

*Лекарственные средства,
влияющие на эфферентную иннервацию.
Вегетотропные средства.
М-холинотропные, МН-холинотропные,
М-холиноблокаторы.*

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

ЦНС

Периферическую НС

Афферентную иннервацию

Эфферентную иннервацию
(вегетотропные средства)

Уменьшающие чувствительность нервных окончаний:
МА, вяжущие,
Обволакивающие,
адсорбирующие.

Стимулирующие чувствительность нервных окончаний:
раздражающие,
горечи, желчегонные,
слабительные,
отхаркивающие
рефлекторного
действия

Историческая справка

- **1901-1904 гг. Джон Ленгли высказал идею о постсинаптических рецепторах, участвующих в эффектах адреналина, никотина, кураре. Описал места выхода вегетативных нервов из ЦНС, разделил нервы на симпатические и парасимпатические.**
- **1904 г. Томас Эллиот открыл, что гормон надпочечников адреналин вызывает эффекты аналогичные раздражению симпатических нервов, предсказал, что медиатором СНС является адреналиноподобное вещество.**
- **1921 г. Леве доказал медиаторный механизм передачи нервных импульсов, определил медиатор блуждающего нерва – ацетилхолин (АХ).**
- **1933-1936 гг. Дж. Гэддам, Г. Чанг доказали медиаторную роль АХ в различных парасимпатических нервах.**
- **1910-1936 гг. Генри Дейл открыл мускарино- и никотиноподобное влияние АХ, объяснил короткое действие АХ гидролизом.**
- **Бернард КАТЦ открыл механизм выделения АХ в нервно-мышечных синапсах.**

ЗНАЧЕНИЕ И СТРОЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

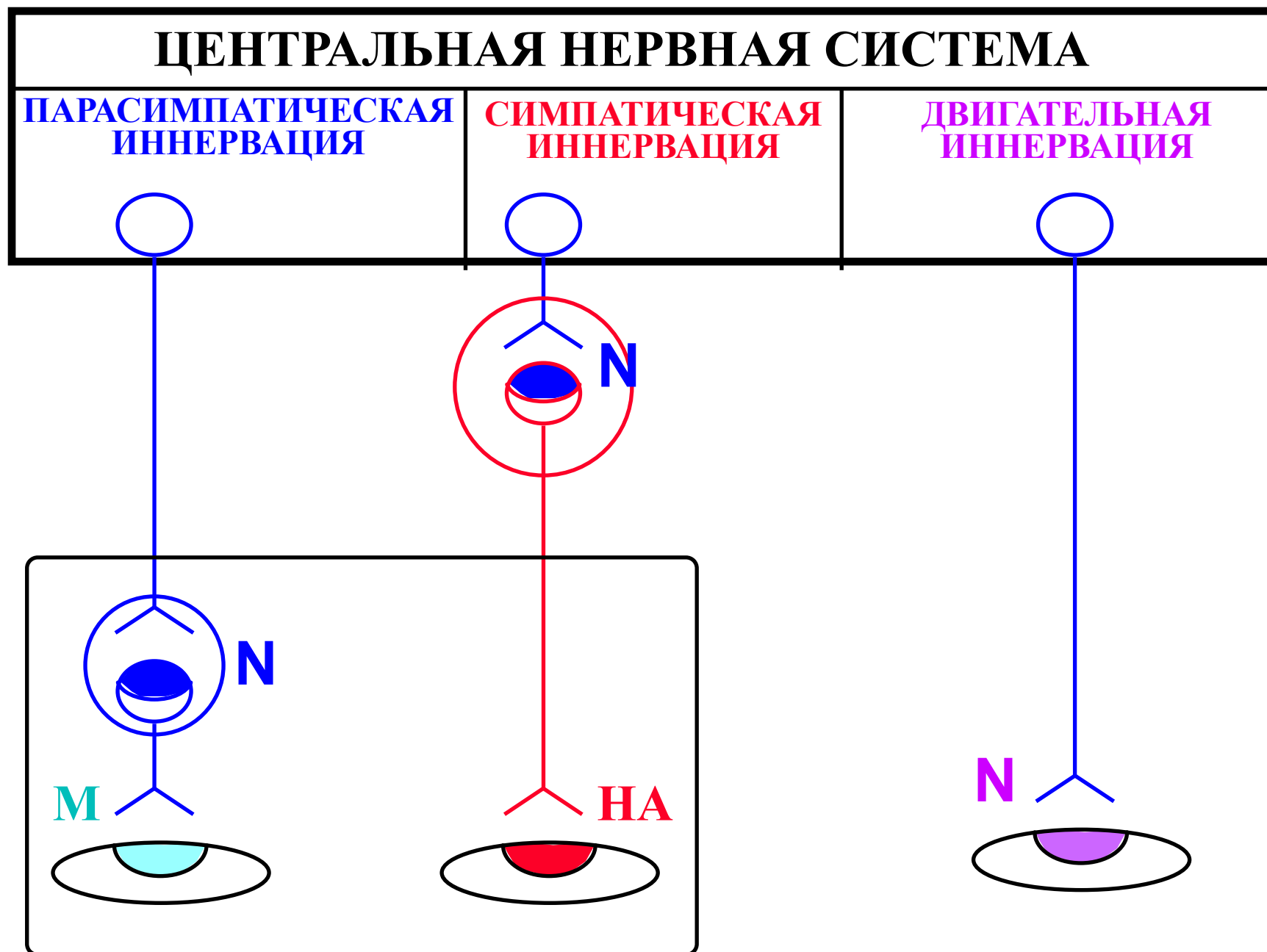
Вегетативная иннервация включает

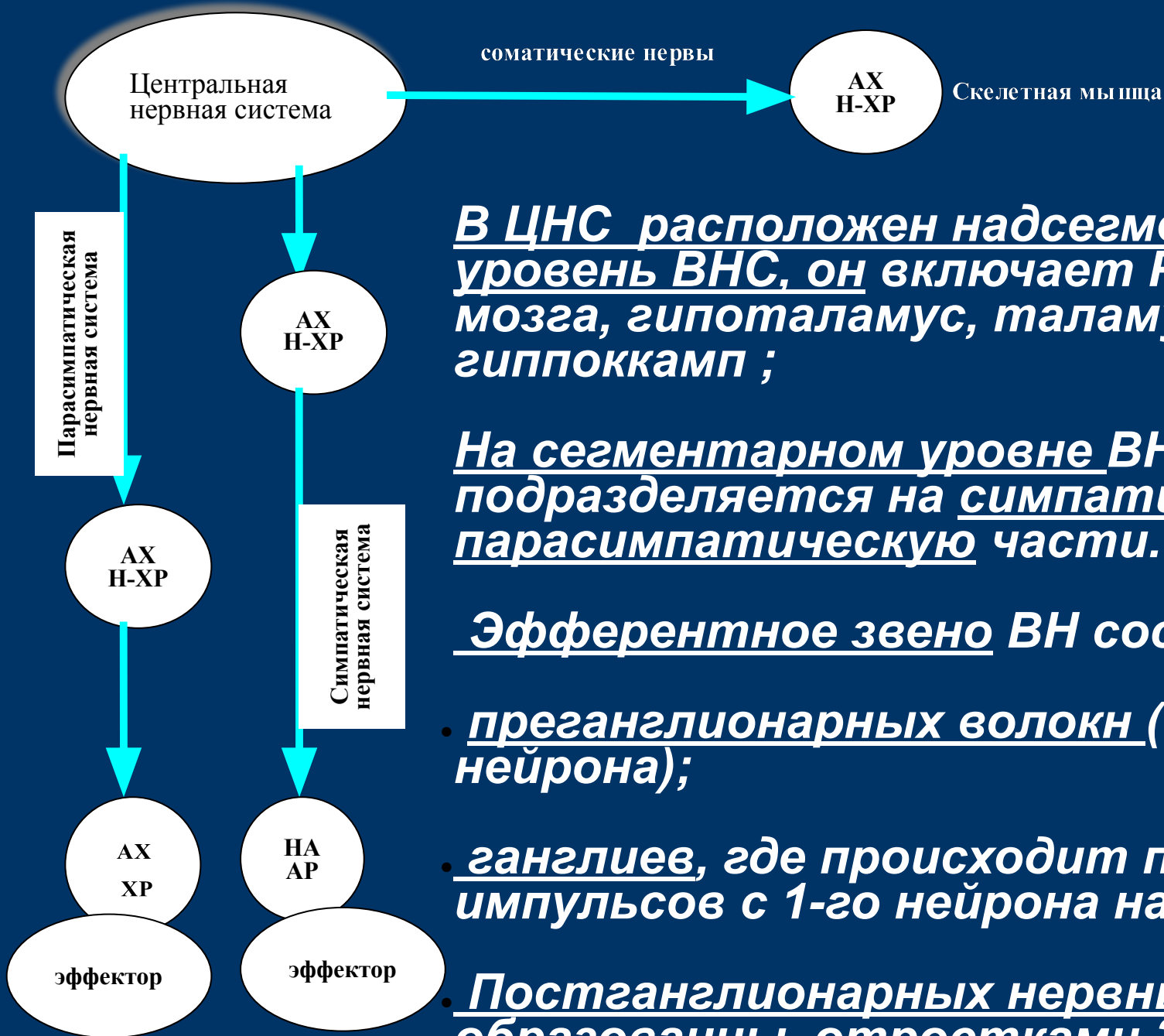
- вегетативные нервы (иннервируют внутренние органы, железы, кровеносные сосуды, у последних имеется только симпатическая иннервация);
- двигательные нервы скелетных мышц.

Вегетативная (автономная) нервная система

- обеспечивает работу внутренних органов;
 - участвует в регуляции обмена веществ;
 - поддержании гомеостаза;
 - адаптации организма к условиям существования;
 - участвует в патогенезе большинства заболеваний и является объектом фармакологической коррекции.
-
-

СХЕМА ЭФФЕРЕНТНОЙ ИННЕРВАЦИИ





В ЦНС расположен надсегментарный уровень ВНС, он включает РФ ствола мозга, гипоталамус, таламус, миндалину, гиппокамп ;

На сегментарном уровне ВНС подразделяется на симпатическую и парасимпатическую части.

Эфферентное звено ВН состоит из

- **преганглионарных волокон (отростки 1-го нейрона);**
- **ганглиев, где происходит переключение импульсов с 1-го нейрона на 2-ой;**
- **Постганглионарных нервных волокон, образованны отростками 2-го нейрона**



По способу синаптической передачи эфферентная иннервация делится на

- адренергическую, в адренергических синапсах медиатор – норадреналин - (НА).
- холинергическую, в холинергических синапсах медиатор ацетилхолин – (АХ).
- АХ обеспечивает передачу возбуждения в мионевральных синапсах с двигательных нервов на скелетную мышцу (это соматические нервы, ганглиев не имеют).

