



Средства, влияющие на холинергические синапсы

Лекция 6.
Тыхеева Наталья Алексеевна

ЗНАЧЕНИЕ и СТРОЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вегетативная иннервация включает

- вегетативные нервы (иннервируют внутренние органы, железы, кровеносные сосуды, у последних имеется только симпатическая иннервация);
- двигательные нервы скелетных мышц.

Вегетативная (автономная) нервная система

- обеспечивает работу внутренних органов;
 - участвует в регуляции обмена веществ;
 - поддержании гомеостаза;
 - адаптации организма к условиям существования;
 - участвует в патогенезе большинства заболеваний и является объектом фармакологической коррекции.
-
-

Холинергические синапсы

Локализация:

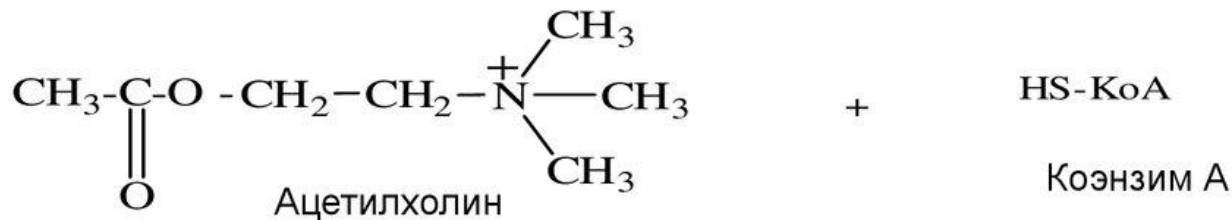
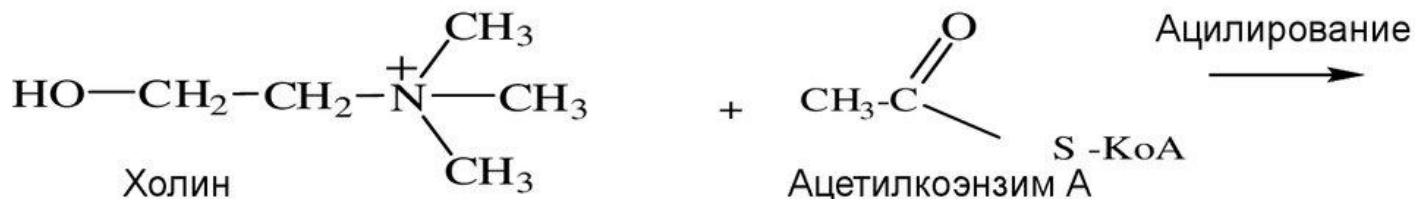
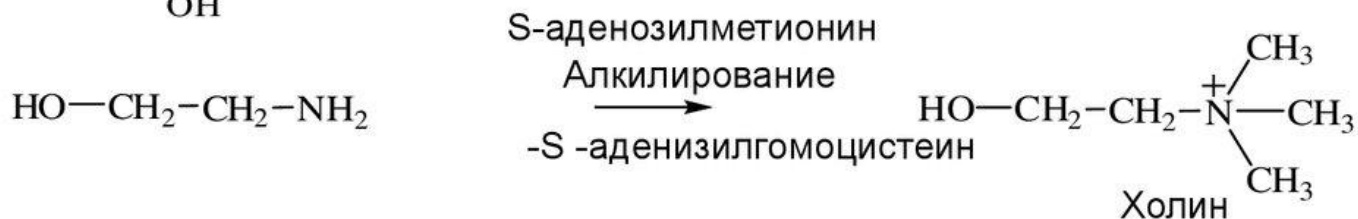
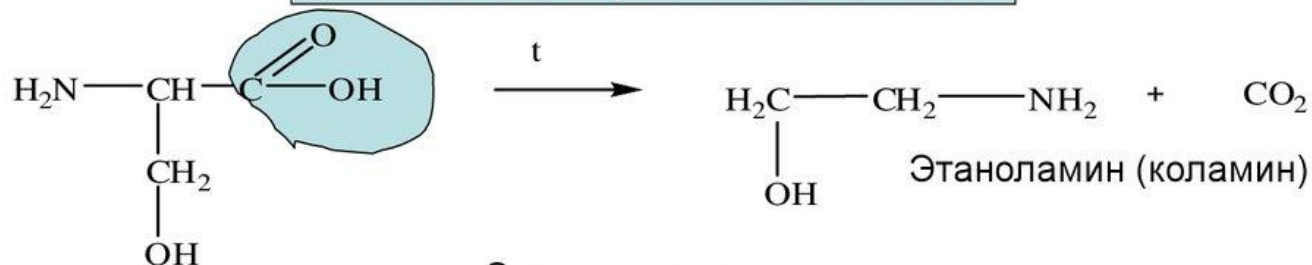
- во внутренних органах, получающих постганглионарные парасимпатические волокна,
- в вегетативных ганглиях,
- мозговом слое надпочечников,
- каротидных клубочках,
- скелетных мышцах.

Медиатор:

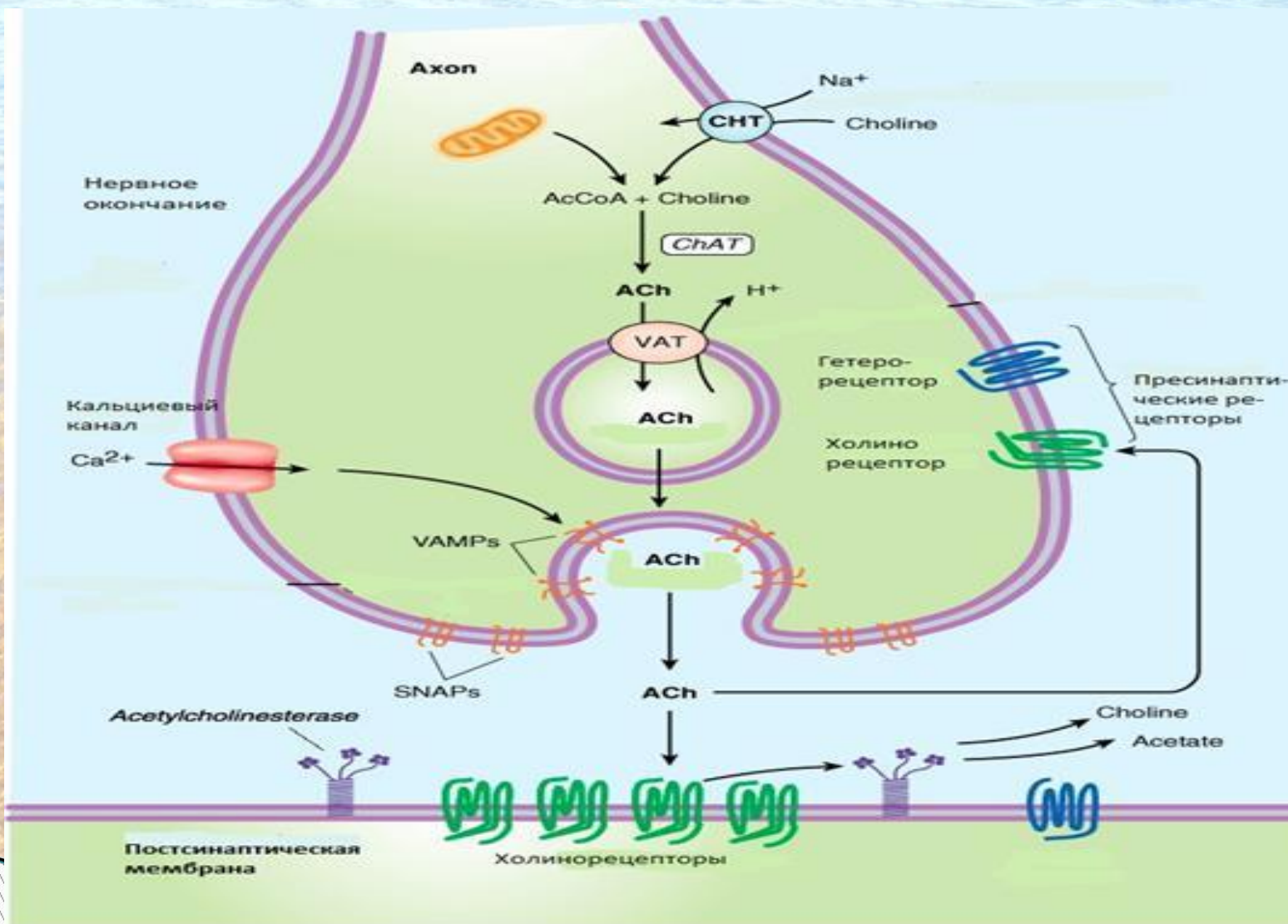
- **Ацетилхолин**
- Синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нервов из ацетил-КоА и холина при участии фермента холинацетилтрансферазы (холинацетилазы) и депонируется в синаптических пузырьках (везикулах).

Синтез ацетилхолина

Синтез ацетилхолина



Холинергический синапс



□ **Нервный импульс**

- деполяризация пресинаптической мембраны окончания холинергического нерва
- открытие потенциалозависимых кальциевых каналов, через которые ионы кальция проникают в нервное окончание.
- Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме нервного окончания повышается
- слияние мембраны везикул с пресинаптической мембраной
- выделению содержимого везикул в синаптическую щель.

- После высвобождения в синаптическую щель ацетилхолин стимулирует холинорецепторы, локализованные как на постсинаптической, так и на пресинаптической мембране холинергических синапсов.

- В синаптической щели ацетилхолин очень быстро гидролизует ферментом **ацетилхолинэстеразой** с образованием холина и уксусной кислоты.
- Холин захватывается нервными окончаниями (подвергается обратному нейрональному захвату) и вновь включается в синтез ацетилхолина.

Холинорецепторы

- 1. мускариночувствительные (м-холинорецепторы)
- 2. никотиночувствительных (н-холинорецепторы)

М-холинорецепторы:

- m_1 -холинорецепторы (в вегетативных ганглиях и в ЦНС),
- m_2 -холинорецепторы (основной подтип м-холинорецепторов в сердце),
- m_3 -холинорецепторы (в гладких мышцах, большинстве экзокринных желез).

Н-холинорецепторы

Локализация:

1. находятся в постсинаптической мембране ганглионарных нейронов у окончаний всех преганглионарных волокон (в симпатических и парасимпатических ганглиях),
2. мозговом слое надпочечников,
3. синокаротидной зоне,
4. концевых пластинках скелетных мышц
5. ЦНС (в нейрогипофизе, клетках Реншоу и др.).

