

Лекция № 3

Тема:

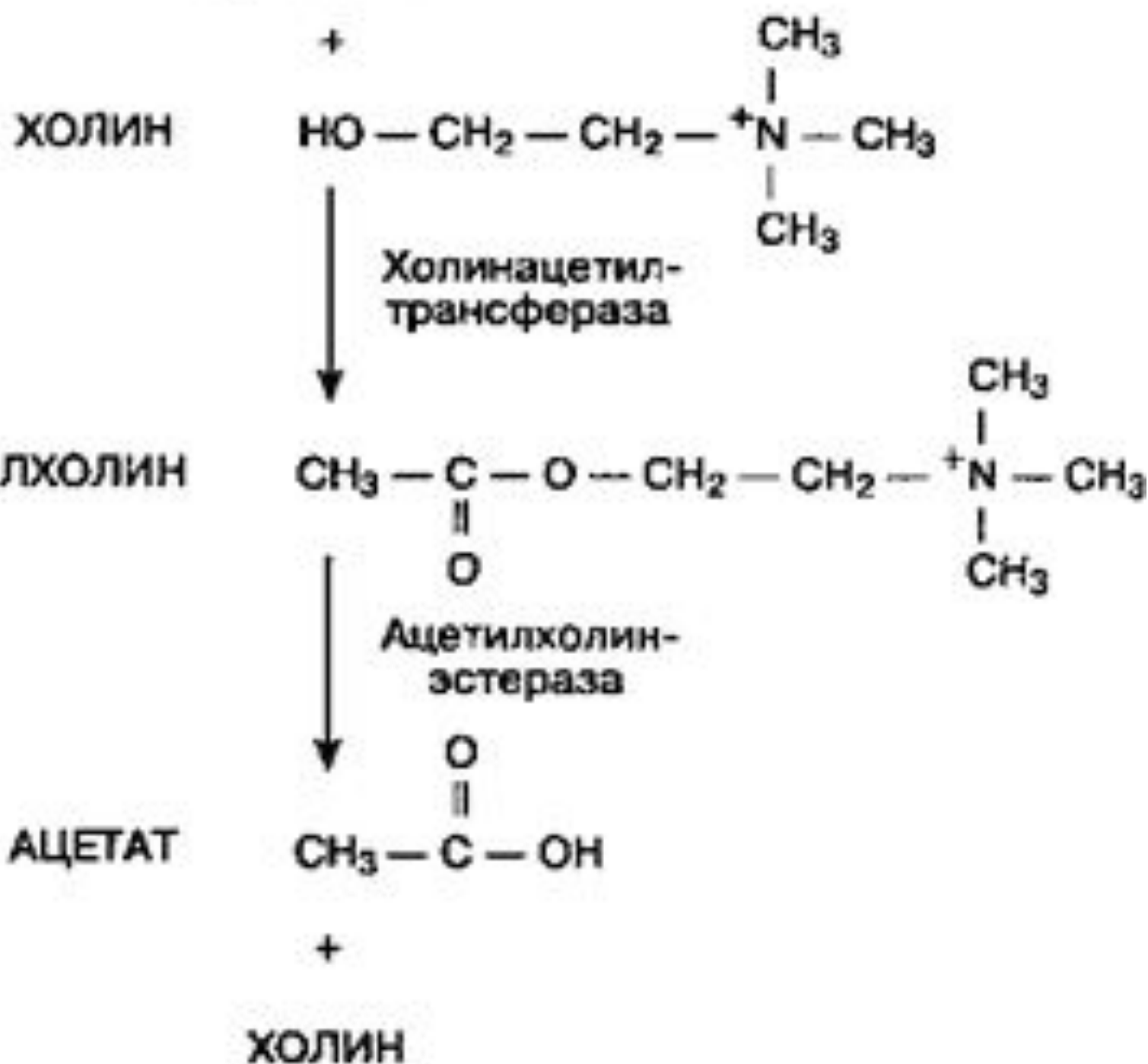
**Фармакологические средства,
влияющие на передачу возбуждения
в холинэргических синапсах**

**Профессор кафедры фармакологии и клинической
фармакологии, д.м.н. Ларионов Леонид Петрович**

**Синтез АХ происходит в митохондриях
нервного окончания из аминок спирта холина
и уксусной кислоты под действием
фермента холинацетилтрансферазы (ХАТ) в
присутствии Коэнзима А, АТФ и ионов Mg^{2+} .
Постсинаптическая мембрана и её фазное
состояние:**

- поляризация**
- деполяризация**
- реполяризация.**

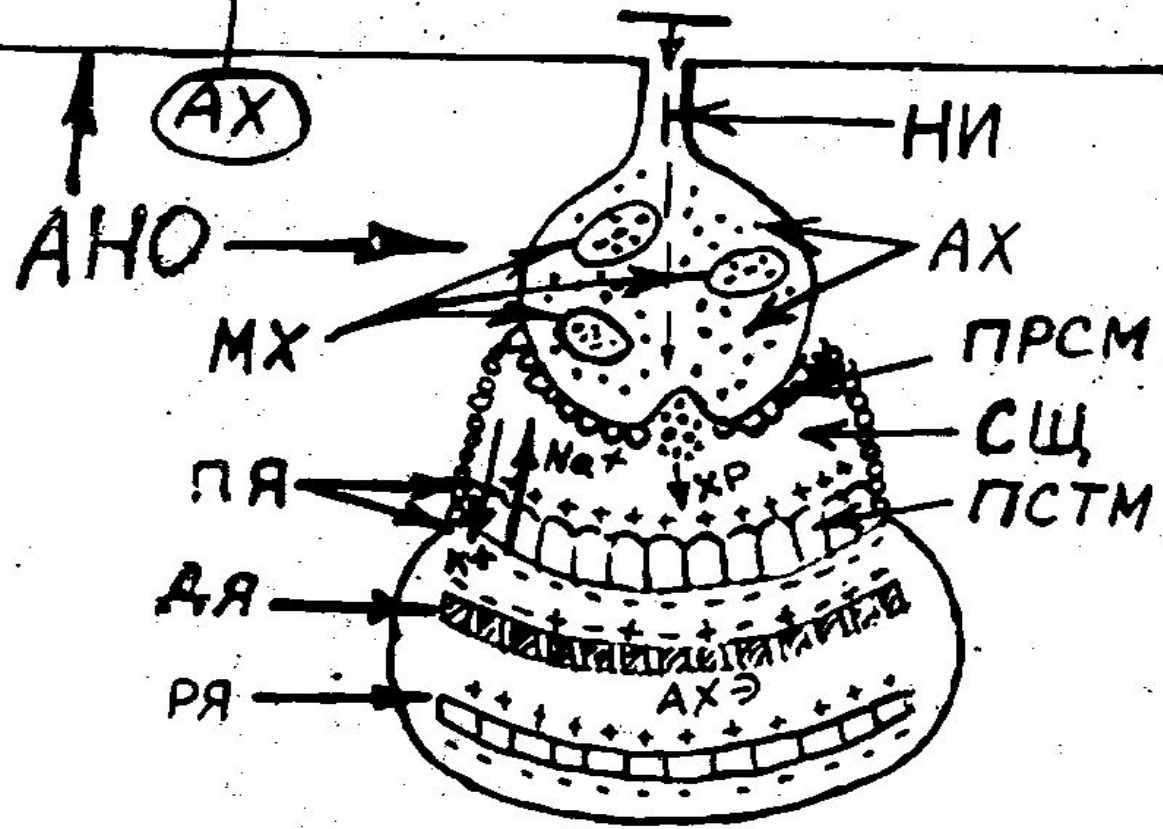
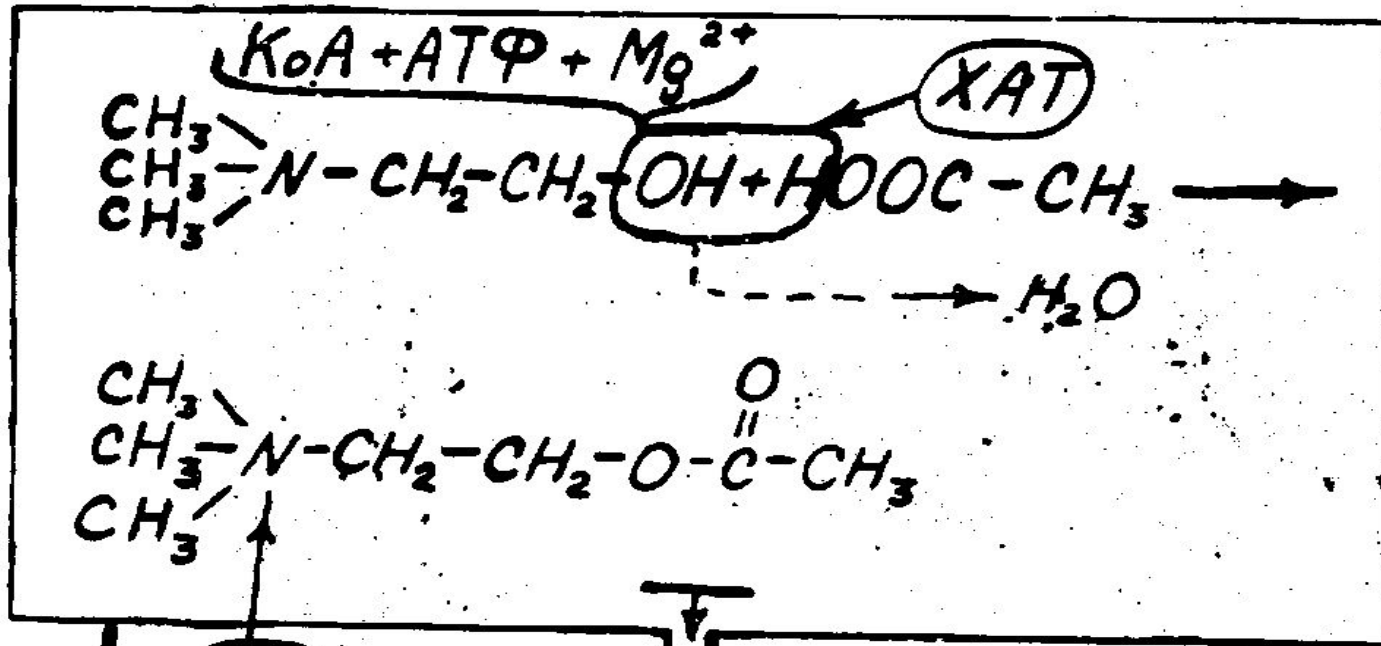
АЦЕТИЛ-КоА



- Фармакологические препараты, влияющие на передачу возбуждения в холинергических синапсах

Вопросы:

- 1. Вещества, действующие на М- и Н-холино-рецепторы:**
 - прямого общего действия;**
 - непрямого общего действия (антихолин-эстеразные).**
- 2. Вещества, действующие на М-холино-рецепторы (избирательного действия):**
 - М-холиномиметические средства;**
 - М-холиноблокирующие средства.**



**КРАНИО-СОКРАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ТЕЛ
ПРЕГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ**

ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ

**КРАНИАЛЬНЫЕ ЯДРА НАХОДЯТСЯ В СРЕДНЕМ И
ПРОДОЛГОВАТОМ МОЗГЕ ОТКУДА ВЫХОДЯТ:**

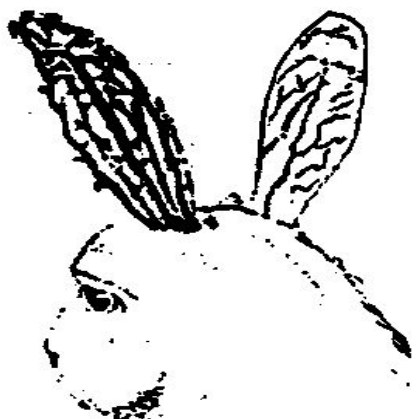
III -я пара (n. oculomotorius);

VII - я пара (n. facialis);

IX - я пара (n. glossopharyngeus);

X- я пара (n. vagus).

**В СОКРАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПРЕГАНГЛИОНАРНЫЕ
НЕЙРОНЫ БЕРУТ НАЧАЛО ИЗ БОКОВЫХ РОГОВ
СЕРОГО ВЕЩЕСТВА СПИННОГО МОЗГА**

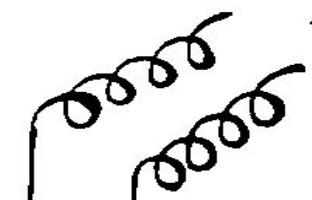


ПЧНС



АХ
ХЭС

НХРС



ХЭС

АХ



МХРС

АХ
ХЭС

НХРС



СНС

АЭС

Н. ААР.



