



# Холинергические средства

Лекция №5

**М-холиномиметики**

Пилокарпин, ацеклидин

## **Механизм действия**

- Стимулируя эффекторные органы, получающие холинергическую иннервацию, М-холиномиметики вызывают эффекты, подобные тем, которые наблюдаются при раздражении вегетативных холинергических нервов.

- ПИЛОКАРПИН, являясь очень сильным и токсичным препаратом, применяется только в глазной практике при глаукоме. Кроме того, пилокарпин применяют при тромбозе сосудов сетчатки. Используют местно, в виде глазных капель (1-2% р-р) и глазной мази (1 и 2%) и в виде глазных пленок. Пилокарпин суживает зрачок (от 3 до 24 часов) и снижает внутриглазное давление, вызывает спазм аккомодации.
- Особенно сильно повышает пилокарпин секрецию желез
- Основное отличие от АХЭ средств заключается в том, что пилокарпин оказывает прямое действие на М-холинорецепторы мышц глаза, а АХЭ средства опосредованное.
- АЦЕКЛИДИН (Aceclidinum) - синтетический М-холиномиметик прямого действия. Менее токсичен. Применяют для местного и резорбтивного действия.
- Назначают ацеклидин при глаукоме (немного раздражает конъюнктиву), а также при атонии ЖКТ (в послеоперационном периоде), мочевого пузыря и матки.
- При парентеральном введении могут быть побочные эффекты: понос, потливость, слюнотечение. Противопоказания: бронхиальная астма, беременность, атеросклероз.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ, АТРОПИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА)

- **Механизм действия:** М-холиноблокаторы блокируют периферические М-холинорецепторы, находящиеся на мембране эффекторных клеток у окончаний постганглионарных холинергических волокон. Конкурируя с ацетилхолином, они препятствуют взаимодействию с ними медиатора. то есть блокируют ПАРАСИМПАТИЧЕСКУЮ, холинергическую иннервацию. Блокируя преимущественно мускариновые эффекты ацетилхолина, действие атропина на вегетативные ганглии и на нервно-мышечные синапсы не распространяется. Большинство атропиноподобных средств блокирует М-холинорецепторы в ЦНС.

- М-холиноблокатором с высокой избирательностью действия является АТРОПИН (Atropini sulfas; таблетки 0, 0005; ампулы 0, 1% - 1 мл; 1% глазная мазь). АТРОПИН - алкалоид, содержащийся в растениях семейства пасленовых. Атропин и близкие ему алкалоиды содержатся в ряде растений: красавке (*Atropa belladonna*); белене (*Hyoscyamus niger*); дурмане (*Datura stramonium*).

# ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АТРОПИНА

- **Действие на тонус мышц глаза, особенно при местном введении:**
- а) вследствие блока М-холинорецепторов круговой мышцы радужки, - мидриаз. Местное применение 1% раствора атропина вызывает максимальный мидриатический эффект в течение 30-40 минут, а полное восстановление функции происходит в среднем через 3-4 дня (иногда до 7-10 дней).
- б) утрачивает тонус цилиарная мышца, она уплощается, что сопровождается натяжением цинновой связки, поддерживающей хрусталик. В результате хрусталик также уплощается, а фокусное расстояние такой линзы удлиняется. Хрусталик устанавливает зрение на дальнюю точку видения, поэтому близлежащие предметы больным четко не воспринимаются. Это состояние получило название ПАРАЛИЧА АККОМОДАЦИИ или ЦИКЛОПЛЕГИИ. Паралич аккомодации наступает через 1-3 часа и длится до 8-12 дней (примерно 7 дней);
- в) расслабление цилиарной мышцы и смещение хрусталика в переднюю камеру глаза сопровождается нарушением оттока внутриглазной жидкости из передней камеры. В связи с этим атропин или не изменяет внутриглазного давления у здоровых лиц, или же у лиц с неглубокой передней камерой и у больных узкоугольной глаукомой оно может даже повыситься, то есть привести к обострению приступа глаукомы.

