ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

 КЛАССИФИКАЦИЯ

М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Пилокарпина гидрохлорид

Ацеклидин

N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

*ДЫХАТЕЛЬНЫЕ АНАЛЕПТИКИ*

Лобелина гидрохлорид

Цититон

*ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НИКОТИНОМАНИИ*

Анабазина хлорид Табекс

М и N -ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Ацетилхолин

Карбахолин (полусинтетический аналог с более продолжительным действием)

АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

*ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ НЕОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ*

Прозерин Фосфакол

Галантамина гидробромид *Армин*

Физостигмина салицилат Пирофос

Убретид=Дистигмин бромид Хлорофтальм

М-ХОЛИНОЛИТИКИ

Атропина сульфат

Гоматропина гидробромид с метилцеллюлозой (длительного действия)

Платифиллина гидротартрат

Скополамина гидробромид

Аэрон (содержит скополамин и гиосциамин)

Метацин

*М -ХОЛИНОЛИТИКИ С БРОНХОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ*

Атровент=Ипратропий бромид (аэрозоль для ингаляций, бронхолитик)

*М 1-ХОЛИНОЛИТИКИ*

Гастроцепин=Пирнензепин

Пирфиний бромид=Риабал детский

Телензепин

*М-ХОЛИНОЛИТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ*

Циклодол

Тропацин

Амизил

Норакин

*М -ХОЛИНОЛИТИКИ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ*

Тропикамид (глазные капли) Цикломед (глазные капли)

N-ХОЛИНОЛИТИКИ

*ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ*

*ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АМИНЫ ТРЕТИЧНЫЕ АМИНЫ*

Бензогексоний Пахикарпина гидройодид

Пентамин Пирилен

Димеколин Темехин

Гигроний

*МИОРЕЛАКСАНТЫ*

*АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ*

Тубокурарин-хлорид Дитилин Диоксоний

Диплацин

Анатруксоний

М и N-ХОЛИНОЛИТИКИ См. М-Холинолитики центрального действия

# ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Нервная система: Афферентная часть Эфферентная часть

 - соматический отдел (контролируется сознанием)

 - вегетативный отдел (автономный):

 . симпатическая нервная система

 . парасимпатическая нервная система

СИНАПС – контакт, который устанавливают нейроны.

Синапс состоит из: пресинаптической части (окончание аксона, передающее сигнал),

 синаптической щели,

 постсинаптической части (клетка, воспринимающая сигнал).

Классификация синапсов:

 по местоположению нейро-мышечные, нейро-нейрональные

 по характеру действия возбуждающие, тормозящие

 по способу передачи сигнала электрические, химические, смешанные.

Медиаторы – особые химические вещества, обеспечивающие передачу импульсов в синапсе.

важные: - ацетилхолин

 - норадреналин

менее значимая роль: - серотонин

 - дофамин

 - гамма-амномасляная кислота

 в ЦНС важная роль: - ацетилхолин, норадреналин, дофамин, сертонин, глутаминовая кислота,

 аспарагиновая кислота, энкефалины, эндорфины.

Химическая передача нервного импульса – несколько этапов.

 1. Синтез медиатора.

 2. Депонирование в пресинаптическом окончании.

 3. Высвобождение в синаптическую щель.

 4. Взаимодействие медиатора с рецептором.

 5. Инактивация медиатора, Обратный захват пресинаптическим окончанием.

Синапсы: Холинергические , Адренергические и т.д.

Все органы имеют двойную иннервацию: симпатическая и парасимпатическая.

# Распределение холинергических и адренергических структур.

Холинергические структуры: Адренергические структуры:

- соматические двигательные нервы

 в поперечно-полосатых мышцах

- все симпатические и парасимпатические

 преганглионарные волокна

Холиномиметики – вещества, возбуждающие холинорецепторы.

Холинолитики – вещества, блокирующие передачу импульсов в холинергических синапсах.

Холинергический синапс.

1. Синтез ацетилхолина из холина и ацетил-коэнзима А в присутствии холинацетилазы.

2. Депонирование в пресинаптическом окончании.

*Прочно связанный пул* – не готовый к немедленному высвобождению.

*Мобилизационный пул* - не готовый к немедленному высвобождению, но способный к быстрой мобилизации.

*Горячий пул* – готовый к немедленному высвобождению.

3. При поступлении импульса в пресинаптические окончания - выброс медиатора.

4. Холинорецепторы – сложный гликопротеиновый комплекс, активная часть – белок.

Взаимодействие ацетилхолина с рецептором обусловлено их физико-химическим родством.

М-холинорецепторы (мускариночувствительные) – М1, М2.

N-холинорецепторы (никотиночувствительные).

5. Инактивация медиатора – с помощью фермента ацетилхолинэстеразы –

расщепление на холин и ацетат.

#  М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Оказывают прямое стимулирующее влияние на М-холинорецепторы.

# Локализация М-холинорецепторов

Постганглионарные парасимпатические нервные окончания.