АРС

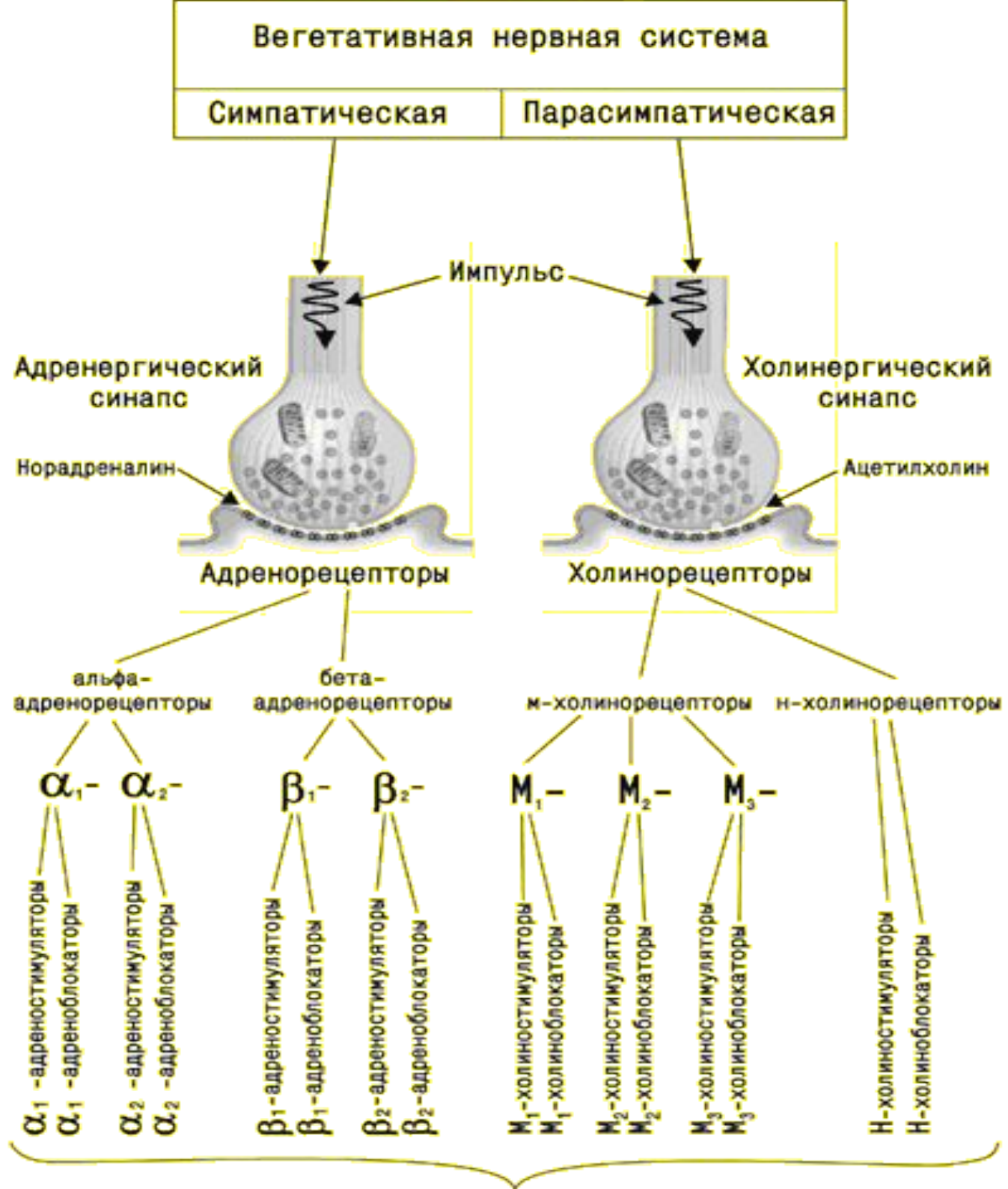
СОМ. НС

ХЭС

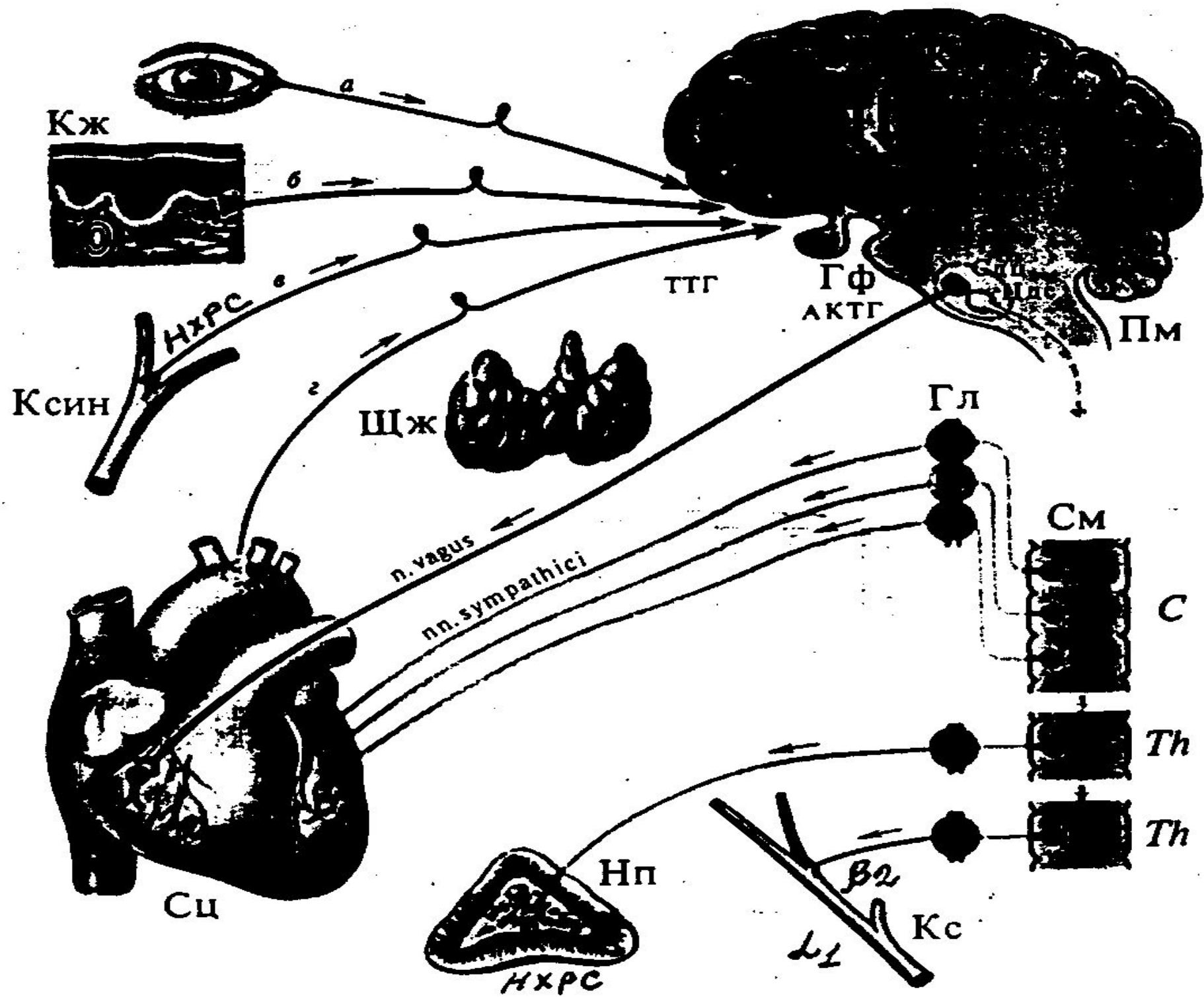
АХ

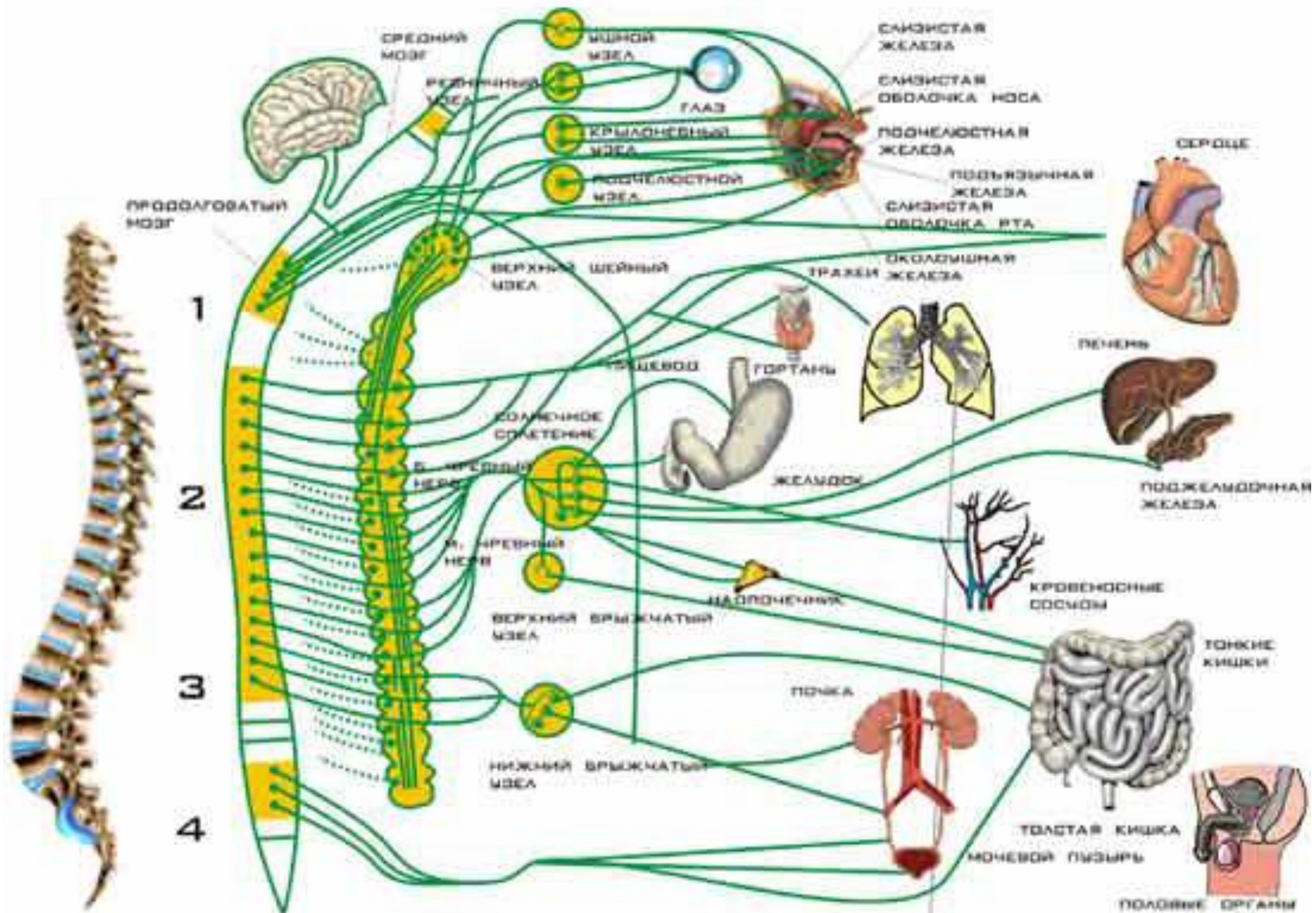


НХРС



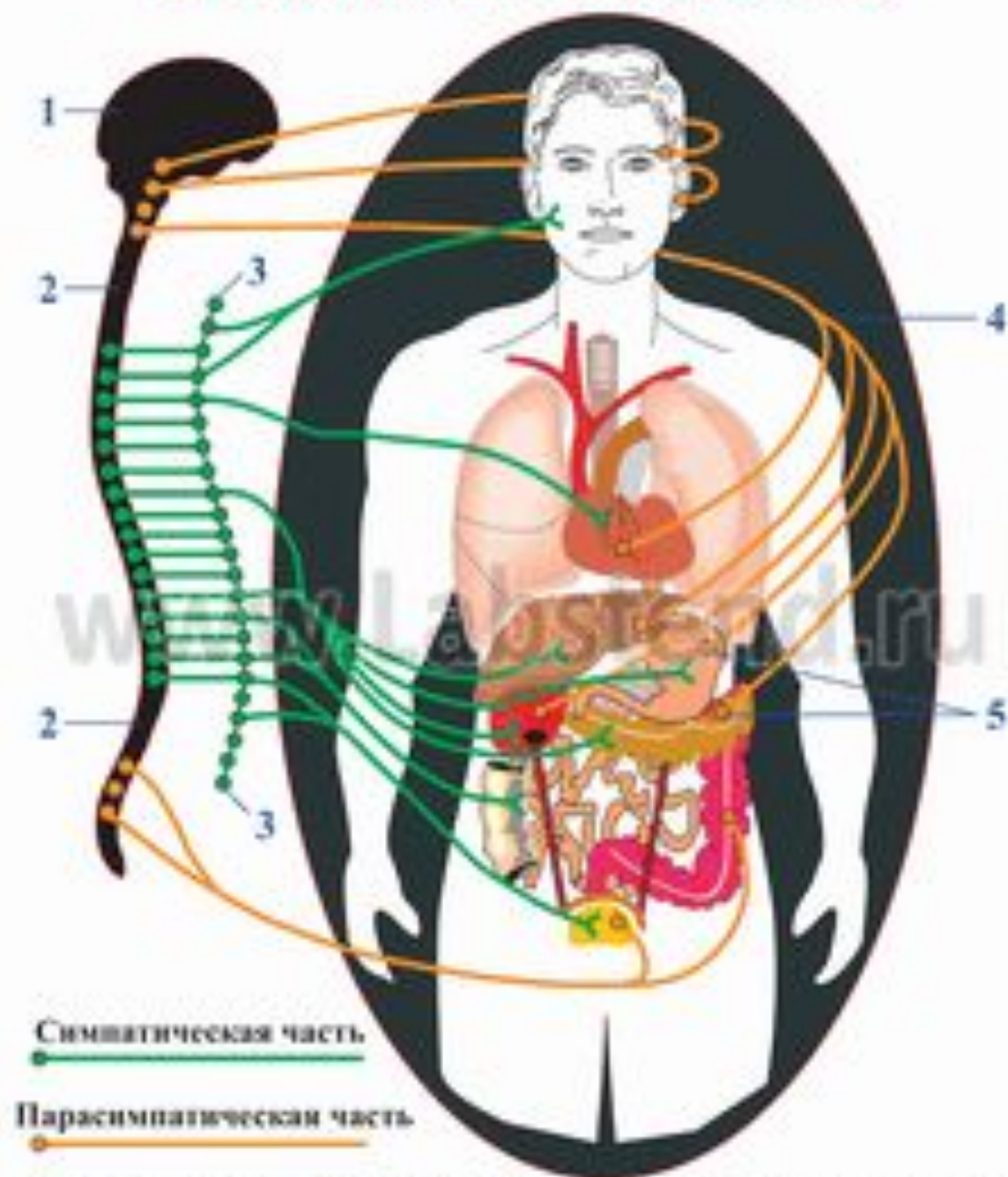
Фармакологические группы препаратов, влияющих на вегетативную нервную систему





1 ШЕЙНЫЙ, 2 ГРУДНОЙ, 3 ПОЯСНИЧНЫЙ, 4 КРЕСТЦОВЫЙ ОТДЕЛЫ СПИНОГО МОЗГА.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА



1. Головной мозг.
2. Спинальный мозг.
3. Симпатические узлы.
4. Блуждающий нерв.
5. Парасимпатические узлы.

