23/09/96 ЛЕКЦИЯ 2 ПО ФАРМАКОЛОГИИ

ТЕМА: АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Вещества, которые блокируют холинорецепторы делятся на 2 группы по локализации в организме:

1.      м-холинолитики
2.      н-холинолитики

М-холинолитики делятся на 2 группы:

1. 1.Препараты действующие на центральные м-холинорецепторы
2. 2.Препараты действующие преимущественно на н-холинорецепторы.

ПРЕПАРАТЫ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ: атропин, гоматропин, скополамин, метацин, гастроцепин, атровент. Точкой приложения мускаринохолинолитиков является постсинаптические мембраны органов, которые получают парасимпатическую иннервацию: глаза, слюнные железы, бронхи, сердце, желудок, кишечник, желчевыводящие пути, матка, мочевой пузырь и мочевыводящие пути, сосуды нижних конечностей и потовые железы. Механизм действия м-холинолитиков заключается в том, что когда мы вводим такой препарат, он подходит ко всем м-холинорецепторам, соединяется с ними, препятствуя действию ацетилхолина и уменьшается парасимпатическое влияние на органы. Эффекты м-холинолитиков оказываемые на глаза:

1.      расширение зрачка, что может быть использовано для исследования глазного дна
2.      отмечается спазм аккомодации
3.      повышение внутриглазного давления (абсолютно противопоказаны при глаукоме)

**На бронхи** м-холинолитики оказывают подсушивающий эффект, расширяют их, а со стороны сердца наблюдается учащение частоты сердечных сокращений, усиление деятельности сердца. Эти эффекты являются основанием для использования атропина и препаратов группы атропина в качестве средств для премедикации. Премедикация - это медикаментозная подготовка больного к операции. Когда больного для выполнения операции необходимо перевести на искусственное дыхание, и затем интубировать. Чтобы интубационная трубка все время не забивалась слизью вводят препараты группы атропина, вызывающие сухость во рту, расширяющие бронхи. Так как во время интубации может быть раздражение окончаний вагуса то может возникнуть вагусная остановка сердца, а атропин профилактирует такую остановку (вводится перед операцией не менее 5 мл 0.1% раствора атропина). В связи с бронхорасширяющим эффектом, эта группы препаратов в принципе могла бы быть использована для купирования приступов бронхиальной астмы, но поскольку она обладает свойством подавлять отделение мокроты и вызывает сгущение мокроты, то препараты группы атропина могут быть использованы только в фазе разрешения приступа, вместе с отхаркивающими средствами.

**На ЖКТ** тракт м-холинолитики оказывают следующие эффекты: понижение секреции соляной кислоты, понижение перистальтики (наблюдается спазмолитический эффект). Спазмолитический эффект используется для лечения больных желчно-каменной болезнью, у которых наблюдается печеночные колики. Эффект понижения секреции желудочного сока используется при лечении больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако противопоказаны м-холинолитики при атонии кишечника.

М-холинолитики расслабляют **матку** понижая ее тонус, в связи с чем их применяют для лечения привычных выкидышей, угрозы прерывания беременности связанных с гипертонусом матки. Они также расслабляют сфинктеры всех **мочевыводящих путей** способствуя мочеотделению.

М-холинолитики расширяют сосуды нижних конечностей и понижают потоотделение.

Рассмотрим основные препараты м-холинолитики:

1. 1.Атропин. В природе содержится в растении Белладонна (красавка, белена). Атропин проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывая возбуждающее действие. Чаще всего используются в анестезиологической практике для премедикации, для устранения эффектов обусловленных возбуждением вагуса. Иногда используется в офтальмологической практике для расширения зрачка, однако этот эффект продолжается до 1-2 недель. В офтальмологии атропин также используют при лечении пластических иридоциклитов.
2. 2.Скополамин в терапевтических дозах оказывает угнетающее действие. Таким образом, мы можем применить атропин или скополамин в зависимости от эмоционального состояния пациента.
3. 3.Платифиллин - оказывает коронаролитический эффект, что используется для снятия приступа стенокардии. Хорошо расслабляет мочевые пути и поэтому может быть использован для купирования почечной колики при мочекаменной болезни.
4. 4. Метацин. В химическом отношении это четвертичное аммонийное соединение, содержащее 4-х валентный азот, а, как известно четвертичные аммонийные соединения не проникают через гематоэнцефалический барьер. Существует общая закономерность для проницаемости аммонийных соединений: четвертичные соединения не проникают через гематоэнцефалический барьер, третичные (атропин) - плохо проникают, а вторичные и первичные проникают хорошо. Метацин не проникая через гематоэнцефалический барьер не оказывает центробежных эффектов, поэтому если необходимо подействовать на м-холинэргические системы не затрагивая центральную нервную систему лучше всего использовать метацин. Метацин довольно часто используется в акушерское практике как средство снижающее тонус матки (при угрозе выкидыша, при начавшемся выкидыше и т.п.).
5. 5.Гастроцепин - селективный препарат, действует только на ЖКТ, уменьшая моторику и секрецию. Применяется в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка сопровождающихся повышением кислотности.
6. 6.Атровент - препарат селективно действующий на бронхи. Уменьшает слизеобразование. Соответственно может применяться в терапии бронхиальной астмы.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ М-ХОЛИНОЛИТИКИ

