие ферменты, выводятся из организма, их плазменная концентрация падает, и падает степень угнетения ферментов.

Неостигмин и похожие препараты обычно относятся к обратимым ингибиторам ацетилхолинэстеразы и холинэстеразы. Эти препараты сначала обратимо связываются с обоими ферментами, но дальше образуются ковалентные химические связи между  $\text{NH}_2$  и  $\text{CO}$  группами этих ингибиторов,



с одной стороны, и эфирными участками ацетилхолинэстеразы и холинэстеразы — с другой. Ковалентные связи медленно ( $T_{1/2} = 36$  мин) гидролизуются, после чего активность ферментов постепенно восстанавливается, хотя препарат гидролизован (глава 10).

### Необратимое угнетение ферментов

Необратимое угнетение активности ферментов обычно обусловлено образованием стабильного химического комплекса между лекарственным препаратом и ферментом. В таких случаях регенерация фермента обычно невозможна; активность фермента восстанавливается только спустя время, необходимое для его синтеза *de novo* в достаточном количестве. Необратимое угнетение ферментов вызывают фосфорорганические инсектициды, метотрексат и большинство мощных ингибиторов моноаминоксидазы. Эти препараты обладают чрезвычайно длительной продолжительностью действия, и их эффекты сохраняются спустя дни и недели после элиминации из организма. Аспирин оказывает аналогичное действие на циклооксигеназу (COX-1) тромбоцитов (циклооксигеназу-1), вызывая необратимое ацетилирование фермента на протяжении всей жизни тромбоцита (7–9 дней).

### Ложные метаболиты

В некоторых случаях под воздействием ферментов лекарственные препараты превращаются в активные метаболиты. Метилдофа в симпатических нейронах превращается в метилдофамин и метилнорадреналин; эти метилированные метаболиты могут замещать физиологический нейромедиатор (норадреналин) в окончаниях центральных и периферических симпатических нервов. Цитотоксический препарат фторурацил метаболизируется до ложного промежуточного нуклеотида, который не способен превращаться в тимидиловую кислоту под действием тимидилатсинтетазы, что приводит к угнетению синтеза ДНК и цитотоксическому эффекту.

## РЕЦЕПТОРЫ

Многие лекарственные препараты осуществляют свое действие, связываясь с макромолекулярными компонентами клеток, которые называются рецеп-

торами. Эти компоненты обычно представляют собой гликопротеины. Функция большинства рецепторов состоит во взаимодействии с эндогенными гормонами и медиаторами. Рецепторы связываются с эндогенными (гормоны, факторы роста, медиаторы) или экзогенными лигандами (лекарственные препараты), после чего передают поступающий от них сигнал внутрь клетки мишени.

### История

Концепция рецепторов была предложена в конце XIX столетия Дж. Лэнгли, чтобы объяснить явную специфичность действия отдельных лекарственных препаратов, такую как воздействие пилокарпина и атропина на секрецию слюнных желез, а никотина и препаратов кураре — на нервно-мышечную передачу. Важная роль в развитии концепции хеморецепторов тканей также принадлежит немецкому врачу Паулю Эрлиху. Взгляды Эрлиха сформировались под влиянием работ Лэнгли, а также собственных исследований, посвященных перекрестной резистентности к антитрипаносомным препаратам. Впоследствии А. Дж. Кларк и Дж. Х. Гэддам разработали математические и количественные аспекты взаимодействия лекарственных препаратов с рецепторами.

В последующих работах, проводившихся в 1930–1960-е годы, природа и свойства лекарственных рецепторов в основном объяснялись взаимоотношением «структура–функция». В исследованиях того времени пытались изучить природу взаимодействия препарат–рецептор через реакции изолированных тканей на воздействие лекарственных препаратов со схожей химической структурой, такие как реакция гладкой мышцы на воздействие эфиров холина. В это время было широко признано, что эти работы представляли лишь косвенный подход к изучению структуры и свойств рецепторов.

### Выделение и очистка рецепторов

Начиная с 1965 г. стало возможным выделять рецепторы из тканей, а также изучать их свойства в препаратах клеточных мембран *in vitro*. В последнее время для исследования структуры, функции и организации рецепторов применяются методы молекулярной биологии. Большинство рецепторов сейчас можно связать с радиоактивнопомеченными лигандами. Например, ацетилхо-



# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС

10

## СТРОЕНИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СИНАПСА

Тела соматических мотонейронов расположены в передних рогах спинного мозга. Их аксоны делятся на множество конечных ветвей, каждая из которых иннервирует одну мышечную клетку (волокно); благодаря этому один мотонейрон может иннервировать от 10 до 150 мышечных клеток. Это так называемая двигательная единица. В области окончания аксона миеленовая оболочка исчезает, аксон ветвится и образует обширную сеть над специализированной поверхностью мембраны мышечной клетки — двигательной концевой пластинкой. Нервномышечный синапс начинается у немиелинизированного нервного окончания дистальнее последнего перехвата Ранвье.

### Иннервация единственной концевой пластинкой

Большинство мышечных волокон имеет единственную двигательную концевую пластинку. Обычно эта пластинка располагается посередине волокна. Чаще всего концевая пластинка образует возвышение на поверхности волокна; такой нервномышечный синапс называют дисковидным (*en plaque*). Эти мышечные волокна иннервируются быстро проводящими аксонами типа А $\alpha$ , они быстро сокращаются и расслабляются.

### Иннервация несколькими концевыми пластиками

Некоторые мышечные волокна обильно иннервируются, так что каждое волокно имеет несколько двигательных концевых пластинок; такой нервномышечный синапс называют гроздевидным (*en grappe*). Эти мышечные волокна иннервируются

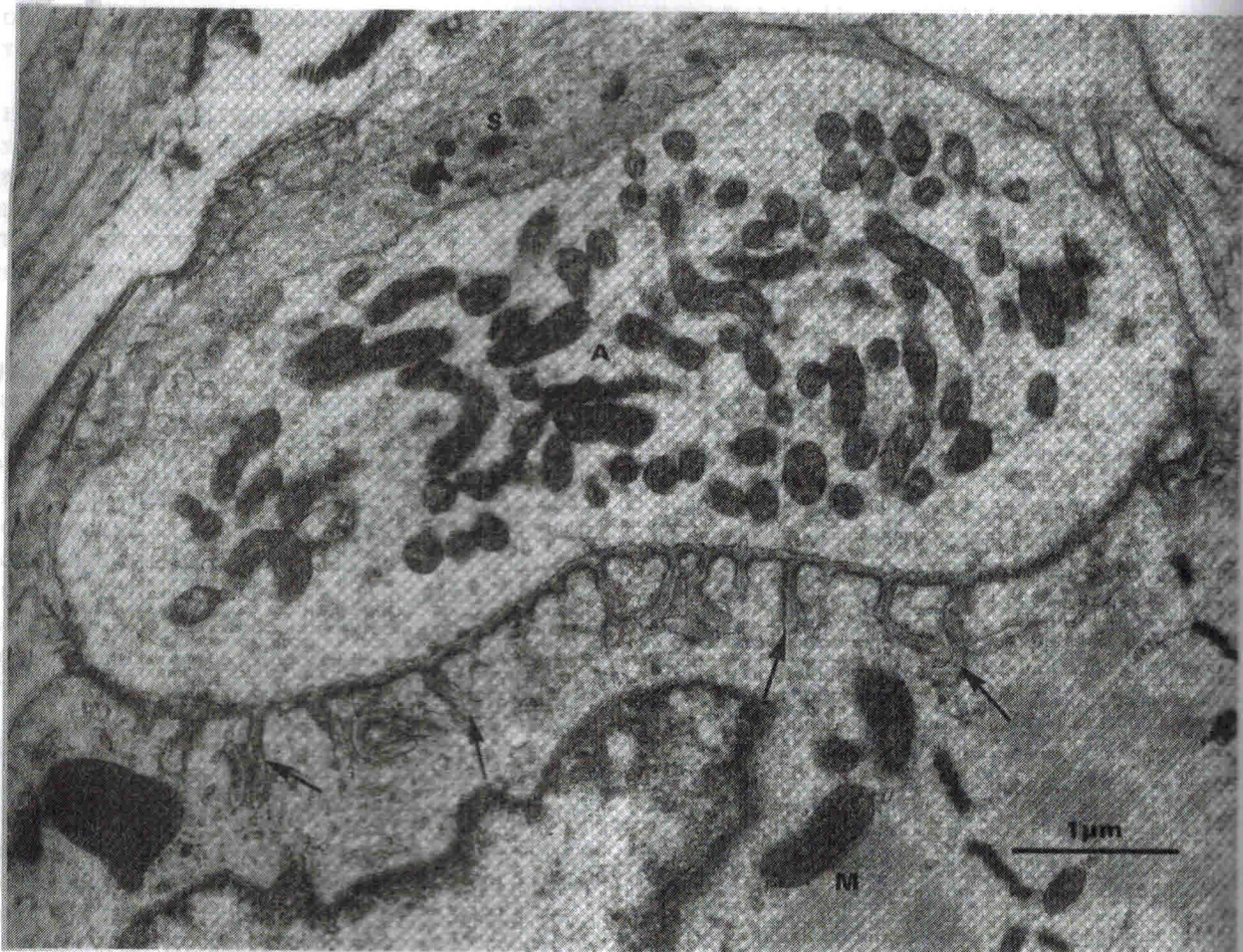
медленно проводящими аксонами типа А $\gamma$ . Такая иннервация характерна для глазодвигательных, гортанных и некоторых мимических мышц, где окончания двигательных нервов напоминают виноградную гроздь. Эти мышечные волокна, иннервируемые в нескольких точках, не способны распространять потенциал действия, и для развития мышечного сокращения требуется несколько импульсов. В результате этого сокращение и последующее расслабление происходят медленно и иногда описываются как контрактура.