 Часть рецепторов - в постганглионарных симпатических окончаниях (гладкие мышцы, железистая ткань)

Имитируют раздражение парасимпатических нервов (поскольку их действие направлено на органы, получающие парасимпатическую иннервацию).

## ЭФФЕКТЫ

Влияние на сердце:

Действие направлено на синусный и атриовентрикулярный узлы проводящей системы сердца.

Кардиальные ветви вагуса иннервируют в основном синусный и атриовентрикулярный узлы сердца (мышца желудочков парасимпатических волокон не получает).

При введении М-холиномиметиков:

1. Замедление проводимости, урежение ЧСС - замедляется работа сердца.

 *Возможна внезапная остановка сердца при внутривенном введении.*

2. Расширение сосудов вследствие возбуждения холинорецепторов сосудов скелетных мышц,

 секреции клетками эндотелия сосудов миорелаксирующего фактора- это приводит к гипотонии.

Влияние на ЖКТ:

Повышают тонус и возбуждают перистальтику кишечника (в большей мере тонкого), одновременно расслабляют сфинктеры пищеварительного канала - устраняется атония кишечника.

Влияние на мочевой пузырь:

Увеличение тонуса и сократительной активности мышц мочевого пузыря, расслабление сфинктера устраняется атония мочевого пузыря.

Влияние на глаз:

В передней камере глаза находятся 3 мышцы: круговая и радиальная мышцы радужки и цилиарная

1) Сужение зрачков (миоз).

За счет сокращения *круговой мышцы радужки*.

2) Снижение внутриглазного давления.

При сужении зрачков радужка становится тонкой, ее корень освобождает угол передней камеры.

Это облегчает отток внутриглазной жидкости в дренажную систему глаза (фонтановы пространства=трабекулярная сеть, шлеммов канал и вены глазного яблока).

3) Вызывают спазм аккомодации.

Сокращение *цилиарной* мышцы глаза сопровождается утолщением мышцы и перемещением места, где крепится циннова связка, ближе к хрусталику.

Хрусталик приобретает более выпуклую форму.

Глаз устанавливается на близкое видение.

Влияние на бронхи:

Сужение бронхов и повышение секреции брохиальных желёз - спазм бронхов.

Влияние на железы:

Усиление секреции желез.

Влияние на желчный пузырь:

Увеличение тонуса.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

1. Глаукома. Применяют *пилокарпина гидрохлорид*.

2-4 раза в сутки 1-2% раствор капли, мазь, глазные пленки на ночь за нижнее веко.

Действие *ацеклидина* более кратковременное.

1. Атонии и парезы кишечника и мочевого пузыря. Применяют *ацеклидин*.

 Дает меньше побочных эффектов. Подкожно по 1-2 мл 0,2% раствор, при необходимости - повторно через 30 минут.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Бронхоспазм, понижение АД, тяжелые заболевания сердца, беременность, эпилепсия.

Эти эффекты предупреждаются или снимаются атропином.

 N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

ЛОКАЛИЗАЦИЯ N-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

 Ганглии парасимпатической и симпатической нервной системы.

 Хромаффинная ткань надпочечников.

 Бифуркация сонной артерии.

 *(Бифуркация - разделение трубчатого органа на 2 ветви* *примерно* *одинакового калибра).*

 Скелетные мышцы.

 *Холинорецепторы каротидных клубочков, вегетативные ганглии*

 *отличаются большей чувствительностью.*

### СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ РЕФЛЕКТОРНОГО ТИПА

Вводятся только внутривенно.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

Способны возбуждать хеморецепторы сосудов вследствие чего:

1. Стимуляция дыхания рефлекторного типа.

 Стимулирующий эффект сильный, но кратковременный (2-5 минут при внутривенном введении).

 При внутривенном введении для активации дыхательного центра нужны минимальные дозы,

при подкожном или внутримышечном - дозировку увеличивают в 10-20 раз.

При этих способах введения хорошо проникают в ЦНС, вызывают рвоту, судороги,

активацию вагусного центра с возможной остановкой сердца.

1. Стимуляция сердечно-сосудистой деятельности.

ПРИМЕНЕНИЕ: Сейчас ограничено.

При шоке, асфиксии новорожденных (при сохранении возбудимости дыхательного центра).

При остановке дыхания (из-за травмы, при операциях).

При коллаптоидных состояниях.

При инфекционных заболеваниях с угнетением дыхания и кроветворения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Гипертония, кровотечения, отек легких.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА:

*Цититон.*

Это 0,15% раствор алкалоида цитизина. Рефлекторно возбуждает дыхание.

Одновременно повышает артериальное давление, что отличает его от лобелина.

Цитизин входит в состав таблеток *«Табекс»*, облегчают отвыкание от курения.

*Лобелина гидрохлорид.*

Алкалоид из растения или получают синтетически.

Возбуждает центр блуждающего нерва, что приводит к понижению АД.

*ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ ОТВЫКАНИЯ ОТ КУРЕНИЯ*

По схеме, с постепенным уменьшением дозы.

*Анабазин* - таблетки внутрь или под язык, буккальные пленки, жевательная резинка.

