



Карагандинский государственный медицинский университет
Кафедра общей фармакологии

ЛЕКЦИЯ 1, КРЕДИТ 1

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Караганда 2017г.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА:

**симпатическая
нервная система**



*Преганглионарные
нейроны*

Ацетилхолин
Никотиновые



*Постганглионарные
нейроны*

Норадреналин
Адренергические



Эффекторы

**парасимпатическая
нервная система**



Ацетилхолин
Никотиновые



Ацетилхолин
Мускариновые



ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

**ЭТО СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ
НА ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ**

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО СИНАПСА

- I. БИОСИНТЕЗ МЕДИАТОРА**
- II. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ МЕДИАТОРА**
- III. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С
ХОЛИНОРЕЦЕПТОРАМИ**
- IV. ИНАКТИВАЦИЯ МЕДИАТОРА**

БИОСИНТЕЗ МЕДИАТОРА

АХ синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нейронов. Образуется он из холина и ацетилкоэнзима А (митохондриального происхождения) при участии цитоплазматического энзима холинацетилазы (холинацетилтрансферазы). Депонируется АХ в синаптических пузырьках (везикулах)

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ МЕДИАТОРА

**Нервный импульс вызывает
высвобождение АХ**

(Ca⁺⁺ зависимый)

**пресинаптическими окончаниями
в синаптическую щель**

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ХОЛИНОРЕЦЕПТОРАМИ

**Выделившийся АХ
взаимодействует с
холинорецепторами,
расположенными на
постсинаптической мембране**

ИНАКТИВАЦИЯ МЕДИАТОРА

После взаимодействия с рецепторами выделившийся АХ в синаптической щели подвергается гидролизу под действием фермента **холинэстеразы**. Холин, образующийся при гидролизе АХ в значительном количестве (50%) захватывается пресинаптическими окончаниями, транспортируется в цитоплазму, где **ВНОВЬ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ** для биосинтеза АХ

ПОНЯТИЕ О ХОЛИНОРЕЦЕПТОРАХ

ХОЛИНОРЕЦЕПТОР (ХР) – БЕЛКОВАЯ, КОНФАРМАЦИОННО-ПОДВИЖНАЯ МАКРОМАЛЕКУЛА, ИЗБИРАТЕЛЬНО ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩАЯ С АХ. ЭТО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВЫЗЫВАЕТ КРАТКОВРЕМЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕМБРАНЫ, В КОТОРУЮ ВСТРОЕН ХР

ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

- **М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-ХР) – мускариночувствительные**
- **Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (Н-ХР) – никотиночувствительные**

Холинергические средства

**Холинергические средства
воздействуют либо прямо на ХР,
стимулируя М-ХР или Н-ХР, либо
увеличивают уровень АХ
(антихолинэстеразные средства)**

**Другая группа препаратов блокирует
холинорецепторы: М-холиноблокаторы
Н-холиноблокаторы(ганглиоблокаторы
и миорелаксанты)**

Холиномиметики

от греческого *mimeticos* – подражающий

Средства прямо возбуждающие ХР
независимо от наличия или отсутствия
АХ

Холинолитики

от греческого *lyticus* – прекращающий,
разрушающий

препятствуют взаимодействию ХР с АХ
и холиномиметическими средствами

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ:

Холиномиметические средства

Прямого действия:

*а) Средства, влияющие на М- и Н
холинорецепторы:*

ацетилхолин, карбахолин,
метахолин, бетанехол

Б) М-холиномиметики:

**пилокарпина гидрохлорид,
ацеклидин**

В) Н-холиномиметики:

цититон, лобелина гидрохлорид

Холиномиметические средства

Непрямого действия:

Ингибиторы ХЭ

физостигмина салицилат (эзерин)
галантамина гидробромид (нивалин)
прозерин (неостигмин)
дистигмина бромид (убретид)
армин

Холиноблокирующие средства:

А) Блокаторы М-холинорецепторов

атропиноподобные средства:

атропина сульфат

скополамина гидробромид

гомотропина гидробромид

платифиллина гидротартрат

Б) синтетические холинолитики:

метацин, тровентол

ипратропиум бромид (атровент)

пиренцепин (гастрозепин)

Б) центральные

амизил тропацин

циклодол норакин

Блокаторы Н-холинорецепторов

Ганглиоблокаторы

1. Четвертичные аммониевые соединения:

**бензогексоний, пентамин,
димеколин, гигроний**

2. Третичные амины:

пирилен, пахикарпина гидроидид

Блокаторы Н-холинорецепторов

Курареподобные средства

1. Недеполяризующие мышечные релаксанты

а) конкурентного действия:

тубокурарина хлорид, диплацин,
панкурония бромид (павулон),
пипекурония бромид (ардуак)

б) неконкурентного действия: престонал

2. Деполяризующие мышечные релаксанты: ДИТИЛИН (листенон)

3. Вещества смешанного действия: ДИОКСОНИЙ

М – ХОЛИНОМИМЕТИКИ:

- **ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИД**
- **АЦЕКЛИДИН**

Механизм действия М-холинномиметиков

М1 и М3 $\Rightarrow$ G_s белок $\Rightarrow$
 $\Rightarrow \uparrow \Delta A \Gamma$ и $I T \Phi_3 \Rightarrow \uparrow Ca^{2+} \Rightarrow$
сокращение

М2 $\Rightarrow G_i \Rightarrow \Downarrow$ аденилатциклазу $\Rightarrow$
 $\Rightarrow \Downarrow$ цАМФ $\Rightarrow$ угнетение

Активация М-ХР

Мишень	Рецептор	Ответ
ЦНС Глаз: сфинктер цилиарная мышца	M₁ M₃ M₃	возбужден ие сокращени е – миоз спазм аккомодации

М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

активация М-ХР

Мишень	Рецептор	Ответ
Сердце: синоатриальный узел	М 2	брадикардия, отрицательный хронотропный эффект
атривентрикулярный узел	М 2	ухудшение проводимости – отрицательный дромотропный эффект; не действует на желудочки, волокна Пуркинье

продолжение:

М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

активация М-ХР

Мишень	Рецептор	Ответ
Легкие: бронхиолы	М 3	сокращение – бронхоспазм
железы	М 3	секреция

продолжение:

М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

активация М-ХР

Мишень	Рецептор	Ответ
ЖКТ:		повышение
желудок	М 3	сократимости – спазм
железы	М 1	секреция
кишечник	М 3	сокращение – диарея, непроизвольная дефекация

Продолжение:

М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

активация М-ХР

Мишень	Рецептор	Ответ
Мочевой пузырь	М 3	Сокращение, непроизвольное мочеиспускание
Матка	М 3	Сокращение
Железы	М 3	Секреция – слюноотделение, потоотделение, слезотечение
Кровеносные сосуды	М 3	Расслабление (посредством NO)

ПРЯМЫЕ ХОЛИНОМИМЕТИКИ:

ЛВ	рецептор	Гидролиз холинэсте- разой	Клиническое применение
Ацетилхолин	М и Н	+++	Короткий $T_{1/2}$ – не применяется
Бетанехол	М	—	Постоперацион- ная атония, атония мочевого пузыря
Пилокарпин	М	—	Глаукома (мест- но), ксеростомия

Отравление М-холинотропными средствами (мухомором)

Брадикардия, гипотония, затрудненное дыхание, болезненная перистальтика кишечника, рвота, понос, резкое потоотделение, расширение кожных сосудов, слюноотечение, миоз – макропия. Возможны возбуждение и судороги. Смерть от паралича дыхательного центра. Симптомы купируются М-холинотропными средствами. Препарат вводят в индивидуальных дозах

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Мускариновые блокаторы

**(М-холинолитики, парасимпатолитики) -
блокируют действие парасимпатической
нервной системы на органы-мишени**

продолжение:

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Механизм действия: блокада является обратимой и снимается повышенной концентрацией ацетилхолина или других мускариновых агонистов (конкурентная блокада)