- **ВЛИЯНИЕ АТРОПИНА НА ОРГАНЫ С ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРОЙ:** Снижает тонус и двигательную активность (перистальтику) всех отделов ЖКТ; уменьшает перистальтику мочеточников и дна мочевого пузыря; расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и бронхиол.  
Спазмолитическое действие атропина особенно выражено на фоне предшествующего спазма.
- **ВЛИЯНИЕ АТРОПИНА НА ЖЕЛЕЗЫ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ.** Резко ослабляет секрецию всех желез внешней секреции, за исключением молочных. При этом атропин блокирует секрецию жидкой водянистой слюны, вызываемую стимуляцией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, возникает сухость во рту. Снижается слезоотделение. Снижает объем и общую кислотность желудочного сока. Снижает секреторную функцию желез в полостях носа, рта, глотки и бронхах. Даже в малых дозах ингибирует секрецию потовых желез.
- **ВЛИЯНИЕ АТРОПИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ.** Выводя сердце из под контроля *n. vagus*, вызывает **ТАХИКАРДИЮ**. Способствует облегчению проведения импульса в проводящей системе сердца, в частности в АВ-узле и по предсердно-желудочковому пучку в целом. Эти эффекты мало выражены у лиц пожилого возраста, так как у них снижен тонус *n. vagus*.
- **6. ВЛИЯНИЕ АТРОПИНА НА ЦНС.** В терапевтических дозах атропин не оказывает влияния на ЦНС. В токсических же дозах атропин резко возбуждает нейроны коры головного мозга, вызывая двигательное и речевое возбуждение, достигающее до мании, делирия и галлюцинации.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АТРОПИНА

- 1) Мидриаз необходим при исследовании глазного дна и при лечении больных с иритами, иридоциклитами и кератитами. В последнем случае атропин используют как средство иммобилизации, способствующее функциональному покою глаза.
- 2) Для определения истинной преломляющей способности хрусталика при подборе очков.
- 3) Атропин является средством выбора, если необходимо получить максимальную циклоплегию (паралич аккомодации), например, при коррекции аккомодационного косоглазие.
- 4) Как средство скорой помощи при: кишечных, почечных, печеночных коликах.
- 5) При спазмах бронхов.
- 6) В комплексной терапии больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (уменьшает тонус и секрецию желез). Используется только в комплексе терапевтических мероприятий, так как секрецию снижает лишь в больших дозах.
- 7) Как средство премедикации в анестезиологической практике для подавления секреции слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез и предупреждения отрицательных рефлексов на сердце, в том числе возможности его рефлекторной остановки.
- 8) В кардиологии при некоторых формах аритмий сердца (например, атриовентрикулярном блоке вагусного происхождения, то есть при брадикардиях и сердечных блокадах).
- 9) Как средство скорой помощи при отравлениях:
  - а) АХЭ средствами (ФОС)
  - б) М-холиномиметиками (мускарином).

