

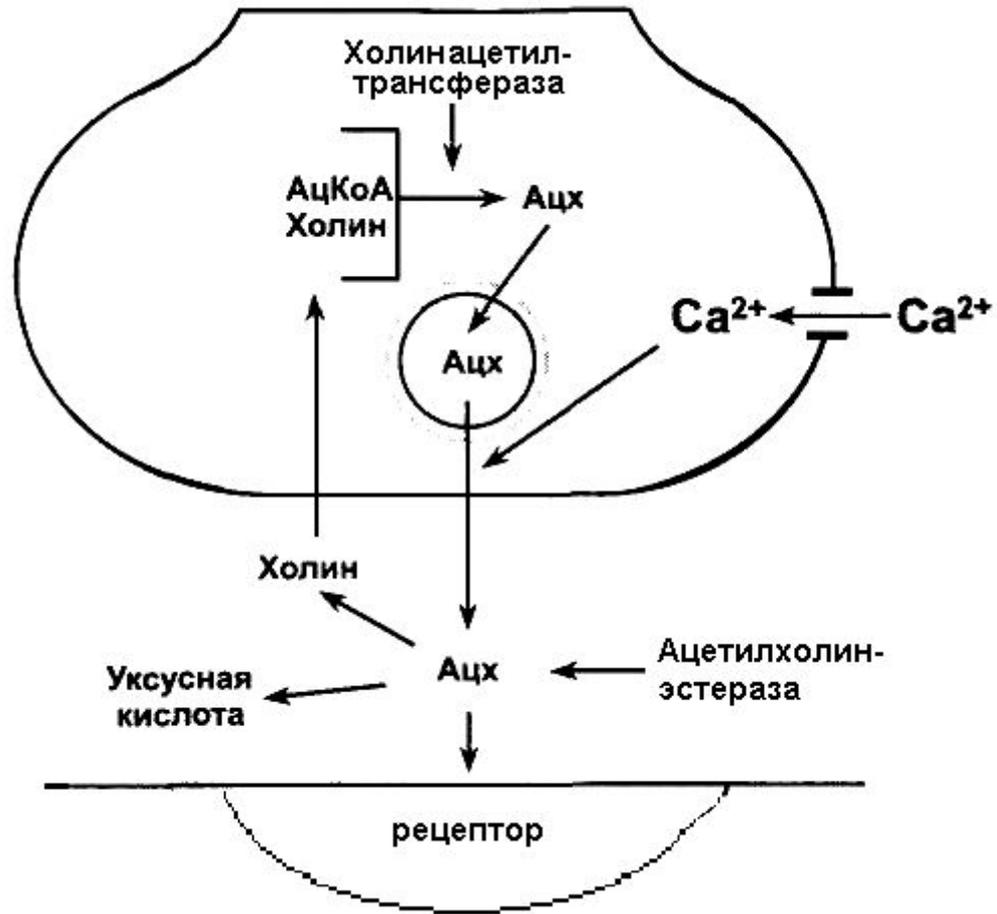
**Холинергические
средства
(холиномиметики и
антихолинэстеразы
е)**

Холинергические средства – это вещества, действующие в области холинергических синапсов

Синапс – место контакта аксона одной нервной клетки, передающей импульс с дендритом или телом другой клетки, воспринимающей его

В холинергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством медиатора **ацетилхолина**

Холинергический синапс



Холинорецепторы

Выделяют 2 типа холинорецепторов:

М – холинорецепторы
(мускариночувствительные)

Н – холинорецепторы
(никотиночувствительные)

Локализация М-холинорецепторов

1. Все органы, получающие постганглионарную парасимпатическую иннервацию (сердце, бронхи, мышцы глаза, гладкие мышцы ЖКТ, мочевыводящих путей, матки, железы (слюнные, бронхиальные, ЖКТ))
2. Потовые железы и гладкие мышцы сосудов, получающие постганглионарную симпатическую иннервацию
3. ЦНС

Локализация Н-холинорецепторов

1. Синокаротидная зона
2. Концевые пластинки скелетных мышц
3. Симпатические и парасимпатические ганглии
4. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников
5. ЦНС

Вещества, действующие в холинергических синапсах:

- **Холиномиметики**

- М - холиномиметики
- Н - холиномиметики
- М,Н - холиномиметики

- **Антихолинэстеразные средства**

эти вещества не действуют на холинорецепторы, но блокируют фермент ацетилхолинэстеразу, в результате чего ацетилхолин меньше разрушается, накапливается и стимулирует холинорецепторы

- **Холиноблокаторы**

- М-холиноблокаторы
- Ганглиоблокаторы
- Миорелаксанты

М - холиномиметики

- **ПИЛОКАРПИН**
- **АЦЕКЛИДИН**
- **БЕТАНЕХОЛ**

ПИЛОКАРПИН используется только в виде глазных форм (капли, мази)

