

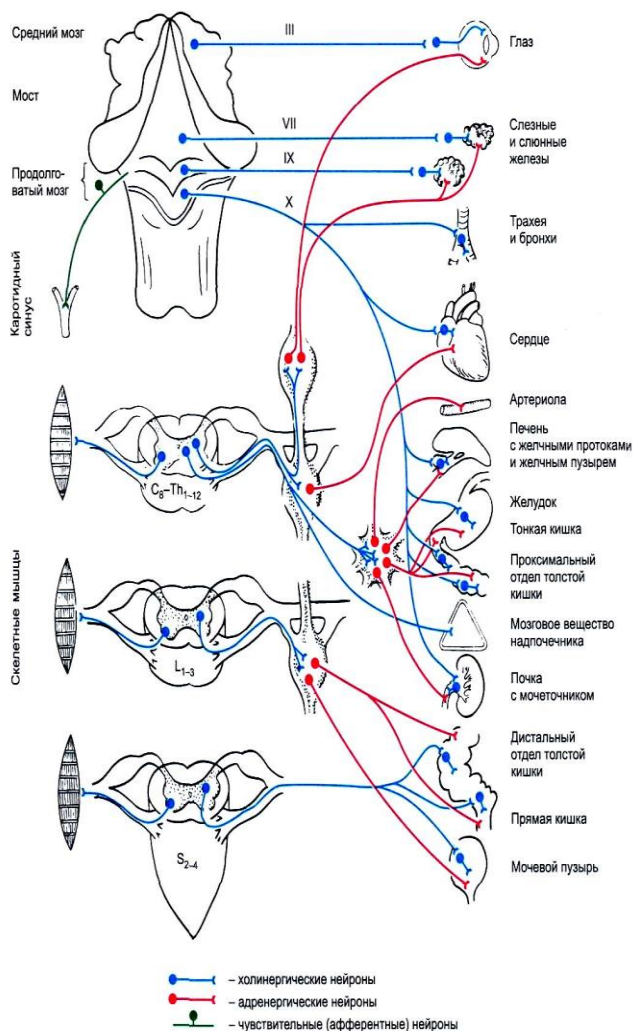


Фармакология Вегетативной нервной системы

- парасимпатической НС

Холиномиметики и антихолинэстеразные препараты

Вегетативная нервная система состоит:



- парасимпатической;
- симпатической.

Высказывается гипотеза, что ВНС состоит из:

- Парасимпатического отдела;
- Симпатического отдела;
- Энтерического отдела (включает нейроны с различными типами медиаторов: Ах-холин, НорАд, Гистамин, дофамин, аденозин, даже опиоиды и др.).

Рис. 3.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации. С, Th, L, S – сегменты спинного мозга.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ:

1. Прямого действия на рецепторы (холино- и адренорецепторы)

- а) стимуляции (миметический)
- в) блокады (литический).

2. Непрямого действия – влиянием на медиаторы:

- Нарушением синтеза медиаторов (литический);
- Нарушением освобождения (литический);
- Усилением освобождения (миметический);
- Нарушением метаболизма (миметический) – блокада или активирование ферментов;
- Влиянием на ионные каналы (натрия, калия, кальция).

Препараты влияющие на холинэргические структуры могут оказывать свое влияние:

а) Прямое действие – стимуляция или блокада холинэргических рецепторов;

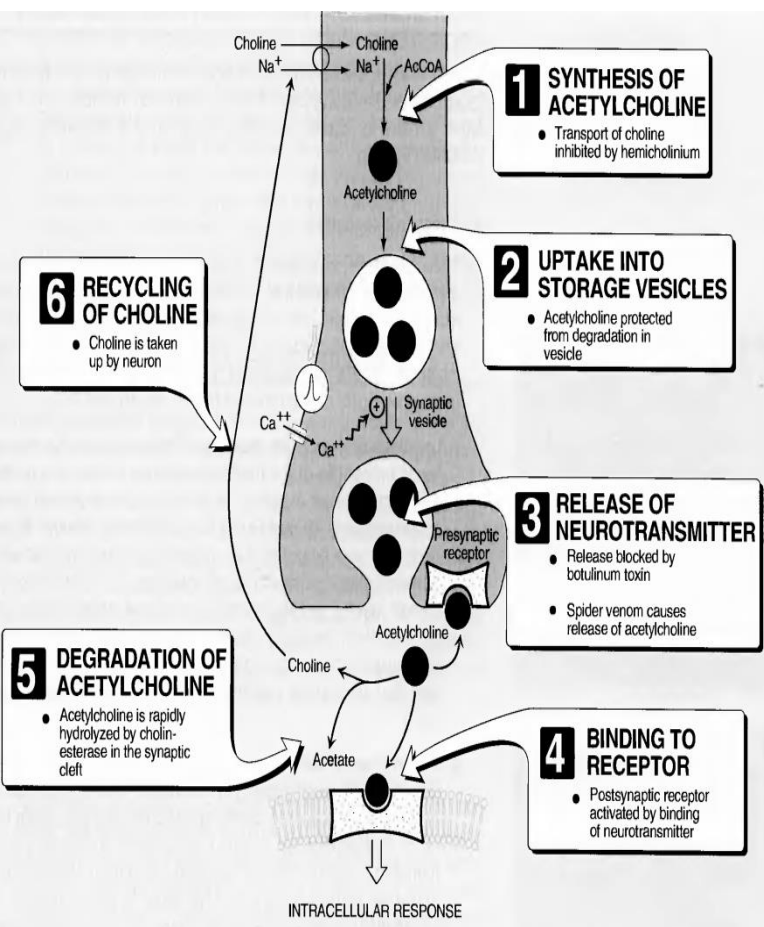
б) Непрямое действие:

а. Путем нарушения:

- ✓ Синтеза Ац-холина;
- ✓ Освобождения медиатора;
- ✓ Связывания с рецепторами;
- ✓ Гидролиза Ац-холина;
- ✓ Обратного захвата Ац-холина.

б. увеличения:

- ✓ Освобождения Ац-холина .



- Существует **2** типа холинергических рецепторов:
- мускариновые (обозначаются **М**) – чувствительные к мускарину, алкалоиды мухомор;
- никотиновые (обозначаются **Н**) – чувствительные к никотину, алкалоиду табака;

Локализация холинорецепторов

M-холинорецепторов:

1. На постсинаптической мембране постганглионарных волокон парасимпатической нервной системы (глаз, бронхи, сердце, ЖКТ, мочевой пузырь, мочевыводящие пути, экзокринные железы)

2. ЦНС – кора, ретикулярная формация, лимбическая система.

3. Потовые железы, получающие симпатические волокна

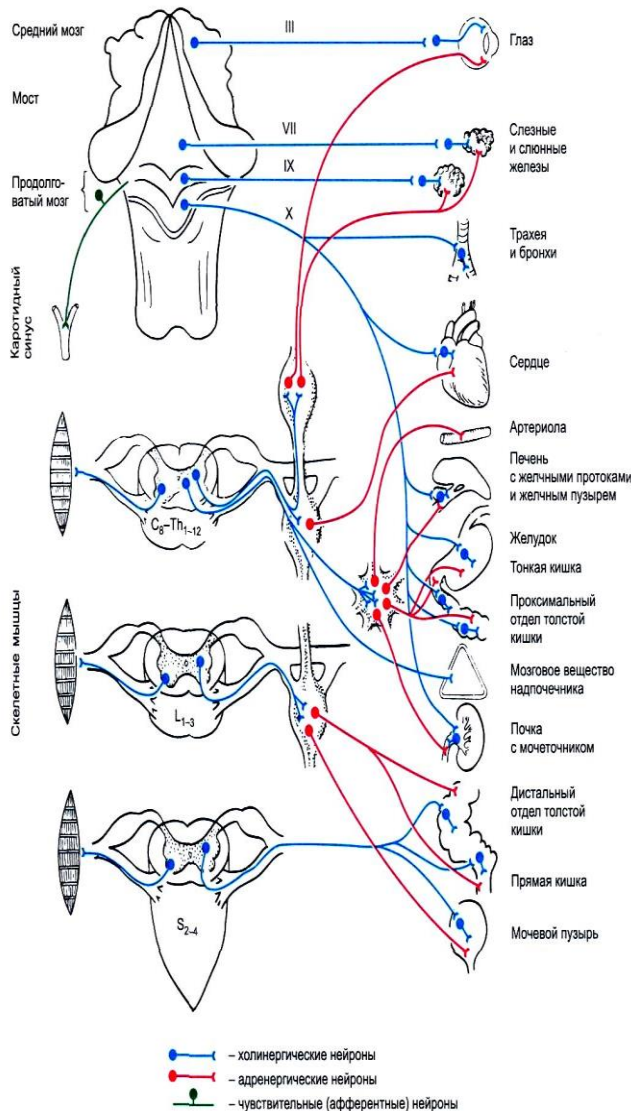


Рис. 3.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации. C, Th, L, S – сегменты спинного мозга.

