

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава

России



Фармацевтический факультет



Кафедра фармакологии

Средства, действующие в области холинергических синапсов

Кудряшов Никита Викторович

ассистент кафедры фармакологии
фармацевтического факультета

Москва, 2014

Г

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ОБЛАСТИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСОВ

1. М- и N-холиномиметики
2. Ингибиторы АХЭ
3. Ганглиоблокаторы
4. Миорелаксанты
5. М-холиноблокаторы

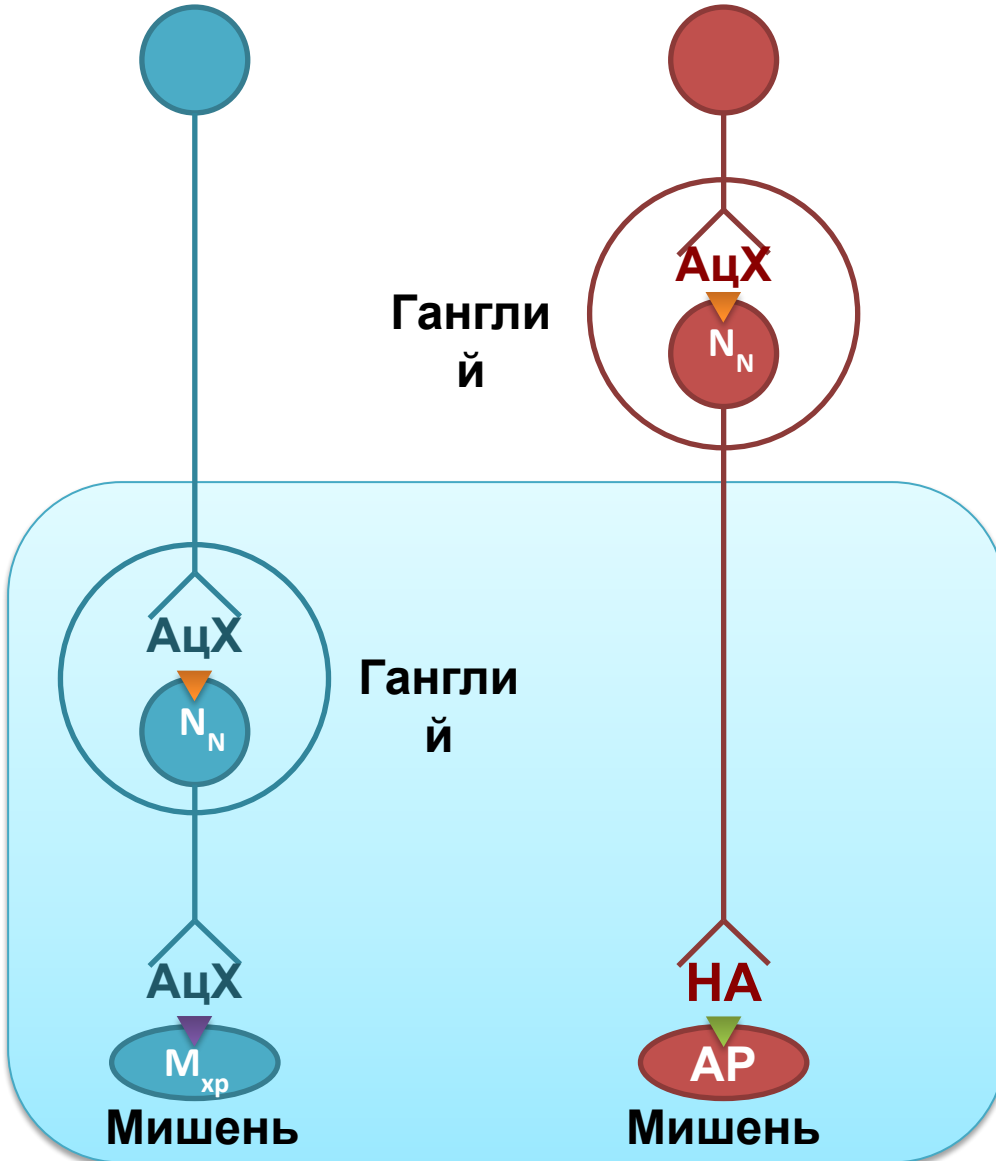
ЭФФЕРЕНТНАЯ ИННЕРВАЦИЯ

Парасимпатическая иннервация

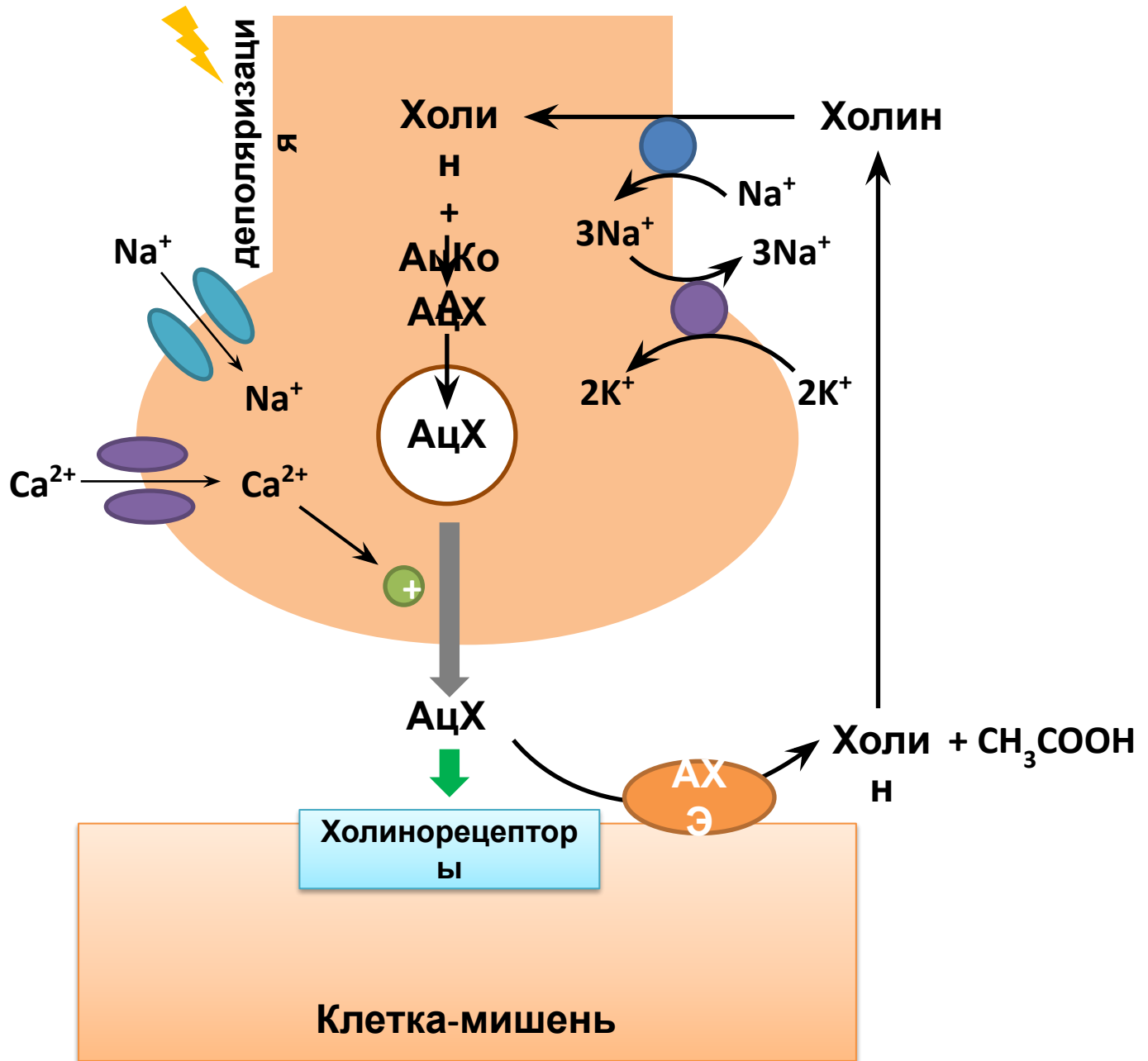
Симпатическая иннервация

Двигательная иннервация

Иннервируемый орган



ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС



ХОЛИНОМИМЕТИКИ

1. N-холиномиметики

- Никотин, цитизин (табекс)

2. M-холиномиметики

- ~~Пилокарпин~~

Основные

фармакологические эффекты

N-холиномиметиков

(на примере никотина)

1. Стимулирование моторики ЖКТ.
2. Усиление секреции экзокринных желез.
3. Миоз (при повышении дозы мидриаз).
4. Стимулирующее действие на ЦНС (при повышении дозы угнетающее).
5. Повышение уровней ЛПОНП и ЛПНП, понижение ЛПВП.
6. Вазоконстрикция.
7. Тахикардия.
8. Привыкание и зависимость

Механизм действия N-холиномиметиков

(на примере никотина)

1. В большей степени стимулирует N_N , чем N_M -холинорецепторы (ХР).
2. Стимулирует N_N -ХР парасимпатических ганглиев, усиливая парасимпатическую иннервацию (при повышении дозы угнетает).
3. Стимулирует N_N -ХР симпатических ганглиев, усиливая симпатическую иннервацию (при повышении дозы угнетает).
4. Стимулирует N_N -ХР хромоаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, усиливая релиз катехоламинов (при повышении дозы угнетает).
5. Стимулирует N_N -ХР синокаротидной зоны, активируя сосудодвигательный и дыхательный центры в продолговатом мозге.
6. Стимулирует пресинаптические N_N -ХР, усиливая релиз ацетилхолина, дофамина, серотонина и в-эндорфина

