

Холиномиметики

составитель:
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



**Ничто так
не препятствует
здоровью,
как частая
смена
лекарств**

**СЕНЕКА
МЛАДШИЙ**

НЕРВНАЯ СИСТЕМА – система быстрой регуляции (генерация, переключение, и проведение нервных импульсов).

А. Центральная нервная система (ЦНС)

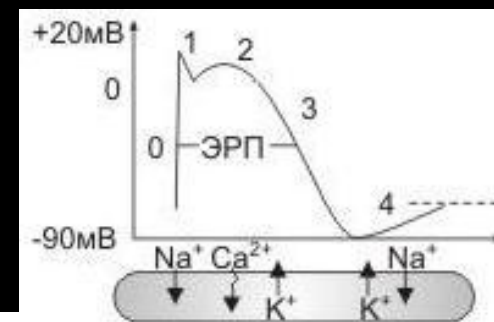
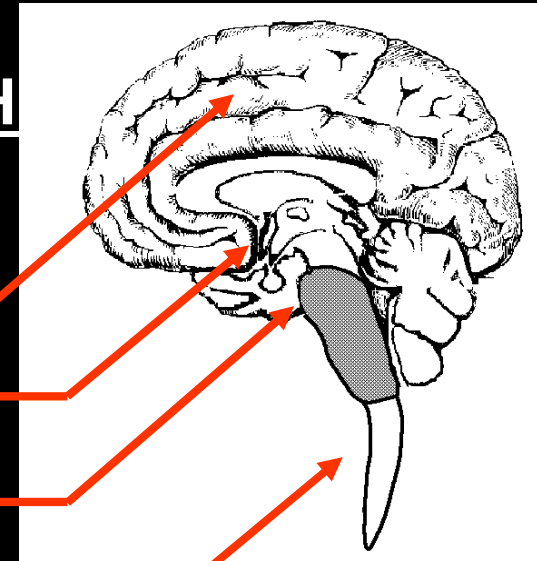
1. Головной мозг:

а. Кора головного мозга

б. Подкорковые центры

в. Продолговатый мозг

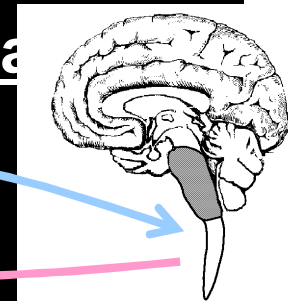
2. Спинной мозг



Б. Периферическая нервная система

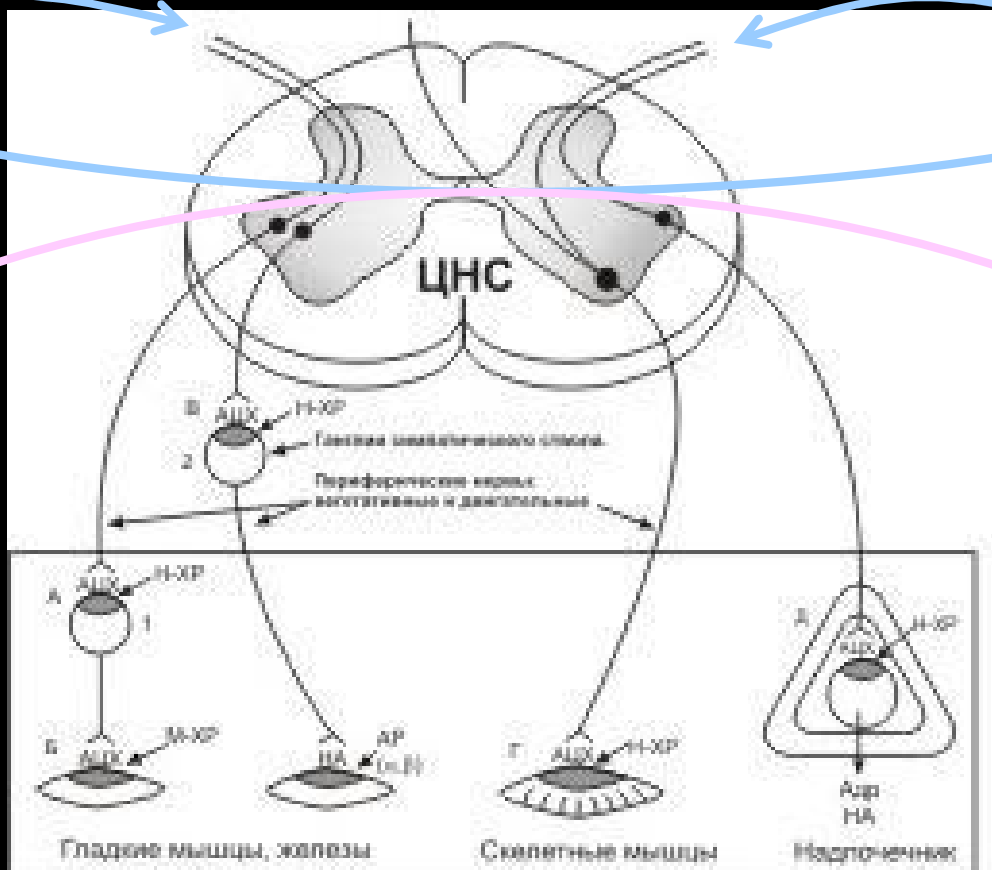
1. Аfferentная

2. Эfferentная



Периферическая нервная система

Афферентная (чувствительная) часть



Эфферентная (исполнительная) часть

Периферическая нервная система состоит из двух отделов:

∅ По афферентному (центростремительному) нервному проводнику импульсы поступают от исполнительных органов в ЦНС.

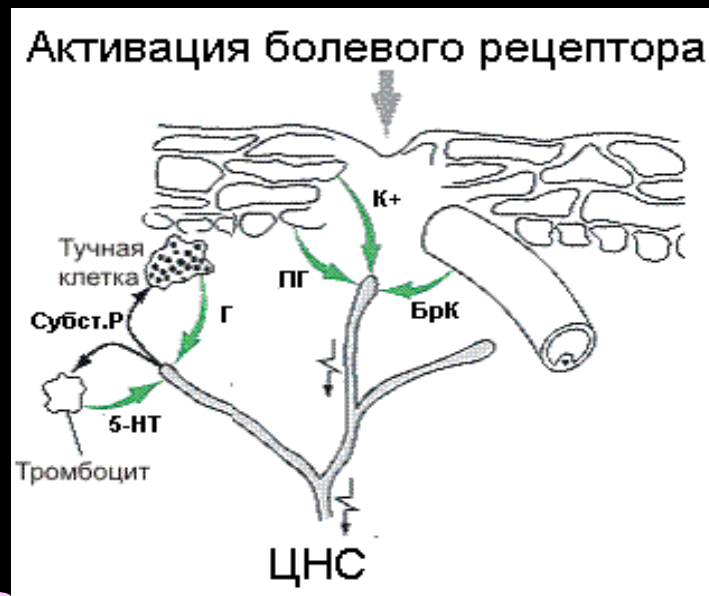
∅ По эфферентным (центробежным) нервным проводникам от ЦНС к внутренним органам, мышцам, коже.

Афферентная иннервация

1. Чувствительные нервные окончания

(рецепторы чувствительных нервных волокон):

- **Болевые** (механо-, хемо-, термо-);
- Тактильные (осязание);
- Вестибулярные (положение тела);
- Слуховые;
- Зрительные;
- Обонятельные;
- Вкусовые (горько, сладко, кисло);
- Температурные.



2. Чувствительные волокна

A_{δ} – миелинизированные (35-100 м/с) - от механо- и терморепрепторов к мотонейронам передних рогов спинного мозга и в ЦНС (чувство острой локализованной боли).

C – немиелинизированные (0,2-2 м/с) – от хеморецепторов к вегетативным нейронам боковых рогов (симпатический отдел ВНС) и в ЦНС (хроническая нелокализованная боль).

Эфферентная иннервация

1. Соматическая часть (1 «мотонейрон»: скелетные мышцы);

2. Вегетативная часть (2 нейрона: гладкие мышцы, железы)

- Симпатическая (обычно – стимулирующая функция);

- Парасимпатическая (обычно – угнетающая функция).



Эфферентные нервы

Двигательные (соматические)
нервы **состоят** **из**
холинергических аксонов,
следующих непрерывно от
мотонейронов передних рогов
спинного мозга
(спинномозговые нервы) или
ствола головного мозга
(черепно-мозговые нервы) до
скелетных мышц.



Эфферентные нервы

Вегетативные нервы иннервируют внутренние органы, разделяются на симпатические и парасимпатические:

∅ *Симпатические нервы* состоят из коротких преганглионарных и длинных постганглионарных волокон. Образующих синаптический контакт в вегетативных ганглиях.

Центры преганглионарных волокон находятся в боковых рогах грудного отдела спинного мозга. Ганглии образуют цепочку около позвоночника. Симпатические преганглионарные волокна – холинергические, постганглионарные волокна – адренергические.

Эфферентные нервы делятся на:

Вегетативные нервы иннервируют внутренние органы, разделяются на симпатические и парасимпатические:

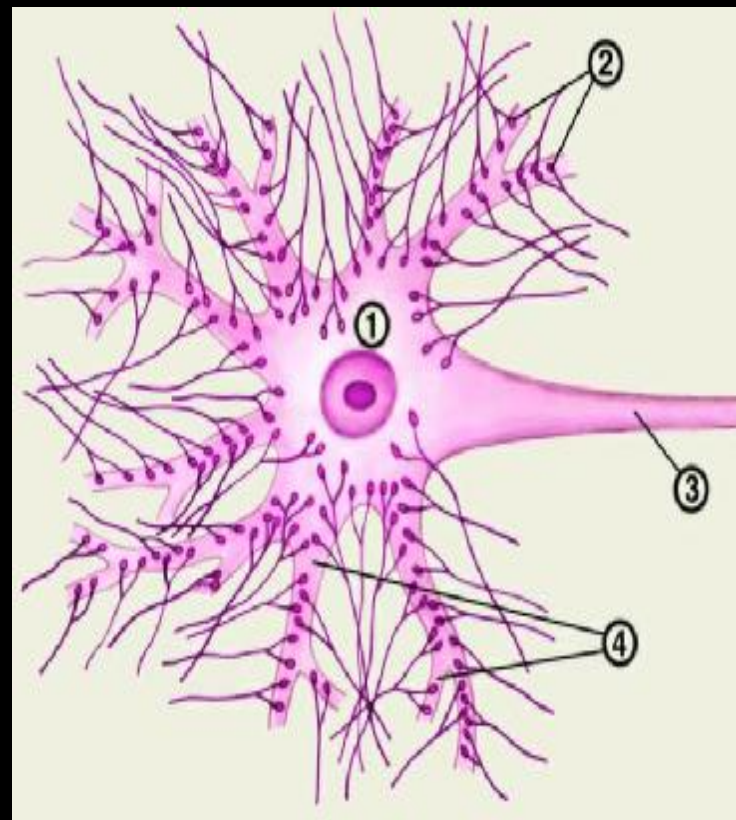
∅ *Парасимпатические нервы* состоят из длинных преганглионарных и коротких постганглионарных волокон. Ганглии локализованы около исполнительных органов или внутриорганно.

Парасимпатические нервы находятся в составе черепно-мозговых нервов (глазодвигательного, лицевого, языкоглоточного, блуждающего) и спинномозговых тазовых нервов (центры в боковых рогах крестцового отдела спинного мозга).

Парасимпатические преганглионарные и постганглионарные волокна – холинергические.

Синапс

Синапс (synapsis; греч. – соприкосновение) – функциональный (химический) контакт двух нервных клеток или нервной клетки и клетки исполнительного органа.