## Другие М-холиноблокаторы

- **СКОПОЛАМИН** (гиосцин) *Scopolominum hydrobromidum*. Содержится в растении мандрагоре (*Scopolia carniolica*) и в тех же растениях, в которых имеется атропин (красавке, белене, дурмане). Структурно близок к атропину. Существенное отличие от атропина одно: в терапевтических дозах скополамин вызывает легкое успокоение, угнетение ЦНС, потливость и сон. Действует угнетающе на экстрапирамидную систему и передачу возбуждения с пирамидных путей на мотонейроны мозга. Используется для премедикации, иногда в психиатрической практике в качестве успокаивающего, а в неврологии - для коррекции паркинсонизма, также как противорвотное и успокаивающее средство при морской и воздушной болезнях (таблетки "Аэрон" представляют собой сочетание скополамина и гиосциамина).
- **ПЛАТИФИЛЛИН** (*Platyphyllini hydrotartras*): - алкалоид, получаемый из растительного сырья (крестовник ромболистный) Вызывая схожие фармакологические эффекты, но послабее атропина. Оказывает умеренное ганглиоблокирующее действие, а также прямой миотропный спазмолитический эффект, а также на сосудодвигательные центры. Оказывает успокаивающий эффект на ЦНС. Применяют при спазмах ЖКТ, желчных протоков, желчного пузыря, мочеточников, при повышенном тоне мозговых и коронарных сосудов, а также для купирования бронхиальной астмы. В глазной практике препарат используют для расширения зрачка (действует короче атропина, не влияет на аккомодацию).
- **ГОМАТРОПИН** (*Homatropinum*): вызывает расширение зрачка и паралич аккомодации. Офтальмологические эффекты, вызываемые гоматропином, длятся всего 15-24 часа, что гораздо удобнее для больного по сравнению с ситуацией, когда используется атропин. Противопоказан при глаукоме. Используется только в глазной практике.
- **МЕТАЦИН** - активный М-холиноблокатор (*Methacinum*): в таблетках- 0, 002; в ампулах 0, 1% - 1 мл. Плохо проникает через ГЭБ, все его эффекты обусловлены периферическим М-холиноблокирующим действием. Более выраженное бронхолитическое действие, отсутствие влияния на ЦНС. Сильнее, чем атропин, подавляет секрецию слюнных и бронхиальных желез, меньше вызывает тахикардию.
- **Гастроцепин (пирензепин)**, является специфический ингибитор М1-холинорецепторов желудка. Клинически это проявляется интенсивным угнетением секреции желудочного сока. Благодаря выраженному угнетению секреции желудочного сока гастроцепин вызывает стойкое и быстрое обезбоживание. Используют при язве желудка и 12 -перстной кишки, гастритах, дуоденитах. Оказывает значительно меньше количество побочных эффектов и практически не действует на сердце в ЦНС не проникает.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТРОПИНА И ЕГО ПРЕПАРАТОВ.** Сухость во рту, затруднение глотания, атония кишечника (запоры), нечеткость зрительных восприятий, тахикардия. Местное применение атропина может вызвать аллергические реакции (дерматит, конъюнктивит, отек век). Атропин противопоказан при глаукоме.

- **ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОМ, АТРОПИНОПОДОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И РАСТЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ АТРОПИН.**
- При легком отравлении развиваются следующие клинические признаки:
  - 1) расширение зрачков (мидриаз), фотофобия;
  - 2) сухость кожных и слизистых покровов. Однако вследствие снижения потоотделения кожные покровы горячие, красные, отмечается повышение температуры тела, резкая гиперемия лица (лицо "пышет жаром");
  - 3) сухость слизистых;
  - 4) сильнейшая тахикардия;
  - 5) атония кишечника.
- При тяжелом отравлении на фоне всех указанных симптомов на первый план выступает **ПСИХОМОТОРНОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ**, то есть возбуждение и психическое, и двигательное. Отсюда известное выражение: "белены объелся". Нарушается моторная координация, речь смазана, сознание спутано, отмечаются галлюцинации. Развиваются явления атропинового психоза, требующие вмешательства психиатра. В последующем может наступить угнетение сосудодвигательного центра с резким расширением капилляров. Развивается коллапс, кома и паралич дыхания.

## МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АТРОПИНОМ

- До промывания следует ввести небольшую дозу (0,3-0,4 мл) сибазона (реланиума) для борьбы с психозом, психомоторным возбуждением. Доза сибазона не должна быть большой, так как у больного может развиться паралич жизненно важных центров. В данной ситуации нельзя вводить аминазин, так как он обладает собственным мускариноподобным влиянием.
- **Холиномиметики** в качестве антидотов. Физостигмин (в/в, медленно, 1-4 мг) Чаще используют **АХЭ средства**, например прозерин (2-5 мг, п/к). Лекарственные средства вводят с интервалом 1-2 часа до тех пор, пока не появятся признаки устранения блокады мускариновых рецепторов. Применение физостигмина предпочтительнее потому, что он хорошо проникает через ГЭБ в ЦНС, снижая центральные механизмы атропинового психоза.
- Для облегчения состояния фотофобии больного помещают в затемненную комнату, делают протирания прохладной водой.
- Необходим тщательный уход. Часто требуется искусственное дыхание.

**Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ ИЛИ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ НИКОТИНЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ:** никотин, лобелин и цитизин (цититон).