М-холинорецепторы :

M₁ (или M_{1a}) – ганглии на уровне ЦНС (коры, гипокамп и др.), вегетативные ганглии, экзокринные железы, интрамуральные ганглии ЖКТ;

Механизм действия – активация фосфолипазы С с превращением фосфатидилинозитола в инозитол трифосфат и диальцилглицерол с повышением уровня Са, деполяризацией и стимуляцией

M₂ (сердечные) – на уровне миокарда и проводящей системы сердца
Механизм действия – ингибирование аденилатциклазы с уменьшением образования цАМР и активированием К-каналов

M₃ – на уровне гладкой мускулатуры внутренних органов, экзокринные железы, эндотелия. Механизм действия – активация фосфолипазы С с превращением фосфатидилинозитола в инозитол трифосфат и диальцилглицерол с повышением уровня Са, деполяризацией и стимуляцией

M₄ – возможно на уровне ЦНС, Механизм действия – ингибирование аденилатциклазы с уменьшением образования цАМР

M₅ – возможно на уровне ЦНС. Механизм действия – активация фосфолипазы С с превращением фосфатидилинозитола в инозитол трифосфат и диальцилглицерол с повышением уровня Са, деполяризацией и стимуляцией .

***N** – холинорецепторы:*

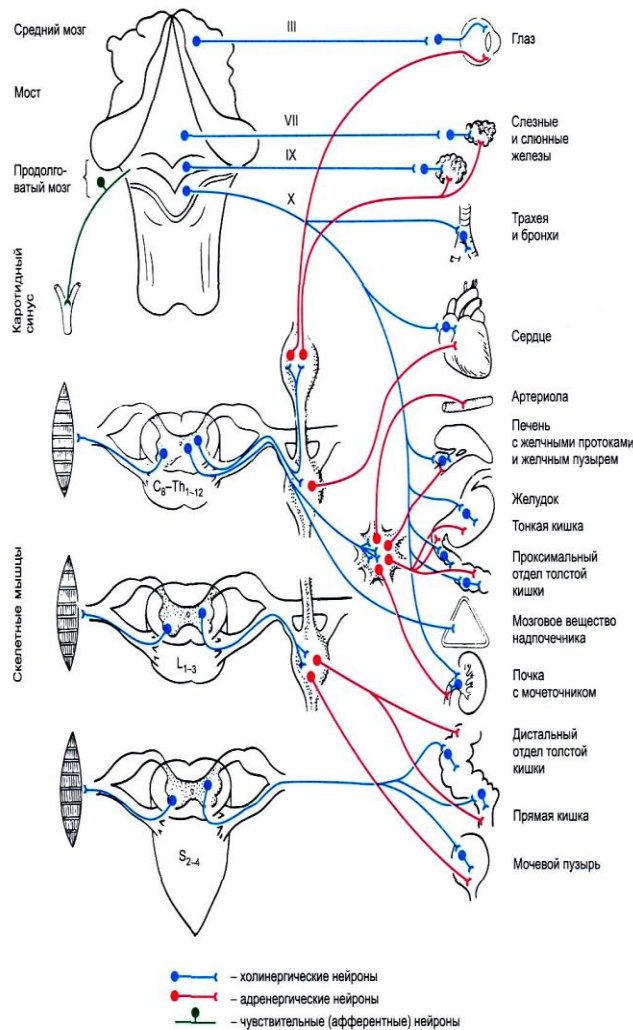
N1 (N_n или N_г) – ЦНС межнейрональные синапсы, вегетативные ганглии, мозговое вещество надпочечников.

Передача нервного импульса происходит путем деполяризации ионных каналов натрия (Na^+) и калия (K^+)

N2(N_m) – на постсинаптической мембране нейроэффекторных клеток поперечно-полосатой мускулатуры

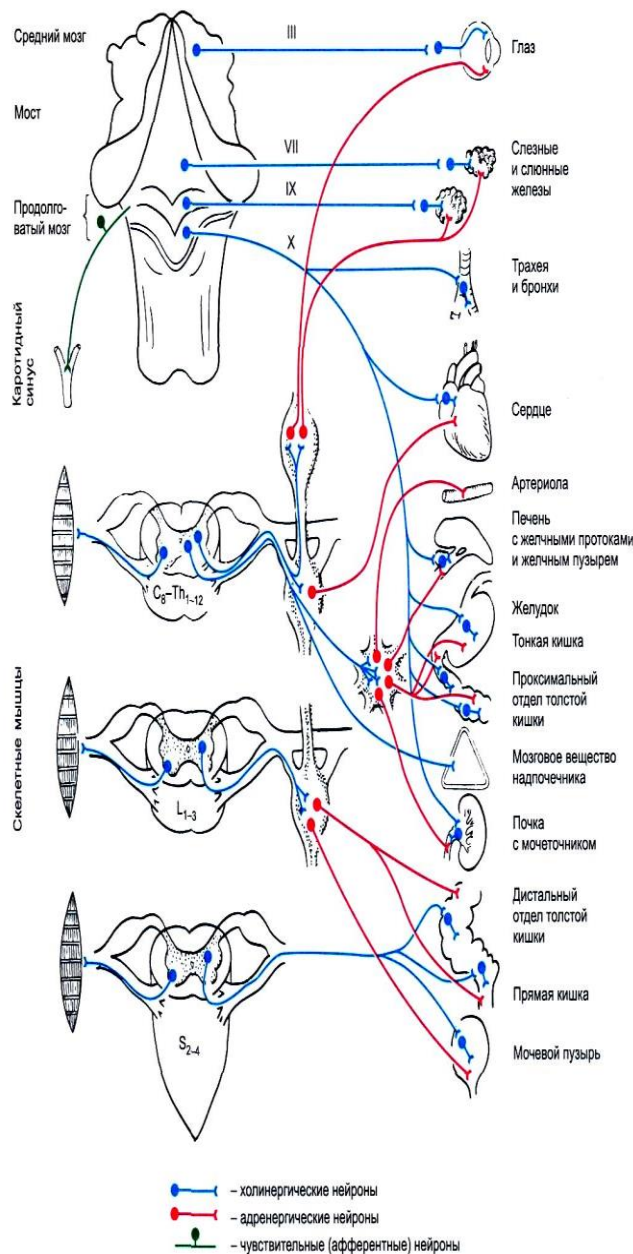
Передача нервного импульса происходит путем деполяризации ионных каналов натрия (Na^+) и калия (K^+)

Локализация Н-холинорецепторов



1. Вегетативные ганглии).
2. Мозговое надпочечников.
3. ЦНС — нейрогипофиз, спинной мозг.
4. Синокаротидная зона.
5. Постсинаптическая мембрана поперечнополосатой мускулатуры

Рис. 3.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации. С, Th, L, S – сегменты спинного мозга.



--А. Эффекты при возбуждении М-хр
ЦНС (M_1 , M_5) – стимуляция

Сердце (M_2) – брадикардия, снижение
сократительной способности

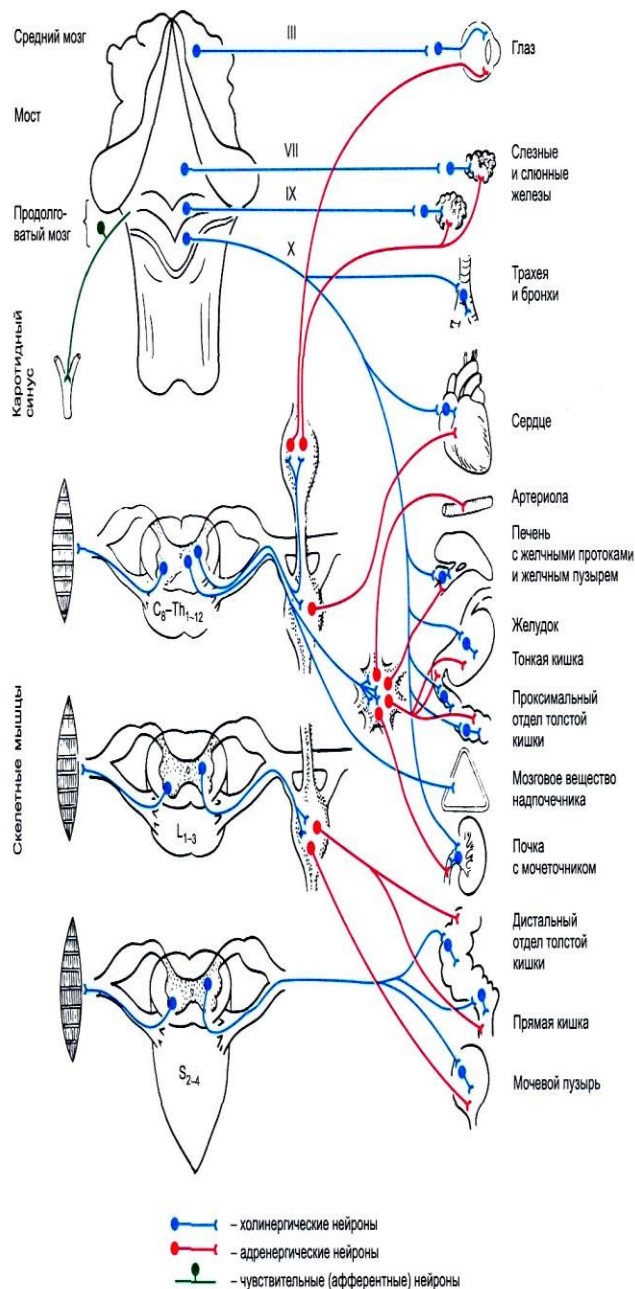
Гладкая мускулатура внутренних
органов (M_3)