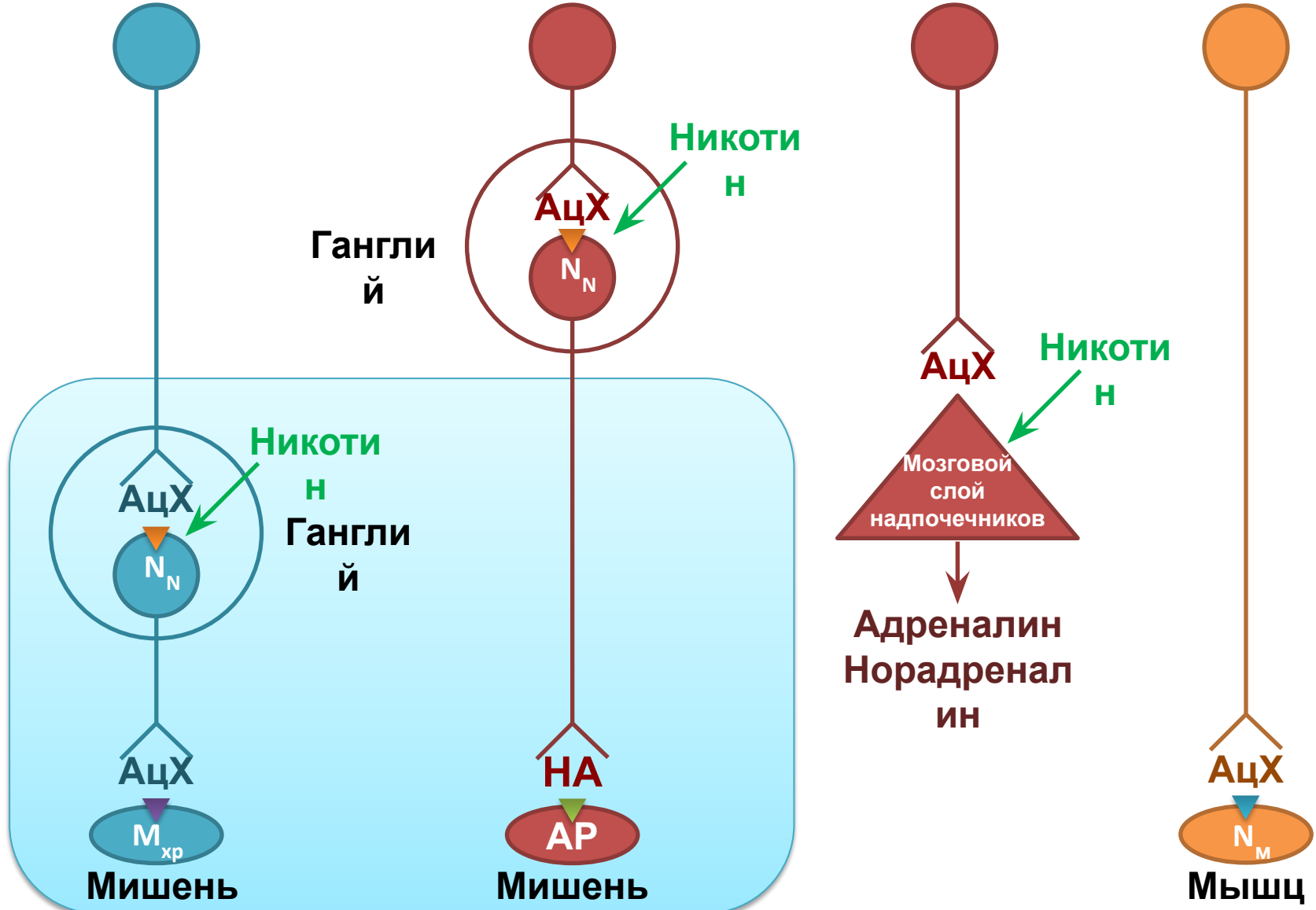
ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ N-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Парасимпатическая иннервация

Симпатическая иннервация

Двигательная иннервация

Иннервируемый орган



ПРИМЕНЕНИЕ N-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Область применения – табачная зависимость (для облегчения отвыкания от курения).

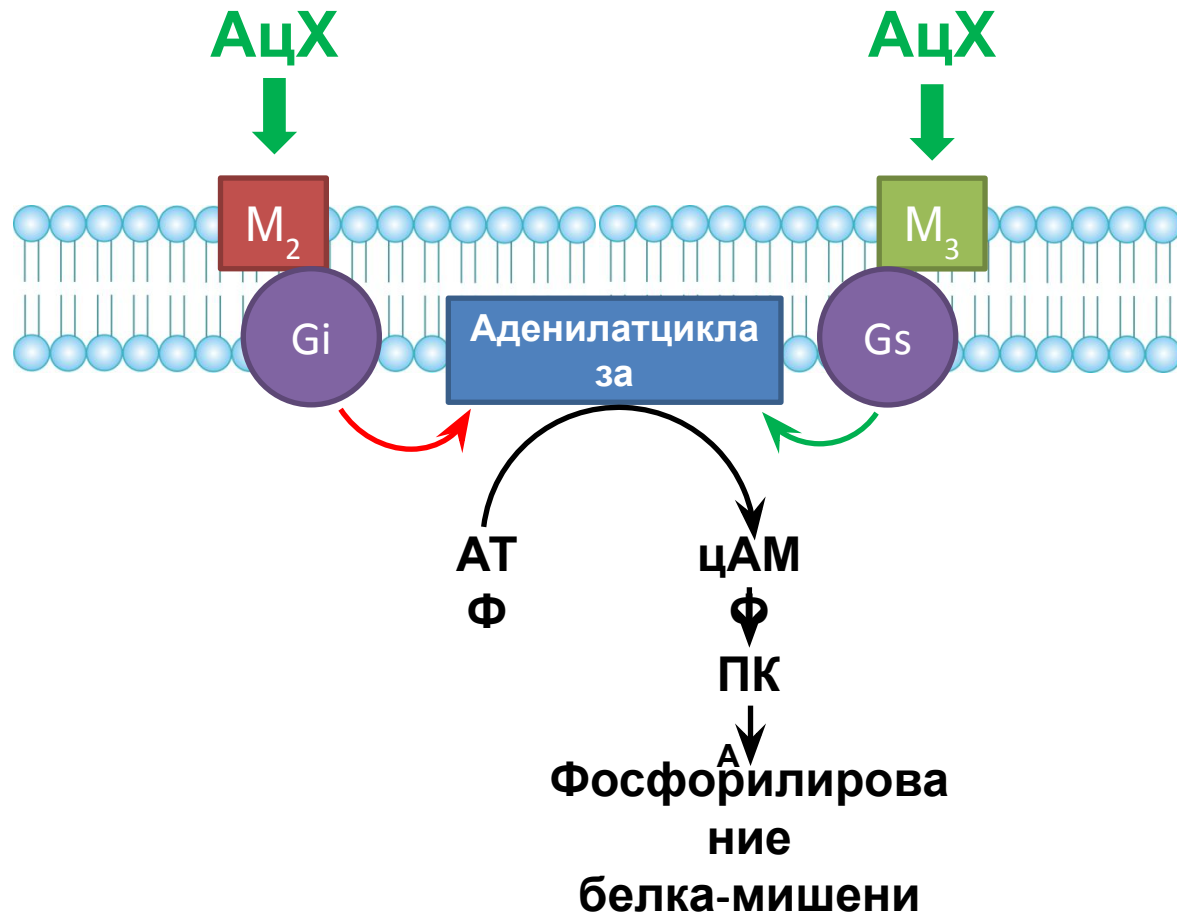
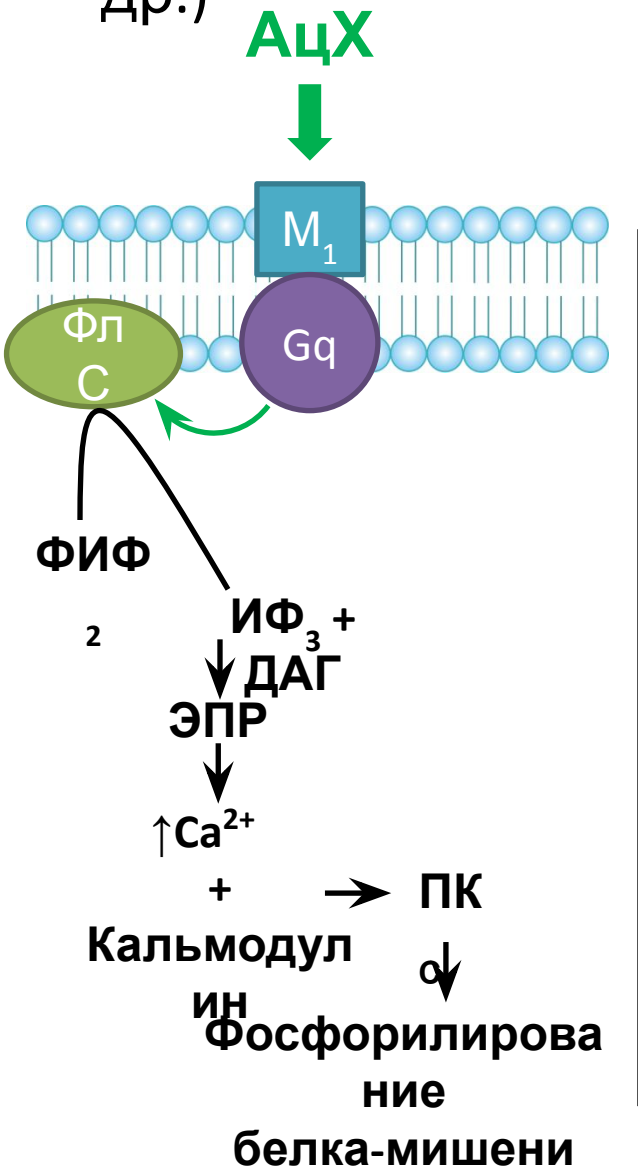
Цитизин (*табекс*) – по механизму действия схож с никотином, но обладает меньшей токсичностью. Применяется в виде таблеток (1,5 мг).

Никотин (*никоретте*) применяется в виде: трансдермальных терапевтических систем, жевательной резинки и ингаляционных дозированных лекарственных форм (ЛФ). В перечисленных ЛФ никотин содержится в ни



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Мишень – М-холинорецепторы (M_1 , M_2 , M_3 и др.)