*Табекс* - содержит алкалоид цитизин.

*Лобесил* - содержит алкалоид лобелин.

*Никоретте* – содержит никотин.

 ингалятор в форме мундштука с учётом поведенческих аспектов зависимости,

 жевательная резинка, пластырь, назальный спрей, мини-таблетка.

До полного отказа от курения требуется 3 месяца с постепенным снижением дозы.

Никотин - Алкалоид, содержащийся в листьях табака. Поступает в организм в процессе курения.
1. Он приводит к активации симпатических и парасимпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников, нарушению функций ЦНС.

 - Активация парасимпатических ганглиев приводит к повышению тонуса гладкой мускулатуры

 бронхов, повышению секреции бронхиальных желез и развитию патологии органов дыхания

 (бронхиты, пневмонии, астма).

 - Стимуляция мозгового слоя надпочечников и симпатических ганглиев приводит к

 сужению периферических сосудов (что нарушает кровоснабжение многих органов и тканей).

 - Активация парасимпатических ганглиев повышает секрецию кислого желудочного сока

 (агрессивное влияние на слизистую желудка и 12-перстной кишки).

- В ЦНС никотин неодинаково влияет на освобождение и содержание АХ,НА, серотонина и др.

 медиаторов.

 *Это сказывается*

 *-на функции ЦНС - ухудшает память.*

 *-на активности эндокринной системы, регулируемой гипоталамическими структурами мозга*

 *(нарушается секреция соматотропного гормона, гонадотропинов,*

 *что отрицательно сказывается на росте, физическом и половом развитии.)*

**2.**Под влиянием никотина возрастает освобождение эндорфинов

 (что является причиной развития психической зависимости).

3. С вдыханием табака в организм попадает канцерогенное вещество - бензпирен.

**4.** Курение во время беременности нарушает развитие и функцию плаценты ,

что приводит к преждевременному прерыванию беременности, мертворождению,

появлению пороков развития у детей.

Никотин выводится с молоком матери, создавая в нем высокие концентрации, достаточные для возникновения интоксикации и даже внезапной остановки дыхания, т.е. смерти ребенка.

**5.** Курение, начатое в подростковом возрасте, относится к факторам риска, способствующим раннему развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС.

 М и N - ХОЛИНОМИМЕТИКИ.

Преобладает факт активации М-холинорецепторов.

*Ацетилхолин-хлорид.* Применяется редко.

При приеме внутрь неэффективен.

При парентеральном введении -быстрый, резкий, непродолжительный эффект.

Вводят подкожно и внутримышечно.

Внутривенно нельзя из-за возможности резкого понижения АД и остановки сердца.

ПРИМЕНЕНИЕ:

При спазмах периферических сосудов (эндартериит).

При спазмах артерий сетчатки.

*Карбахолин.*

Более активен. Действует дольше, т.к. не гидролизуется холинэстеразой.

Внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно (с осторожностью).

ПРИМЕНЕНИЕ:

Эндартериит.

Местно в виде глазных капель при глаукоме.

 АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ = ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Нарушают действие фермента ацетилхолинэстеразы, который разрушает ацетилхолин в синаптической щели. Это приводит к накоплению ацетилхолина и удлинению его действия.

## ПРИМЕНЕНИЕ антихолинэстеразных препаратов для лечения глаукомы

*ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ:*

##### Прозерин

*Галантамина бромид*

*Физостигмина салицилат*

Связывают фермент на несколько часов, после чего фермент снова начинает действовать.

*НЕОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ:*

*Фосфакол*

##### Армин

*Пирофос*

# *Хлорофтальм*

Применяются только местно - для лечения глаукомы.

Навсегда выключают фермент и их действие прекращается только когда синтезируется новая молекула фермента (через 24-48 часов).

 Препараты необратимого действия предпочтительней, более стабильный эффект.

 Применяют также физостигмин.

 Галантамин оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы.

Антихолинэстеразные средства влияют на глаз следующим образом:

1. Вызывают сужение зрачков (миоз).

Это связано с опосредованным возбуждением М-холинорецепторов

круговой мышцы радужки и сокращением этой мышцы.

1. Снижают внутриглазное давление. Это результат миоза.

Радужка становится тоньше, раскрываются углы передней камеры глаза,

улучшается отток внутриглазной жидкости через фонтановы пространства в шлеммов канал

1. Вызывают спазм аккомодации.

За счет стимуляции М-холинорецепторов ресничной мышцы.

Ее сокращение расслабляет циннову связку, увеличивается кривизна хрусталика.

Глаз устанавливается на ближнюю точку видения.

*Физостигмин и галантамин* хорошо проникают через ГЭБ и являются препаратами выбора

при поражениях ЦНС (травмы, инсульты, полиомиелит)

при остаточных явлениях, обусловленных стойким торможением в ЦНС.

*Прозерин, оксазил* плохо проникают в ЦНС. Используют при послеоперационных атониях.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Глаукома -

Предпочтительнее препараты необратимого действия.