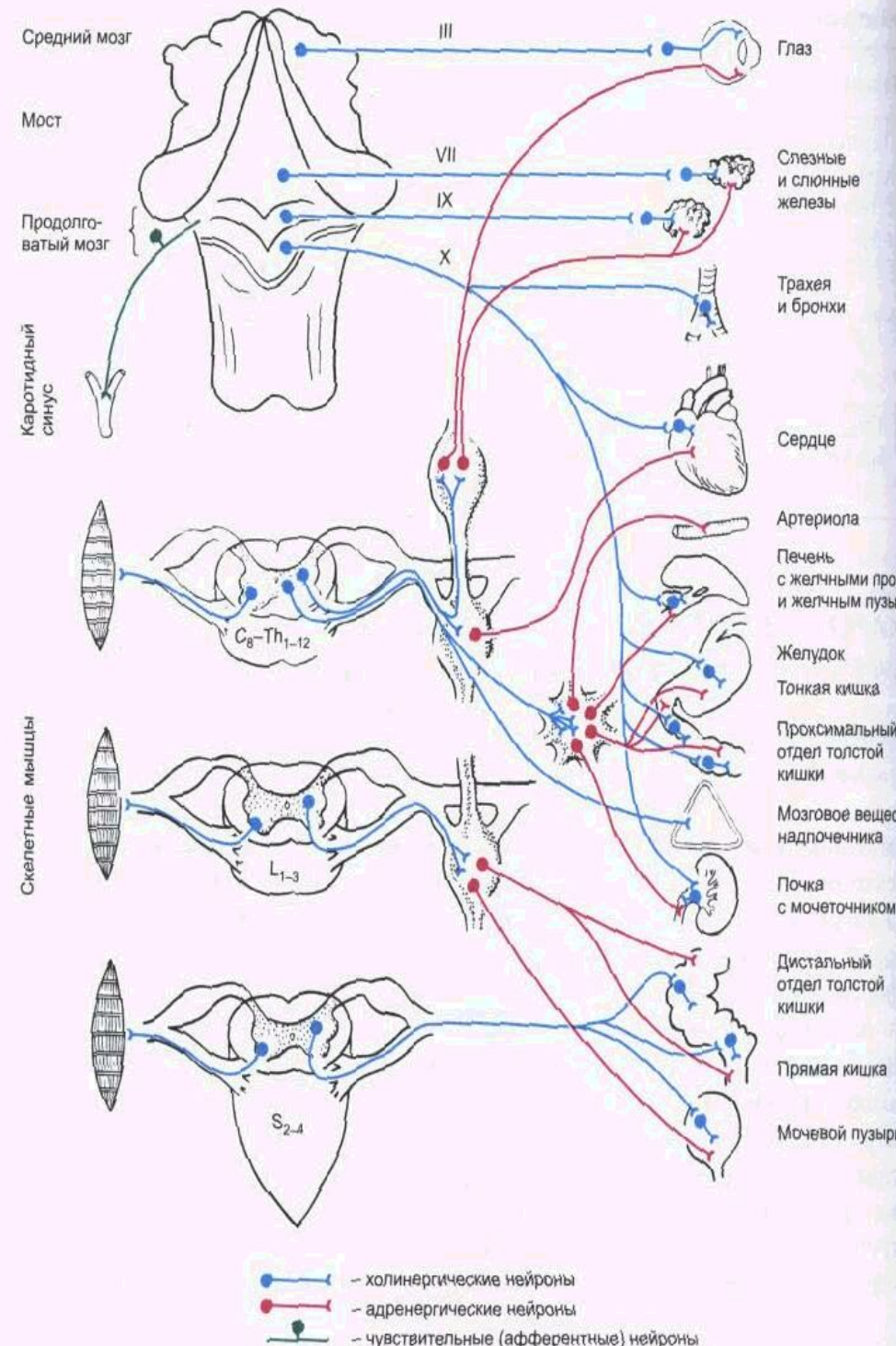
В ПНС

- тела 1-х нейронов располагаются в продолговатом, среднем мозге, боковых рогах шейного и пояснично-крестцового отделов спинного мозга;

- отростки 1-ых нейронов длинные, в составе III, VII, IX и X пар ЧМН, оканчиваются в ПС ганглиях, где контактируют с телами 2-х нейронов через холинергические синапсы;

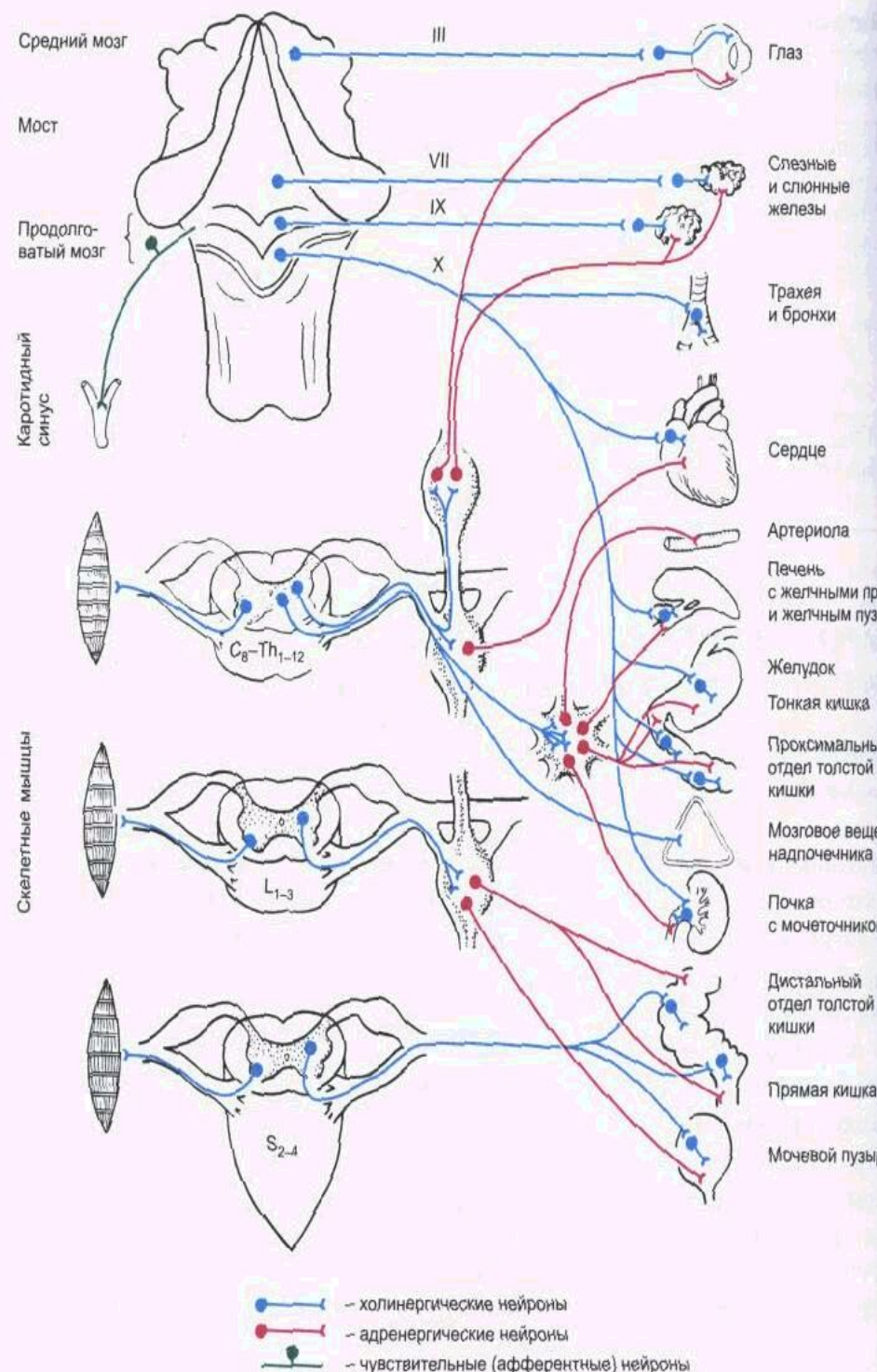
- ганглии расположены внутриорганно;

- постганглионарное волокно короткое, через холинергический синапс оно передает нервный импульс на эффекторный орган.



В СНС

- тела 1-х нейронов расположены в боковых рогах тораколумбального отдела спинного мозга (VII шейн.-II поясн. сегмент);
- преганглионарные волокна - короткие, оканчиваются в симпатических ганглиях, образуют паравертебральную цепочку;
- в ганглиях через холинергический синапс происходит передача НИ на 2-й нейрон с длинным постганглионарным волокном;
- в окончаниях постганглионарных симпатических волокон - адренергические синапсы, через них НИ передается на эффекторный орган.



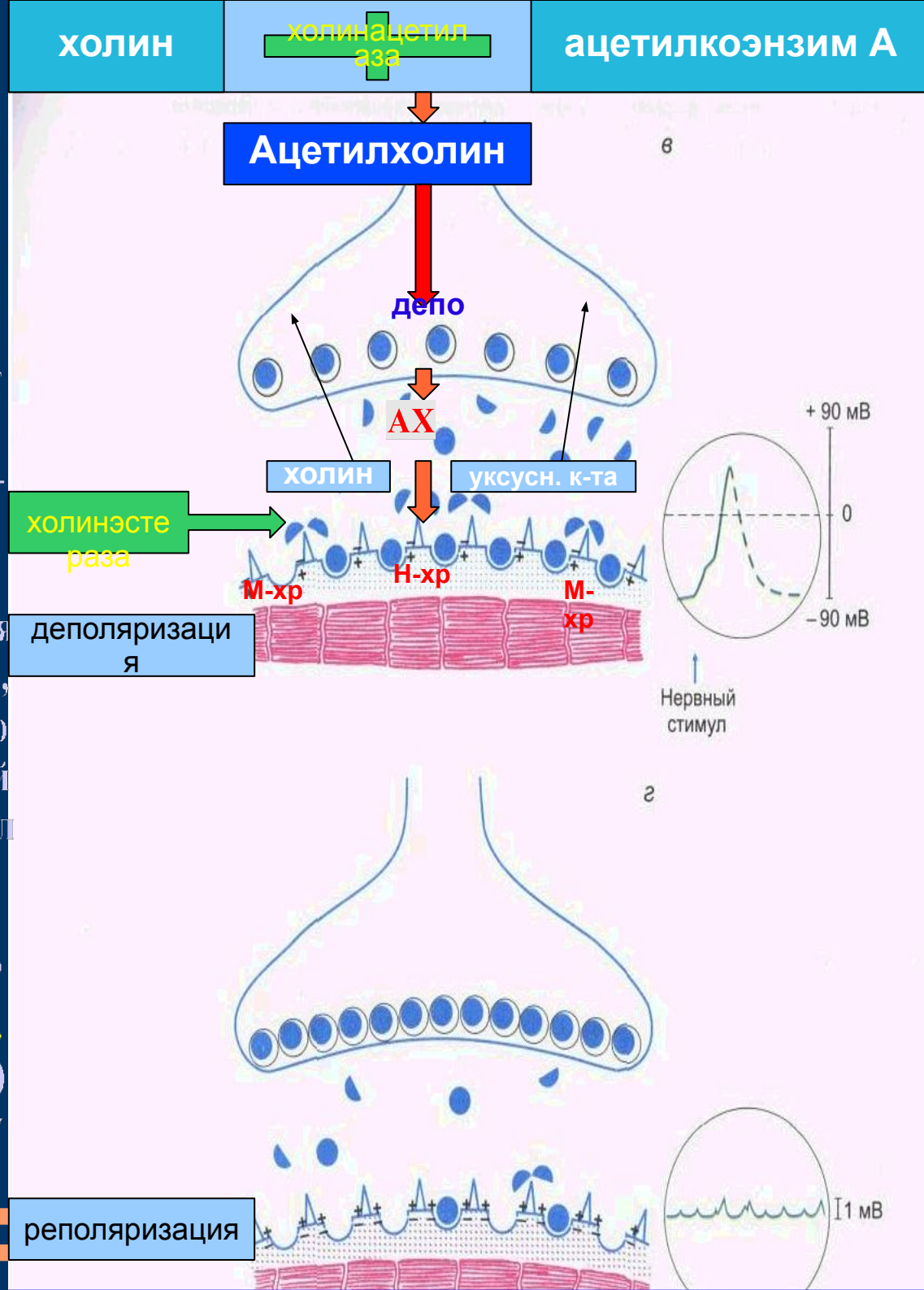
Функционирование и локализация холинергических синапсов.