1. Тело нервной клетки;
2. Синапсы;
3. Аксон нервной клетки;
4. Дендрит нервной клетки

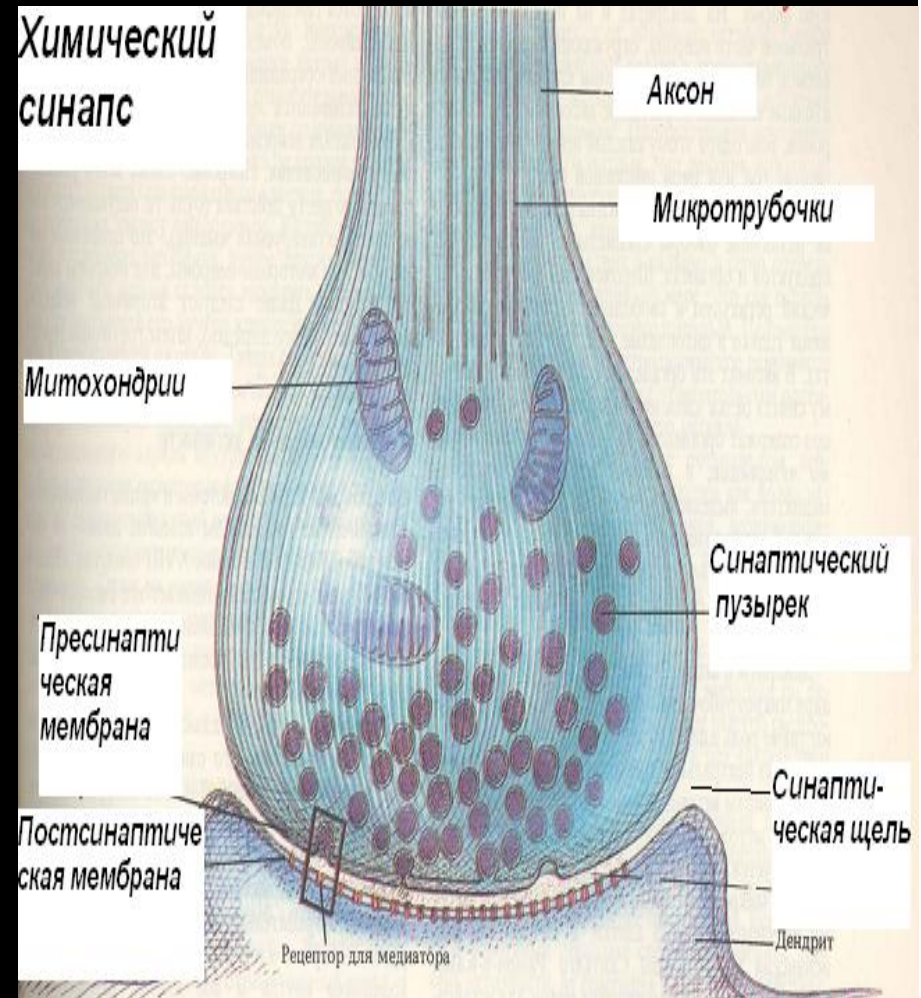
Синапс (synapsis; греч. – соприкосновение, соединение)

- ü Медиатор (лат. mediator – посредник), молекула, освобождаемая из нейрона или нейроглии, которая избирательно влияет на электрохимический статус соседних клеток.
- ü Медиаторы представляют собой низкомолекулярные вещества различного химического строения: амины – ацетилхолин, дофамин, норадреналин, серотонин, гистамин; L-аминокислоты – глутаминовая и аспарагиновая кислоты, глицин, ГАМК; пурины – АТФ, аденозин.

Синапс (*synapsis*; греч. – соприкосновение, соединение)

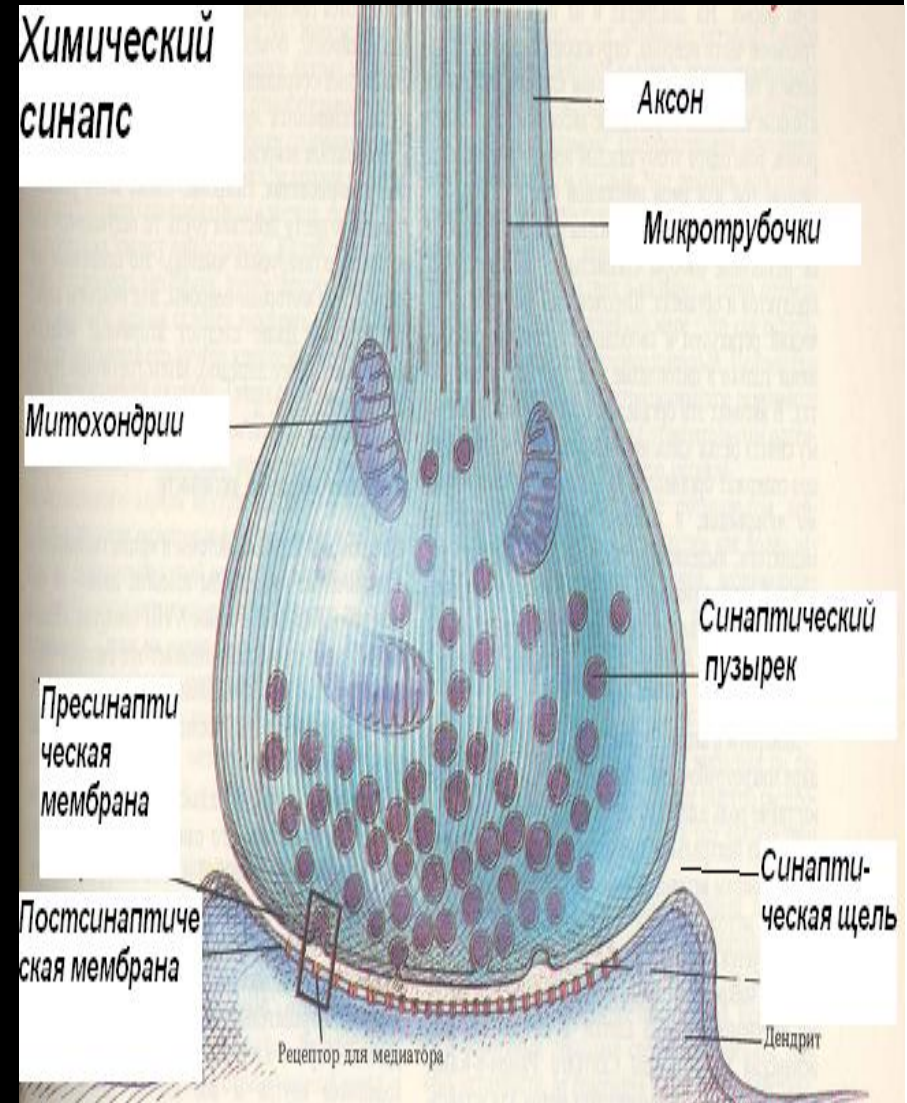
В синапсах различают две контактирующие мембраны:

- ü передающая пресинаптическая мембрана аксона;
- ü воспринимающая постсинаптическая мембрана нервной клетки (тело, дендрит, аксон) или клетки исполнительного органа.



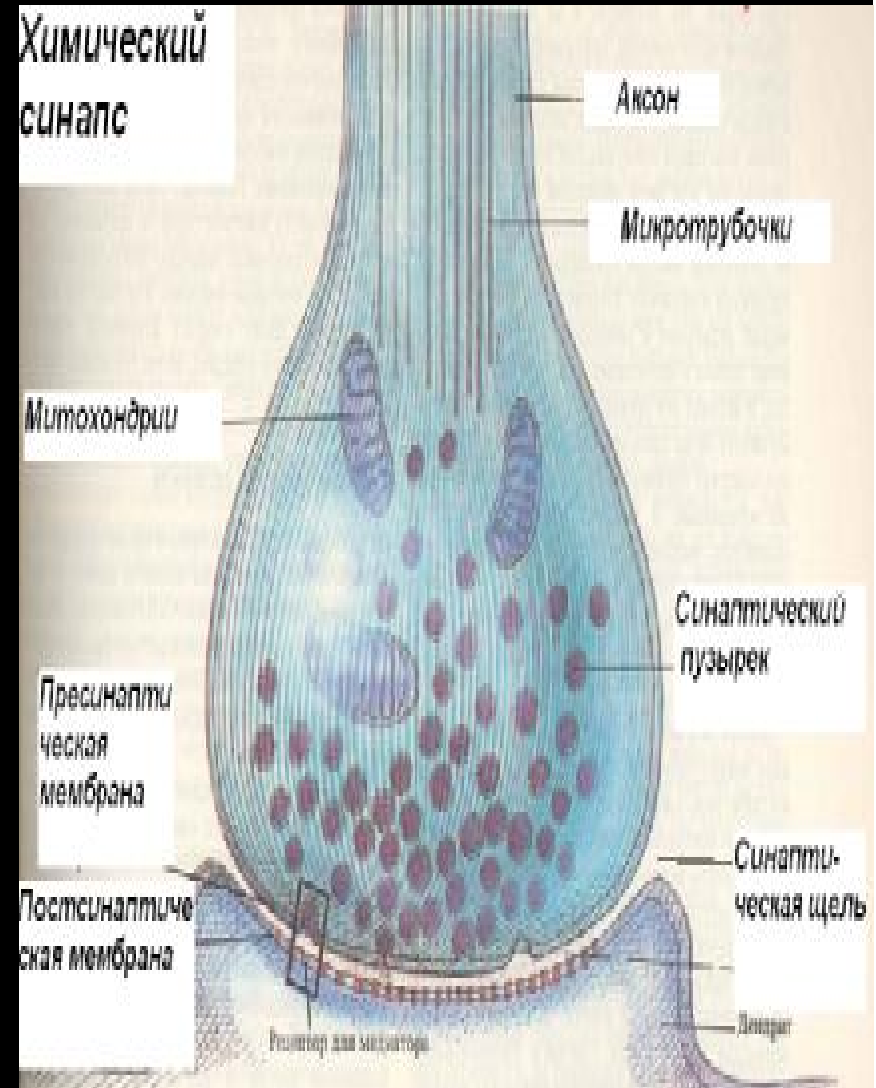
Синапс (*synapsis*; греч. – соприкосновение, соединение)

- Между пре- и постсинаптической мембранами находится синаптическая щель шириной 20-40 нм.
- Она заполнена полисахаридным гелем, имеет каналы для диффузии медиатора. Синапс ограничен соединительнотканными филаментами, препятствующими выходу медиатора в кровь.



Синапс (*synapsis*; греч. – соприкосновение, соединение)

- ∅ Низкомолекулярные медиаторы синтезируются в окончаниях аксона и депонируются в связи с белком в синаптических пузырьках (везикулах).
- ∅ Во время потенциала покоя через пресинаптическую мембрану выделяются единичные кванты медиатора. Они вызывают миниатюрные потенциалы действия на постсинаптической мембране, необходимые для поддержания физиологической реактивности органов и тонуса скелетных мышц.
- ∅ Работа синапса начинается с потенциала действия пресинаптической мембраны.