Возможные воздействия фармакологических веществ на различные процессы медиатора АХ

1. СИНТЕЗ АХ

2. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ МЕДИАТОРА

3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АХ С ХОЛИНОРЕЦЕПТОРАМИ

4. ЭНЗЕМАТИЧЕСКИЙ ГИДРОЛИЗ

5. ЗАХВАТ ПРЕСИНАПТИЧЕСКИМИ ОКОНОКОНЧАНИЯМИ ХОЛИНА, ОБРАЗУЮЩЕГОСЯ ПРИ ГИДРОЛИЗЕ АХ

Средства, влияющие на М- и Н-холинорецепторы

Ацетилхолин
Карбахолин

Антихолинэстеразные средства

М-холиномиметики

Мускарин

- Пилокарпина гидрохлорид;
- Ацекледин

Н-холиномиметики

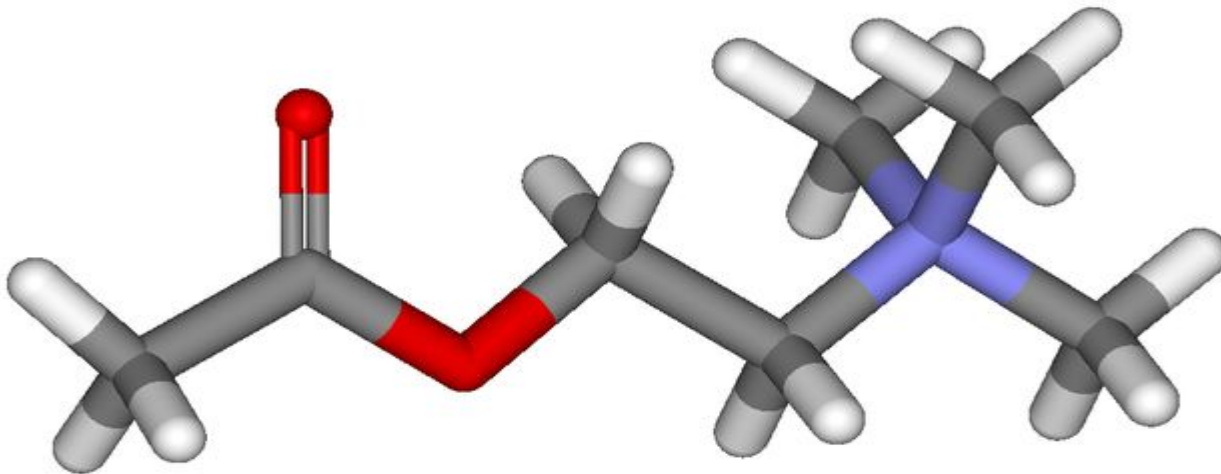
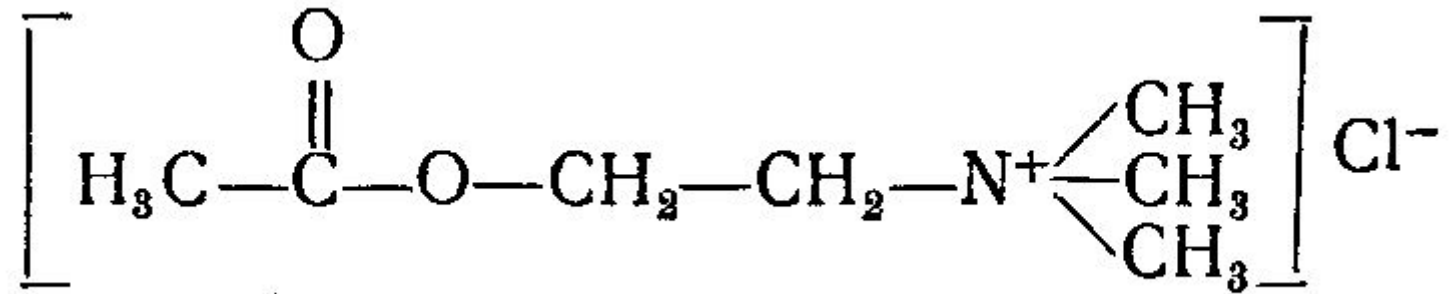
Никотин

- Цититон
- Лобелина гидрохлорид (табекс, лобесил)

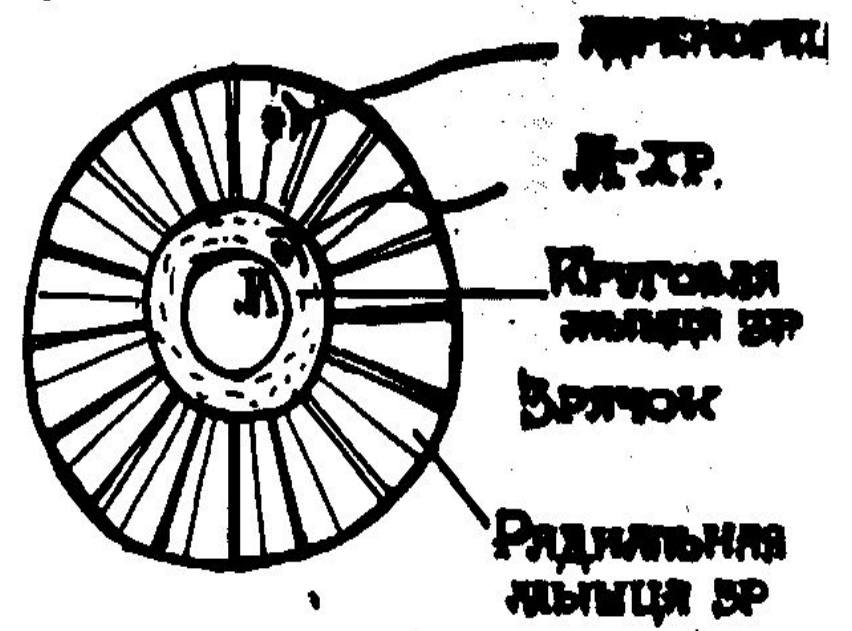
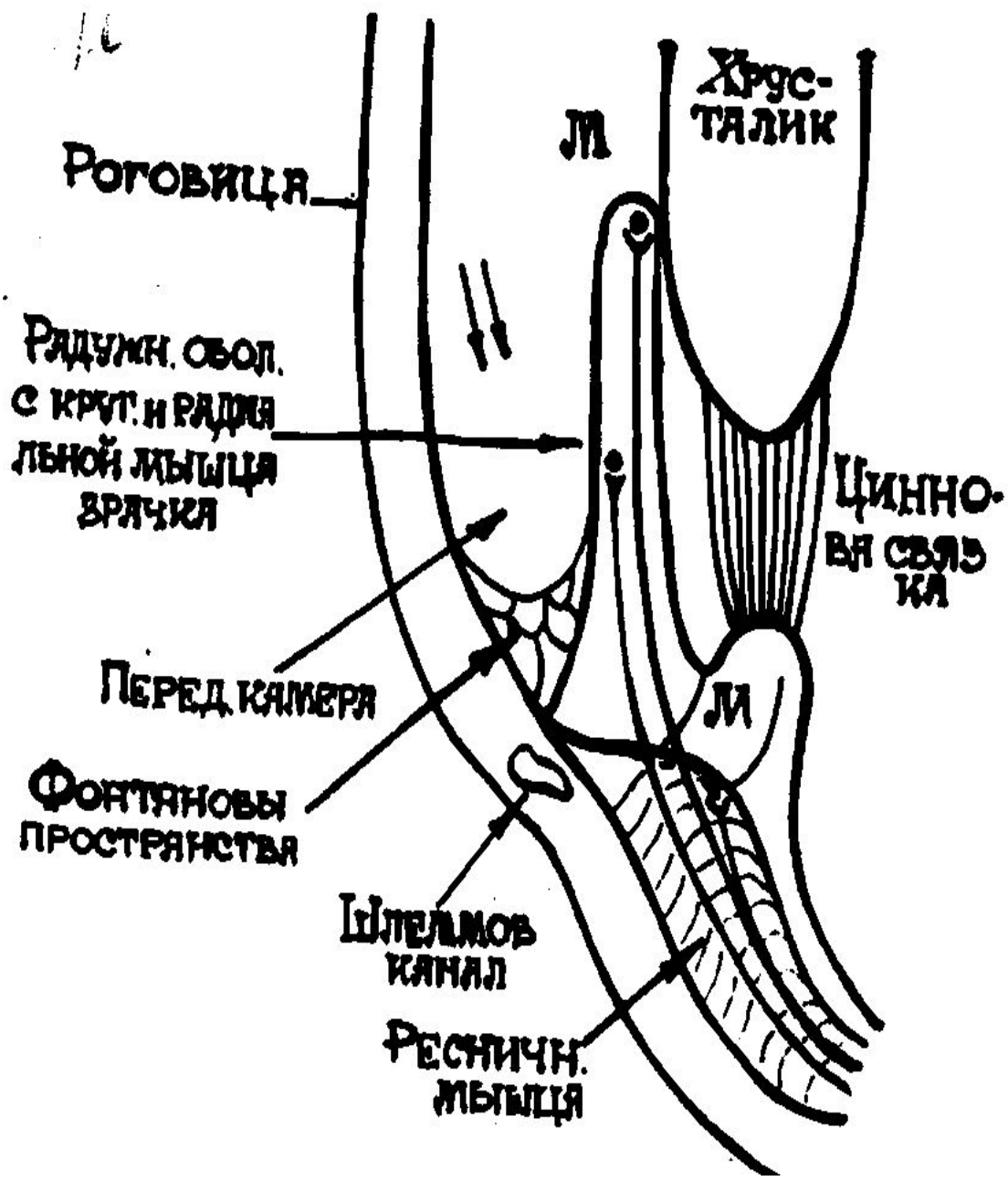
АЦЕТИЛХОЛИН-ХЛОРИД