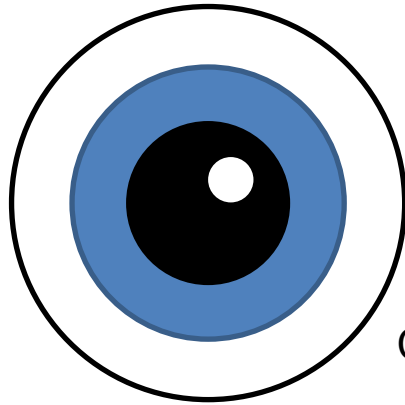
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М- ХОПИНОМИМЕТИКОВ

Подтип рецепторы	Локализация	Эффект после стимуляции
M ₁	Энтерохромафиноподобные клетки желудка (ЭХП)	Усиление релиза гистамина ЭХП и, как следствие, усиление секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка
M ₂	Кардиомиоциты	Урежение ЧСС, снижение AV-проводимости
M ₃	Слюнные, пищеварительные, сальные, потовые и бронхиальные железы	Усиление секреции
	Гладкомышечные клетки внутренних органов (кишечник, бронхи, желче- и мочевыводящие пути)	Повышение тонуса и усиление моторики (ЖКТ)
	Цилиарная мышца	Сокращение цилиарной мышцы, что ведет к спазму аккомодации
	Круговая мышца радужки	Миоз (сужение зрачка)
	Кровеносные сосуды	↑Выделение NO
M ₄	ЦНС	↑ локомоторной функции
M ₅		

ВЛИЯНИЕ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ НА ГЛАЗА

1. Влияние на величину зрачка

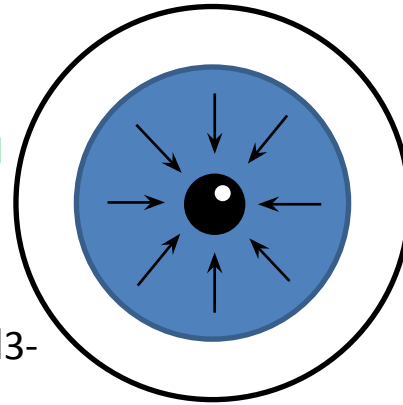
Нормальный зрачок



Пилокарпин
H

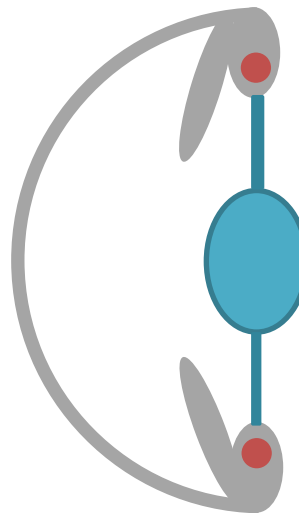
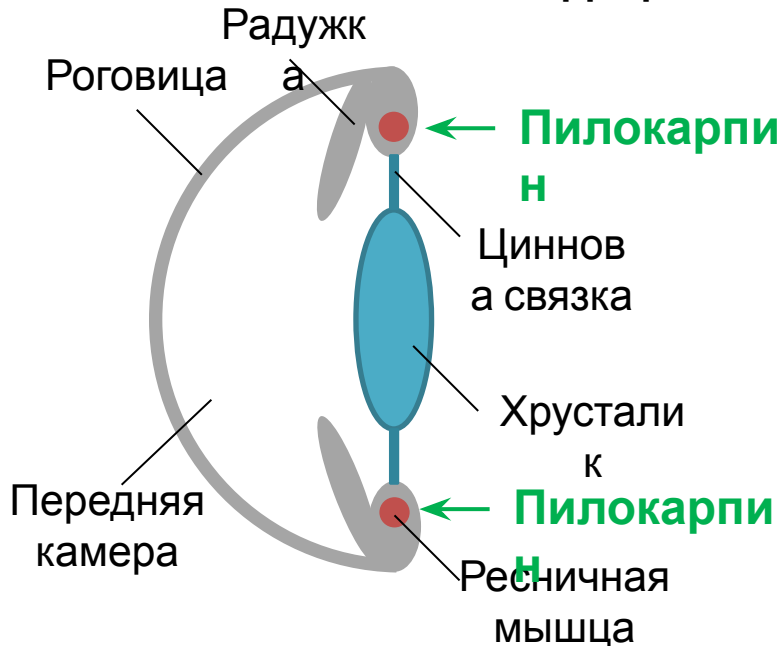


Стимуляция МЗ-ХР
круговой
мышцы радужки



Миоз
(сужение зрачка)

2. Влияние на аккомодацию



Спазм
аккомодации или
«ложная
близорукость»

ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

- Глаукома, в т.ч. острый приступ
- Устранение эффектов М-холиноблокаторов

Пилокарпин выпускается в виде 1% глазных капель

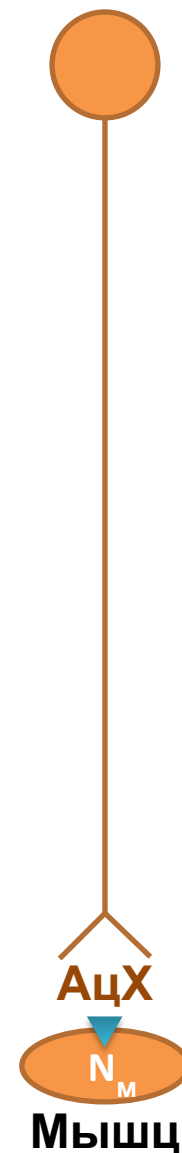
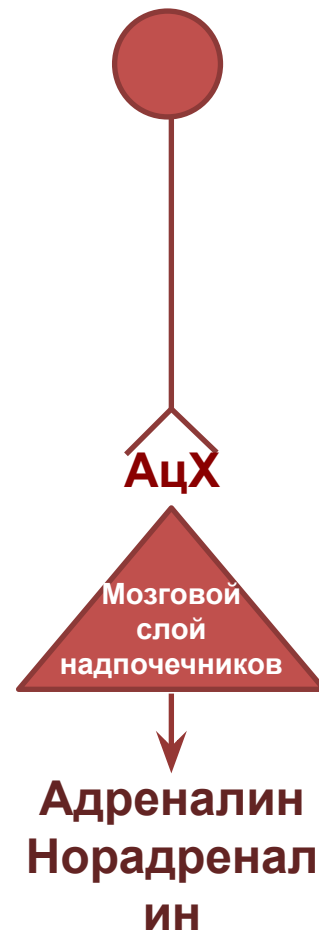
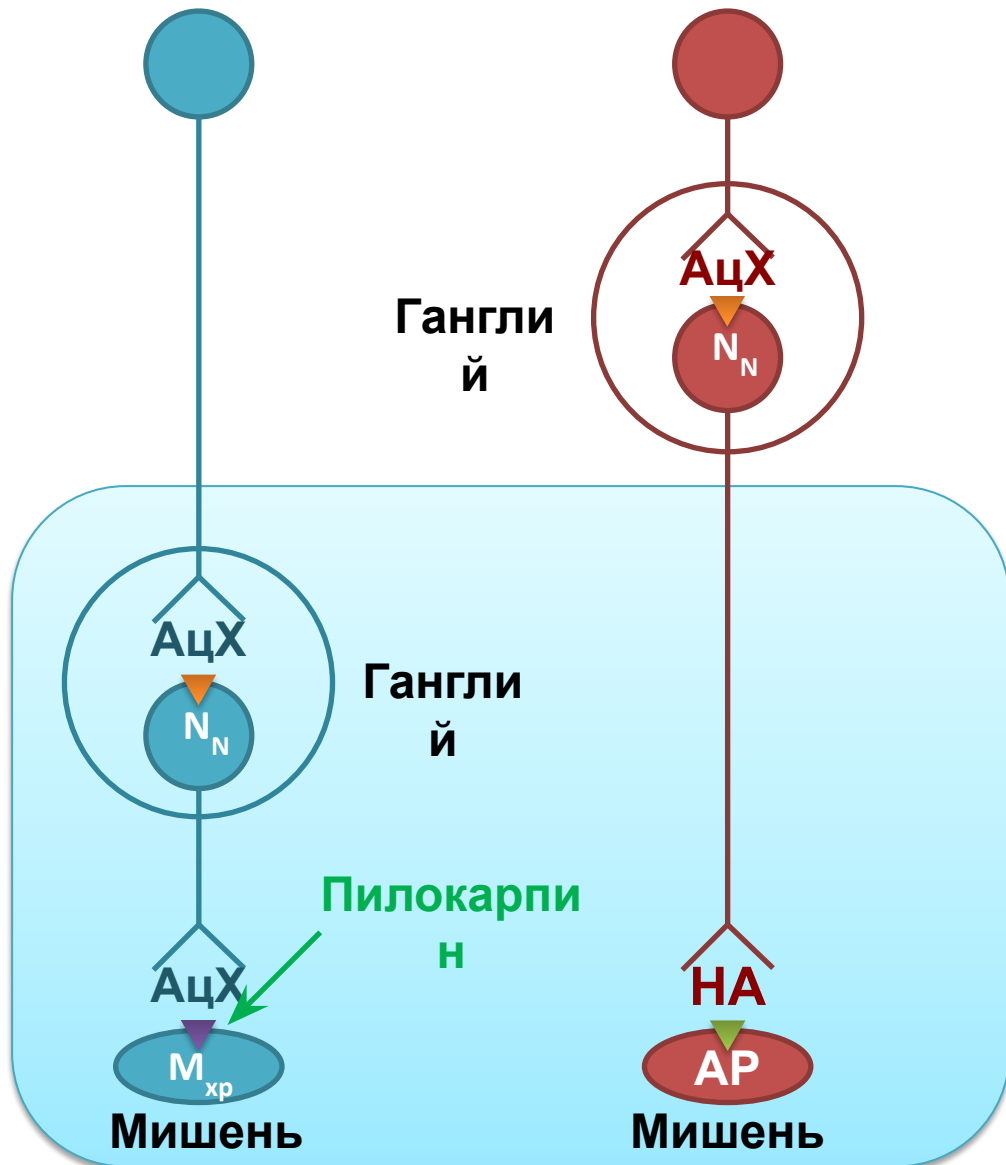
ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Парасимпатическая иннервация

Симпатическая иннервация

Двигательная иннервация

Иннервируемый орган



АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

1. Третичные амины

- Галантамин (Нивалин)
- Донепезил (Алзепил)

NB! Неполярные (не несут заряда) и проходят через ГЭБ – действуют на ЦНС!