## ДВИГАТЕЛЬНАЯ КОНЦЕВАЯ ПЛАСТИНКА

Клеточное строение двигательной концевой пластинки можно рассмотреть на электронной микрофотографии (рис. 10.1). Конечная ветвь аксона, окруженная отростками шванновских клеток, располагается в углублении мембраны мышечной клетки и содержит многочисленные митохондрии и синаптические пузырьки. Многие из этих пузырьков связаны с особыми участками мембраны аксона, где происходит высвобождение нейромедиатора. Пузырьки синтезируются в клетках передних рогов спинного мозга и переносятся к конечным ветвям двигательного нерва с помощью микротубулярной транспортной системы. Мембрана аксона отделена от постсинаптической мембраны щелью шириной около 50 нм; в щели находится базальная пластинка толщиной около 20 нм, состоящая преимущественно из мукополисахаридов.

Холинорецепторы обычно расположены компактными группами на гребнях субсинаптических складок постсинаптической мембраны. Их максимальная плотность на этих сайтах составляет примерно 10 000 на квадратный микрометр ( $\mu\text{м}^2$ ). Дистальные выемки содержат ацетилхолинэстеразу (АХЭ), которая имеет глобулярную структуру и находится преимущественно в синаптических щелях. Фермент проч-





**Рис. 10.1.** Электронная микрофотография части нервно-мышечного синапса. Конечная ветвь аксона (А) лежит в глубокой выемке мембраны мышечного волокна. В ней находится множество митохондрий и синаптических пузырьков (везикул). Наружная поверхность аксона покрыта цитоплазматическими отростками шванновских клеток (S). Ниже аксона видны многочисленные складки мембраны мышечного волокна (отмечены стрелками). Между нервом и мышцей (М) находится базальная пластинка ( $\times 30\,000$ )

но соединяется с базальной мембраной коллагеновыми фибриллами. Холинорецепторы и АХЭ имеются и на пресинаптической мембране.

## ФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ

### Синтез, хранение и высвобождение ацетилхолина

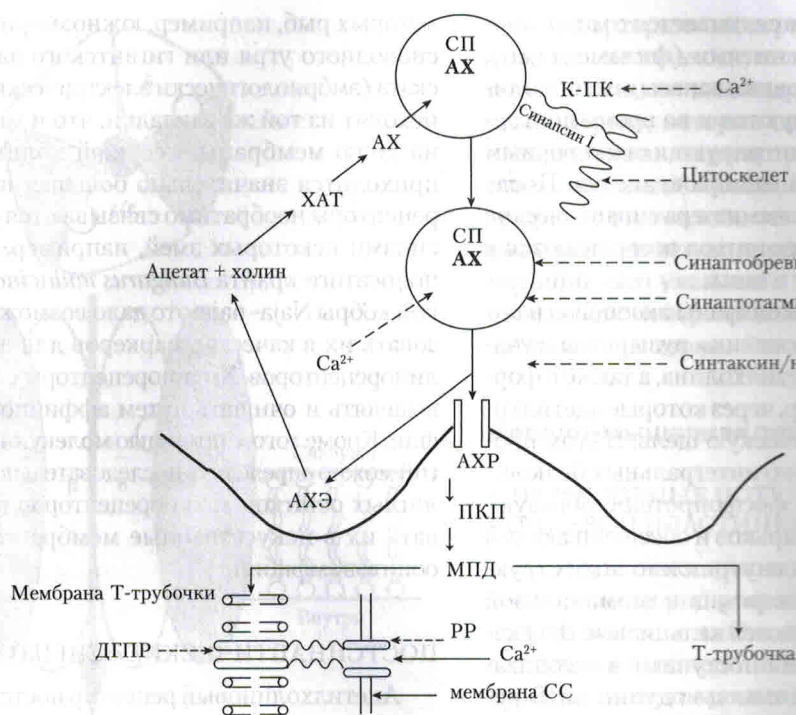
Нервно-мышечная передача зависит от синтеза, хранения и высвобождения ацетилхолина в конечных ветвях двигательных нервов. К двигательной

концевой пластинке часть холина попадает из плазмы, а часть образуется в результате гидролиза ацетилхолина. Из внеклеточной жидкости холин поступает в цитоплазму нейрона с помощью высокоаффинной транспортной системы, присутствующей во всех холинергических нервах (рис. 10.2). Как правило, именно транспорт холина ограничивает скорость синтеза ацетилхолина холинацетилтрансферазой:



Синтез этого нейротрансмиттера в аксоплазме стимулируется его высвобождением; обычно запасы нейромедиатора в нервном окончании не исто-





**Рис. 10.2.** Схематическое изображение нервно-мышечной передачи. Ацетилхолин синтезируется в аксоплазме с помощью холинацетилазы (ХАТ) и накапливается в синаптических пузырьках (СП), которые прикрепляются к цитоскелету с помощью синапсина I. После деполаризации в аксоплазму входят ионы кальция (через Р/К каналы) и активируют кальций/кальмодиум-зависимую протеинкиназу (К-ПК), вызывая фосфорилирование синапсина I и высвобождение СП из цитоскелета. СП перемещаются к мембране аксона, а их белки (синаптобrevин, синаптофизин и синаптотагмин) связываются со стыковочными сайтами мембраны (синтаксин и неврексин). Синаптотагмин активируется при входе в клетку ионов кальция, в результате чего ацетилхолин высвобождается в синаптическую щель. Он быстро подвергается гидролизу ацетилхолинэстеразой (АХЭ), а образовавшийся холин снова включается в цикл с помощью активного транспорта. Высвобожденный АХ связывается с сайтами на  $\alpha$ -субъединицах ацетилхолиновых рецепторов (АХР), открывая ионные каналы. В результате вхождения в клетку натрия потенциал концевой пластинки (ПКП) и мышечный потенциал действия (МПД) распространяются вдоль мышечного волокна. В конце саркомера МПД деполаризует мембрану Т-трубочки и активирует на мембране дигидропиридиновый рецептор (ДГПР). Он, в свою очередь, активирует рианодиновый рецептор (РР), канал, служащий для высвобождения ионов кальция из саркоплазматической сети (СС). Высвобожденный кальций быстро связывается с тропонином-С, в результате чего начинается взаимодействие актина и миозина и мышечное сокращение

щаются ни при дефиците холина, ни при высокочастотной стимуляции нерва.