Можно применять *физостигмин* 0,25-1% раствор вызывает сильное снижение внутриглазного давления, чаще применяют при острой глаукоме когда пилокарпин

недостаточно эффективен.

Галантамин оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы.

2.Атония кишечника и мочевого пузыря.

*Прозерин* подкожно дробно по 0,3 мл 0,5% раствор через 30 мин до появления перистальтики.

*Дистигмин (убретид)* действует более длительно. Внутримышечно, внутрь 1 раз в сутки.

3. Миастения, периферические параличи.

Предпочтительны препараты плохо проникающие через ГЭБ - *прозерин, оксазил.*

4.Болезнь Альцгеймера.

***Физостигмин, гналантамин.***

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Бронхиальная астма, заболевания сердца с нарушением проводимости.

 ОТРАВЛЕНИЕ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Наиболее часто наблюдается при применении бытовых инсектицидов (фосфорорганических соединений=ФОС : хлорофос, карбофос, дихлофос).

К ФОС относятся также фунгициды, гербициды, дефолианты).

ФОС быстро всасываются при любых путях введения ( в том числе при накожном нанесении) вследствие липофильности. Связано с накоплением в организме высоких концентраций ацетилхолина.

Преобладают симптомы возбуждения М-холинорецепторов (миоз, саливация, потливость, рвота, диарея).

Наибольшая угроза - бронхоспазм с отеком легких.

МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ:

1. Удаление ФОС с мест введения.

 Кожный покров или слизистые промываются 5% раствором натрия гидрокарбоната.

2. При попадании в пищеварительный тракт: промывание желудка

 адсорбирующие

 слабительные

 форсированный диурез

 гемосорбция

 гемодиализ

1. Самый надежный антидот - атропин (М-холиноблокаторы).
2. Применяют реактиваторы холинэстеразы.

 Это соединения, содержащие в молекуле оксимную группу (-NOH): дипироксим

 изонитрозин

 Реактиваторы эффективны лишь при их применении в первые часы после отравления.

 Недостаток - действие развивается недостаточно быстро.

 Назначаются парентерально.

 М-ХОЛИНОЛИТИКИ

Блокируют М-холинорецепторы.

Понижают тонус парасимпатической иннервации.

Растительные М-холинолитики содержат алкалоиды (атропин, гиосциамин).

Есть синтетические препараты.

ЭФФЕКТЫ

Влияние на функции сердца:

В покое преобладает тонус вагусных влияний на сердце.

М-холинолитики снимают вагусное влияние. Возникает тахикардия.

Влияние на функции желез:

Подавление секреции слюнных, бронхиальных, потовых, желудочных и кишечных желез.

Влияние на бронхи:

Расслабление бронхов. Подавляют гиперсекрецию бронхиальных желез.

Действие на полые органы:

Уменьшение тонуса и перистальтики кишечника, мочеточников, желчевыводящих путей.

Влияние на функции глаза:

 Расширение зрачка (мидриаз).

 Внутриглазное давление повышается.

 Паралич аккомодации.

Действие на ЦНС:

Уменьшают вестибулярные нарушения, явления паркинсонизма.

ПРИМЕНЕНИЕ:

1. *Атропин и скополамин* являются обязательными компонентами преднаркозной подготовки.

Уменьшение секреции слюнных и бронхиальных желез.

Профилактика рефлекторной остановки сердца.

1. *Атропин - осмотр глазного дна, подбор очков. Тропикамид*, *цикломед.*
2. Устранение спазма при почечной и печеночной колике.

 *Атропин* в комбинации с нитратами и эуфиллином. Подкожно или внутримышечно.

1. *Гастрозепин* - терапия язвенной болезни 12-престной кишки.
2. *Аэрон* - при морской болезни, при кинетозах.
3. *Атровент* - приступы бронхиальной астмы и другие бронхоспастические состояния.

В большей степени блокирует М-холинорецепторы бронхов.

Применяется в виде аэрозоля. Входит в состав препарата *беродуал (атровент+фенотерол).*

7. Антидоты при отравлении М-холиномиметиками, антихолинэстеразными препаратами.

**8. В стоматологии** применяют с целью снижения саливации перед проведением операции и ортопедических процедур, особенно у больных с повышенной саливацией, например, при болезни Паркинсона.

# *М-ХОЛИНОЛИТИКИ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ* для применения в офтальмологии

# *Тропикамид*  Глазные капли.

Препарат блокирует М-холинорецепторы цилиарной мышцы и сфинктера радужки, вызывая мидриаз и паралич аккомодации.

 Расширение зрачков наблюдается через 5-10 минут после применения препарата и сохраняется в течение 1-2 часов. Исходная ширина зрачка восстанавливается через 6 часов.

ПРИМЕНЕНИЕ: в офтальмологии для диагностических целей, при исследовании глазного дна.

# *Цикломед* Глазные капли.

М-холинолитик. Вызывает расширение зрачка и паралич аккомодации.

Восстановление аккомодации происходит через 24 часа.

ПРИМЕНЕНИЕ: необходимость мидриаза в офтальмологии.