Классификация М-холиноблокаторов

атропиноподобные средства:

атропина сульфат, скополамина гидробромид
гомотропина гидробромид,
платифиллина гидротартрат

синтетические холинолитики

метацин, тровентол, ипратропиум бромид
(атровент) пиренцепин (гастрозепин)

центральные

амизил тропацин циклодол норакин

Препараты:

1. Атропин сульфат:

- **липидорастворим и легко проходит через липидный бислой мембран**
- **проникает в ЦНС**
- **быстро всасывается при введении перорально и путём закапывания в глаза**
- **$T_{1/2} = 2$ часа**

Атропин

(Продолжение)

Ткань	Эффект	Применение
Мозг	Блокирование М-ХР в ЦНС	Болезнь Паркинсона
Сердечная мышца	Блокирование вагуса. Увеличение ЧСС. Повышение AV-передачи	Снижение парасимпатической стимуляции сердца, вызванной сердечными гликазидами

(Продолжение)

Атропин

Ткань	Эффект	Применение
Глаз	Расслабление <i>m.constrictor pupillae</i> Паралич цилиарной мышцы (циклоплегия)	Для оперативного мидриаза При лечение переднего увеитита
Гладкая мускулатура бронхов	Снижение бронхо констрикции (расширение бронхов и секреция	При лечении бронхиальной астмы

(продолжение)

Атропин

Ткань	Эффект	Применение
ЖКТ	Снижение перистальтики и секреции	При повышенной перистальтики кишечника
Мочевой пузырь	Констрикция сфинктеров	При недержании мочи
Матка	Расслабление	При угрозе выкидыша

(продолжение)

Атропин

Ткань	Эффект	Применение
Железы	Снижение желудочной секреции Снижение секреции в ротовой полости Блокирование потовых желез	При язвенной болезни В стоматологии для снижения потоотделения

(продолжение)

Атропин

Ткань	Эффект	Применение
Общие парасимпатические эффекты	Снижение мускариновых эффектов	При отравлении АХЭС
Скелетная мускулатура	Нет эффектов	

(продолжение:)

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Препараты	Фармакологические свойства	Показания	Применение
АТРОПИНА СУЛЬФАТ	Неселективный антагонист Хорошо всасывается через рот Стимулирует ЦНС	Премедикация (уменьшает секрецию, бронходилататор)	Алколоид беладонны Побочные эффекты: Сухость во рту, изменение световосприятия, задержка мочи
		При отравлении пилокарпином	
		брадикардия	

Отравление атропином

Блокада ХР ЦНС:

Клинические признаки:

- сухость во рту и глотке
- расстройство речи и глотания
- нарушение ближнего зрения
- диплопия, светобоязнь
- сердцебиение
- одышка
- головная боль.
- кожа красная, сухая
- пульс частый
- зрачки расширены, на свет не реагируют
- психическое и двигательное возбуждение
- зрительные галлюцинации, бред
- эпилептической формы судороги с последующей потерей сознания и развития комы

Неотложная помощь

- При пероральном отравлении – промывание желудка через зонд; форсированный диурез
- В коматозном состоянии – подкожно 1 мл 0,05% раствор физостигмина
- При возбуждении – 2 мл 2,5% раствора аминазина, 2 мл 1% раствора промедола; 5-10мг диазепама внутривенно
- При резкой гипертермии 1-20 мл 4% амидопирина в/м, лед на голову и паховые области, обертывание влажной простыней

Препараты	Фармакологические свойства	Показания	Применение
2.СКОПОЛАМИН	Сходен с атропином Угнетает ЦНС	Как атропин Вестибулярные нарушения	Алколоид беладонны Побочные эффекты как у атропина

Препараты	Фармакологические свойства	Показания	Применение
3.ИПРОТРОПИУМ	Не угнетает мукоцилиарный клиренс в бронхах	Ингаляционно при астме, бронхитах	Четвертичное аммониевое соединение, не проникает в ЦНС

