

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- В холинергических синапсах (парасимпатические нервы, преганглионарные симпатические волокна, ганглии, все соматические) передача возбуждения осуществляется медиатором ацетилхолином.
- Ацетилхолин образуется из холина и ацетилхоэнзима А в цитоплазме окончаний холинергических нервов

Холинорецепторы, возбуждаемые ацетилхолином, обладают неодинаковой чувствительностью к некоторым фармакологическим средствам.

На этом основано выделение так называемых:

- 1) мускариночувствительных и
- 2) никотиночувствительных холинорецепторов, то есть М- и Н - холинорецепторы.

М -холинорецепторы расположены

в

постсинаптической мембране

клеток

эффекторных органов у окончаний

постганглионарных

холинергических

(парасимпатических) волокон, а

также в

ЦНС (кора, ретикулярная

формация).

- Н -холинорецепторы находятся в постсинаптической мембране ганглионарных клеток у окончаний всех преганглионарных волокон (в симпатических и парасимпатических ганглиях),
- мозговом слое надпочечников,
- синокаротидной зоне,
- концевых пластинках скелетных мышц и ЦНС (в нейрогипофизе, клетках Реншоу и др.).

Чувствительность к фармакологическим веществам разных Н-холинорецепторов неодинакова, что позволяет выделять Н-холинорецепторы ганглиев и Н-холинорецепторы скелетных мышц.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (ХОЛИНОМИМЕТИКИ)

I. М-, Н-холиномиметически средства

- - ацетилхолин
- - карбохолин

II. М-холиномиметические средства (антихолинэстеразные средства, АХЭ)

а) обратимого действия

- прозерин
- галантамин
- физостигмин
- оксазил
- эдрофоний
- пиридостигмин

б) необратимого действия

- фосфакол
- армин
- инсектициды (хлорофос, карбофос, дихлофос)
- фунгициды (пестициды, дефолианты)
- боевые отравляющие вещества (зарин, заман, табун)

III. M-холинномиметики

- пилокарпин
- ацеклидин
- мускарин

IV. N-холинномиметики

- ЦИТИТОН
- лобелин
- НИКОТИН

Ацетилхолин, является медиатором в холинергических синапсах, представляет собой сложный эфир холина и уксусной кислоты .

- В качестве лекарственного средства его практически не применяют, так как он действует резко, быстро, практически молниеносно, очень коротковременно (минуты). При приеме внутрь неэффективен, так как гидролизуется, а в/в введение недопустимо, так как резко понижается АД. В виде хлорида ацетилхолин используют в экспериментальной физиологии и фармакологии.
- Ацетилхолин оказывает прямое стимулирующее влияние на М- и Н -холинорецепторы.

Антихолинэстеразные средства (АХЭ)

- Антихолинэстеразные средства (АХЭ) - это лекарственные средства, оказывающие свое действие путем ингибирования, блокирования ацетилхолинэстеразы.

Ингибирование фермента сопровождается накоплением медиатора ацетилхолина в области синапса, то есть в области холинореактивных рецепторов.

Под влиянием антихолинэстеразных средств замедляется скорость разрушения ацетилхолина, который и проявляет более длительное действие на М- и Н-холинорецепторы. Таким образом, эти препараты действуют аналогично М, Н-холиномиметикам, но эффект антихолинэстеразных средств опосредован через эндогенный (собственный) ацетилхолин.

В этом заключается основной механизм действия антихолинэстеразных средств.

- Исходя из стойкости взаимодействия антихолинэстеразных препаратов с ацетилхолинэстеразой, их подразделяют на 2 группы:

1) АХЭ средства обратимого действия. Их действие длится 2-10 часов. К ним относятся: физостигмин, прозерин, галантамин и другие.

2) АХЭ средства необратимого типа действия. Эти средства очень мощно связываются с ацетилхолинэстеразой на много дней, даже месяцев. Однако постепенно, примерно через 2 недели активность энзима может восстанавливаться. К данным средствам относятся: армин, фосфакол и другие антихолинэстеразные средства из группы фосфорорганических соединений (инсектициды, фунгициды, гербициды, БОВ).

В связи с однонаправленностью действия всех перечисленных препаратов у них будут практически общие эффекты.

Значительный практический интерес представляет влияние АХЭ средств как природных, так и синтетических на некоторые функции:

- 1) глаза;
- 2) тонус и моторику ЖКТ;
- 3) нервно-мышечную передачу;
- 4) мочевого пузыря;
- 5) ЦНС.

