

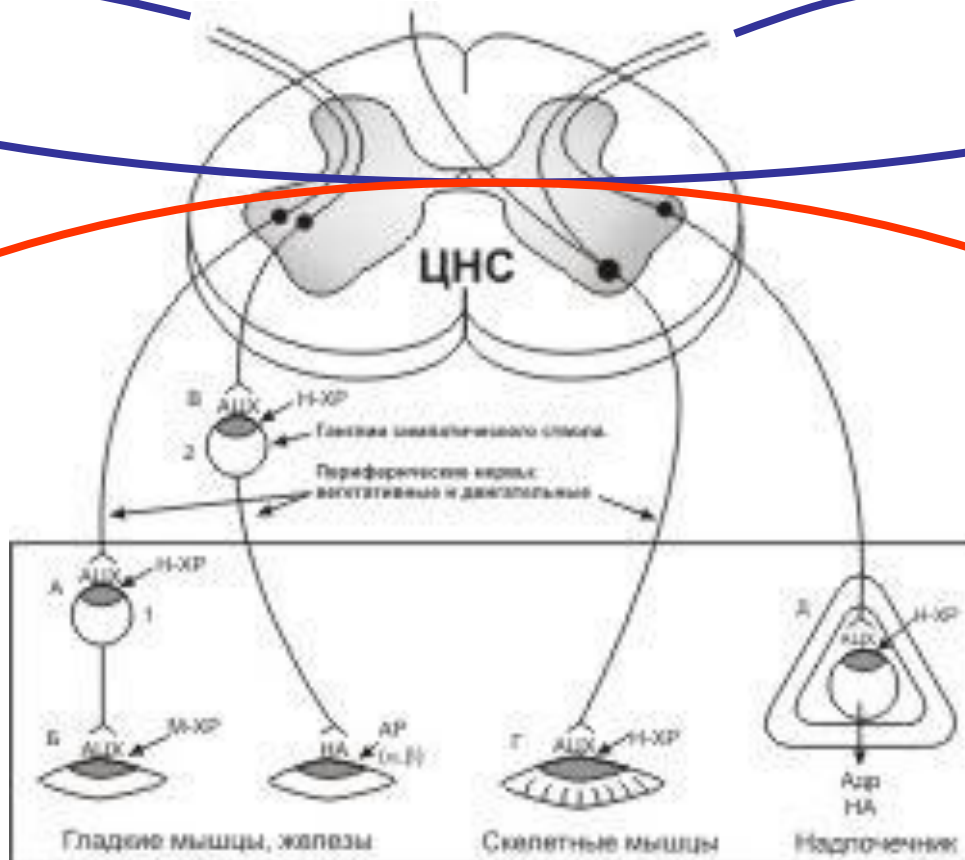
M-N - холинимиетики

2015

**Средства, активирующие
холинорецепторы и
ингибирующие
холинэстеразу**

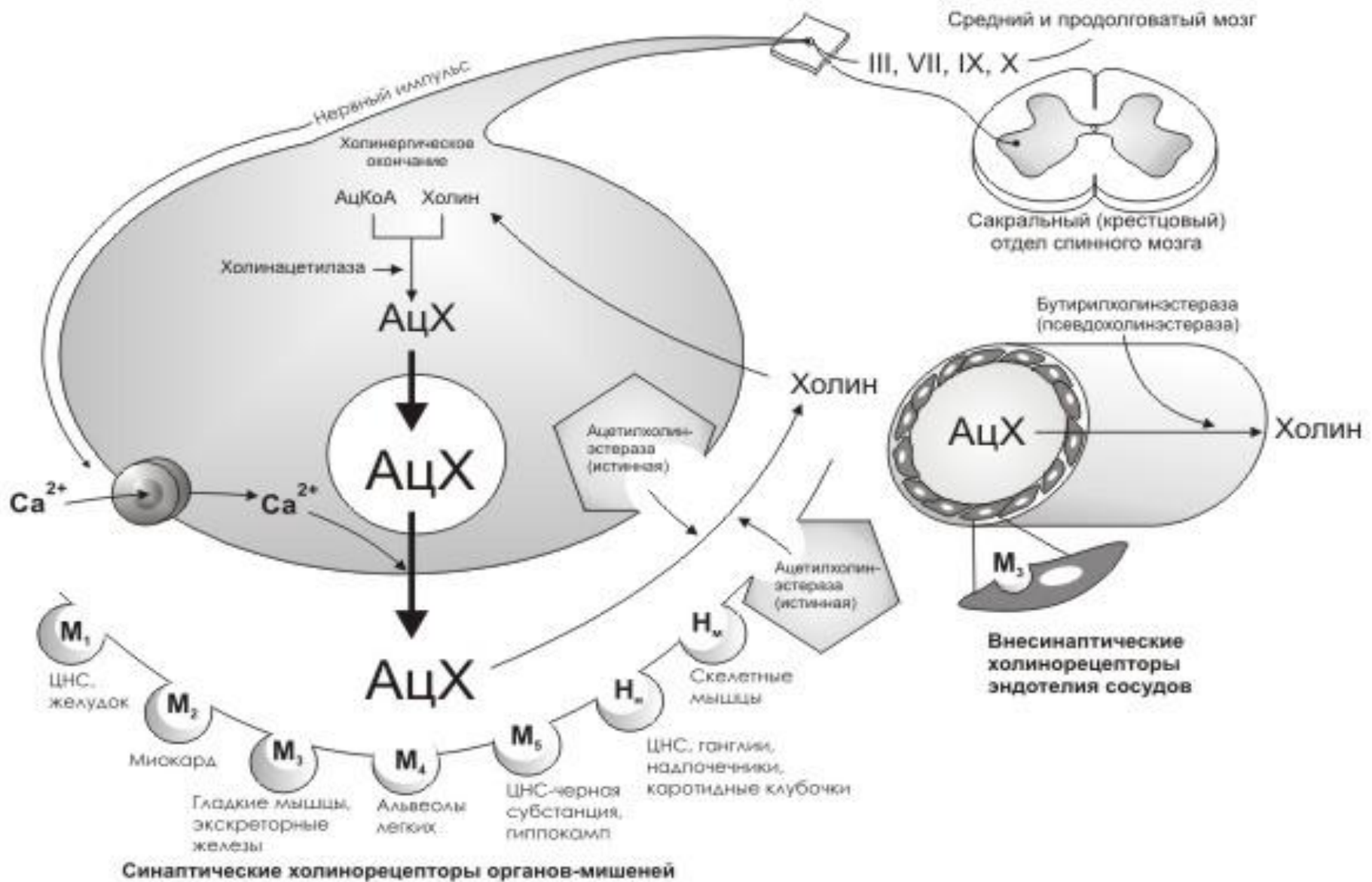
Периферическая нервная система

Афферентная (чувствительная) часть



Эфферентная (исполнительная) часть

Холинергический синапс



Ацетилхолин (АХ) образуется из холина и ацетилхоэнзима А в цитоплазме окончаний холинергических нервов.

Действие ацетилхолина очень кратковременно, он быстро разрушается (гидролизуется) ферментом ацетилхолинэстеразой (истинная ХЭ), находящейся в синапсе. В крови имеется бутирилхолинэстераза (ложная ХЭ), которая разрушает АХ с меньшей скоростью

Холинорецепторы, возбуждаемые ацетилхолином,

- обладают неодинаковой чувствительностью к некоторым фармакологическим средствам.
На этом основано выделение
- 1) мускариночувствительных и
- 2) никотиночувствительных холинорецепторов, то есть М- и N -холинорецепторов

M -холинорецепторы

- расположены в постсинаптической мембране клеток эффекторных органов у окончаний постганглионарных холинергических (парасимпатических) волокон, а также в ЦНС (кора, ретикулярная формация).

N -холинорецепторы

- находятся в постсинаптической мембране ганглионарных клеток у окончаний всех преганглионарных волокон (в симпатических и парасимпатических ганглиях), мозговом слое надпочечников, синокаротидной зоне, концевых пластинках скелетных мышц и ЦНС

-
- Чувствительность к фармакологическим веществам разных N-холинорецепторов неодинакова,
- что позволяет выделять
N-холинорецепторы ганглиев и
N-холинорецепторы скелетных мышц.