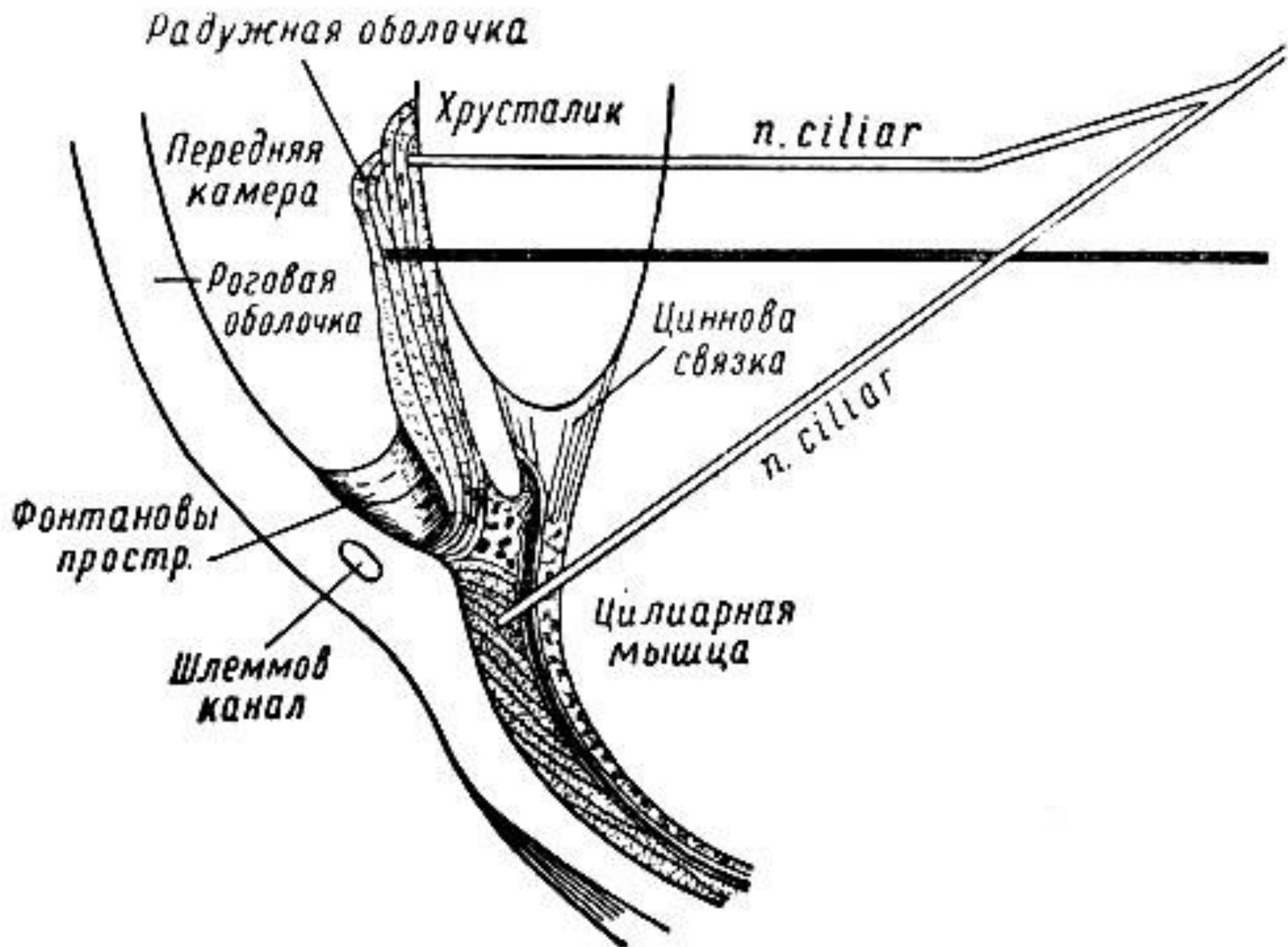
— ЭТО ЧЕТВЕРТИЧНОЕ

МОНОА

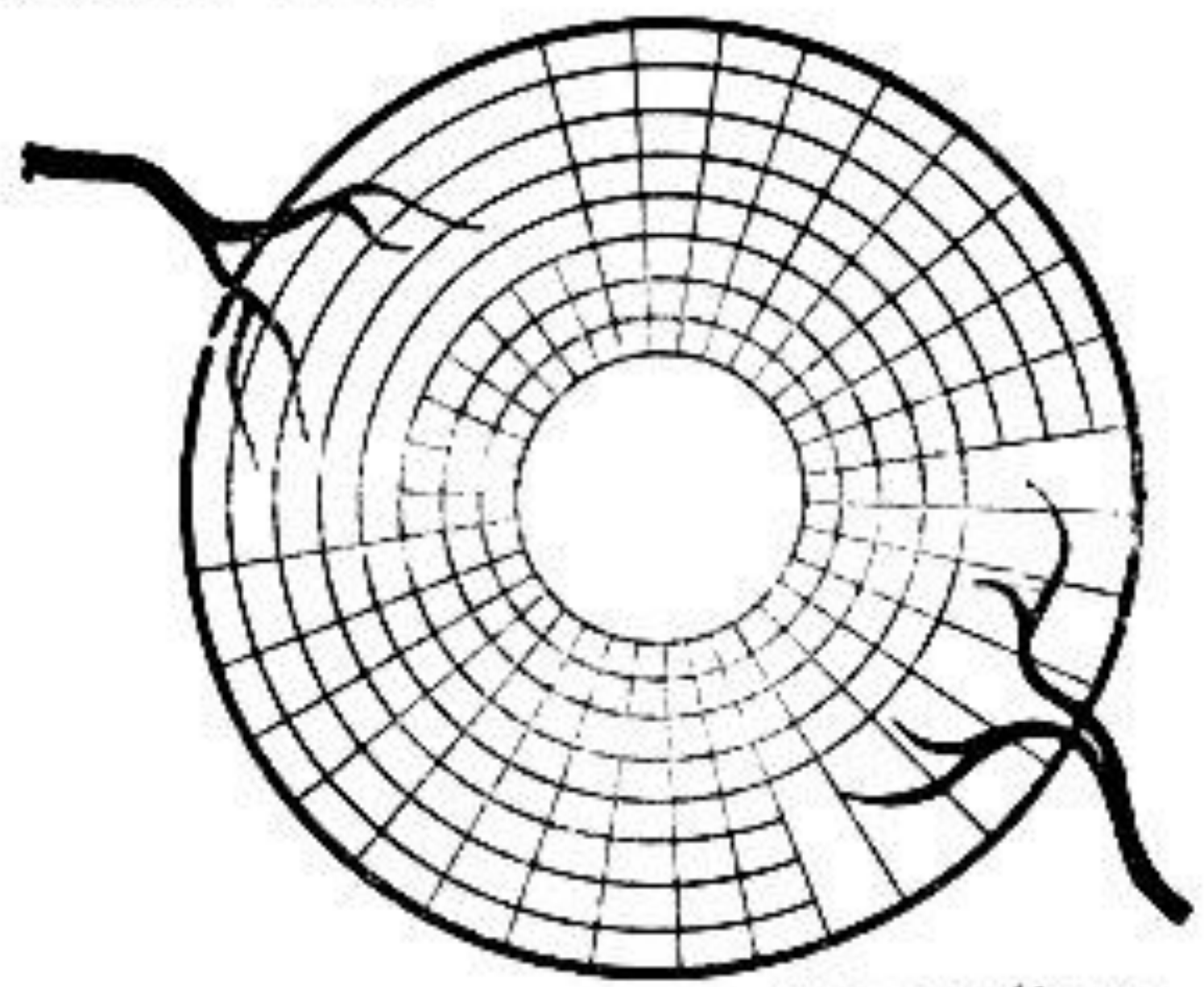


ИННЕРВАЦИЯ ГЛАЗА





N. oculomotorius



N. sympathicus

Антихолинэстеразные средства:

Обратимого действия

Физостигмина салицилат

Галантамина гидробромид

Прозерин

Оксазил

Хинотилин

Пиридостигмина бромид

Необратимого действия

Армин

АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА СПОСОБСТВУЮТ:

- СИНТЕЗУ АХ**
- ОСВОБОЖДЕНИЮ АХ В СИНАПТИЧЕСКУЮ ЩЕЛЬ**
- ПРЕПЯТСТВУЮТ РАСПАДУ АХ**
- ПОВЫШАЮТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ К АХ.**

Реактиваторы холинэстеразы

В 1952 г. Вильсон обнаружил, что ХЭ, блокированная ФОС, реактивируется под влиянием гидроксилamina ($\text{H}_2\text{N-OH}$) (хлорофос, химическое оружие)

Дефосфорилируют ингибированную АХЭ и восстанавливают её активность. Наиболее эффективны в сочетании с М холиноблокаторами (атропин и др.):

-Дипироксим

- Аллоксим

-Изонитрозин

- Диэтиксим

(Диэтиксим проникает через ГЭБ, оказывает слабое холиноблокирующее действие).

Тропическое растение, содержащее
алкалоид пилокарпин -

Pilocarpus pinnatifolius

Jaborandi



**Действие пилокарпина
гидрохлорида (10-15 мг) на
потовыделение**

Выведение жидкости:

- 2-3 литра в течение 2 часов;**
- 10-14 литров за сутки;**
- до 8 грамм азота.**

Клинические показания к назначению М-холинотропных средств:

- 1. Глаукома, тромбоз центральной вены сетчатки, атрофия зрительного нерва;**
- 2. Потогонное средство при отравлениях солями тяжелых металлов;**
- 3. Атония мочевого пузыря и кишечника;**
- 4. Тахикардия опасная для жизни;**
- 5. Антихолинэстеразные препараты показаны при остаточных явлениях полиомиелита, травмах ЦНС, миастении, глаукоме.**

Симптомы отравления МУСКАРИНОМ:

1. Бронхоспазм (затруднение на вдохе);
2. Повышенная саливация;
3. Резкое потоотделение;
4. Миоз, спазм аккомодации;
5. Усиление перистальтики кишечника, непроизвольное мочеиспускание;
6. Резкая брадикардия

Помощь: *Sol. Atropini sulfatis 0,1%- 1 ml*

Спазмолитин, апрофен, арпенал, циклодол, фубромеган и др.

М-холиноблокаторы

- атропина сульфат__;
- препараты красавки
(настойка, экстракт, солутан,
бесалол, беллоид, беллалгин);
- скополамина гидробромид___;
- гомотропина гидробромид;
- платифиллина
гидротартрат__;
- Метацин___.

Н-холиноблокаторы

- НИКОТИН В ПОВЫШЕННОЙ
дозе;
- ганглиоблокаторы;
- миорелаксанты.

Атропин - алкалоид, содержащийся в растениях:

- **Atropa Belladonna** (красавка)
- **Datura Stramonium** (дурман)
- **Hyoscyamus niger** (белена)



PLATE XVII.—*Atropa belladonna* (Deadly nightshade). (From Jackson: *Experimental Pharmacology and Materia Medica.*)



Pl. 239. Jusquiamе noire. *Hyoscyamus niger* L.

Красавка (белладонна) - дающая красоту

Tafel 14.

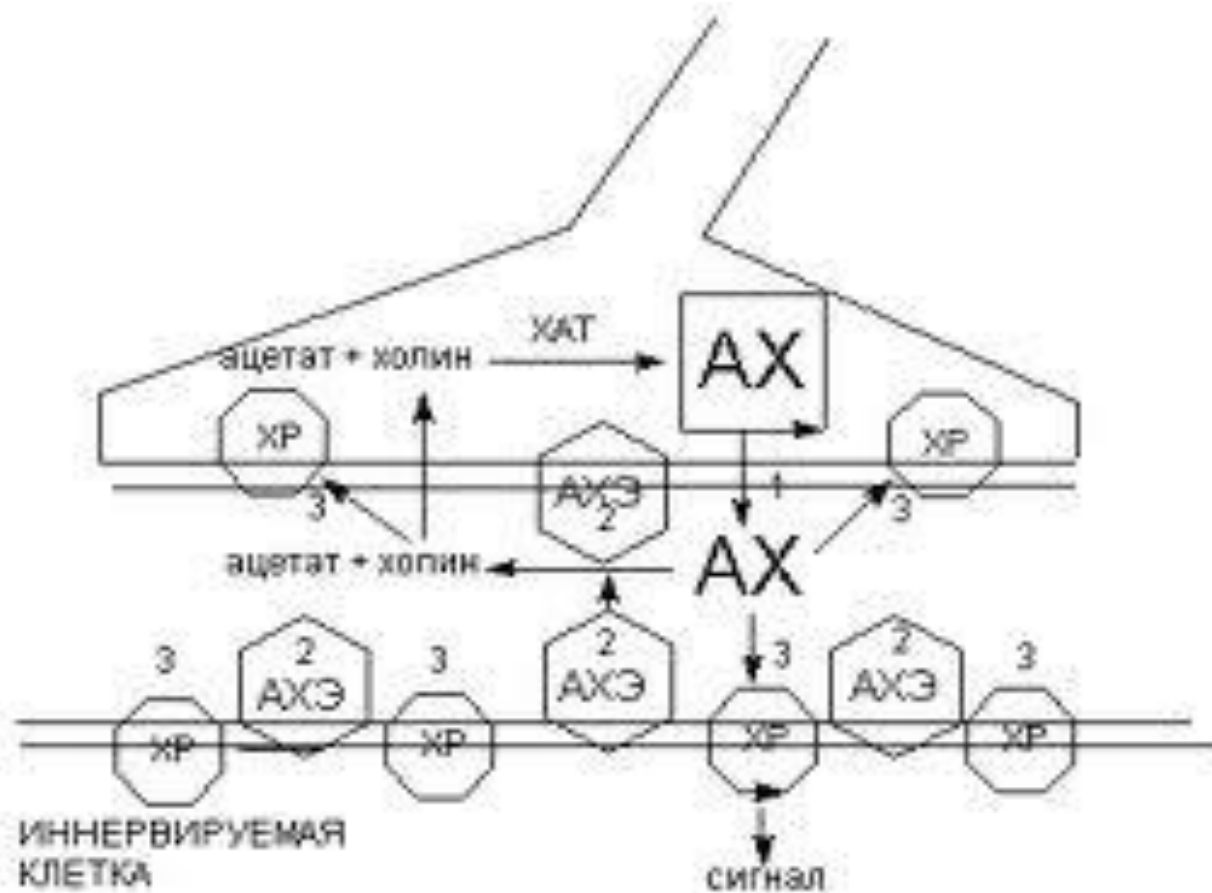
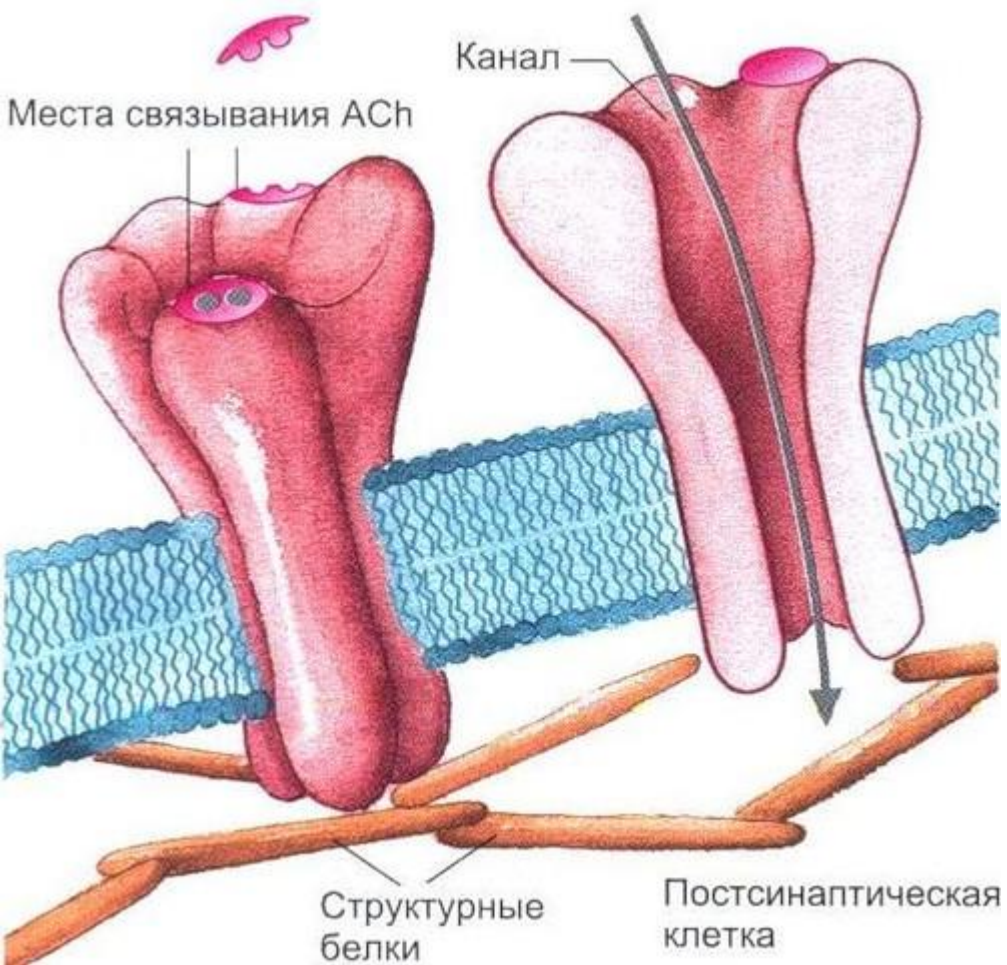


Tollkirsche, *Atropa belladonna*.