- ЖКТ - сокращение гладкой мускулатуры, повышение секреции, расслабление сфинктеров;
- бронхоспазм, гиперсекреция желез
- Сокращение детрузора мочевого пузыря и расслабление сфинктера.
- Глаза – миоз, спазм аккомодации и снижение внутриглазного давления
- Антериодилатация (особенно скелетных мышц)

Экзокринные железы (M_3) –
гиперсекреция

Вегетативные ганглии (M_1) –
стимуляция

Рис. 3.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации. С, Th, L, S – сегменты спинного мозга.



В. Никотиновые эффекты

- Эффекты обусловлены стимуляцией никотиновых рецепторов на уровне ЦНС и соматических волокон:
- **Вегетативные ганглии (H_2):** стимуляция,
- Мозговое вещество – повышение секреции адреналина
- **Соматические волокна (H_m):** сокращение поперечно-полосатой мускулатуры)
- **ЦНС(H_n):** стимуляция

Рис. 3.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации. С, Th, L, S – сегменты спинного мозга.

Эффекты при стимуляции H- рецепторов (in tablele și scheme)

• Локализация	в малых дозах	в больших дозахі
ЦНС	стимуляция	торможение
Дых. И СДВ центры.	стимуляция	торможение
Кора мозга	улучшение субъективгногo состояния	расслабление
Гипофиз	↑ секреции вазопресина	снижение
Рвотный центр	стимуляция	-
Мозговое вещество	↑ секреции Adr	↓ секреции Adr
Синокаротидная зона	стимуляция дых.центра	угнетение дых.центра
Поперечно-полосатая мускулатура	стимулирует передачу	торможение передачи
Вегетативные ганглии	стимуляция	угнетение
ССС (ЧСС)	брадикардия	тахикардия
АД	повышается	снижается
Секреция желез	повышается	снижается
Перистальтика ЖКТ	повышается	снижается
Зрачки	миоз	мидриаз

Классификация холиномиметиков

I. Прямого действия

1. М-N-холиномиметики

- ✓ acetilcolină
- ✓ carbacol
- ✓ betanecol
- ✓ metacolină

2. М-холиномиметики

- ✓ pilocarpină
- ✓ aceclidină

3. N-холиномиметики

- ✓ Lobelină, lobesil
- ✓ citizină (cititon)
- tabex
- ✓ anabazină
- gamibazină

II. Непрямого действия

М-N-холиномиметики

(антихолинэстеразные препараты)

А. Обратимого действия

1. neostigmină (prozerină)
2. fizostigmină (ezerină)
3. galantamină
4. piridostigmină
5. aminostigmină
6. distigmină (ubretid)
7. ambenoniu (oxazil)
8. amiridină

В. Необратимого действия

1. Лекарства

Armină paraoxon (fosfacol), ecotiopat

2. Фосфорорганические соединения

1. Инсектициды 2. пестициды

3. Фосфорорганические газы

1. Zorin 2. zoman

Прямые М и Н-холиномиметики:

Ацетилхолин и его аналоги.

Ац-холин – медиатор, эфир холина и уксусной кислоты,.

В качестве лекарства используется редко так как:

а) Действует кратковременно (минуты.)

б) Вызывает выраженные мускариновые эффекты, часто проявляющиеся как нежелательные.

Ац-холин – в физиологии и экспериментальной фармакологии.

При системном введении преобладают М-холиномиметические эффекты:

Влияние на Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев слабее и может проявляться при блокаде М-холинорецепторов атропином

В терапевтических дозах практически не проникает в ЦНС.

Его можно использовать:

офтальмология - местное применение

пароксизмальная наджелудочковая тахикардия

кардиохирургия - временная остановка сердца (внутрикоронарная инъекция)

Противопоказано:

Бронхиальная астма.

Форма выпуска: ампулы по 5 мл, содержат 0,1-0,2 г сухого вещества.
растворяется ex tempore с водой для инъекций.

Carbacol

Фармакодинамика

- мускариновые и никотиновые эффекты;
- Преобладает влияние на глаз, ЖКТ и мочевого пузыря:
- Длительность действия - 1-1,5 ч.

Показания к применению (ограничены):

- Лечение глаукомы
- Атония кишечника и мочевого пузыря (послеоперационная)

Побочные эффекты: гиперсекреция желез желудка.

Metacolina

- Более длительное действие чем Ац-холин (медленнее гидролизуется).
- **Преобладает влияние на ССС.**
- **Показания:** пароксизмальная тахикардия; артериит, синдром Рейно

Betanecol

Фармакодинамика:

- Проявляет мускариновые эффекты на уровне ЖКТ и мочевого пузыря.
- Более длительное действие чем Ац-холин (резистентен к холинэстеразе).

Показания: атония кишечника и мочевого пузыря (внутрь или п/к)

Побочные эффекты: относительно часто (спазмы ЖКТ, потливость, одышка, снижение АД).

Противопоказания.:

в/м и в/в введение;

Механическая обструкция ЖКТ или мочевого пузыря.

М-холиномиметики

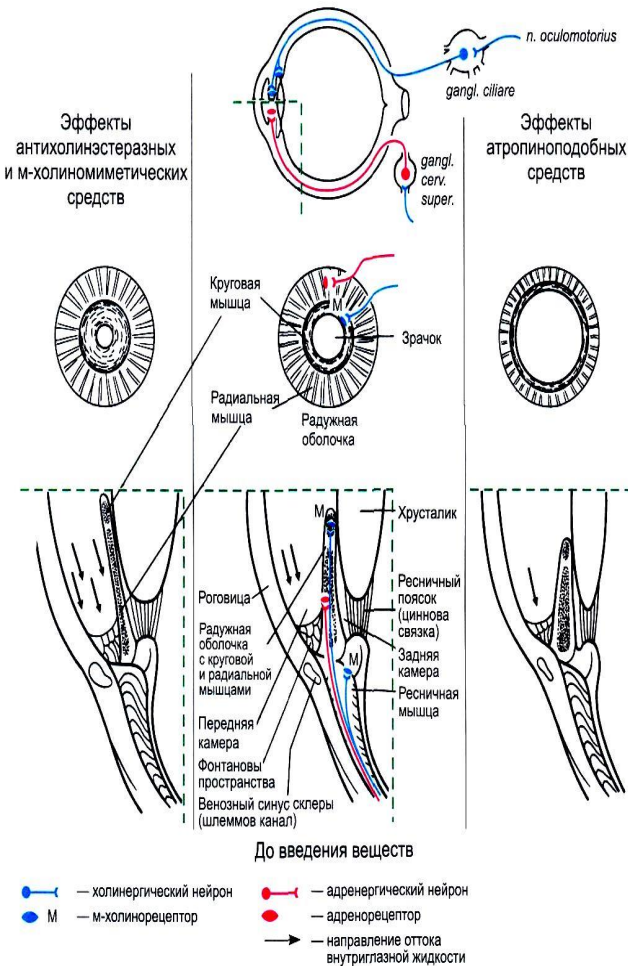
Pilocarpina

Алкалоид из листьев **Pilocarpus jaborandi**.

Фармакодинамика:

- Наиболее важными являются М-холиномиметические эффекты со стороны глаз:

- сужение зрачка (миоз).
 - Спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнюю точку зрения);
 - Снижение внутриглазного давления
- гиперсекреция желез (особенно слюнных и потовых)



Pilocarpina

показания к применению

Местно

- глаукома (конъюнктивальный мешок); эффект 4 - 6 ч;
- ириты и иридоциклиты – в сочетании с мидриатиками для предупреждения образования спаек между роговицей и хрусталиком;
- для устранения мидриаза вызванного М-ХБ (атропином, гомотропином и др.)

Системное применение (ограниченно из-за малого терапевтического индекса или малой широты терапевтического диапазона):

- острой почечной недостаточности,
- при отравлении атропином (в/в но устраняет в основном периферические эффекты).
- камни слюнных желез (сиалогог).

Побочные эффекты:

- боли в области бровей (в начале лечения глаукомы);
- толерантность при лечении глаукомы.