Нервный импульс приводит к выделению АХ в синаптическую щель и взаимодействует с холинорецепторами (ХР), чувствительные к

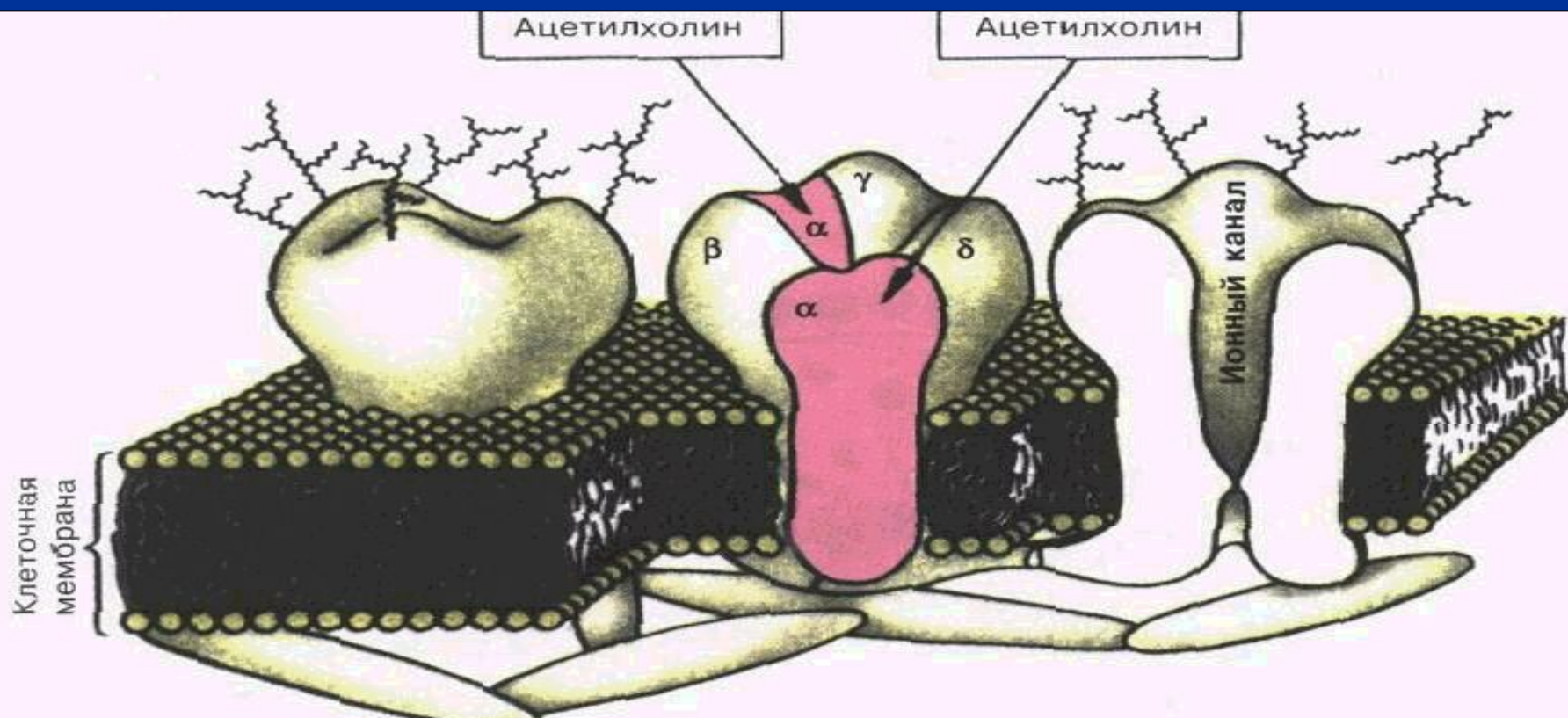
- мускарину (алкалоид из яда мухоморов), называют М-холинорецепторами (М-ХР),
- никотину (алкалоид из листьев табака) – Н-холинорецепторами (Н-ХР).

При взаимодействии АХ с ХР изменяется проницаемость постсинаптической мембраны, ионы натрия проникают внутрь клетки, что ведет к ее деполяризации. Первоначальный локальный постсинаптический потенциал генерирует потенциал действия.

После кратковременного взаимодействия с ХР АХ разрушается ацетилхолинэстеразой (АХЭ). Продукты распада (холин и уксусная кислота) подвергаются обратному нейрональному захвату и вновь используются для синтеза АХ.



Локализация действия АХ на модели Н-ХР



Н-ХР нервно-мышечных синапсов включает 5 белковых субъединиц, окружающих ионный канал и проходящих через всю толщу липидной мембраны. Для возбуждения ХР 2 молекулы АХ должны связаться с 2-мя α -субъединицами, при этом открывается ионный канал.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (возбуждаются мускарином) находятся на постсинаптической мембране постганглионарных волокон ПНС	Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (возбуждаются никотином)
СЕРДЦЕ: предсердие–M2; Уменьшение ЧСС,ССС, АВ-проводимости	Ганглии СНС и ПНС. Повышение тонуса СНС и ПНС
ЖЕЛЕЗЫ внешней секреции – M1,M3,M5: пищеварительные, потовые, слюнные бронхиальные. Увеличение секреции	Хромаффинная ткань мозгового надпочечников. Усиление выброса адреналина.
Гладкая мускулатура: ЖКТ, МПС, бронхов-M2,M3; глаза – M3,M5 Повышение тонуса	Мионевральные синапсы. Повышение тонуса скелетной мускулатуры.
СОСУДЫ: эндотелий (неиннервированные) - M3 ↑NO-синтетазы→↑NO из L-аргинина→расширение сосудов Снижение тонуса	Клубочки каротидного синуса. Рефлекторное возбуждение Д и СДЦ
ЦНС: кора,гиппокамп-M1; полосатое тело- M4; черное тело-M5 Возбуждение	ЦНС. Возбуждение

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ХЭС) - ЛС, влияющие на синаптическую передачу в холинергических синапсах.

Холиномиметики (ХМ) прямого действия - препараты, непосредственно возбуждающие холинорецепторы;

антихолинэстеразные средства (АХЭС) или М, Н-ХМ непрямого действия - препараты, блокирующие ацетилхолинэстеразу;

холиноблокаторы (ХБ) - препараты, непосредственно блокирующие холинорецепторы.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (ХЭС)

ХОЛИНОМИМЕТИКИ

М-, Н-холиномиметики

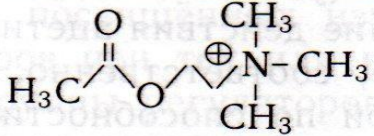
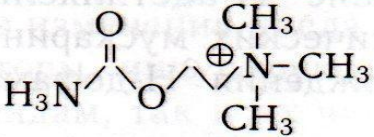
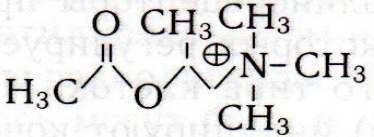
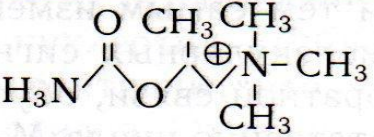
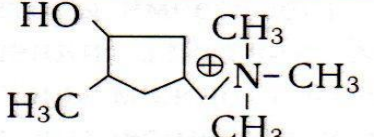
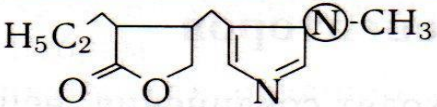
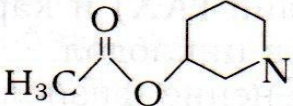
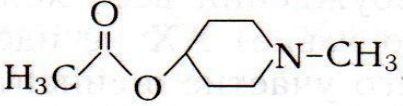
М-холино миметики	Н-холино- миметики	М-, Н-холиномиметики		
		прямого действия	непрямого действия = АХЭС	
			обратимого действия	необратимого действия
алкалоиды: <i>пилокарпин</i> синтетические: <i>ацеклидин</i> <i>бензамон</i> <i>бетанехол</i>	алкалоиды: <i>никотин</i> <i>лобелин</i> <i>цитизин</i>	<i>ацетилхолин</i> <i>карбахолин</i>	3-е амины: <i>галантамин</i> <i>физостигмин</i> <i>аминостигмин</i> <i>амиридин</i> <i>донепезил</i> <i>ривастигмин</i> 4-е амины: <i>неостигмин</i> <i>(прозерин)</i> <i>амбеноний</i> <i>(оксазил)</i> <i>пиридостигмин</i> <i>эдрофоний</i> <i>(тензилон)</i>	Фосфорорганические соединения (ФОС): <i>фосфакол</i> <i>армин</i> <i>пирофос</i>

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

ХОЛИНОЛИТИКИ = ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-ХОЛИНО- БЛОКАТОРЫ	Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ		
	ГАНГЛИО- БЛОКАТОРЫ	МИОРЕЛАКСАНТЫ	
		Антидеполяризую- щего действия	Депольяризующего действия
алкалоиды: <i>атропин</i> <i>платифиллин</i> <i>скополамин</i> <i>гоматропин</i> синтетические: <i>метоциний(метацин)</i> <i>ипратропиум</i> <i>пирензепин</i> Центрального действия: <i>тригексифенидил</i> <i>(циклодол)</i> <i>бенактизин</i> <i>(амизил)</i>	Бис-четвертичные амины: <i>гексаметоний</i> <i>(бензогексоний)</i> <i>азаметоний</i> <i>(пентамин)</i> <i>трепирий</i> <i>(гигроний)</i> Третичные амины: <i>пахикарпин</i> <i>пемпидин</i> <i>(пирилен)</i> Триэтилсульфоновые соединения <i>триметафан(арфонад)</i> Вторичный амин <i>мекамиламин</i>	Длительного действия <i>тубокурарин(тубари)</i> <i>панкуроний(навулон)</i> <i>пипекуроний(ардуан)</i>	<i>суксаметоний</i> <i>(дитилин)</i> <i>декаметоний</i>
		Средней длительности <i>атракурий (тракриум)</i> <i>векуроний(норкурон)</i> <i>Рокуроний(земурон)</i> <i>престонал</i> <i>мелликтин</i>	
		короткого действия <i>мивакурий(мивакрон)</i>	Смешанного действия
		диоксоний	

Зависимость фармакологических свойств холиномиметиков от их химической структуры

Вещество	Химическая структура	Специфичность к рецепторам		Гидролиз холинэстеразой
		М-холино-рецептор	Н-холино-рецептор	
Ацетилхолин		+++	+++	+++
Карбахолин		++	+++	-
Мехолин		+++	+	+++
Бетанехол		+++	-	-
Мускарин		+++	-	-
Пилокарпин		++	-	-
Ацеклидин		+	-	+
Ареколин		++	-	+

Проблема структура-действие

Ацетилхолин-наиболее сильный агонист как М-, так и Н-холинорецепторов. Особенности его химической структуры, определяющие фармакологические свойства, связаны с наличием четвертичного атома азота, несущего положительный заряд и определяющего свойства АХ как основания, и сложноэфирной группы, удаленного от атома азота и несущей частичный отрицательный заряд, что определяет чувствительность к холинэстеразе и непродолжительность действия

Соединения, имеющие четвертичную аммонийную группу, но не имеющие эфирной группы (холин), или вещества, в которых одна N-метильная группа заменена на атом водорода (третичные аммониевые соединения), обладают очень слабой холиномиметической активностью. Изменение длины алифатические цепи, соединяющей атом азота и сложноэфирную группу, также значительно снижает его активность.

Замена ацетильной группы на карбамильную привела к получению карбахолина, более устойчив к гидролизу холинэстеразой. Присоединение метильной группы к β-углероду алифатической цепи приводит к образованию метахолина, избирательно активирующего М-холинорецепторы, но быстро гидролизующегося холинэстеразой. Комбинация этих двух модификаций позволила получить соединение бетанехол, которое избирательно стимулирует М-холинорецепторы и устойчиво к ферментативной деградации.