АЦЕКЛИДИН используется в таблетках, глазных формах, инъекционно

БЕТАНЕХОЛ используется в таблетках и инъекционно

Фармакологические эффекты:

- **ЦНС** – стимулирующее действие
- **ГЛАЗ:**
 - Сужение зрачка (миоз)
 - Снижение внутриглазного давления (ВГД)
 - Спазм аккомодации (увеличение кривизны хрусталика, следовательно, установка глаза на ближнюю точку видения)

Механизмы влияния на глаз

- **Миоз** возникает в результате стимуляции М-холинорецепторов круговой мышцы радужки, вследствие чего эта мышца сокращается и зрачок суживается
- **Снижение ВГД** возникает из-за усиления оттока внутриглазной жидкости из камер глаза, т.к. при сужении зрачка радужная оболочка растягивается и расширяются фонтановы пространства, через которые жидкость оттекает в шлеммов канал
- **Спазм аккомодации** происходит в результате стимуляции М-холинорецепторов ресничной мышцы, при этом мышца сокращается, вследствие чего расслабляется циннова связка, что приводит к увеличению кривизны хрусталика

- **СЕРДЦЕ** – замедление АВ-проводимости, брадикардия
- **БРОНХИ** – повышение тонуса, сужение
- **МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ, МОЧЕТОЧНИКИ, МАТКА** – повышение тонуса гладкой мускулатуры
- **ЖЕЛЕЗЫ** – повышение секреции (потовые, слюнные, бронхиальные, желудочно-кишечные)
- **ЖКТ** – повышение тонуса гладкой мускулатуры, усиление перистальтики
- **КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ** – расширение (незначительное)
- **АД** – снижение (незначительное)

Показания к применению

- Глаукома (повышенное ВГД)
используются глазные капли или мази
- Атония желудочно-кишечного тракта,
желчевыводящих, мочевыводящих
путей, матки

Побочные эффекты

- Повышенная возбудимость, тремор, бессонница
- Нарушение зрения вдаль
- Снижение АВ-проводимости, брадикардия
- Бронхоспазм, бронхорея
- Повышенная потливость
- Гиперсаливация
- Спазм желудка, кишечника, желчевыводящих путей
- Спазмы мочевыводящих путей
- Усиление перистальтики кишечника, диарея
- Повышение тонуса матки

Противопоказания

- Эпилепсия
- Бессонница
- ЧСС < 60 ударов в мин, АВ-блокады
- Инфаркт миокарда с нарушением проводимости
- Бронхиальная астма
- Язвенная болезнь, гиперацидные формы гастрита
- Спазмы ЖКТ
- Желчекаменная болезнь
- Мочекаменная болезнь
- Любые острые воспалительные процессы в брюшной полости
- Беременность (могут провоцировать выкидыш)

М, Н - холиномиметики

- **АЦЕТИЛХОЛИН**
- **КАРБАХОЛИН**

АЦЕТИЛХОЛИН не применяется в клинической практике, т.к. он быстро гидролизуется ферментом ацетилхолинэстеразой и действует очень коротковременно (несколько минут). Вместе с тем *АЦЕТИЛХОЛИН* широко используется в **экспериментальной медицине** (биохимия, физиология, фармакология)

КАРБАХОЛИН- аналог ацетилхолина, который практически не разрушается ацетилхолинэстеразой и поэтому действует более продолжительно (в течение 1-1,5 ч). *КАРБАХОЛИН* выпускается в виде глазных капель и применяется при **глаукоме**

При одновременной стимуляции М и Н - холинорецепторов преобладающими являются эффекты со стороны М – холинорецепторов, при этом эффекты стимуляции Н-рецепторов не видны (маскированы).

Поэтому фармакологические эффекты ацетилхолина и карбахолина, а также их побочные реакции такие же, как у М-холиномиметиков

Антихолинэстеразные средства

Обратимого действия		Необратимого действия
Третичные амины	Четвертичные амины	
ГАЛАНТАМИН (нивалин) ФИЗОСТИГМИН (эзерин) РИВАСТИГМИН (экселон) ИПИДАКРИН (нейромидин) ТАКРИН (когнекс)	ПРОЗЕРИН ПИРИДОСТИГМИН (калимин) ОКСАЗИЛ ЭДРОФОНИЙ	ФОСФАКОЛ АРМИН ФОСЫ (фосфоро-органические соединения)

В зависимости от длительности связывания фермента ацетилхолинэстеразы выделяют препараты **обратимого действия** (несколько часов) и **необратимого действия** (несколько суток)

В основном в клинике используются препараты обратимого действия

Препараты необратимого действия высокотоксичны и применяются только местно в виде глазных капель для снижения ВГД при глаукоме

