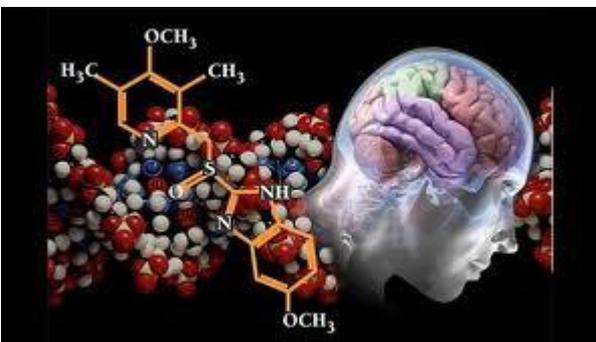
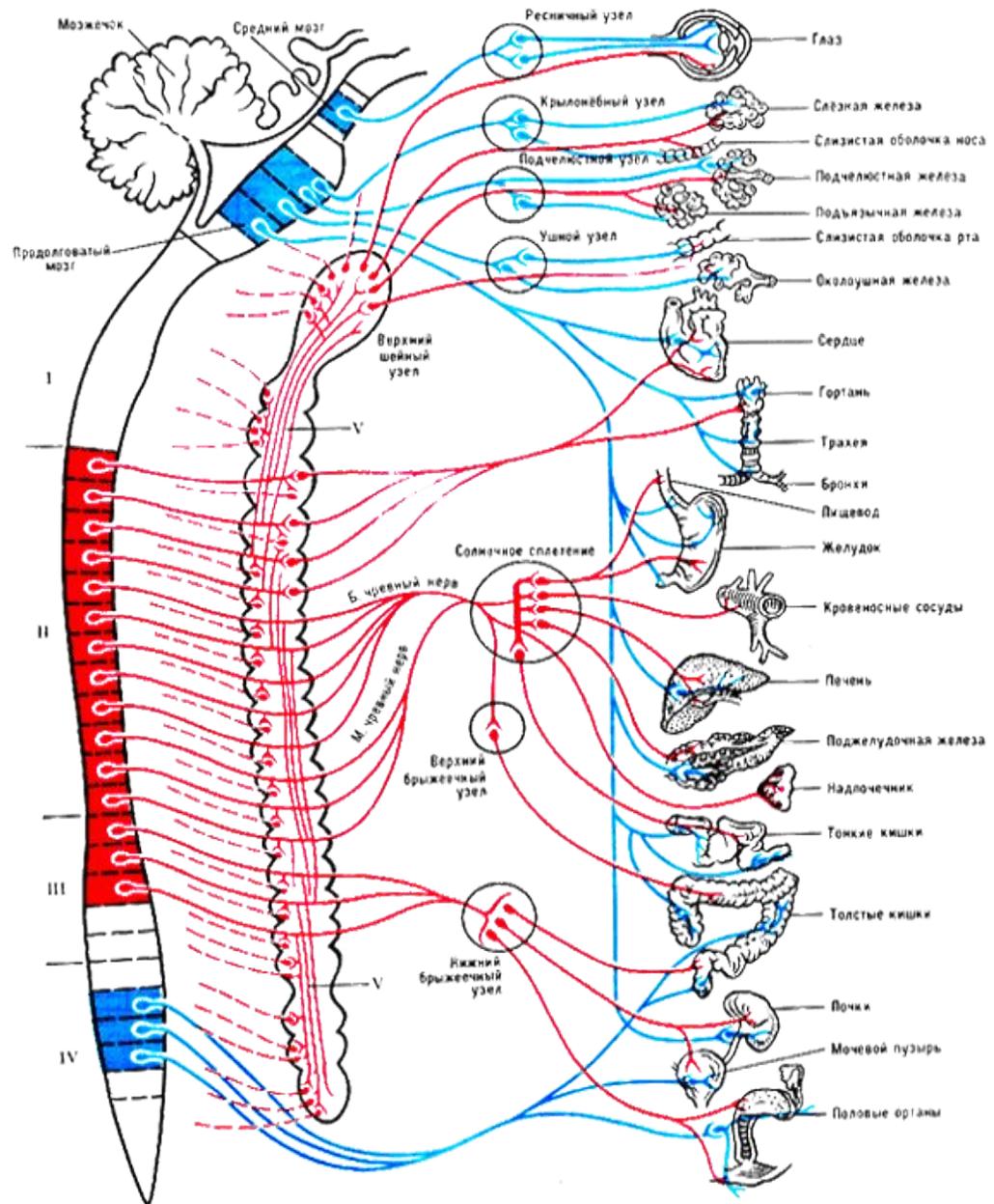