Приблизительно 50% ацетилхолина, синтезированного в цитоплазме конечных ветвей двигательных нервов, переносится в мелкие синаптические пузырьки (диаметром около 50 нм) и хранится в виде мультимолекулярных пакетов, которые еще называют квантами. Каждый пузырек (везикула) содержит 10 000–12 000 молекул ацетилхолина, а также ионы кальция, АТФ и различные протогликаны. Часть оставшегося ацетилхолина проходит через мембрану аксона и в небольших количествах может находиться в шванновских клетках и в саркоплазме мышечных волокон, хотя его функция на этих сайтах

неизвестна. Кроме того, в окончаниях двигательных нервов обнаружены немногочисленные крупные пузырьки с плотным ядром. Эти пузырьки содержат нейромедиатор — кальцитониноподобный пептид, который высвобождается в синаптическую щель при высокочастотной стимуляции. Функция кальцитониноподобного пептида не вполне ясна; возможно, он вовлечен в синтез холинорецепторов и регуляцию их численности.

Около 1% содержащих ацетилхолин пузырьков расположено в области пресинаптической мембраны и представляет собой «легкодоступные» запасы медиатора (рис. 10.1). Остальная часть равномерно распределяется в цитоплазме конечных ветвей



двигательных нервов, где связывается с микротрубочками и актиновыми нитями (филаментами), формируя большие резервные запасы ацетилхолина. Они быстро мобилизуются и во время повторной работы нерва легко мигрируют к стыковочным сайтам на терминальной мембране аксона. После высвобождения нейротрансмиттера синаптические пузырьки с помощью эндоцитоза возвращаются в клетку и вновь вступают в цикл.

Интегральные белки мембраны аксонов играют важную роль в «складировании» пузырьков в участках высвобождения ацетилхолина, а также в формировании выходных пор, через которые ацетилхолин поступает в синаптическую щель. В этом процессе участвуют несколько интегральных белков.

- Синапсин I — это фосфопротеин, образующий оболочку пузырьков и обеспечивающий их прикрепление к внутриклеточным структурам. После деполяризации терминальной мембраны открываются кальциевые P/Q каналы, ионы кальция поступают в аксоплазму и связываются с кальмодулином. В результате этого происходит активация кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы, которая фосфорилирует остатки серина в хвосте синапсина I, что приводит к высвобождению пузырьков (рис. 10.2).
- Синаптобревин, синаптотагмин и синаптофизин — это белки мембран пузырьков, которые связываются со специфическими стыковочными сайтами рецепторов (синтаксином, неврексином) на пресинаптической мембране. Синаптотагмин, по-видимому, активируется при вхождении в клетку ионов кальция, которые дают ему (и синаптическому пузырьку) возможность соединиться с пресинаптическими стыковочными белками и высвободить порцию ацетилхолина в синаптическую щель.

### Холинорецепторы

За последние 40 лет произошел значительный прогресс в выделении и очистке холинорецепторов, а молекулярные технологии позволили точно выяснить их структуру. Чрезвычайно богатый источник холинорецепторов — электрические органы не-

которых рыб, например, южноамериканского пресноводного угря или гигантского электрического ската (эмбриологически электрические органы происходят из той же закладки, что и мышцы, однако на долю мембраны, несущей холинорецепторы, приходится значительно большая площадь). Эти рецепторы необратимо связываются с  $\alpha$ -нейротоксинами некоторых змей, например, тайваньского полосатого крайта *Bungarus multicinctus* и индийской кобры *Naja-paja*; это дало возможность использовать их в качестве маркеров для выявления холинорецепторов. Холинорецепторы стало возможно выделять и очищать путем аффинной хроматографии. Кроме того, с помощью молекулярных технологий можно определить последовательность аминокислотных остатков холинорецепторов и имплантировать их в искусственные мембраны и мембраны ооцитов амфибий.

### ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

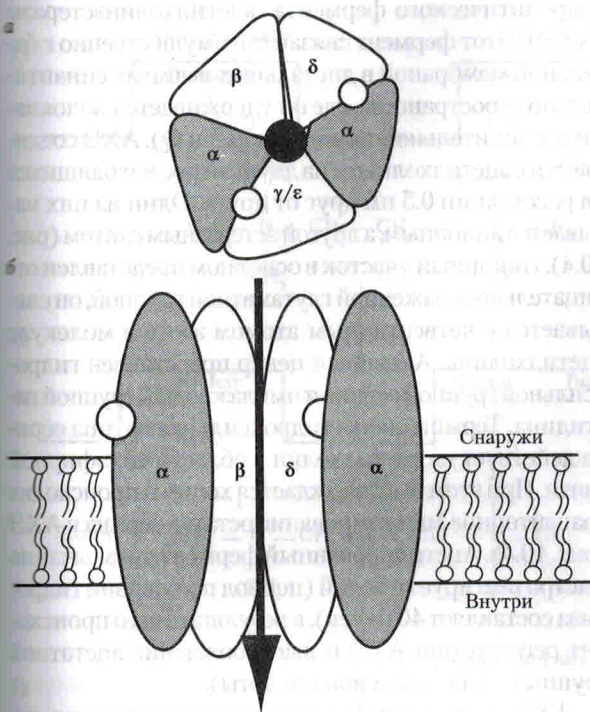
Ацетилхолиновый рецептор постсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения это интегральный мембранный белок с молекулярным весом примерно 250 кДа. Он представляет собой классический пример рецептора, который содержит внутри ионный канал. У взрослых он состоит из пяти гликопротеиновых субъединиц ( $\alpha_1, \alpha_1, \beta, \epsilon, \delta$ ) которые пронизывают постсинаптическую мембрану и окружают центральный катионный канал (рис. 10.3)<sup>1</sup>. Молекулярный вес  $\alpha$ -субъединиц составляет примерно 40 кДа. В месте контакта с другими субъединицами ( $\epsilon, \delta$ ) они содержат сайт, связывающий ацетилхолин. Каждый такой сайт граничит со специфическими аминокислотными остатками (цистеины 192 и 193, тирозины 93 и 190 и триптамин 149), а фосфолипидный состав мембраны, окружающей сайт, может влиять на соединение  $\alpha$ -субъединиц с ацетилхолином и последующую активацию рецептора.

### ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

Ацетилхолиновые рецепторы в нервно-мышечном соединении имеются также на терминалах пресинаптических двигательных нервов и в большин-

<sup>1</sup> У плодов, а также при денервации мышц и у многих видов животных  $\epsilon$ -субъединица замещена  $\gamma$ -субъединицей, у которой ионная проводимость ниже, но период раскрытия каналов продолжается дольше. — Прим. авторов.





**Рис. 10.3** Схематическое изображение никотинового рецептора в нервно-мышечном соединении. Рецептор состоит из пяти субъединиц ( $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma, \epsilon, \delta$ ), которые расположены вокруг трансмембранного ионного канала. В нем имеются два сайта для связывания ацетилхолина (в области границ  $\alpha$ - $\gamma/\epsilon$  и  $\alpha$ - $\delta$  субъединиц).

а) Вид рецептора сверху. б) Вертикальный разрез рецептора в мембране мышечного волокна. Сайты, связывающие ацетилхолин (О), ионный канал (•, ↓).