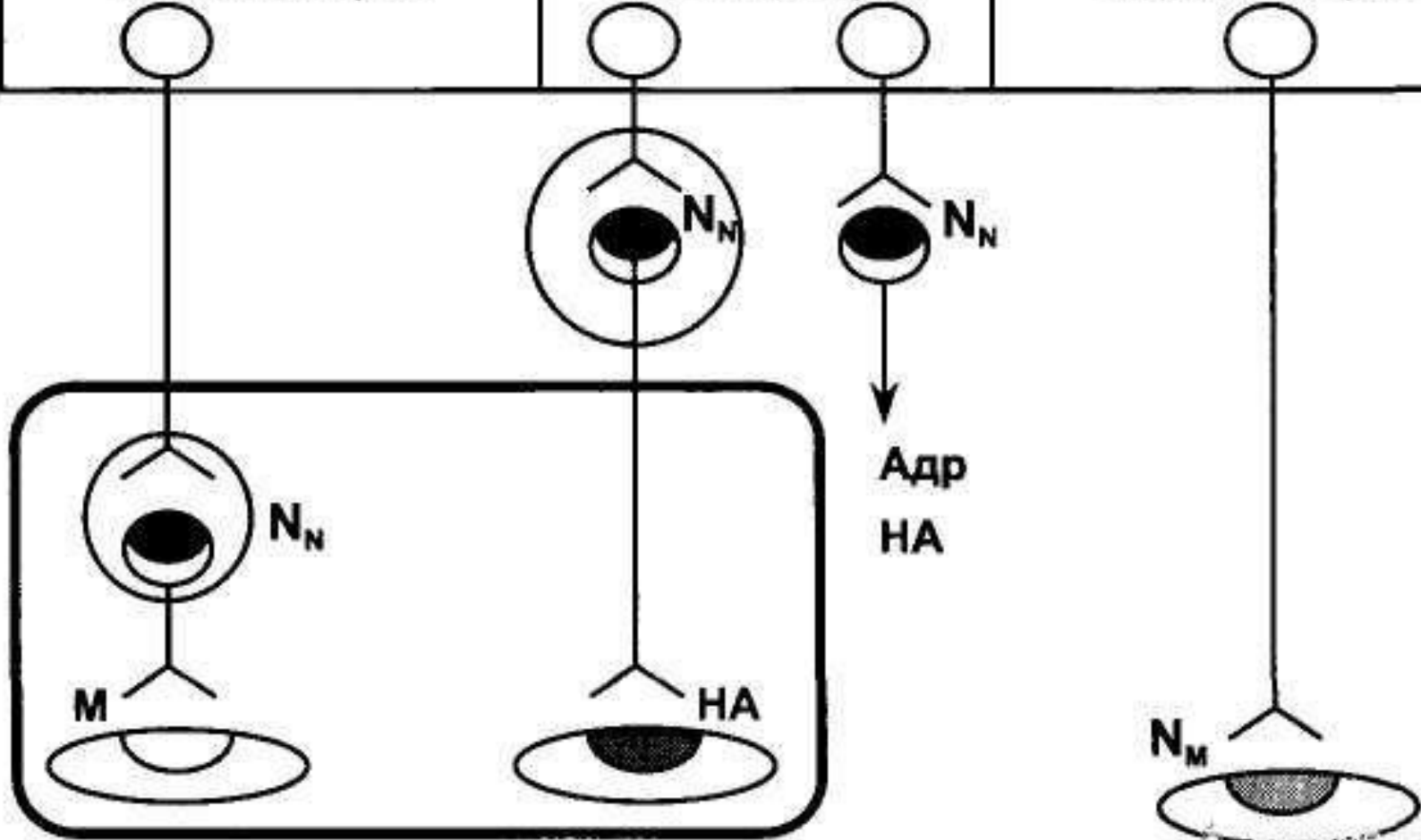
Чувствительность к веществам разных н-холинорецепторов неодинакова. Так, н-холинорецепторы вегетативных ганглиев (**н-холинорецепторы нейронального типа - XРнн**) существенно отличаются от н-холинорецепторов скелетных мышц (**н-холинорецепторы мышечного типа - XРнм**).

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

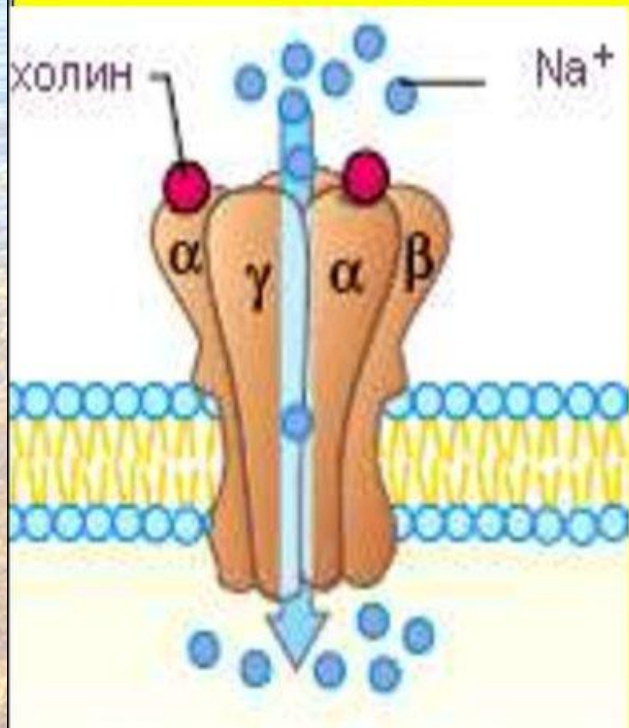
ПАРАСИМПАТИЧЕСКАЯ
ИННЕРВАЦИЯ

СИМПАТИЧЕСКАЯ
ИННЕРВАЦИЯ

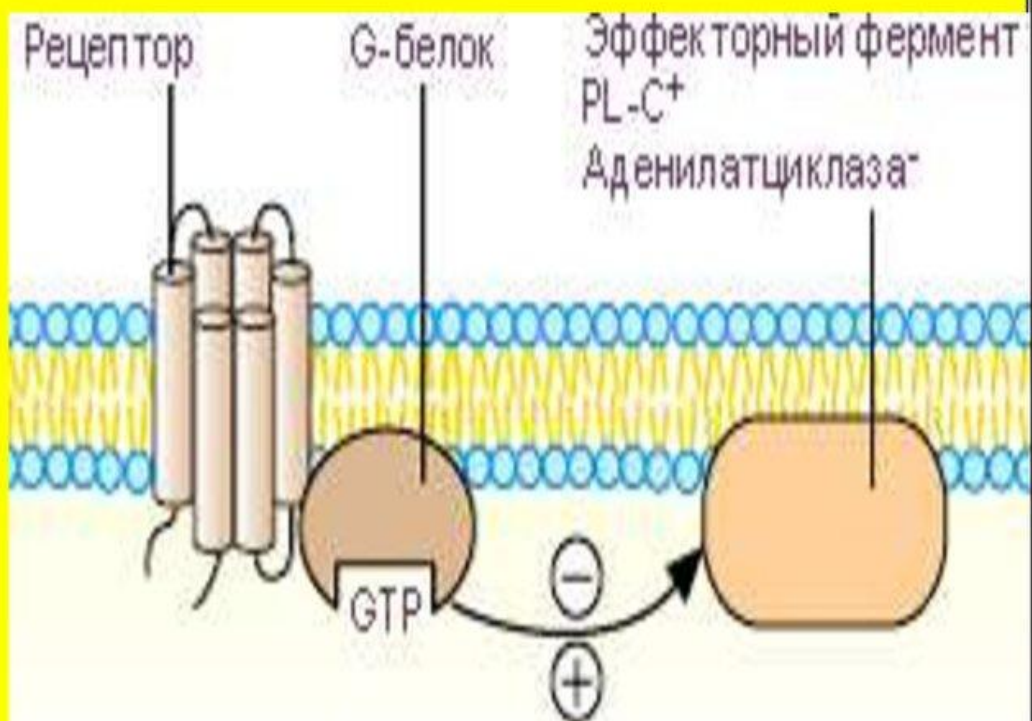
ДВИГАТЕЛЬНАЯ
ИННЕРВАЦИЯ



Структура ионо- и метаболитических белков-рецепторов



Н-холино-рецептор
(ионотропный)



М-холино-рецептор
(метаболитический)

Эффекты холинорецепторов

Ре-цеп-торы	Локализация	Функции
M1	ЦНС Вегетативные ганглии	Реакции пробуждения и обучения Деполаризация
M2	Сердце: синусовый узел Предсердия Атриовентрикулярный узел Желудочки	Урежение ритма сердца Уменьшение сократимости Уменьшение проводимости Уменьшение сократимости
M3	Гладкие мышцы Эндокринные железы	Сокращение: миоз, спазм аккомодации, снижение внутриглазного давления Повышение секреторной функции
Nn	ЦНС Вегетативные ганглии Мозговой слой надпочечников Каротидные клубочки	Аналогичны функциям M1 Возбуждение нейронов Секреция катехоламинов Стимуляция дыхательного центра
Nm	Скелетные мышцы	Сокращение

Холинергические средства

1. Средства, влияющие на м- и н-холинорецепторы
 - а) М-, н-холиномиметики
Ацетилхолин, Карбахолин
 - б) М-, н-холиноблокаторы
Циклодол
2. Средства, влияющие на м-холинорецепторы
 - а) М-холиномиметики
(мускариномиметические средства)
Пилокарпина гидрохлорид,
Ацеклидин,
Мускарин.
 - б) М-холиноблокаторы (антихолинергические,
атропиноподобные средства)
Атропина сульфат,
Платифиллина гидротартрат,
Ипратропия бромид,
Скополамина гидробромид
Метацин

3. Средства, влияющие на н-холинорецепторы

а) Н-холиномиметики (никотиномиметические средства)

Цититон, Лобелина гидрохлорид

б) Блокаторы н-холинорецепторов или связанных с ними ионных каналов

- Ганглиоблокирующие средства

Бензогексоний, Пентамин, Гигроний, Тирилен, Арфонад

- Курареподобные средства (миорелаксанты периферического действия)

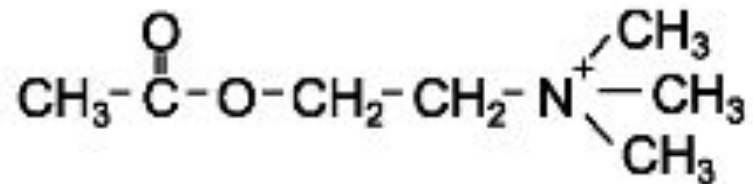
Тубокурарина хлорид, Панкурония бромид, Типекурония бромид

4. Антихолинэстеразные средства

Физостигмина салицилат, Прозерин, Галантамина гидробромид, Армин

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ М- И Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М, Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ)

- К веществам этой группы относятся **ацетилхолин (ацетилхолина хлорид)** и его аналоги (карбохолин).
- Ацетилхолин, являющийся медиатором в холинергических синапсах, представляет собой сложный эфир холина и уксусной кислоты и относится к моно-четвертичным аммониевым соединениям. В качестве лекарственного препарата его практически не применяют, так как действует он очень кратковременно (несколько минут), его используют в экспериментальной фармакологии.



Ацетилхолин

Ацетилхолин не оказывает строго избирательного действия на различные холинорецепторы. В той или иной степени он влияет на м- и н-холинорецепторы и на подгруппы м-холинорецепторов.