Препараты	Фармакологические свойства	Показания	Применение
4.ПИРЕНЗЕПИН	Селективный М-холино-блокатор Угнетает желудочную секрецию	Язвенная болезнь	Меньше побочных эффектов чем у других холиноблокаторов Умеренная активность

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **После инфаркта миокарда: атропин в/в)**
- **Офтальмология: расширение зрачка (глазные капли) тропикамид (2-6 часов) гомотропин (15-20 часов)**
- **Неврология: предупреждение морской и воздушной болезни (скополамин через рот)**
- **Паркинсонизм, особенно вызванный нейролептиками (циклодол, амизил)**

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Дыхательный тракт: астма (ипратропиум ингаляционно)
- Премедикация: для уменьшения секреции (атропин)
- ЖКТ: для расслабления гладкой мускулатуры и подавление желудочковой секреции (пирензепин)
- Для облегчения эндоскопии

Побочные эффекты:

- **Сухость во рту, затруднение глотания**
- **Сухая горячая кожа**
- **Паралич аккомодации**
- **Тахикардия**
- **Атония мочевого пузыря**
- **Обстипация (запор)**
- **Угнетение дыхания**
- **Атаксия**
- **Провокация глаукомы**

НЕПРЯМЫЕ ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Являются антихолинэстеразными
средствами, т.е. ингибируют метаболизм
ацетилхолина. Их эффекты схожи с
эффектами холиномиметиков прямого
действия

Классификация

- Обратимого действия

НЕОСТИГМИН(ПРОЗЕРИН)

ФИЗИСТИГМИНА САЛИЦИЛАТ

ГАЛАНТАМИНА ГИДРОБРОМИД

ДИСТИГМИНА БРОМИД (УБРЕТИД)

- Необратимого действия

АРМИН

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- в норме ацетилхолин быстро расщепляется в холинергических синапсах ($T_{1/2} = 40$ мс)
- холиномиметики непрямого действия блокируют ферментативное расщепление ацетилхолина
- они усиливают эффекты ацетилхолина и в зависимости от места действия приводят либо к мускариновым, либо к никотиновым эффектам

Обратимые ингибиторы:

- плохо всасываются (кроме физостигмина)
- используются главным образом в офтальмологии

Четвертичные амины

(эдрофониум)

- обратимо взаимодействуют с активным центром АЦХЭ и предотвращают гидролиз ацетилхолина
- нековалентная связь в ферментингибиторном комплексе короткая ($T_{1/2} = 2-10$ мин)

Эфиры карбаминовой кислоты **(неостигмин, физостигмин)**

образуют ковалентную связь с активным
центром АЦХЭ и поэтому действуют
дольше ($T_{1/2} = 30-60$ мин)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ:

	Физостигмин	Неостигмин
Источник	Алкалоид Калабарских бобов	синтетический
Химичес- кая структура	Третичные аммониевые соединения	Четвертичные аммониевые соединения
Энтераль- ное всасы- вание	Хорошее	Плохое

(продолжение)

	Физостигмин	Неостигмин
Действие на ЦНС	Действует	Не действует
Прямое действие на ХР	Отсутствует	Имеется

(продолжение)

	Физостигмин	Неостигмин
Доминирующий эффект на	Ганглии	Скелетную мускулатуру
Главное показание	Глаукома	Миастения

(продолжение)

	Физостигмин	Неостигмин
Доза	0,5- 1 мг per os / парентерально 0,1-1% - глазные капли	0,5 – 2,5 мг в/м // п/к 15-30 мг per os
Продол- житель- ность действия	Системно 4-6 часов Местно (глаза) - 24 часа	3-4 часа

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Глаукома
2. Миастения Гравис
3. Стимуляция перистальтики кишечника и мочевого тракта (неостигмин)
4. Снятие нервно-мышечного блокирования
5. Отравление атропином

(продолжение)

- **Постоперационный
паралитический илеус**
- **Атония мочевого пузыря**
- **Отравление беллодонной**

(продолжение)

- **Отравление
антидепрессантами,
фенотиазинами,
антигистаминными
препаратами**
- **Болезнь Альцгеймера**
- **Укус кобры: прозерин +
атропин предупреждает**

Отравление ФОВ

- ФОВ могут поступить в организм через рот, кожу, дыхательные пути. Наиболее высокие концентрации определяются в паренхиматозных органах. В организме ФОВ подвергаются метаболическим превращениям: окислительные процессы различного типа и процессы восстановления и могут образовываться более токсические соединения, например, дихлордивинилфосфон более токсичен, чем хлорофос.