Синапс (synapsis; греч. – соприкосновение, соединение)

- ∅ Положительный заряд на внутренней поверхности пресинаптической мембраны вызывает слипание с ней отрицательно заряженных синаптических пузырьков.**
- ∅ Входящие в аксоплазму ионы кальция катализируют взаимодействие белков пресинаптической мембраны с белками синаптических пузырьков.**
- ∅ В пресинаптической мембране открывается канал для экзоцитоза (выброса) квантов медиатора в синаптическую щель.**

Синапс (synapsis; греч. – соприкосновение, соединение)

- Ø **Рецепторы медиаторов прямо регулируют проницаемость ионных каналов или посредством G-белков открывают ионные каналы, изменяют активность мембраносвязанных ферментов – аденилатциклазы и фосфолипаз.**
- Ø **Ферменты катализируют синтез вторичных медиаторов – цАМФ, инозитолтрифосфата и диацилглицерола.**
- Ø **Пресинаптические рецепторы путем активации или блокады кальциевых каналов влияют на выделение медиаторов.**

Синапс (synapsis; греч. – соприкосновение, соединение)

После взаимодействия с рецепторами медиаторы исчезают из синаптической щели в результате различных процессов. Основное значение имеют:

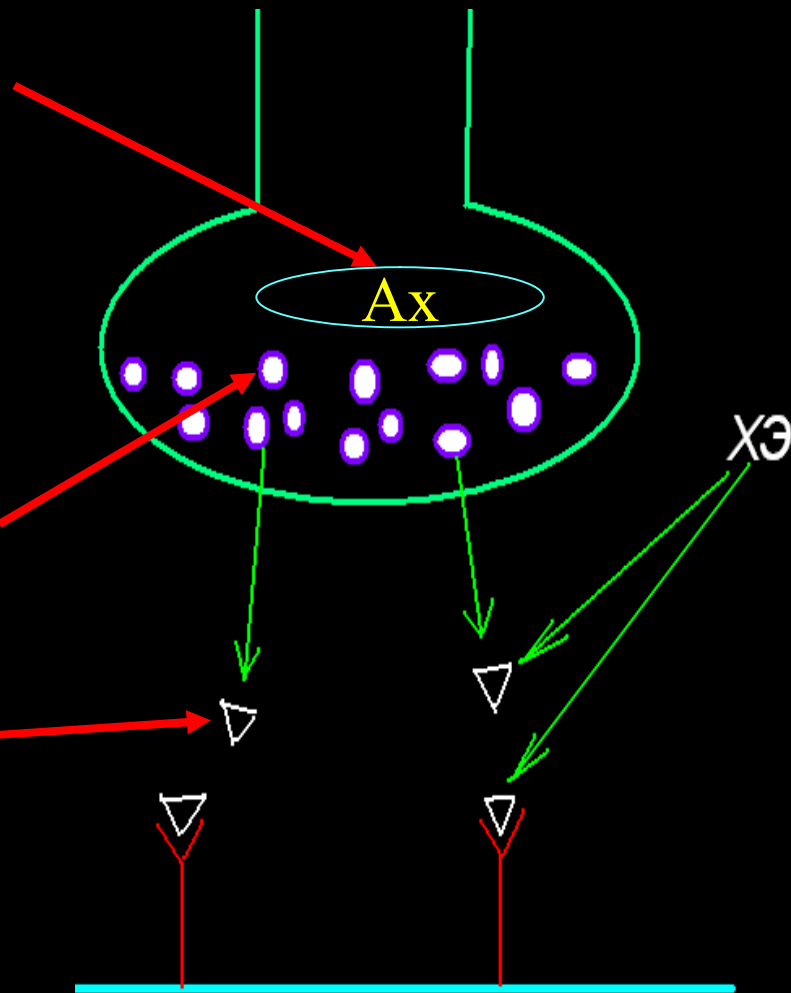
- ∅ нейрональный захват – активный транспорт через пресинаптическую мембрану в синаптические пузырьки для участия в повторной передаче импульсов (норадреналин, дофамин, серотонин, ГАМК, глицин, глутаминовая кислота);
- ∅ экстранейрональный захват – депонирование в исполнительных органах;
- ∅ ферментативное расщепление (ацетилхолин).

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

ü Холинергические синапсы локализованы в ЦНС (ацетилхолин регулирует моторику, пробуждение, память, обучение), а также в вегетативных ганглиях, мозговом слое надпочечников, каротидных клубочках, скелетных мышцах и внутренних органах, получающих постганглионарные парасимпатические волокна.

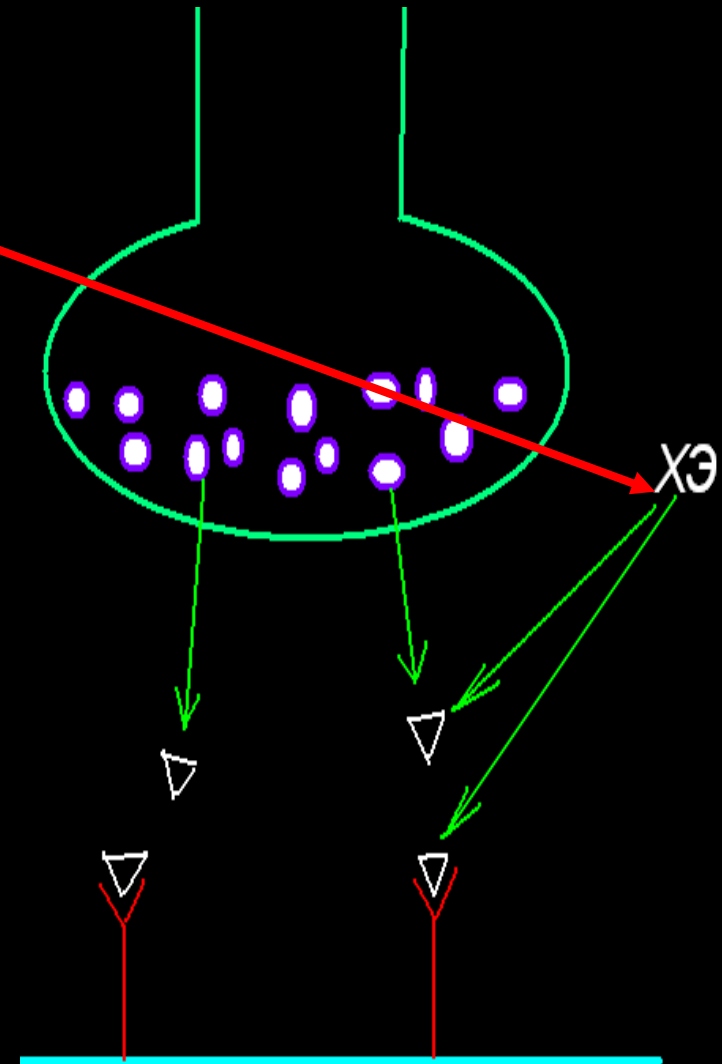
ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

- ∅ Ацетилхолин синтезируется в аксоплазме холинергических окончаний из ацетилкоэнзима А и незаменимого аминокислота холина при участии фермента ацетилкоэнзимсинтетазы (холинацетилаза).
- ∅ Медиатор депонируется в везикулах в связи с АТФ и нейропептидами.
- ∅ Квантами выделяется при деполяризации пресинаптической мембраны и возбуждает холинорецепторы.



ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

- ∅ Весь ацетилхолин, находящийся в синаптической щели, подвергается гидролизу ферментом ацетилхолинэстеразой (истинная холинэстераза) с образованием холина и уксусной кислоты.
- ∅ Половина холина подвергается нейрональному захвату и вновь участвует в синтезе ацетилхолина, а уксусная кислота окисляется в цикле трикарбоновых кислот.
- ∅ Псевдохолинэстераза (бутирилхолинэстераза) крови, печени, нейроглии катализирует гидролиз эфиров растительного происхождения и лекарственных препаратов.

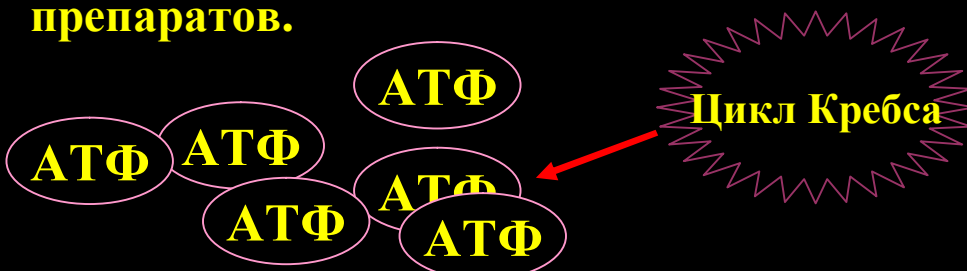
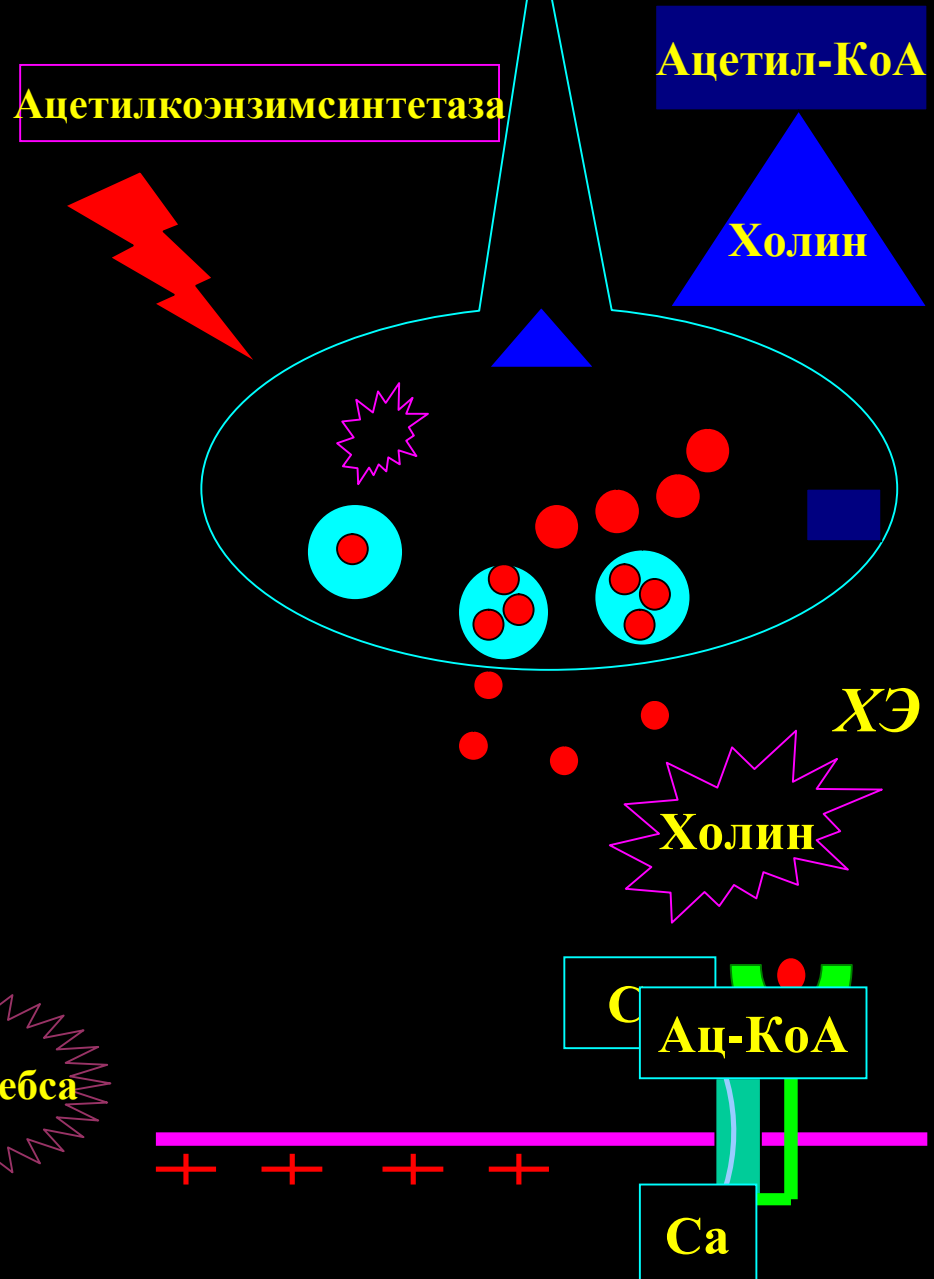


ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

∅ Весь ацетилхолин, находящийся в синаптической щели, подвергается гидролизу ферментом ацетилхолинэстеразой (истинная холинэстераза) с образованием холина и уксусной кислоты.

∅ Половина холина подвергается нейрональному захвату и вновь участвует в синтезе ацетилхолина, а уксусная кислота окисляется в цикле трикарбоновых кислот.

∅ Псевдохолинэстераза (бутирилхолинэстераза) крови, печени, нейроглии катализирует гидролиз эфиров растительного происхождения и лекарственных препаратов.