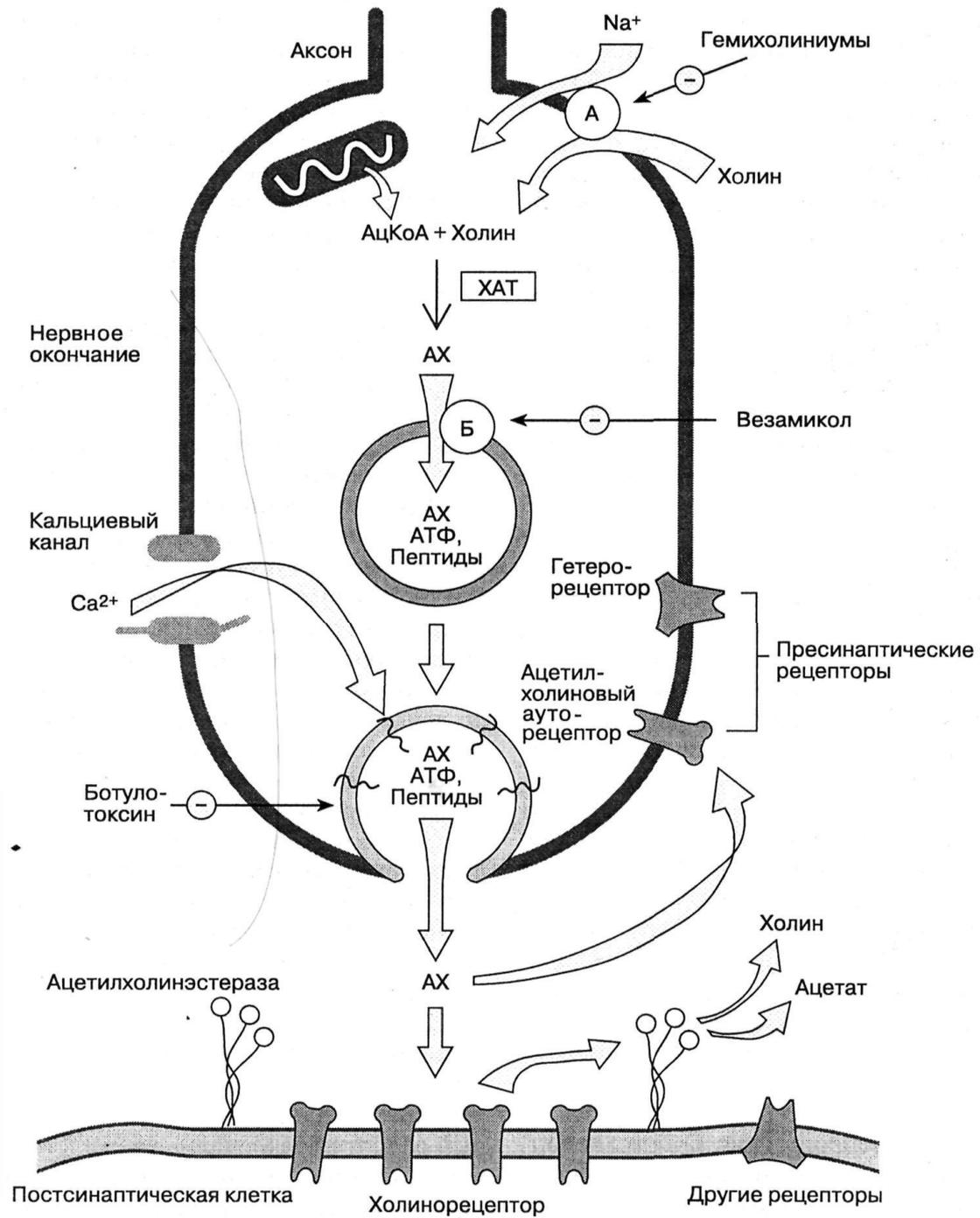
Кафедра фармакологии

**ЛС, влияющие на эфферентную
иннервацию:**

«Холинергические средства»







ЛОКАЛИЗАЦИЯ ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ

СТРУКТУР

1. В постганглионарных волокнах всех **парасимпатических нервов**
2. В постганглионарные окончания **симпатических нервов**, иннервирующих **потовые железы (исключение)**
3. Во всех ганглиях (**симпатические** и **парасимпатические**) и эмбриогенетически родственные нейронам симпатических ганглиев - *ткань мозгового вещества надпочечников, синокаротидный клубочек*
4. В окончания **соматических** (двигательных) нервов на скелетной мускулатуре
5. В ЦНС

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ:

- ✓ **М-** холинорецепторы, чувствительны к **МУСКАРИНУ**, алкалоиду содержащихся в ряде ядовитых грибов, в частности в мухоморе)



- ✓ **Н-** холинорецепторы, чувствительны к **НИКОТИНУ**, алкалоиду листьев



ПРЕИМУЩЕСТВЕННАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

М - холинорецепторы:

- 1. Постганглионарные волокна всех парасимпатических нервов**, иннервирующих глаза, сердце, гладкомышечные клетки внутренних органов – бронхи, трахея, ЖКТ, мочевого пузыря, матка, экзокринные железы – слезные слюнные и др.)
- 2. Потовые железы**, иннервируемые постганглионарными симпатическими волокнами.
- ❖ **Сосуды** (малого таза и нижних конечностей) – гладкие мышцы и эндотелий.
- 5. ЦНС** (преимущественно *лимбическая система, nigростриатная система, ретикулярная формация, кора головного мозга*)

ПРЕИМУЩЕСТВЕННАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

❖ Н-холинорецепторы:

3. Симпатические и парасимпатические ганглии

- *Мозговое вещество надпочечников*
- *Хеморецепторы синокаротидного синуса*

4. Поперечнополосатые мышцы (скелетные, дыхательные, полости рта и глотки, голосовых связок и др. произвольные мышцы)

5. ЦНС (кора мозга, гиппокамп, продолговатый и спинной мозг)

ПОДТИПЫ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

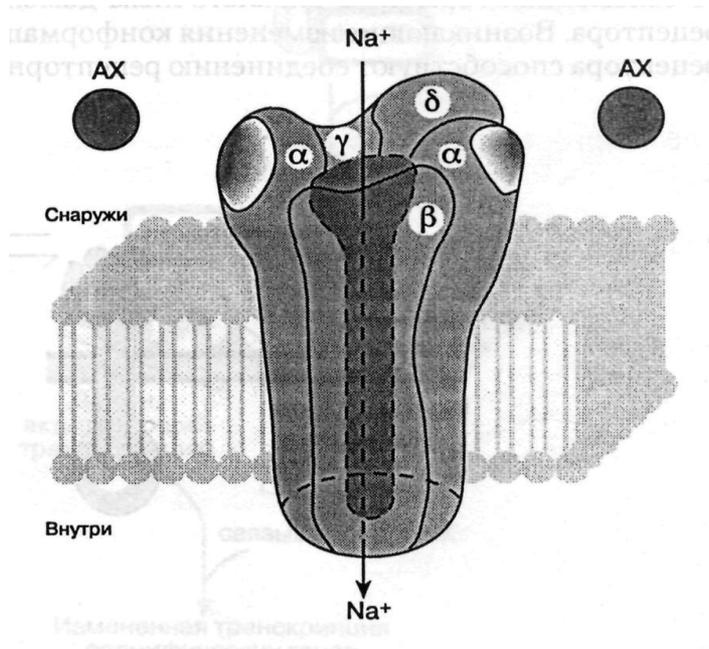
Н-н - рецепторы

- ✓ Симпатические и парасимпатические ганглии
- ✓ Мозговое вещество надпочечников
- ✓ Хеморецепторы синокаротидного синуса