2. Четвертичные аммониевые соли

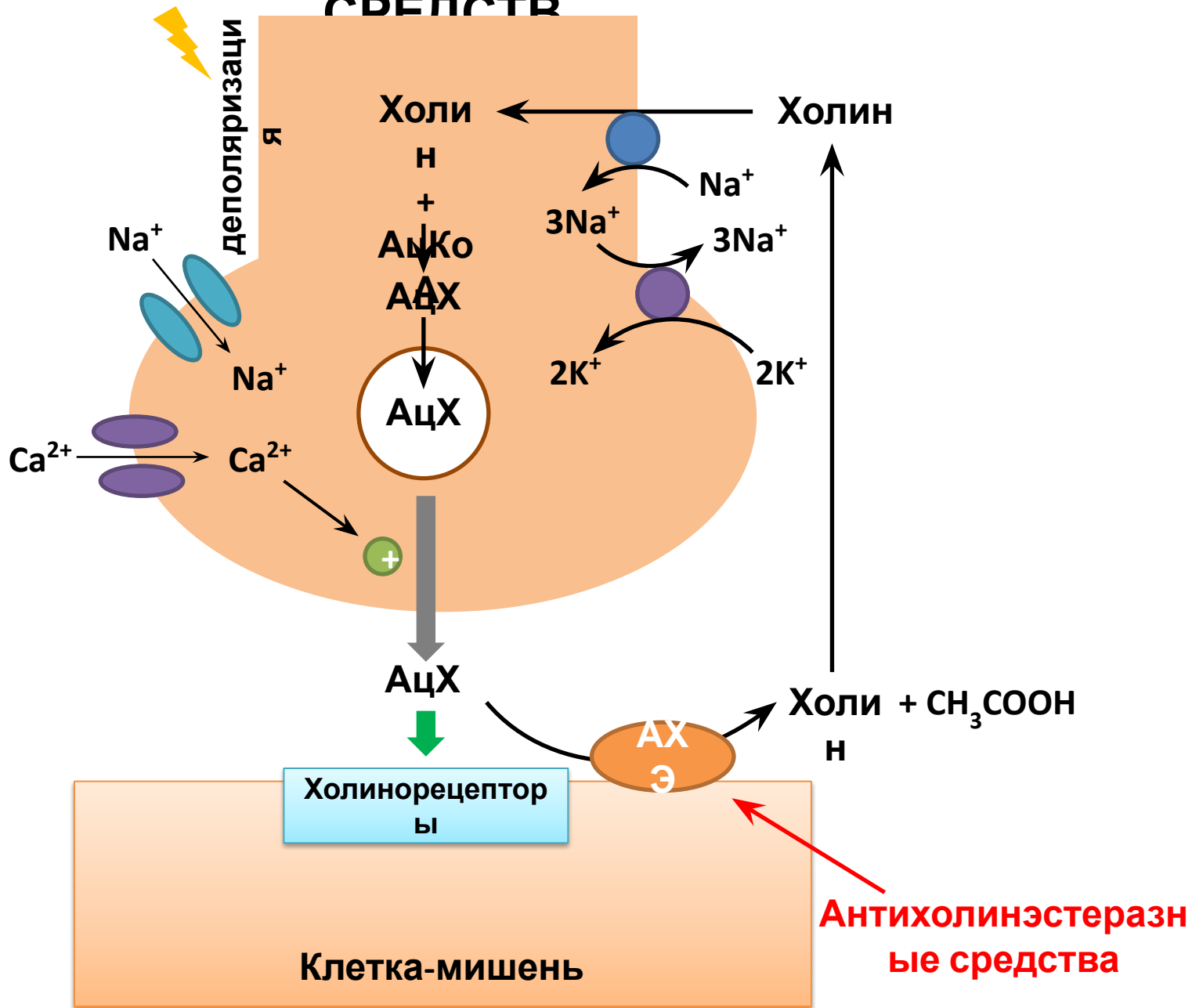
- Неостигмина метилсульфат (Прозерин)
- Пиридостигмина бромид (Калимин)

NB! полярные (несут заряд) не проходят через ГЭБ – не действуют на ЦНС!

- Механизм действия:**
- Обратимо ингибируют фермент ацетилхолинэстеразу (АХЭ), ответственный за деградацию АцХ. Ингибирование фермента предотвращает разрушение АцХ в организме и способствует его накоплению. Кроме того, ингибируют псевдохоллинэстеразу крови.
 - Все эффекты ингибиторов АХЭ обусловлены действием эндогенного

ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ

СРЕДСТВ



ПРИМЕНЕНИЕ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ

1. Послеоперационная атония кишечника и мочевого пузыря.
2. Миастения.
3. Глаукома (**галантамин** нельзя применять в виде глазных капель – раздражает глаза!).
4. Симптоматическое лечения болезни Альцгеймера (только **третичные амины**).
5. Антидоты при передозировке миорелаксантами антидеполяризующего действия (курареподобными средствами).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ

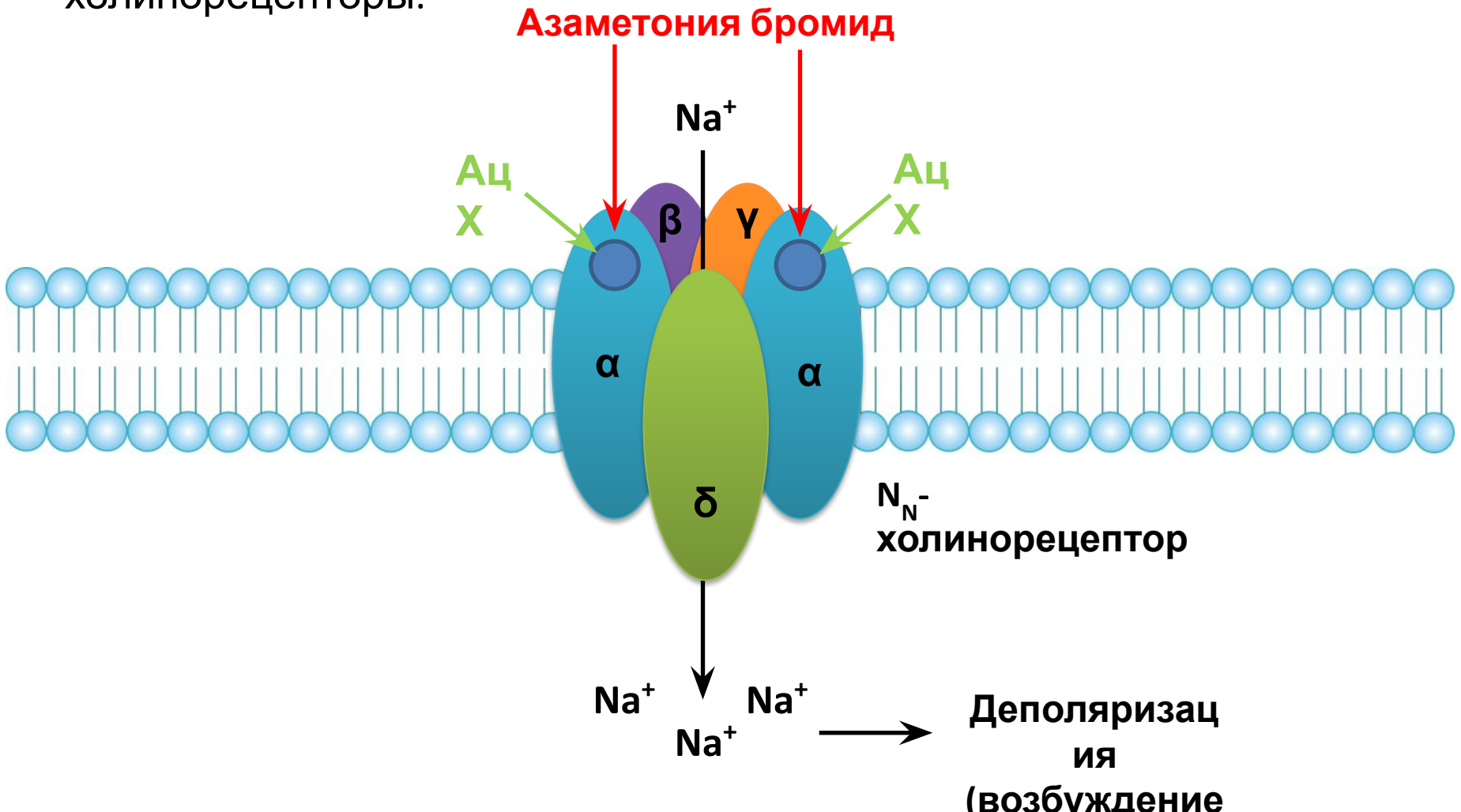
1. Эпилепсия
2. болезнь Паркинсона
3. Бронхиальная астма
4. Стенокардия
5. Нарушения проводящей системы сердца

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

- Азаметония бромид

(Пентамин)
Мишень: N_N -холинорецепторы (главным образом, вегетативных ганглиев)

Механизм действия: антагонизм с АцХ – блокируют N_N -холинорецепторы.