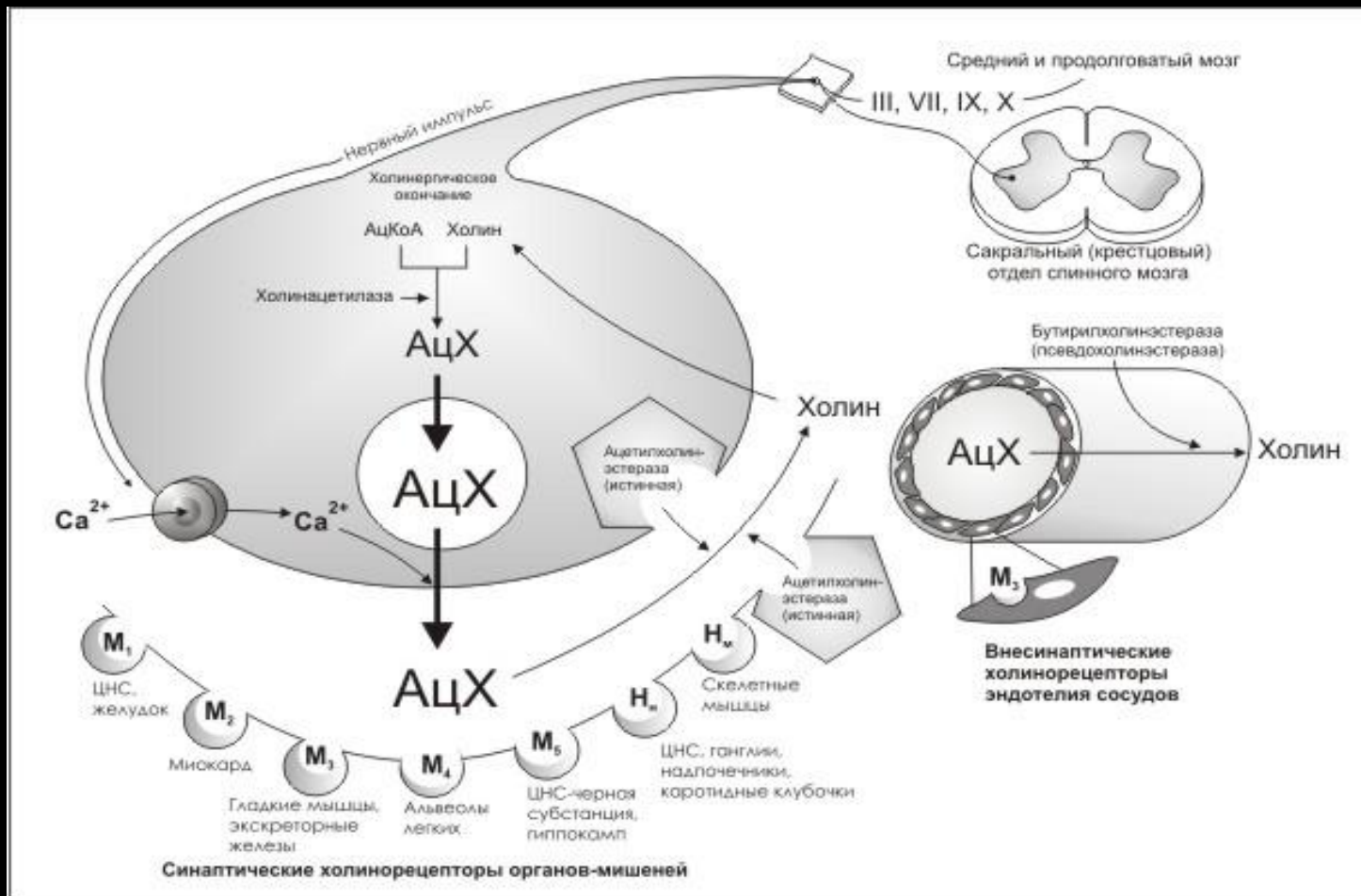


Холинорецепторы

- ü Холинорецепторы представляют собой гликопротеины, состоящие из нескольких субъединиц.**
- ü В 1914 году Дейл обнаружил, что АХ по-разному действует в различных синапсах: в одних он действовал как мускарин (яд, содержащийся в мухоморе), а в других - как никотин в малых дозах, (яд, содержащийся в табаке).**
- ü В 1946 году С.В. Аничков предложил делить холинореактивные системы на мускарин-чувствительные и никотинчувствительные.**

Холинорецепторы

- ü Вещества, стимулирующие М-холинорецепторы, т.е. оказывающие на них ацетилхолиноподобное действие, стали называть М-холиномиметиками, а препятствующие взаимодействию с М-холинорецепторами – М-холиноблокаторами.
- ü Соответственно, появились Н-холиномиметики и Н-холиноблокаторы.



М-холинорецепторы

- ü *М-холинорецепторы* возбуждаются ядом мухомора мускарином и блокируются атропином.
- ü Они локализованы в нервной системе и внутренних органах, получающих парасимпатическую иннервацию (вызывают угнетение сердца, сокращение гладких мышц, повышают секреторную функцию экзокринных желез).
- ü М-холинорецепторы ассоциированы с G-белком.
- ü Молекулярное клонирование позволило выделить пять типов М-холинорецепторов.

М-холинорецепторы

Наиболее изучены три подтипа М-холинорецепторов:

• M_1 -ХР расположены в ЦСН, в мембранах париетальных клеток желудка.

• M_2 -ХР расположены в постсинаптических мембранах клеток сердца.

• M_3 -ХР расположены в мембранах гладкомышечных клеток и клетках экзокринных желез.

Н-холинорецепторы

Выделяют два типа Н-холинорецепторов:

1. N_N -холинорецепторы (нервного типа) локализованы:

ü постсинаптические мембраны вегетативных ганглиев

ü мембраны хромаффинной ткани надпочечников

ü синокаротидная зона

ü ЦНС

2. N_M -холинорецепторы (мышечного типа) локализованы в окончаниях двигательных нервов.

Механизмы холинергической передачи нервного импульса:

- нервный импульс вызывает деполяризацию пресинаптической мембраны, что увеличивает ее проницаемость для Ca^{++} ;
- ионы Ca^{++} входят внутрь пресинаптического окончания и активируют механизмы высвобождения АХ в синаптическую щель;
- молекулярные механизмы трансформации влияния АХ в эффект разные.

Механизмы холинергической передачи нервного импульса:

M₂-холинорецептор (постсинаптическая мембрана клеток сердца).

Ацетилхолин, возбуждая M₂-ХР, связанный с двумя G-белками, вызывает:

- ü снижение транспорта Ca⁺⁺ внутрь кардиомиоцитов, что приводит к снижению сократимости миокарда;
- ü усиливает выход ионов K⁺ из кардиомиоцитов, что приводит к гиперполяризации мембран и затруднению генерации пейсмекерными клетками потенциала действия.
- ü В результате снижается ЧСС.

Механизмы холинергической передачи нервного импульса:

M₃-холинорецептор (мембраны ГМК и клетки экзокринных желез).

- ü Ацетилхолин стимулирует M₃-ХР, связанные G-белком. Активируется фосфолипаза-С, что катализирует расщепление ФИДФ (фосфатидил-инозитолдифосфата) на ИТФ (инозитол-трифосфат) и ДАГ (диацилглицерол).
- ü ИТФ, поступая в цитоплазму ГМК, высвобождает Ca⁺⁺. Ca⁺⁺ связывается с кальмодулином, активирует миозинкиназу (МК), катализирующую фосфорилирование легких цепей миозина, что приводит к сокращению клетки.

Механизмы холинергической передачи нервного импульса:

N_n -холинорецептор нервного типа (ЦНС, вегетативные ганглии, синокаротидная зона, хромаффинная ткань надпочечников).

- ü После связывания АХ с N_n -холинорецепторами, открываются Na^+ -каналы и Na устремляется внутрь клетки, неся положительный заряд.
- ü Постсинаптическая мембрана деполяризуется. Возникает потенциал действия, который смещается по мембране нейрона, открывая электрозависимые Na^+ -каналы. Возникает нервный импульс в постганглионарном волокне.

Механизмы холинергической передачи нервного импульса:

*N_m -холинорецептор мышечного типа
(мембраны клеток скелетной мускулатуры).*

- ü Начальные процессы схожи, но открываются электрозависимые Ca^{++} -каналы.**
- ü Внутри мышечного волокна поступают ионы Ca^{++} , происходит высвобождения Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума.**
- ü Уровень Ca^{++} повышается, что индуцирует сокращение мышц.**

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
M_1	ЦНС (лимбическая система, базальные ганглии, ретикулярная формация)	Контроль психических и моторных функций, реакции пробуждения и обучения	
	Париетальные клетки желудка	Повышение секреции	Секреция кислого желудочного сока.

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
M_2	Сердце: синусный узел	Замедление спонтанной деполяризации, гиперполяризация	Брадикардия. Вагусная остановка сердца.
	предсердия	Укорочение потенциала действия, уменьшение сократимости	Уменьшение сократимости, укорочение ПД.
	Атриовентрикулярный узел	Уменьшение проводимости	Уменьшение проводимости, атриовентрикулярная блокада
	желудочки	Незначительное уменьшение сократимости	Незначительное уменьшение сократимости

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
M ₃	Гладкие мышцы (трахеи, бронхов, матки, желчного и мочевого пузыря, желчных протоков, ЖКТ, мочеточников)	Сокращение	<p><u>Глаз:</u> Û круговая мышца радужки – сужение зрачков (миоз), Û ухудшение темновой адаптации, Û снижение ВГД; Û цилиарная мышца – увеличение кривизны хрусталика (спазм аккомодации), близорукость (ясное видение вблизи).</p> <p><u>ЖКТ:</u> повышение перистальтики и тонуса, секреции желудочного и кишечного соков, расслабление сфинктеров.</p>

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
Мускариночувствительные			
M₃	Экзокринные железы	Повышение секреторной функции	Слезотечение, потоотделение, обильное отделение жидкой, бедной белком слюны, бронхорея, секреция кислого желудочного сока.

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
N_H	ЦНС (кора больших полушарий, продолговатый мозг, клетки Реншоу спинного мозга, нейрогипофиз)	Аналогичен функциям M_1 , повышение секреции вазопрессина	
	Вегетативные ганглии	Деполаризация и возбуждение постганглионарных нейронов	Участвуют в проведении импульса с преганглионарных волокон на постганглионарные.

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
N_H	Мозговой слой надпочечников	Секреция адреналина и норадреналина	Тахикардия, повышение АД, уровня глюкозы крови, СЖК.
	Каротидные клубочки	Рефлекторное тонизирование дыхательного центра	Углубление и учащение дыхания

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
N_M	Скелетные мышцы	Деполаризация концевой пластинки, сокращение	Сокращение скелетных мышц.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на структуры глаза.

Наибольший практический интерес представляет действие М-холиномиметиков на глаз. Здесь наблюдаются четыре эффекта:

- ü *Зрачок сужается* в результате возбуждения М₃-холинорецепторов круговой мышцы радужки, она сокращается и зрачок сужается, что приводит и к ухудшению темновой адаптации.
- ü *Снижается ВГД.* ВГД снижается в результате сужения зрачка и утончения радужной оболочки, освобождается угол передней камеры и через шлеммов канал, фонтановы пространства и вены глазного яблока жидкость оттекает из передней камеры глаза.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на структуры глаза.