- Эффекты прозерина, связанные с его воздействием на М-холинорецепторы.
- влияние на глаз :
- а) вызывают сужение зрачка (миоз - от греческого - myosis - закрывание), что связано с опосредованным возбуждением М-холинорецепторов круговой мышцы радужки (m. sphincter pupillae) и сокращением этой мышцы;
- б) снижают внутриглазное давление, что является результатом миоза. Радужка при этом становится тоньше, в большей степени раскрываются углы передней камеры глаза и в связи с этим улучшается отток (реабсорбция) внутриглазной жидкости через Фонтановы пространства и Шлеммов канал.

- в) прозерин, как все АХЭ, вызывает спазм аккомодации (приспособления). В этом случае, средства опосредованно стимулируют М - холинорецепторы ресничной мышцы (m. ciliaris), имеющей только холинергическую иннервацию. Сокращение указанной мышцы расслабляет Циннову связку и, соответственно, увеличивает кривизну хрусталика. Хрусталик становится более выпуклым, а глаз устанавливается на ближнюю точку видения (вдаль плохо видит). Исходя из сказанного, становится понятным, почему прозерин используется в офтальмологической практике. В этом плане прозерин показан при открытоугольной форме глаукомы (0, 5% р-р 1-2 капли 1- 4 раза в день).

- Прозерин оказывает стимулирующее влияние на тонус и двигательную активность (перистальтику) ЖКТ, за счет чего улучшается продвижение содержимого, усиливает тонус бронхов (вызывает бронхоспазм), а также тонус и сократительную активность мочеточников.
- Прозерина используется для устранения послеоперационных атонии кишечника и мочевого пузыря. Назначают в виде таблеток или инъекции под кожу.

АХЭ, в частности прозерин, усиливают тонус всех гладкомышечных органов. Кроме того, прозерин усиливает секретерную активность желез внешней секреции (слюнных, бронхиальных, кишечника, потовых) за счет ацетилхолина.

- **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА.** Прозерин обычно снижает частоту сокращений сердца и обладает тенденцией к снижению АД.

ЭФФЕКТЫ ПРОЗЕРИНА (АХЭ) ПРИ ДЕЙСТВИИ НА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (НИКОТИНОПОДОБНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

- Никотиноподобные эффекты прозерина проявляются в облегчении:
 - 1) нервно-мышечной передачи
 - 2) передачи возбуждения в вегетативных ганглиях .

В результате этого прозерин вызывает значительные повышение силы сокращения скелетных мышц, а благодаря этому показан к применению у больных с миастенией, при параличах, парезах, возникающих после механических травм, после перенесенного полиомиелита (остаточные явления), энцефалита, неврита зрительного нерва, при невритах.

- В связи с тем, что прозерин облегчает передачу возбуждения в вегетативных ганглиях, он показан при отравлениях ганглиоблокаторами.
- Прозерин эффективен при передозировке миорелаксантов (мышечная слабость, угнетение дыхания) антидеполяризующего действия (в/в до 10-12 мл 0,05% р-ра) например d-тубокурарином. Как видно, у препарата широкий спектр деятельности, в связи с этим есть и побочные

Побочные эффекты: эффект однократно введенной дозы прозерина проявляется через 10 минут и продолжается до 3-4 часов.

При передозировке или повышенной чувствительности могут быть такие нежелательные реакции как усиление тонуса кишечника (вплоть до поноса), брадикардия, бронхоспазм (особенно у лиц, склонных к этому).

- Выбор препаратов АХЭ средств определяется их активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, наличием раздражающих свойств, токсичностью.
- При глаукоме используют прозерин, физостигмин, фосфакол. Следует подчеркнуть, что галантамин с этой целью не используют, так как он оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы.
- ГАЛАНТАМИН - имеет практически те же показания к применению, что и прозерин. В связи с тем, что он лучше проникает через ГЭБ (третичный амин, а не четвертичный, как прозерин), он более показан при лечении остаточных явлений после полиомиелита.

- Для резорбтивного действия назначают ПИРИДОСТИГМИН и ОКСАЗИЛ, влияние которых более продолжительно, чем прозерина.
- Противопоказания при назначении АХЭ: эпилепсия, гиперкинезия, бронхиальная астма, стенокардия, атеросклероз, больные с нарушением глотания и дыхания.

ВТОРАЯ ГРУППА АХЭ СРЕДСТВ - АХЭ средства "необратимого" типа действия .

ФОСФАКОЛ. Phosphacolum - флаконы по 10 мл 0,013% и

0,02% растворов. Высочайшая токсичность свойственна препарату, поэтому используется только местно в офтальмологической практике. Отсюда и показания к применению:

- 1) острая и хроническая глаукома;
- 2) при прободении роговицы; выпадении хрусталика (искусственный хрусталик, нужен длительный миоз). Фармакологические эффекты те же, что и у прозерина в отношении глаза.