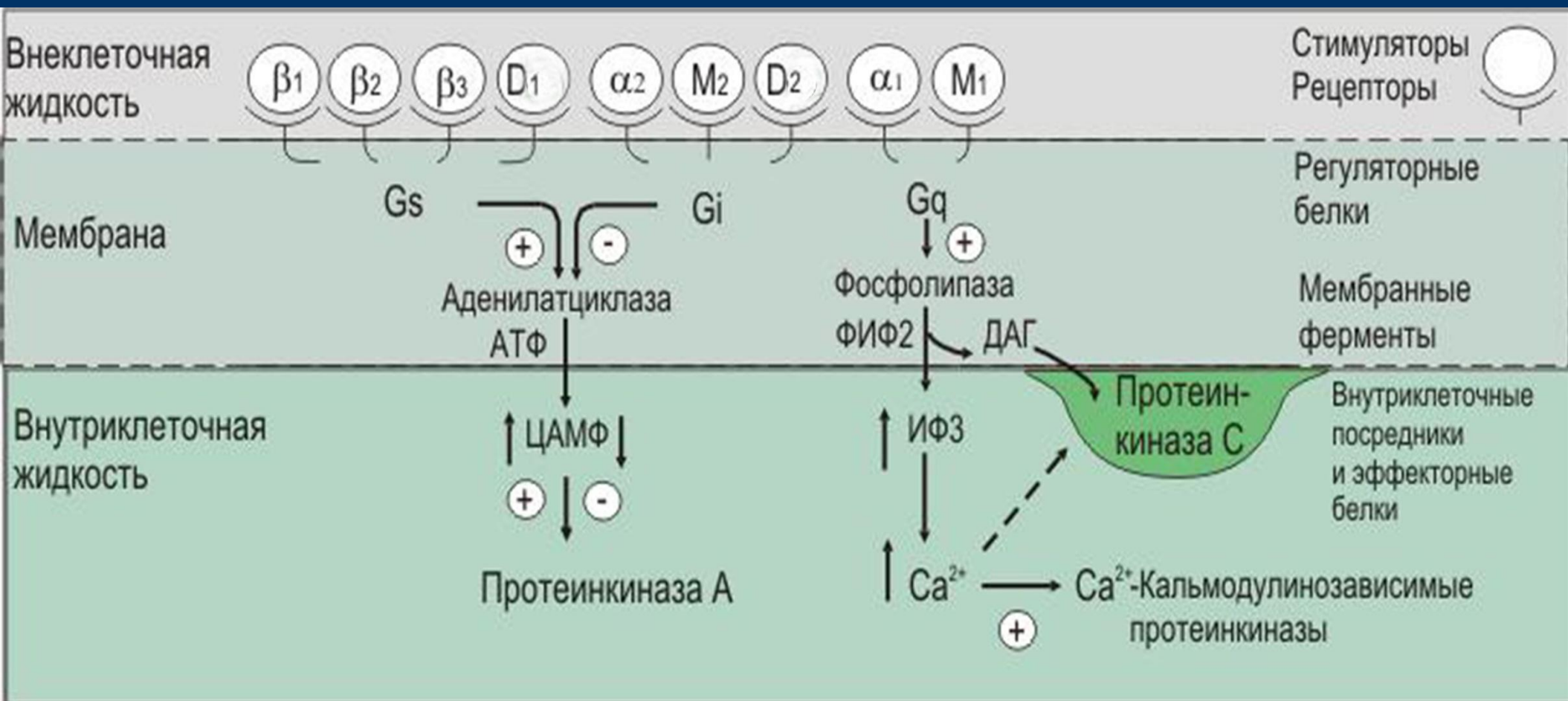
ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХМ

(пилокарпин, ацеклидин, бензамон, оксотреморин)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

М-ХМ прямо возбуждают М-ХР на постсинаптической мембране постганглионарных парасимпатических волокон в эффекторных органах и усиливают тормозное влияния ПСНС на сердце и стимулирующее на гладкую мускулатуру внутренних органов, экзокринные железы и ЦНС.

Схема функционирования рецепторов, сопряженных с G-белками.



• \uparrow M-1, -3, -5-XP \rightarrow Gq-белка \rightarrow \uparrow ФЛ-азу С \rightarrow \uparrow диацилглицерола и инозитол3-фосфата \rightarrow \uparrow протеинкиназу С \rightarrow \uparrow инозитолтрифосфат \rightarrow \uparrow выход Ca²⁺.

• \uparrow M-2, -4-XP \rightarrow Gi-белка \rightarrow \downarrow АЦ-азу \rightarrow \downarrow цАМФ \rightarrow \downarrow Ca-каналы \rightarrow \downarrow вход Ca²⁺.

Модель строения и функционирования М-ХР

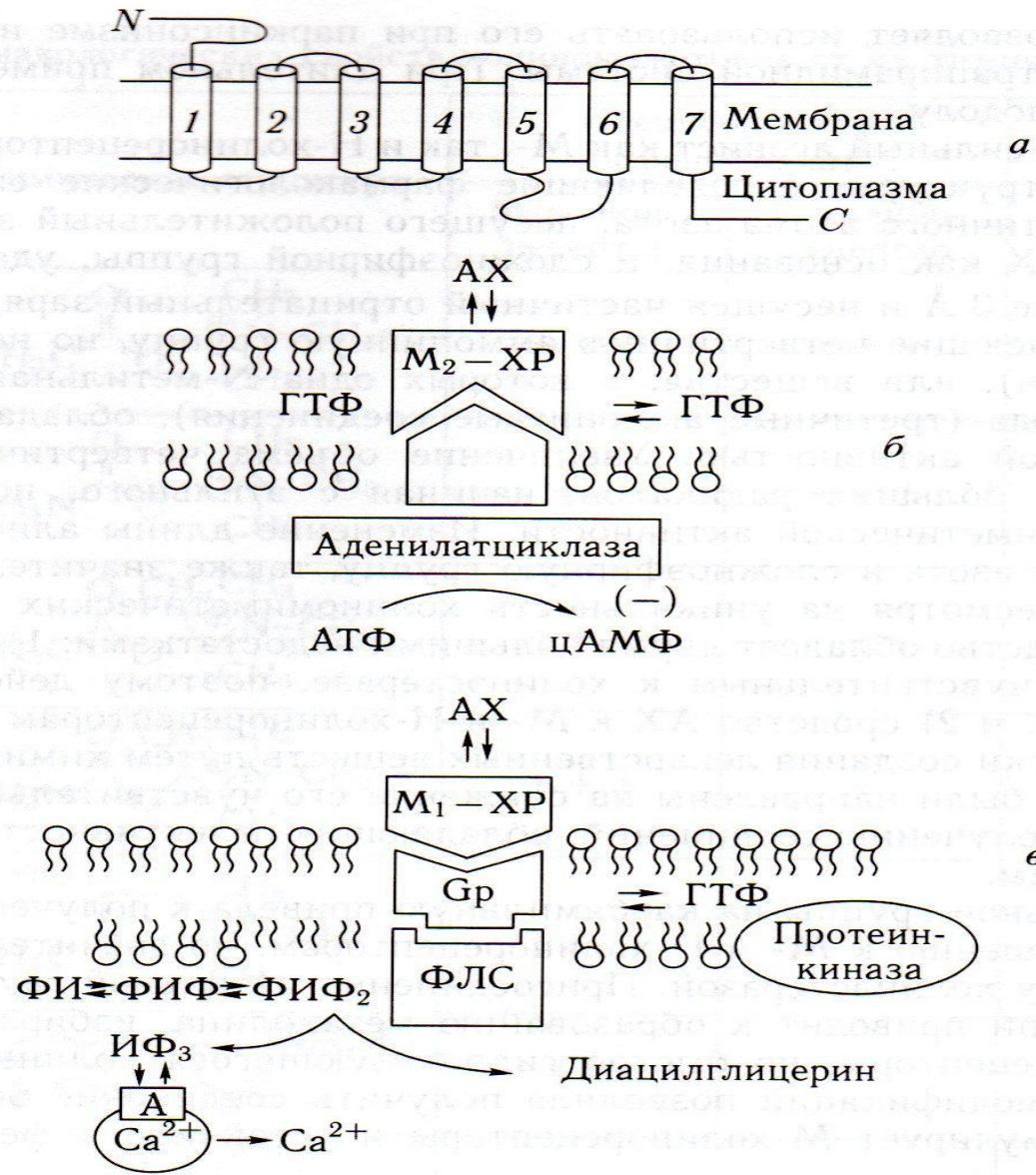
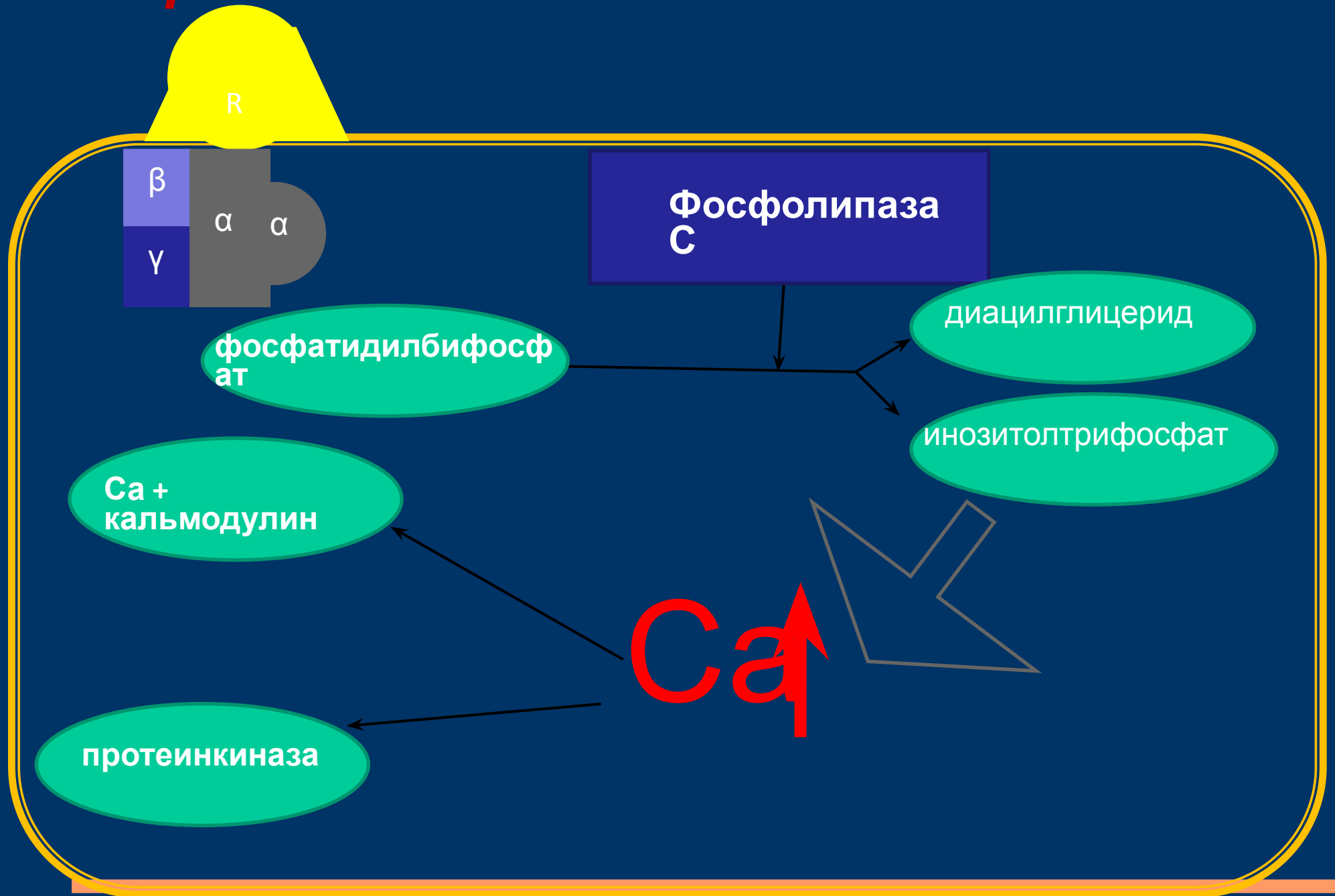
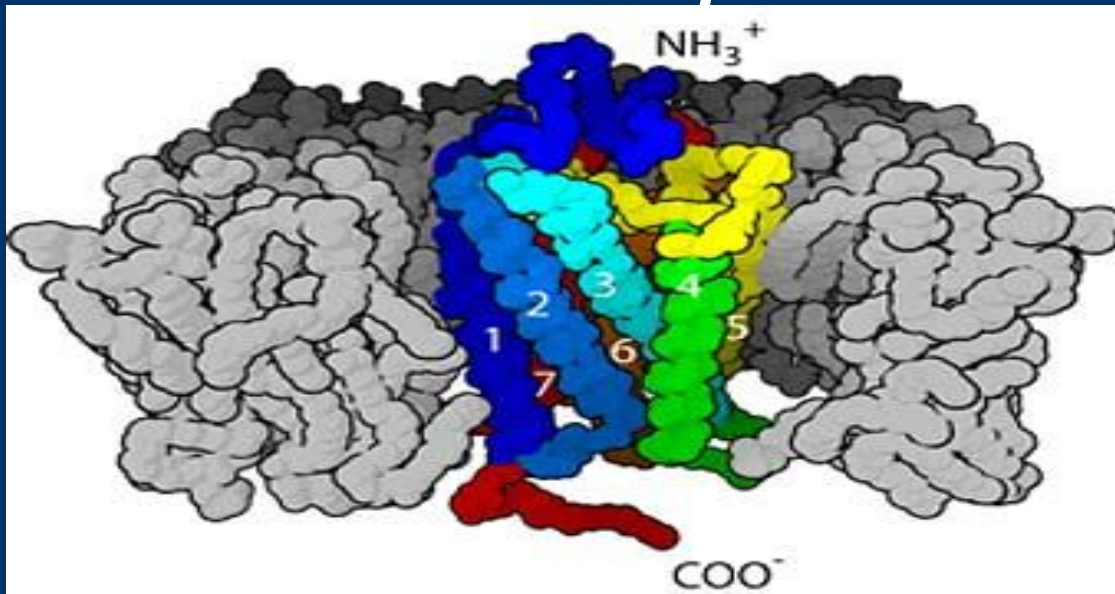