Наибольший практический интерес представляет действие М-холиномиметиков на глаз. Здесь наблюдаются четыре эффекта:

- ü *Развивается спазм аккомодации*, в результате возбуждения М₃-холинорецепторов цилиарной мышцы, она сокращается, и уменьшается натяжение цинновых связок и капсулы хрусталика, это ведет к увеличению кривизны хрусталика и установлению глаза на ближнюю точку видения (т.е. создается четкое изображение на сетчатке от близко расположенных предметов). Развивается макропсия, т.е. предметы кажутся увеличенными и видны нечетко.
- ü *Слезотечение* – результат стимуляции М₃-холинорецепторов слезных желез.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

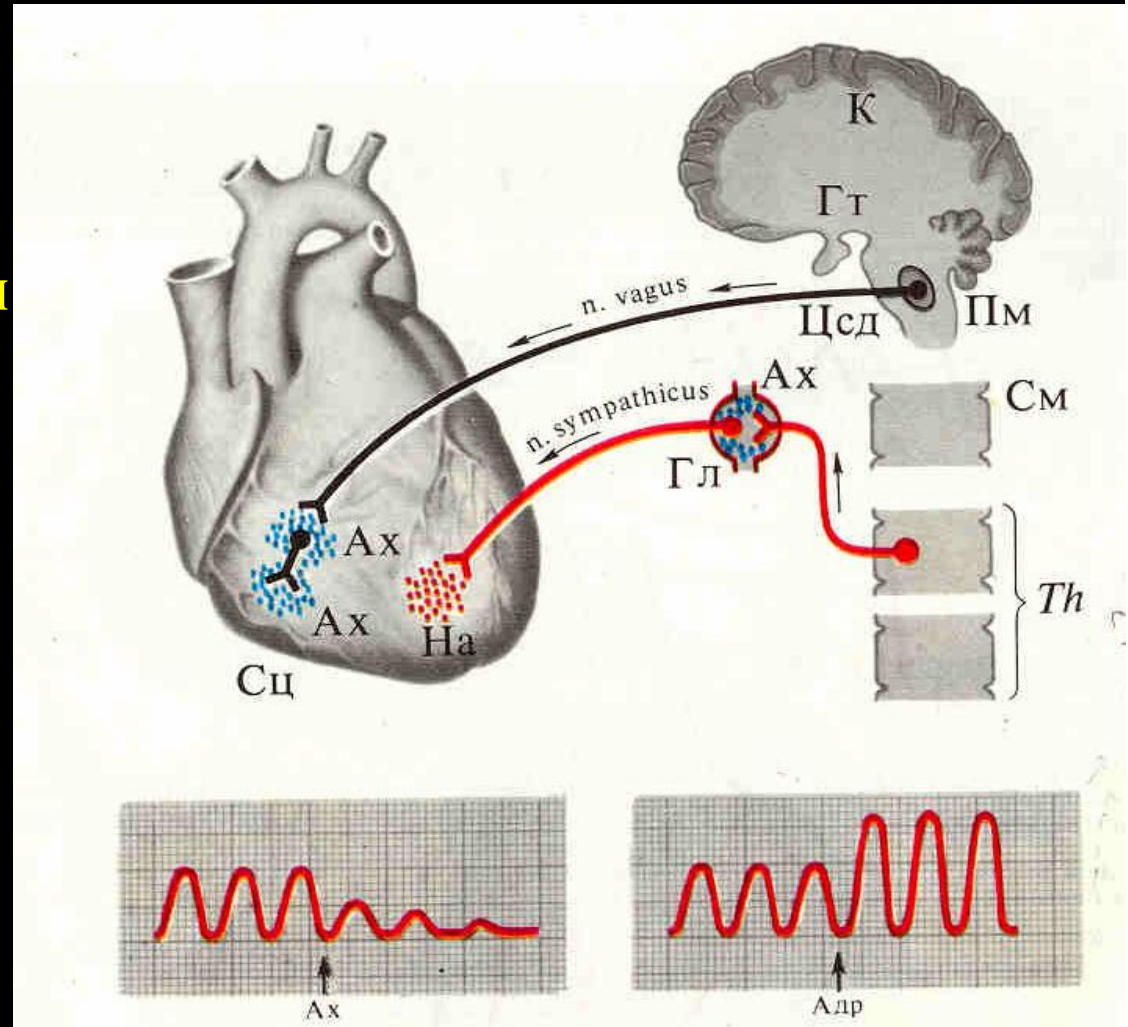
Влияние на сердечно-сосудистую систему.

- ∅ Действуя на M_2 -холинорецепторы (постсинаптическая мембрана кардиомиоцитов), M -холиномиметики вызывают уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, снижают сократимость и проводимость миокарда, т.е. развивается брадикардия, уменьшается минутный объем.
- ∅ Это приводит к снижению потребления кислорода миокардом, повышению утилизации глюкозы, молочной, пировиноградной и жирных кислот.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Ø М-холиномиметики вызывают уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, снижают сократимость и проводимость миокарда, т.е. развивается брадикардия, уменьшается минутный объем.

Ø Это приводит к снижению потребления кислорода миокардом, повышению утилизации глюкозы, молочной, пирувиноградной и жирных кислот.



Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на бронхи.

- ∅ Действуя на M_3 -холинорецепторы гладких мышц, М-холиномиметики существенно *повышают тонус бронхов, усиливают секрецию бронхиальных желез, что может вызвать приступ удушья, ателектазы.*

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на ЖКТ.

- ∅ Возбуждая M_3 -холинорецепторы гладких мышц ЖКТ, вызывают *повышение моторики* (особенно тонкого кишечника) и *секреции*, в том числе и поджелудочной железы. Сфинктеры пищеварительного тракта расслабляются.
- ∅ Скорость эвакуации пищевых масс возрастает, устраняются атония кишечника, метеоризм, запоры и даже явления паралитической непроходимости кишечника.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на мочеполовую систему.

- Ø **М-холиномиметики стимулируют детрузор и расслабляют сфинктер мочевого пузыря, способствуя отхождению мочи.**
- Ø **Повышает тонус и сократительную активность матки, стимулируя М₃-холинорецепторы гладких мышц миометрия.**

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на слюнные и потовые железы.

∅ Холинергические агонисты стимулируют секреторную активность **потовых, слезных и носоглоточных желез.**

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

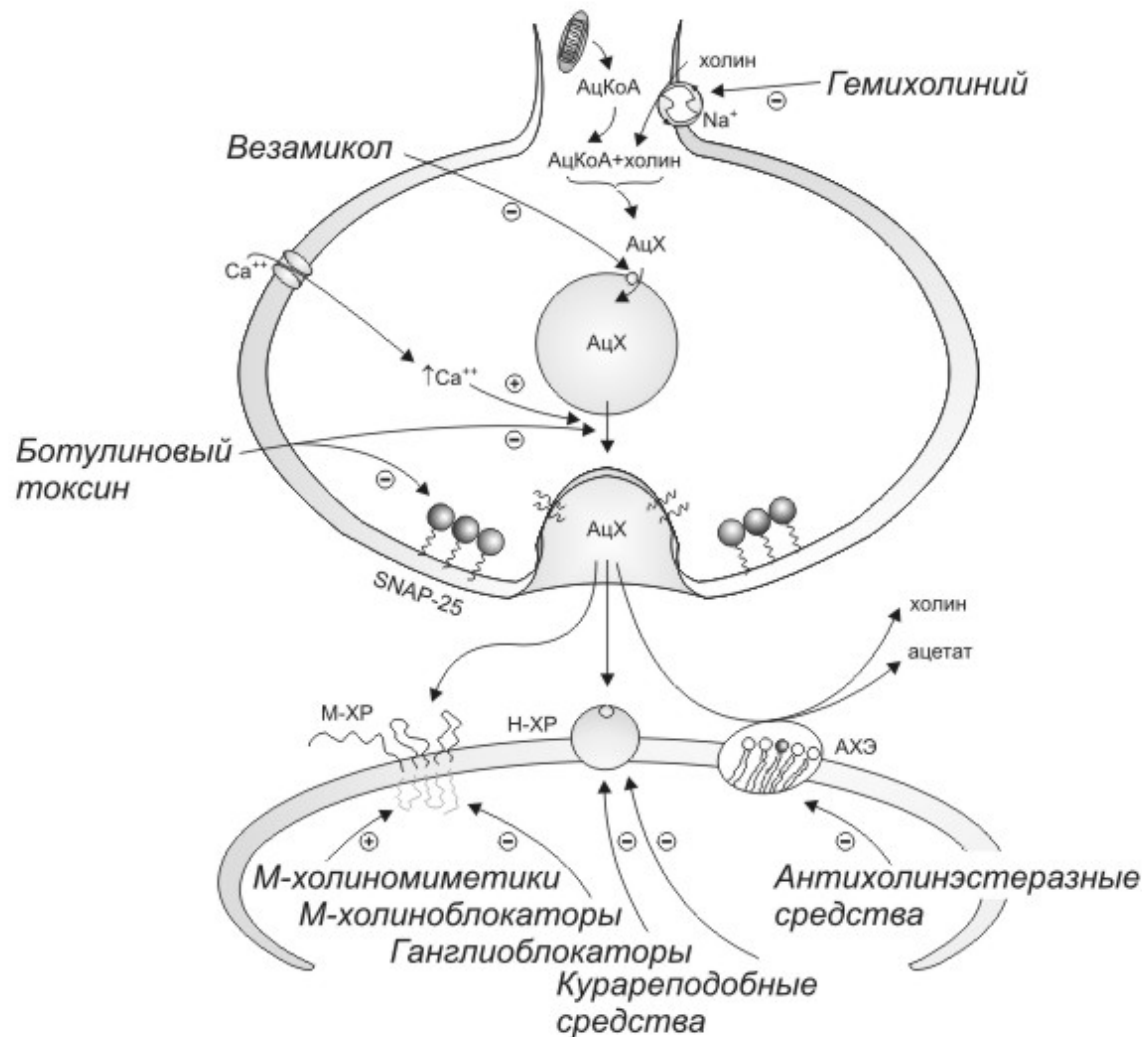
Действие на ЦНС.

- ∅ **Возбуждая M_1 -холинорецепторы подкорковых и стволовых образований, холинергические агонисты могут вызвать гиперкинезы по типу паркинсонизма, особенно при склонности к судорожным припадкам (эпилепсия и др.).**

Холинергические агонисты (холиномиметики).

- ∅ Для понимания эффектов первых трех групп веществ (М-холиномиметики; М-, Н-холиномиметики; антихолинэстеразные препараты) необходимо учитывать, что М-холиномиметическое действие значительно сильнее Н-холиномиметического.
- ∅ Н-холиномиметические эффекты проявляются только при накоплении большого количества ацетилхолина (антихолинэстеразные препараты в больших дозах).
- ∅ Поэтому эти три группы веществ вызывают клинические симптомы, которые объясняются возбуждением М-холинорецепторов и только иногда проявляются симптомы возбуждения Н-холинорецепторов (большие дозы М-, Н-холиномиметиков, антихолинэстеразных препаратов).

Холинергические препараты



Стимуляторы рецепторов – «миметики».

Блокаторы рецепторов – «блокаторы»

«Блок – всегда сильнее миметиков»

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
M,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
M-холиномиметики	Пилокарпин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиноблокаторы	
М-холино-блокаторы	Атропина сульфат, гиосцина гидробромид (скополамин), платифиллина гидротартрат, метоциния йодид, пирензепин (гастроцепин), ипратропия бромид (атровент), тиотропия бромид
Н-холиноблокаторы (ганглио-блокаторы)	Гексаметония бензосульфат (бензогексоний), азаметония бромид (пентамин, пендиомид), трепирий (гигроний).
Миорелаксанты	
Антидеполярирующие	Пипекурония бромид, атракурия бесилат
Деполяризующие	Суксаметоний (дитилин)

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
М,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
М-холиномиметики	Пилокарпин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим

АЦЕТИЛХОЛИН-ХЛОРИД

∅ Синтезирован в 1867 году А. Бейером, оказывает мощное холиномиметическое действие.

∅ Эффект его кратковременный (около 15 минут) вследствие быстрого гидролиза холинэстеразами.

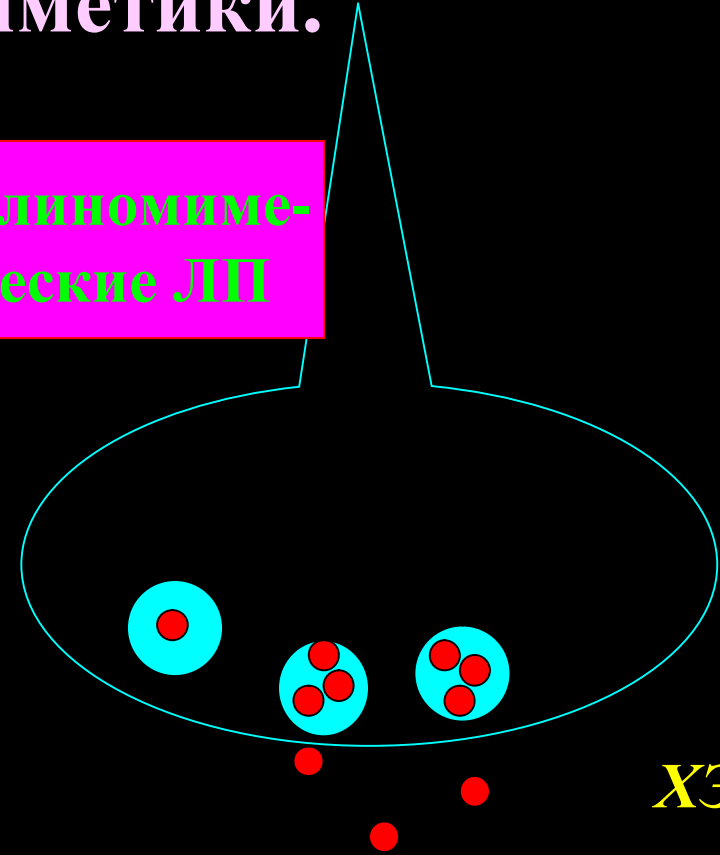
М, Н-холиномиметики.