- Значительный интерес представляют для врача другие ФОС, такие как инсектициды, фунгициды, гербициды, так как существенно увеличилось число отравлений данными веществами.
- Фармакологические эффекты органических соединений фосфора обусловлены накоплением эндогенного (общего) ацетилхолина в тканях вследствие стойкого ингибирования ацетилхолинэстеразы. Острые отравления ФОС требуют неотлагательной помощи.

- ПРИЗНАКИ ОТРАВЛЕНИЯ ФОС И АХЭ ВЕЩЕСТВАМИ
ВООБЩЕ.

Отравления ФОС имеют очень характерную клиническую картину. Состояние больного обычно тяжелое. Отмечаются эффекты мускаринового и никотинового типа. Прежде всего у больного обнаруживается:

1) спазм зрачка (миоз);

2) сильнейший спазм ЖКТ (тенезмы, боли в животе, диарея, рвота, тошнота);

3) тяжелый спазм бронхов, удушье;

4) гиперсекреция всех желез (слюноотечение, отек легких - бульканье, хрипы, чувство стеснения за грудиной, одышка);

5) кожа мокрая, холодная, липкая.

Все перечисленные эффекты связаны с возбуждением М-холинорецепторов (мускариновые эффекты) и соответствуют клинике при отравлении грибами (мухоморами), содержащими мускарин.

Никотиновые эффекты проявляются судорогами, подергиваниями мышечных волокон, сокращениями отдельных групп мышц, общей слабостью и параличом вследствие деполяризации. Со стороны сердца может отмечаться как тахикардия, так и (чаще) брадикардия.

Центральные эффекты отравлений ФОС реализуются головокружением, возбуждением, спутанностью сознания, гипотензией, угнетением дыхания, комой. Смерть обычно наступает вследствие недостаточности дыхательной функции.

Меры помощи

- Удалить ФОС с места введения. С кожных покровов и слизистых ФОС следует смыть 3-5% раствором НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА или просто водой с мылом.
- При интоксикации вследствие попадания веществ внутрь, необходимо промывание желудка, назначение адсорбирующих и слабительных средств, используют высокие сифонные клизмы. Если ФОС попало в кровь, ускоряют его выведение с мочой (форсированный диурез). Эффективно применение ГЕМОСОРБЦИИ, гемодиализа и перитонеального диализа.
- Важнейшим компонентом лечения острых отравлений ФОС является медикаментозная терапия. Если при отравлении ФОС наблюдается перевозбуждение М-холинорецепторов, то логично использование антагонистов - М-холиноблокаторов. Прежде всего, следует в/в ввести АТРОПИН в больших дозах (10-20-30 мл суммарно). Дозы атропина увеличивают в зависимости от степени интоксикации.

Следят за проходимость дыхательных путей и, если необходимо, проводят интубацию и искусственное дыхание. Руководством к дополнительному введению атропина являются состояние дыхания, судорожная реакция, АД, частота пульса, саливация (слюноотечение). Описано в литературе введение атропина в дозе нескольких сот миллиграммов в сутки. При этом частота пульса не должна превышать 120 ударов в 1 минуту.

При отравлениях ФОС необходимо применение специфических противоядий - реактиваторов ацетилхолинэстеразы- дипироксим - четвертичный амин, а также изонитрозин - третичный амин.

Дипироксим взаимодействует с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, высвобождая фермент . Таким путем фермент высвобождается и восстанавливает свою физиологическую активность. Но действие реактиваторов холинэстеразы развивается недостаточно быстро, поэтому наиболее целесообразно применение реактиваторов АХЭ в купе с М-холиноблокаторами.

Дипироксин назначают парентерально (по 1-3 мл п/к и только в особо тяжелых случаях в/в).

М-холиномиметики

- М-холиномиметики оказывают прямое стимулирующее действие на Мхолинорецепторы.
- Эталонном таких веществ служит алкалоид мускарин, обладающий избирательным влиянием в отношении М-холинорецепторов. Мускарин не лекарство, а яд, содержащийся в мухоморах, может быть причиной острых отравлений.
- Отравление мускарином дает такую же клиническую картину и фармакологические эффекты, как и АХЭ средствами. Отличие одно - здесь действие на М-рецепторы прямое. Отмечаются те же основные симптомы: диарея, затрудненное дыхание, боли в животе, саливация, сужение зрачка (миоз - круговая мышца зрачка сокращается), снижается внутриглазное давление, отмечается спазм аккомодации (ближняя точка видения), спутанность сознания, конвульсии, кома.