Метанизир - при блокировании м-холинорецепторов ЦНС отмечается транквилизирующий эффект (то есть успокаивающий). Может использоваться совместно с седуксеном, так как потенцирует действие снотворных средств, средств для наркоза. Применяется при детском церебральном параличе, при болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона (впрочем, как и синдром Паркинсона или паркинсонизм) характеризуется нарушением равновесия между количеством ацетилхолина и дофамина: при этом ацетилхолина много, а дофамина мало в стриопаллидарной системе. Отсюда две стратегии лечения: надо вводить препараты дофамина (сам дофамин не применяется при паркинсонизме, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер, а используются предшественники дофамина - ДОФА) или вводить центральные холинолитики (циклодол).

Н-ХОЛИНОЛИТИКИ.

**ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ Н-ХОЛИНОЛИТИКИ**

Никотинорецепторы локализуются в ганглиях и в поперечно-полосатых мышцах. Препараты действующие на н-холинорецепторы делятся на 2 группы:

1.      **блокирующие н-холинорецепторы ганглиев - ганглиоблокаторы**
2.      **блокирующие н-холинорецепторы мышц - миорелаксанты.**

***Ганглиоблокаторы*** - существуют ганглиоблокаторы короткого действия - гигроний, ганглерон, продолжительность их действия 15-25 минут; препараты среднего действия - 1-2 часа: гексоний, пентамин, пахикарпин (применяются на скорой помощи для купирования гипертонического криза) и препараты длительного действия, действующие до 8 часов - диколин, димексин (сейчас почти не применяются). Ганглиоблокаторы одинаково блокируют как симпатические, так и парасимпатические ганглии. При блокаде ганглиев фактически происходит денервация органов и системы (временно). При этом сосуды, ганглии которых заблокированы, расширяются, происходит снижение давления. Несмотря на этот эффект ганглиоблокаторы не могут быть использованы для лечения гипертонической болезни, так как при блокировании вегетативных ганглиев всех органов и систем возникает очень много побочных эффектов: атония кишечника, снижение секреции различных желез и самое главное ганглиоблокаторы неминуемо ведут к возникновению ортостатического коллапса. Но препараты могут быть использованы для купирования гипертонических кризов, для создания управляемой гипотонии (управляемая гипотония нужна при операциях на головном мозге). Блокада парасимпатических ганглиев может использоваться для снижения тонуса желудка, снижение секреции ЖКТ, снижение тонуса матки. Но практически с этой целью ганглиоблокаторы используются редко так как у больного при резком изменении положения тела из горизонтального в вертикальное происходит быстрое изменение давления, неправильное перераспределение крови (больше в нижних конечностях) и возникает ортостатический коллапс (обморок).

Пахикарпин не вызывает расслабления матки, а вызывает ее ритмические сокращения поэтому может использоваться для стимуляции родов у женщин с повышенным артериальным давлением.

***Миорелаксанты***  - используются для снятия мышечного тонуса. Впервые в хирургической и анестезиологической практике миорелаксанты применил Гриффит (американец) в 1942 году, что имело огромное значение в развитии хирургии: так как при применении миорелаксантов значительно можно уменьшить дозу наркотического вещества (не надо вводить пациента в третью стадию наркоза, для того чтобы достичь мышечного расслабления, можно оперировать на 1-2 стадиях, так как миорелаксанты расслабят мышцы брюшной стенки). По механизму действия миорелаксанты делятся на:

1. **1.** препараты деполяризующего типа действия (дитилин). Препарат возбуждает н-холинорецепторы и вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны, возникают кратковременный спазм мышц. Через небольшой промежуток времени наступает миопаралитический эффект. Препараты применяются для вправления вывихов. При передозировке дитилином ни в коем случае нельзя вводить антихолинэстеразные средства (например, прозерин), поскольку дитилин вызывает деполяризацию и накапливающийся ацетилхолин вызывает деполяризацию и возникают блокирующие эффекты которые суммируются. При передозировке дитилином вводят свежую цитратную кровь содержащую холинэстеразу, которая расщепляет дитилин. Продолжительность действия препарата не более 15 минут (что очень удобно использовать в анестезиологической практике для интубации).
2. **2.** Препараты антидеполяризующего действия - блокируют н-холинорецепторы, препятствуя действию ацетилхолина (д-тубокурарин, анатруксоний и др.) это курареподобные препараты (кураре - индейский яд, которым пропитывали стрелы). Продолжительность их действия до 4-х часов. Используются в анестезиологической практике совместно с наркозом. После операции вводят прозерин который в данном случае является антагонистом их.

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ Н-ХОЛИНОЛИТИКИ**

( педифен, аргенал) обладают транквилизирующим действием, оказывают хороший эффект при зудящих дерматозах.