Фармакологические эффекты АХ

Стимулирующие эффекты	Угнетающие эффекты
Сердце	
1. Несколько повышает скорость проведения по предсердиям	1. Замедление ЧСС («-» хронотропный эффект); 2. Снижение проводимости сердца («-» дромотропный эффект); 3. Снижение силы сокращений («-» инотропный эффект; 4. Снижение автоматизма сердца («-» брадмотропный эффект)
Сосуды	
	Расширение периферических кровеносных сосудов - ↓АД, слюнных желез.

Фармакологические эффекты АХ

Стимулирующие эффекты

Угнетающие эффекты

Железы

1. Слюнные - ↑ секреции;
2. Слезные - ↑ секреции;
3. Носоглоточные - ↑ секреции;
4. Бронхов - ↑ секреции;
5. Желудки и кишечника - ↑ секреции.

Гладкая мускулатура

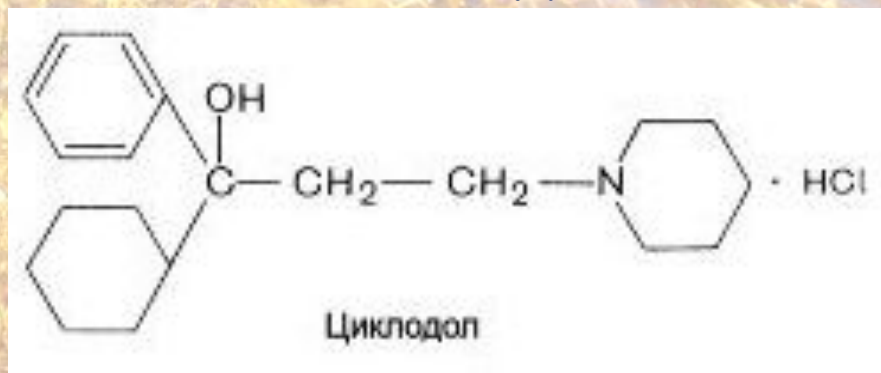
1. Круговая мышца радужной оболочки - миоз - ↓ внутриглазного давления;
2. Реснитчатая мышца глаза - спазм аккомодации;
3. Бронхи - ↑ тонуса, моторики;
4. Желудок, кишечник - ↑ тонуса, моторики;
5. Желчный пузырь и желчевыводящие протоки - ↑ тонуса, моторики;
6. Мочевой пузырь - ↑ тонуса, моторики;
7. Матка - ↑ тонуса, моторики.

1. Расслабление сфинктеров желудка, кишечника, мочевого пузыря.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ М- И Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-, Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ)

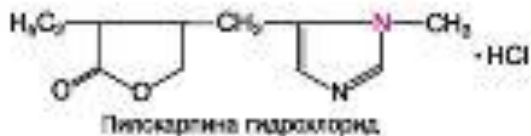
- **Циклодол, тропоцин.**
- Он оказывает как центральное, так и периферическое м-холиноблокирующее действие.
- Влияние на ЦНС способствует уменьшению или устранению двигательных нарушений, связанных с поражением экстрапирамидной системы.
- **Циклодол** наиболее эффективно уменьшает тремор и в меньшей степени - ригидность, мало влияя на гипокинезию.
- Применяют **циклодол** при болезни Паркинсона, паркинсонизме и других патологических состояниях, связанных с поражением экстрапирамидной системы.
- Циклодол эффективен также при явлениях паркинсонизма, вызванных антипсихотическими средствами. Назначают препарат внутрь. Он хорошо всасывается из тонкой кишки и быстро выводится. Кумуляции не наблюдается. При длительном применении развивается привыкание.

- Угнетение периферических м-холинорецепторов является причиной ряда нежелательных эффектов (сухость слизистой оболочки полости рта, тахикардия, нарушение аккомодации, снижение тонуса мышц кишечника и др.).
- Спазмолитическое действие циклодола связано как с атропиноподобным, так и с прямым миотропным (папавериноподобным) действием. При передозировке циклодола могут возникать нарушения со стороны ЦНС (возбуждение, галлюцинации).
- Циклодол противопоказан или его следует применять с осторожностью при глаукоме, нарушении мочеотделения, вызванном гипертрофией предстательной железы, при заболеваниях сердца, печени, почек. Не следует назначать циклодол пожилым людям (ухудшается память, нарушается мышление).

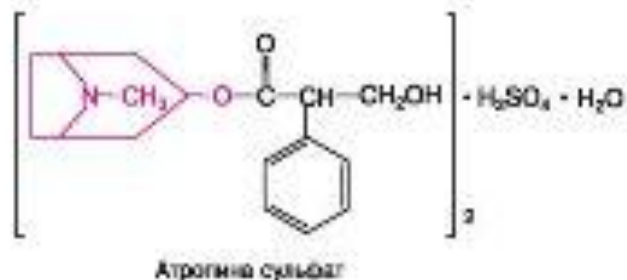
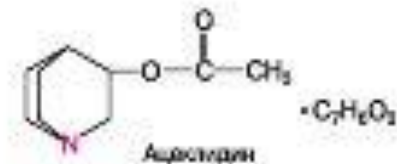


СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ И УГНЕТАЮЩИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

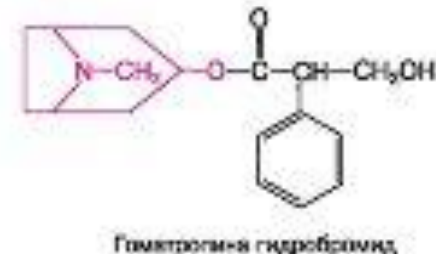
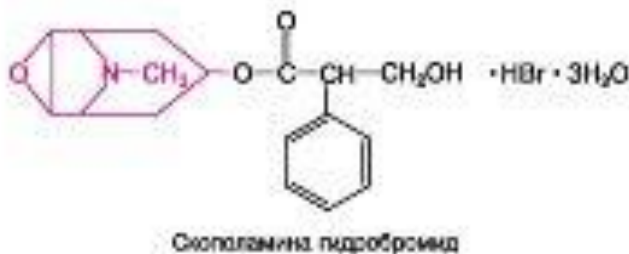
М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ и М-ХОЛИНОЛИТИКИ



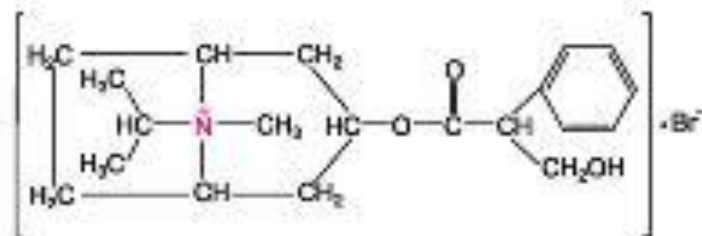
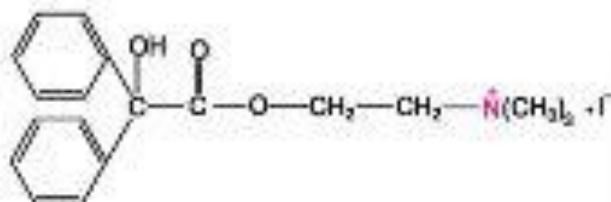
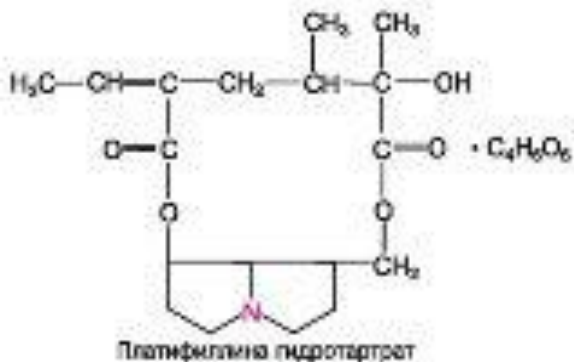
М-холинномиметики
Третичные амины



М-холинблокаторы
Третичные амины



Четвертичные аммониевые соли



Некоторые эффекты агонистов и антагонистов м-холинорецепторов

Органы	Параметр	Эффект	
		агонисты	антагонисты
Глаз	Тонус круговой мышцы радужной оболочки	Повышается (миоз)	Снижается (мидриаз)
	Внутриглазное давление	Снижается	Повышается
	Тонус цилиарной мышцы	Повышается (спазм аккомодации, ближнее видение)	Снижается (паралич аккомодации, дальнее видение)
Слюнные железы	Секреция	Повышается	Снижается
Сердце	Ритм	Снижается (брадикардия)	Повышается (тахикардия)
	Сократимость предсердий	Снижается	Повышается
	Атриовентрикулярная проводимость	Снижается (вплоть до атриовентрикулярного блока)	Облегчается
Сосуды	Тонус гладких мышц	Снижается ¹	
Трахея, бронхи	Тонус гладких мышц	Повышается	Снижается
	Секреция бронхиальных желез	Повышается	Снижается
Желудок и кишечник	Моторика	Повышается	Снижается
	Секреция экскреторных желез	Повышается	Снижается
Желчные пузырь и протоки	Тонус гладких мышц	Повышается	Снижается
Мочевой пузырь	Тонус и моторика стенки	Повышаются	Снижаются

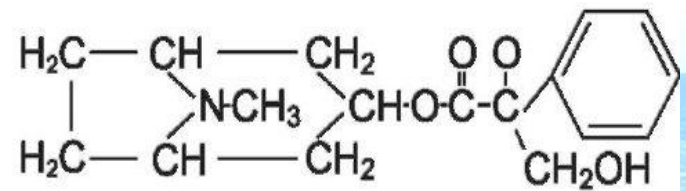
СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ, ИЛИ АТРОПИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА)

М-холиноблокаторы - это вещества, блокирующие м-холинорецепторы.

Типичным и наиболее хорошо изученным представителем данной группы является **атропин**.

Основные эффекты м-холиноблокаторов связаны с тем, что они блокируют периферические м-холинорецепторы мембран эффекторных клеток (у окончаний постганглионарных холинергических волокон). Кроме того, они блокируют м-холинорецепторы в ЦНС (если проникают через гематоэнцефалический барьер).

Атропин



Атропин

- алкалоид, содержащийся в ряде растений:
красавке (*Atropa belladonna*), белене (*Hyoscyamus niger*), дурмане (*Datura stramonium*).
Получен синтетическим путем.



Действие атропина:

- снижение тонуса мышц желудочно-кишечного тракта, желчных протоков и желчного пузыря, бронхов, мочевого пузыря.
- Снижение тонуса круговой мышцы радужной оболочки □ расширение зрачка (мидриаз).
- Отток жидкости из передней камеры глаза при этом затрудняется, и внутриглазное давление может повышаться (особенно при глаукоме).
- Блокада м-холинорецепторов ресничной мышцы приводит к ее расслаблению, в результате чего натяжение ресничного пояска (цинновой связки) возрастает и кривизна хрусталика уменьшается. Наступает паралич аккомодации, и глаз устанавливается на дальнюю точку видения.