- Все Н -холиномиметики возбуждают Н-холинорецепторы только в первой фазе своего действия, а во второй фазе возбуждение сменяется угнетающим эффектом. Другими словами, Н-холиномиметики обладают двухфазным действием на Н-холинорецепторы: в первой фазе никотин выступает как Н-холиномиметик, во второй - как Н-холиноблокатор.
- **Цититон** (Cytitonum амп. пор 1 мл), представляющий 0, 15% раствор цитизина, который является алкалоидом растений раkitника (*Cytisus laburnum*) и термопсиса (*Termopsis lanceolata*). Цититон более или менее избирательно возбуждает Н-холинорецепторы каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников, не действуя на остальные Н-холинорецепторы. Рефлекторно возбуждается дыхательный центр, повышается уровень АД.. При введении цититона, как средства, рефлекторно возбуждающего центр дыхания, через 3-5 минут возникает возбуждение дыхания и подъем АД на 10-20 мм рт. ст., в течение 15-20 минут.
- **Лобелин** (*Lobelinii hydrochloridum*: амп. 1% по 1 мл). Действие слабее цититона.

## *Показания к применению*

- Препараты действуют рефлекторно, толчкообразно, кратковременно.
- Применяются для возбуждения дыхательного центра при сохраненной рефлекторной возбудимости (до комы) дыхательного центра.
- Используется в настоящее время по одному показанию: при отравлениях угарным газом (СО).
- Кроме того, оба алкалоида используют в качестве основных компонентов препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака (цитизин в таблетках "Табекс", лобелин - в таблетах "Лобесил").

## Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ ИЛИ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ НИКОТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

- 1) ганглиоблокирующие средства или ганглиоблокаторы;
  - 2) блокаторы нервно-мышечных синапсов или миорелаксанты.
- **ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ:** Бензогексоний, пентамин, пирилен, гигроний, пахикарпин и др. Ганглиоблокаторы блокируют Н-холинорецепторы симпатических и парасимпатических ганглиев, а также мозгового слоя надпочечников и каротидного клубочка.
  - **Механизм действия:** ганглиоблокаторы, относятся к *антидеполяризирующим веществам*. Они блокируют Н-холинорецепторы, препятствуя деполяризирующему действию ацетилхолина.
  - **Фармакологические эффекты:** 1) нарушение передачи импульсов в *парасимпатических ганглиях* проявляется угнетением секреции слюнных желез, желез желудка, торможением моторики пищеварительного тракта.
  - 2) в результате угнетения *симпатических ганглиев* расширяются кровеносные сосуды (артериальные и венозные), снижается артериальное и венозное давление. Расширение сосудов ведет к улучшению кровообращения в соответствующих областях, регионах, тканях.

## Показания к применению ганглиоблокаторов:

- 1) при спазмах периферических сосудов (например, при облитерирующем эндартериите);
- 2) при самых тяжелых формах гипертонической болезни (гипертонический криз) с левожелудочковой недостаточностью;
- 3) в реанимации - при остром отеке легких, мозга;
- 4) для управляемой гипотензии (гипотонии) используют ганглиоблокаторы кратковременного действия (арфонад, гиргоний), эффект которых длится 10-15 минут. Это необходимо при выполнении операций на сердце, на крупных сосудах, на щитовидной железе, при мастэктомии (операция на молочной железе).
- Кроме того, эти препараты применяют при острой гипертонической энцефалопатии, расслаивающейся аневризме аорты, ретинопатии.
- **ОСНОВНОЙ НЕДОСТАТОК - *отсутствие избирательности действия***

## ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

- ***ортостатический коллапс.*** Для предупреждения развития этого состояния больному после приема ганглиоблокаторов рекомендуется находиться 2 часа в постели.
- ***запор (обстипация)***
- ***мидриаз, задержка мочи и др.***
- ***К ганглиоблокаторам быстро развивается толерантность.***
- ***падение АД*** (до 0 при тяжелом отравлении),
- при очень тяжелом отравлении может развиваться ***скелетная атония.***

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ (КУРАРЕПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА ИЛИ МИОРЕЛКСАНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ)

- Основным эффектом является расслабление скелетных мышц в результате блокирующего влияния веществ на нервно-мышечную передачу.
- ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ все миорелаксанты относятся или к четвертичным (**диоксоний, тубокурарин, панкуроний, дитилин**) аммониевым соединениям (хуже всасываются), или представляют третичные амины (плохо проникают ГЭБ): **пахикарпин, пирилен, мелликтин, кандельфин** и др.).