Эффекты стимуляции холинорецепторов

Тип холинорецептора	Локализация рецепторов	Эффекты, вызываемые стимуляцией холинорецепторов
М-холинорецепторы		
M1	ЦНС Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	Выделение гистамина, который стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка
M2	Сердце	Уменьшение частоты сердечных сокращений; угнетение атриовентрикулярной проводимости; снижение сократительной активности предсердий
	Пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон	Снижение высвобождения ацетилхолина
M3 (иннервируемые)	Круговая мышца радужной оболочки; Цилиарная (ресничная) мышца глаза;	Сокращение, сужение зрачков; сокращение, спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнюю точку видения)
	Гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, матки; Экзокринные железы (бронхиальные железы, железы желудка, кишечника, слюнные, слёзные, носоглоточные и потовые железы)	Повышение тонуса (за исключением сфинктеров) и усиление моторики желудка, кишечника и мочевого пузыря; Повышение секреции
M3 (неиннервируемые)	Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладких мышц сосудов
Н-холинорецепторы		
Nм	Скелетные мышцы	Сокращение
Nн	Вегетативные ганглии; энтерохромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников; каротидные клубочки	Возбуждение ганглионарных нейронов; секреция адреналина и норадреналина рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров

Эффекты стимуляции холинорецепторов

1. Сужение зрачков (миоз) - сокращение круговой мышцы радужки глаза;
2. Спазм аккомодации (зрение устанавливается на ближнюю точку видения) - сокращение цилиарной (ресничной) мышцы глаза;
3. Уменьшение частоты сокращений сердца;
4. Повышение тонуса бронхов;
5. Повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, мочевого пузыря, миометрия;
6. Увеличение секреции потовых, слёзных, бронхиальных и пищеварительных желёз (слюнных желёз, желёз ЖКТ).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА

- Взаимодействуя с холинорецепторами и изменяя их конформацию, ацетилхолин изменяет проницаемость постсинаптической мембраны. При возбуждающем эффекте ацетилхолина ионы Na проникают внутрь клетки, приводя к деполяризации постсинаптической мембраны. (вторичный мессенджер - циклический гуанозинмонофосфат - цГМФ).

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

- I. M-N-холиномиметические средства прямого типа действия
 - ацетилхолин, карбахолин
- II. M-N -холиномиметические средства непрямого типа действия (антихолинэстеразные средства, ингибиторы холинэстеразы
 - а) обратимого действия
 - прозерин, физостигмин
 - б) необратимого действия
 - армин
 - инсектициды (хлорофос, карбофос, дихлофос)
 - боевые отравляющие вещества (зарин)

Ацетилхолин

- Используют экспериментальной физиологии и фармакологии.
- В качестве лекарственного средства практически не применяют, так как при в/в введении действует очень коротковременно (минуты).
- При приеме внутрь гидролизуется.

Карбахолин

- Устойчив к действию ацетилхолинэстеразы, его эффект продолжается до полутора часов. Способствует высвобождению ацетилхолина из окончаний
- Иногда используется в глазной практике

Ингибиторы холинэстеразы M-N -холиномиметики непрямого типа действия

- оказывают своё действие, ингибируя ацетилхолинэстеразу. Вследствие этого ацетилхолин накапливается в области холинорецепторов и проявляет более длительное действие. Данные средства могут обладать также некоторым прямым возбуждающим действием на M-N-холинорецепторы

Классификация антихолинэстеразных средств

- 1) АХЭ средства обратимого действия. Их действие длится 2-10 часов. К ним относятся физостигмин, галантамин, прозерин (неостигмин)

Proserinum ампулы по 1 мл 0,05% р-ра в/в, п/к, в/м

Порошки, таблетки 0,015 внутрь

Глазные капли 0,5% раствор

Классификация антихолинэстеразных средств

- 2) АХЭ средства необратимого типа действия. Они связываются с ацетилхолинэстеразой на много дней, даже месяцев. Постепенно, примерно через 2 недели активность фермента может восстанавливаться.

Эффекты воздействия АХЭ средств на органы, имеющие М-холинорецепторы

- Практический интерес представляет влияние АХЭ средств как природных, так и синтетических на некоторые функции:
 - 1) глаза;
 - 2) тонус и моторику ЖКТ;
 - 3) нервно-мышечную передачу;
 - 4) мочевого пузыря;
 - 5) ЦНС.

Эффекты воздействия АХЭ средств на органы, имеющие М-холинорецепторы

- а) вызывают сужение зрачка (миоз - от греческого - *myosis* - закрывание),
- б) снижают внутриглазное давление,
- в) вызывают спазм аккомодации Вызывают сокращение ресничной мышцы, что расслабляет Циннову связку и, соответственно, увеличивает кривизну хрусталика. Хрусталик становится более выпуклым, а глаз устанавливается на ближнюю точку видения (вдаль плохо видит).