Н-м - рецепторы

- Поперечнополосатые мышцы (скелетные, дыхательные, полости рта и глотки, голосовых связок и др. произвольные мышцы)
- ✓ ЦНС

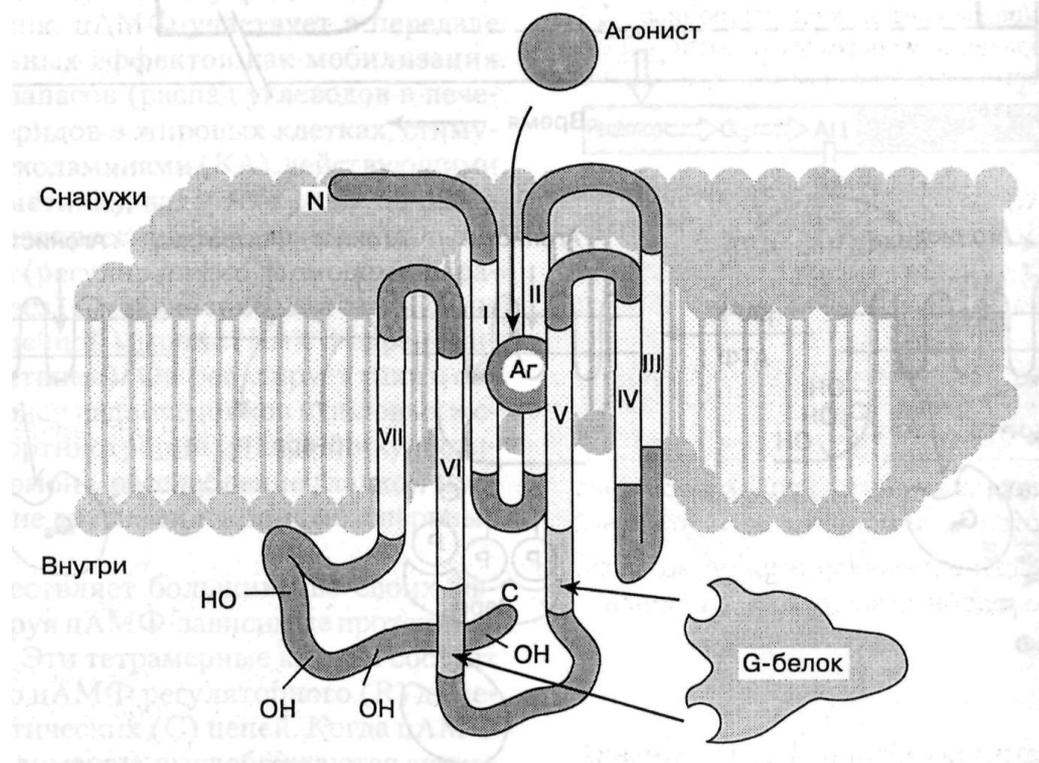
ПОДТИПЫ N-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ



- Пентамер
- Взаимодействие с сайтом на α -субъединице
- Открытие центрального гидрофильного канала
- Вход ионов Na^+ внутрь клетки (в меньшей степени Ca^{++})

ПОДТИПЫ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

- **М-1-холинорецепторы** (нейроны ЦНС, симпатические постганглионарные нейроны, *некоторые пресинаптические окончания n.vagus*. В последнем случае **М-1** холинорецепторы являются «облегчающими» пресинаптическими ауторецепторами)
- **М-2-холинорецепторы** (сердце).
- **М-3-холинорецепторы** (железы, гладкие мышцы и эндотелий)



1. Активация фосфолипазы С, **стимулирующей ИТФ, ДАГ- каскад.**

ДАГ - открытие **Са-каналов** гладких мышц;

ИТФ- выделение **ионов Са** из саркоплазматического ретикулула:

▶ ***М-1 и М-3 холинорецепторы.***

2. Угнетение аденилатциклазы, превращающей АТФ в цАМФ (**уменьшение продукции цАМФ**), и открытие (**активация**) калиевых каналов:

▶ ***М-2-холинорецепторы*** (в сердце)

НЕРВ	ОРГАН	ЭФФЕКТ АКТИВАЦИИ
ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЙ	ГЛАЗ <ul style="list-style-type: none"> ■ Круговая мышца радужки(сфинктер) ■ Цилиарная мышца 	
ВЕТВИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА	<ul style="list-style-type: none"> ■ Слезные ■ Слюнные железы 	
СИМПАТИЧЕСКИЕ ВОЛОКНА, ИННЕРВИРУЮЩИЕ	Потовые железы	
ЛЕГОЧНЫЕ ВЕТВИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА	БРОНХИ <ul style="list-style-type: none"> ■ Бронхиальные мышцы ■ Бронхиальные железы 	



НЕРВ	ОРГАН	ЭФФЕКТ АКТИВАЦИИ
ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЙ	ГЛАЗ <ul style="list-style-type: none"> ■ Круговая мышца радужки(сфинктер) ■ Цилиарная мышца 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Сокращение(миоз), снижение в/г давления ■ Сокращение (спазм аккомодации)
ВЕТВИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА	<ul style="list-style-type: none"> ■ Слезные ■ Слюнные железы 	<p>Усиление секреции</p> <p>Усиление секреции (жидкая слюна)</p>
СИМПАТИЧЕСКИЕ ВОЛОКНА, ИННЕРВИРУЮЩИЕ	Потовые железы	Усиление потоотделения
ЛЕГОЧНЫЕ ВЕТВИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА	БРОНХИ <ul style="list-style-type: none"> ■ Бронхиальные мышцы ■ Бронхиальные железы 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Сокращение(бронхо-констрикция) ■ Усиление секреции слизи