формы выпуска:

- раствор в глазных каплях. 1-2% fl. 5 și 10 ml.
- мазь глазная 1 și 2%.
- Глазные пленки с 2,7 мг

ACECLIDINA – синтетический М-холиномиметик для местного и системного действия

Показания к применению:

- глаукома (раствор. 2% - 3 - 5%; мазь. – 3 și 5%)
- Атония ЖКТ, мочевого пузыря, матки, (раствор в ампулах 1 și 2 ml - 0,2%)

Противопоказания :

- Бронхиальная астма
- Заболевания сердца (блок атрио-вентрикулярный, брадикардии, стенокардия)
- эпилепсия, гиперкинезы
- Желудочно-кишечные кровотечения
- беременность

При передозировке М-холиномиметиков (pilocarpinei, aceclidinei) используются М-холиноблокаторы в качестве антагонистов (atropina и др.)

Острое отравление мухоморами

Мухоморы	
Клиническая картина	Лечение
– миоз – Спазм аккомодации – гиперсаливация – бронхоспазм – Гиперсекреция желез бронхов (бронхорея) – Брадикардия, атрио-вентрикулярный блок – Повышенная перистальтика ЖКТ (колики) – Гиперсекреция желез ЖКТ – Расслабление сфинктеров (тошнота, рвота, понос) – Повышенная потливость – Полиурия – Судроги (редко)	М-холиноблокаторы (atropina в обычных дозах, при необходимости повторные дозы). 2. Удаление токсика 3. Аспирация бронхиального секрета 4. При снижении АД – дофамин, эфедрин 5. Регидратация организма

Н-холиномиметики

- nicotina
 - lobelina
- } -Третичные амины
- citizina - вторичные амины
 - anabazina

Эффекты Н-холиномиметиков обусловлены активацией Н-холинорецепторов из:

- 1) вегетативных ганглиев – эффекты стимуляции парасимпатической и симпатической нервной системы;
- 2) Поперечно-полосатой мускулатуры – стимуляция сократительной способности;
- 3) ЦНС - стимуляция

Стимуляция Н-холинорецепторов характеризуется двухфазностью действия (см. таблицу)

NICOTINA – алкалоид листьев (Nicotina tabacum și rustica).

Не имеет терапевтического значения.

Используется в экспериментальной фармакологии

Представляет токсикологическое значение

Эффекты при стимуляции H- рецепторов (in tablele și scheme)

• Локализация	в малых дозах	в больших дозахі
ЦНС	стимуляция	торможение
Дых. И СДВ центры.	стимуляция	торможение
Кора мозга	улучшение субъективгногo состояния	расслабление
Гипофиз	↑ секрeции вазoпресина	снижение
Рвотный центр	стимуляция	-
Мозговое вещество	↑ секрeции Adr	↓ секрeции Adr
Синокаротидная зона	стимуляция дых.центра	угнетение дых.центра
Поперечно-полосатая мускулатура	стимулирует передачу	торможение передачи
Вегетативные ганглии	стимуляция	угнетение
ССС (ЧСС)	брадикардия	тахикардия
АД	повышается	снижается
Секреция желез	повышается	снижается
Перистальтика ЖКТ	повышается	снижается
Зрачки	миоз	мидриаз



ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

бесцветная жидкость с сильным запахом табака

летальная доза 40мг/кг.

Содержание никотина

продукты	Содержание (мг)
сигарета	13-32
Остатки сигареты	5-7
Сигарета из листьев	15-40
1 г табака	12-16
1 пластырь с никотином	8.3-11
1 доза аэрозоля с никотином	0.5



Токсичность

Высокотоксичное вещество с быстрым действием; первоначально стимулируется активность ганглиев, а потом наступает их угнетение

Могут отмечаться

■ **Острейшая интоксикация** – при случайном потреблении когда смерть может наступить быстро с выраженными судорогами

■ **Острая токсичность** – отмечается при преднамеренном употреблении

■ **Хроническая токсичность**



Острая токсичность

Клиническая картина:

- гиперсаливация, тошнота, рвота, повышение АД, понос, брадикардия с переходом в тахикардию, одышка с остановкой дыхания;
- Зрачки вначале сужены, потом расширены
- Нарушения слуха, зрения, судороги.

Наиболее важными и опасными эффектами токсического действия никотина:

- 1. Центральные стимулирующие эффекты – судороги до комы и остановки дыхания;**
- 2. Деполяризация постсинаптических мембран поперечно-полосатой мускулатуры – блокада мышц и паралич дыхания;**
- 3. Повышение АД и аритмии сердца**

Лечение

- поддержка дыхания (опасность остановки);
- искусственное дыхание при нервно-мышечной блокаде.

Симптоматическое лечение:

1. При преобладании М-холиномиметических эффектов
- **Atropină**;
2. При судорогах - противосудорожные (ex. Diazeram);

Прогноз относительно благоприятный, так как никотин быстро метаболизируется. Больные которые выжили в первые 4 ч как правило восстанавливаются практически полностью

⚡ **Хроническая токсичность** —

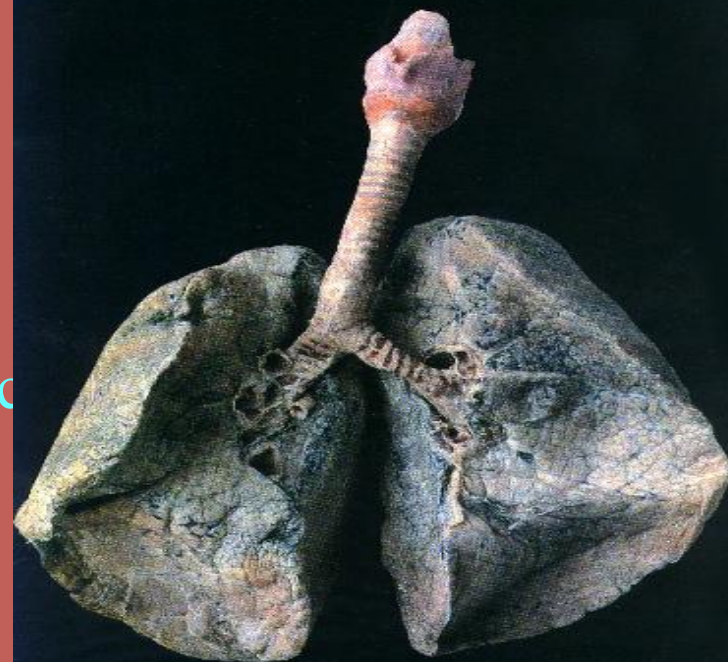
проявляется нервными и вегетативными нарушениями, сердцебиением, нарушениями со стороны ЖКТ вплоть до токсикомании (никотинизм)

⚡ **К никотину развивается зависимость** (в 6-8 раз сильнее алкоголя):

⚡ **Поведенческая и социальная зависимость** (обычай, ритуал);

⚡ **Психическая зависимость** — общее стимулирующее действие, ощущение раскрепощенности, благополучия, стимуляция интеллектуальных способностей

⚡ **Физическая зависимость** — нервозность, раздражительность, нарушения поведения вплоть до серьезных вегетативных и нервных нарушений



Органы	Заболевания
Дыхательная система	Ран легких, рак гортани, снижение дыхательных способностей, пневмонии, хр.бронхит, бронхиальная астма, эмболия легких
ССС	аритмии, гипертоническая болезнь, стенокардия, сердечная недостаточность, артерииты, флебиты
ЛОР	Ларингит, фарингит, синусит, рак гортани и пищевода,
ЦНС	эмболии
ЖКТ	Рак языка, желудка, прямой кишки; Гингивит, гиперацидный гастрит, язва желудка и 12-й кишки
Мочевыделительная система	Рак почек, мочевого пузыря, предстательной железы ,