ФОСы, применяемые с немедицинскими целями (инсектициды, гербициды) представляют интерес с точки зрения лечения отравлений

- Препараты из группы **третичных аминов** хорошо всасываются из ЖКТ и **хорошо проникают через ГЭБ**, оказывая и периферические и центральные эффекты
- Препараты из группы **четвертичных аминов** хуже всасываются из ЖКТ и **плохо проникают через ГЭБ**, оказывая в основном периферические эффекты
- ФОСы не имеют аммониевой структуры, хорошо проникают через ГЭБ

Антихолинэстеразные средства
ингибируют фермент
ацетилхолинэстеразу, в результате чего
ацетилхолин меньше разрушается, что
приводит к значительному повышению
концентрации ацетилхолина в
синаптической щели, усилению и
удлинению его действия. Т.о. все
эффекты антихолинэстеразных средств
вызваны эндогенным ацетилхолином

Фармакологические эффекты

антихолинэстеразных средств такие же, как у М-холиномиметиков, а кроме того, **стимулирующее влияние на нервно-мышечную передачу**, в результате чего повышается тонус скелетных мышц. Этот эффект обусловлен Н-холиномиметическим действием ацетилхолина

Показания к применению

антихолинэстеразных средств такие же, как у М-холиномиметиков (глаукома, атония ЖКТ, желче и мочевыводящих путей, матки), а кроме того,

- Миастения
- Парезы, параличи после перенесенных инсультов, травм мозга, нейроинфекций, нейрохирургических вмешательств
- Для устранения эффектов антидеполяризующих миорелаксантов
- Болезнь Альцгеймера (*ТАКРИН*, *РИВАСТИГМИН*)
- При отравлениях М-холиноблокаторами, в качестве физиологических антагонистов

Побочные эффекты

антихолинэстеразных средств такие же, как у М-холиномиметиков, а кроме того, непроизвольные подёргивания мелких мышечных групп (лица, шеи, языка)

Противопоказания такие же, как у М-холиномиметиков

Передозировка антихолинэстеразных средств (наиболее опасны ФОСы)

Жизнеугрожающие симптомы:

- Резкая брадикардия вплоть до остановки сердца
- Бронхоспазм и бронхорея, нарушение функции внешнего дыхания
- Судороги

Специфические меры помощи:

- При передозировке препаратов обратимого действия используют физиологический антагонист – М-холиноблокатор *АТРОПИН*
- При передозировке препаратов необратимого действия (в том числе ФОС) применяют М-холиноблокатор *АТРОПИН* + химические антагонисты (антидоты) - реактиваторы холинэстеразы (*ДИПИРОКСИМ, ИЗОНИТРОЗИН*). Предпочтение отдают *ИЗОНИТРОЗИН*у, т.к. он хорошо проникают в ЦНС

Физиологический антагонист – вызывает противоположный физиологический эффект
Химический антагонист – вступает во взаимодействие с отравляющим веществом

H - холиномиметики

- ЦИТИЗИН (цититон)
- ЛОБЕЛИН

Действуют кратковременно (2-5 мин. при внутривенном введении), т.е. их действие носит «толчкообразный» характер

Фармакологические эффекты:

1. Стимуляция дыхания (учащение и углубление)
2. Сужение сосудов, повышение АД

Механизм стимуляции дыхания

При стимуляции Н-холинорецепторов синокаротидной зоны рефлекторно возбуждается дыхательный центр в продолговатом мозге

Механизм сужения сосудов и повышения АД

- Стимулируют Н-холинорецепторы хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, вызывая повышение выброса катехоламинов в кровь
- Стимулируют Н-холинорецепторы симпатических ганглиев, при этом усиливаются симпатические влияния на сосуды
- Стимулируют Н-холинорецепторы синокаротидной зоны, при этом рефлекторно возбуждается сосудодвигательный центр в продолговатом мозге

Показания к применению

- Угнетение дыхания или угроза его остановки **при сохранении рефлексов** (отравление СО, механическая асфиксия, утопление, повреждение электротоком, вдыхание раздражающих веществ)
- Шок, коллапс
- Входят в состав таблеток «Лобесил» (лобелин) и «Табекс» (цитизин), которые применяют для облегчения отвыкания от курения

При возможности выбора, предпочтение отдают ЦИТИЗИНУ, поскольку у ЛОБЕЛИНА есть нежелательная первичная фаза угнетения (урежение дыхания и снижение АД на несколько секунд) вследствие возбуждения центра блуждающего нерва в продолговатом мозге

Побочные эффекты

- Тошнота
- Рвота
- Брадикардия
- Повышение АД

Противопоказания

- Артериальная гипертензия
- Выраженный атеросклероз
- Отёк лёгких