НЕРВ	ОРГАН	ЭФФЕКТ АКТИВАЦИИ
<p><i>СЕРДЕЧНЫЕ ВОЛОКНА БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА</i></p>	<p>СЕРДЦЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Синоатриальный узел ■ Предсердия ■ Атриовентрикулярный узел ■ Желудочки 	
<p><i>БРЮШНЫЕ ВЕТВИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА</i></p>	<p>Ж К Т</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Моторика ■ Тонус сфинктеров ■ Секреция 	

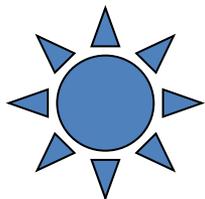
НЕРВ	ОРГАН	ЭФФЕКТ АКТИВАЦИИ
<p><i>СЕРДЕЧНЫЕ ВОЛОКНА БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА</i></p>	<p>СЕРДЦЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Синоатриальный узел ■ Предсердия ■ Атриовентрикулярный узел ■ Желудочки 	<p>Снижение частоты сокращений</p> <p>Снижение сократимости</p> <p>Снижение скорости проведения</p> <p>Некоторое снижение сократимости</p>
<p><i>БРЮШНЫЕ ВЕТВИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА</i></p>	<p>Ж К Т</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Моторика ■ Тонус сфинктеров ■ Секреция 	<p>Повышение</p> <p><i>Расслабление</i></p> <p>Усиление</p>

ТАЗОВЫЙ НЕРВ

ПРЯМАЯ КИШКА

МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

МАТКА



**КРОВЕНОСНЫЕ
СОСУДЫ**

Артерии, вены

Дилатация
(опосредовано NO)

ТАЗОВЫЙ НЕРВ

ПРЯМАЯ КИШКА

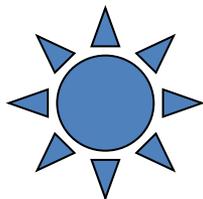
МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

МАТКА

- Усиление моторики

- Повышение тонуса и усиление моторики

- Повышение тонуса и сократимости



**КРОВЕНОСНЫЕ
СОСУДЫ**

Артерии, вены

Дилатация
(опосредовано NO)

ПРЕПАРАТЫ, АКТИВИРУЮЩИЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

❖ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

□ ***M*-холиномиметики (агонисты)**

- 1. ПИЛОКАРПИН (ПИЛОКАРПИН)
- 2. АЦЕКЛИДИН (АЦЕКЛИДИН)

□ ***N*-холиномиметики (агонисты)**

- 1. НИКОТИН (**НИКОРЕТТЕ, НИКОТИНЕЛЛ**)
- 2. ЦИТИЗИН (ЦИТИТОН; **ТАБЕКС**)
- 3. ЛОБЕЛИН (ЛОБЕЛИН); **ЛОБЕСИЛ**)

□ ***M*-и *N*-холиномиметики (агонисты)**

- 1. АЦЕТИЛХОЛИН
- 2. КАРБАХОЛ (КАРБАХОЛИН)

Агонисты M-холинорецепторов:

M-холиномиметики

- **1. ПИЛОКАРПИН (ПИЛОКАРПИН)**
- **2. АЦЕКЛИДИН (АЦЕКЛИДИН)**

□ Применение:

- **Для лечения глаукомы**
- **Ацеклидин – + для лечения послеоперационных атоний ЖКТ и мочевого пузыря**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ агонистов Н-холинорецепторов

- **ЦИТИЗИН – ЦИТИТОН**
- **ЛОБЕЛИН – ЛОБЕЛИН**

Лекарственные формы **ДЛЯ**
ВНУТРИВЕННОГО
ВВЕДЕНИЯ

1. АКТИВАЦИЯ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ СИНОКАРОТИДНОЙ ЗОНЫ:

- РЕФЛЕКТОРНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ ПРИ СОХРАНЕНИИ ВОЗБУДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА !!!



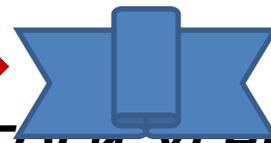
2. АКТИВАЦИЯ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ СИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ И МОЗГОВОГО :

- ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ТАХИКАРДИЯ

- **В БОЛЬШИХ ДОЗАХ**-ОСОБЕННО **ЛОБЕЛИН**, АКТИВАВАЦИИ ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ ⇒

- ✓ **БРАДИКАРДИЯ, СНИЖЕНИЕ АД,**
- ✓ **ТОШНОТА, РВОТА,**
- ✓ **ДИАРЕЯ, МОЧЕИСПУСКАНИЕ**

- **В ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ** ⇒



- ✓ **ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИЕ СУДОГОГИ И, УГНЕТЕНИЕ ДЫХАНИЯ**

- *Н-холинорецепторы в ЦНС позвоночных: пентамерные структуры состоящие из комбинаций **восьми видов альфа-субъединиц (альфа2-9) и трех видов бета-субъединиц (бета 2-4)***
- **Действие никотина** – связываясь с никотиновыми рецепторами в структурах системы «*награды*» вызывает активацию *дофаминергических* проекций в этих структурах.