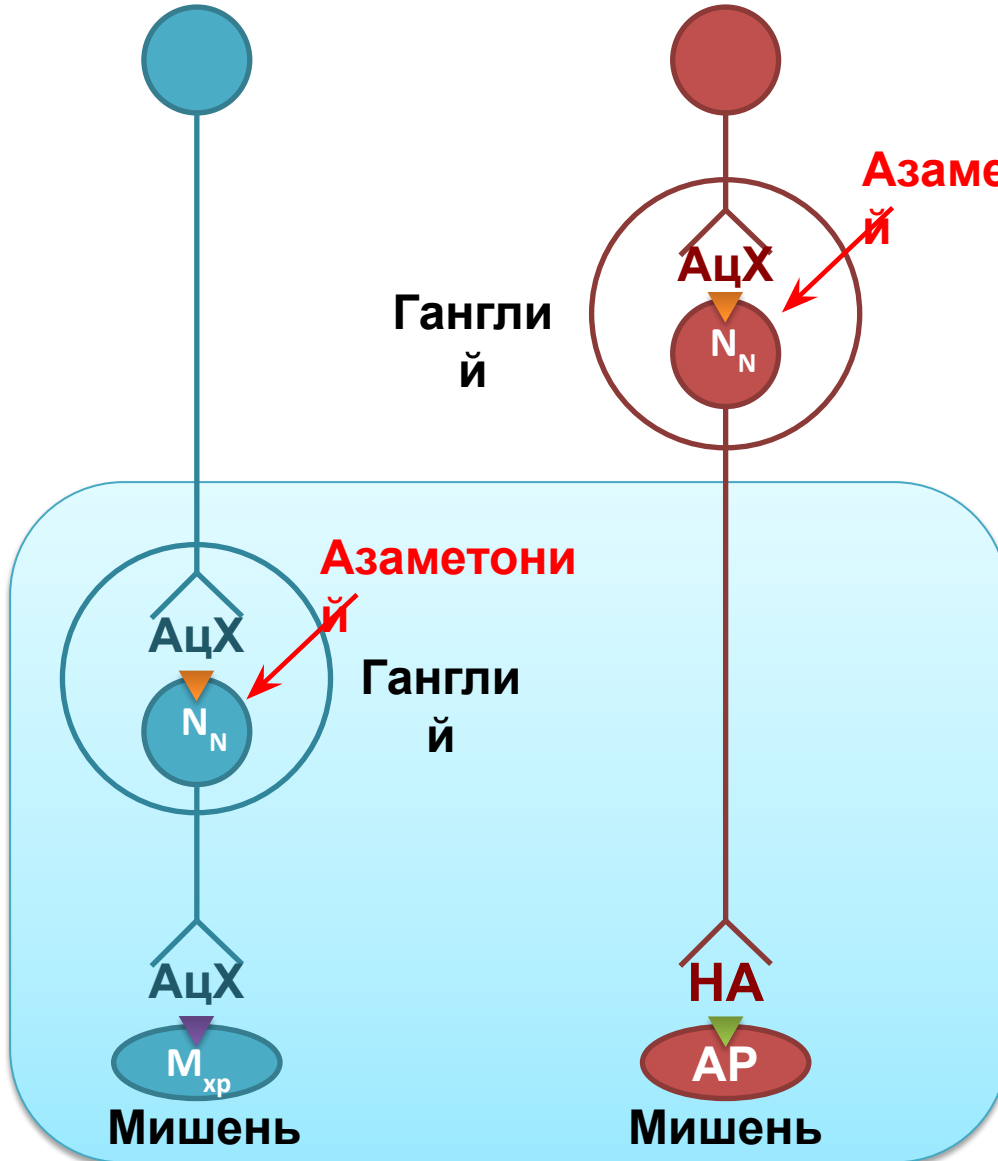
ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

Парасимпатическая иннервация

Симпатическая иннервация

Двигательная иннервация

Иннервируемый орган



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

NB! Все ганглиоблокаторы действуют по принципу «химического

Локализация действия	Преимущественная иннервация	Эффект ганглиоблокаторов
Артериолы	Симпатическая	Дилатация, гипотензия
Вены	Симпатическая	Дилатация, застой
Сердце	Парасимпатическая	Тахикардия, усиление AV-проводимости
Радужная оболочка	Парасимпатическая	Мидриаз
Цилиарная мышца	Парасимпатическая	Паралич аккомодации
ЖКТ	Парасимпатическая	Снижение тонуса и перистальтики
Мочевой пузырь	Парасимпатическая	Задержка мочи
Слюнные железы	Парасимпатическая	Снижение секреции
Потовые железы	Симпатическая	Снижение секреции

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

- Создание управляемой гипотензии при хирургических манипуляциях (уменьшение кровопотери, предупреждение отёка мозга).
- Купирование гипертонического криза.
- Устранение отёка мозга и легких, вызванных артериальной гипертензией.
- Спазм периферических артерий.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

- Ортостатическая гипотензия (после введения необходимо лежать примерно 2 ч).
- Тахикардия.
- Мидриаз.
- Паралич аккомодации.
- Атония кишечника и мочевого пузыря.
- Сухость во рту.
- Заложенность носа (расширение сосудов слизистой оболочки носа).

МИОРЕЛАКСАНТЫ

1. Антидеполяризующего действия (курареподобные средства)

- Мивакурия хлорид (мивакрон)
- Атракурия безилат
- Цисатракурия безилат (нимбекс)
- Рокурония бромид
- Пипекурония бромид (ардуан)
- Векурония бромид

2. Деполяризующего действия

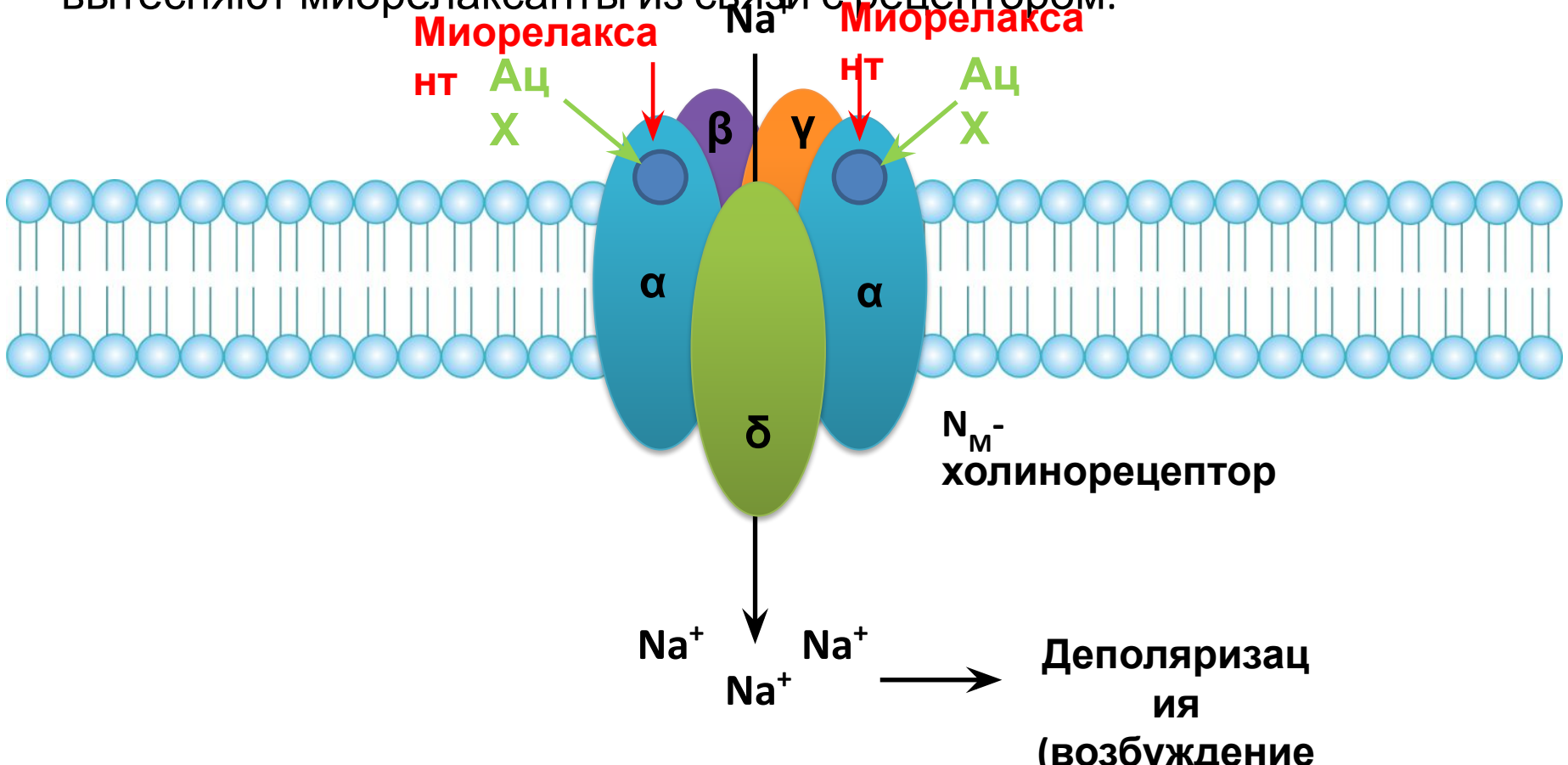
- Суксаметония йодид (дитилин)
- Суксаметония хлорид (листенон)

АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Мишень – N_M -холинорецепторы

Механизм действия – конкурентный антагонизм с АцХ за места связывания на N_M -ХР – конкурентно блокируют N_M -ХР, препятствуя деполяризации мембран мышечных клеток.

Специфический антидот - ингибиторы АХЭ (неостигмина метилсульфат), которые за счет увеличения эндогенного АцХ вытесняют миорелаксанты из связи с рецептором.



АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Фармакологический эффект: расслабление скелетной мускулатуры

ПОРЯДОК РАССЛАБЛЕНИЯ МЫШЦ

1. Мелкие, быстро двигающиеся мышцы пальцев, глаз, мимические мышцы.
2. Крупные мышцы конечностей, шеи, туловища.
3. В последнюю очередь наступает блокада межреберных мышц
4. и диафрагмы.

NB! Восстановление мышечного тонуса происходит в обратном порядке!

NB! После введения антидеполяризующих миорелаксантов пациент должен быть переведен на ИВЛ!