Рис. 3.1. Модель строения и функционирования М-холинорецепторов: а — схема строения М-холинорецепторов; б — модель функционирования М₂-, М₄- и М₅-холинорецепторов; в — модель функционирования М₁- и М₃-холинорецепторов

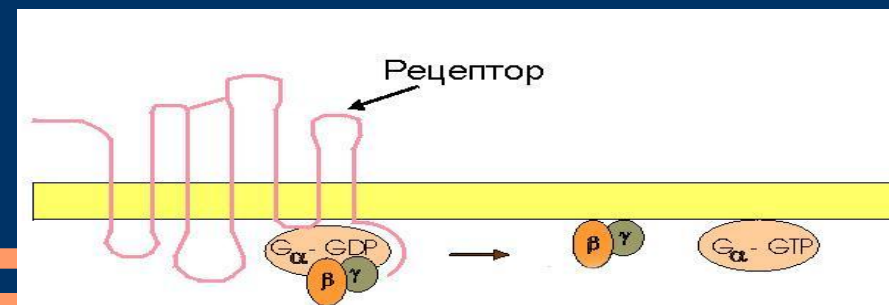
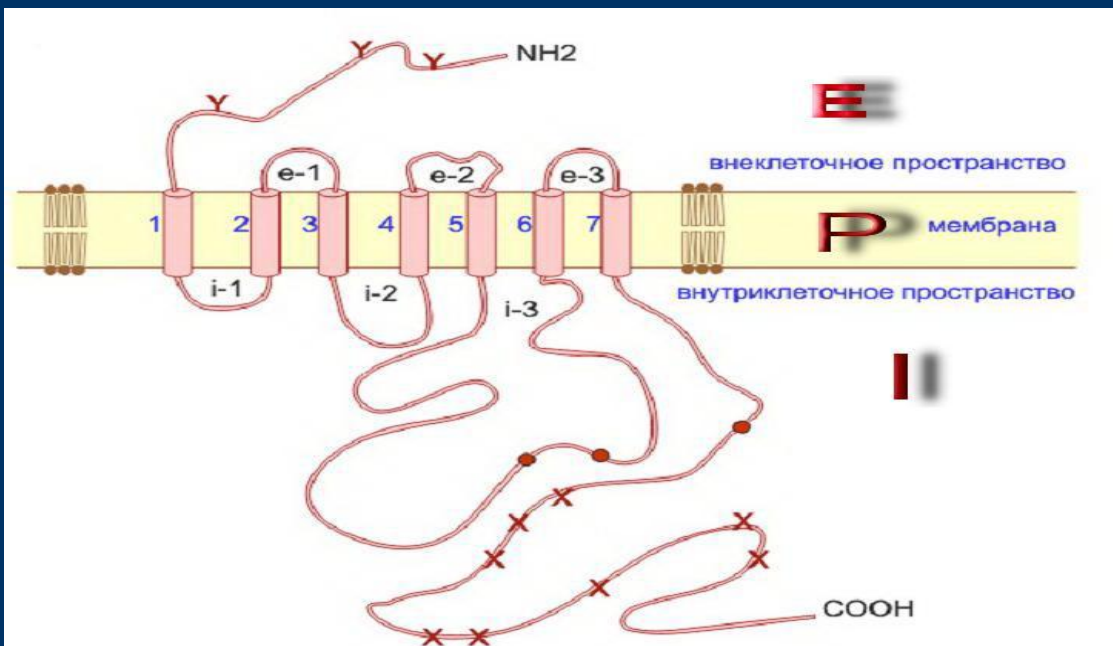
Фосфоинозитидный каскад :

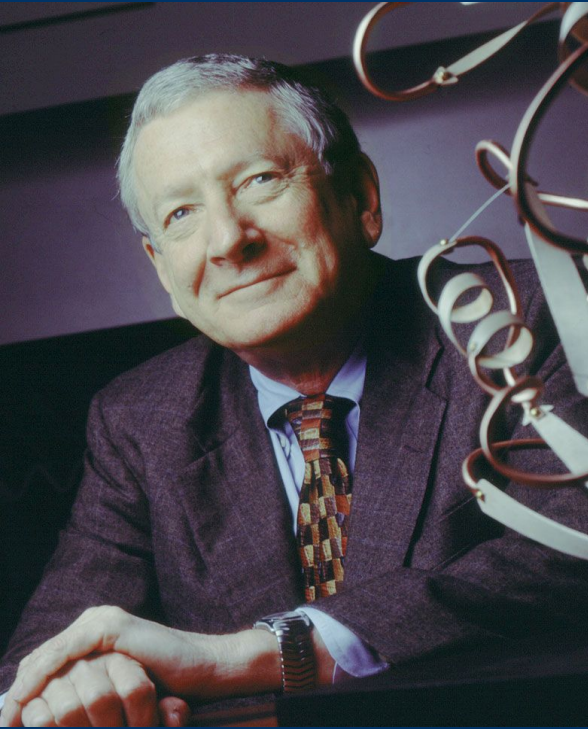


Трансмембранные семиспиральные или серпентиновые рецепторы, сопряженные с G белком



- Структурные черты семиспиральных рецепторов:
- наличие внеклеточного N-и внутриклеточного С-конца,
 - 7 трансмембранных спиралей (ТМ), «ленту серпантина», 7 раз пересекающую клеточную мембрану
 - трех вне- (e1-3) и трех внутриклеточных петель (i1-3)
 - не передает информацию клетке, пока с активным центром не свяжется сигнальная молекула (гормон, нейромедиатор, ЛС).





G-белки – белки, передающие сигнал с мембранных рецепторов к ферментам клеточной мембраны. Были обнаружены и исследованы Альфредом Гилманом и



Мartiном Родбеллом, которые получили за это открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1994 года.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

СЕРДЦЕ – снижение ЧСС, ССС, МОС, АВ-проводимости, усиление внутрипредсердной проводимости.

Нежелательные побочные эффекты брадикардия до полной остановки сердца, АВ-блокада.

ЖКТ – повышение тонуса гладкой мускулатуры, усиление перистальтики, снижение тонуса сфинктеров.

Нежелательные побочные эффекты: спастические боли в животе, диарея.

Усиление секреции всех экзокринных желез: слюнных, желудочных, кишечных, потовых и сальных

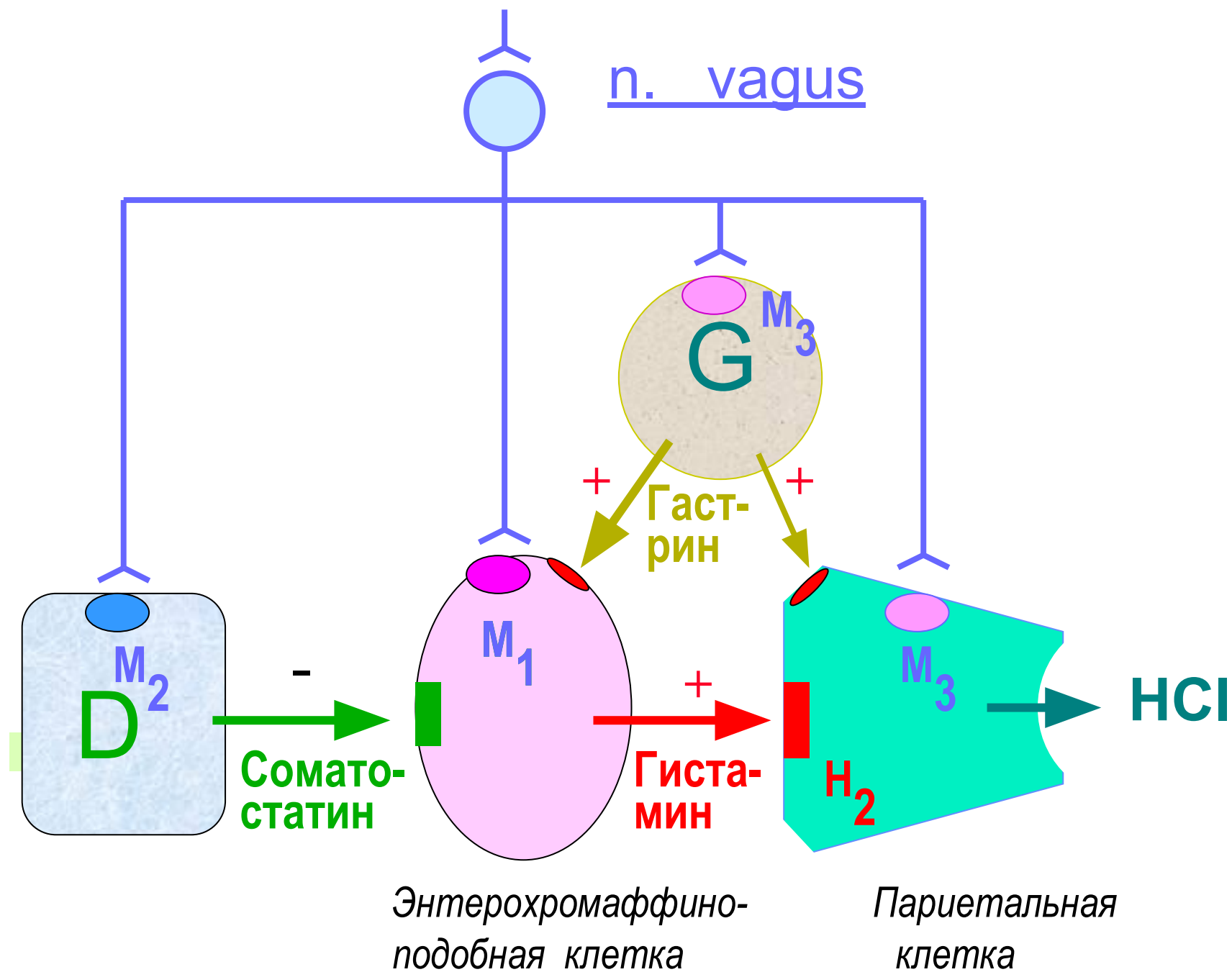
Нежелательные побочные эффекты: гиперсаливация, гиперхлоргидрия, гипергидроз.