- ▣ **Тахикардия**, которая объясняется уменьшением холинергических влияний блуждающего нерва на сердце. На этом фоне преобладает тонус адренергической (симпатической) иннервации. Одновременно устраняются или предупреждаются отрицательные рефлексy на сердце, эфферентной дугой которых являются блуждающие нервы.
- ▣ **Улучшается атриовентрикулярная проводимость**. На сосуды и артериальное давление атропин практически не влияет, но препятствует гипотензивному действию холиномиметических веществ.

- ▣ Подавление секреции желез - бронхиальных, носоглоточных, пищеварительных (особенно слюнных), потовых и слезных. Проявляется это сухостью слизистой оболочки полости рта, кожи, изменением тембра голоса. Уменьшение потоотделения может привести к **повышению температуры тела**.
- ▣ Атропин обладает некоторой **анестезирующей активностью**, что выявляется при местном его применении.
- ▣ В связи с центральными холиноблокирующими свойствами он оказывает благоприятное влияние при некоторых двигательных расстройствах (**при паркинсонизме**), блокируя холинорецепторы экстрапирамидной системы.

- ▣ Атропин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, а также со слизистых оболочек.
- ▣ Выводятся атропин и его метаболиты в основном почками. Длительность резорбтивного действия препарата - примерно 6 ч.
- ▣ При местном нанесении на слизистую оболочку глаза аккомодация нарушается на 3-4 дня, мидриаз сохраняется 7 дней и более.

Применение

- ▣ В качестве спазмолитика при спазмах гладкомышечных органов: пищеварительного тракта, желчных протоков. Спастические явления, сопровождающиеся болями (колики), после приема атропина уменьшаются или исчезают. Эффективен он и при бронхоспазмах.
- ▣ Способность атропина понижать секрецию желез используют при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остром панкреатите, для устранения гиперсаливации (при паркинсонизме, отравлении солями тяжелых металлов).
- ▣ Широкое применение атропина для премедикации также связано с его способностью подавлять секрецию слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез. Кроме того, блокируя м-холинорецепторы сердца (так называемое ваголитическое действие), атропин предупреждает отрицательные рефлексy на сердце, в том числе возможность его рефлексорной остановки (например, при использовании средств для ингаляционного наркоза, раздражающих верхние дыхательные пути).

- М-холиноблокирующее действие на сердце благоприятно при атриовентрикулярном блоке вагусного происхождения, в отдельных случаях при стенокардии.
- В глазной практике мидриатический эффект атропина используют для диагностических целей (для исследования сетчатки, при подборе очков) и при лечении ряда заболеваний глаз (иридоциклита и др.).
- Атропин показан при лечении отравлений м-холиномиметическими и антихолинэстеразными средствами.
- Побочные эффекты атропина являются в основном результатом его м-холиноблокирующего действия. Чаще всего они проявляются сухостью полости рта, нарушением аккомодации, тахикардией. Возможны повышение внутриглазного давления (атропин противопоказан при глаукоме), обстипация, нарушение мочеотделения.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА НИКОТИН- ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

Никотин-чувствительные холинорецепторы (н-холинорецепторы) имеют разнообразную локализацию:

- 1. в вегетативных ганглиях (симпатических и парасимпатических),**
- 2. мозговом слое надпочечников,**
- 3. нервно-мышечных синапсах,**
- 4. синокаротидном клубочке,**
- 5. в ЦНС.**

Средства, влияющие на н-холинорецепторы:

1. н-холиномиметики (никотиномиметики)

- вещества, стимулирующие
- н-холинорецепторы

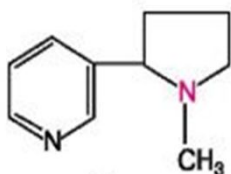
2. н-холиноблокаторы (никотиноблокаторы).

- вещества, блокирующие
- н-холинорецепторы

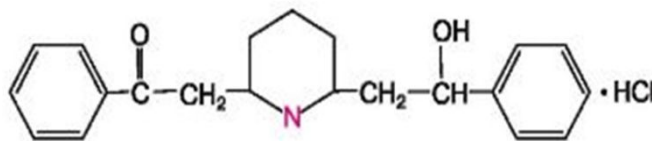
Химические структуры некоторых н-холиномиметических средств

Средства растительного происхождения (алкалоиды)

Третичные амины

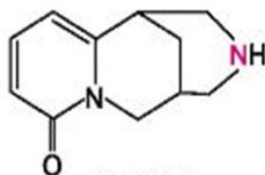


Никотин



Лобелина гидрохлорид

Вторичный амин



Цитизин

Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

К этой группе относятся алкалоиды
никотин, лобелин и цитизин.

Никотин—алкалоид листьев табака (*Nicotiana tabacum* и *Nicotiana rustica*); химически представляет собой пиридинметилпирролидин.

Терапевтической ценности не представляет. Он используется в экспериментальной фармакологии для анализа действия веществ. Кроме того, в связи с широким распространением курения табака знание фармакодинамики и фармакокинетики никотина имеет значение в токсикологическом отношении.



Действие никотина

Никотин влияет как на периферические, так и на центральные н-холинорецепторы.

1. Особенно чувствительны к нему н-холинорецепторы вегетативных ганглиев, на которые он оказывает **двухфазное действие**.
 - **Первая фаза (возбуждение)** характеризуется деполяризацией мембран ганглионарных нейронов.
 - **Вторая (угнетение)** обусловлена конкурентным антагонизмом с ацетилхолином.
 - На синтез, высвобождение и гидролиз ацетилхолина никотин не влияет.

Действие никотина

2. Никотин оказывает выраженное стимулирующее влияние на хеморецепторы синокаротидной зоны, что сопровождается рефлекторным возбуждением дыхательного и сосудодвигательного центров.

Фаза угнетения наблюдается при накоплении в крови высоких концентраций никотина.



Синокаротидная зона

Синокаротидная зона проецируется на область боковой поверхности шеи в месте пересечения грудино-ключично-сосцевидной линии с углом нижней челюсти.

Удар в область синокаротидной зоны может сопровождаться потерей сознания.



Действие никотина

3. В малых дозах никотин возбуждает н-холинорецепторы хромаффинных клеток надпочечников и в связи с этим увеличивает выделение адреналина. В больших дозах никотин вызывает противоположный эффект.



Действие никотина

4. В дозах, значительно превышающих те, которые необходимы для воздействия на вегетативные ганглии, никотин сначала облегчает, а затем угнетает нервно-мышечную передачу.



Действие никотина

5. Значительное влияние никотин оказывает и на **ЦНС**.

При этом также наблюдается **двухфазность** действия: при применении вещества в **малых дозах** преобладает фаза возбуждения, а в **больших**—торможение.

В результате воздействия никотина на кору головного мозга заметно изменяется субъективное состояние.

Никотин сильно **возбуждает центр дыхания** (в больших дозах **угнетает** его).

В больших дозах никотин вызывает судороги.

▣ **Антидиуретическое действие** никотина также связывают с его центральным воздействием. По-видимому, увеличивается выделение антидиуретического гормона задней долей гипофиза.

Влияние никотина на различные органы и системы

1. ЧСС сначала замедляется (возбуждение центра блуждающего нерва и интрамуральных парасимпатических ганглиев), затем учащается (стимулирующее действие вещества на симпатические ганглии и выделение из мозгового слоя надпочечника адреналина).
2. При низких дозах никотина артериальное давление повышается (обусловлено возбуждением симпатических ганглиев и сосудодвигательного центра, повышением выделения адреналина и прямым сосудосуживающим миотропным влиянием).
3. Действие никотина часто проявляется тошнотой (центрального происхождения); возможна рвота.
4. Моторика кишечника повышена. В больших дозах никотин снижает тонус кишечника.
5. Секреторная функция слюнных и бронхиальных желез сначала повышена, затем следует фаза угнетения.

Фармакокинетика

- Никотин хорошо всасывается со слизистых оболочек и кожных покровов. Большая часть его обезвреживается в организме, в основном в печени, а также в почках и легких. Никотин, а также продукты его превращения выделяются с мочой в первые 10—15 ч. В период лактации никотин часто выделяется молочными железами.

Симптомы отравления никотином:

- Гиперсаливация;
- Тошнота, рвота, понос;
- Брадикардия сменяется тахикардией;
- Артериальное давление повышено;
- Одышка переходит в угнетение дыхания;
- Зрачки сначала сужены, затем расширены.
- Бывают расстройства зрения, слуха, а также судороги.



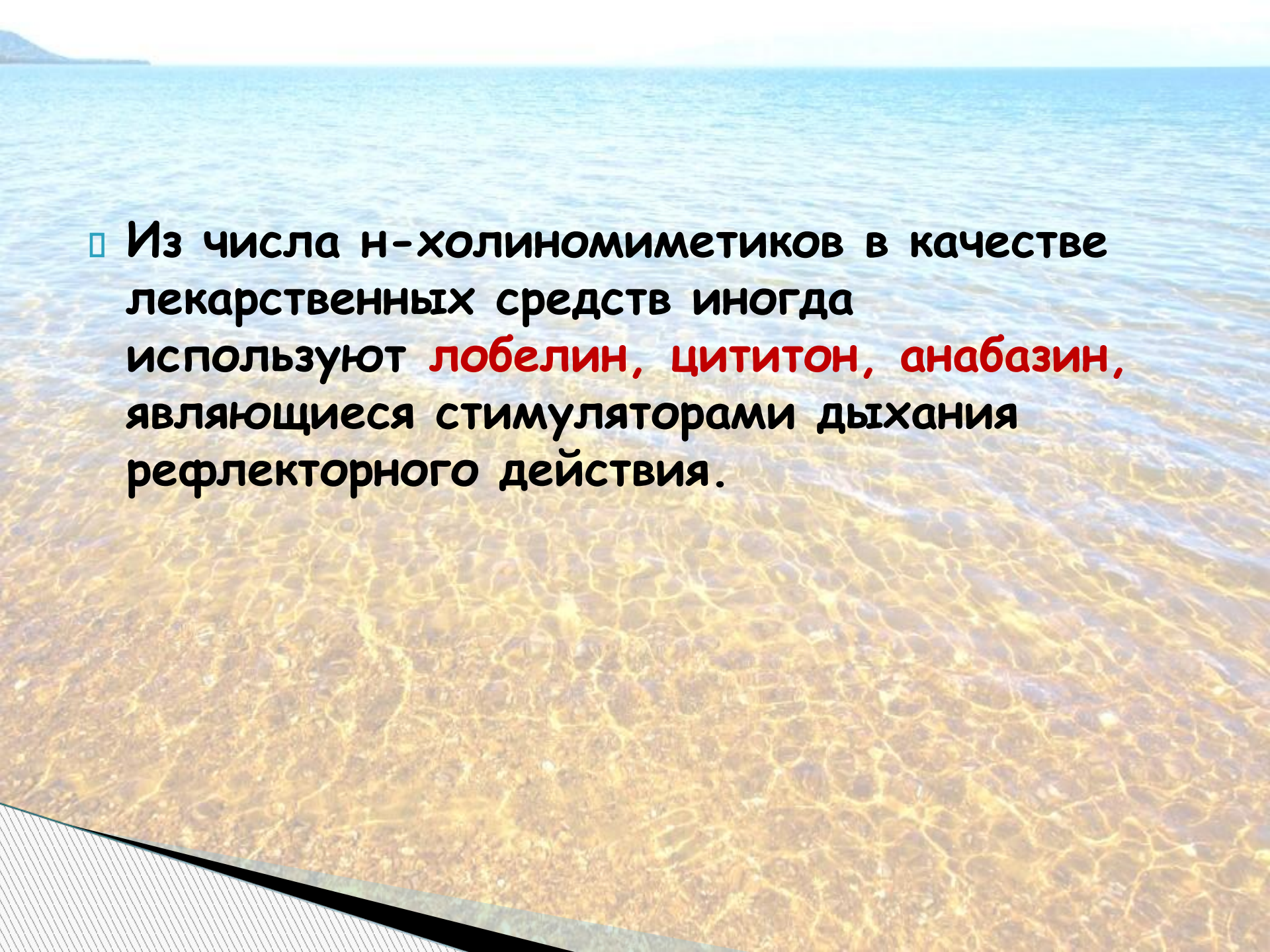
Помощь в основном направлена на поддержание дыхания, так как смерть наступает от паралича центра дыхания.