*М-ХОЛИНОЛИТИКИ НЕИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ*.

Блокируя холинорецепторы париетальных, а также гастрин-продуцирующих клеток, препараты устраняют вагусные холинергические влияния на секрецию.

Под влиянием холинолитиков изменяется моторная функция ЖКТ:

 - снижется тонус

 - снижаются амплитуда и частота перистальтических сокращений,

- расслабляются сфинктеры

Эффект связывают с блокадой терминальных холинергических нейронов интрамуральных сплетений.

### Бекарбон Таблетки: Экстракт красавки + Натрия гидрокарбонат

# *Белластезин* Таблетки: Экстракт красавки + Анестезин

# *Беллалгин* Таблетки: Экстракт красавки + Натрия гидрокарбонат + Анальгин + Анестезин

Используются как антисекреторные, также при гиперкинетическом и спастическом вариантах дисмоторики.

Побочные эффекты: многочисленные (см. Холинергические средства).

Быстро развивается привыкание, после чего утрачивается лечебный эффект.

Действуют кратковременно (0,5-2 часа).

## *М1-ХОЛИНОЛИТИКИ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ*

## *Пирензепин=гастроцепин*

Влияет на секрецию, а не на моторную функцию желудка в связи с более избирательной блокадой

М1-холинорецепторов (расположенных в нервных сплетениях желудка, а не непосредственно на обкладочных клетках и гладкомышечных элементах).

-выраженно снижает базальную секерецию.

-ускоряет заживление язв 12-перстной киши и желудка.

Плохо проникает в мозг - отсутствуют центральные эффекты (плохая липоидотропность).

Преимущество - значительная длительность действия ( период полувыведения около 12 часов).

ПРИМЕНЕНИЕ: Терапия язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

## *Телензепин*

Более активный антисекреторный агент, чем гастроцепин (в 25 раз).

Однако резко угнетает секрецию слюнных желез (это ограничивает применение).

# *Пирфиниум бромид=Риабал детский*

Раствор для приема внутрь 50 мл во флаконах с пипеткой.

Действует преимущественно на М-холинорецепторы пищеварительного тракта.

Уменьшает секрецию соляной кислоты и снижает пептическую активность желудочного сока.

Снижает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ, способствует опорожнению желудка.

ПРИМЕНЕНИЕ:

При рвоте (обычной для младенцев и детей, при лихорадочных состояниях, при острых гастроэнтеритах)

При функциональных заболеваниях толстой кишки.

### М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ С БРОНХОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

##### Ипратропиума бромид=Атровент

Препарат блокирует холинергическую иннервацию бронхов.

Обладает избирательным действием, т.к. является четвертичным аммонийиным соединением атропина (плохо всасывается, плохо проникает в ЦНС)

*М-ХОЛИНОЛИТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ (М и Н - холиноблокаторы)*

В регулировании функций экстрапирамидной системы важную роль играет уравновешенное взаимодействие холинергических и дофаминергических систем.

Повышение холинергической активности сопровождается развитием явлений паркинсонизма (ригидность, тремор, акинезия).

 Применение М-холинолитиков приводит в «выравниванию» взаимодействия двух медиаторов.

Атропин и атропиноподобные препараты особенно выраженно действуют на периферические холинорецепторы и меньше - на холинорецепторы мозга.

Терапевтическая эффективнгсть этих препаратов при паркинсонизме относительно невелика, вместе с тем они вызывают различные побочные эффекты (сухость во рту, нарушение аккомодации, задержку мочи).

Более избирательное центральное холинолитическое действие оказывают препараты циклодол, тропацин, амизил.

##### Циклодол Преобладает М-холинолитический эффект

*Норакин* По химическим свойствам близок к циклодолу.

В некоторых случаях дает более выраженный эффект, лучше переносится.

*Тропацин* Выражено М и Н - холинолитическое действие.

Обладает ганглиоблокирующим действием, спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру внутренних органов и кровеносных сосудов.

##### Амизил Наиболее выражены М-холинолитические свойства.

Также умеренное спазмолитическое, противогистаминное, антисеротониновое, местноанестезирующее действие. Обладает транквилизирующим действием

ПРИМЕНЕНИЕ: при паркинсонизме, при экстрапирамидных расстройствах

 при заболеваниях, сопровождающихся спазмами гладкой мускулатур

 ОТРАВЛЕНИЕ М-ХОЛИНОЛИТИКАМИ

Чаще всего встречается у детей при поедании плодов красавки, белены.

 *ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ*:

 Сухость кожи, слизистой полости рта, носоглотки (сопровождается нарушением

 глотания, речи).

 Температура тела повышена.

 Зрачки широкие, светобоязнь.

 Двигательное и речевое возбуждение.

 Нарушение памяти и ориентации.

 Галлюцинации.

 Отравление протекает по типу острого психоза.

##### МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ

1. Удаление невсосавшегося препарата из ЖКТ : промывание желудка.