стве дистальных перехватов Ранвье, хотя их молекулярная структура несколько отличается от структуры постсинаптических рецепторов и содержит  $\alpha_3, \alpha_4, \beta, \epsilon, \delta$ -субъединицы. Пресинаптические рецепторы играют важную роль в поддержании выхода трансмиттера при стимуляции нерва с высокой скоростью (положительная обратная связь), а их блокада неполяризующими веществами обуславливает феномен декремента или затухания (см. далее). Ацетилхолиновые рецепторы в большинстве дистальных перехватов Ранвье могут индуцировать ретроградное (антидромное) возбуждение двигательных нервов. Инъекция ацетилхолина в подко-

ленную артерию экспериментальных животных вызывает не только деятельность соответствующих групп мышц, но и антидромные потенциалы действия нервов, которые проводятся ретроградно и которые можно зарегистрировать на передних нервных корешках с помощью соответствующих электрофизиологических методов. Такие же эффекты вызывают антихолинэстеразные вещества и суксаметоний. Это указывает, что вещества, действующие в области нервно-мышечных соединений, могут влиять на терминали двигательных нервов.

### Нервно-мышечная передача

#### МИНИАТЮРНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ КОНЦЕВОЙ ПЛАСТИНКИ

В отсутствие нервных импульсов постсинаптические рецепторы проявляют спонтанную электрическую активность. Она проявляется отдельными, возникающими через неодинаковые промежутки времени миниатюрными потенциалами концевой пластинки (МПКП) амплитудой 0,5–1,5 мВ. Считается, что каждый МПКП отражает высвобождение одного кванта ацетилхолина, происходящего вследствие случайного слияния синаптического пузырька с пресинаптической мембраной.

#### ВЫСВОБОЖДЕНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА

Когда потенциал действия достигает терминали аксона, содержащее 200–300 синаптических пузырьков (каждый из них содержит 10 000–12 000 молекул ацетилхолина) высвобождается в синаптическую щель. Высвобожденный ацетилхолин диффундирует через нее и соединяется с  $\alpha$ -субъединицами вблизи их границ с  $\beta$  и  $\gamma$ -субъединицами, в результате чего происходят конформационные изменения, которые открывают ионный канал. Вероятность этого события значительно возрастает, когда ацетилхолин занимает оба сайта (положительный кооперативный эффект).

#### РАСКРЫТИЕ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Раскрытие ионных каналов чрезвычайно быстрое явление, которое происходит по принципу «все или ничего». В результате за 1–2 миллисекунды через каждый канал в клетку входят 10 000–20 000 катионов (в основном ионы натрия, но также ка-



лия и кальция)<sup>1</sup>. Эти ионные изменения приводят к возникновению во множестве ионных каналов токов с амплитудой примерно 4 пА ( $4 \cdot 10^{-12}$  А); они суммируются и возникает ток в терминальной пластинке. Если небольшой локализованный потенциал действия в терминальной пластинке достигает критической амплитуды (деполяризация примерно равна 10–15 мВ), чувствительные натриевые каналы открываются и мышечный потенциал действия (МПД) распространяется вдоль мышечного волокна. Количество высвобожденного ацетилхолина обычно больше, чем требуется для возникновения минимальной деполяризации терминальной пластинки, т. е. для нервно-мышечной передачи существует значительный безопасный предел.

### МЫШЕЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ И ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ

Мышечный потенциал действия распространяется как волна деполяризации вдоль сарколеммы по системе Т-трубочек (поперечных трубочек). Деполяризация системы Т-трубочек, которые расположены перпендикулярно сарколемме, приводит к конформационным изменениям дигидропиридиновых рецепторов, находящихся в их мембранах. Эти аллостерические изменения активируют в окружающей саркоплазматической сети каналы, через которые выходят ионы кальция (рианодиновые рецепторы), а те, в свою очередь, запускают сокращение мышечного волокна (рис. 10.2). Высвобожденные ионы кальция связываются тропонином С, что приводит к конформационным изменениям тропонина I, тропонина Т и тропомиозина. При этом между актином и миозином образуются поперечные мостики и развивается мышечное сокращение. Последовательность физиологических и биохимических изменений в промежутке между деполяризацией системы Т-трубочек и мышечным сокращением получила название электромеханического сопряжения (или сопряжения возбуждения с сокращением).

### АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗА

Действие ацетилхолина на двигательную терминальную пластинку быстро прекращается с помощью

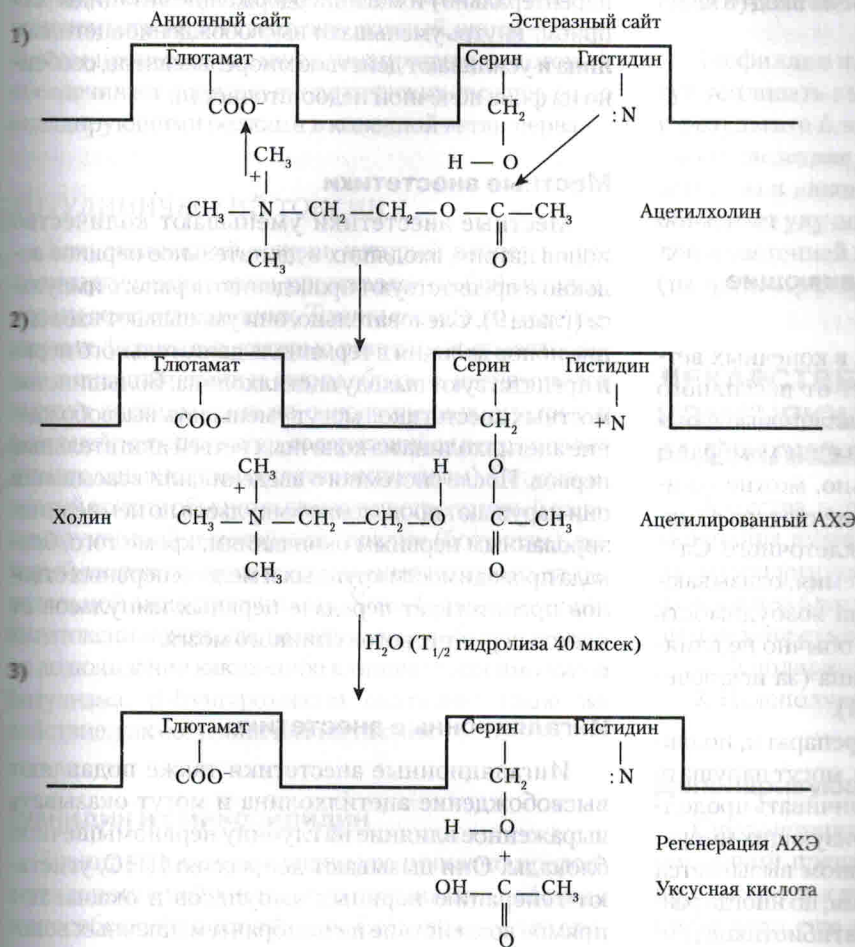
гидролитического фермента — ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Этот фермент связан преимущественно с базальной мембраной в дистальных выемках синаптического пространства, где он удерживается волокнами соединительной ткани (коллаген Q). АХЭ соединяется с ацетилхолином на двух сайтах, находящихся на расстоянии 0,5 нм друг от друга. Один из них называется анионным, а другой эстеразным сайтом (рис. 10.4). Анионный участок в основном представлен отрицательно заряженной глутаматной группой, он связывается с четвертичным атомом азота в молекуле ацетилхолина. Активный центр представлен гидроксильной группой серина и имидазольной группой гистидина. Терминальная гидроксильная группа серина действует на ацетилхолин в области его эфирной связи. При этом высвобождается холин и происходит транзиторное ацетилирование остатка серина в АХЭ (рис. 10.4). Ацетилированный фермент чрезвычайно быстро реагирует с водой (период полужизни гидролиза составляет 40 мсек), в результате чего происходит регенерация АХЭ и высвобождение ацетатной группы (в виде уксусной кислоты).

АХЭ содержится во всех холинергических синапсах, и, вероятно, там же синтезируется. Она также обнаруживается в эритроцитах и во многих участках ЦНС. АХЭ эритроцитов, возможно, играет важную роль в гидролизе некоторых лекарств (диаморфина, эсмолола).

### БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗА

Бутирилхолинэстераза (БХЭ, синонимы: псевдохоллинэстераза, холинэстераза плазмы), напротив, синтезируется в печени и обнаруживается в плазме, коже, кишечнике и других тканях. Хотя бутирилхолинэстераза может расщеплять ацетилхолин, она выполняет и более важную функцию гидролиза других эфиров холина (например, пропионилхолина, бутирилхолина), присутствующих в стенке кишечника. В анестезиологической практике БХЭ играет очень важную роль в гидролизе некоторых миорелаксантов (суксаметония, мевакурия), на которые не действует АХЭ. Генетические варианты БХЭ продлевают действие суксаметония и мевакурия (глава 6). БХЭ тоже содержит два связывающих сайта, а сериновая группа на эстеразном

<sup>1</sup> В действительности ионные каналы открываются примерно на 0,4 мс, а затем быстро закрываются 4–5 раз в течение 1–2 мс. — Прим. авторов.



**Рис. 10.4** Гидролиз ацетилхолина АХЭ. 1) Четвертичный атом азота ( $N^+$ ) в молекуле ацетилхолина формирует обратимую ионную связь с отрицательно заряженной глютаматной группой ( $COO^-$ ) на анионном сайте, а гистидин отдает электрон атому углерода карбонильной группы, находящейся на эстеразном сайте ацетилхолина. 2) Терминальная гидроксильная группа серина действует на ацетилхолин в области его эфирной связи с высвобождением холина и транзиторным ацетилированием остатка серина в АХЭ. 3) Холин высвобождается, а ацетилированный фермент быстро гидролизуется ( $T_{1/2}$  гидролиза 40 мксек), в результате чего происходит регенерация АХЭ и высвобождение ацетатной группы (в виде уксусной кислоты)

сайте БХЭ соединяется с эфирами холина тем же способом, что и в АХЭ (рис. 10.4). Однако на анионном сайте БХЭ формирует со многими субстратами биполярную, а не ионную связь.

### ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЕ ИНГИБИРУЮТ СИНТЕЗ АЦЕТИЛХОЛИНА

Синтез ацетилхолина зависит от активного транспорта холина из внеклеточной жидкости в аксоплазму. Некоторые лекарственные вещества, в том числе гемихолинийум и триэтилхолин ингибируют этот процесс и нарушают синтез ацетилхолина. Кроме того, триэтилхолин превращается с помощью ацетилхолинэстеразы в «ложный трансмиттер» (ацетилтриэтилхолин), который накапливается в синап-

тических пузырьках и высвобождается при стимуляции нерва, но не вызывает деполяризации двигательной терминальной пластинки. Экспериментальный препарат весамикол тоже нарушает нервно-мышечную передачу, предупреждая захват ацетилхолина синаптическими пузырьками.

Хотя все эти вещества интенсивно исследуются, ни одно из них не нашло клинического применения.

### ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЕ МОДИФИЦИРУЮТ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА

Некоторые вещества могут модифицировать высвобождение ацетилхолина из двигательной терминальной пластинки. Это:



- Вещества, которые действуют на вход (в клетку) ионов кальция.
- Местные анестетики.
- Общие анестетики.
- Нейротоксины.
- Гуанидин и аминопиридин.
- Другие вещества.

### Лекарственные препараты, влияющие на транспорт кальция

Высвобождение ацетилхолина в конечных ветвях двигательных нервов зависит от пассивного входа ионов кальция через P/Q кальциевые каналы, на которые влияет деполяризация мембраны нейрона (рис. 10.2). Следовательно, можно ожидать, что на высвобождение нейромедиатора влияют изменения концентрации внеклеточного  $Ca^{2+}$ . На практике гипо- и гиперкальциемия, оказывающие значительное воздействие на возбудимость тканей и сократимость миокарда, обычно не влияют на высвобождение ацетилхолина (за исключением экспериментальных условий).

Тем не менее лекарственные препараты, подавляющие транспорт ионов кальция, могут нарушать нервномышечную передачу и увеличивать продолжительность действия недеполяризующих миорелаксантов. Этот феномен в основном вызывается аминогликозидами и полимиксином, но иногда развивается и под действием других антибиотиков (колестин, тетрациклины, линкомицин). В прошлом нервно-мышечная передача иногда нарушалась при длительном приеме стрептомицина большими ту-беркулезом, а после абдоминальных операций, при которых в брюшную полость вводили большие дозы аминогликозидов, иногда возникала кураризация, резистентная к неостигмину. Похожие проблемы наблюдались, когда антибиотики назначали пациентам с миастенией гравис.

Хотя в настоящее время анестезиологи редко сталкиваются с такими проблемами, для ликвидации нервно-мышечной блокады, вызванной антибиотиками, применяют соли кальция (например, глюконат кальция). Реже используют антихолинэстеразные средства.

Соли магния тоже могут увеличить время недеполяризующей блокады, так как ионы магния конкурируют с ионами кальция за транспорт в конечных ветвях двигательных нервов, что снижает высвобождение ацетилхолина. Сульфат магния (вводимый

парентерально) и магнийсодержащие антациды для приема внутрь уменьшают высвобождение ацетилхолина и усиливают действие миорелаксантов, особенно на фоне почечной недостаточности.

### Местные анестетики

Местные анестетики уменьшают количество ионов натрия, входящих в двигательное нервное волокно и препятствуют проведению нервного импульса (глава 9). Следовательно, они уменьшают входные ионы кальция в терминаль двигательного нерва и препятствуют выходу ацетилхолина. Большинство местных анестетиков могут уменьшать высвобождение ацетилхолина из конечных ветвей двигательных нервов. После системного введения или всасывания они нарушают проведение импульсов по немиелинизированным нервным окончаниям; кроме того, блокада проводимости крупных и мелких нервных стволов препятствует передаче нервных импульсов от клеток передних рогов спинного мозга.

### Ингаляционные анестетики

Ингаляционные анестетики также подавляют высвобождение ацетилхолина и могут оказывать выраженное влияние на глубину нервномышечной блокады. Они вызывают депрессию ЦНС, угнетают генерацию нервных импульсов и оказывают прямое воздействие на мембраны мышечных волокон. Оказывая влияние на кровообращение, ингаляционные анестетики изменяют фармакокинетические свойства миорелаксантов.

### Нейротоксины

Некоторые нейротоксины предупреждают высвобождение ацетилхолина, например:

- $\alpha$ -Латротоксин.
- Ботулинический токсин.
- $\beta$ -Бунгаротоксин.

### $\alpha$ -ЛАТРОТОКСИН

Латротоксин входит в состав яда паука «черная вдова» и нарушает высвобождение ацетилхолина из холинэргических нервов. В нервномышечном синапсе  $\alpha$ -латротоксин вначале вызывает выраженный экзотоз синаптических пузырьков, которые необратимо сливаются с мембраной аксона. Синаптические



пузырьки дезорганизируются и утрачивают способность накапливать вновь синтезированный ацетилхолин. В этом процессе участвует синаптотагмин, который обеспечивает слияние синаптических пузырьков со складывающимися белками в конечной ветви нерва.

### БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН

Ботулинический токсин, который влияет на все холинэргические нервы, представляет собой эндопептидазу, содержащую цинк. Токсин состоит из ряда различных ферментов, которые разрушают синаптобревин и синаптотагмин и, таким образом, препятствуют выходу ацетилхолина из синаптических пузырьков (хотя нейротрансмиттер, содержащийся в терминалях двигательных нервов остается интактным). Ботулинический токсин обычно вызывает прогрессирующий парасимпатический и моторный паралич (ботулизм), который сопровождается высокой смертностью из-за дыхательной недостаточности. Хотя ботулинический антитоксин может спасти жизнь, его необходимо ввести до появления каких-либо клинических симптомов ботулизма.  $\beta$ -Бунгаротоксин оказывает такое же действие, как ботулинический токсин.