Ø М, Н -холиномиметические препараты действуют на М-холинорецепторы, подобно ацетилхолину.

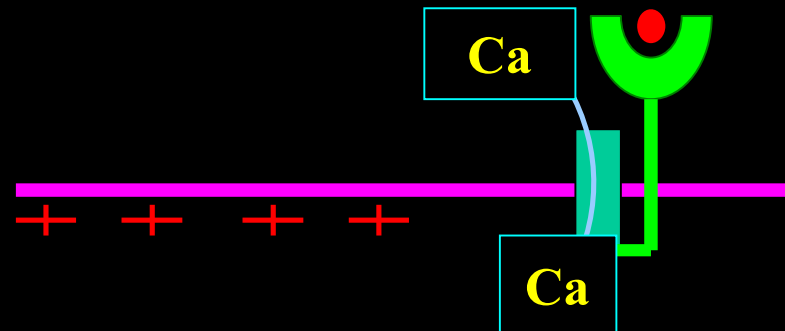
М, Н-холиномиметики.

∅ М-холиномиметические препараты действуют на М-холинорецепторы, подобно ацетилхолину.

М-холиномиметические ЛП



ХЭ



АЦЕТИЛХОЛИН-ХЛОРИД

Ø Эффекты ацетилхолина зависят от дозы:

- Û в малых дозах он воздействует на М-холинорецепторы и вызывает эффекты возбуждения парасимпатической нервной системы,
- Û в более высоких дозах возбуждаются и М- и N-холинорецепторы, при этом N-холиномиметическое действие соответствует эффектам возбуждения симпатической системы (тахикардия и повышение АД).
- Û Избирательное возбуждение N-холинорецепторов возможно только после блокады М-холинорецепторов.

АЦЕТИЛХОЛИН-ХЛОРИД

∅ Ацетилхолин препарат и ацетилхолин медиатор не идентичны друг другу.

∅ Препарат является четвертичным амином, плохо проникает через ГЭБ и его эффекты на ЦНС выражены слабо. При системном действии ацетилхолина преобладают М холиномиметические эффекты.

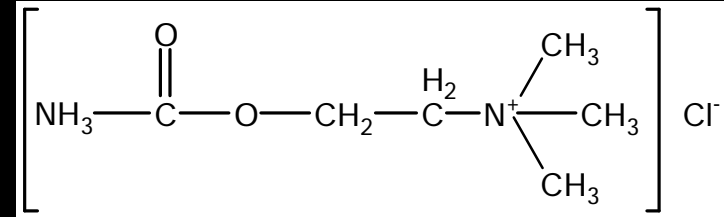
Показания

∅ Ацетилхолин-хлорид используется в экспериментальной фармакологии.

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
М,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
М-холиномиметики	Пилокарпин, ацеклидин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим

КАРБАХОЛИН



- Ø Эфир холина и карбаминовой кислоты, не гидролизуется холинэстеразой, оказывает слабое и длительное действие.
- Ø При закапывании в глаз суживает зрачок (действие начинается через 15-20 минут и продолжается 4-8 часов).

КАРБАХОЛИН

- ü **Зрачок сужается** в результате возбуждения М-холинорецепторов круговой мышцы радужки, она сокращается и зрачок сужается, что приводит и к ухудшению темновой адаптации (действие начинается через 15-20 минут и продолжается 4-8 часов).
- ü Эфир холина и карбаминовой кислоты, не гидролизуется холинэстеразой, оказывает слабое и длительное действие.
- ü **Снижается ВГД** (эффект начинается через 20-30 минут и достигает максимума через 2 часа). ВГД снижается в результате сужения зрачка и утончения радужной оболочки, освобождается угол передней камеры и через шлеммов канал, фонтановы пространства и вены глазного яблока жидкость оттекает из передней камеры глаза.

КАРБАХОЛИН

ü Развивается спазм аккомодации, в результате возбуждения М-холинорецепторов цилиарной мышцы, она сокращается, и уменьшается натяжение цинновых связок и капсулы хрусталика, это ведет к увеличению кривизны хрусталика и установлению глаза на ближнюю точку видения (т.е. создается четкое изображение на сетчатке от близко расположенных предметов). Развивается макропсия, т.е. предметы кажутся увеличенными и видны нечетко.

КАРБАХОЛИН

Синтетический препарат.

Более стоек, чем ацетилхолина хлорид.

Этот препарат применяют в глазных каплях при глаукоме.

Формы выпуска:

ü **глазные капли 0,5 и 1% р-ра**

Показания:

ü **Глаукома.**

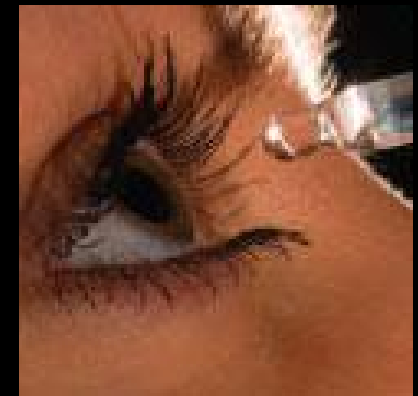
Побочные эффекты:

ü **Головная боль.**

ü **Брадикардия.**

ü **Спазм аккомодации.**

ü **Слюнотечение.**



Глаукома -

Это группа заболеваний, при которых отмечается:

- ∅ периодическое или постоянное повышение ВГД**
- ∅ развитие глаукоматозной атрофии диска зрительного нерва (ДЗН),**
- ∅ нарушение зрительных функций в виде сужения периферических полей зрения и снижения остроты центрального зрения.**

Глаукома

- ∅ **Глаукома относится к хроническим заболеваниям глаза, которые приводят к необратимой потере зрительных функций.**
- ∅ **В мире глаукомой страдают до 105 млн. человек.**
- ∅ **Каждую минуту слепнет один больной, а каждые десять минут один ребенок.**
- ∅ **В настоящее время в России глаукома основная причина (28%) инвалидности по зрению.**

Классификация первичной глаукомы (А.П. Нестеров)

Форма глаукомы	Стадия глаукомы	Внутриглазное давление	Стабильность глаукомы
Закрытоугольная	1- начальная 2-развитая	Нормальное (а)	Стабильная
Открытоугольная	3-далеко зашедшая	Умеренно повышенное (b)	
Смешанная	4-терминальная	Высокое (с)	Нестабильная
	Подозрение на глаукому	Острый приступ глаукомы	

Фарм. группа	Подгруппа	Основные ЛП
Препараты, улучшающие отток внутриглазной жидкости		
Холиномиметики	M- холиномиметики	Пилокарпин
	M-, H- холиномиметики	Карбахолин
Адреномиметики	а- и b-адреномиметики	Эпинефрин
Простагландины	Аналоги простагландина F_{2a}	Латанопрост, травопрост
Препараты, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости		
Адреномиметики	а2 - адреномиметики	Клонидин
Антиадренергические препараты	а- и b- адреноблокаторы	Проксодолол
	b1, b2 - адреноблокаторы	Тимолол
	b1 - адреноблокаторы	Бетаксолол (Бетоптик)
Антиферменты	Ингибиторы карбоангидразы	Бринзолomid (Азопт), дорзоламид, ацетазоламид
Комбинированные препараты		Фотил (пилокарпин + тимолол); Ксалаком (латанопрост + тимолол) Проксофелин (проксодолол + клонидин)

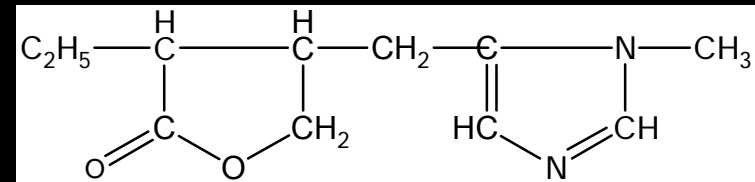
Требования к идеальному препарату для снижения офтальмотонуса:

- ∅ - снижение ВГД в среднем на 30%.
- ∅ - сохранение гипотензивного действия в течении 24ч.
- ∅ - минимум побочных реакций.
- ∅ - удобный и простой режим дозирования.

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
M,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
M-холиномиметики	Пилокарпин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим

Пилокарпина гидрохлорид:



ПИЛОКАРПИН – алкалоид листьев южноамериканского кустарника пилокарпус перистолистный, выделен в 1875 году.

- ü Пилокарпин вызывает местное и резорбтивное действие.
- ü Его местное действие обусловлено возбуждением M₃-холинорецепторов глаза, что сопровождается сокращением круговой и цилиарной мышц и развитием соответствующих эффектов: спазм аккомодации, макропсия, миоз, снижение ВГД.

Пилокарпина гидрохлорид:

Показания:

- ü Показание к применению пилокарпина – курсовое лечение глаукомы до оперативного вмешательства и купирование глаукоматозного криза.

Побочные эффекты:

- ü При длительном применении пилокарпина возможны фиброзное перерождение внутриглазных мышц, необратимый миоз, возможны отеки, кровоизлияния, нарушается состав внутриглазной жидкости и темновая адаптация.
- ü Резорбтивное действие пилокарпина направлено на M_2 -холинорецепторы сердца и M_3 -холинорецепторы гладких мышц и экзокринных желез.
- ü Однако для резорбтивного применения препарат не используется в связи с высокой токсичностью. Антагонистом его является атропин.

Пилокарпина гидрохлорид: Pilocarpini hydrochloridum

***Rp.: Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1 % - 10 ml.
D.S. Глазные капли. По 2 капли 3 раза
в день.***



М-холиномиметики

Противопоказания:

- ∅ Бронхиальная астма.
- ∅ Нарушение проводимости в миокарде.
- ∅ Органические поражения сердца.
- ∅ Беременность.
- ∅ Склонность к судорожным припадкам.
- ∅ Кровотечения из ЖКТ.

Передозировка М-холиномиметиков или отравление мускарином (содержится в мухоморах) проявляется следующими симптомами:

1. **Снижение силы и частоты сердечных сокращений (брадикардия).**
2. **Снижение ударного и минутного объема (снижение АД).**
3. **Затруднение дыхания (бронхоспазм, усиление секреции слизи в бронхах).**
4. **Непроизвольное мочеиспускание, дефекация.**
5. **Гиперсаливация (обильное слюноотечение).**
6. **Повышение потоотделения.**
7. **Гиперкинезы, судороги.**

Смерть может наступить от остановки дыхания и угнетения сердечно-сосудистой деятельности.

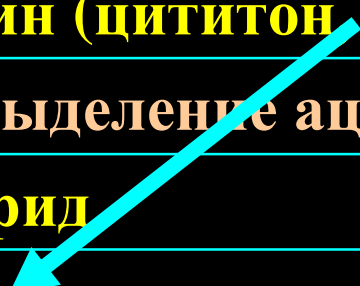
Помощь при отравлении мускарином и М-холиномиметиками:

- ü Промывание желудка.
- ü Назначение рвотных препаратов (сироп рвотного корня, апоморфин, теплый 5-10% р-р NaCl).
- ü Сорбенты (активированный уголь).
- ü Слабительные препараты, очистительная клизма.
- ü Форсированный диурез (если нет почечной недостаточности).
- ü Гемодиализ, гемосорбция.
- ü М-холиноблокаторы (атропин) внутривенно.
- ü Симптоматическая терапия.