 активированный уголь

 солевые слабительные

1. Ускорение выведения вещества из организма: форсированный диурез

 гемосорбция

1. Применение физиологических антагонистов: антихолинэстеразные, хорошо

 проникающие в ЦНС

 (галантамин, физостигмин в\м, п\к)

1. При выраженном возбуждении назначают диазепам.
2. При чрезмерной тахикардии применяются *B*-блокаторы.
3. Снижение температуры тела достигается наружным охлаждением.

 N - Х О Л И Н О Л И Т И К И

 ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Препараты блокируют действие ацетилхолина на никотиновые рецепторы как симпатических, так и парасимпатических ганглиев.

Некоторые препараты блокируют ионные каналы, которые закрываются никотиновыми холинорецепторами.

Препараты блокируют *все* вегетативные пути, имеют *очень широкий спектр эффектов.*

Вследствие этого почти не назначаются в клинике.Реальное применение а клинике – снижение АД

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Блокада N-холинорецепторов подтипа Nn,

(не блокируют эволюционно более древние Nm-холинорецепторы скелетной мускулатуры).

Возможна как деполяризационная, так и недеполяризационная блокада никотиновых рецепторов ганглиев (так же, как и никотиновых рецепторов скелетной мускулатуры).

Сам никотин вызывает деполяризационный блок ганглиев.

Все используемые ганглиоблокаторы относятся к недеполяризующим конкурентным.

Локализация Nn-холинорецепторов:

1) вегетативные ганглии: симпатической нервной системы

 парасимпатической нервной системы *парасимпатические ганглии блокируются сильнее и длительнее.*

2) хеморецепторы каротидной зоны

3)N-рецепторы мозгового слоя надпочечников (эволюционно ганглий)

ЭФФЕКТЫ:

Ганглиоблокаторы изменяют функции всех органов, снабженных вегетативной иннервацией.

В результате блокады ганглиев происходит как бы *фармакологическая денервация органов* - нервный контроль над их функцией утрачивается.

**Снижение артериального давления**. *Наиболее важно для практики.*

1) Снижение тонуса артерий и вен за счет блокады симпатических ганглиев.

 (Кровеносные сосуды получают вазоконстрикторные волокна, в основном, от симпатической

 нервной системы.)

 2) Снижение секреции адреналина за счет блокады N-холинорецепторов мозгового вещества

 надпочечников.

 3) Уменьшение секреции вазопрессина.

 Третичные амины, проникающие в ЦНС.

После инъекции ганглиоблокаторов - лежать не менее 2 часов(ортостатический коллапс).

Улучшение кровообращения и микроциркуляции в тканях при шоке, инфекционных токсикозах, ожоговой болезни.

Угнетение секреции желез. За счет блокады парасимпатических ганглиев.

Уменьшение желудочной секреции, подавление моторики ЖКТ. Блокада парасимп.ганглиев.

Аетисекреторное влияние препаратов использовалось для лечения язвенной болезни желудка.

# Влияние на глаз. Блокада парасимпатических ганглиев.

Расширение зрачков и угнетение аккомодации. Увеличение внутриглазного давления.

Расслабление гладких мышц кишечника, желчевыводящих и мочевыводящих путей.

Блокада парасимпатических ганглиев.

Купирование спастической непроходимости кишечника, почечной и печеночной колик.

Расслабление гладких мышц бронхов. Расширение бронхов. Блокада парасимпатич. ганглиев.

Препараты применялись для купирования бронхоспазма.

Родостимулирующее действие. Блокада парасимпатич. ганглиев.

Пахикарпин оказывает прямое влияние на миометрий и блокирует симпатические ганглии.

Пахикарпин может использоваться при слабости родовой деятельности у рожениц с артериальной гипертензией.

# ПРИМЕНЕНИЕ

1. Купирование гипертонического криза.

2. Отек мозга.

Препараты расширяют вены нижней половины тела и уменьшают кровенаполнение сосудов головного мозга.

3. Тяжелая гипертоническая болезнь,

осложненная ретинопатией, энцефалопатией, сердечной недостаточностью

при неэффективности других антигипертензивных средств.

4. Отек легких при острой левожелудочковой недостаточности

5.Управляемая гипотензия в хирургии.

Для снижения риска кровотечения в вену вливают гигроний или арфонад, оперируемую область приподнимают, чтобы кровь оказалась в нижележащих сосудах

*Отмена препаратов – постепенная*, так как возможен выраженный подъем АД.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Ортостатический коллапс.

Из-за подавления сосудистых рефлексов, участвующих в перераспределении крови при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное, что ведет к обмороку.

Кислородное голодание мозга, миокарда, нарушению почечной функции, опасность тромбозов.

При длительной гипотонии возможны очаги некроза в мозгу.

При введении больших доз - атония мочевого пузыря и кишечника.

Увеличение внутриглазного давления, паралич аккомодации.

Сухость кожи, слизистых.

Тремор, нарушение мышления и памяти - для третичных аминов, проникающих в ЦНС.

При передозировке используют

1) Прозерин (антихолинэстеразный препарат)

Он способствует накоплению ацетилхолина – конкурентного антагониста ганглиоблокаторов.