Наиболее целесообразно обеспечить искусственное дыхание на срок, необходимый для детоксикации никотина.

- **Хроническое отравление никотином, как правило, связано с курением табака.**

Симптоматика хронического отравления:

- **воспалительные процессы слизистых оболочек дыхательных путей;**
- **гиперсаливация;**
- **кислотность желудочного сока может снижаться, моторика толстого кишечника повышается;**
- **помимо повышения артериального давления и учащения ритма сердечных сокращений, могут быть экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия. Нередко никотин способствует развитию приступов стенокардии.**
- **иногда ослабляет зрение;**
- **серьезные изменения наблюдаются со стороны функций высших отделов ЦНС.**



□ Из числа н-холиномиметиков в качестве лекарственных средств иногда используют **лобелин, цититон, анабазин**, являющиеся стимуляторами дыхания рефлекторного действия.

Лобелин

— алкалоид, содержащийся в растении *Lobelia inflata*.

По химическому строению относится к третичным аминам.

Оказывает холиномиметическое действие на рецепторы каротидных клубочков и рефлекторно возбуждает центр дыхания (и ряд других центров продолговатого мозга).

Сначала кратковременно снижает артериальное давление (активируются центры и ганглии блуждающих нервов), а затем повышает (в основном за счет стимулирующего влияния на симпатические ганглии и мозговой слой надпочечников).



Цитизин (цититон)

—алкалоида, содержащегося
в растениях

ракитник (*Cytisus laburnum*)
и термопсис (*Thermopsis
lanceolata*).

Химически относится ко вторичным
аминам. По основным видам действия, связанным
со стимуляцией н-холинорецепторов,
цитизин аналогичен лобелину. В высоких
концентрациях эти алкалоиды
угнетают н- холинорецепторы. 0,15% раствор
цитизина выпускается под названием **ЦИТИТОН**.



АНАБАЗИНА ГИДРОХЛОРИД (*Anabasinum hydrochloridum*).

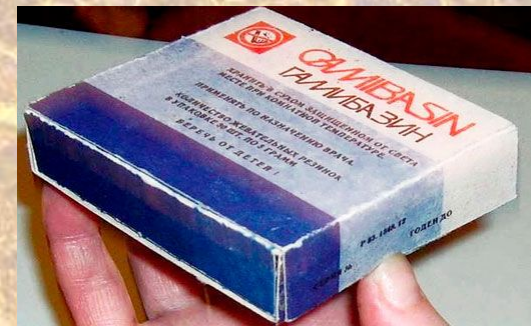


Анабазин является алкалоидом, содержащимся в растении *Anabasis aphylla* L. (ежовник безлистный), сем. маревых (*Chenopodiaceae*).

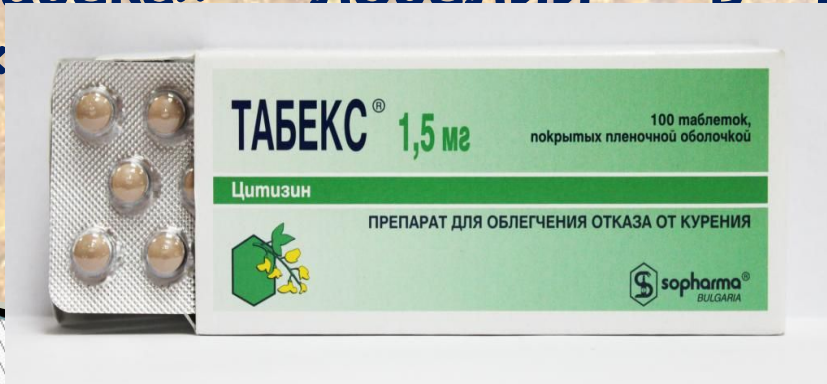
Химически является 3-(пиперидил-2) пиридином. По фармакологическим свойствам близок к никотину, цитизину и лобелину.

В малых дозах анабазина гидрохлорид предложен в качестве средства, облегчающего отвыкание от курения.

Для этой цели препарат выпускается в виде таблеток, пленок и жевательной резинки <<Гамибазин>> .



- ▣ Препараты иногда применяют для стимуляции дыхания (если рефлекторная возбудимость центра дыхания сохранена). Вводят внутривенно. Действие их очень кратковременно.
- ▣ Кроме того, используют в качестве основных компонентов ряда препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака, цитизин содержится в таблетках «Табекс» лобелии — в таблетках



Н-холиноблокаторы

1. Средства, блокирующие передачу возбуждения в вегетативных ганглиях (ганглиоблокаторы)

▣ Ганглиоблокирующие средства блокируют симпатические и парасимпатические ганглии, а также н-холинорецепторы мозгового слоя надпочечников и каротидного клубочка.

2. курареподобные средства (миорелаксанты) блокируют передачу на концевой пластинке скелетной мускулатуры.

Классификация ганглиоблокаторов:

По химическому строению:

1. Четвертичные амины

- Бензогексоний,
- Пентамин,
- Гигроний.

2. Третичные амины

- Пирилен,
- Пахикарпина гидройодид
- Мекамилламин

3. Сульфониевое соединение:

- триметафана камсилат (арфонад).

По длительности действия ганглиоблокаторы делят на:

- ▣ Коротко действующие, для кратковременного применения - **гигроний**;
- ▣ Препараты средней продолжительности действия - **бензогексоний, димеколин (3-6 часов)**;
- ▣ Длительно действующие препараты - **пирилен, пахикарпин (8 часов)**.

Механизм действия ганглиоблокаторов.

- Механизм действия ганглиоблокаторов - конкурентное ингибирование н-холинорецепторов «ганглионарного» типа по антидеполяризирующему механизму.
- Ганглиоблокаторы связывают анионный центр н-холинорецепторов и препятствуют его взаимодействию с ацетилхолином, таким образом, предотвращая деполяризирующее действие медиатора на постсинаптическую мембрану.

Фармакодинамика ганглиоблокаторов.

- Парасимпатические ганглии по сравнению с симпатическими блокируются этими препаратами сильнее и продолжительнее.
- Эффекты ГБ зависят от устранения преобладающей иннервации. В результате блокады н-холинорецепторов ганглиев наступает "фармакологическая парасимпатическая и симпатическая денервация" органов.
- Кроме того ГБ снижают высвобождение катехоламинов из надпочечников.

В основном с устранением парасимпатической иннервации связаны:

1. Мидриаз (в отношении мышц радужной оболочки тонус парасимпатической иннервации преобладает).

- Следует отметить, что при этом внутриглазное давление не изменяется, т.к. одновременно с нарушением оттока внутриглазной жидкости уменьшается ее продукция.

- Паралич аккомодации.

2. **Снижение тонуса и моторики гладких мышц ЖКТ.**
3. **Понижение секреции экзокринных желез**
4. **ЧСС обычно повышается, т.к. автоматизм синусного узла (у взрослого человека) находится под преимущественным контролем блуждающего нерва. Атриовентрикулярную проводимость ганглиоблокаторы не изменяют, т.к. АВ узел контролируется в равной степени парасимпатической и симпатической иннервацией.**
 - **у ваготоников – умеренная тахикардия**
 - **у симпатотоников и у детей – умеренное снижение ЧСС**
5. **Снижение тонуса мочевого пузыря**

С устранением симпатической иннервации связано:

- Снижение тонуса кровеносных сосудов (артерий и вен) – всегда.
- Снижение сократимости миокарда
- В результате снижается АД (гипотензивное действие связано также и с уменьшением циркуляции катехоламинов в крови).

- Действие ГБ на гладкие мышцы бронхов **трудно прогнозировать**, т.к. в связи с блокадой н-хр парасимпатических ганглиев снижается бронхоконстрикторное действие блуждающего нерва, а за счет блокады н-хр надпочечников уменьшается бронхолитическое действие адреналина. Не влияют на бронхи (в них есть неиннервируемые β_2 -АР, реагирующие на гуморальный адреналин): блокада ПСНС и СНС (надпочечники)

Применение ганглиоблокаторов.

- В современной медицине используется только сосудорасширяющее действие ГБ при:
- Гипертензивных кризах;
- Отеке легких (используется способность ГБ вызывать депонирование крови в венах, что снижает венозный возврат, и, как следствие, сердечный выброс, что приводит к снижению давления в малом круге кровообращения);
- Отеке мозга;
- Проведении хирургических операций для управляемой гипотензии (метод, позволяющий на определенное время снизить АД для уменьшения кровопотери и предупреждения развития отека мозга). С этой целью используются препараты короткого действия.
- Тромбэмболии легочной артерии (устраняют патологические симпатические рефлекс);
- Иногда при спазмах сосудов конечностей.

- Наиболее часто используются **мекамилламин** и **триметафана камсилат (арфонад)**.
- Однако, **ГБ** первое средство при **расслаивании аорты**, особенно при противопоказаниях к БАБ. Преимущества **ГБ** в данном случае – они снижают не только АД, но и скорость его нарастания в области расслаивания (блокируя симпатику). При расслаивании аорты вводят триметафана камсилат в/в 0,5–3 мг/мин под контролем АД.
- Если не нарастают признаки ишемии почек, сердца и головного мозга, то скорость инфузии повышают вплоть до нормализации АД. Признак прекращения расслаивания – исчезновение боли. Недостаток препарата – привыкание в течение 48 ч. (М.б. из-за задержки жидкости).

Побочные эффекты ГБ.

- ▣ Все эффекты, связанные с блокадой парасимпатических ганглиев – побочные.
- ▣ В связи с блокадой симпатических ганглиев вызывают ортостатическую (постуральную) гипотензию.

Курареподобные средства (периферические миорелаксанты)

- фармакологические средства, вызывающие расслабление скелетной мускулатуры в результате блокады н-холинорецепторов поперечно-полосатых мышц.



Немного истории

Кураре представляет собой экстракт, полученный из растений вида *Strychnos* и *Chondodendron*, произрастающих в Южной Америке. В течение многих столетий кураре использовали в качестве стрельного яда. В 40-х годах XX в. его стали применять в медицине.