БРОНХИ – повышение тонуса циркулярной мускулатуры, усиление секреции бронхиальных, носоглоточных желез.

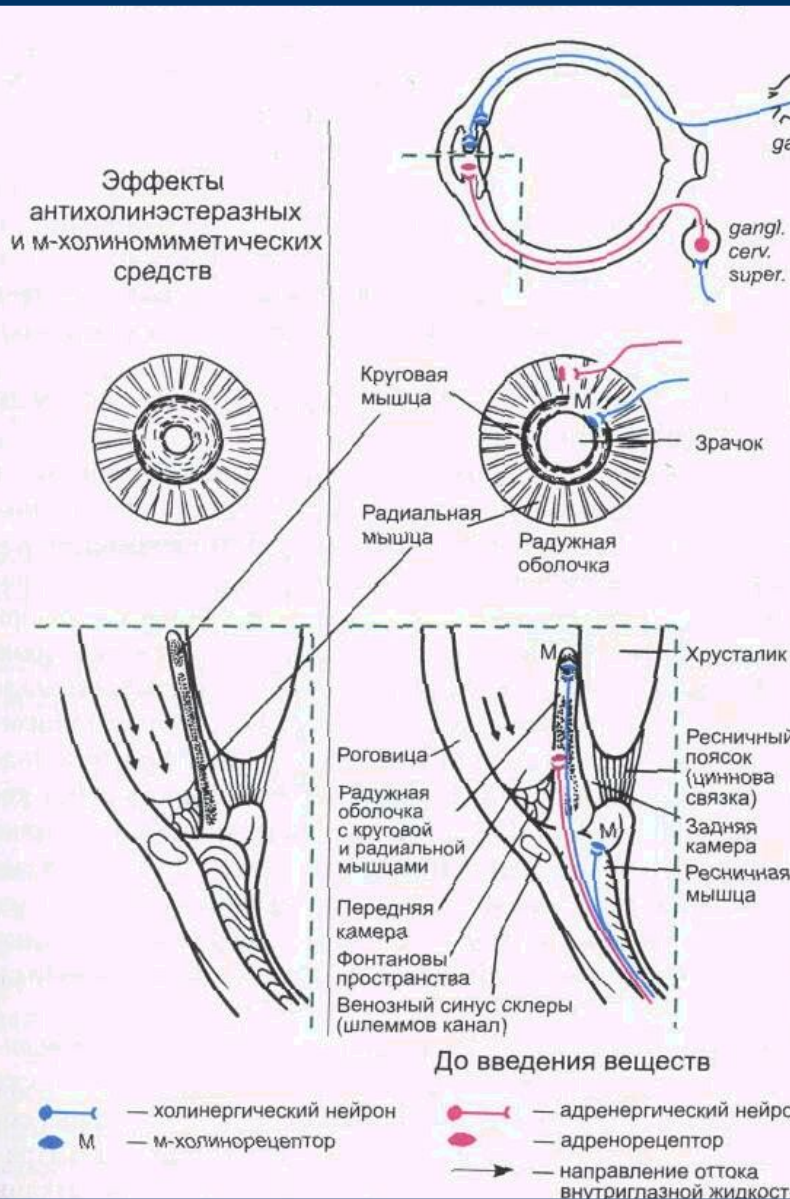
Нежелательные побочные эффекты: бронхоспазм.

МПС – повышение тонуса мочеточников, мочевого пузыря, матки.

ЦНС – повышение возбудимости, при передозировке судороги.



ВЛИЯНИЕ М-ХМ на ГЛАЗ

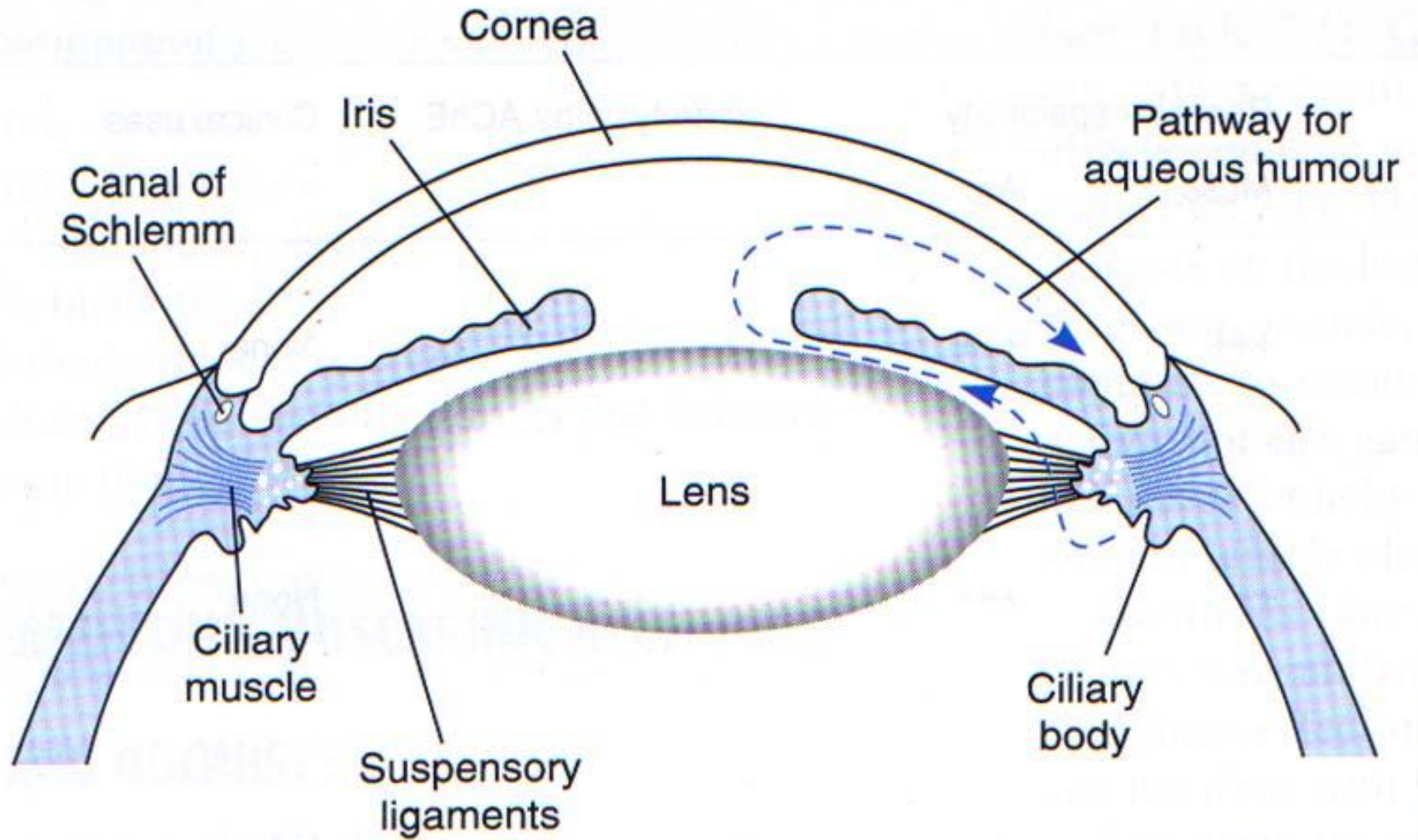


- **МИОЗ** (сужение зрачка), возникает в результате возбуждения М-хр круговой мышцы радужки и ее сокращения;

- **снижение ВГД** происходит из-за растяжения радужки при миозе и открытия угла передней камеры глаза, при ОУГ - сокращение продольной порции цилиарной мышцы ведет к натяжению склеральной шпоры и корнеосклеральных трабекул, увеличивая меж-трабекулярные пространства - усиление оттока ВГЖ по переднему пути в ШК, вены;

- **спазм аккомодации** (глаз устанавливается на ближнюю точку видения) - возбуждение М-хр ресничной мышцы приводит к ее сокращению, в результате цинновы связки ослабляются и происходит увеличение кривизны хрусталика.

- **макропсия**
Нежелательные побочные эффекты: боль в глазах и надбровной области, ослабление остроты зрения при рассматривании отдаленных предметов



ПОКАЗАНИЯ

- Атония кишечника и мочевого пузыря;
- **Закрытоугольная глаукома**
- открытоугольная глаукома (преобладает усиление оттока через корнеосклеральные трабекулы);
- Рентгеновское исследование ЖКТ;
- Слабость родовой деятельности;
- Субинволюция матки;
- Для снятия мидриаза, вызванного гоматропином.
- Ксеростомия, синдром Шегрена

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Брадиаритмия;
- АВ-блокада;
- ЯБЖ и ДПК
- Гастрит с повышенной секреторной функцией,
- Синдром бронхиальной обструкции
- **Беременность**
- **Эпилепсия, Паркинсонизм**
- Недостаточность кровообращения;
- Гипотензия;
- ИБС
- Тиреотоксикоз
- Кишечные кровотечения;
- Диарея;
- Профессиональные ограничения, связанные со снижением остроты зрения

Недостатки ХМ - миотиков при длительном лечении глаукомы

- Стойкий спазм цилиарной мышцы, нарушение ее кровоснабжения и трофики;
 - перерождение сфинктера зрачка;
 - повышение проницаемости гемато-офтальмического барьера;
 - неблагоприятные сдвиги метаболизма хрусталика;
 - прогрессирование катаракты;
 - нарушение остроты зрения;
 - боль в области надбровных дуг.
-
-

Сравнительная характеристика препаратов.

Ацеклидин – синтетический препарат, применяется для резорбтивного и местного действия при глаукоме. оказывает раздражающее действие на конъюнктиву.

Пилокарпин – алкалоид растения пилокарпус, высоко токсичен, сильно увеличивает слюно- и потоотделение. Не применяется для резорбтивного действия, используется только местно для лечения глаукомы.

Длительное действие (в течение недели) оказывают микросистемы «Окусепт П» – полимерные мембраны с капсулами, содержащими пилокарпин. Помещаются за нижнее веко.

ОТРАВЛЕНИЕ М-ХМ

Происходит при передозировке М-ХМ, употреблении в пищу мухоморов (в мухоморах содержится мускарин в низких концентрации -0,03%; 4-ый амин – не проникает в ЦНС,), Симптомы:

- обильное слюноотделение,
- профузный пот,
- тошнота, рвота, боль в животе, понос,
- миоз,
- урежение пульса, АВ-блокада (возможна остановка сердца),
- снижение АД,
- затруднение дыхания (бронхоспазм),