(продолжение)

Ферментативный гидролиз ФОВ является главным способом обезвреживания. Ведущим звеном в механизме действия ФОВ на организм человека является нарушение каталитической функции ферментов холинэстераз. Это приводит к накоплению эндогенного АХ и непрерывному возбуждению ХР. Токсическое действие ФОС связано с воздействием на М-ХР и Н=ХР (гиперкинезы хореического и миоклонического типа) центрального действия

(продолжение)

При остром пероральном отравлении ФОВ имеет место расстройство ЦНС: астенический синдром, интоксикация, психоз, коматозное состояние.

Миоз является одним из характерных признаков интоксикации ФОВ. Миоз служит критерием тяжести состояния больных.

(продолжение)

- Миофибриляция – фибриллярные мышечные подергивания (гиперкинезы миоклонического типа). Миофибриляция языка, голени. Аспирационно-обтурационные расстройства вследствие истечения секрета бронхиальных желез до 1,5 л.
- Нарушение ритма и проводимости сердца
- Экзотоксический шок
- Резкая бледность кожных покровов
- Цианоз слизистых оболочек
- Падение АД
- Одышка
- Расстройство сознания

(продолжение)

- Со стороны ЖКТ: выраженный спазм гладкой мускулатуры, тошнота, рвота, боли в животе, диарея
- При беременности – наступление аборта или преждевременные роды
- При перекутанном отравлении – мышечные фибрилляции в месте контакта с ядом.

Лечение отравления ФОВ

- При попадании ФОВ на кожу пораженные участки обливают щелочными растворами
- При ингаляции выводят пострадавшего из загрязненной зоны
- Для удаления ФОВ из ЖКТ промывают желудок через зонд 10-15 часов холодной водой ($12-15^{\circ}$), активированный уголь, высокие сифонные клизмы

(продолжение)

- Форсированный диурез
- Искусственная детоксикация (гемосорбция, гемодиализ)
- Так как ФОВ хорошо растворяются в липидах, начинать лечение надо как можно раньше

Специфическая терапия

- Комбинированное применение атропина и реактиваторов холинэстеразы. Доза вводимого атропина – от 2-3 мг (1 стадия) до 30-35 мг (3 стадия) внутривенно.
- Дипироксим внутримышечно 150 мг (курс – 450 мг до 1,5-2,0 мг)

Реактиваторы холинэстеразы

- Дипироксим
- Изонитразин
- Специфические антагонисты (сущность их действия заключается в фосфорилировании ингибированной холинэстеразы, восстановлении ее активности).

Симптоматическая терапия

- Промывание бронхиального дерева 2% раствором гидрокарбоната натрия или натрия хлорида с добавлением 500 000 ЕД пенициллина для профилактики пневмонии – антибиотики
- При экзотоксическом шоке – норадреналин, допамин
- При возбуждении – аминазин, магния сульфат

Контрольные вопросы (обратная связь):

- 1. Почему вещества, стимулирующие м-холинорецепторы, снижают внутриглазное давление?
- 2. Как влияют м-холиномиметики на ЧСС, тонус кровеносных сосудов, АД?
- 3. В чем отличие ацеклидина и пилокарпина?
- 4. Почему ацетилхолин имеет ограниченное применение в медицинской практике?
- 5. Какие эффекты возникают при применении антихолинэстеразных средств в терапевтических дозах?
- 6. В чем отличие между третичными и четвертичными аммониевыми соединениями для препаратов данной группы?
- 7. В чем отличие между прозерином и фосфаколом?
- 8. Перечислите показания к применению антихолинэстеразных средств.