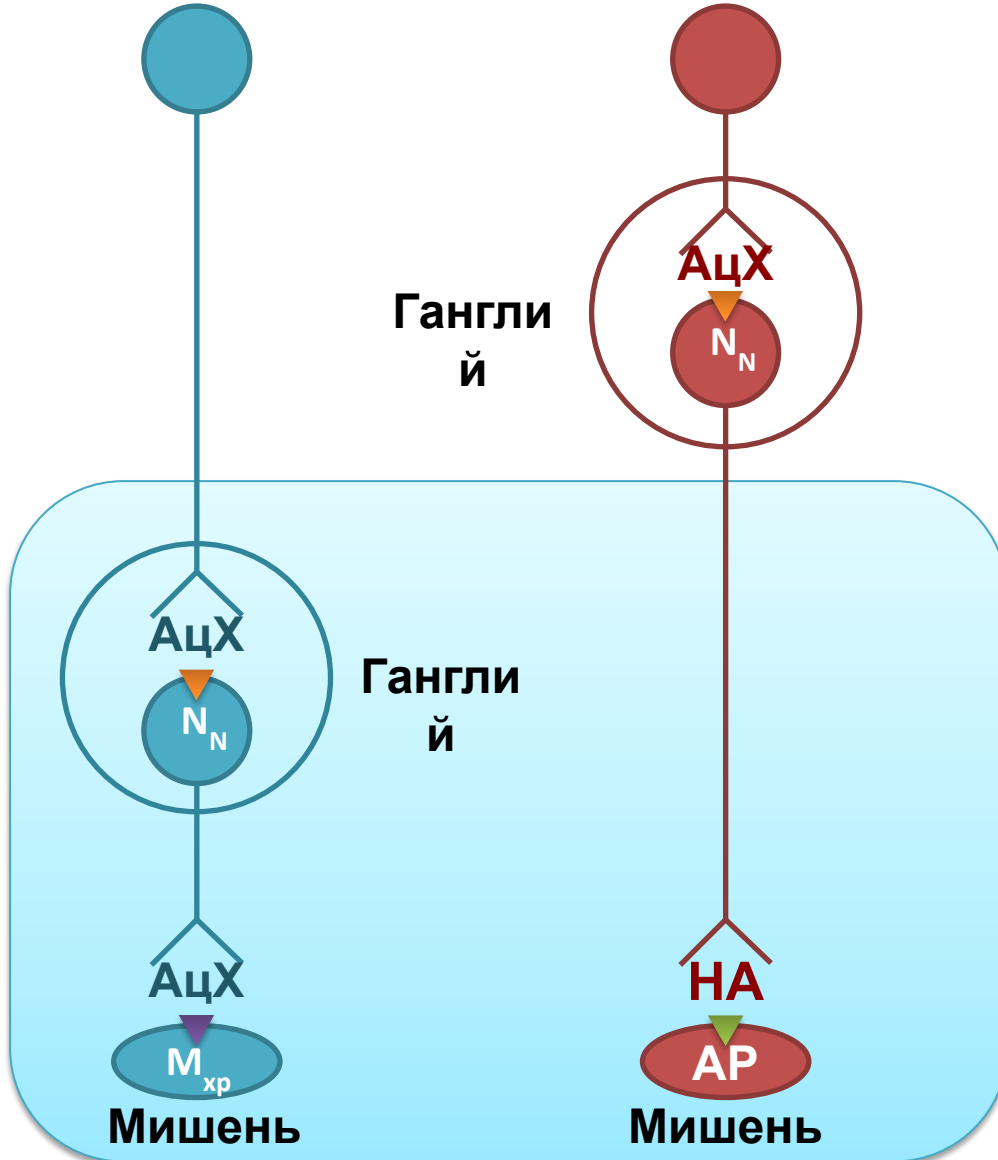
ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИХ МИОРЕЛАКСАНТОВ

Парасимпатическая иннервация

Симпатическая иннервация

Двигательная иннервация

Иннервируемый орган



АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

ПРИМЕНЕНИЕ

- Оперативные вмешательства, требующие снижения тонуса скелетных мышц.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Некоторые препараты обладают ганглиоблокирующим действием (возможно понижение АД).
- Гистаминогенное действие (кроме мивакурия, цисатракурия).
- Мышечные боли (последствия прямого действия препаратов).
- Некоторые препараты блокируют М-холинорецепторы (атропиноподобное действие).

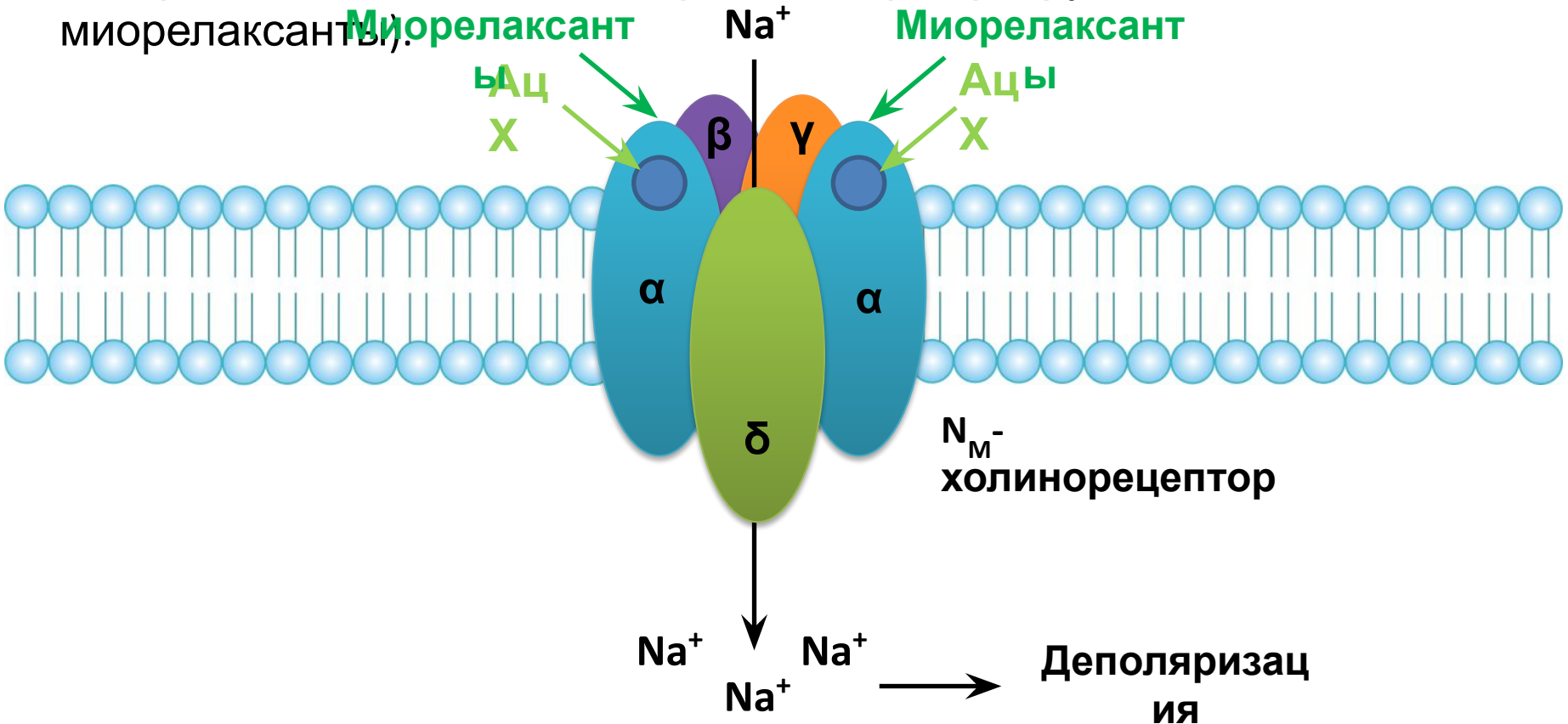
ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Мишень – N_M -холинорецепторы

Механизм действия – неконкурентно связываются с N_M -ХР и стимулируют их, не разрушаются АХЭ, вследствие чего вызывают стойкую деполяризацию (деполяризационный блок).

Чувствительность рецептора снижается.

Специфический антидот - свежая цитратная кровь (в ней содержится псевдохолинэстераза, которая разрушает миорелаксанты).



ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИХ

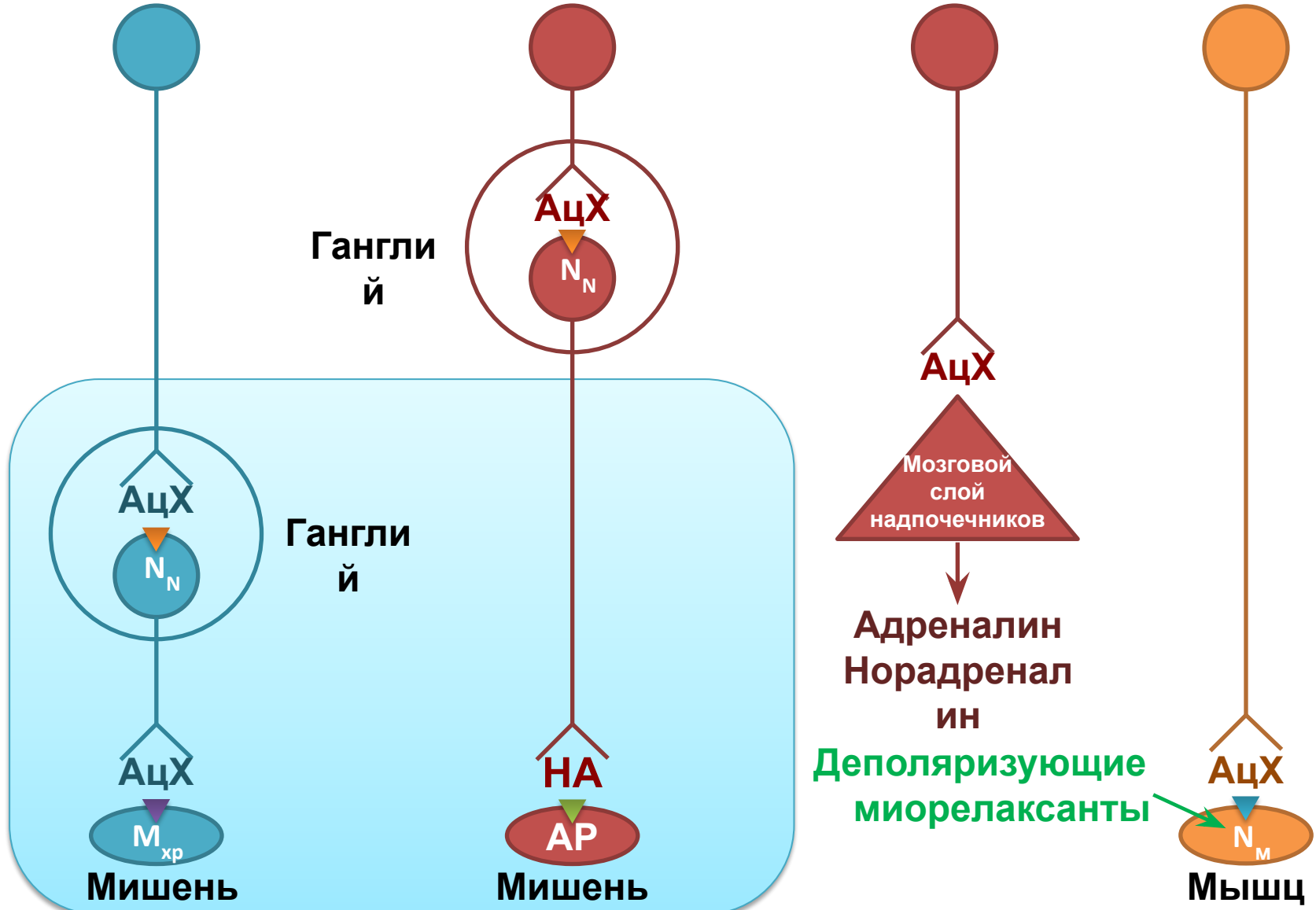
МИОРЕЛАКСАНТОВ

Парасимпатическая иннервация

Симпатическая иннервация

Двигательная иннервация

Иннервируемый орган



ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Фармакологический эффект: расслабление скелетной мускулатуры

ПОРЯДОК РАССЛАБЛЕНИЯ МЫШЦ

1. В начале действуют подобно АцХ – наблюдается кратковременное сокращение мышечных волокон.
2. Расслабляются мелкие, быстро двигающиеся мышцы пальцев, глаз, мимические мышцы.
3. Крупные мышцы конечностей, шеи, туловища.
4. В последнюю очередь наступает блокада межреберных мышцы и диафрагмы.