**Антихолинэстеразные
препараты (М-, Н-
холинотропные препараты
непрямого
действия).**

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

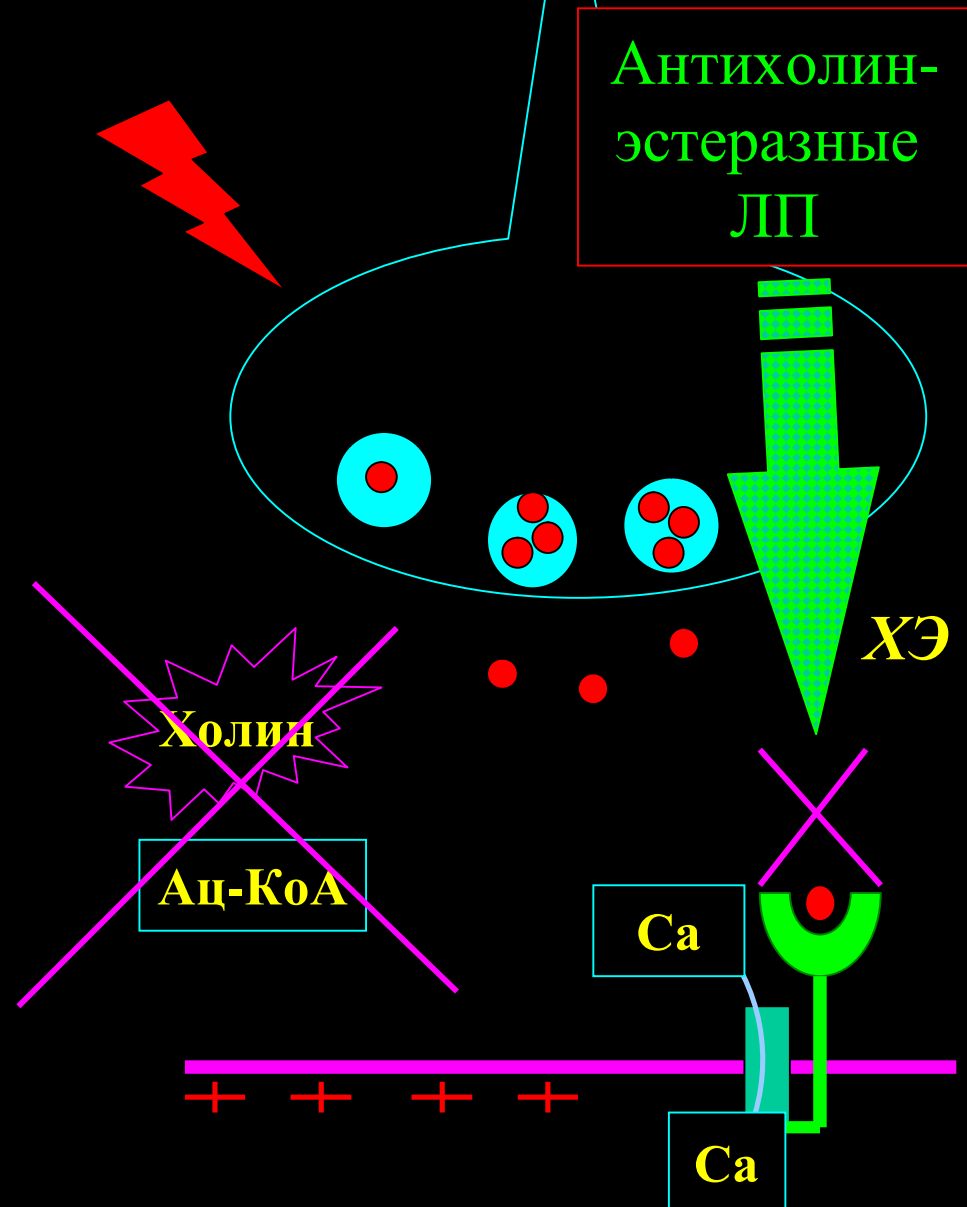
Холиномиметики	
M,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
M-холиномиметики	Пилокарпин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим



Антихолинэстеразные препараты

Механизм действия

- Эти средства обратимо или необратимо блокируя ацетилхолинэстеразу синапсов и псевдохолинэстеразу крови,
- Вызывают накопление ацетилхолина, усиливают и пролонгируют его действие на М- и N-холинорецепторы.



Антихолинэстеразные препараты

Фармакологические эффекты

- ü Местное действие препаратов на глаз аналогично эффектам М-холиномиметиков (миоз, снижение ВГД, спазм аккомодации), но сильнее и продолжительнее.
- ü Резорбтивное влияние антихолинэстеразных препаратов является алгебраической суммой эффектов возбуждения М- и N-холинорецепторов в ЦНС и периферических синапсах.

Антихолинэстеразные препараты

Фармакологические эффекты

1. **Центральные эффекты** – улучшение памяти и обучения.
2. **Мускариноподобные эффекты** – снижение частоты сердечных сокращений и атриовентрикулярной проводимости, артериальная гипотензия, сокращение гладких мышц, повышение секреторной функции желез.
3. **Никотиноподобные эффекты** – тахикардия, повышение АД (возбуждение рецепторов симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников), одышка (стимуляция рецепторов каротидных клубочков), увеличение тонуса и сократительной активности скелетных мышц.

Антихолинэстеразные препараты

Ингибирование холинэстеразы может быть:

- ü обратимым (неостигмин, галантамин и др.), поэтому действие этих препаратов сравнительно непродолжительное, гидролиз этой связи происходит в течение 3-4 часов.
- ü необратимым (фосфорорганические – фосфакол, армин, пирофос) за счет фосфорилирования фермента, поэтому эффекты их стойкие, до 2-х недель.

Примечания:

- Ø Через гематоэнцефалический барьер проникает третичные амины (галантамин)
- Ø Раздражающим действием обладает галантамин, поэтому при глаукоме не используется.

Антихолинэстеразные препараты

ГАЛАНТАМИН – алкалоид клубней подснежника Воронова,
третичный амин;

НЕОСТИГМИН – СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ,
ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ АМИН.

- ü *Третичные амины хорошо всасываются в кровь при приеме внутрь и подкожно, ингибируют холинэстеразу в ЦНС и периферических тканях.*
- ü *Четвертичные амины плохо проникают через мембраны, не поступают через ГЭБ в головной мозг,*

Антихолинэстеразные препараты
ГАЛАНТАМИН – АЛКАЛОИД КЛУБНЕЙ ПОДСНЕЖНИКА
ВОРОНОВА, ТРЕТИЧНЫЙ АМИН;
НЕОСТИГМИН – СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ,
ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ АМИН.

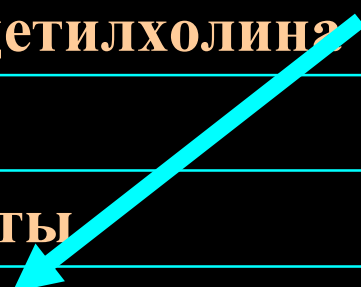
- ü **значительно улучшают нервно-мышечную передачу, действуя на рецепторы скелетных мышц, но обладают менее выраженным влиянием на М-холинорецепторы и N-холинорецепторы вегетативных ганглиев.**
- ü **Антихолинэстеразные препараты восстанавливают нервно-мышечную проводимость, блокированную курареподобными препаратами антидеполяризирующего типа действия, а действие деполяризирующих миорелаксантов усиливают.**

Антихолинэстеразные препараты, фармакологические эффекты

- Ø *Зрачок сужается;*
- Ø *Снижается ВГД;*
- Ø *Развивается спазм аккомодации;*
- Ø *Слезотечение;*
- Ø *Ухудшение темновой аккомодации;*
- Ø *Развивается брадикардия, уменьшается минутный объем сердца;*
- Ø *Бронхоспазм, бронхорея;*
- Ø *Повышение моторики ЖКТ и увеличение секреции;*
- Ø *Стимулируют детрузор и расслабляют сфинктер мочевого пузыря;*
- Ø *Повышают тонус и сократительную активность матки.*
- Ø *Улучшается нервно-мышечная передача.*

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
M,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
M-холиномиметики	Пилокарпин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим



Галантамина гидробромид (нивалин)

Показания:

- ü **Миастения.**
- ü **Последствия полиомиелита, менингита, энцефалита (восстанавливает нарушенную нервно-мышечную передачу).**
- ü **Параличи и парезы скелетной мускулатуры.**
- ü **Атония желудка, кишечника, мочевого пузыря.**
- ü **В глазной практике не применяют из-за раздражающего действия на слизистые глаза.**

Галантамина гидробромид (нивалин)

Побочные эффекты:

- Гиперсаливация.
- Брадикардия.
- Тошнота.
- Диарея.
- Частое мочеиспускание.

Противопоказания:

- Склонность к судорожным припадкам.
- Бронхиальная астма.
- Беременность.

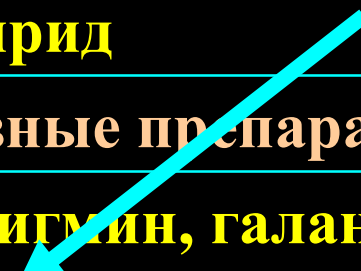
Галантамина гидробромид (нивалин)

Формы выпуска:

ü амп. 0,1; 0,25; 0,5; 1% р-р 1 мл

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
M,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
M-холиномиметики	Пилокарпин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим



Ривастигмин (экселон)

- ∅ **Селективный псевдообратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга карбаматного типа (продолжительность блокады ацетилхолинэстеразы составляет около 9 ч).**
- ∅ **Препятствует разрушению ацетилхолина, селективно повышает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе, облегчает холинергическую передачу, улучшает когнитивные процессы при болезни Альцгеймера.**
- ∅ **Ингибирование холинэстеразы может приводить к замедлению образования фрагментов белкового бета-предшественника амилоида и формирования амилоидных бляшек (патогномоничных для болезни Альцгеймера).**

Ривстигмин – псевдонеобратимый, со средним сроком действия, ингибитор ацетилхолинэстеразы и в меньшей степени бутирилхолинэстеразы



Показания для назначения препаратов

Галантамин (Реминил)

- ∅ деменция альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени, в т.ч. с сопутствующей недостаточностью мозгового кровообращения.

Ривастигмин (Экселон)

- ∅ слабо или умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа (вероятная болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера)
- ∅ слабо или умеренно выраженная деменция при болезни Паркинсона.

Донепезил (Арисепт)

- ∅ болезнь Альцгеймера легкая, средняя и тяжелая формы
- ∅ сосудистая деменция
- ∅ смешанная сосудисто-дегенеративная деменция
- ∅ деменция с тельцами Леви



Принципы терапии ингибиторами АХЭ

- ∅ **дозозависимость** клинических эффектов ИАХЭ в пределах терапевтического диапазона, поэтому целесообразно назначение максимальной рекомендуемой поддерживающей дозы препарата
- ∅ **2-этапность** терапии: стартовая и поддерживающая
 - стартовая терапия: пошаговое **титрование** с периодом 3-6 нед. для достижения поддерживающей дозы
- ∅ **контроль эффективности** долгосрочной терапии должен проводиться каждые 6 мес.
- ∅ **длительный – многолетний** прием (при условии его удовлетворительной эффективности и переносимости).

Ривастигмин (экселон)

Побочные действия.

- ∅ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* повышенная утомляемость, астения, головокружение, головная боль, сонливость, возбуждение, бессонница, нарушения ориентации, депрессия, тремор.
- ∅ *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, боль в животе, анорексия, диспепсия.
- ∅ *Прочие:* аллергические реакции, потливость, снижение массы тела, инфекция верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей.

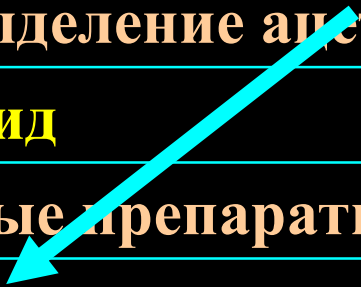
Ривастигмин (экселон)

Способ применения и дозы.