Кураре содержит значительное число различных алкалоидов; одним из основных является тубокурарин (соответствующий препарат получают из растительного сырья).



Механизм действия.

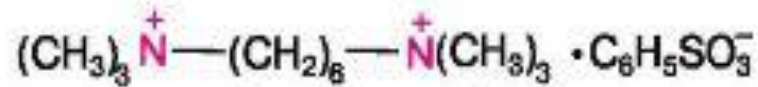
По механизму действия различают две группы периферических миорелаксантов:

1. **Препараты антидеполяризующего действия**
тубокурарин, атракурий,
панкуроний, пипекуроний,
векуроний.

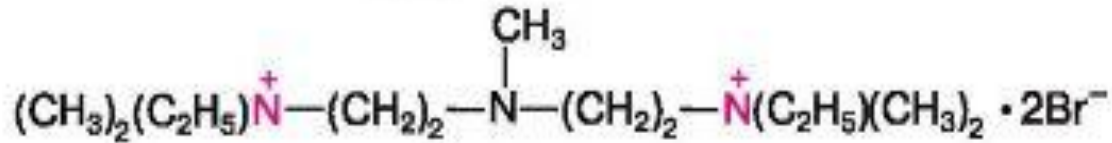
Блокируя н-холинорецепторы концевой пластинки скелетных мышц, они препятствуют взаимодействию с ними ацетилхолина и повышают порог чувствительности постсинаптической мембраны к его деполяризующему действию; Снижают частоту открывания каналов, а не проводимость одиночного канала или длительность его пребывания в открытом состоянии.

Химические структуры некоторых ганглиоблокирующих средств

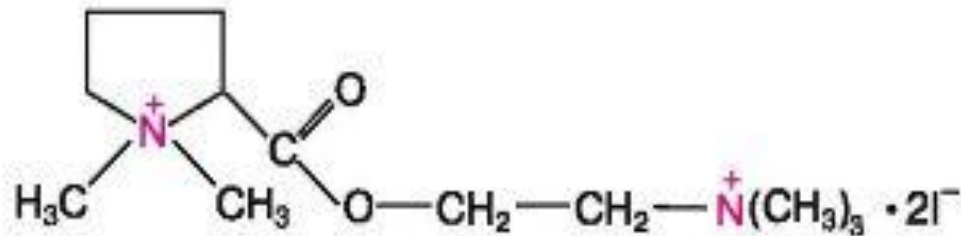
Бис-четвертичные аммониевые соединения



Бензогексоний

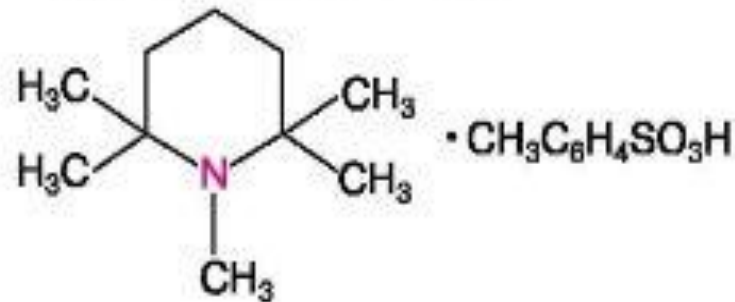


Пентамин



Гигроний

Третичный амин



Пирилен

2. Препараты деполяризующего действия

□ **Дитилин**

□ **декаметоний.**

Вследствии структурного сходства с ацетилхолином суксаметоний возбуждает н-холинорецепторы концевой пластинки скелетных мышц и вызывает стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны. Фаза деполяризации проявляется мышечными подергиваниями. Вслед за возбуждением мышц быстро следует их расслабление.

3. Смешанного типа действия

(может быть сочетание депполяризующих и антидеполяризующих свойств).

▣ **ДИОКСОНИЙ** (деполяризующе-неконкурентный препарат).

Сначала он вызывает кратковременную депполяризацию, которая сменяется недеполяризующим блоком.

Классификация по длительности действия:

1. Длительного действия - **тубокурарин, диметилтубокурарин, панкуроний**).
2. Средней продолжительности действия - **векуроний, рокуроний, рапакуроний, атракурий**.
- ▣ 3. Короткого действия - **мевакурий**.

Фармакологические свойства.

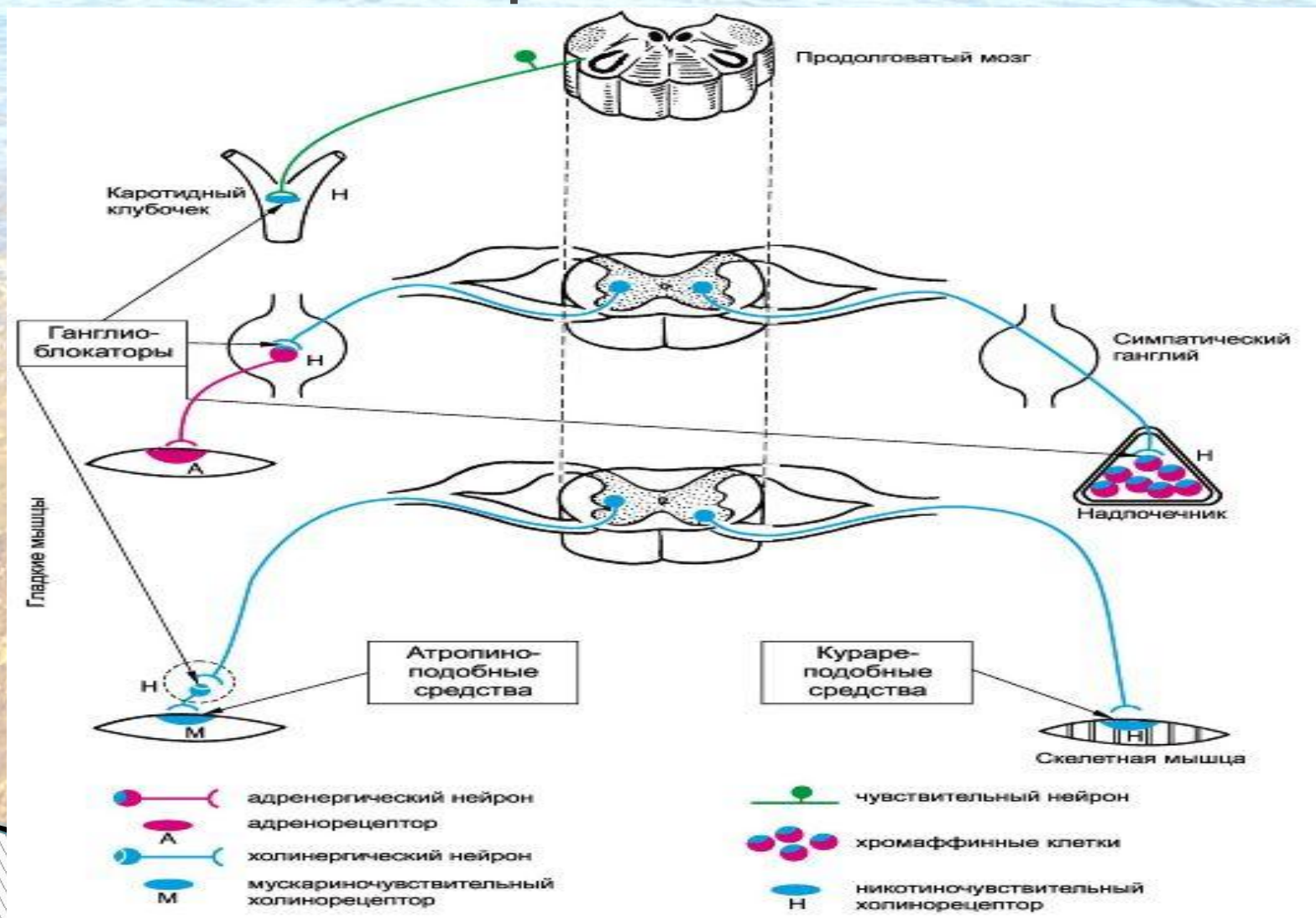
- ▣ Расслабление поперечно-полосатой мускулатуры, наступающее в результате блокирования нервно-мышечных синапсов, развивается в определенной последовательности:
- ▣ вначале парализуются **мелкие быстрые мышцы** (глаз, челюстей, гортани),
- ▣ затем **шеи и конечностей, туловища,**
- ▣ в последнюю очередь наступает паралич **межреберных мышц и диафрагмы с остановкой дыхания.** Вялый паралич.

Показания к применению:

1. Для облегчения проведения хирургических операций;
2. Для облегчения интубации трахеи;
3. Для подавления спонтанного дыхания при переводе больного на управляемое дыхание;
4. Для облегчения вправления вывиха;
5. Для облегчения репозиции отломков кости при переломе;
6. Иногда при судорогах.

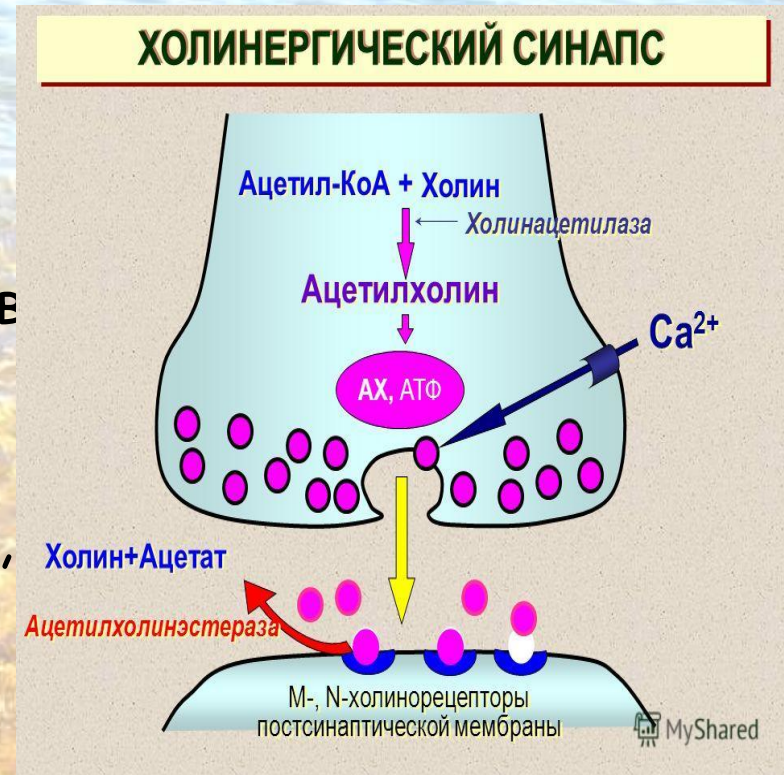
- Существенным преимуществом их является то, что действие препаратов этой группы может быть прекращено введением антихолинэстеразных средств (прозерина). Действие наиболее широко применяемого деполяризующего средства **дитилина** может быть прекращено введением свежей цитратной крови, содержащей псевдохолинэстеразу, гидролизующую дитилин.
- Широту терапевтического действия миорелаксантов можно увеличить в 10-15 раз путем применения искусственного дыхания.
- Миорелаксанты длительного действия могут быть использованы для терапии столбняка.