(в мухоморах содержится иботеновая кислота и мусцимол

–

нарушают функцию ГАМК-ергических синапсов вызывают

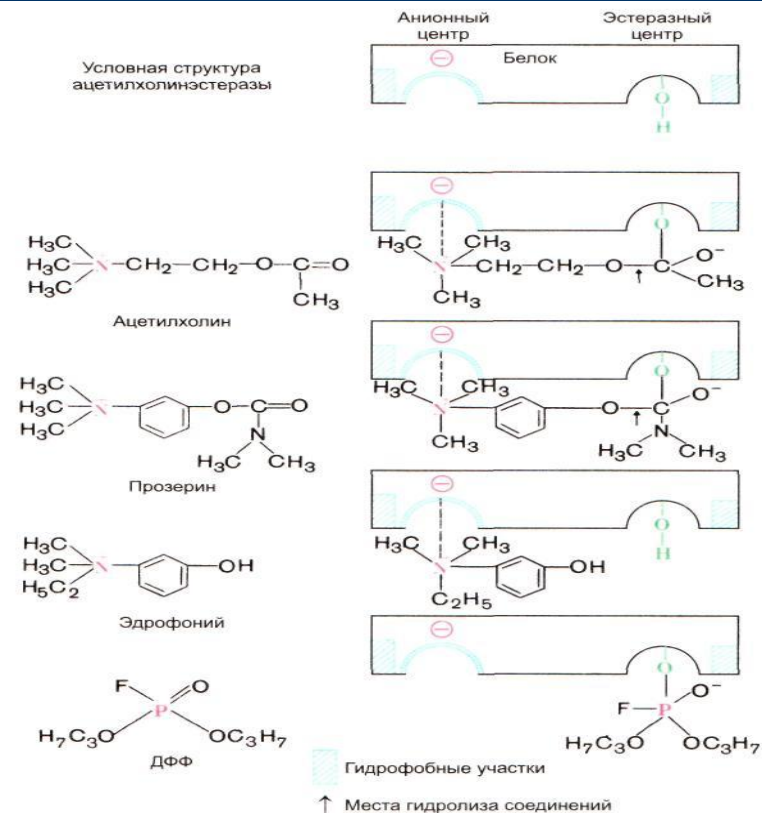
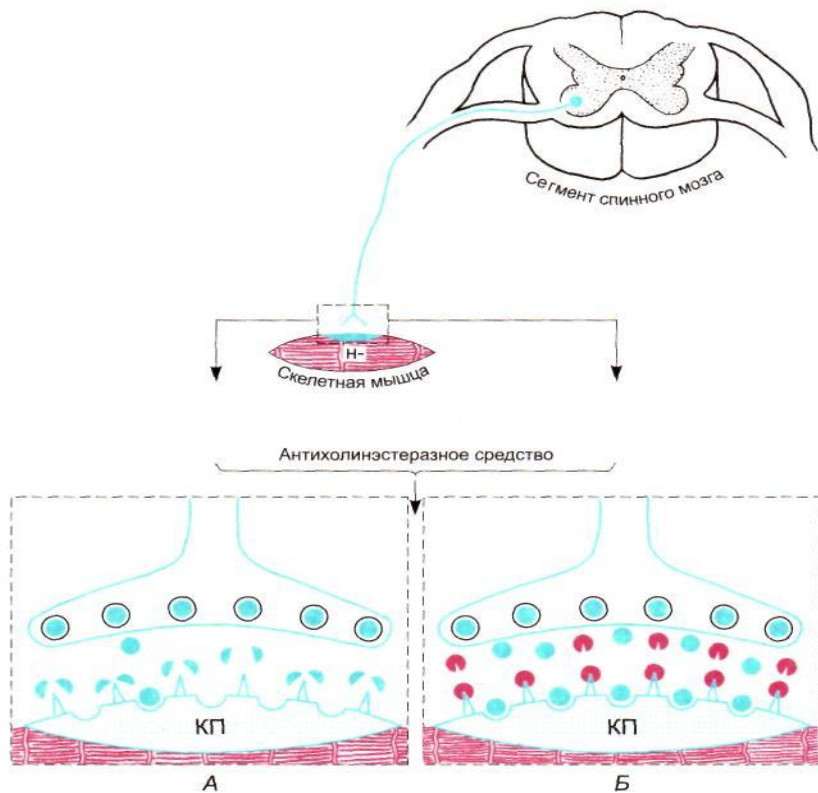
- галлюцинации, эйфорию,
- атаксию, гипертермию, судороги, кому.

Ареколин - алкалоид бетельного ореха, жевание бетельного ореха возбуждает М1 и вызывает эйфорию.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ – М-ХБ-атропин



M-, N-холиномиметики непрямого действия или антихолинэстеразные средства (АХЭС)



Блокируют АХЭ и препятствуют гидролизу АХ, концентрация АХ в холинергических синапсах увеличивается, а действие на М- и Н-ХР усиливается и удлиняется. На денервированный орган не действуют. Прозерин также прямо возбуждает ХР.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АХЭС

СЕРДЦЕ - уменьшение ЧСС и ССС, снижение АВ-проводимости и автоматизма (мускариноподобное).

АД – снижение в результате уменьшения МОС.

***В высоких дозах** – тахикардия, связана с возбуждением Н-ХР в симпатических ганглиях, мозговом слое надпочечников с выбросом адреналина.*

ЖКТ – опосредовано через М-, Н-ХР и ауэрбахово сплетение повышают тонус гладких мышц и перистальтику, понижают тонус сфинктеров;

повышают секрецию **экзокринных желез** (слюнных, желудочных, потовых)

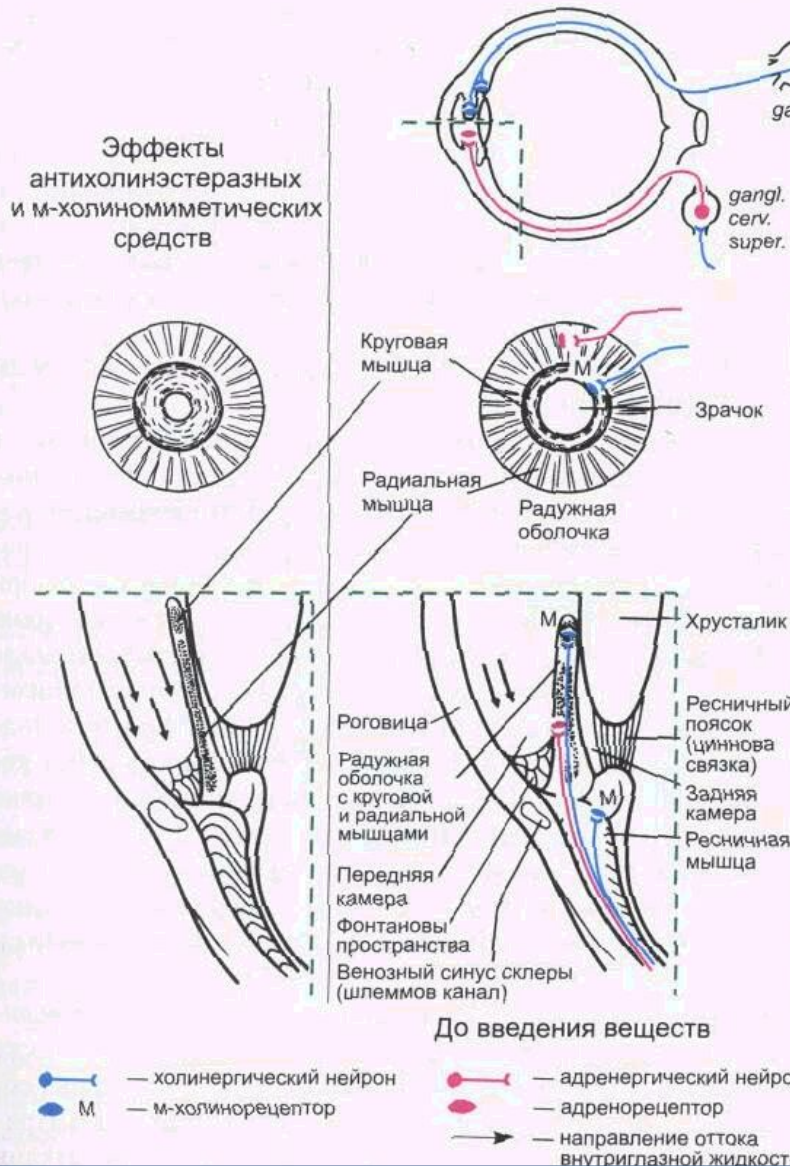
***Нежелательные побочные эффекты:** боли в животе, диарея, гиперсаливация, гиперхлоргидрия.*

БРОНХИ – повышение тонуса и секреции бронхиальных желез.

***Нежелательное действие** – бронхоспазм.*

МПС – повышение тонуса мышц мочевого пузыря, мочеточников, матки

ВЛИЯНИЕ АХЭС на ГЛАЗ



- **МИОЗ** (сужение зрачка), возникает в результате возбуждения М-хр круговой мышцы радужки и ее сокращения;

- **снижение ВГД** происходит из-за растяжения радужки при миозе и открытия угла передней камеры глаза, *в ШК, вены;*

- **спазм аккомодации** (глаз устанавливается на ближнюю точку видения) - возбуждение М-хр ресничной мышцы приводит к ее сокращению, в результате цинновой связки ослабевают и происходит увеличение кривизны хрусталика.

Нежелательные побочные эффекты:
боль в глазах и надбровной области,
ослабление остроты зрения при
рассматривании отдаленных
предметов

скую иннервацию.
глазной жидкости.

СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ

- повышение тонуса и сократительной способности (возможны фасцикуляции) за счет опосредованного возбуждения Н-ХР в мионевральных синапсах и облегчения нервно-мышечной проводимости.
- декураризация - восстановление нервно-мышечной передачи, блокированной в результате применения антидеполярирующих миорелаксантов (конкурентное вытеснение АХ миорелаксантов АДД).

ЦНС – в малых дозах- стимулирующее действие в больших – угнетающее.

Амиридин , ривастигмин - оказывают на ЦНС ноотропное действие – улучшение памяти и обучения, связывают с стимуляцией холинергической передачи,

ПОКАЗАНИЯ к применению АХЭС

- ♦Атония кишечника и мочевого пузыря (послеоперационная задержка мочи)
- ♦Глаукома
- ♦Миастения, параличи, парезы
- ♦Последствия полиомиелита
- ♦Антагонисты АД миорелаксантов
- ♦Последствия черепно-мозговых травм, энцефалитов
- ♦Болезнь Альцгеймера
- ♦Слабость родовой деятельности
- ♦Отравления М-ХБ
- ♦Атаксии
- ♦Наджелудочковая тахикардия

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ♦Брадикардия, АВ-блокада
- ♦Органические поражения и пороки сердца, стенокардия
- ♦ЯБЖ и ДПК
- ♦Гастрит с повышенной секреторной функцией, кровотечение в ЖКТ
- ♦Синдром бронхиальной обструкции
- ♦Беременность, лактация
- ♦Передозировка миорелаксантов деполяризующего действия
- ♦Судорожный синдром, Эпилепсия, экстрапирамидные и вестибулярные расстройства

Сравнительная характеристика препаратов.

АХЭС необратимого действия – ФОС

- **высокотоксичны**
- применяются только местно для лечения глаукомы (ввиду катарактогенного действия используются редко).

АХЭС обратимого действия неостигмин (прозерин), галантамин, физостигмин, пиридостигмин, амбеноний (оксазил)

- **малотоксичны**
- используют для резорбтивного действия

Галантамин хорошо проникает через ГЭБ, применяется для лечения последствий полиомиелита, болезни Альцгеймера.

Эдрофоний (тензилон) - препарат короткого действия и используется при передозировке АДМР

ОТРАВЛЕНИЕ АХЭС

Возникает при использовании ФОС: инсектициды, гербициды, БОВ.

- Необратимо ингибируют ХЭ. ХолиноPOSITивный эффект заканчивается блокадой центральных ХР и периферических Н-ХР;
- Сенсibiliзируют М-ХР, активируют выделение АХ;
- Активация ПОЛ, выделения кальция.

СИМПТОМЫ:

1-я фаза

- мышечные подергивания, судороги, возбуждение ЦНС;
- гиперсаливация, профузное потоотделение;
- тошнота, рвота, боли в животе, диарея,
- тахикардия сменяется брадикардией, снижение АД,
- затруднение дыхания (бронхоспазм),
- миоз,

2-я фаза – токсический шок, гепатит, почечная недостаточность.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ:

- М-ХБ (атропин);
- реактиваторы холинэстеразы (РХЭ): изонитрозин, дипироксим, применяются в первые часы после отравления.

РХЭ содержат оксимную группировку – $C=N-O-$, взаимодействуют с остатками ФОС и освобождают АХЭ.

Изонитрозин проникает через ГЭБ, дипироксим - не проникает.

Фармакодинамика М-,Н-ХМ прямого действия (ацетилхолин-хлорид; карбахолин)

- Прямо возбуждают как М-, так и Н-ХР.
- Карбахолин, кроме того, стимулирует выделение АХ.
- В больших дозах вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны и нарушают передачу нервного импульса в холинергических синапсах.