### Гуанидин и аминопиридин

Гуанидин и аминопиридин увеличивают продолжительность нейронального потенциала действия и способствуют поступлению  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку, что стимулирует высвобождение ацетилхолина. Механизмы их действия немного различаются: гуанидин тормозит инактивацию натриевых каналов, в то время как аминопиридин скорее инактивирует калиевые каналы, тем самым препятствуя реполяризации. Оба препарата применяют для стимуляции высвобождения ацетилхолина при ботулизме и синдроме Итона–Ламберта (редкое расстройство нервно-мышечной передачи, обычно возникающее при мелкоклеточном раке бронхов). В Болгарии аминопиридин используется для восстановления нервно-мышечной проводимости после недеполяризующей блокады. К сожалению, аминопиридин и гуанидин легко преодолевают гематоэнцефалический барьер и вызывают судороги, что резко ограничивает их клиническое применение.

### Другие лекарственные препараты

Теофиллин и другие производные ксантина могут усиливать высвобождение ацетилхолина либо в результате блокады аденозиновых рецепторов, либо вследствие подавления активности фосфодиэстеразы и накопления цАМФ. Этот же механизм объясняет улучшение состояния пациентов с тяжелой миастенией при лечении симпатомиметиками (например, эфедрином).

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ДЕЙСТВИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА

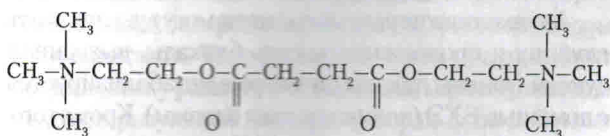
Вещества, которые модифицируют действие ацетилхолина путем соединения с постсинаптическими холинэргическими рецепторами, традиционно называются блокаторами нервно-мышечной передачи или миорелаксантами. Их делят на две группы:

1. Деполяризующие миорелаксанты.
2. Недеполяризующие миорелаксанты.

### Деполяризующие миорелаксанты

Суксаметония хлорид это единственный деполяризующий препарат, который в настоящее время применяют в клинической практике<sup>1</sup>. В прошлом применяли еще дексаметоний, но теперь он представляет только исторический интерес. Как видно из названий этих веществ, они вызывают деполяризацию моторной терминальной пластинки непосредственно перед началом нервно-мышечной блокады.

### СУКСАМЕТОНИЙ



Суксаметоний — это четвертичный аммониевый эфир, состоящий из двух молекул ацетилхолина, соединенных своими нечетвертичными концами. Это тонкая, длинная и гибкая молекула (лептоку-

<sup>1</sup> В РФ зарегистрирован также суксаметония йодид (см. Государственный реестр лекарственных средств; Клинические рекомендации ФАР. Управление нейромышечным блоком в анестезиологии, 2014). — Прим. ред.



раре) с тремя метильными группами, присоединенными к четвертичной головке; расстояние между ними равно примерно 1,2 нм.

Способность суксаметония вызывать деполяризующую блокаду впервые была отмечена в 1949–1951 гг., хотя его фармакологические свойства исследовались на животных еще в 1906 г. После в/в введения суксаметония глубокая миорелаксация развивается в течение 1 мин вслед за отчетливыми мышечными фасцикуляциями. Продолжительность нервно-мышечной блокады после обычной дозы (1,0–1,5 мг/кг) составляет 4–6 мин. Суксаметоний обычно является препаратом выбора для быстрой последовательной индукции, которая и остается главным показанием к использованию суксаметония в клинике.

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Так как суксаметоний не гидролизуется АХЭ, он вызывает длительную повторную деполяризацию моторной терминальной пластинки. Физиологическая деполяризация активирует потенциалзависимые натриевые каналы в прилежащих мышечных волокнах, что приводит к возникновению и распространению потенциала действия в мышце. Напротив, индуцированная стойкая деполяризация, вызываемая суксаметонием, быстро приводит к генерации местных электрических токов в прилежащих мышечных волокнах, что вызывает конформационные изменения в натриевых каналах, приводя к их инактивации. Этот процесс развивается в течение нескольких миллисекунд и приводит к образованию зоны электрической невозбудимости вокруг двигательной концевой пластинки. Зона невозбудимости распространяется на 1–2 мм вдоль мембраны мышечного волокна и не способна проводить импульсы, хотя остальная часть мышцы сохраняет нормальные электрофизиологические свойства.

Антихолинэстеразные средства могут увеличивать глубину и продолжительность блокады, вызванной суксаметонием, так как он в норме метаболизируется с помощью БХЭ (холинэстеразы плазмы). Кроме того, в результате ингибирования АХЭ происходит накопление ацетилхолина в синаптической щели, а следовательно, усиление деполяризационной блокады.

### ЭФФЕКТЫ НЕПРЯМОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Суксаметоний вызывает прогрессивное снижение электромиографической или механической

реакции мышц при медленной стимуляции нерва (0,1 Гц), что отражает баланс активности мышечных волокон, которые не подверглись нервно-мышечной блокаде, и тех, которые стали рефрактерными. При более значительной частоте импульсной стимуляции (напр., при четырехкратной стимуляции (ТОФ), 2 Гц за 2 сек) декремента или затухания не наблюдается, так как поддерживается выброс ацетилхолина. Отсутствие декремента или затухания, вероятно, обусловлено действием суксаметония и высвобожденного ацетилхолина на пресинаптические рецепторы, которые в норме при высокой частоте проведения импульса (положительная обратная связь) продолжают высвобождать трансмиттер.

### ЭФФЕКТЫ ТЕТАНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Во время блокады, вызванной суксаметонием, тетаническая стимуляция не влияет на амплитуду ответа и пост-тетаническое потенцирование. Тетанизирующая стимуляция двигательного нерва приводит к постепенному уменьшению количества высвобождаемого ацетилхолина, приходящегося на каждый одиночный стимул. Следовательно, когда тетанус заканчивается, выброс ацетилхолина в ответ на один стимул повышается. В присутствии суксаметония это почти не оказывает эффекта на нервно-мышечную функцию, а на электромиограмме или механомиограмме посттетанические изменения не наблюдаются.

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Клиническое применение суксаметония может сопровождаться рядом побочных эффектов, в том числе:

- Мышечными подергиваниями.
- Послеоперационной миалгией.
- Гиперкалиемией.
- Тахифилаксией или двойной блокадой.
- Повышением внутриглазного давления.
- Парасимпатомиметическими эффектами.
- Злокачественной гипертермией.

### *Мышечные фасцикуляции*

Нейромышечной блокаде предшествуют мышечные подергивания (фасцикуляции). Они могут быть слабыми (затрагивают только мелкие мышцы кистей и мимические мышцы), средневыражен-



## ГЕМОСТАЗ И СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

### Гемостаз

Гемостаз это сложный биологический процесс, который предотвращает кровопотерю при повреждении сосудов. Остановка кровотечения после травмы или повреждения тканей обеспечивается:

- сокращением артерий,
- адгезией и агрегацией тромбоцитов,
- свертыванием крови с образованием тромба.

### АДГЕЗИЯ И АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

В настоящее время известны многие физиологические процессы, в результате которых происходит адгезия и агрегация тромбоцитов (рис. 16.1).

1. После повреждения сосуда тромбоциты прикрепляются к коллагену сосудистой стенки с помощью фактора Виллебранда и других, сходных с ним адгезивных белков.

2. В результате адгезии тромбоцитов происходит синтез и высвобождение из поврежденного эндотелия и внутриклеточных гранул аденозиндифосфата (АДФ), 5-НТ и других медиаторов. Затем АДФ соединяется со специфическими P2Y рецепторами на мембране тромбоцитов и в процессе активации способствует изменению их формы и образованию псевдоподий.

