

Тема лекции:

Холинергические средства

Доцент кафедры общей и клинической
фармакологии с курсом ФПК и ПК
Владимир Михайлович Концевой

Классификация ХС

1. Холинопозитивные средства
2. Холинонегативные средства

Холинопозитивные средства

1. М-холиномиметики

Пилокарпина гидрохлорид Ацеклидин

2. М, Н-холиномиметики

Ацетилхолин Карбахолин

3. Н-холиномиметики

Никотин Цитизин Лобелина гидрохлорид

4. Антихолинэстеразные средства

Физостигмина салицилат Неостигмин

Галантамина гидробромид Армин

5. Стимуляторы высвобождения ацетилхолина

Аминопиридин Цизаприд

Холинонегативные средства

1. М-холиноблокаторы

Атропина сульфат

Скополамина гидробромид

Платифиллина гидротартрат

Ипратропиума бромид

Метацин

Пирензепин

Прифиний бромид

2. Ганглиоблокаторы

Триметафан

Гексаметоний

Азаметония бромид

3. Курареподобные средства

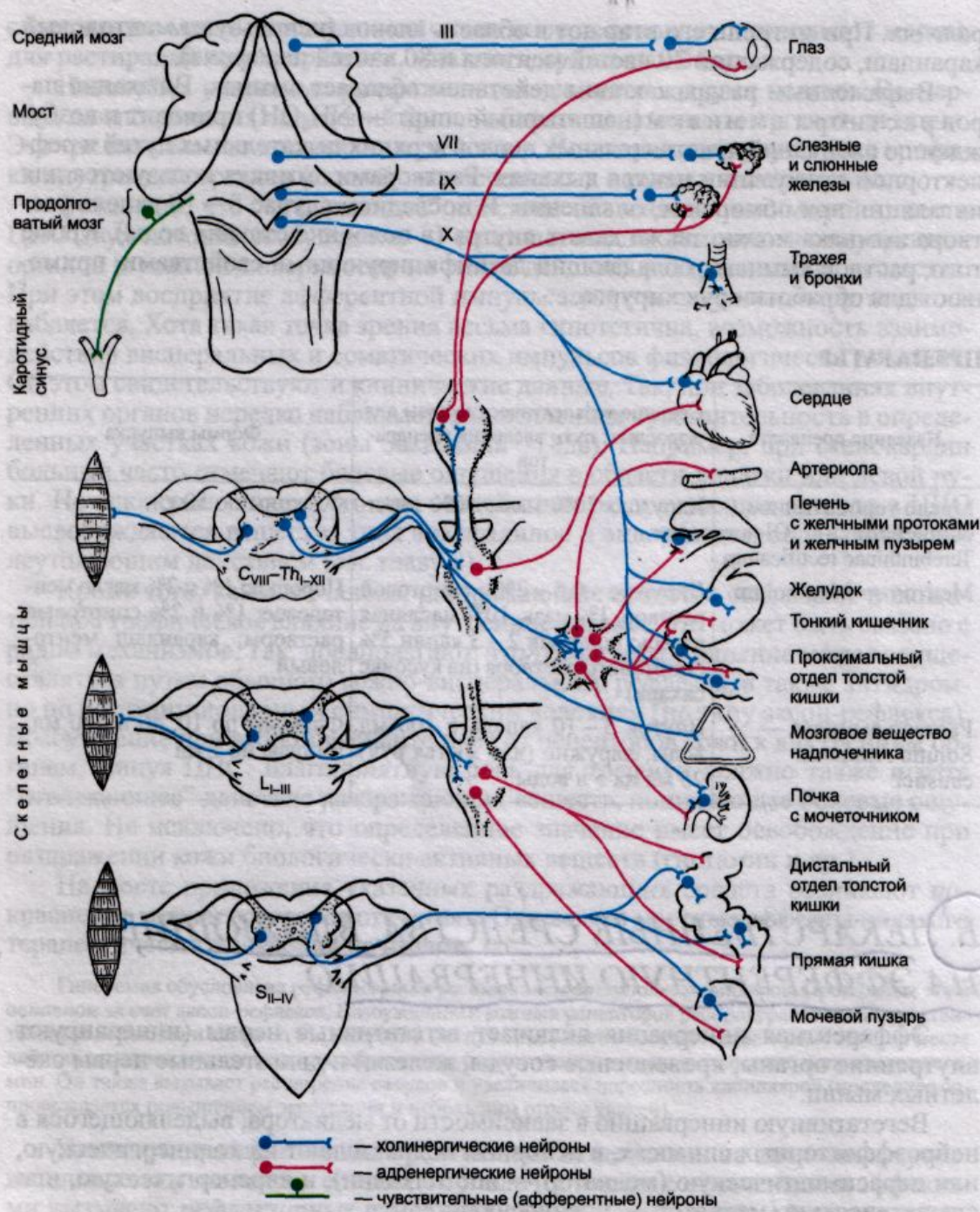
Тубокурарина хлорид

Атракуроний

Пипекуроний бромид

Суксаметоний хлорид

Холинергические средства действуют в холинергических синапсах, которые локализованы в области окончаний холинергических преганглионарных и постганглионарных нервных волокон.