NB! Восстановление мышечного тонуса происходит в обратном порядке!

NB! Нарушения дыхания не происходит, т.к. ЖЕЛ снижается лишь на 25% (в дозах, вызывающих релаксацию скелетных мышц).

ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

ПРИМЕНЕНИЕ

- Оперативные вмешательства, требующие снижения тонуса скелетных мышц.
- Вправление вывихов в случае сильно развитой мускулатуры (в меньших дозах!).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Избирательно блокируют сердечную ветвь n.vagus (синусовая тахикардия, аритмия, повышения АД)
- Мышечные боли
- Гиперкалиемия (деполяризация вызывает выход K^+ из клетки)
- Гистаминогенное действие
- Злокачественная гипертермия (\uparrow высвобождение кальция из ЭПР)

ВВ! Продолжительность действия 3-5 мин

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

- Атропина сульфат
- Скополамина гидробромид
- Тропикамид
- Ипратропия бромид (атровент)
- Тиотпропия бромид (спирива)
- Платифиллин
- Пирензепин (гастроцепин)
- Гиосцина бутилбромид (бускопан)

Мишень: все подтипы М-холинорецепторов, селективность в отношении конкретных подтипом М-ХР зависит от препарата. Пирензепин является селективным блокатором M_1 -ХР. Гиосцина бутилбромид – блокирует преимущественно M_1 - и M_3 -ХР.

ВВ! С увеличением дозы селективность препаратов теряется!

Механизм: блокада М-холинорецепторов и устранение парасимпатической иннервации.

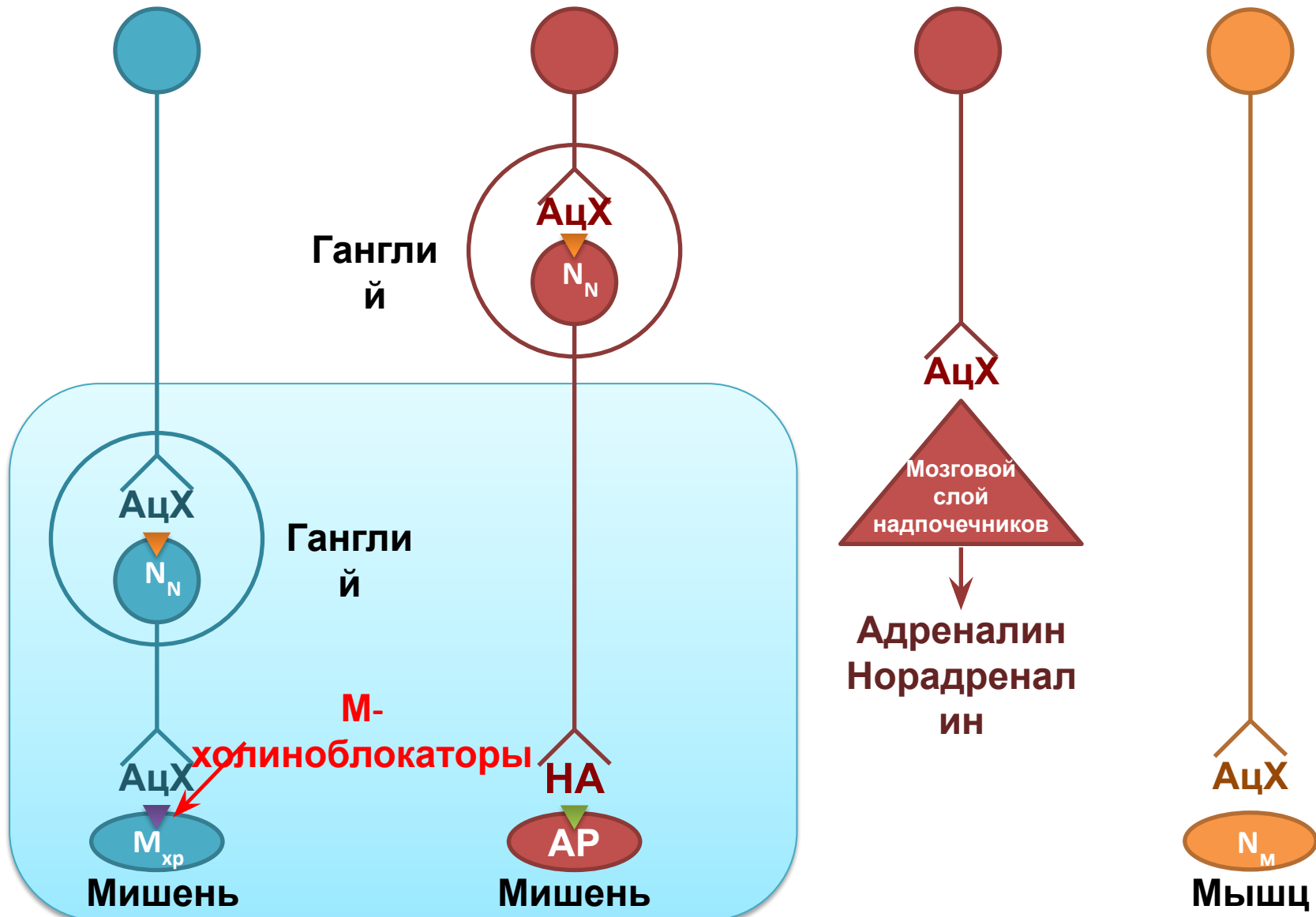
ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

Парасимпатическая иннервация

Симпатическая иннервация

Двигательная иннервация

Иннервируемый орган



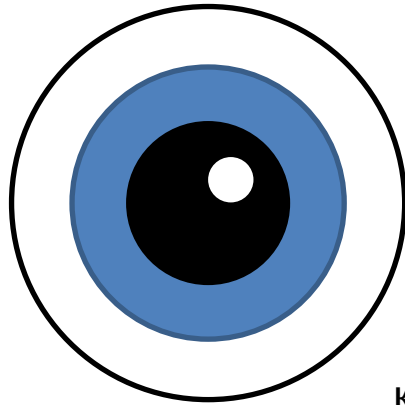
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ M-

Подтип рецепторы	Локализация	Эффект после блокады
M ₁	Энтерохромафино-подобные клетки желудка (ЭХП)	↓ релиза гистамина ЭХП и, как следствие, ↓ секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка
M ₂	Кардиомиоциты	↑ ЧСС, ↑ AV-проводимости NB! В начале атропин стимулирует центр n.vagus и оказывает угнетающее действие на сердце, которое сменяется активирующим
M ₃	Слюнные, пищеварительные, сальные, потовые и бронхиальные железы	↓ секреции
	Гладкомышечные клетки внутренних органов (кишечник, бронхи, желче- и мочевыводящие пути)	↓ тонуса и ↓ моторики (ЖКТ)
	Цилиарная мышца	Расслабление цилиарной мышцы, что ведет к параличу аккомодации
	Круговая мышца радужки	Расслабление мышцы и, как следствие, мидриаз (расширение зрачка)
	Кровеносные сосуды	↓ выделения NO (эндотелиальный релаксирующий фактор)
M ₄	ЦНС	Острый психоз (в ЦНС проявляют свойства парциальный агонистов!)
M ₅		Для центральных эффектов нужны ↑↑↑ дозы

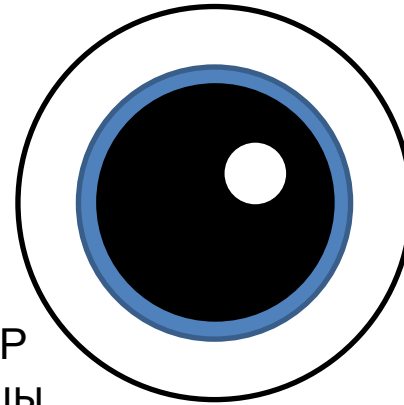
ВЛИЯНИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ НА ГЛАЗА

1. Влияние на величину зрачка

Нормальный зрачок



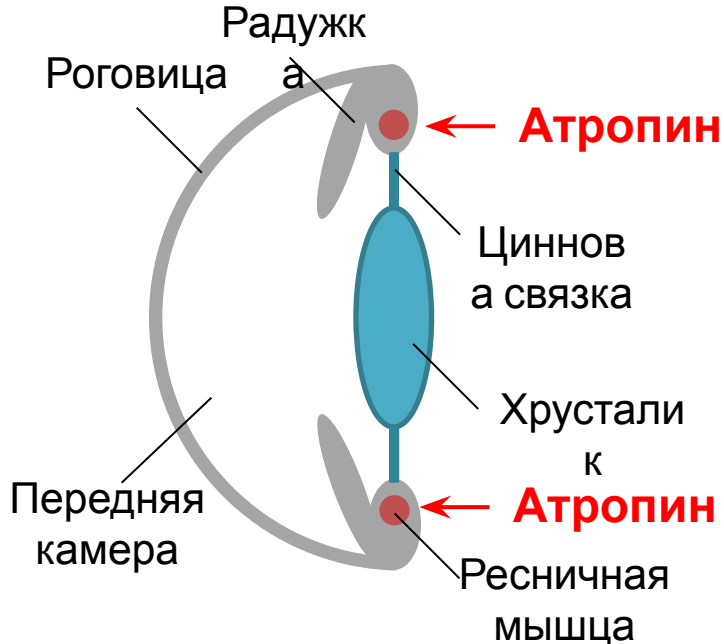
Атропин



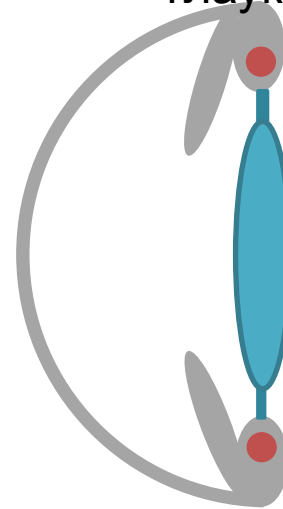
Мидриаз (расширение зрачка)