Конкурентный механизм действия:

1. Чувствительность М-холинорецепторов в 1000 раз выше к атропину, чем к АЦХ.
2. Атропин закрывает для АЦХ 4 рецептора.



Клинические показания к назначению М-холиноблокаторов:

- 1. Спазмы гладко-мышечных органов;**
- 2. Дискинезии;**
- 3. Спазмы мочеточников;**
- 4. Язвенная болезнь;**
- 5. Глазная практика: исследование глазного дна
(кератиты, иридоциклиты);**
- 6. Хирургия: перед наркозом;**
- 7. При отравлении М-холинотиметиками;**
- 8. При повышенной потливости.**

Симптомы отравления АТРОПИНОМ:

- 1. Сухая горячая кожа;**
- 2. Тахикардия;**
- 3. Блестящие расширенные зрачки;**
- 4. Паралич аккомодации;**
- 5. Гипертермия;**
- 6. Затруднение речи и глотания;**
- 7. Галлюцинации, нарушение сознания;**
- 8. Двигательное возбуждение, судороги.**

Лечение: средства угнетающие ЦНС (Барбитураты),
ПРОЗЕРИН 0,05%- 1 мл. внутривенно капельно,
охлаждение.

Противопоказания к АТРОПИНУ:

- 1.Глаукома;**
- 2.Органические заболевания ССС;**
- 3.Атония внутренних гладкомышечных органов.**

Осложнения:

- 1.Сухость во рту;**
- 2.Атония мочевого пузыря;**
- 3.Атропинный психоз.**

Лекция
«Вещества, действующие в
области никотиночувствительных
рецепторов (НХРС)»

ВОПРОСЫ:

- Вещества, возбуждающие никотиночувствительные рецепторы (НХРС);
- Вещества, блокирующие никотиночувствительные рецепторы (НХРС):
 - а) ганглиоблокаторы;
 - б) миорелаксанты.

Место нахождения НИКОТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ рецепторов:

- Центральная нервная система;
- Вегетативные ганглии;
- Скелетная мускулатура;
- Надпочечники;
- Каротидный синус.

- В табачном дыму содержатся:
 - радиоактивное вещество - полоний ($\text{Po}210$), обладающий канцерогенным действием;
 - при возгорании табака возгоняются фенол, окись углерода, синильная кислота и др. вредные для организма вещества (всего 4700 БА вредных веществ).

СИГАРЕТА – ХИМИЧЕСКАЯ ФАБРИКА, ПРОИЗВОДЯЩАЯ ОКОЛО 4 700 РАЗЛИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

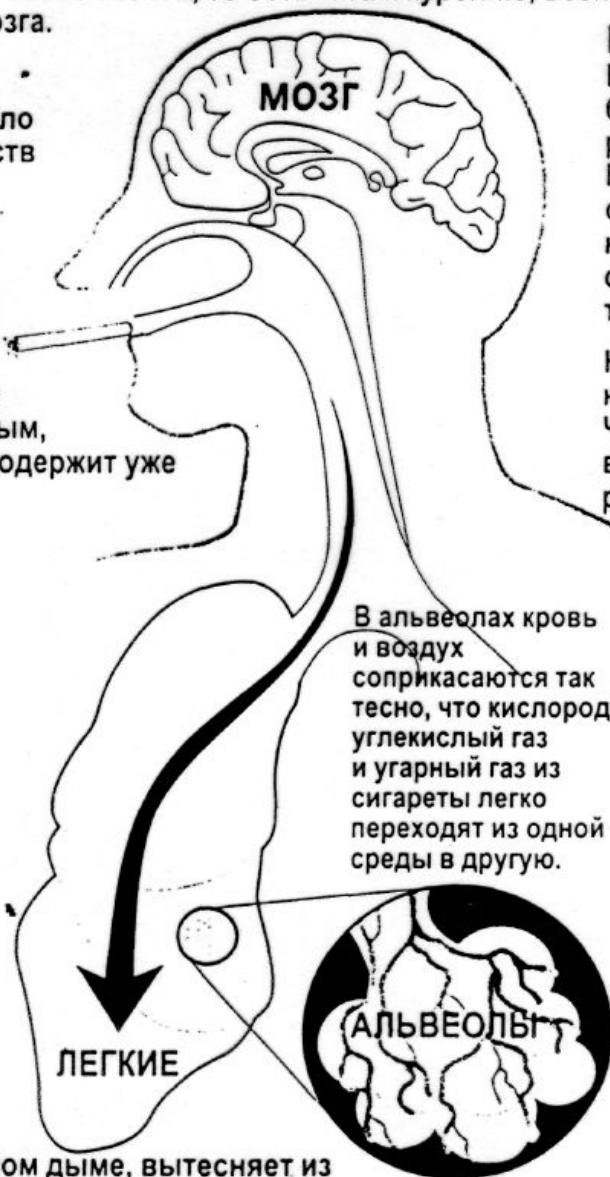
Естественные защитные механизмы человеческого организма не могут справиться со всеми химическими веществами, содержащимися в сигаретах. Многие исключительно вредные вещества проникают в незащищенные области легких, что вызывает, среди прочего, повышенный риск раковых заболеваний. Зависимость, то есть тяга к курению, возникает, когда никотин активизирует систему поощрения мозга.

1 Сигарета содержит около 2000 химических веществ и соединений.

2 Когда ее зажигают, происходят различные химические реакции. Дым, попадающий в горло, содержит уже около 4 700 веществ.

3 Система защиты дыхательных путей, которая предохраняет наши легкие от попадания пыли, вирусов и некоторых газов, пропускает большую часть этих веществ. Дым проникает в легкие и постепенно разрушает ничем не защищенные альвеолы.

4 Угарный газ, содержащийся в табачном дыме, вытесняет из крови кислород. Если курит беременная женщина, то в кровообращении ребенка процент содержания угарного газа будет больше, чем у матери.

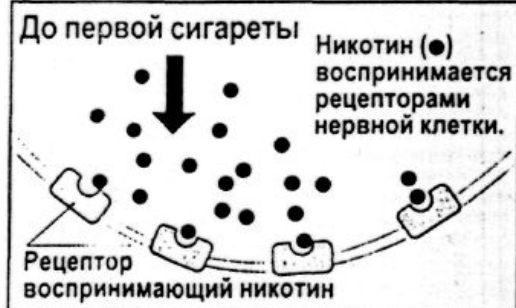


В альвеолах кровь и воздух соприкасаются так тесно, что кислород, углекислый газ и угарный газ из сигареты легко переходят из одной среды в другую.

В мозге.

При курении никотин из сигареты быстро всасывается в кровь и разносится по всему организму. В мозге находятся нервные клетки со специальными рецепторами для никотина. Никотин – яд, на который организм поначалу реагирует тошнотой и рвотой.

Никотин активизирует так называемую систему поощрения мозга. Чтобы справиться с ядом, мозг вырабатывает новые никотиновые рецепторы. Возникает привыкание.



- **Двухфазность д-я** (кора головного мозга, продолговатый, спинной мозг, надпочечники – адреналин при возбуждении мозгового слоя).

Никотин у начинающих курильщиков табака вначале замедляет сердечную деятельность за счет возбуждения н-холинорецепторов ганглиев ПНС (вагуса); слюноотечение.

- А при насыщении ядом блокирует их и возбуждает н-холинорецепторы ганглиев симпатического нерва и мозгового слоя надпочечников (высвобождается адреналин), появляется тахикардия, повышается АД, продолжается слюноотечение, но слюна выделяется густая (тягучая)!
- **Адреналин** ускоряет переход гликогена в глюкозу (гликогенолиз) и способствует сгоранию жиров (липолиз), снижается аппетит, появляется мнимая бодрость.

- Выделение никотина осуществляется через молочные железы.
- Длительность курения, развитие патологических процессов, эксперты ВОЗ.
- **Токсикомания** – табакокурение в России среди молодежи возросло за период перестройки на 63%; параллельно с этим возросло к-во рожденных детей с уродствами на 2-6%.
- В США среди молодежи курение за этот период снизилось на 68%.
- 21 сентября 2004 г. было опубликовано, что в ближайшее время (в течение 5-6 месяцев) обанкротятся 3-и больших табачных фирмы США.

Симптомы отравления никотином

1. Учащенное дыхание (Sinus caroticus).
2. Судороги (холинорецепторы мозга, мышц).
3. Повышение АД:
 - симпатические ганглии
 - надпочечники → адреналин
 - тахикардия
4. Повышение уровня сахара в крови
5. Повышение тонуса ЖКТ.
(парасимпатические ганглии).

Средства, влияющие на никотиночувствительные рецепторы

- Н-холиномиметики:

Cytitonus

Lobelinum hydrochloridum

Nicotinum

ЦИТИТОН – 0,5% водный раствор цитизина;

ЦИТИЗИН- алкалоид растений Ракитника и Термопсиса ланцетолистного.

- **Цитизин** активирует рецепторы каротидных клубочков, симпатических ганглиев, **МОЗГОВОГО СЛОЯ** надпочечников, приводя к сужению сосудов и повышению АД.
- Поэтому его назначают при состояниях, характеризующихся угнетением дыхания и падением АД; при коллапсах, развивающихся у больных с тяжелыми инфекционными заболеваниями, сопровождающихся токсикозом; при оказании помощи утопленникам; при отравлении угарным газом .

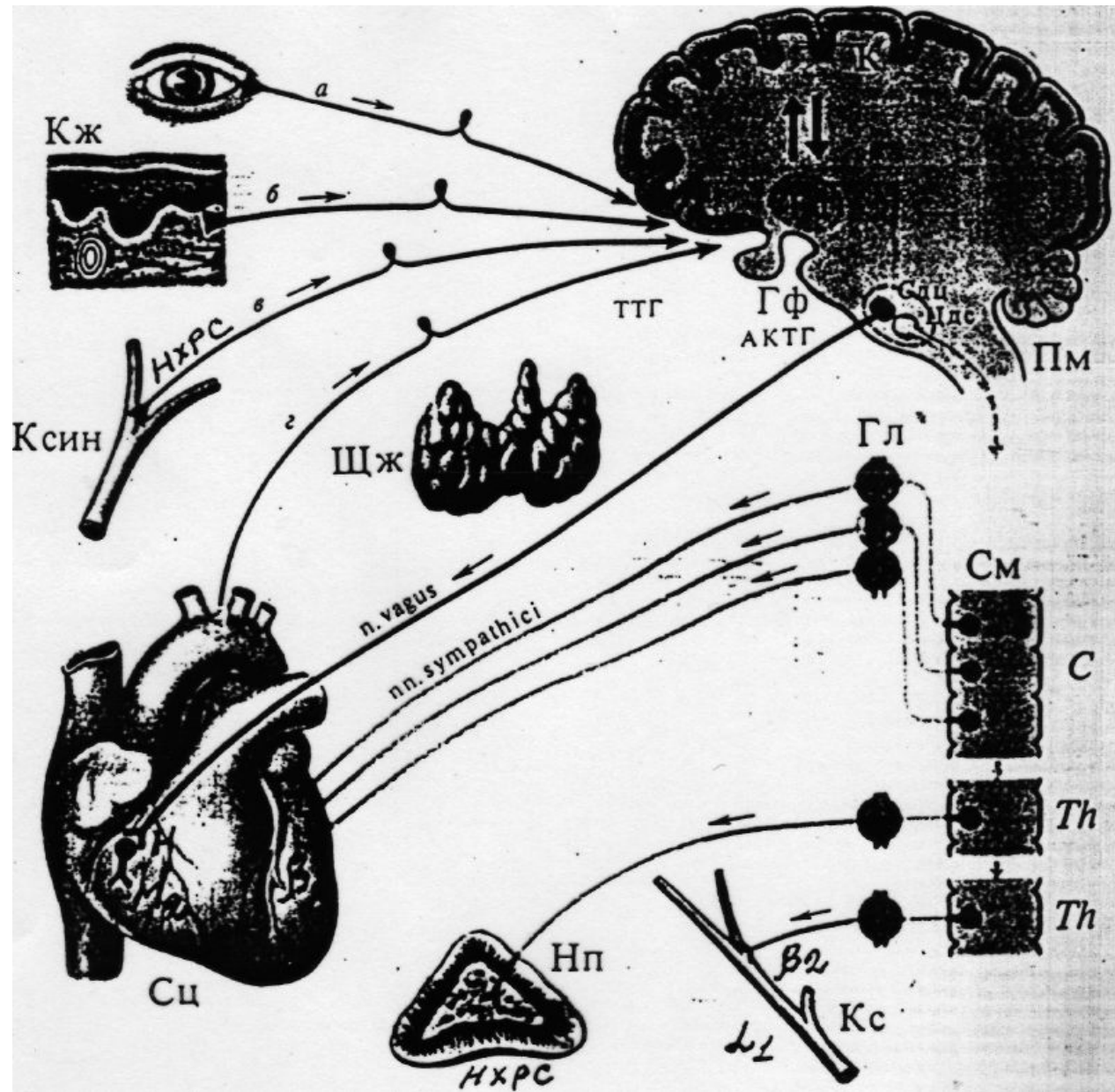


Рис. 88*. Регуляция кровообращения:

а, б — импульсы, идущие в центральную нервную систему от экстерорецепторов, в, г — импульсы идущие в центральную нервную систему от интерорецепторов сонной артерии и аорты

Лобелин (Lobelinum) - алкалоид, содержащийся в растении *Lobelia inflata* семейства колокольчиковых (Compositaceae).