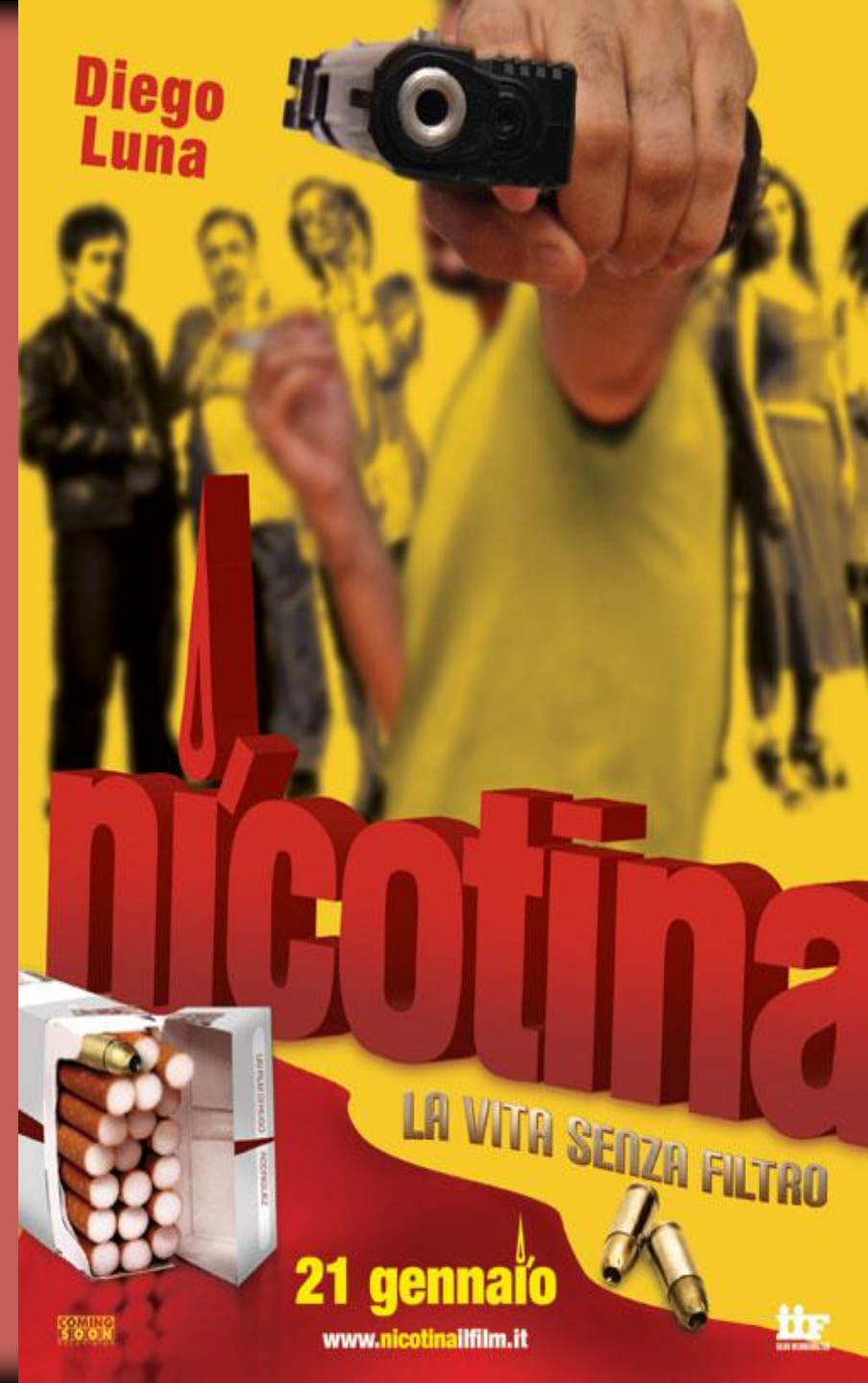
Зависимотсь от никотина

Nicotina вызывает зависимость в 6-8 больше чем алкоголь, и аналогично кокаину.

95-100% курящих зависимы

80 % никотина инактивируется в печени, остальные 20 %

взаимодействует с никотиновыми рецепторами и вызывает соответствующие эффекты.



Механизмы зависимости

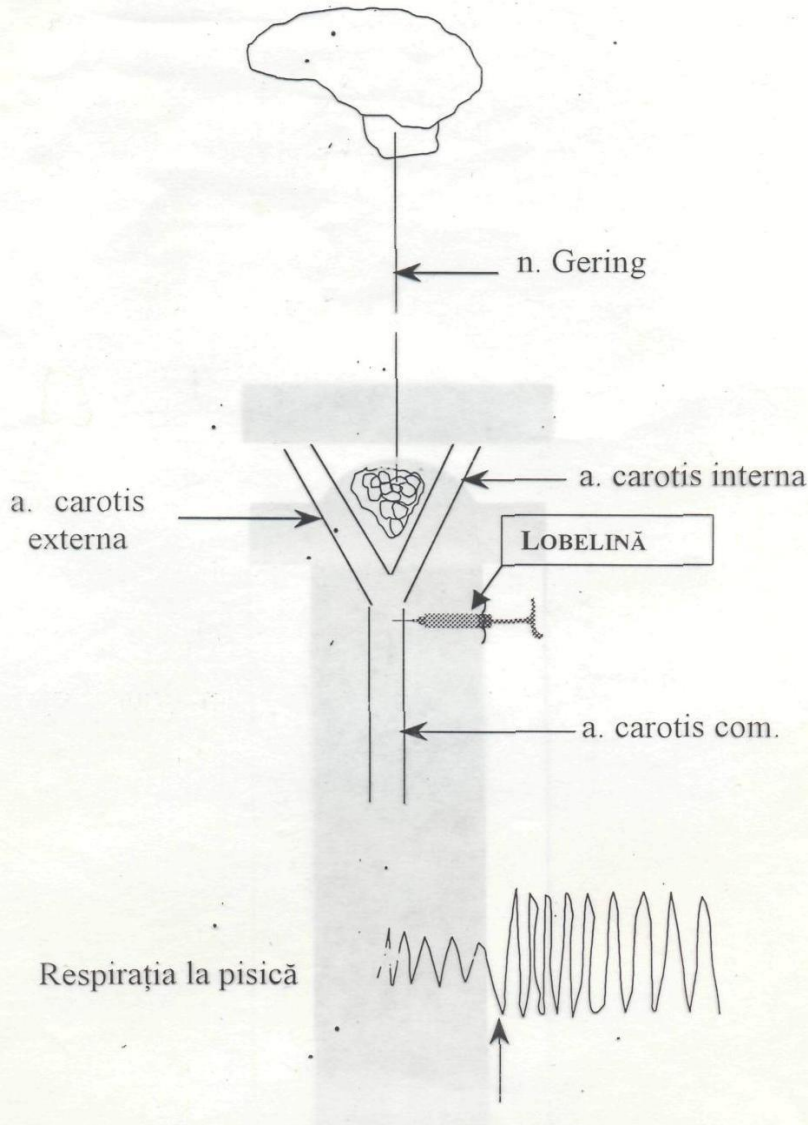
Типы зависимости от никотина:

● Поведенческая и социальная зависимость - „сигарета к кофе”

● Психическая зависимость - чувство удовольствия, расслабления, удовлетворения, интеллектуального возбуждения, общего возбуждения. Для преодоления этой зависимости необходимы компенсаторные мероприятия: движение на свежем воздухе, упражнения на релаксацию, сосание определенных продуктов.

● Физическая зависимость проявляется нервозностью, раздражительностью, нарушением концентрации внимания. Лечится заместительной терапией: никотиновым пластырем, никотиновой жевательной резинкой.





Lobelina și citizina – известны как рефлекторные стимуляторы дыхания

Механизм действия был открыт бельгийским фармакологом **Corneliu Gheiman** (отмеченный Нобелевской премией).

Lobelina – алкалоид растения *Lobelia inflata*. Стимулирует Н-холинорецепторы синокаротидной зоны и рефлекторно возбуждает дыхательный центр и др. центры продолговатого мозга. Вначале АД снижается (стимулирует центра и вагус, а затем повышается за счет стимуляции симпатических ганглиев и освобождения Адр из мозгового вещества надпочечников).

Citizina – алкалоид желтой акации и термопсиса. Действие аналогично лобелину. В высоких концентрациях препараты ингибируют дыхательный центр

Раствор **0,15% de citizină** выпускается под названием „**cititon**”.

Показания к применению – для рефлексорной стимуляции дыхания (при условии что дыхательный центр сохраняет способность к стимуляции).

Вводят В/в, действие кратковременно. При повторном введении может наступить парадоксальный эффект

Оба препарата **входят в состав** (*citizina* → в “**Tabex**”; *lobelina* → в “**Lobesil**”) препаратов применяемых для отвыкания от курения.

Anabazina – алкалоид из *Anabasis aphylla* в форме таблеток, пленок и жевачки “**Gamibazin**” используют для отвыкания от курения. По действию аналогичен никотину, лобелину и цитизину.