Фармакологические эффекты

- Преимущественно действует на М-ХР, возбуждение Н-ХР маскируется возбуждением М-ХР.
 - В терапевтических дозах эффекты со стороны внутренних органов совпадают с действием М-ХМ.
 - Возбуждение Н-ХР в мионевральных синапсах облегчает нервно-мышечную передачу и вызывает повышение тонуса скелетных мышц.
 - На ЦНС ацетилхолин и карбахолин не влияют, не проходят через ГЭБ
-
-

ПОКАЗАНИЯ.

Карбахолин:

- глаукома,
- атония кишечника и мочевого пузыря.

Ацетилхолин используется в лабораторной практике (быстро разрушается АХЭ, велик риск остановки сердца).

ОТРАВЛЕНИЕ.

*Резкая брадикардия вплоть до остановки сердца
АВ-блокада,
снижение АД
гиперсаливация, профузный пот, тошнота, рвота,
понос
миоз, бронхоспазм, судороги.
Фармакологические АНТАГОНИСТЫ. М-ХБ*

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- АВ-блокада, брадикардия, органические поражения сердца;
- ЯБЖ и ДПК;
- синдром бронхиальной обструкции;
- Эпилепсия
- М-ХБ

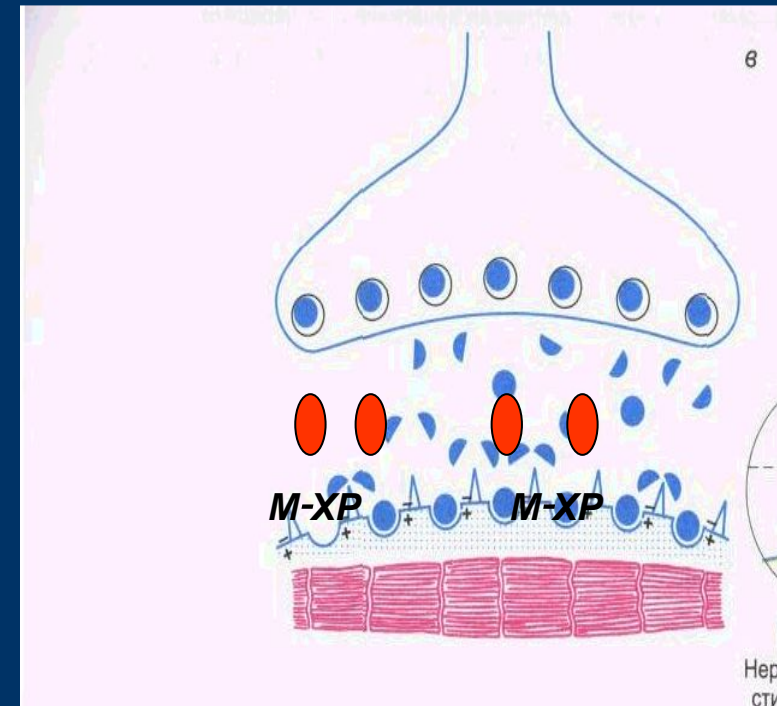
М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ (АТРОПИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА)

Атропин, платифиллин, метоциний (метацин),

гоматропин, адифенин (спазмолитин), тригексифенидил (циклодол)

ПФР. По типу конкурентного антагонизма с АХ блокируют М-ХР, делая рецептор недоступным для медиатора, и устраняют влияние ПНС на внутренние органы. В результате преобладающим становится действие СНС.

М-ХБ имеют высокое сродство к М-ХР, образуя более прочные нековалентные связи с ними. В результате М-ХР на длительное время становится недоступным для АХ и М-ХМ. М-ХБ устраняют действие М-ХМ. М-ХМ на фоне М-ХБ не действуют (односторонний антагонизм).



ЭФФЕКТЫ:

СЕРДЦЕ: увеличивает ЧСС, улучшает АВП, уменьшают риск остановки сердца, связанный с рефлексорным возбуждением вагуса. В терапевтических дозах увеличение МОС ведет к повышению АД.

СОСУДЫ – прямого влияния нет (нет ПСН).

В высоких дозах расширение мелких сосудов кожи (угнетение симпатических ганглиев и СДЦ), снижение ОПСС и АД.

При интоксикации – гипотензия.

ЖКТ: снижение *повышенного* тонуса гладкой мускулатуры, перистальтики. Возможна обстипация (запор).

Снижение **секреции пищеварительных желез:** слюнных (сухость во рту), обкладочных желез желудка.

Уменьшение потоотделения и теплоотдачи, в высоких дозах повышение температуры .

БРОНХИ: расслабление мускулатуры и уменьшение секреции.

МПС: снижение тонуса гладкой мускулатуры мочеточников и мочевого пузыря.
Нежелательное действие: задержка мочи при аденоме простаты.

ЦНС –в терапевтических дозах стимулирует кору и ДЦ, в высоких дозах - угнетает вплоть до остановки дыхания.

Уменьшает дрожание и напряжение мышц при паркинсонизме. В высоких дозах двигательное, речевое возбуждение, галлюцинации бред.

ВЛИЯНИЕ М-ХБл на ГЛАЗ

Блокада М5-ХР круговой мышцы радужной оболочки ведет к снижению ее тонуса, преобладающим становится тонус радиальной **МЫШЦЫ** в результате

- **мидриаз (расширение зрачка).**

Возможна фотофобия.

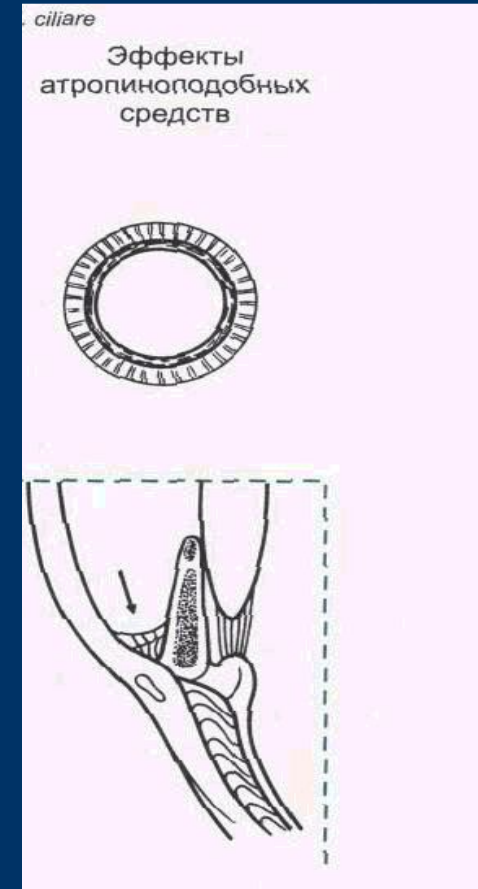
Действие атропина сохраняется 7 дней, гоматропина –15-20 часов.

- **Повышение внутриглазного давления** связано с утолщением радужной оболочки и закрытием угла передней камеры глаза, затрудняя отток ВГЖ.

Блокада М-ХР в ресничной мышце понижает ее тонус, натяжение цинновой связки усиливается, хрусталик уплощается в результате

- **паралич аккомодации** (глаз устанавливается на дальнюю точку видения).

Действие атропина сохраняется 3-4 дня.



ПОКАЗАНИЯ к применению М-ХБл:

- Синусовая брадикардия в постинфарктный период, АВ-блокада (**атропин**)
- Премедикация наркоза (для предупреждения остановки сердца, гиперсаливации, ларинго- и бронхоспазма) (**атропин**)
- ЯБЖ, ДПК, гастрит с повышенной секрецией (**пирензепин**)
- Синдром бронхиальной обструкции (**ипратропий, тиотропий**)
- Кишечная, печеночная, почечная колика (**атропин, платифиллин**)
- Осмотр глазного дна, иридоциклит, травма роговицы (**атропин, скополамин**)
- Подбор очков с целью установления истинной рефракции глаза (**гоматропин, тропикамид**)
- Болезнь Паркинсона **тригексифенидил (циклодол), бенактизин (амизил)**
- Тошнота, рвота при кинетозах (**«Аэрон»-скополамин**)
- Противоядие при отравлении М- и М-, Н-ХМ (**атропин**)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Декомпенсация сердечной деятельности
 - Аденома предстательной железы
 - Глаукома
-
-

Сравнительная характеристика М-ХБл

Скополамин

- алкалоид белены, дурмана, мандрагоры
- сильнее, чем атропин влияет на глаз и секрецию желез,
- угнетает ЦНС даже в терапевтических дозах, в том числе рвотный центр, оказывает седативное и противорвотное действие.
- применяется при кинетозах в составе таблеток «Аэрон».

В глазной практике применяют М-ХБ короткого действия: **гоматорпин**, эффект сохраняется 15—12 час, **тропикамид**- действует 2-6 часов.

Платифиллин

- алкалоид крестовника,
 - уступает по М-хб действию атропину
 - обладает ганглиоблокирующим и прямым миотропным спазмолитическим действием,
 - применяют при спазмах гладкой мускулатуры ЖКТ
 - угнетает сосудодвигательный центр, расширяет сосуды
 - мало влияет на аккомодацию
-
-

Тригексифенидил (циклодол) - противопаркинсоническое средство.

Метоциний (метацин)

- синтетический препарат
- мало влияет на ЦНС и на глаз
- преобладают эффекты на секрецию желез, сердце
- бронхолитическое действие сильнее, чем у атропина.

Трентол и ипратропиум (атровент)

- оказывают избирательное действие на М-хр бронхов
- бронхолитическое действие быстрое и длительное (до 6 час), применяются ингаляционно.

Пирензепин (гастрозепин)

- блокирует М-хр желез желудка,
 - применяется для лечения ЯБЖ и ДПК.
-
-

Резорбтивное действие атропина зависит от его ДОЗЫ:

Доза	Эффекты
0,5 мг	Сухость кожи, небольшая сухость во рту, БРАДИКАРДИЯ
1 мг	Сухость во рту, жажда, ТАХИКАРДИЯ, умеренное расширение зрачков
2 мг	Сильная сухость во рту, тахикардия, выраженное расширение зрачков, паралич аккомодации
5 мг	Выражены те же симптомы + затруднение речи, глотания и мочеиспускания, беспокойство, угнетение перистальтики ЖКТ
10 мг и более	То же + бред, делирий, кома

«Берсеркиерк» - викинг, одержимый бешенством в бою

ОТРАВЛЕНИЕ М-ХБЛ

Причины:

- случайный прием атропиноподобных ЛС
- ядовитых растений
- сем. пасленовых (белены, дурмана, красавки).

Симптомы:

- сухость во рту, нарушение глотания, осиплость голоса
- температура тела повышена, кожа горячая, сухая, покраснение лица, шеи, груди, носогубный треугольник белый
- тахикардия, экстрасистолия, АД нормальное или повышено
- зрачки расширены, диплопия (паралич аккомодации)

Симптомы, связанные с влиянием М-холинолитиков на ЦНС.

- *В легких случаях* - спутанность мыслей, болтливость.
- *В тяжелых случаях* – интоксикационный психоз (психомоторное возбуждение, нарушение координации движений и цикла сон - бодрствование, дезориентация, галлюцинации, бред, судороги).
- *В терминальном состоянии:* бледность кожи, брадикардия, угнетение дыхания, атония кишечника, снижение АД, сердечная недостаточность. Кома. Смерть наступает от паралича ДЦ.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ:

антихолинэстеразные средства с центральным действием *галантамин, физостигмин, аминостигмин* (купирует проявления интоксикации со стороны висцеральных систем и психотическую симптоматику).

АХЭС

- блокируют АХЭ, в результате чего накапливается АХ, вступающий с антагонистом М-ХР в конкурентные отношения
- в передачу импульсов вовлекаются малочувствительные рецепторы (резерв).

При психозе применяются нейролептики – обычно *хлорпромазин (аминазин)*, иногда эффективны и бензодиазепиновые транквилизаторы – *диазепам*.

СПАСИБО за ВНИМАНИЕ!