2) Альфа-адреномиметики - сосудосуживающие из группы адреналина (мезатон),

так как гладкомышечные элементы сосудов сохраняют способность отвечать на их введение.

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Все препараты – синтетические амины.

Четвертичные амины

плохо всасываются после введения внутрь, трудно проникают через ГЭБ,

более активны при парентеральном введении, кратковременный эффект.

*У веществ, содержащих 5-валентный азот 4 валентности заняты углеродными атомами, а к пятой присоединен остаток какой-либо кислоты. Диссоциируют в организме.*

*Мало растворяются в липидах, поэтому плохо всасываются из ЖКТ, плохо проникают через ГЭБ.*

Третичные амины лучше всасываются из кишечника, действуют более длительно.

*Содержащие 3-валентный азот в организме не диссоциируют, их целые молекулы, растворяющиеся в липидах, легче проникают в кровь из ЖКТ и через гистогематические барьеры*

### Бензогексоний – подкожно, внутримышечно, внутрь (3-4 часа)

### При гипертоническом кризе, спазме периферических сосудов.

### Пентамин – внутримыфшечно, внутривенно (3-4 часа).

При отеке мозга, отеке легких, гипертоническом кризе, спазме желче- и мочевыводящих путей, спазме периферических сосудов.

*Димеколин* –внутрь(5-6 час). При спастическом колите, холецистите, спазме периферич. сосудов.

*Гигроний* – внутривенно (5-15 минут). Для управляемой гипотнезии.

*Арфонад* – внутривенно (5-29 минут). Для управляемой гипотензии.

*Пахикарпин* – подкожно, внутримышечно (6-8 часов).

При слабости родовой деятельности, спазме периферических сосудов.

*Пирилен* – внутрь (10-12 часов). При гипертонической болезни, спазме периферических сосудов.

*Темехин* – внутрь (6-8 часов). При гипертонической болезни, спазме периферических сосудов.

МИОРЕЛАКСАНТЫ (Курареподобные средства)

Блокируют N-холинорецепторы нервно-мышечных синапсов скелетных мышц,

вызывая их расслабление.

Угнетают нервно-мышечную передачу на уровне постсинаптической мембраны,

взаимодействуя с N-холинорецепторами концевых пластинок.

Однако нервно-мышечный блок, вызываемый разными миорелаксантами,

может иметь неодинаковый генез.

##### АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ=НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ

*Блокируют* N-холинорецепторы и препятствуют действию ацетилхолина (деполяризующему).

##### Имеют жесткие молекулы с расстоянием между четвертичными атомами азота 1,0 нм.

В состав молекул входят гидрофобные ароматические и гетероциклические радикалы.

Механизм действия.

Конкурентный антагонизм с ацетилхолином в отношении N-холинорецепторов скелетной мускулатуры.

Связываются с рецептором только в области концевой пластинки, а окружающая мембрана сохраняет способность к деполяризации.

*Четвертичные аминогруппы препарата вступают в электростатическую связь с анионными центрами рецептора.*

*Затем начинают действовать Ван-дер-Вальсовы связи с участками рецептора, окружающими анионный центр, и молекула препарата фиксируется на поверхности рецептора.*

*Уменьшается амплитуда и длительность потенциала, он теряет способность вызывать распространение волны возбуждения.*

Стабилизация потенциала покоя в концевой пластинке вызывает вялый паралич скелетных мышц.

При введении антидеполяризующий миорелаксантов скелетные мышцы парализуются

в определенной последовательности.

Сначала расслабляются наружные мышцы глаз, среднего уха, пальцев рук и ног,

затем – мышцы лица, шеи, конечностей, межреберные, диафрагма.

*Четвертичные амины* (*Тубокурарин, Анатруксоний, Диплацин*) не проникают в ЦНС.

Если на фоне миорелаксации, вызванной тубокурарином, повысить концентрацию ацетилхолина,

то миорелаксация уменьшится.

Тубокурарин стимулирует высвобождение гистамина – снижение АД, повышение тонуса бронхов.

Антагонисты – антихолинэстеразные обратимого типа (*Прозерин*).

Препарат способствует накоплению ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах,

который вытесняет миорелаксанты.

Но – действие миорелаксантов длиннее, есть опасность возврата паралича дыхательной мускулатуры.

##### ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ

*Возбуждают* N-холинорецепторы и вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны.

Вначале развитие деполяризации проявляется мышечными подергиваниями

(нервно-мышечная передача кратковременно облегчается).

Вскоре наступает миопаралитический эффект.

Дитилин – четвертичный амин. Имеет линейную структуру 2-х соединенных молекул ацетилхолина.

Механизм действия.

Не образует гидрофобных связей с N-холинорецепторами,

Фиксируется мышечными волокнами в количестве в 20 раз большем, чем антидеполяризующие.

Дитилин возбуждает N-холинорецепторы, увеличивает проницаемость мембраны для ионов, вызывает стойкую деполяризацию концевой пластинки скелетных мышц.