М-N-холиномиметики непрямого действия (антихолинэстеразные препараты)

А. Обратимого действия

1. neostigmină (prozerină)
2. fizostigmină (ezerină)
3. Galantamină rivastigmină
4. piridostigmină
5. aminostigmină
6. distigmină (ubretid)
7. ambenoniu (oxazil)
8. amiridină

В. Необратимого действия

1. Лекарства

Armină paraoxon (fosfacol), ecotiopat

2. Фосфорорганические соединения

1. Инсектициды 2. пестициды

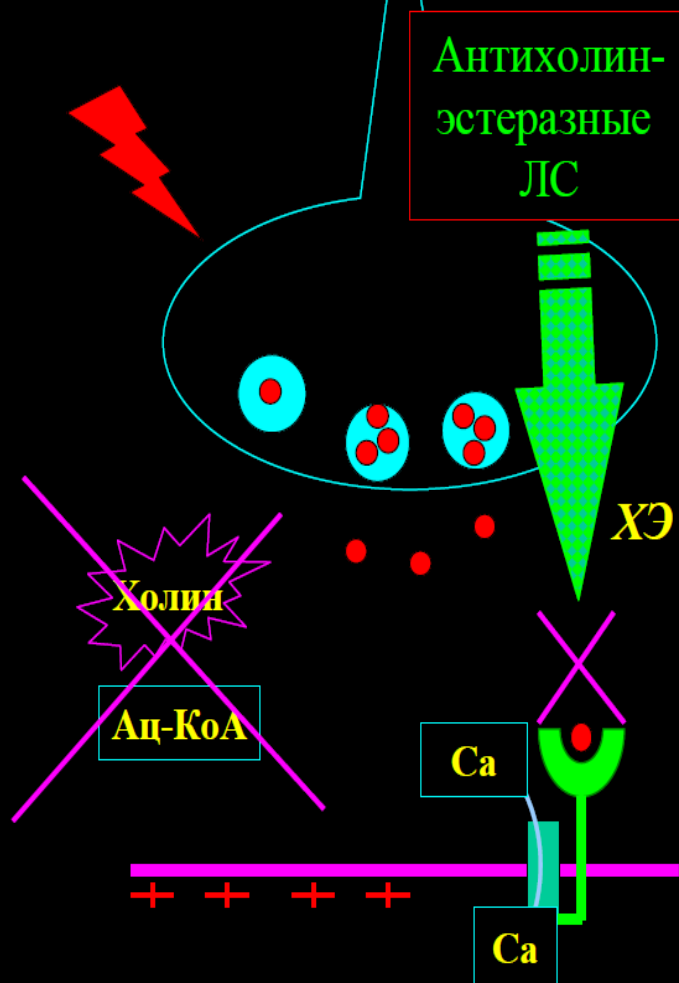
3. Фосфорорганические газы

1. Zorin 2. zoman

Антихолинэстеразные средства

Механизм действия

- ✓ Эти средства обратимо или необратимо блокируя ацетилхолинэстеразу синапсов и псевдохолинэстеразу крови,
- ✓ Вызывают накопление ацетилхолина, усиливают и пролонгируют его действие на М- и N-холинорецепторы.



М-ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОЯВЛЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ:

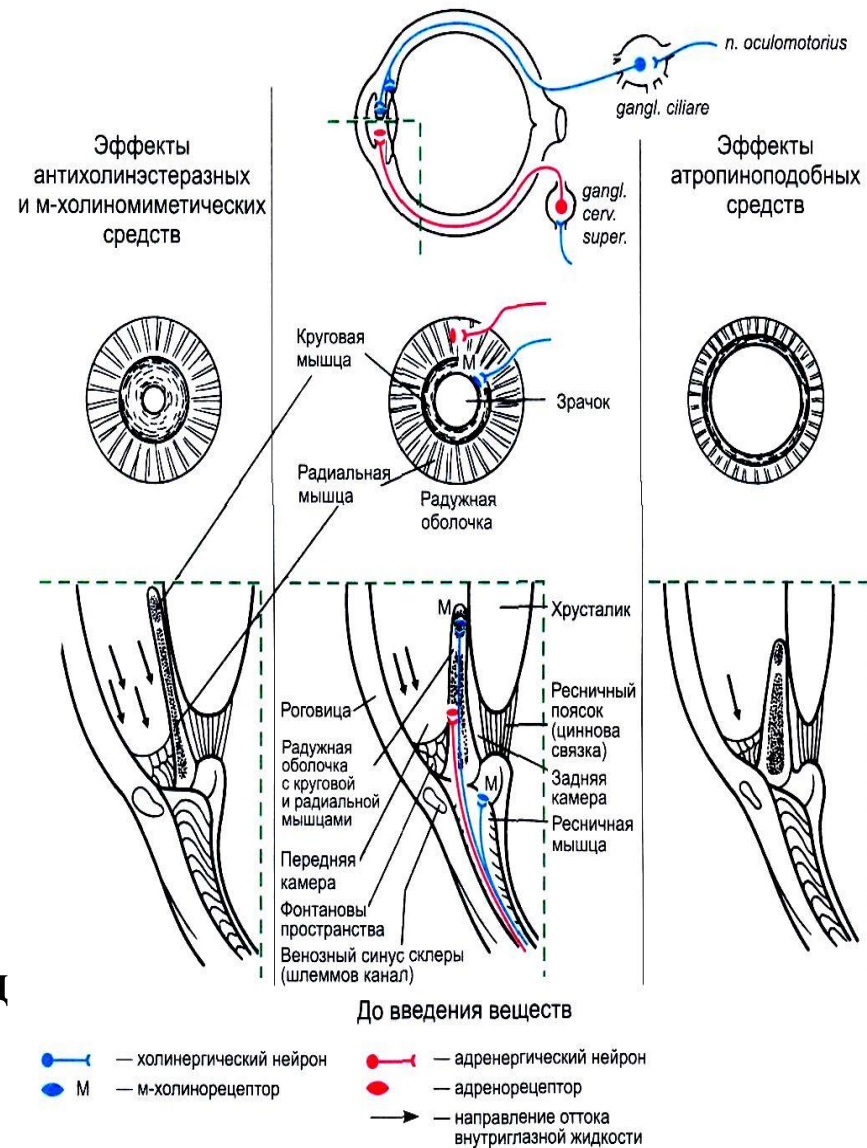
- 1. повышение тонуса и сократительной активности гладкой мускулатуры (круговой мышцы радужной оболочки и цилиарной мышцы, мышц бронхов, пищеварительного тракта, мочеточников, желчных протоков и др.);**
- 2. брадикардия, снижается работа сердца, снижается скорость проведения возбуждения (проводимость сердца) - отрицательный дромотропный. АД снижается;**
- 3. при высоких дозах может возникнуть тахикардия (помимо М-холиноблокирующих эффектов - стимуляция Н-холинорецепторов симпатических ганглиев, мозгового вещества надпочечников и центров спинномозгового луковца);**
- 4. увеличивает секрецию желез (бронхиальных, потовых, слюнных и пищеварительных) - с холинергической иннервацией;**

Глаз

1. миоз (сокращение зрачка) – возбуждение М-холинорецепторов и сокращение мышцы сфинктера зрачка.

2. снижает внутриглазное давление. Это результат миоза. Радужка истончается, углы передней камеры глаза больше открываются, что способствует оттоку водянистой влаги через трабекулярную сеть Фонтано (пространства радужно-роговичного угла) в Шлеммов канал (Шлем) – венозный синус склеры.

3. вызывает спазм аккомодации - возбуждение М-холинорецепторов цилиарной мышцы (холинергических нервов). Сокращение мышцы ослабляет циннову связку (ресничный пояс) и увеличивает кривизну хрусталика. Взгляд останавливается на ближайшей точке обзора.



Ганглии. veg - в малых дозах облегчает передачу возбуждения - в больших парализует его.

- а) **непрямые обратимо действующие парасимпатомиметики**

Neostigmina

- Четвертичное соединение аммония.

Фармакокинетика :

- плохо проходит через биологические мембраны;
- уменьшенное всасывание из ЖКТ; доза при пероральном применении выше чем при парентеральном введении в 15 раз.

Фармакодинамика : схожа с таковой у АХ.

- мускариновые эффекты: доминируют эффекты на ЖКТ и мочевой пузырь (стимулируют моторику кишечника и мочевого пузыря).
- никотиновые эффекты: сокращение поперечнополосатой мускулатуры (в малых дозах).

Показания к применению:

- атония кишечная и мочевого пузыря (послеоперационная);
- *тяжелая миастения* (диагностика и лечение);
- *антидот при передозировке антидеполяризующих миорелаксантов* (тип d-tubocurarina)
- глаукома (редко).

Противопоказания.:

- астма, болезнь Паркинсона;
- механическая обструкция кишечника, мочевыводящих путей;
- с осторожностью при беременности.

- **Fizostigmina (Ezerina)**

Фармакодинамика : схожа с таковой у АХ с преимущественным влиянием на:

- мускариновые рецепторы на уровне глаз→ миоз и уменьшение внутриглазного давления; эффект сохраняется 24 - 48 ч.
- стимуляция никотиновых рецепторов скелетных мышц→ сокращение поперечнополосатых мышц.

Применение :

- глаукома, язва роговицы;
- в/в применение. антидот при передозировке лекарств с М-холтноблокирующим действием (Atropina, fenotiazine, antidepressive tricyclics). Действие медленное

Побочные эффекты:

- местное покраснение при длительном применении.
- **Формы выпуска**: гл.капли 0,5% și 1% (4 - 6 x 1 капель/день).

Piridostigmina

- Проявляет схожие эффекты с физостигмином, но более сильные и длительные.

Место в терапии:

- постоперационная атония кишечника;
- тяжелая миастения.

Edrofoniu

фармакодинамика:

- Влияет предпочтительно на поперечнополосатые мышцы, обладает кратковременным действием

Место в терапии:

- диагностика тяжелой миастении;
- антидот аетидеполяризующих миорелаксантов (d-tubocurarină).