Два подхода к лечению никотиновой зависимости:

Лекарственные формы Н-холиномиметиков для лечения никотиновой зависимости

- ЦИТИЗИН - **ТАБЕКС**
- ЛОБЕЛИН - **ЛОБЕСИЛ**
 - ▶ **ТАБЛЕТКИ**
- НИКОТИН – **НИКОРЕТТЕ***,
НИКОТИНЕЛЛ*
 - ▶ **ПЛАСТЫРЬ***,
ЖЕВАТЕЛЬНАЯ РЕЗИНКА,
РАСТВОР ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ

1. АКТИВАЦИЯ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ В ЦНС:

□ **ИМИТАЦИЯ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА НИКОТИНА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В ТАБАКЕ**



□ **АКТИВАЦИЯ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ СИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ И МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ:**

□ **ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,**

□ **ТАХИКАРДИЯ.**

**В СУБТОКСИЧЕСКИХ И ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ –
ВСЕ ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ НИКОТИНА**

3. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ (особенно ТТС)

ВАРЕНИКЛИН (**ЧАМПИКС**)

- **Частичный (парциальный)** агонист Н-холинорецепторов.
- Связывается с $\alpha 4\beta 2$ -субъединицами
- **Эффект стимуляции (агонистическая активность)** рецептора (меньше, чем у полного агониста никотина) – **уменьшение тяги к курению и синдрома отмены**
- **Эффект блокады (антагонистическая активность)** рецептора в присутствии никотина – **уменьшение удовольствия от курения с последующим формированием зависимости**

1. М- и Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

1. **АЦЕТИЛХОЛИН** - быстро гидролизуется ХЭ ⇒ кратковременность эффекта (от 5 до 20 секунд при в/в введении)
2. **КАРБАХОЛИН** - устойчив к действию ХЭ ⇒ увеличение длительности действия до **1-1.5 часов**

2. М- и Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

- **ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ (АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА)

ПРЕПАРАТЫ ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ:

▣ **третичные аммониевые соединения (хорошо проникают через ГЭБ)**

Растительные алкалоиды:

- **ФИЗОСТИГМИН** (алкалоид калабарских- “судилищных бобов”, завезен в 40-х годах прошлого столетия из нигерийского порта Калабар - семена африканского растения *Physostigma venosa*)
- **ГАЛАНТАМИН** (алкалоид подснежника *Galanthus Woronowi* A. Los.)

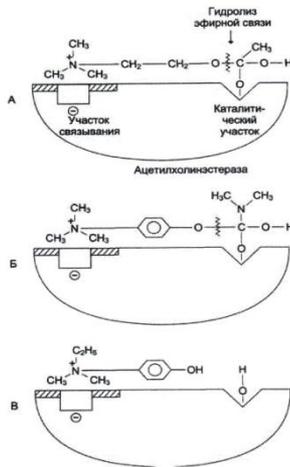
Синтетические препараты:

- **АМИРИДИН**
- **четвертичные аммониевые соединения (плохо проникают через ГЭБ)**
- **НЕОСТИГМИН (ПРОЗЕРИН)**
- **ПИРИДОСТИГМИН (КАЛИМИН)**
- **ДИСТИГМИН (УБРЕТИД)**
- **ЭДРОФОНИЙ (ТЕНЗИЛОН)**

ПРЕПАРАТЫ НЕОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ:

- **АРМИН (АРМИН)**

К МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

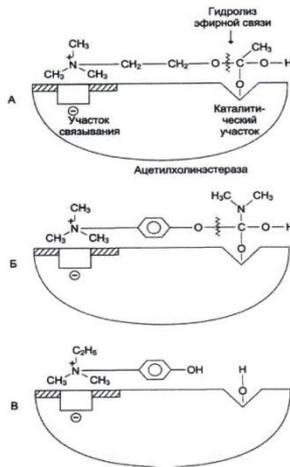


1. АЦХ + **АЦХЭ** □ ХОЛИН +
ацетилированная ХЭ

2. Ацетилированная ХЭ + H_2O □
УКСУСНАЯ

КИСЛОТА
(150 микросекунд)

К МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ



- Ингибиторы ХЭ карбаматной природы (эфиры карбаминовой кислоты со спиртами, имеющими четвертичную или третичную аммониевую группу; **карбаматы**): **(физостигмин, неостигмин, пиридостигмин и т.д.)**.

- **ПРОЗЕРИН+ АЦХЭ** □ **ХОЛИН+ ацелированная ХЭ**

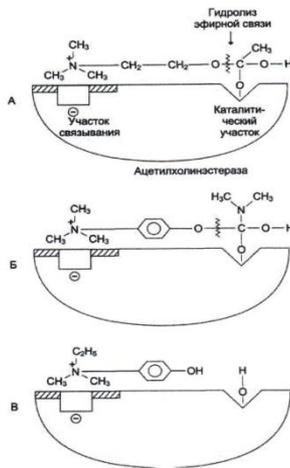


- **Ацелированная ХЭ** □ **УКСУСНАЯ КИСЛОТА**

(30 – 360 Минут)

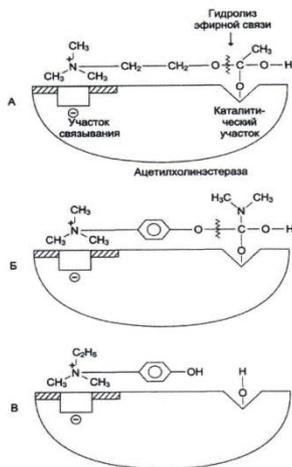
- В случае гидролиза карбаматов их кислотный остаток образует с ферментом **карбаминильное** производное, скорость разрушения которого **значительно ниже** в **результате образования более стойких ковалентных связей**.

К МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ



- Обратимые ингибиторы ХЭ, не образующие ковалентную связь с ферментом (эдрофоний, галантамин, донепезил)
- Характерно наличие в их структуре amino- или аммониевой группы, способной электростатически взаимодействовать с активным (“анионным”) центром ХЭ.
- Они не ацетируют фермент и являются его **“истинно” обратимыми ингибиторами.**

К МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ



- **Фосфорорганически ингибиторы ХЭ** (органические производные фосфорной кислоты: **армин**; **инсектициды, боевые отравляющие вещества**)

1. АРМИН + ХЭ \square ХОЛИН+ **ФОСФОРИЛИРОВАННАЯ ХЭ:**

2. **ФОСФОРИЛИРОВАННАЯ ХЭ** \square **УКСУСНАЯ КИСЛОТА** \square **Н₂O** **(ДНИ)**

- ФОС связываясь с ХЭ, образуют исключительно прочную связь с ферментом, **фосфорилируя** его активный центр. Ковалентная фосфатно-ферментная связь чрезвычайно стабильна и **либо практически не подвергается гидролизу, либо гидролизуется в воде очень медленно (сотни часов)**. Фермент в этом случае в течение длительного времени не может разрушать АЦХ.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ I

(периферические эффекты):

❖ **Стимуляция М-холинорецепторов приводит к широкому спектру фармакологических эффектов, связанных с активацией парасимпатической нервной системы. Это позволяет использовать ингибиторы холинэстеразы для:**

□ **лечения глаукомы**

□ **терапии послеоперационных атоний гладкомышечных органов (кишечника, мочевого пузыря)**

□ **для стимуляции родовой деятельности (амиридин)**

□ **при передозировке М-холин-блокаторов (например, атропином)**



❖ **Активация Н-холинорецепторов в зоне нервно-мышечных синапсов приводит к улучшению нервно-мышечной передачи, что позволяет применять данную группу препаратов для:**

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ II **(периферические эффекты):**

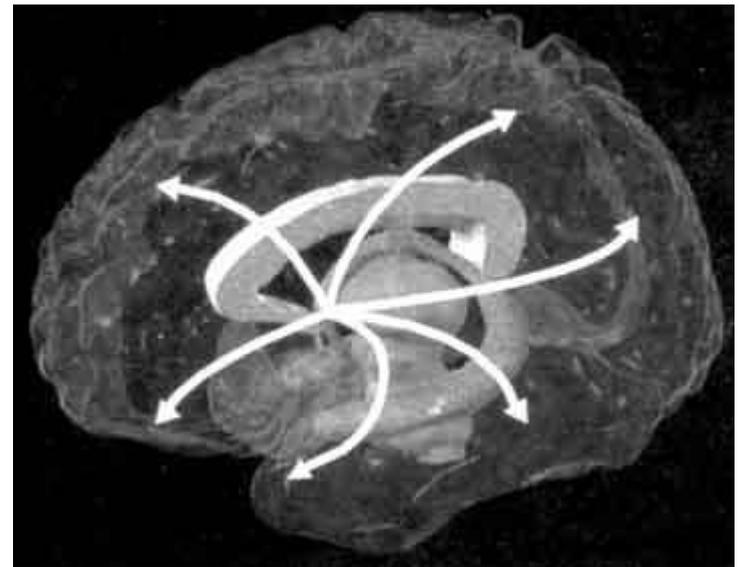
- лечения миастений различного генеза, полиневритов, для коррекции двигательных нарушений после травм головного мозга, после нарушения мозгового кровообращения и т.п.
- лечение *Miastenia gravis* – заболевание, поражающее нервно-мышечные синапсы скелетных мышц. Аутоимунные процессы, вызывают выработку антител, снижающих число функционирующих *H-холинорецепторов*, что приводит к прогрессирующему нарастанию симптомов мышечной слабости в различных группах мышц, включая дыхательную мускулатуру.
-

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ (периферические эффекты):

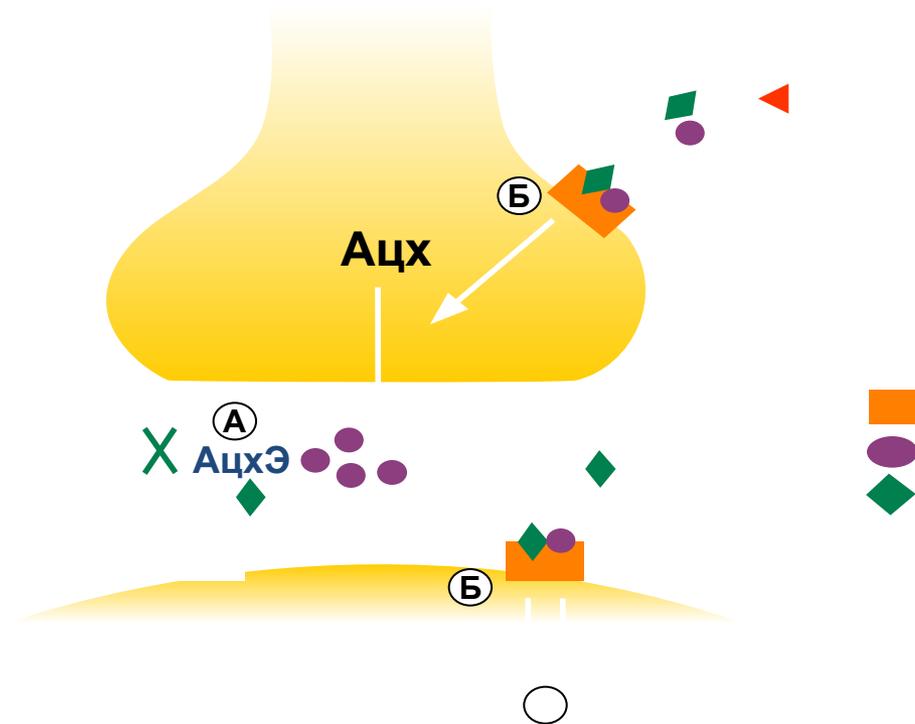
- в качестве антагонистов миорелаксантов антидеполяризующего типа действия, для прекращения их эффекта после хирургического вмешательства.

Центральные эффекты

- Активация процессы холинергической передачи в ЦНС - улучшение мнестических функций, в частности **при болезни Альцгеймера** (прогрессирующее нарушение памяти и когнитивных процессов)
- **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ:**
 - ▶ гиппокамп, средневисочная, теменная, лобная и орбитофронтальная кора
- ГАЛАНТАМИН (РЕМИНИЛ)
- РИВАСТИГМИН (ЭКСЕЛОН)
- ДОНЕПЕЗИЛ (АРИСЕПТ)



ГАЛАНТАМИН – препарат с двойным механизмом действия:



А: ГАЛАНТАМИН повышает концентрацию **Ацх** в синаптической щели благодаря ингибированию ХЭ

Б: ГАЛАНТАМИН модулирует **НИКОТИНОВЫЕ** холинорецепторы, повышая их чувствительность к эндогенному **Ацх**

ПЕРЕДОЗИРОВКА ИНГИБИТОРАМИ

ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

❖ **ЦНС:** коматозное состояние, судороги.