Эффекты воздействия АХЭ средств на органы, имеющие М-холинорецепторы

- Оказывают стимулирующее влияние на тонус и двигательную активность (перистальтику) ЖКТ, за счет чего улучшается продвижение содержимого,
- повышают тонус бронхов (вызывает бронхоспазм), а также тонус и сократительную активность мочеточников.
- усиливают секреторную активность желез внешней секреции (слюнных, бронхиальных, кишечника, потовых)

Эффекты воздействия АХЭ средств на органы, имеющие М-холинорецепторы

- **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА**
Ингибиторы холинэстеразы обычно снижают частоту сокращений сердца и обладает тенденцией к снижению АД

Применение АХЭ средств в клинике

- Тонизирующее влияние прозерина на гладкую мускулатуру используется для устранения послеоперационных атоний кишечника и мочевого пузыря.

НИКОТИНОПОДОБНЫЕ ЭФФЕКТЫ

АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ (прозерина)

- проявляются в облегчении:
- 1) нервно-мышечной передачи
- **прозерин** вызывает значительное повышение силы сокращения скелетных мышц. Показан при миастении, при параличах и парезах.
- Эффективен при передозировке миорелаксантов (мышечная слабость, угнетение дыхания) антидеполяризующего действия
- 2) передачи возбуждения в вегетативных ганглиях. Он показан при отравлениях ганглиоблокаторами.

Побочные эффекты ингибиторов

- эффект однократно введенной дозы прозерина проявляется через 10 минут и продолжается до 3-4 часов. При передозировке или повышенной чувствительности могут быть такие нежелательные реакции как усиление тонуса кишечника (вплоть до поноса), брадикардия, бронхоспазм (особенно у лиц, склонных к этому).

**АХЭ средства "необратимого"
типа действия**

АРМИН токсичный препарат

**используется только местно
в офтальмологической
практике при глаукоме**

ФОС

- Значительный интерес представляют для врача другие ФОС, такие как инсектициды. Фармакологические эффекты органических соединений фосфора обусловлены накоплением эндогенного (общего) ацетилхолина в тканях вследствие стойкого ингибирования ацетилхолинэстеразы. Острые отравления ФОС требуют неотложной помощи.

ПРИЗНАКИ ОТРАВЛЕНИЯ АХЭ ВЕЩЕСТВАМИ

- Состояние больного обычно тяжелое. Отмечаются эффекты мускаринового и никотинового типа. Прежде всего у больного обнаруживается:
 - 1) спазм зрачка (миоз);
 - 2) сильнейший спазм ЖКТ (тенезмы, боли в животе, диарея, рвота, тошнота);
 - 3) тяжелый спазм бронхов, удушье;
 - 4) гиперсекреция всех желез (слюноотечение, отек легких - булькание, хрипы, чувство стеснения за грудиной, одышка);
 - 5) кожа мокрая, холодная, липкая.
- Все перечисленные эффекты связаны с возбуждением М-холинорецепторов (мускариновые эффекты) и соответствуют клинике при отравлении грибами (мухоморами), содержащими мускарин.
- Со стороны сердца может отмечаться как тахикардия, так и (чаще) брадикардия.

ПРИЗНАКИ ОТРАВЛЕНИЯ АХЭ ВЕЩЕСТВАМИ

- Никотиновые эффекты проявляются судорогами, подергиваниями мышечных волокон, сокращениями отдельных групп мышц, общей слабостью и параличом вследствие деполяризации

Лечение отравлений ФОС

- Прежде всего, следует **удалить** ФОС с места введения. С кожных покровов и слизистых ФОС следует смыть 3-5% раствором НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА или просто водою с мылом.
- При попадании веществ внутрь, необходимо промывание желудка
- Если ФОС попало в кровь, ускоряют его выведение с мочой (форсированный диурез). ГЕМОСОРБЦИЯ (искусственная почка)

Лечение отравлений ФОС

- Важнейшим компонентом лечения острых отравлений ФОС является медикаментозная терапия. При отравлении ФОС наблюдается перевозбуждение М-холинорецепторов, поэтому показано использование высоких доз антагонистов – М-холиноблокаторов

Лечение отравлений ФОС

- Необходимо использование и препаратов, блокирующих N-холинорецепторы

Лечение отравлений ФОС

- **Специфические противоядия** - реактиваторы ацетилхолинэстеразы. К последним относят ряд соединений, содержащих в молекуле ОКСИМНУЮ группу (-NOH).
- **ДИПИРОКСИМ** взаимодействует с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, высвобождая фермент.
- ***Dipiroximum*** Ампулы по 1 мл 15% раствора п/к, вв, в/м
- Действие реактиваторов холинэстеразы развивается недостаточно быстро, поэтому наиболее целесообразно применение реактиваторов АХЭ совместно с М-холиноблокаторами.