- ∅ **Внутрь, во время еды. Начальная доза — по 1,5 мг 2 раза в сутки (при повышенной чувствительности к холинергическим средствам — по 1 мг 2 раза в сутки).**
- ∅ **При хорошей переносимости через 2 нед возможно повышение дозы до 3 мг 2 раза в сутки и далее с интервалом в 2 нед до 4,5 и 6 мг/сут.**
- ∅ **Поддерживающая доза составляет 1,5–6 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 12 мг/сут.**
- ∅ **Для достижения наилучшего терапевтического эффекта дозу поддерживают на максимальном хорошо переносимом уровне.**

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
M,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
M-холиномиметики	Пилокарпин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим



Неостигмин (прозерин)

- ü **Прозерин – четвертичное соединение – в ЦНС не проникает, поэтому у него наиболее выражены периферические эффекты.**
- ü **Применяется в тех случаях, когда нужно достигнуть торможения холинэстеразы в периферических структурах.**

Неостигмин (прозерин)

Показания:

- ü **При параличах и парезах скелетной мускулатуры.**
- ü **Миастения. Это тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью вследствие нарушения передачи импульсов в нервно-мышечных синапсах. Прозерин оказывает симптоматический эффект, восстанавливая мышечную активность. Блестящий вначале лечебный эффект постепенно сходит на нет, вследствие чего дозы препаратов приходится увеличивать (до 300-500 мг прозерина в сутки и более).**
- ü **Атония желудка.**
- ü **Парезы и параличи кишечника (чаще после операций в брюшной полости).**
- ü **Атония мочевого пузыря.**
- ü **Остаточные явления мышечного расслабления после применения курареподобных препаратов (недеполяризирующих миорелаксантов) в хирургии.**

Неостигмин (прозерин)

При передозировке прозерина развиваются сильно выраженные эффекты системного действия, связанные с возбуждением холинорецепторов:

- Ø **миоз**
- Ø **гиперсаливация**
- Ø **повышенное потоотделение**
- Ø **тошнота, рвота**
- Ø **усиление перистальтики кишечника, диарея**
- Ø **бронхоспазм**
- Ø **брадикардия**
- Ø **фибрилляция скелетных мышц**

*Лечение – М-холиноблокаторы (атропина сульфат в/в),
тримедоксим (дипироксим).*

Неостигмин (прозерин)

∅ Rp.: Neostigmine methylsulfate 0,015

D.t.d № 20 in tab

S. По 1 таблетке 2 раза в день

(взрослому).

∅ Rp.: Sol. Neostigmine methylsulfate 0,05 % - 1 ml.

D.t.d. N. 10 in ampull.

S. По 1 мл 2 раза в день взрослому;

по 0,4 мл под кожу ребенку 5 лет.

Антихолинэстеразные препараты необратимого типа действия.

Ø Среди антихолинэстеразных препаратов необратимого действия большое место занимают средства, используемые в быту (карбофос, хлорофос, пирофос и др.), а также такие боевые отравляющие вещества как зарин, зоман, Vi-газы.

Антихолинэстеразные препараты необратимого типа действия.

По мере того, как препарат, попавший в организм ингаляционным путем, через кожу или кишечник, поступает в кровь, симптомы отравления нарастают в следующем порядке.

- ∅ Вначале обычно появляются миоз, саливация и прогрессирующее затруднение дыхания в связи с бронхоспазмом.
- ∅ Кратковременное торможение ЦНС сменяется приступами бурных судорог (клонико-тонических вначале, с последующим преобладанием интенсивного гиперкинеза паркинсонического типа).
- ∅ Так как в судороги вовлекается дыхательная мускулатура, внешнее дыхание резко расстраивается, возникает аноксия. Последняя поддерживает приступ судорог пока энергия в двигательных центрах не будет исчерпана. Тогда судороги временно ослабевают, восстанавливается дыхание. С накоплением энергии в ЦНС вновь появляется судорожный приступ и т. д.

Антихолинэстеразные препараты необратимого типа действия.

По мере того, как препарат, попавший в организм ингаляционным путем, через кожу или кишечник, поступает в кровь, симптомы отравления нарастают в следующем порядке.

- ∅ Начальное повышение АД (в основном гипоксической природы на почве бронхоспазма) сменяется острой гипотонией, усугубляющей кислородное голодание.**
- ∅ В результате возбуждения холинорецепторов ЖКТ возникают спастические сокращения его, рвота, понос, боли в животе.**

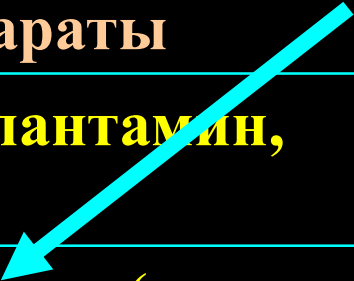
Антихолинэстеразные препараты необратимого типа действия.

Смерть, как правило, связана с острыми нарушениями дыхания вследствие:

- ∅ Тяжелого бронхоспазма и интенсивной секреции бронхиальных желез – дыхательные пути забиты слизью, которая в виде пены выделяется наружу.
- ∅ Спастического сокращения дыхательной мускулатуры во время судорог.
- ∅ Истощения и паралича дыхательного центра.
- ∅ Нарушения передачи импульсов в синапсах дыхательных мышц – скопившийся в больших количествах ацетилхолин превращается в своеобразный миорелаксант.
- ∅ В зависимости от тяжести отравления, характера ФОС, пути поступления его в организм и других факторов смерть может наступить через несколько минут или часов (до суток).

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
M,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
M-холиномиметики	Пилокарпин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим



Реактиваторы холинэстеразы

- Ø *Тримедоксим* является четвертичным аммониевым соединением, плохо растворимым в липидах. Поэтому он почти не проникает в мозг и не восстанавливает активность фермента в ЦНС.
- Ø *Тримедоксим* имеет оксимную группу (-C=N-O-) которая несет более выраженный отрицательный заряд, чем эстеразный центр блокированного фермента, поэтому устанавливается прочная связь с ФОСами и высвобождается холинэстераза.

Реактиваторы холинэстеразы

∅ Реактиваторы холинэстеразы применяются только в первые часы после отравления. Позднее они неэффективны из-за «старения» ацетилхолинэстеразы, т.е. необратимого изменения ее структуры.

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
M,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахолин
M-холиномиметики	Пилокарпин
N-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Препараты, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные препараты	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (дипироксим), Диэтиксим



**Если бы я не курил,
я прожил бы без страданий ещё 10-15 лет.**

Боткин Сергей Петрович

Препараты, влияющие на N-холинорецепторы

- Ø Эта группа малозначительна для клиники.
- Ø Стимулируют нейрональные N-холинорецепторы в симпатических и парасимпатических ганглиях, каротидных клубочках, мозгового слоя надпочечников, поэтому фармакологические эффекты проявляются в виде симпатической и парасимпатической стимуляции:
 - *сужение сосудов, тахикардия, артериальная гипертензия*
 - *усиление перистальтики кишечника, увеличение слюноотделения, повышение секреции бронхиальных и кишечных желез.*
- Ø препараты этой группы не влияют на N-холинорецепторы скелетных мышц.

Препараты, влияющие на N-холинорецепторы

- ∅ Терапевтическое значение имеет возбуждение N-холинорецепторов каротидных клубочков, в результате этого возникает ложная гипоксия, что ведет к возбуждению центров продолговатого мозга – дыхательного, далее сосудодвигательного и других.
- ∅ С этим связано основное применение препаратов в качестве дыхательных analeптиков при угнетении дыхательного центра у больных с сохраненной рефлекторной возбудимостью, например, при отравлении наркотическими анальгетиками, угарным газом.
- ∅ Препараты вводят внутривенно (без разведения), действуют они кратковременно – в течение 2-5 минут.
- ∅ К использованию препаратов прибегают лишь тогда, когда невозможно провести искусственное дыхание.
- ∅ *При истощении дыхательного центра эти средства не используются.*

Препараты, влияющие на N-холинорецепторы

ØЦИТИЗИН – алкалоид ракичника и термопсиса ланцетолистного, производное пиримидина, выпускается в виде 0,15% раствора под названием **ЦИТИТОН**;

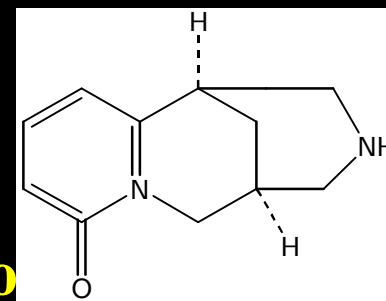
ØНИКОТИН – алкалоид листьев табака.

В терапевтических целях никотин не используется, применяется в экспериментальной фармакологии в качестве стандарта N-холиномиметиков.

Цитизин (cititonum)

Фармакологические эффекты цитизина:

- Ø Увеличение частоты и глубины дыхания, что является результатом рефлекторного возбуждения дыхательного центра (Н-холинорецепторы синокаротидной зоны → дыхательный центр → дыхательная мускулатура).
- Ø Повышение артериального давления вследствие: рефлекторного возбуждения сосудодвигательного центра (Н-холинорецепторы синокаротидной зоны → сосудодвигательный центр → сосуды).
- Ø повышения уровня катехоламинов (стимуляция Н-холинорецепторов хромаффинной ткани надпочечников → выброс катехоламинов → изменение тонуса сосудов)
- Ø стимуляции Н-холинорецепторов нейронов симпатических ганглиев



Цитизин (cititonum)

Показания:

- ∅ **Рефлекторная остановка дыхания (отравление окисью углерода; остановка дыхания, обусловленная травмой). При отравлении препаратами для наркоза, снотворными и т.п. цититон неэффективен, т.к. угнетена возбудимость нейронов дыхательного центра.**
- ∅ **Профилактика послеоперационных пневмоний (при недостаточной вентиляции легких).**
- ∅ **Асфиксия новорожденных (0,1 мл. в пупочную вену).**
- ∅ **Для определения скорости кровотока. С этой целью вводят раствор внутривенно и регистрируют время первого глубокого вдоха.**

Цитизин (cititonum)

Противопоказания:

- ∅ Атеросклероз.
- ∅ Артериальная гипертензия.
- ∅ Кровотечения.
- ∅ Отек легких.

Цитизин (cititonum)

Формы выпуска:

Ø амп. по 1 мл

Ø Представляет собой 0,15% р-р цитизина
(алкалоид ракичника).

Никотин

- Ø **Имеет токсикологическое значение. Основной алкалоид листьев табака.**
- Ø **Поступает в организм при курении.**
- Ø **Клинического применения не находит, но фармакологические свойства никотина хорошо изучены в связи с широким распространением табакокурения и связанной с этим психической и физической зависимостью, повышенным риском таких заболеваний как ишемическая болезнь сердца, рак легких и другие.**

Никотин

- ∅ Никотин действует двухфазно на все никотиновые рецепторы.
- ∅ **1 фаза (возбуждение).** В малых дозах стимулирует:
 - ∅ хеморецепторы синокаротидной зоны;
 - ∅ рефлекторно возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры;
 - ∅ стимулирует выделения адреналина в мозговом слое надпочечников;
 - ∅ повышает тонус и моторику ЖКТ, кислотность желудочного сока.
- ∅ **2 фаза (торможение).** При накоплении высоких концентраций никотина наблюдается эффект блокады N-холинорецепторов за счет конкурентного антагонизма с ацетилхолином в области N-холинорецепторов.

Никотин

Ø Никотин (курение) приводит к развитию психической лекарственной зависимости (стимулирует рецепторы ЦНС, вызывая улучшение настроения, прилив сил).

Препараты, влияющие на Н-холинорецепторы

- ∅ **Использование таблеток, пленок и жевательной резинки: Цитизина «ТАБЕКС», лобелина «ЛОБЕСИЛ», никотина «Никоретте» и алкалоида ежовника безлистного «АНАБАЗИН» и «ГАМИБАЗИН» уменьшает влечение к никотину и облегчает тягостные явления, связанные с прекращением курения.**
- ∅ **Используются в качестве препаратов для отвыкания от курения.**

Препараты, влияющие на N-холинорецепторы

- ∅ Механизм действия этих препаратов обусловлен возбуждением центральных N-холинорецепторов (происходит замена более сильного наркотика более слабым).
- ∅ Успех такой терапии возможен лишь при твердом решении курящего человека прекратить курение.
- ∅ Применение таблеток противопоказано при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, органической патологии сердечно-сосудистой системы.
- ∅ При передозировке развиваются слабость, раздражительность, головокружение, тахикардия, артериальная гипертензия, расширение зрачков, тошнота, рвота.