В мед. практике применяют лобелина гидрохлорид.

Лобелин скорее, чем цитизин, проникает в ЦНС и возбуждает в ней не только дыхательный, но и др. центры, например, блуждающего нерва (рвотный).

Поэтому после введения лобелина наряду со стимулирующим эффектом отмечается урежение ЧСС, снижение АД (оно может повышаться позже при активации симпатических ганглиев), иногда вызывает рвоту.

Учитывая указанные обстоятельства, лобелин следует применять очень осторожно, особенно у детей до 2-3-х лет, проницаемость ГЭБ еще велика.

Препарат можно назначать детям с угнетенным дыханием (при наличии рефлексов), но с нормальным или лишь со слегка сниженным АД.

При коллапсе он опасен.

При отравлениях веществами с угнетающим типом д-я ЦНС данные аналептики не эффективны. Они бесполезны и даже опасны для новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии (И.В. Маркова).

Оба препарата имитируют эффекты никотина, а он может не только стимулировать (в малых дозах и концентрациях – 1-я фаза), но и угнетать (в больших дозах – 2-я фаза) чувствительные к нему нейроны.

Курильщицы - гибель новорожденных.

Сам никотин, содержащийся в табачном дыму и в молоке курящей матери, и его миметики могут угнетать дыхательный центр, приводя к кратковременной или длительной остановке дыхания у ребенка.

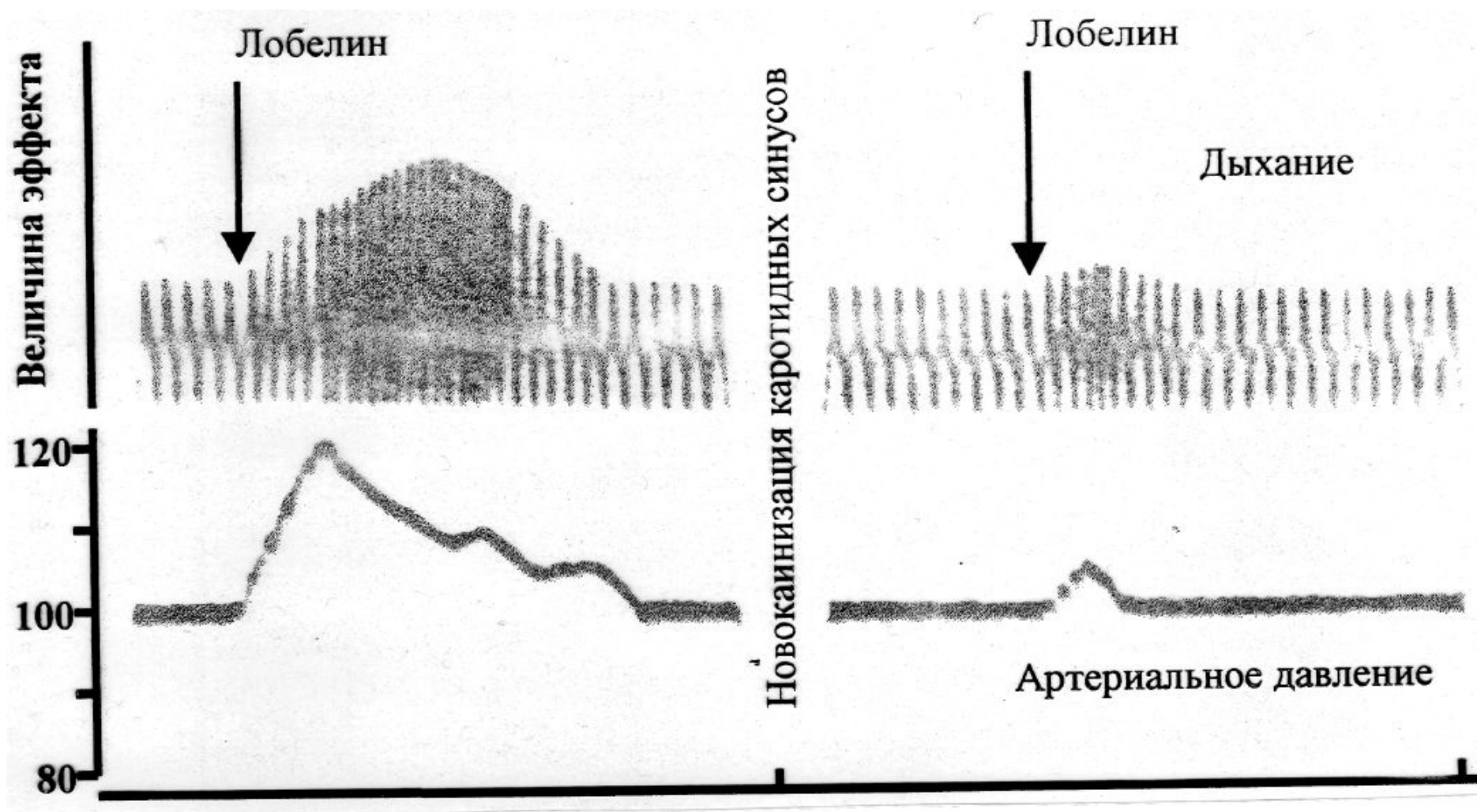
Выделение никотина с молоком курящей матери увеличивает опасность внезапной смерти грудных детей тем больше, чем больше курит женщина.

Другие аналептики

- Кордиамин
- Коразол
- Бемегрид
- Масляный раствор камфоры
- Кофеин–бензоат натрия
- Этимизол (увеличивает синтез сурфактанта)
- Стрихнина нитрат
- Сульфокамфокаин

ВЛИЯНИЕ ЛОБЕЛИНА НА ДЫХАНИЕ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (у собак)

ЭКСПЕРИМЕНТ



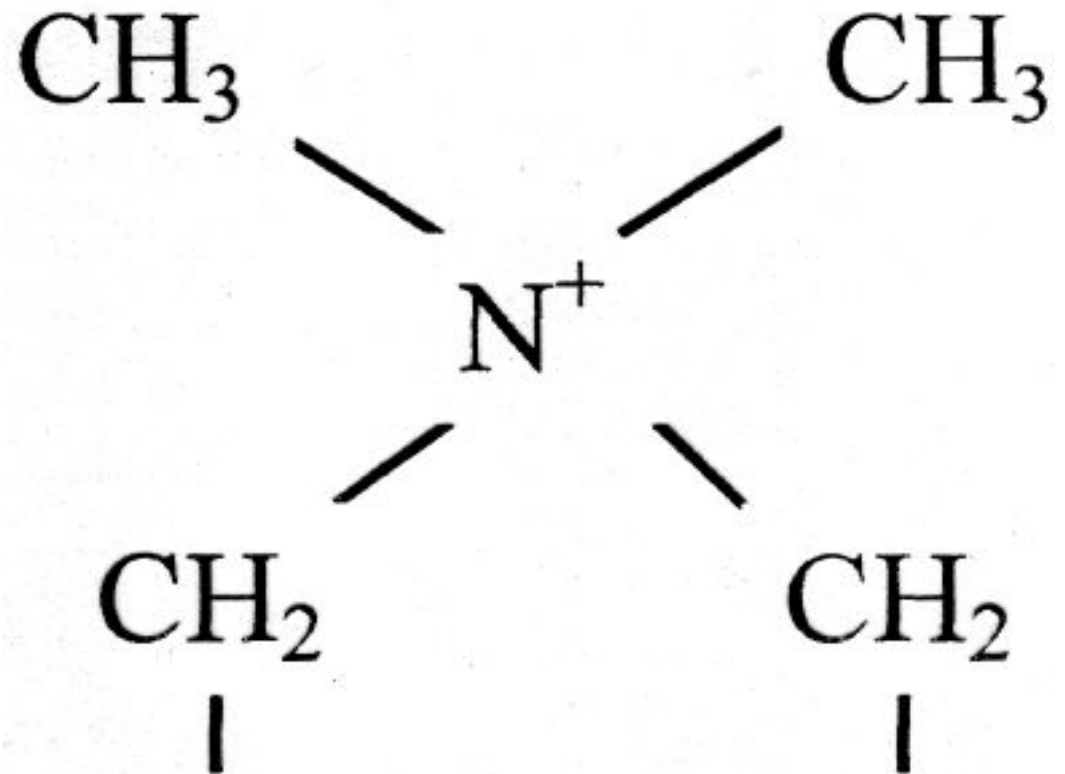
Ганглиоблокаторы:

Lengly (1890) - никотин в больших дозах блокирует рецепторы в ганглиях;
Deil (1904), Vern (1915) - получили вещество «тетраэтиламмоний» — ганглиолитик без предварительного возбуждения холинорецепторов ганглиев. Но применять его стали только спустя 30 лет.

Ганглиоблокаторы:

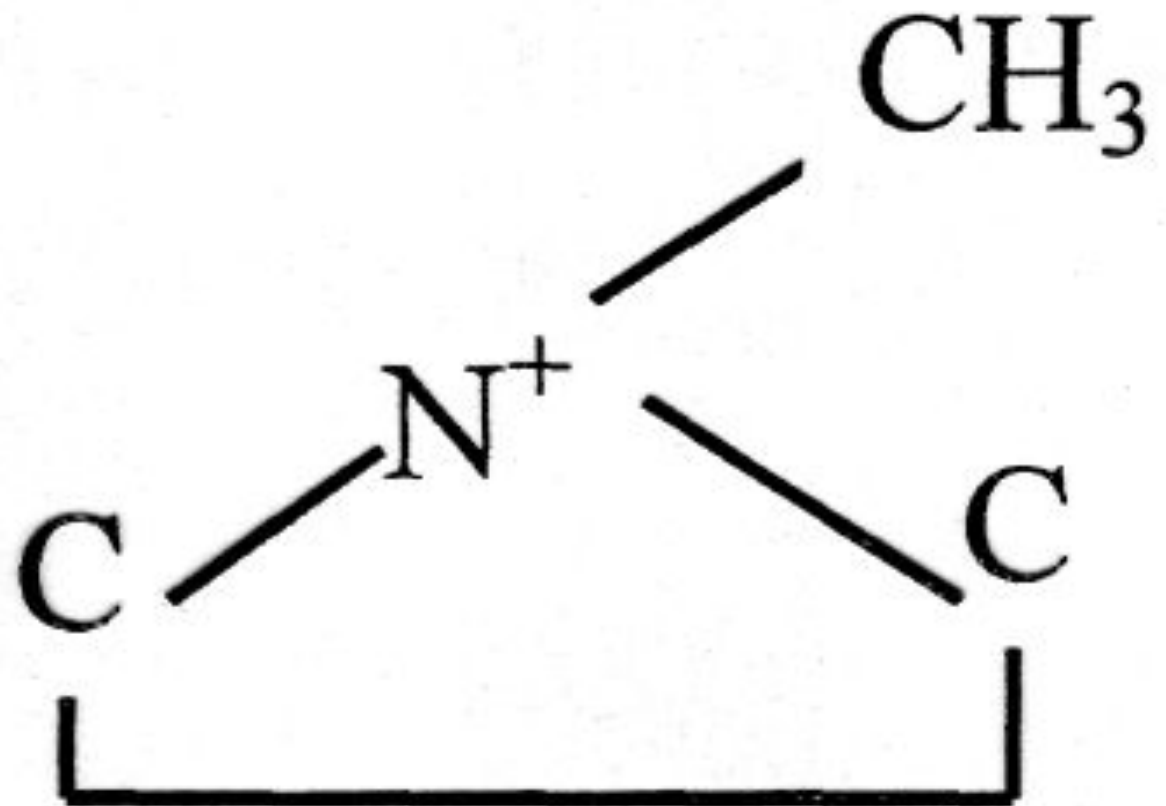
1. Четвертичные:

- бензогексоний
- пентамин
- димеколин
- гигроний
- имехин
- кватероний
- камфоний



2. Нечетвертичные:

- пахикарпина гидрохлорид
- пирилен
- темехин
- ганглерон



Ганглиоблокаторы:

Классификация по длительности действия.

1. Длительного действия (6-8 часов):

- пирилен
- камфоний

2. Среднего действия (2-4 часа):

- пахикарпина гидройодид
- димеколин
- бензагексоний
- пентамин

3. Короткого действия (5-20 минут):

- гигроний
- имехин

Действие на сосудистую систему:

1. Сосуды:

- расширение мелких артерий —> перераспределение крови в сосудах нижних конечностей;
- снижение давления в малом круге кровообращения;
- снижение центрального венозного и спинномозгового давления.