Основная локализация действия холиноблокаторов

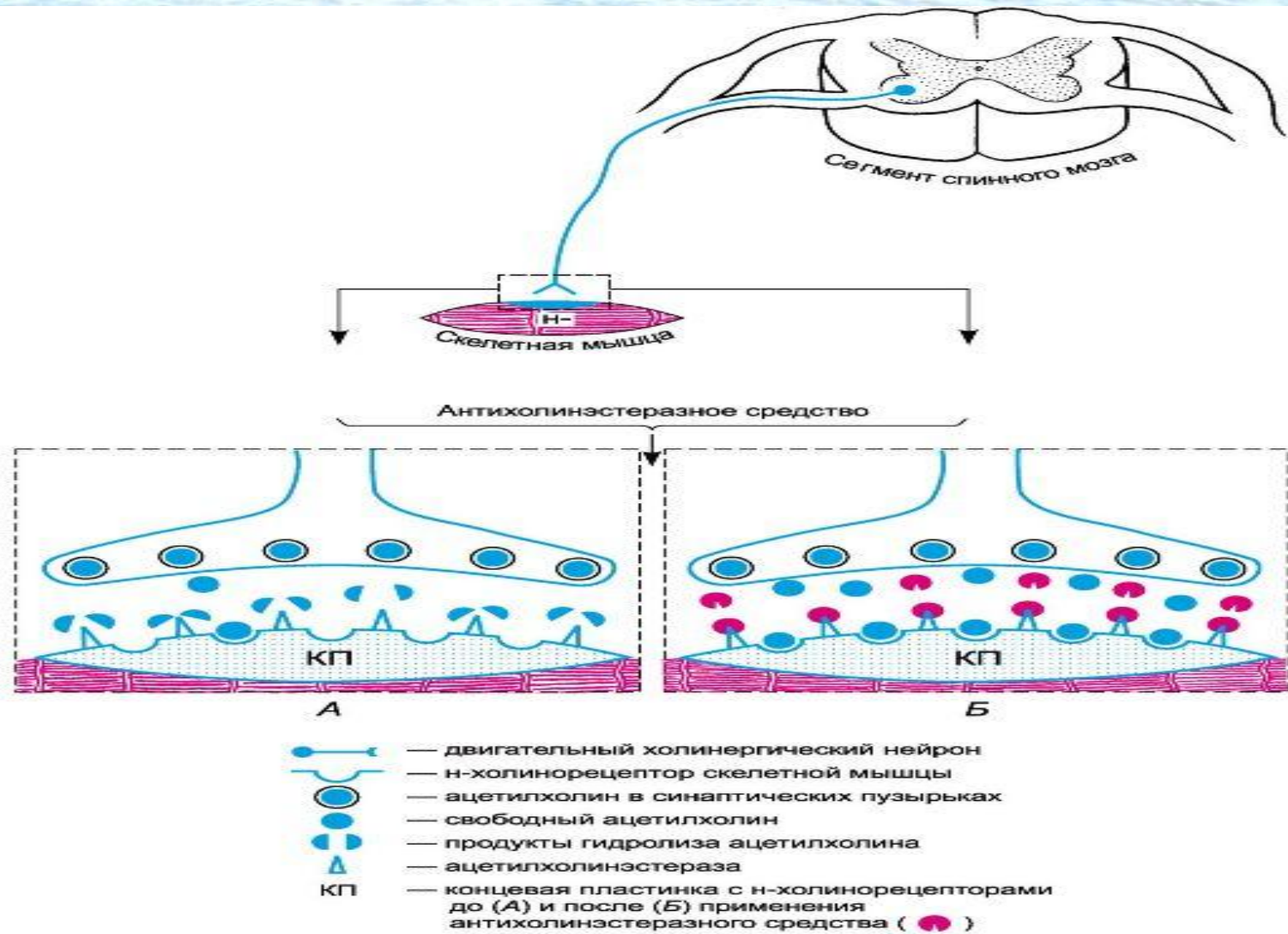


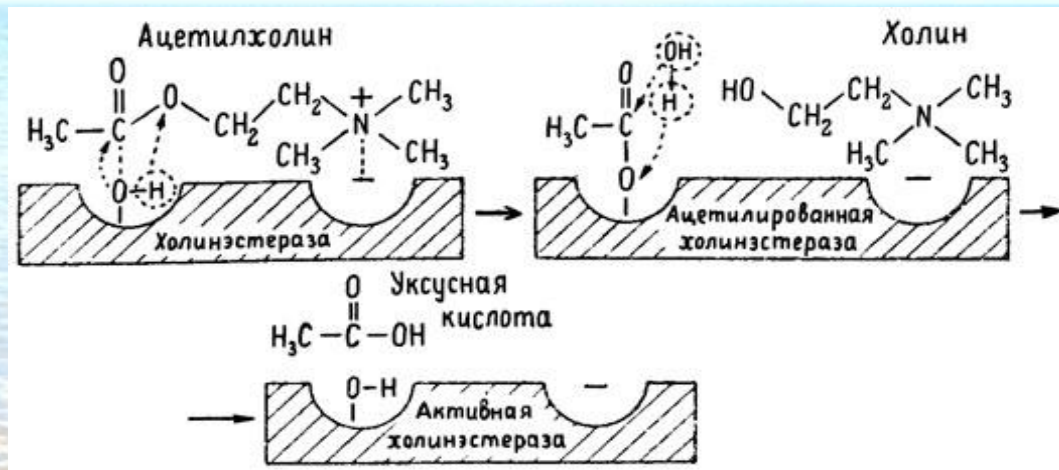
АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

- Инактивация медиатора ацетилхолина осуществляется в основном ферментом **ацетилхолинэстеразой**.
- Последняя локализуется в значительных количествах у мест выделения ацетилхолина, в постсинаптической мембране (у окончаний постганглионарных холинергических волокон, у окончаний двигательных нервов, в ЦНС, вегетативных ганглиях и др.). Это способствует быстрому энзиматическому гидролизу ацетилхолина с превращением его в холин и уксусную кислоту.



Принцип действия антихолинэстеразных средств





- Ацетилхолинэстераза взаимодействует с ацетилхолином преимущественно в 2 участках молекулы - **анионном и эстеразном центрах**.
- С анионным центром за счет электростатических сил связывается положительно заряженный четвертичный атом азота ацетилхолина, а с эстеразным центром - углерод его карбонильной группы.

Классификация антихолинэстеразных средств

I. По химическому строению:

1. Третичные амины (физостигмин и галантамин) легче проникают через ГЭБ (центральные эффекты). Хорошо всасываются при применении внутрь.

2. Все четвертичные амины (прозерин, пиридостигмин, оксазил, эдрофоний) обладают прямым действием на Н-холинорецепторы преимущественно скелетных мышц и в меньшей степени ганглиев. В малых и средних дозах четвертичные амины возбуждают Н-холинорецепторы, в высоких - блокируют по деполяризующему механизму.

3. Фосфоорганические соединения (фосфакол, армин, ДФФ). Необратимо ингибируют фермент - являются токсическими соединениями.

Классификация антихолинэстеразных средств

I. По типу действия:

1. Препараты **обратимого** действия:

- Физостигмина салицилат,
- Прозерин,
- Галантамина гидробромид;

2. Препараты **необратимого** действия

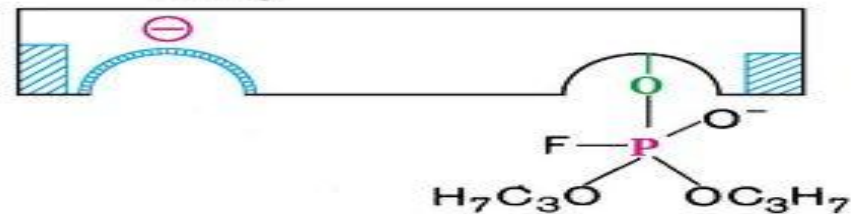
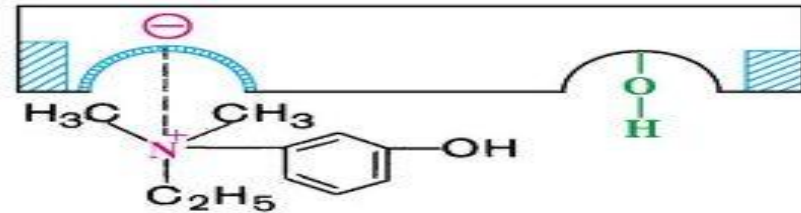
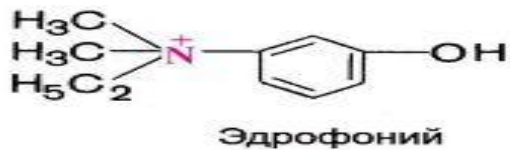
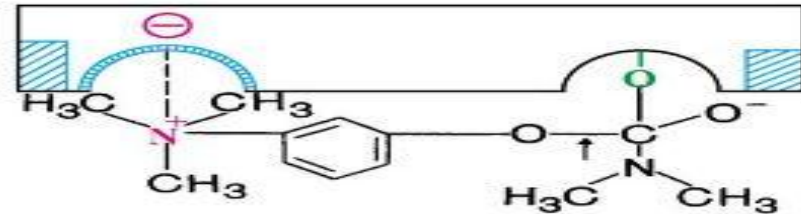
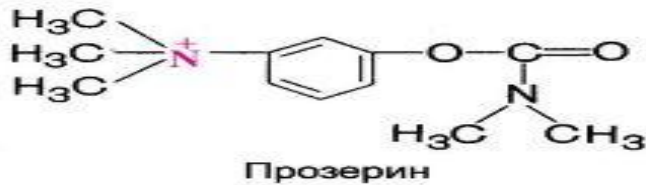
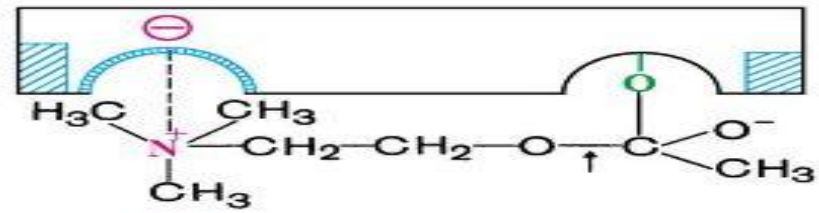
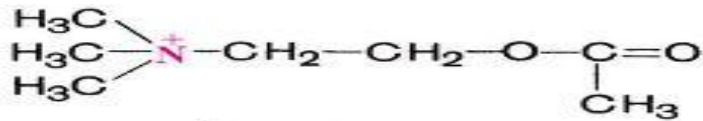
- Армин;
- Фосфакол.