Мембрана не способна к реполяризации, блокируется проведение импульсов.

Мышечное волокно после начального короткого сокращения расслабляется.

Деполяризация захватывает не только область концевой пластинки, но и прилегающий участок сарколеммы.

Во время деполяризации скелетные мышцы теряют ионы калия.

Начальные короткие сокращения приводят к микротравмам с мышечной болью через 10-12 часов.

(Этот эффект устраняют введением транквилизаторов).

Полностью не парализуется мимическая и жевательная мускулатура.

Из мышц выходят ионы калия в плазму крови – возможно развитие аритмий.

**Антагонистов** нет (на практике).

##### СМЕШАННОГО ТИПА

Вначале блок, вызываемый этими препаратами, несет черты деполяризующего, а затем спонтанно переходит в конкурентный

МИОРЕЛАКСАНТЫ РАССЛАБЛЯЮТ МЫШЦЫ В ОПРЕДЕЛЕННОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

Вначале блок нервно-мышечных синапсов мышц лица и шеи, затем конечностей и туловища.

Более устойчивы дыхательные мышцы, в последнюю очередь выключается диафрагма

(остановка дыхания).

# ШИРОТА МИОПАРАЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Диапазон между дозами, в которых вещества парализуют наиболее чувствительные к ним мышцы, и дозами, необходимыми для полной остановки дыхания.

ПРИМЕНЕНИЕ

Анестезиология

Расслабление голосовой щели, мышц глотки и шеи перед интубацией.

Обездвиживание при хирургических вмешательствах.

Выключение естественного дыхания при грудных операциях.

Реаниматология

Для перевода больных на ИВЛ

(при тяжелых отравлениях ядами, угнетающими дыхательный центр; черепно-мозговых травмах)

Для купирования судорог и перевода на ИВЛ (столбняк) .

# Хирургия

Вправление вывихов, репозиция отломков костей.

Применяют дитилин в дозе, не вызывающий паралич дыхательной мускулатуры.

# Для характеристики безопасности миорелаксантов

- понятие *широта миопаралитического действия.*

Это диапазон доз от минимальной (поникновение головы)

до максимальной (паралич дыхательных мышц).

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Четвертичные амины (*тубокурарин*) высвобождают гистамин из тучных клеток,

что сопровождается бронхоспазмом, саливацией, артериальной гипотензией.

*Дитилин* (возбуждая N-холинорецепторы) повышает АД, вызывает спазм наружных мышц глаза и сдавление глазного яблока.

Злокачественная гипертермия (рост температуры тела на 0,5 0 каждые 15 минут, сердечная, почечная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови)

при введении дитилина на фоне наркоза у людей с генетической аутосомно-доминатной патологий скелетных мышц.

 СПИСОК ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВЫПИСЫВАНИЯ

 ПО ТЕМЕ «ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА»

ПРОЗЕРИН *PROSERINUM*

 таблетки 0,015

 раствор 0,05% в ампулах по 1 мл (подкожно)

ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИД *PILOCARPINI HYDROCHLORIDUM*

раствор 1% и 2% во флаконах по 10 мл (глазные капли)

глазная мазь 1% и 2%

пленки глазные по 30 штук *Membranulas ophthalmicas cum Pilocarpino hydrochloridi*

АЦЕКЛИДИН *ACECLIDINUM*

 глазная мазь 3% и 5%

 раствор 0,2% в ампулах по 1 и 2 мл (подкожно)

АТРОПИНА СУЛЬФАТ *ATROPINI SULFAS*

 раствор 0,1% в ампулах по 1 мл (подкожно, внутримышечно, внутривенно)

 глазная мазь 1%

 раствор 1% во флаконах по 5 мл (глазные капли)

ПЛАТИФИЛЛИНА ГИДРОТАРТРАТ *PLATYPHYLLINI HYDROTARTRAS*

 таблетки 0,005

 раствор 0,2% в ампулах по 1 мл (подкожно)

 свечи 0,01

МЕТАЦИН *METHACINUM*

 таблетки 0,002

 раствор 0,1% в ампулах по 1 мл (подкожно, внутримышечно, внутривенно)

ГАСТРОЦЕПИН=ПИРЕНЗЕПИН *GASTROZEPIN=PIRENZEPIN*

 таблетки 0,025 и 0,05

 раствор в ампулах по 1 мл (внутривенно, внутримышечно)

ПЕНТАМИН *PENTAMINUM*

 раствор 5% в ампулах по 1 и 2 мл (внутривенно, внутримышечно)

ДИПЛАЦИН *DIPLACINUM*

 раствор 2% в ампулах по 5 мл (внутривенно)

ДИТИЛИН *DITHYLINUM*

 раствор 2% в ампулах по 5 мл (внутривенно)

СКОПОЛАМИНА ГИДРОБРОМИД *SCOPOLAMINI HYDROBROMIDUM*

 раствор 0,05% по 1 мл (подкожно)

 раствор 0,25% во флаконах по 5 мл (глазные капли)