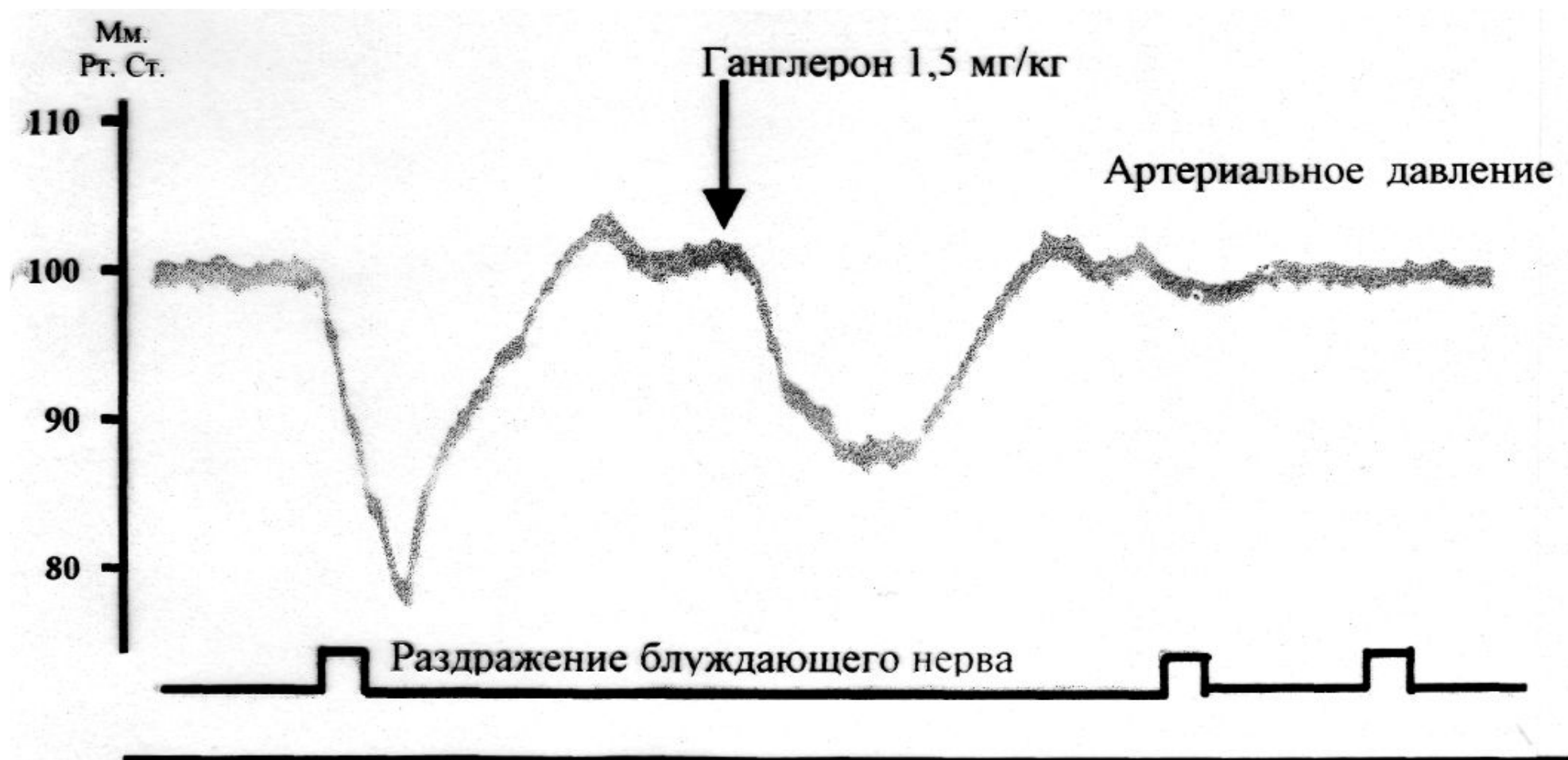
2. Сердце:

- возврата крови;
- снижение сердечного выброса;
- снижение нагрузки.

3. Ткани:

- замедление кровотока;
- увеличение контакта крови с тканями;
- увеличение снабжения O_2 .

УСТРАНЕНИЕ ГАНГЛЕРОНОМ ДЕПРЕССОРНОГО ЭФФЕКТА



Ганглиоблокаторы

по механизму д-я относятся к антидеполяризирующим веществам.

- Кроме того, гексоний, пирилен блокируют открытые ионные каналы, а не н-холинорецепторы.

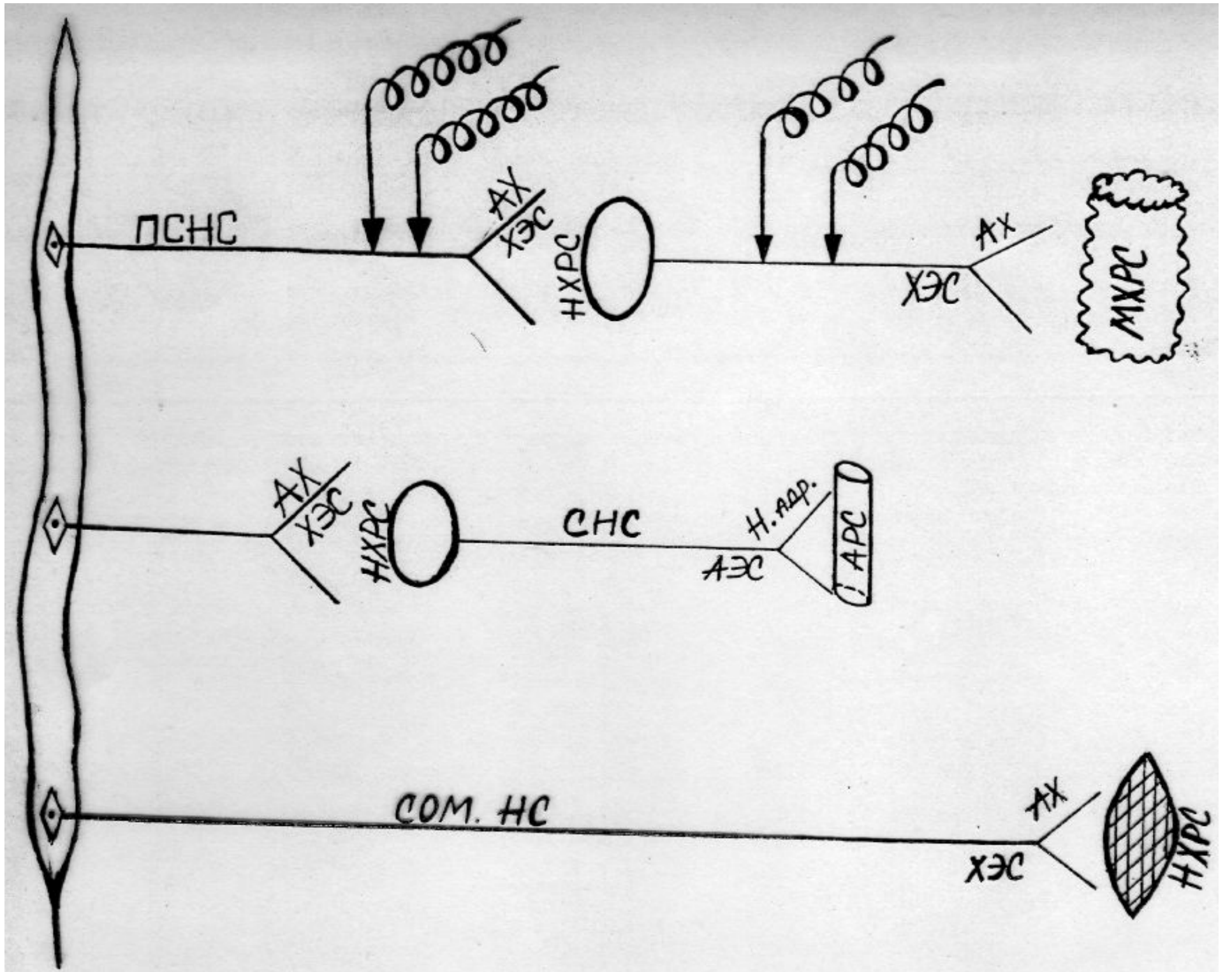
Особенности д-я ганглиоблокаторов:

- Пентамина;
- Пахикарпина гидройодида;
- Гигрония, имехина.

Механизм

влияния ганглиоблокаторов на матку:

1. Блокируют функцию нижнего мезентериального ганглия;
2. Блокируют функцию симпатических ганглиев;
3. Оказывают прямое стимулирующее д-е на миометрий;
4. Стимулируют заднюю долю гипофиза;
5. Сенсibiliзируют миометрий к фолликулину и окситоцину.



Побочные эффекты

- + нарушение аккомодации
- + сухость слизистой полости рта
- + ортостатический коллапс
- + атония кишечника

Эффекты при использовании ганглиоблокаторов

- + ослабление моторики ЖКТ
- + снижение АД
- + ослабление секреции пищеварительных желез
- + расширение зрачков

Показания к назначению ганглиоблокаторов

1. Спазм периферических сосудов.
2. Ран. стадии гипертонии.
3. Гипертонический криз.
4. Отёк мозга, легких.
5. Язвенная болезнь.
6. Спазмы кишечника, желчных путей, почечная колика.
7. Бронхиальная астма.
8. Стимулирование родовой деятельности.
9. В анестезиологии (подавление вегетативных рефлексов, управляемая гипотония).

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ:

Общая слабость, головокружение,
тахикардия, сухость во рту, расширение
зрачков

Ортоста-
тический
каллапс

Частый нитевидный пульс,
↓
АД

Тёплая, сухая кожа,
обморочное состояние;

- Атония мочевого пузыря с анурией;
- Атония кишечника.

При длительной гипотонии:

Очаги некроза в мозгу, инфаркт миокарда, тромбоз мозговых и венечных сосудов, сосудов сетчатки глаз, почечная недостаточность.

Помощь

Sol. Noradrenalini 0,2% 1 мл.

Mesatoni 1% 1 мл.

Холиномиметики

П/показания к назначению ганглиоблокаторов:

1. Дегенеративные изменения в ЦНС;
2. Кровоизлияние в мозг;
3. Гипотония;
4. Коронарная недостаточность;
5. Шок;
6. Тромбозы;
7. Поражение почек и печени;
8. Закрытоугольная форма глаукомы.

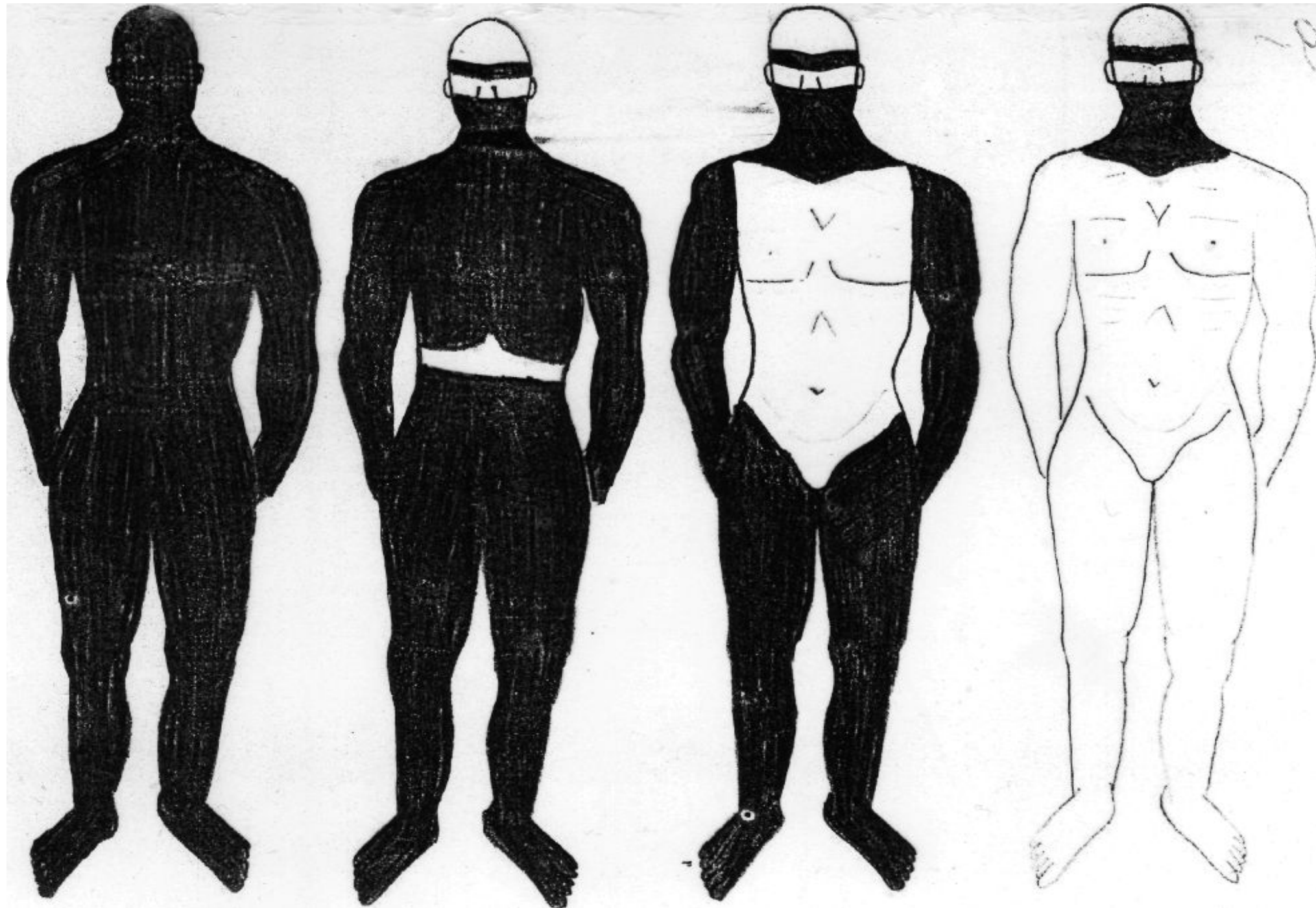
- Средства блокирующие н-холинорецепторы скелетных мышц (Курареподобные средства, миорелаксанты периферического действия).
- Избирательность д-я. Южноамериканское растение *Strychnos* (индейцы, аборигены).
- Сведения экспедиции Колумба (1449 г.) - растение завезено в Европу.
- Клод Бернар расшифровал мех. д-я (1851 г.);
- В России БАВ этого растения в 1857 г. изучил Евгений Венцеславович Пеликан.