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ

- Миорелаксанты угнетают нервно-мышечную передачу на уровне постсинаптической мембраны, взаимодействуя с холинорецепторами концевых пластинок.
- Нервно-мышечный блок, вызываемый разными миорелаксантами, имеет не одинаковый генез. На этом основана классификация курареподобных средств. Исходя из механизма действия среди миорелаксантов выделяют 3 группы препаратов:
  - 1) **антидеполяризующие** (недеполяризующие) средства блокируют Н-холинорецепторы и препятствуют деполяризации мембран: тубокурарин, анатруксоний, панкуроний, мелликтин, диплацин;
  - 2) **деполяризующие средства** (дитилин) - возбуждают Н-холинорецепторы и вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны, оказывая тем самым стойкий миопаралитический эффект (если ацетилхолин действует 0,001-0,002 сек., то дитилин - 5-7 минут).
  - 3) **средства смешанного типа** - диоксоний. В настоящее время много новых синтетических средств смешанного типа.
- Выделяют миорелаксанты **КОРОТКОГО** действия (5-10 минут)- дитилин; **СРЕДНЕЙ** продолжительности (20-50 минут) - тубокурарин, панкуроний, анатруксоний и **ДЛИТЕЛЬНОГО** действия (60 минут и более) - анатруксоний, пилекуроний и др. в больших дозах.

## Антидоты

- Для антидеполяризующих конкурентных средств активными антагонистами являются АХЭ средства (прозерин, галантамин, пиридостигмин, эдрофоний).
- Кроме того, сейчас разработаны средства, способствующие освобождению ацетилхолина из окончаний двигательных нервов (пимадин).
- При передозировке деполяризующих средств (дитилин) АХЭ средства неэффективны .  
Прежде всего, используют введение свежей цитратной крови, содержащей холинэстеразу плазмы, гидролизующей дитилин

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МИОРЕЛАКСАНТОВ.**

- Основное назначение миорелаксантов - это расслабление скелетной мускулатуры при обширных операциях и проведении разнообразных хирургических вмешательств.

Расслабление скелетных мышц значительно облегчает:

- 1) проведение многих операций на органах брюшной и грудной полостей, а также на конечностях. Используют препараты с продолжительным действием;
- 2) миорелаксанты используют при интубации трахеи, бронхоскопии, вправлений вывихов и репозиции костных отломков. В этом случае используют препараты короткого действия (дитилин);
- 3) используются при лечении больных столбняком, при эпилептическом статусе, при электросудорожной терапии (используют d-тубокурарин для диагностики миастении);
- 4) третичные амины (мелликтин, кодельфин - алкалоиды живокости), используют при некоторых заболеваниях ЦНС для снижения повышенного тонуса скелетных мышц (per os).

## **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИОРЕЛАКСАНТОВ.**

- 1) Артериальное давление может снижаться (тубокурарин, анатруксоний) и повышаться (дитилин).
- 2) Для некоторых средств (анатруксоний, панкуроний) отмечено выраженное Н-холиноблокирующее (ваголитическое) действие в отношении сердца, что приводит к тахикардии.
- Деполяризующие (дитилин) миорелаксанты в процессе деполяризации постсинаптической мембраны вызывают выход ионов калия из скелетных мышц и содержание его в плазме крови увеличивается. Этому способствуют микротравмы мышц.
- Гиперкалиемия, вызывает аритмии сердца. Способствуя выходу гистамина
- Ттубокурарин повышает тонус мышц бронхов (бронхоспазм)
- Дитилин повышает внутриглазное давление и внутрижелудочковое давление.
- При использовании деполяризующих миорелаксантов (дитилин) характерны мышечные боли.
- При использовании антидеполяризующих средств следует помнить об их кумуляции при повторном введении

- 
- **Спасибо за внимание**