Классификация антихолинэстеразных средств

- I. По механизму инактивации фермента:
 1. Препараты, ингибирующие оба центра:
 - Прозерин;
 - Физостигмин;
 - Неостигмин;
 - Галантамин
 2. Препараты, ингибирующие анионный центр:
 - Эндорфоний;
 - такрин;
 - донепезил.
- 3. Препараты, ингибирующие эстеразный центр:
 - Фосфакол;
 - Армин;
 - Диизопропилфторфосфат (сокр. ДИФФ)

Взаимодействие ацетилхолина и антихолинэстеразных средств с ацетилхолинэстеразой

Условная структура ацетилхолинэстеразы



Гидрофобные участки

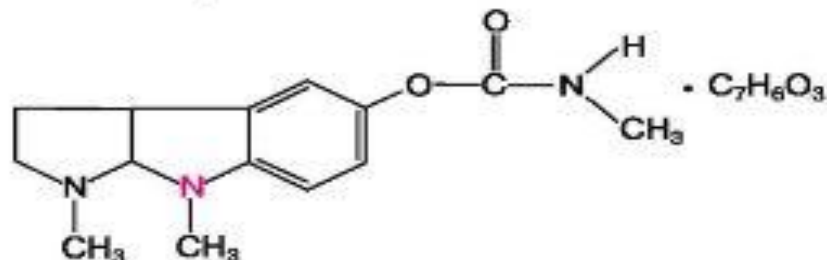
↑ Места гидролиза соединений

Химические структуры некоторых антихолинэстеразных средств и реактиваторов холинэстеразы

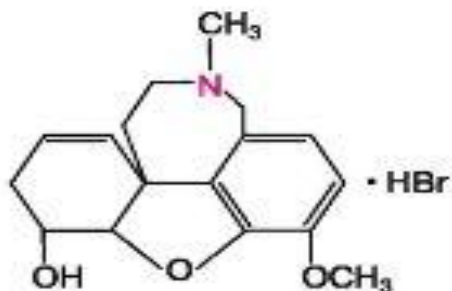
АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Средства растительного происхождения
(алкалоиды)

Третичные амины



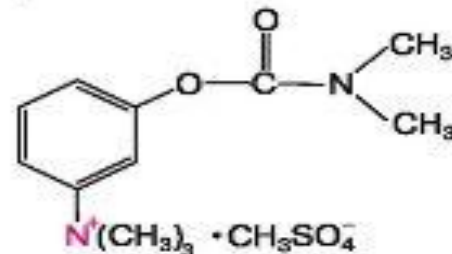
Физостигмина салицилат



Галантамина гидробромид

Синтетические средства

Четвертичная аммониевая соль



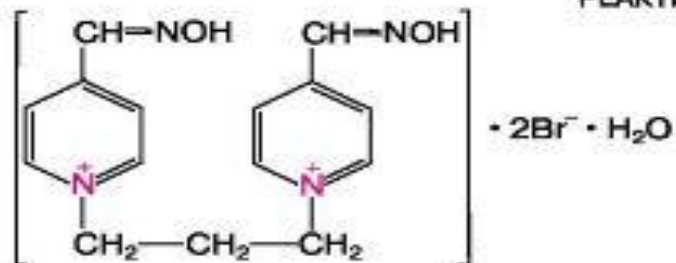
Прозерин

Фосфорорганическое соединение

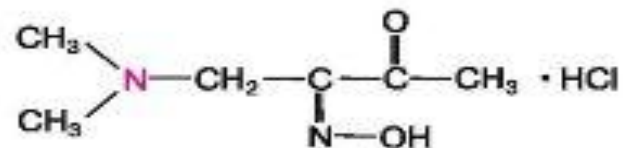


Армин

РЕАКТИВАТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ



Дипироксим



Изонитрозин

Фармакологические эффекты:

- 1. Сердце: («-» хронотропный, «-» дромотропный, «-» инотропный, «-» бадмотропный эффект).
- 2. Расширение периферических кровеносных сосудов - ↓ АД;
- 3. Круговая мышца радужной оболочки - миоз - ↓ внутриглазного давления;
Реснитчатая мышца глаза - спазм аккомодации;
- 4. Бронхи - ↑ тонуса, моторики;
- 5. Желудок, кишечник - ↑ тонуса, моторики;
- 6. Желчный пузырь и желчевыводящие протоки - ↑ тонуса, моторики;
- 7. Мочевой пузырь - ↑ тонуса, моторики;
- 8. Матка - ↑ тонуса, моторики;
- 9. Снижение секреции желез: слюнных, пищевых, слезных, бронхов;
- 10. Облегчение передачи возбуждения в скелетных мышцах;
- 11. ЦНС: в малых дозах - стимул, в высоких - угнетение.

Применение АХЭ средств:

- 1. Лечение глаукомы (прозерин, физостигмин, армин);
- 2. при атонических состояниях (атония кишечника, мочевого пузыря) (неостигмин, прозерин, галантамин);
- 3. при миастениях (пиридостигамин, неостигмин и амбеноний);
- 4. для улучшения рефлекторных реакций (после полиомиелита, при ДЦП и болезни Альцгеймера);
- 5. при отравлении холиноблокаторами и курареподобными средствами.
- 6. для повышения тонуса матки (редко).

Побочные эффекты:

- усиление слюноотделения,
- бронхоспазм,
- усиление перистальтики и спастические боли в животе,
- диарея,
- частое мочеиспускание,
- замедление сердечных сокращений и нарушении ритма сердца,
- судорожные реакции,
- тошнота,
- подергивания скелетных мышц, слабость.

Противопоказания:

- препараты этой группы противопоказаны при:
- эпилепсии,
- гиперкинезах,
- бронхиальной астме,
- стенокардии,
- брадикардии,
- выраженном атеросклерозе.

- ▣ **Физостигмин (эзерин)** применяют главным образом в глазной практике. При нервно-мышечных заболеваниях и парезе кишечника используется парентрально.
- ▣ **Галантамин (нивалин)** По фармакологическим свойствам близок к физостигмину. Так же хорошо проникает через ГЭБ. В глазной практике галантамин не применяется. При системном введении препарат менее токсичен, чем физостигмин. Вводится 1-2 раза в сутки. Устраняет остаточные явления у перенесших полиомиелит.

- **Неостигмин (прозерин, эустигмин, метастигмин, простигмин, стигмосан)** – синтетическое антихолинэстеразное вещество. Оказывает только периферическое действие. Обычно внутрь или подкожно. Эффект сохраняется около 2 ч. При развитии миастенического криза у взрослых вводят внутривенно.
- **Пиридостигмин (калимин, местинон)** по химическому строению и действию близок к прозерину. По сравнению с прозеринем несколько менее активен и применяется в более высоких дозах, но действует более продолжительно.
- **Ривастигмин, такрин, донепезил, галантамин** используются при болезни Альцгеймера (полная потеря памяти и нарушение интеллекта: для улучшения состояния в начальной стадии, используют такрин (избирательно – АХЭ головного мозга, меньше вызывает периферические эффекты). Такрин – гепатотоксичность).

Фосфорорганические соединения (ФОС).

- ▣ Выпускавшиеся ранее препараты фосфатол, хлорофталм, пирофос, хлофосфол исключены из номенклатуры лекарственных средств.
- ▣ ФОС хорошо растворяются в липидах и, вследствие этого, легко проникают через ГЭБ и оказывают непосредственное действие на холинэргические синапсы мозга.

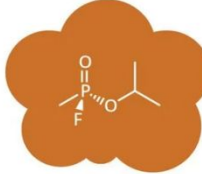
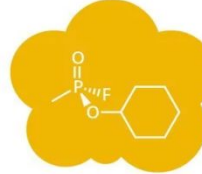









- ❑ В настоящее время **ФОС** используются в качестве боевых отравляющих веществ.
- ❑ При необратимом ингибировании АХЭ накопление ацетилхолина приводит к безудержному возбуждению м- и н-холинреактивных систем: возникает коллаптоидное состояние вследствие резкого снижения кровяного давления, судороги.
- ❑ Кроме того, **ФОС** входят в состав инсектицидов (карбафос, паратион).



Химическое оружие Нервно-паралитические газы

G-СЕРИЯ Нервно-паралитические ОВ G-серии называются так потому, что все они были синтезированы в Германии. Эти очень токсичные летучие жидкости классифицируются ООН как оружие массового уничтожения, а их производство и накопление запрещены законом.

 <p>ТАБУН (GA) этилэтиловый эфир диметиламидоцианофосфорной кислоты</p> <p>Синтезирован</p> <p>1936 Открыт случайно немецким химиком Герхардом Швабом, исследовавшим применение ортофосфатов в качестве пестицидов.</p>	 <p>ЗАРИН (GB) изопропиловый эфир метилфторфосфорной кислоты</p> <p>Синтезирован</p> <p>1938 Назван в честь фамилии ученого, впервые открывшего его, а именно: Эрнста Ламбуса Риттера и Ван-дер-Линде.</p>	 <p>ЗОМАН (GD) пинколовый эфир метилфторфосфорной кислоты</p> <p>Синтезирован</p> <p>1944 Открыт во время фармакологического исследования табуна и зарина, финансирующегося немецкой армией.</p>	 <p>ЦИКЛОЗАРИН (GF) циклогексильный эфир метилфторфосфорной кислоты</p> <p>Синтезирован</p> <p>1949 Такое получено в результате немецких исследований. Иран — единственная страна, производящая значительные объемы.</p>			
<p>Эффекты нервно-паралитических газов</p>						
 <p>Ингибируют распад ацетилхолина</p>	 <p>Вызывают сужение зрачков</p>	 <p>Избыточное выделение слюны, слезы, пота</p>	 <p>Тошнота, боль в ЖКТ и рвота</p>	 <p>Бронхоспазм и чувство стеснения в груди</p>	 <p>Слабость, конвульсии и потеря контроля над кишечником</p>	 <p>Кома и последующая смерть</p>

- **Симптомы интоксикации ФОС при ингаляционном поражении развиваются практически немедленно, при поступлении через рот или кожу - через десятки минут.**
- **При действии в несудорожных дозах вещества вызывают возбуждение, бессонницу, головные боли, галлюцинации, чувство страха, апатию, депрессию, тремор.**
- **Интоксикация всегда сопровождается нарушениями со стороны жизненно важных органов и систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта (активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы).**
- **При тяжелых поражениях судорожный синдром протекает на фоне полной утраты сознания и если не заканчивается летальным исходом (от остановки дыхания) приводит к коме. Продолжительность острой фазы интоксикации от нескольких часов до суток.**

Лечение отравлений ФОС:

- 1. общие принципы: удаление яда с кожи и слизистой, промывание щелочными растворами; солевые слабительные, клизмы; диализ, гемосорбция.
- 2. частные принципы: атропин (вначале вводят 2-4 мг в/в или в/м, затем по 2 мг каждые 5-10 мин. вплоть до исчезновения мускариновых эффектов. До 200 мг в первые сутки. Умеренная атропинизация до 48 часов и дольше (недели).
- Судороги - диазепам 5-10мг в/в.) + использование реактиваторов АХЭ (РХЭ): **дипироксим, пралидоксим, изонитрозин** - применяется для лечения поражений ЦНС (проникновение через ГЭБ). Взрослым при отравлении ФОС рекомендуют ввести 1-2г пралидоксима в/в не позже, чем через 5 минут после контакта (стабилизация комплекса).