Блокада M_3 -ХР
круговой мышцы
радужки

2. Влияние на аккомодацию

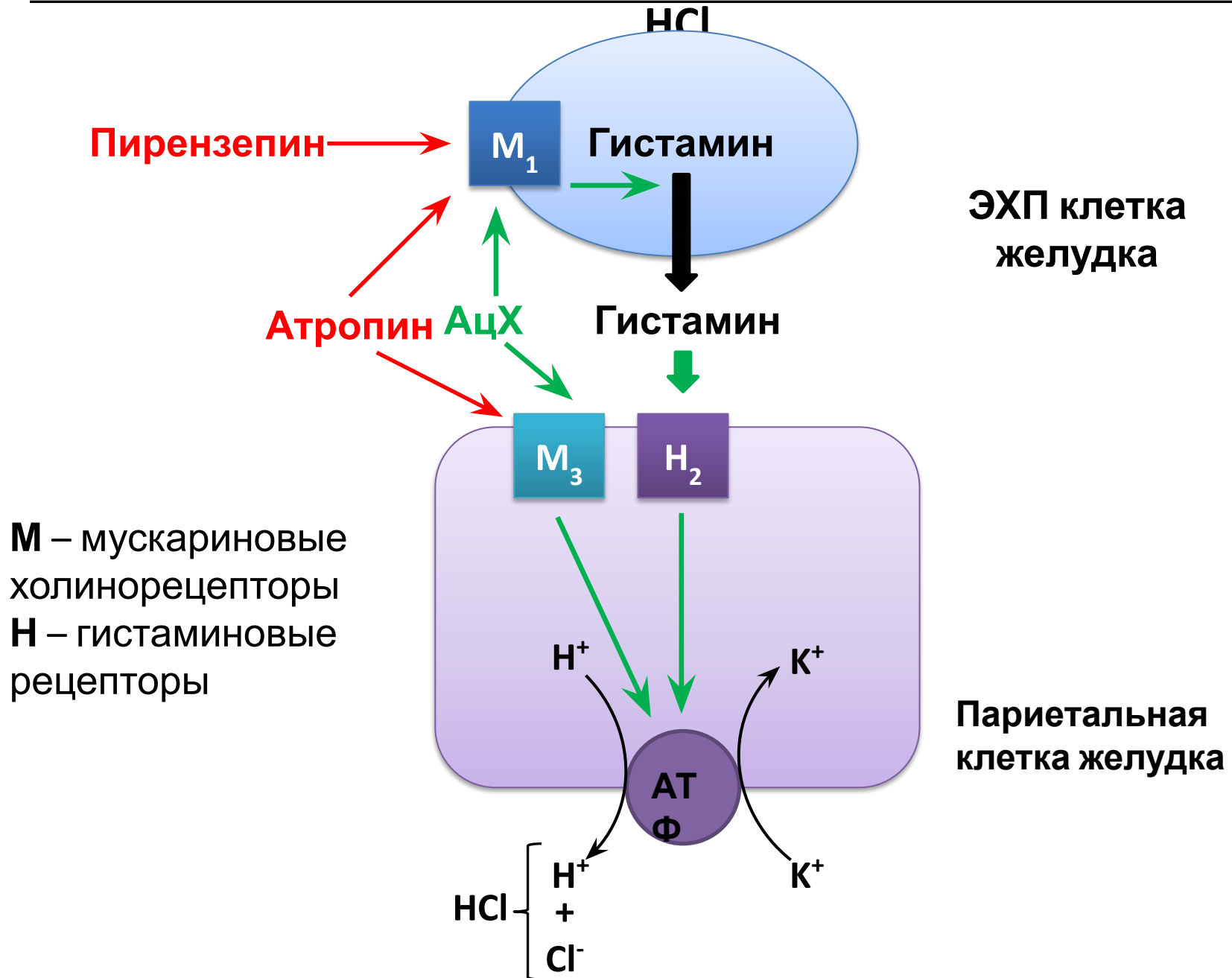


ВВ! Противопоказаны при
закрытоугольной
глаукоме!



**Паралич
аккомодации**

ВЛИЯНИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ НА СЕКРЕЦИЮ



ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

- Исследование глазного дна
- Желудочные, почечные, печеночные колики
- Эндоскопические исследования
- Терапия ЯБЖ и ДПК
- Нарушение AV-проводимости
- Снятие бронхоспазма (аэрозоли)
- Антидоты при отравлении холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

- Сухость во рту
- Паралич аккомодации
- Мидриаз
- Умеренная тахикардия (до 90 ударов в минуту)
- Атония кишечника
- Нарушение мочеиспускания
- Острый психоз (при передозировке)

ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- **Атропин** и **тропикамид** могут быть использованы для исследования глазного дна, но эффект атропина (мидриаз и паралич аккомодации) сохраняется до 7 дней, а тропикамида – до 4 ч.
- **Ипратропий** и **тиотропий** выпускаются в виде ингаляций и применяются для бронходилатации при бронхиальной астме. Продолжительность действия **ипратропия** – 6 ч, **тиотропия** – до 24 ч.
- **Гиосцина бутилбромид** применяется только в качестве спазмолитического средства, действует преимущественно на верхние отделы ЖКТ.
- **Пирензепин** за счет селективности по отношению к M_1 -ХР может применяться в комплексной терапии язвенной болезни.

СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ РЕЛИЗ АЦЕТИЛХОЛИНА

- Ботулинический токсин А (ботокс)

Мишень: холинергические синапсы.

Механизм действия: нарушает высвобождение (релиз) АцХ из везикул за счет нарушения взаимодействия белков везикулы с белками синаптической мембраны.

Применение:

- Спастические состояния поперечно-полосатой мускулатуры и мышц сфинктеров.
- Устранение гиперфункции экзокринных желез (повышенной потливости).
- Разглаживание мимических морщин (косметология).
- Локальный мышечный спазм при детском церебральном параличе (старше 2 лет).

Побочные эффекты:

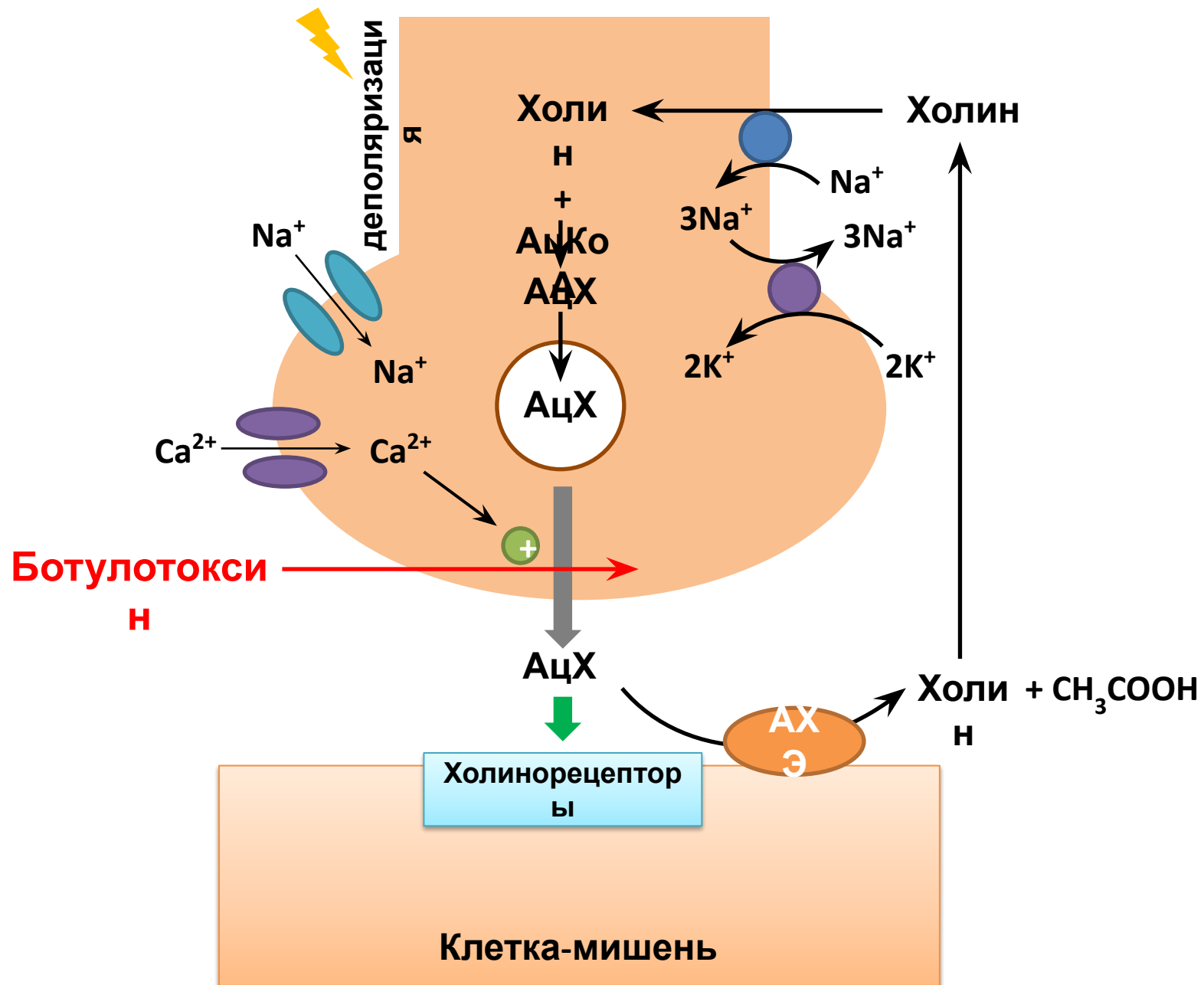
Осложнения на путях введения (небольшие гематомы, болезненность)

Незначительная общая слабость в течение 1 недели

Эффекты, связанные с распространением препарата на мышцы, находящиеся вблизи места инъекции (птоз, нарушение аккомодации, онемение губ и т.д.)

ВР! Продолжительность действия — 4-6 месяцев!

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БОТУЛОТОКСИНА



Будьте здоровы!