❖ **ПНС:**

▣ **гиперактивация М-холинорецепторов-** резкий миоз, гиперсаливация, усиление потоотделения, секреции бронхиальных желез, бронхоспазм, повышение тонуса и моторики кишечника – диарея

▣ **гиперактивация Н-холинорецепторов-** брадикардия, гипотензия / тахикардия, гипертензия; нарушение нервно-мышечной передачи- паралич дыхательной мускулатуры

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ

- **M-холиноблокаторы:** предпочтительно третичные амины – **атропин** и др.
- **Реактиваторы холинэстеразы:**
дипироксим, диэтиксим, изонитрозин..... ⇒ гидролизуют фосфорилированный ФОС фермент и восстанавливают активность ХЭ. ХЭ, связанную карбаматными ингибиторами – восстанавливают слабо.
- **Препараты смешанного действия:**
будаксим, тарен.

А как на счет перерыва, а то уже и зрение садится !



***M*-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ**

(ЛС, блокирующие М-холинорецепторы)

Третичные амины:

- ❖ ***1α. РАСТИТЕЛЬНЫЕ АЛКАЛОИДЫ***, содержащиеся в КРАСАВКЕ –*Atropa Belladonna*, БЕЛЕНЕ –*Hyoscyamus niger*, различных видах ДУРМАНА- *Datura stramonium*
 - **АТРОПИН**
 - **СКОПОЛАМИН** (L-гиосцин):
В РФ - В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА: [АЭРОН](#)
 - ***ПРЕПАРАТЫ КРАСАВКИ***: В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛС:
БЕКАРБОН: ЭК + ГИДРОКАРБОНАТ НАТРИЯ;
БЕЛЛАЛГИН: ЭК+ АНАЛЬГИН, АНЕСТЕЗИН , ГИДРОКАРБОНАТ НАТРИЯ И ДР.)
- ✓ **ГОМАТРОПИН** (сложный эфир тропина и миндальной к-ты)

❖ Четвертичные аммониевые соединения:

I. **РАСТИТЕЛЬНЫЕ АЛКАЛОИДЫ**, содержащиеся в некоторых видах КРЕСТОВНИКА - *Senecio rhombotolius*.

• **ПЛАТИФИЛЛИН**

II. **СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

МЕТАЦИН (МЕТАЦИН)

ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЗЕПИН)

ИПРАТРОПИУМ БРОМИД (АТРОВЕНТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ периферических М-холинорецепторов (I)

- **ГЛАЗ:**
 - Круговая мышца радужки (сфинктер)
 - Циллиарная мышца
- Расширение зрачка (мидриаз), повышение в/глазного давления
- Расслабление (паралич аккомодации)
- *Для расширения зрачка при подборе очков, осмотре глазного дна*
- *Для создания функционального покоя после операции на глазе*
- **Повышение внутриглазного давления – ГЛАУКОМА**
- **Нечеткость зрения**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ периферических М-холинорецепторов (II)

- **ЖЕЛЕЗЫ (слезные, слюнные, потовые):**
 - Уменьшение секреции
 - Уменьшение потоотделения

• **Для уменьшения гиперсаливации**

- ☺ Сухость во рту и других слизистых
Сухость кожных покровов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ периферических М-холинорецепторов (III)

- СЕРДЦЕ:
 - Увеличение частоты сердечных сокращений
 - Улучшение атриовентрикулярной проводимости
- *Некоторые формы сердечных аритмий*
- *Для предупреждения вагусных влияний на сердце в комплексном анестезиологическом пособии*
- ☹ Синусовая тахикардия

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ периферических М-холинорецепторов (IV)

- **БРОНХИ:**

- Уменьшение секреции бронхиальных желез
- Расслабление мускулатуры бронхов

- ***Бронхиальная астма***
- ***Предупреждение рефлекторного ларинго- и бронхоспазма в комплексном анестезиологическом пособии***

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ периферических М-холинорецепторов (V)

- **ЖКТ:**
 - Уменьшение моторики и тонуса ЖКТ (желудок, кишечник, желчные протоки и желчный пузырь)
 - Снижение базальной желудочной секреции
- **Язвенная болезнь желудка и 12-й перстной кишки**
- **Атония гладкомышечных органов (паралитическая кишечная непроходимость)**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ периферических М-холинорецепторов (VI)

- **МОЧЕВОЙ
ПУЗЫРЬ,
МОЧЕТОЧНИКИ:**

- Расслабление гладких мышц мочеточников, уретры и мочевого пузыря

- ***Купирование спазмогенного болевого синдрома (почечная колика)***

- ***Атония мочевого пузыря***

СЕЛЕКТИВНЫЕ M₁-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

- **ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЗЕПИН)**
- Избирательно блокирует пресинаптические M₁-ауторецепторы, локализованные на *пресинаптических окончаниях n.vagus* ► *облегчают выделение АЦХ.*
- Сродство к **M₂** и **M₃**-холинорецепторам соответственно **50** и **200** раз **ниже**, чем у **атропина**

ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЗЕПИН)

- Уменьшает выделение **АЦХ** преимущественно в зоне **иннервации желудка:**
 - ☹ Наиболее эффективно блокируется базальная секреция
 - ☹ В меньшей снижается секреция, вызванная пищей, никотином и алкоголем
 - ☹ Уменьшается пептическая активность желудочного сока
 - ☹ Снижается тонус гладкой мускулатуры желудка
- ***Снижение риска других побочных эффекты менее селективных М-холиноблокаторов***

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ(I):

1. Блокада центральных мускариновых рецепторов коры, лимбической системы: **транквилизирующий эффект => седативный эффект**

В качестве транквилизаторов практически не используются (**БЕНАКТИЗИН** /**АМИЗИЛ** /: суточная доза как транквилизатора = 3-8мг/сутки - “галлюцинаторная” = 15-20 мг)



- **Нарушение мнестических и когнитивных функций.**
- **Наркогенный потенциал (чувство опьянения, эйфория).**
- **При передозировке – делириозные изменения сознания: психомоторное возбуждение, галлюцинации устрашающего характера.**

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ (II):

2. В комплексном анестезиологическом пособии: **потенцирование** эффекта общих анестетиков, наркотических анальгетиков; **антероградная амнезия**).