3. Из фосфолипидов тромбоцитарной мембраны синтезируются фактор активации тромбоцитов (РАФ) и тромбоксан  $A_2$  (ТХА<sub>2</sub>). РАФ синтезируется с помощью лизосомального фермента, фосфолипазы  $A_2$ , а тромбоксан образуется из арахидоновой кислоты и циклических эндопероксидов PGG<sub>2</sub> и PGH<sub>2</sub> с помощью циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1).

4. Синтез РАФ и ТХА<sub>2</sub> сопровождается снижением количества циклического АМФ в тромбоцитах, возможно, благодаря ингибированию простагландиновых рецепторов.

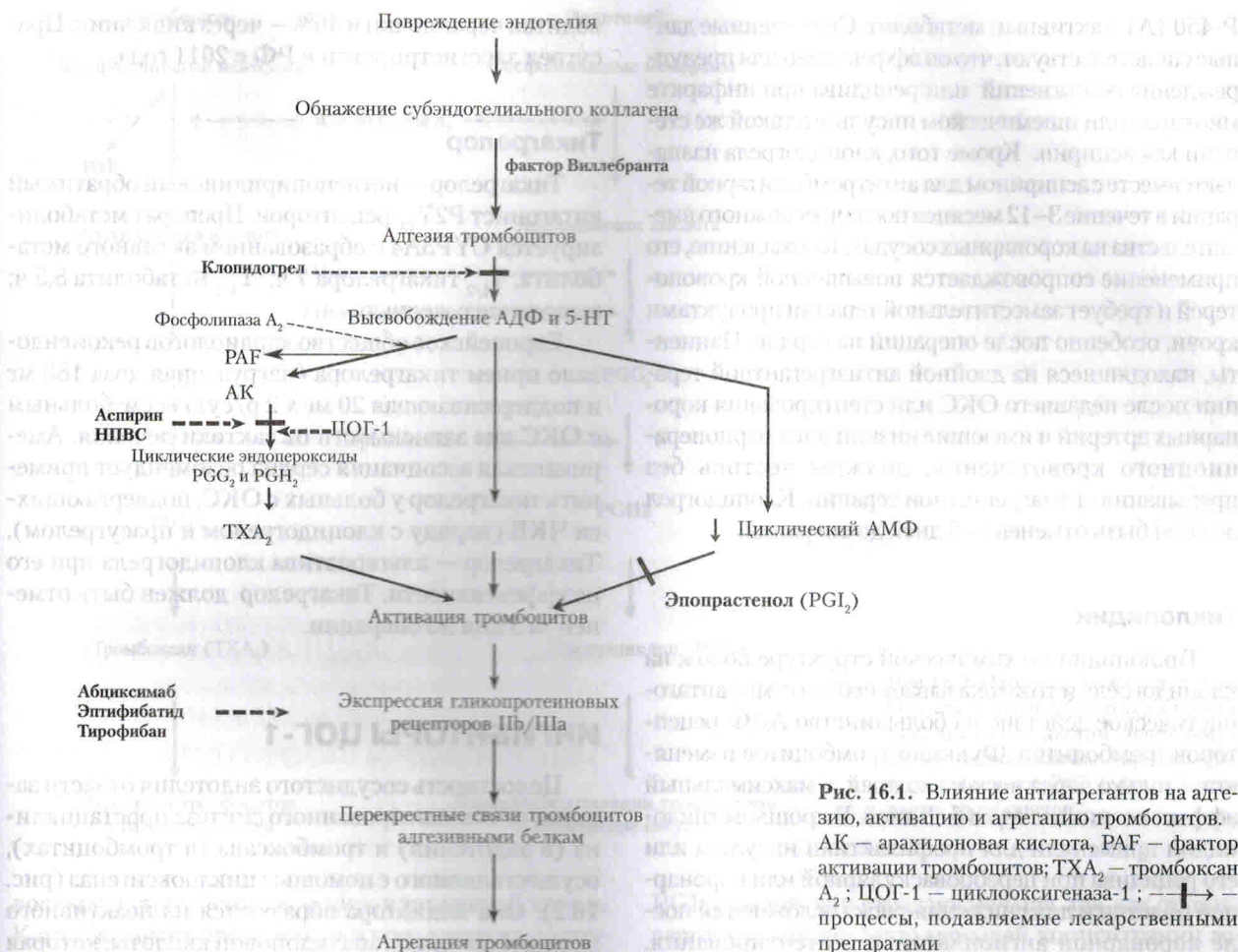
5. В результате снижения количества цАМФ, образования АДФ, РАФ и ТХА<sub>2</sub> на мембране тромбоцитов экспрессируются гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы. Их появление является «финальным общим путем» активации тромбоцитов и приводит к тому, что рецепторные сайты смежных тромбоцитов перекрестно связываются фибриногеном, фактором Виллебранда и другими адгезивными белками. В результате этого происходит адгезия.

Тромбоцитарный гликопротеин IIb/IIIa относится к интегринам (трансмембранным белкам, которые обеспечивают связь между клетками и экстрацеллюлярным матриксом). Они состоят из  $\alpha_{IIb}$  и  $\beta_3$  субъединиц, а многие лиганды, которые соединяются с ними, содержат характерную адгезивную последовательность из трех аминокислот (аргинин-глицин-аспартат).

## АНТИАГРЕГАНТЫ

Тромбоциты играют важную роль в образовании артериального тромба у пациентов с уже имеющейся патологией сосудов, например, атеросклерозом и могут принимать участие в процессе атерогенеза. Менее ясна роль тромбоцитов в образовании венозного тромба. Следовательно, антиагреганты применяются в основном для профилактики и лечения тромбоэмболии в артериальной части системы кровообращения. Это профилактика тромбоэмболии после хирургических операций на сердце и артериях, профилактика и лечение церебральной ишемии и инфаркта миокарда и предупреждение образования тромбов в аппаратах для гемодиализа или аппаратах искусственного кровообращения. Препараты, влияющие на функ-





**Рис. 16.1.** Влияние антиагрегантов на адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов. АК — арахидоновая кислота, PAF — фактор активации тромбоцитов; TXA<sub>2</sub> — тромбоксан A<sub>2</sub>; ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1; — ⊕ — процессы, подавляемые лекарственными препаратами

кции тромбоцитов, помогают предупредить возникновение атеросклероза коронарных артерий после трансплантации сердца и окклюзию мелких сосудов при трансплантации почки, обусловленную иммунным повреждением сосудистого эндотелия.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ

Антиагреганты влияют на один или более тех физиологических или биохимических процессов, которые приводят к адгезии и агрегации тромбоцитов. Следовательно, они действуют как:

- антагонисты АДФ,
- ингибиторы ЦОГ-1,
- агонисты простагландиновых рецепторов,
- ингибиторы фосфодиэстераз,

- антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов.

## АНТАГОНИСТЫ АДФ

АДФ играет важную роль в активации тромбоцитов, поэтому препараты, являющиеся антагонистами АДФ нарушают процесс агрегации тромбоцитов.

### Клопидогрел

Клопидогрел представляет собой производное тиенопиридина. Он оказывает необратимое антагонистическое действие на большинство АДФ рецепторов и подавляет функцию тромбоцитов на всем протяжении их жизни (7–9 дней). Антитромбоцитарная активность клопидогрела зависит от преобразования его с помощью печеночного цитохрома



P-450 1A1 в активный метаболит. Современные данные свидетельствуют, что он эффективен для предупреждения осложнений или рецидива при инфаркте миокарда или ишемическом инсульте в такой же степени как аспирин. Кроме того, клопидогрела назначают вместе с аспирином для антитромбоцитарной терапии в течение 3–12 месяцев после чрескожного вмешательства на коронарных сосудах. К сожалению, его применение сопровождается повышенной кровопотерей и требует заместительной терапии продуктами крови, особенно после операций на сердце. Пациенты, находящиеся на двойной антиагрегантной терапии после недавнего ОКС или стентирования коронарных артерий и имеющие низкий риск периоперационного кровотечения, должны вестись без прерывания антиагрегантной терапии. Клопидогрел должен быть отменен за 5 дней до операции.