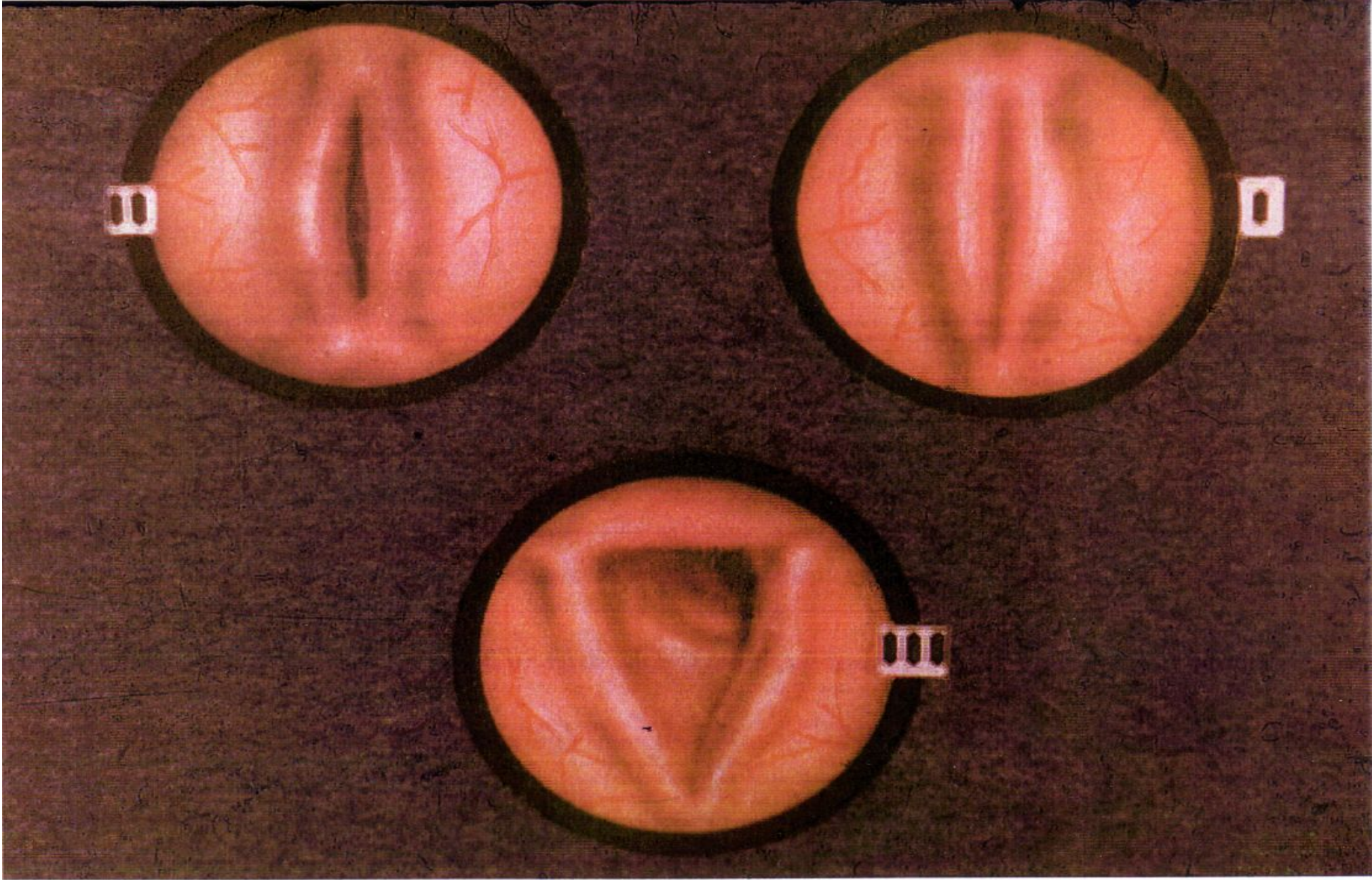
Биофизическое состояние мембраны:

1. Состояние покоя;
2. Деполяризация;
3. Распространение возбуждения;
4. Реполяризация постсинаптической мембраны.

Миорелаксанты:

1. Конкурентного действия:
 - **d-тубокурарина хлорид;**
 - **диплацин;**
 - **квалидил;**
 - **теркуроний;**
 - **ардуан (пипекурония бромид);**
 - **векуроний бромид (норкурон);**
 - **тракриум (атракуриум);**
 - **диоксоний;**
 - **мелликтин (таблетки).**
2. Деполяризующего действия:
 - **дитилин (листенон, миорелаксин).**





Миорелаксанты:

Классификация по длительности действия.

1. Короткого действия:

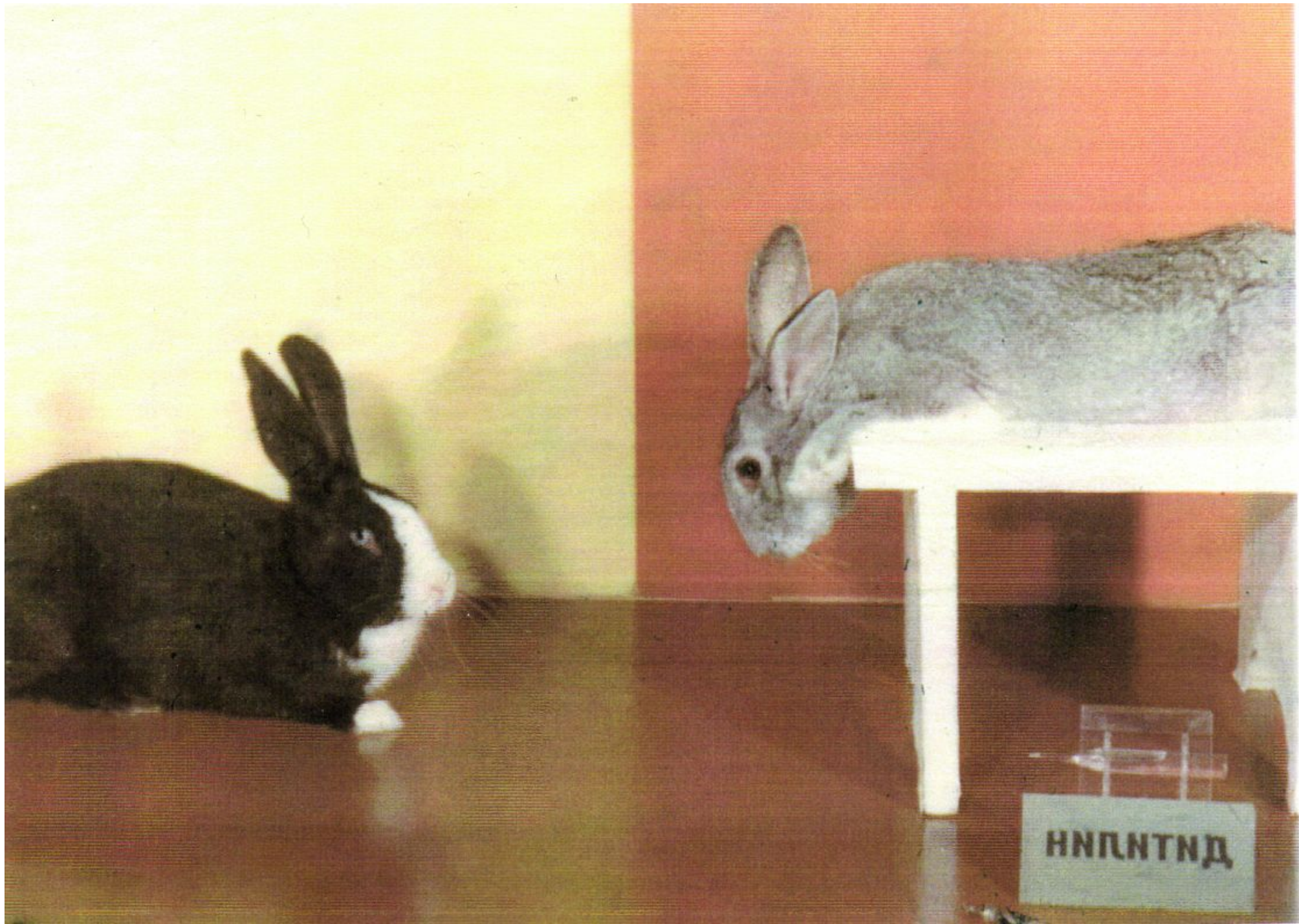
- дитилин (5-10 мин)
- квалидил (10 мин)

2. Среднего действия:

- d-тубокурарина хлорид (20-30 мин)
- теркуроний (40 мин)
- диоксоний (20-40 мин)
- векуроний бромид (норкурон) (20-35 мин)

3. Длительного действия:

- диплацин (до 60 мин)
- ардуан (пипекурония бромид) (до 50 мин)
- мелликтин (более 60 мин)



Особенности антидеполяризующих миорелаксантов:

1. Нет фазы фибриляции.

2. Нет потери K^+ мышечным волокном.

Действие в течение 20 - 60 минут.

Повторное введение —> кумуляция.

Быстрое введение —> блокада Н-холинорецепторов вегетативных ганглиев, мозгового вещества надпочечников, хеморецепторов сосудов.

6. Блок потенцируется средствами для общей и местной анестезии.

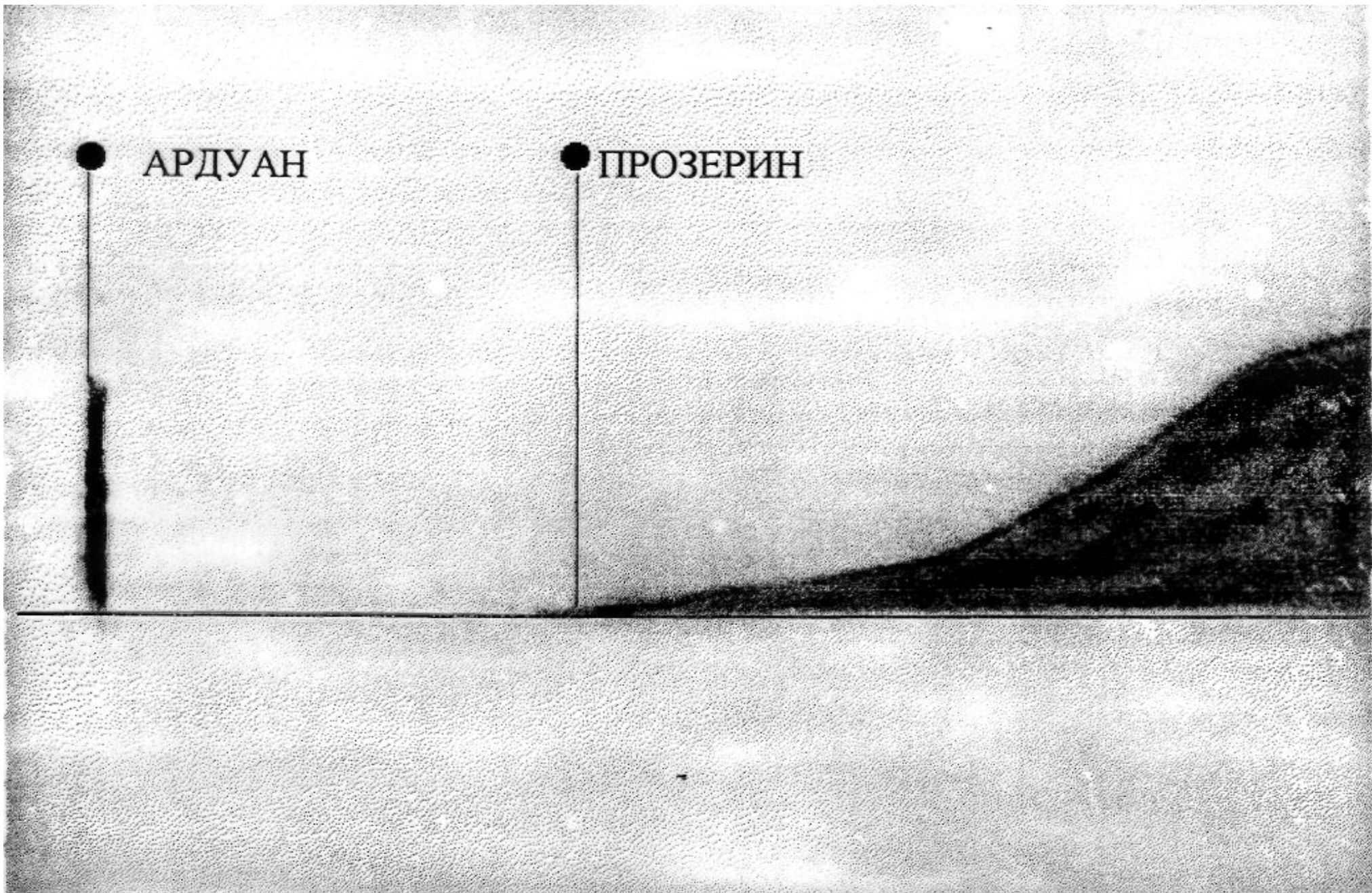
7. Антихолинэстеразные вещества — антагонисты.



АРДУАН



ПРОЗЕРИН



Особенности деполяризующих миорелаксантов

1. Перед блоком выраженная фибриляция.
2. Потеря K^+ мышцами.
3. Действие в течение 5-10 минут, но может наступить вторичный блок на несколько часов.
4. Не угнетаются ганглии.
5. Интенсивность блока не зависит от глубины наркоза.
6. Антихолинэстеразные вещества - синергисты.

Побочные эффекты дитилина

- + Аритмия
- + Мышечные боли в послеоперационном периоде

Побочные эффекты тубокурарина

- + Снижение АД
- + Броноспазм

Показания к назначению миорелаксантов

1. Хирургия: интубация трахеи, эндоскопические исследования, в анестезии, ортопедии.
2. Терапия: снятие судорог при лечении столбняка для снижения постэнцефалического мышечного тонуса.
3. Неврология - паркинсонизм, арахноэнцефалит.

Противопоказания к назначению:
Миастения, нарушения функции печени, почек, СС-системы; старческий возраст.