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

(III):

3. Блокада центральных мускариновых рецепторов на уровне неостриатума – восстановление тормозного контроля со стороны стрио-паллидарной системы в отношении тонуса и возбудимости скелетной мускулатуры.
 - *Лечение идиопатического (болезнь Паркинсона) и лекарственного паркинсонизма.*

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ (IV):

4. Блокада центральных мускариновых рецепторов в нейронах, осуществляющих взаимодействие между рвотным центром и вестибулярным аппаратом – **устранение тошноты и рвоты.**
- **Симптоматическое лечение и профилактика морской и воздушной болезни (кинетозы).**

ЛС, БЛОКИРУЮЩИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ ВЕГЕТАТИВНЫХ ГАНГЛИЕВ (ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ)

ЧЕТВЕРТИВНЫЕ АММОНИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(плохо всасываются из ЖКТ и плохо проникают через ГЭБ,
более эффективны при прентеральном введении)

- ❖ 10-20 МИН
- ГИГРОНИЙ
- 1-1,5 ЧАСА
- ПЕНТАМИН
- 3-4 ЧАСА
- БЕНЗОГЕКСОНИЙ

ТРЕТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(Хорошо всасываются из ЖКТ и проникают через ГЭБ, высоко эффективны и при энтеральном способе введения)

◆ до 6-8 часов

- ПАХИКАРПИН
- ПИРИЛЕН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

- БЛОКАДА ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ:
- *Нарушение аккомодации, умеренное расширение зрачка; снижение секреции слюнных желез, секреции желудка и уменьшение (вплоть до полного подавления) моторики ЖКТ и мочевого пузыря.*
- ☺ *Атония гладкомышечных органов, нарушение мочеиспускания, эрекции и эякуляции*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

- **БЛОКАДА СИМПАТИЧЕСКИХ
ГАНГЛИЕВ:**
- Расширение артерий и вен- снижение ОПСС и венозного возврата ►
снижение АД
- *Блокада компенсаторных рефлексов*
(синокаротидная зона, мозговое
вещество надпочечников)
- **☹ Ортостатический коллапс**
(постуральная гипотензия)

ПРИМЕНЕНИЕ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

- **ЭКСТРЕННЫЕ (УРГЕНТНЫЕ) СИТУАЦИИ:**

1. *Купирование гипертонического криза*
2. *Купирование острой левожелудочковой недостаточности*
3. *Купирование болевых синдромов (спазм гладкомышечных органов)*

ЛС, БЛОКИРУЮЩИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ (МИОРЕЛАКСАНТЫ)

1. ПРЕПАРАТЫ АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩЕГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

(НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАНСАНТЫ)

- **ТУБОКУРАРИН** (ТУБОКУРАРИН)
- **ПИПЕРКУРОНИЙ** (АРДУАН, АПЕРАМИД, ВЕРО-
ПИПЕРКУРОНИЙ)
- **ПАНКУРОНИЙ** (МУСКУРОН)
- **ВЕРОКУРОНИЙ** (НОРКУРОН)
- **МИВАКУРОНИЙ** (МИВАКРОН)
- **АТРАКУРИЙ** (ТРАКРИУМ)

ЛС, БЛОКИРУЮЩИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ (МИОРЕЛАКСАНТЫ)

2. ПРЕПАРАТЫ ДЕПОЛЯРИЗУЮЩЕГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

**(ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ
МИОРЕЛАКСАНТЫ)**

- СУКСАМЕТОНИЙ (ДИТИЛИН,
СУКСАМЕТОНИЯ ХЛОРИД,
ЛИСТЕНОН)**

I-ая ГРУППА – АНТАГОНИСТЫ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ:

(ИСТИННЫЕ КУРАРЕПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА) ▶

- Препятствуют деполяризующему действию АЦХ на Н-холинорецепторы и нарушают нервно-мышечную передачу
- *Антагонизм конкурентный, а блокада рецептора обратима.*
- Повышение концентрации АЦХ в зоне рецептора восстанавливает нервно-мышечную передачу

☺ **ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ -
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ
АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИХ МИОРЕЛАНСАНТОВ.**

II ГРУППА – АГОНИСТЫ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ:

- А. Возбуждение рецепторов – деполяризация – мышечное сокращение
- Б. При продолжении контакта препарата с рецепторами возникает **«стойкая деполяризация»** – **десенситизация никотиновых** рецепторов – нарушение нервно-мышечной передачи
- ☺ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ – **УСИЛИВАЮТ БЛОКАДУ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ**

ПРИМЕНЕНИЕ МИОРЕЛАКСАНТОВ:

- В анестезиологии при проведении различных хирургических вмешательств
- Симптоматическая терапия судорожных состояний

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Влияние на ССС:** снижение АД – выделение гистамина (тубокурарин > мивакуроний), в больших дозах - блокада симпатических ганглиев (тубокурарин);
- тахикардия – в том числе за счет М-холиноблокирующего влияния (панкуроний)
- **Бронхоспазм**
- **Аллергические реакции**
- **Мышечные боли** (в послеоперационном периоде- суксаметоний)

***Спасибо за внимание, но надо
продолжить***