Показания к применению антихолинэстеразных ср-ств

Показания	Выбор препаратов:
Глаукома	fizostigmină, demecariu, ecotiopat, neostigmină, armină;
Атония кишечника постоперационная	neostigmină, piridostigmină, distigmină, galantamină;
Радиологический экзамен ЖКТ	neostigmină, fizostigmină, distigmină;
Атония мочевого пузыря	neostigmină, piridostigmină, galantamină, distigmină;
Отравление атропином, фенотиазинами, трициклическими антидепрессантами	fizostigmină, neostigmină, galantamină, amipiridină;
Миастения	ambenoniu, galantamină, neostigmină, piridostigmină, distigmină;
Смиастеническии криз, диагностика миастении	edrofoniu, neostigmină;
Остаточные проявления полиомиелита, травм периферических нервов	neostigmină, ambenoniu, galantamină, piridostigmină, distigmină;
Невриты, полиневриты, радикулопатии	galantamină, neostigmină, piridostigmină;
Состаточные проявления травм ЦНС, инсульта, менингита, менингоэнцефалита	galantamină;
Болезнь Алцгеймера	galantamină, rivastigmină, donepezil;
Декураризация антидеполяризующих миорелаксантов	neostigmină, galantamină, piridostigmină;
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	neostigmină.

Побочные эффекты антихолинэстеразных ср-ств

- гиперсаливация;**
- анорексия;**
- Тошнота, рвота;**
- диарея;**
- Абдоминальные колики;**
- Гиперсекреция бронхиальных желез;**
- бронхоспазм**
- экспираторная одышка;**
- потоотделение;**
- Слабость и мышечные подергивания;**
- брадикардия;**
- Снижение АД;**

Отравление антихолинэстеразными веществами

В организме происходит накопление АХ. Причины: применение фосфорорганических соединений (инсектициды, пестициды): хлорофос, карбофос, диклофос.

Будучи липофильными - быстро всасываются при любом пути введения, в том числе через кожу.

Ацетилхолинэстераза ингибируется в течение длительного времени.

Холинэстераза сыворотки восстанавливается через 10-12 дней, в эритроцитах - через 120 дней.

Необходимо синтезировать новые количества холинэстеразы.

Отравление фосфорорганическими веществами

Клиническая картина	Лечение
– миоз – Спазм аккомодации – гиперсаливация – бронхоспазм – Гиперсекреция желез бронхов (бронхорея) – Брадикардия, атрио-вентрикулярный блок – Повышенная перистальтика ЖКТ (колики) – Гиперсекреция желез ЖКТ – Расслабление сфинктеров (тошнота, рвота, понос) – Повышенная потливость – Полиурия – Судороги Степень интоксикации I ст – миотическая II ст. – бронхоспастическая III ст. – судорожная А. Преобладание М- эффектов В. Преобладание Н-эффектов	А.М-холиноблокаторы (Atropina) 1. Ударные дозы 2. Поддерживающие дозы I-ст– 1-2 ml Atropinā п/к или в/м, потом по 0,5 ml п/к каждые 30 мин II-ст. – 2-4 ml Atropinā в/м или в/в, потом по 1-2 ml каждые 10 мин III-ст.– 4-8 ml Atropinā в/м или в/в, потом по 2-3 ml каждые 3-8 мин в/м или в/в При каждой степени до симптомов легкой атропинизации. В.Реактиваторы холинэстеразы) –Izonitrozinā – третичный амин – легко проникает в ЦНС; –Dipiroxima – четвертичный амин, трудно проникает в ЦНС; –Aloxim → четвертичный амин, трудно проникает в ЦНС; –Dietiximā → третичный амин – легко проникает в ЦНС; <i>Препараты восстанавливают только часть ацетилхолинэстеразы и действие развивается медленно.</i> <i>Рационально использовать данные препараты с М-холиноблокаторами</i>

ЛЕЧЕНИЕ

•Удаление ФОС с места проникновения.

- кожи и слизистых — промывание 3-5% раствором гидрокарбоната натрия
- ЖКТ — промывание желудка, адсорбенты, клизмы
- из крови — усиление выведения с мочой (форсированный диурез), использование гемосорбции, гемодиализа, перитонеальный диализ.

•Симптоматическое лечение.

Искусственное дыхание,

Аспирация секрета из трахеи, бронхов

При психомотормом возбуждении— *clorpromazină* (*aminazină*), *diazepam* (*sibazon*), *oxibutirat de sodiu* etc.

•**Препараты холинэстеразы** — человеческая холинэстераза используется у лиц с генетической недостаточностью холинэстеразы при отравлении ФОС и передозировке деполяризующих миорелаксантов.

Классификация холиноблокаторов

М и N-холиноблокаторы:

**а) Центрального действия: – Trihexifenidil;
Dietazinā, Benactizinā**

**б) Периферического действия: – Adifeninā,
Arpenal, Aprofen, Fubrogoniu**

М-холиноблокаторы:

**•природные – atropina, scopolamina, platifilina,
hiosciamina;**

**•Синтетические – tropicamida, metociniu,
pirenzepina, ipratropiu, oxitropiu, tiotropiu**

Классификация холиноблокаторов

N-холиноблокаторы:

Ганглиоблокаторы:

**Trepiriu, Trimetafan, Hexametoniū, Azametoniū,
Pempidinā Pahicarpinā;**

Миорелаксанты:

**Tubocurarinā, Pancuroniū Pipecuroniū,
Atracuriū, Vecuroniū, Diplacinā, Prestonal,
Suxametoniū, Dioxoniū**

Классификация М-холиноблокаторов

по селективности:

неселективные:

- Atropina, scopolamina, platifilina, tropicamida, homatropina

селективные: М1-холиноблокаторы:

- Pirenzepina, telenzepina

По структуре:

- Третичные амины: atropina, scopolamina, platifilina, homatropina

- Четвертичные амины: ipratropina, metociniu, pirenzepina

по основному эффекту (применению):

- мидриатики: tropicamida, homatropina;
- спазмолитики: platifilina, butilscopolamina, metilscopolamina;
- противоязвенные: pirenzepina, telenzepina;
- протвоастматические: ipratropiu, oxitropiu, tiotropiu, aclidiniu, glicopironiu

Эффекты М-холиноблокаторов

влияние на глаз :

- мидриаз- расслабление круговой мышцы радужки с расширением зрачка;**
- циклоплегия = паралич аккомодации – установление зрения на близкую точку видения за счет расслабления цилиарной мышцы с сокращением цинновой связки и уменьшением кривизны хрусталика;**
- увеличение внутриглазного давления – за счет мидриаза нарушается отток внутриглазной жидкости через Фонтановы пространства и Шлемов канал;**
- уменьшение секреции слезных желез →сухость склер, светобоязнь.**

Эффекты М-холиноблокаторов

влияние на ЦНС в обычных дозах:

- слабое стимулирование центров продолговатого мозга;
Устранение вестибулярных нарушений;
- Слабый противорвотный эффект;
- восстановление равновесия между дофамином и ацетилхолином при болезни паркинсона);
- в больших дозах: стимулирует ЦНС (возбуждение, галлюцинации, бред, паралич центров продолговатого мозга, смерть);

дыхательная система:

- расслабление гладкой мускулатуры бронхов → расширение бронхов и устранение бронхоспазма вагусного генеза;
- уменьшение секреции бронхиальных желез;
- стимулирование дыхания → стимулирования бульбарного дыхательного центра → с увеличением частоты и амплитуды дыхания

Эффекты М-холиноблокаторов

влияние на ССС:

- повышение ЧСС → тахикардия;
- Повышение проводимости по проводящей системе
- Повышение потребления кислорода
- Расширение сосудов кожи при больших дозах →
Незначительное влияние на АД

ЖКТ:

- расслабление гладкой мускулатуры ЖКТ и снижение перистальтики → спазмолитическое действие;
- расслабление гладкой мускулатуры желчевыводящих путей.
- Сокращение сфинктеров ЖКТ
- уменьшение секреции слюнных желез (сухость полости рта, нарушения глотания), потовых желез (сухость кожи), желез желудка и кишечника (менее выраженная);

Эффекты М-холиноблокаторов

почки и мочевого пузыря:

- расслабление гладкой мускулатуры мочеточников, детрузора мочевого пузыря → уменьшение тонуса и амплитуды сокращений → спазмолитический эффект;
- Сокращение сфинктера мочевого пузыря.