### Тиклопидин

Тиклопидин по химической структуре похож на клопидогрель и тоже оказывает необратимое антагонистическое действие на большинство АДФ рецепторов тромбоцитов. Функции тромбоцитов изменяются только через несколько дней, а максимальный эффект возникает через 5–8 дней. В прошлом тиклопидин применяли для профилактики инсульта или его рецидива при цереброваскулярной или коронарной болезни и для снижения риска осложнений после коронарной ангиопластики и стентирования. К сожалению, применение тиклопидина сопровождается нейтропенией, агранулоцитозом и тромбоцитопенией, что требует проведения анализов крови через определенные интервалы. В Великобритании тиклопидин в настоящее время не применяют.

### Прасугрел

В РФ зарегистрирован прасугрел — тиенопирин, обеспечивающий по сравнению с клопидогрелом более быстрое наступление эффекта, большую степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, меньшую вероятность нечувствительности к действию препарата. Его назначают больным с ОКС, подвергаемым ЧКВ, пациентам с ОКС с подъемом ST после тромболитика при планировании отсроченного ЧКВ, пациентам, перенесшим тромбоз стента на фоне приема клопидогрела. Возможно применение у больных ИБС при высоком риске тромбоза стента;  $T_{1/2}$  6–8 ч; 50% вы-

водится через почки и 46% — через кишечник. Прасугрел зарегистрирован в РФ с 2011 года.

### Тикагрелор

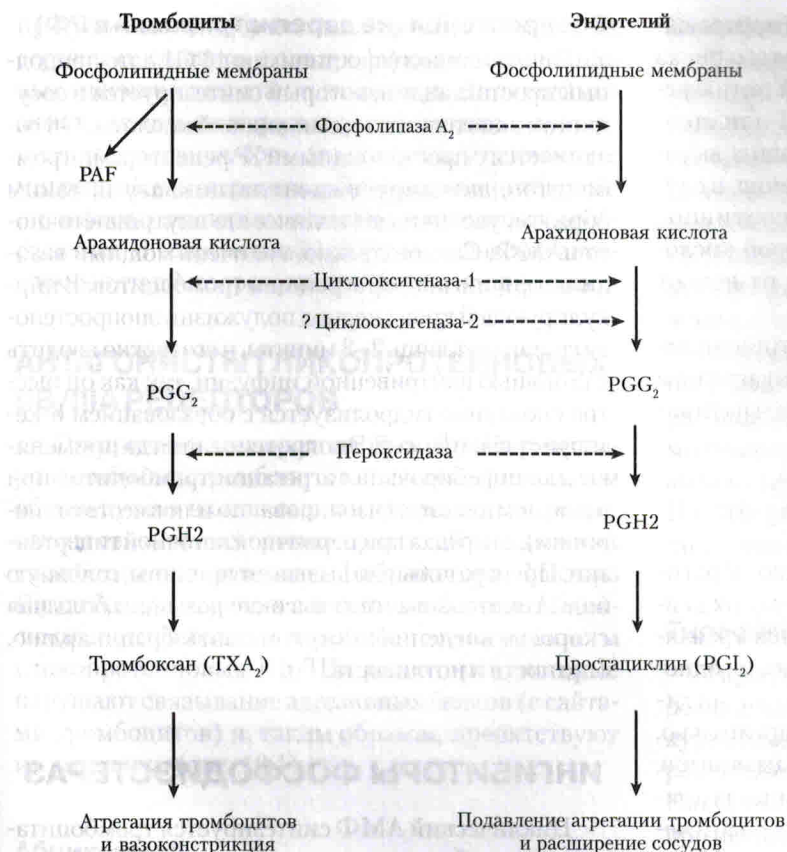
Тикагрелор — тиенопиридиновый обратимый антагонист P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Препарат метаболизируется CYP3A4 с образованием активного метаболита.  $T_{1/2}$  тикагрелора 7 ч;  $T_{1/2}$  метаболита 8,5 ч; выводится с желчью.

Европейское общество кардиологов рекомендовало прием тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг и поддерживающая 20 мг x 2 р/сут) всем больным с ОКС вне зависимости от тактики лечения. Американская ассоциация сердца рекомендует применять тикагрелор у больных с ОКС, подвергающихся ЧКВ (наряду с клопидогрелом и прасугрелом). Тикагрелор — альтернатива клопидогрелу при его неэффективности. Тикагрелор должен быть отменен за 3 дня до операции.

## ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-1

Целостность сосудистого эндотелия отчасти зависит от сбалансированного синтеза простаглицлина (в эндотелии) и тромбосана (в тромбоцитах), осуществляемого с помощью циклооксигеназ (рис. 16.2). Оба медиатора образуются из неактивного предшественника, арахидоновой кислоты, которая находится в фосфолипидных мембранах большинства клеток, откуда она высвобождается с помощью лизосомального фермента фосфолипазы A<sub>2</sub>. В тромбоцитах превращение арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды PGG<sub>2</sub> и PGH<sub>2</sub> обеспечивает фермент ЦОГ-1, а образовавшиеся эндопероксиды затем превращаются в тромбосаны (ТХА<sub>2</sub>), которые индуцируют агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию. В сосудистом эндотелии превращение арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды отчасти обеспечивается ЦОГ-1, хотя, возможно, что индуцибельный фермент ЦОГ-2 тоже играет важную роль, особенно при повреждении сосуда или локальном воспалении. Образовавшиеся эндопероксиды затем превращаются в простаглицлин (PGI<sub>2</sub>), который подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает расширение сосудов. Полагают, что баланс между образованием тромбосана (тромбоцитами) и простаглицлина (сосудистым эндотелием) играет важную роль в поддержании це-





**Рис.16.2.** Параллельный синтез тромбоксана A<sub>2</sub> (в тромбоцитах) и простаглицлина (в сосудистом эндотелии) и их противоположные фармакологические влияния. PAF – фактор активации тромбоцитов

лостности тромбоцитов в циркулирующей крови. Когда баланс их противоположного влияния на сердечно-сосудистую систему нарушается, может возникнуть тромбоз. Ясно, что препараты, которые являются селективными ингибиторами ЦОГ-1, обладают антитромбоцитарной активностью и защищают от тромбоэмболии, так как они полностью предупреждают синтез тромбоксана в тромбоцитах, но почти не оказывают действия на эндотелиальный простаглицлин (в частности, в условиях патологии).

## Аспирин

В физиологических условиях аспирин избирательно ингибирует ЦОГ-1 и, таким образом, предупреждает агрегацию тромбоцитов. Аспирин ацетилирует и необратимо ингибирует остаток серина (серин 530) в активном центре тромбоцитарной ЦОГ-1 и, таким образом, уменьшает синтез TXA<sub>2</sub>. Тромбоциты, которые контактируют с аспирином, не могут больше синтезировать ЦОГ-1 на протяжении всего периода их жизни (7–9 дней). И напротив, синтез

PGI<sub>2</sub> в эндотелии страдает меньше, так как он подвергается воздействию меньшей концентрации аспирина и отчасти обеспечивается ЦОГ-2.

Полагают, что аспирин в дозе 160 мг в день полностью ингибирует тромбоцитарную ЦОГ-1. Пациентам со стенокардией для первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда обычно назначают 75–325 мг аспирина в день. Общеизвестно, что при церебральной ишемии аспирин снижает частоту транзиторных ишемических атак и инсультов.

Имеются данные о том, что аспирин снижает частоту послеоперационных тромбоэмболических осложнений. Однако его прием может вызвать значительные послеоперационные кровотечения. Обычно аспирин не отменяют при стоматологических и небольших хирургических вмешательствах, но при операциях, сопровождающихся высоким риском (операции на простате, ортопедические и нейрохирургические операции), его прием прекращают за 48 часов до вмешательства. В неотложных ситуациях для ингибирования действия аспирина иногда назначают протинин и десмопрессин.