- Из М-холиномиметиков в медицинской практике наиболее широко используются: ПИЛОКАРИНА ГИДРОХЛОРИД и АЦЕКЛИДИН .
- ПИЛОКАРИНА ГИДРОХЛОРИД (Pilocarpini hydrochloridum) порошок; глазные капли 1-2% раствор во флаконах по 5 и 10 мл, мазь глазная - 1% и 2%, глазные пленки, содержащие по 2, 7 мг пилокарпина)
- пилокарпин, являясь очень сильным и токсичным препаратом, применяется только в глазной практике при глаукоме, пилокарпин применяют при тромбозе сосудов сетчатки. Используют местно, в виде глазных капель (1-2% р-р) и глазной мази (1 и 2%) и в виде глазных пленок. Он суживает зрачок (от 3 до 24 часов) и снижает внутриглазное давление. Кроме того, вызывает спазм аккомодации. Основное отличие от АХЭ средств заключается в том, что пилокарпин оказывает прямое действие на М-холинорецепторы мышц глаза, а АХЭ средства опосредованное.

- АЦЕКЛИДИН (Aceclidinum) - амп. по 1 и 2 мл 0, 2% р-ра; 3% и 5% - глазная мазь. Менее токсичен. Применяют для местного и резорбтивного действия, то есть используют как в глазной практике, так и при общем воздействии. Назначают ацеклидин при глаукоме (немного раздражает конъюнктиву), а также при атомии ЖКТ (в послеоперационном периоде), мочевого пузыря и матки. При парентеральном введении могут быть побочные эффекты: понос, потливость, слюнотечение.

Противопоказания: бронхиальная астма, беременность, атеросклероз.

Н-ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- локализованы Н-холинорецепторы в вегетативных ганглиях и концевых пластинках скелетных мышц.
- Холинергические средства в виде Н-холинорецепторов находятся в каротидных клубочках (они необходимы для реагирования изменений химизма крови), а также мозговом слое надпочечников и головном мозге.
- Чувствительность Н-холинорецепторов разной локализации к химическим соединениям неодинакова, что дает возможность получения веществ с преимущественным влиянием на вегетативные ганглии, холинорецепторы нервно-мышечных синапсов, ЦНС.
- Средства, стимулирующие Н-холинорецепторы, называют Н-холиномиметиками (никотиномиметики), а блокирующие - Н-холиноблокаторами (никотиноблокаторы).

- Важно подчеркнуть следующую особенность: все Н-холиномиметики возбуждают Н-холинорецепторы только в первой фазе своего действия, а во второй фазе возбуждение сменяется угнетающим эффектом. Другими словами, Н-холиномиметики, в частности эталонное вещество никотин, обладают двухфазным действием на Н-холинорецепторы: в первой фазе никотин выступает как Н-холиномиметик, во второй - как Н-холиноблокатор.

- Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ ИЛИ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ НИКОТИНЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ. К этой группе относятся алкалоиды: никотин, лобелин и цитизин (цититон).
- Так как никотин терапевтической ценности не представляет, остановим свое внимание на 2-х последних Н-холиномиметиках (лобелине и цитизине).

- Цититон (амп. по 1 мл), представляющий 0,15% раствор цитизина.
- Особенностью препарата цититона является то, что он более или менее избирательно возбуждает Н-холинорецепторы каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников, не действуя на остальные Н-холинорецепторы. Рефлекторно возбуждается дыхательный центр, повышается уровень АД.
- Используют цититон при стимуляции дыхательного центра при его угнетении. При введении цититона, как средства, рефлекторно возбуждающего центр дыхания, через 3-5 минут возникает возбуждение дыхания и подъем АД на 10-20 мм рт. ст., в течение 15-20 минут.

- Препарат действует рефлекторно, толчкообразно, кратковременно. Применяется для возбуждения дыхательного центра при сохраненной рефлекторной возбудимости (до комы) дыхательного центра.
- Используется в настоящее время по одному показанию: при отравлениях угарным газом (СО). Сейчас, по-существу, в клинике это единственное показание. В экспериментальной фармакологии используют для определения времени кровотока.

- ЛОБЕЛИН (Lobelini hydrochloridum: амп. 1% по 1 мл). Действие точно такое же, что и у цититона, однако несколько слабее последнего.
- Используют оба препарата для стимуляции дыхания. Вводят в/в (только, т. к. действие реффлекторное). Кроме того, оба алкалоида используют в качестве основных компонентов препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака (цитизин в таблетках "Табекс", лобелин - в таблеках "Лобесил"). Препараты слабого действия. Отучиться курить они помогли незначительному количеству лиц.