Миометрий:

- Снижение амплитуды, частоты и длительности сокращений миометрия

Местное действие

- Местноанестезирующее действие

Показания к применению М-холиноблокаторов

- ❖ ириты, иридоциклиты
- ❖ исследование глазного дна (гомотропин, тропикамид)
- ❖ определение индекса рефракции хрусталика (подбор очков)
- ❖ для премедикации (устранение вагусных явлений при хирургических вмешательствах)
- ❖ Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь (ипратропий, тиотропий)
- ❖ брадикардии, брадиаритмии, атрио-вентрикулярный блок (атропин)
- ❖ спазмы кишечника, желчевыводящих и мочевыводящих путей (кишечные и почечные колики, приступы желчнокаменной болезни) (атропин, платифиллин и др.)
- ❖ язвенная болезнь желудка и 12-ой кишки (М1-ХБ)
- ❖ гастриты с гиперсекрецией (М1-ХБ)
- ❖ колиты, энтериты, циститы
- ❖ профилактика кинетозов (скополамин)
- ❖ паркинсонизм
- ❖ отравление мухоморами
- ❖ отравление фосфорорганическими веществами
- ❖ Отравление свинцом

Побочные эффекты М-ХБ

- **глазные:** мидриаз, сухость склер, паралич аккомодации (нврушение аккомодации в близи), светобоязнь, боли в глазных яблоках (повышение ВГД);
- **ЖКТ:** гипосаливация, ксеростомия (сухость во рту), дисфагия (нарушения глотания), запоры
- **ССС:** сердцебиения, тахикардия;
- **Выделительной системы:** снижение мочеиспускания, дизурия, задержка мочи
- **кожные:** снижение потоотделения, сухость и гиперемия кожи

Острое отравление атропином

ЦНС:

- головокружение, головные боли
 - двигательное и речевое возбуждение (народное высказывание – белены объелся),
 - Психозы, галлюцинации, бред
 - Нарушения памяти и ориентации
 - Возбуждение, спутанность сознания, потеря сознания, судороги и кома
- Нарушения дыхания** – дыхание Чейн-Стокса, паралич дыхания

Периферические симптомы:

- Глаза: мидриаз, фотобоязнь, склеры сухие и блестящие, взгляд обращен вдаль
- Кожа: сухая, гиперемированная и горячая
- Полости рта: сухость, дисфагия, дихартрия, водобоязнь, изменение тембра голоса
- Сердце: тахикардия чавраженная, пульс аритмичный, дефицит пульса
- ЖКТ: атония кишечника, запоры
- Олигурия или анурия

Лечение отравления атропином

- **Антагонисты (антидоты)** – антихолинэстеразные препараты: физостигмин, галантамин, неостигмин и др.
- **Детоксикация организма:** промывание желудка, активированные угли, форсированный диурез, солевые лабильные, переливания крови, коррекция водно-солевого равновесия
- **Поддержание жизненно-важных функций:** (дыхания, сердца): эфедрин, никетамид, кофеин, искусственное дыхание, кислород
- **Устранение гипертермии и фотобоязни:** холодное и темное помещение, физическое охлаждение, жаропонижающие препараты
- **Устранение центральных эффектов:** нейролептики, анксиолитики, барбитураты и др.

Классификация ганглиоблокаторов

А. По химической структуре

1. Четвертичные аммониевые соединения:

Hexametoniu (benzohexoniū, hexoniū), Azametoniu (pentamina) Trepiriu (higroniu)

2. Третичные амины:

Pempidinā (pirilena) Pahicarpinā

3. Сулфоновые производные: Trimetafan (arfonad)

В. По длительности действия

1. короткого действия (10-20 мин): - trepiriu iodid (higroniu) - trimetafan sulfonat (arfonad)

2. средней длительности действия (2-4 ч) - hexametoniu, azametoniu

3. длительного действия (4-6-12 ч) – pempidina

Эффекты ганглиоблокаторов

- **Ганглиоблокаторы (блокаторы Н.-холинорецепторов) Это ЛС, препятствующие действию АХ на На-холинорецепторы:**
 1. **Ганглиоблокаторы вызывают «фармакологическую денервацию» неизбирательную блокаду симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.**
 2. **Артерии, вены: расширение, снижение АД, пред-, и постгрузки**
 3. **Потовые железы: снижение секреции потовых, слюнных и слезных желез; (сухость во рту, сухость кожи)**
 4. **Сердце: Тахикардия**
 5. **ЖКТ: расслабление гладкой мускулатуры, снижение тонуса и перистальтики, запор**
 6. **Мочевой пузырь: Задержка мочи,**
 7. **Глаз: Мидриаз, циклоплегия**

Показания к применению ганглиоблокаторов:

- гипертонические кризы (короткого и средней длительности)
- лечение тяжелой гипертонической болезни в стационарных условиях (препараты длительного действия)
- для управляемой гипотензии (препараты короткого действия)
- комплексное лечение ожогового, септического, геморрагического шока (при стабильной АД)
- Лечение отека легких и мозга

Противопоказания к применению и предосторожности:

- артериальная гипотензия
- инфаркт миокарда
- атония кишечника и желудка
- тромбозы
- поражения печени и почек

Побочные эффекты:

- Снижение АД, ортостатический коллапс
- Запоры, окклюзии кишечника, задержка мочи
- Мидриаз, паралич аккомодации, дизартрии, дисфагии
- Снижение эффекта при длительном применении (толерантность)
- Судороги, угнетение дыхания

Классификация миорелаксантов

- **А. по химической структуре**

1) Четвертичные аммониевые соединения): Tubocurarină clorură (tubarină, tubocuran)

Pancuroniu bromură (pavulon)

Pipecuroniu bromură (arduan)

Vecuroniu bromură (norcuron)

Suxametoniū (ditilină, listenon), Dioxoniū

2) Третичные амины: Melictină.

По длительности действия:

a) Короткого (10-15 min): Suxametoniū

b) Среднего (20-30 min): Tubocurarină, Pancuroniu, Pipecuroniu, Atracuriū, Vecuroniu

c) Длительного (45-60 min и более): Tubocurarină, Pancuroniu, Pipecuroniu, Atracuriū, Vecuroniu (toate în doze mari)

Механизм действия

Антидеполяризирующие препараты – блокируют Н-холинорецепторы и предотвращают деполяризирующее действие ацетилхолина.

а) конкурентный: конкурентный антагонизм с ацетилхолином к Н-холинорецепторам постсинаптической мембраны концевых пластинок поперечно-полосатых мышц, предотвращая взаимодействие ацетилхолина с Н-холинорецепторами.

б) неконкурентный: престонал – кураризант и ацетилхолин действуют на разные рецептивные субстраты концевой пластинки, но взаимосвязаны.

Нервно-мышечная блокада антидеполяризирующими препаратами проявляется:

- медленным параличом без фазы фибрилляции и усилением сокращений до блока;
- отсутствием посленаркозной мышечной боли;
- отсутствием изменения проницаемости постсинаптической мембраны для ионов и потери калия из клетки;
- отсутствием вторичного снижения сократимости.

Механизм действия

Депполяризующие препараты – суксаметоний.

- Он имеет структуру, сходную с АХ (диацетилхолин – две молекулы АХ), который при взаимодействии с N-холинорецепторами постсинаптической мембраны вызывает стойкую депполяризацию, и депполяризованная мембрана теряет способность осуществлять процессы депполяризации-реполяризации. В результате импульсы не передаются – возникает миопаралитический эффект.
- **Нервно-мышечная блокада депполяризаторами проявляется:**
 - ❖ первоначально (мышечные фасцикуляции) – короткая фаза сокращений или фибрилляций, обычно в определённом порядке (грудь, шея, живот, конечности);
 - ❖ в посленаркозном периоде часто наблюдается мышечная боль (особенно у детей).
 - ❖ проницаемость постсинаптической мембраны для ионов увеличивается при потере калия и мышечной слабости.

Показания к применению

- При хирургических вмешательствах – расслабление скелетных мышц, облегчает проведение операций на органах грудной клетки, брюшной полости, верхних и нижних конечностях.
- При интубации трахеи – расслабление голосовых связок, мышц гортани и шеи – суксаметоний (дитилин).
- Бронхоскопия
- Вправление вывихов и переломов;
- редко – при симптоматическом лечении столбнячных судорог, при электросудорожной терапии.
- При заболеваниях и патологических состояниях, сопровождающихся гипертонусом скелетных мышц, – редко – третичные амины, эффективные при энтеральном введении (меликтин и др.), поскольку приоритет отдаётся центральным миорелаксантами.
- Перевод больных на искусственное дыхание при отравлениях снотворными, транквилизаторами, антихолинэстеразными средствами, торакальные хирургические вмешательства.

Побочные эффекты

- **Снижение артериального давления – тубокурарин, анатруксоний.**
- **Повышение артериального давления – суксаметоний (дитилин).**
- **Тахикардия – панкуроний.**
- **Аритмии – суксаметоний (дитилин).**
- **Бронхоспазм – тубокурарин.**
- **Повышение внутриглазного давления – суксаметоний (дитилин).**
- **Миалгия – деполяризующие препараты.**
- **Длительное апноэ (до 6-8 часов и более вместо 5-10 минут) – суксаметоний (дитилин) – у людей с недостаточностью плазменной псевдохолинэстеразы (крови).**



**Желаем знать и рационально
использовать лекарства**