Классификация холинорецепторов

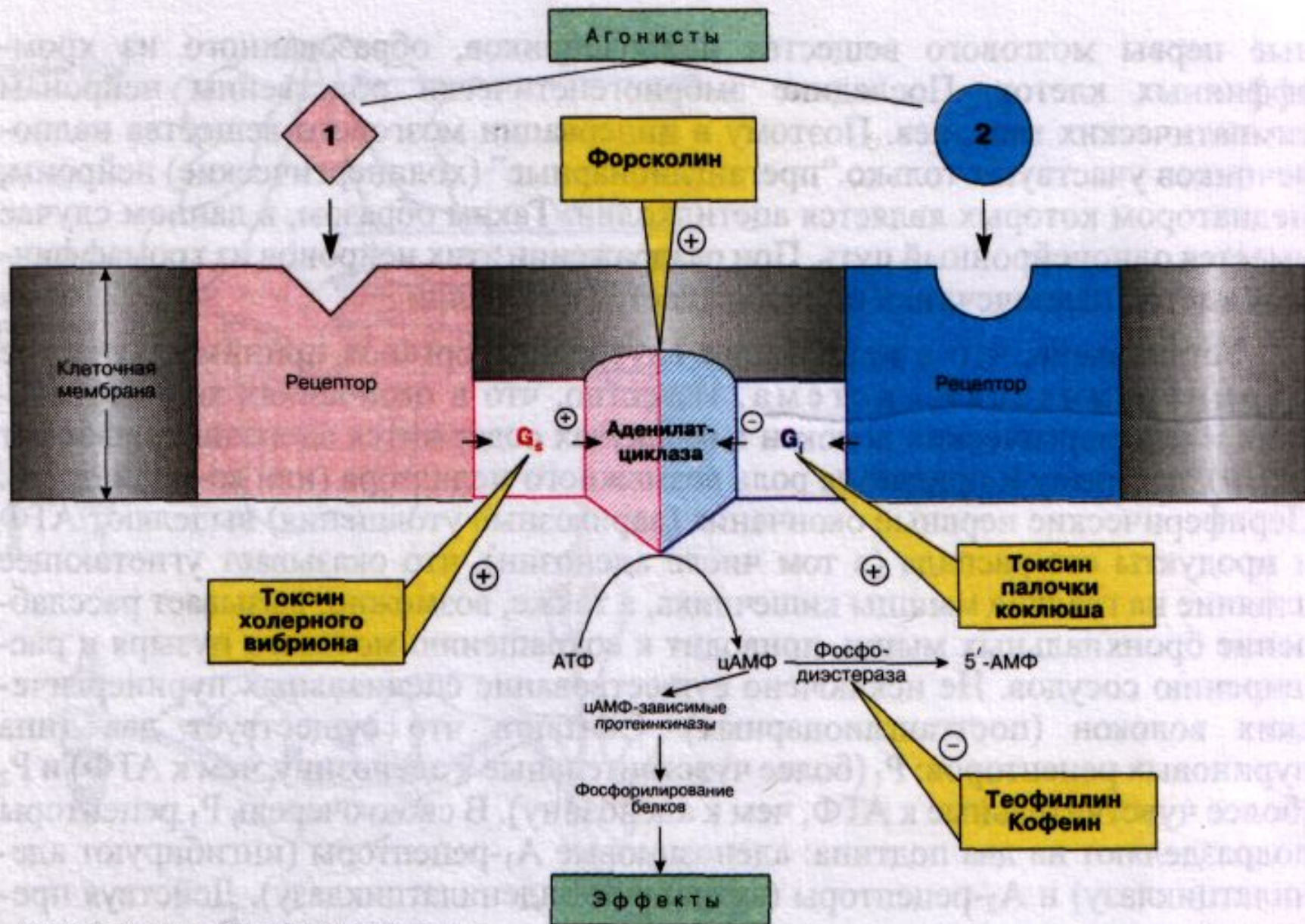
М-холинорецепторы (М-ХР)

Активируются мускарином и

блокируются атропином

Выделяют несколько типов:

M_1 M_2 M_3 и др.



Агонисты 1 вызывают возбуждающий эффект, а агонисты 2 — угнетающий

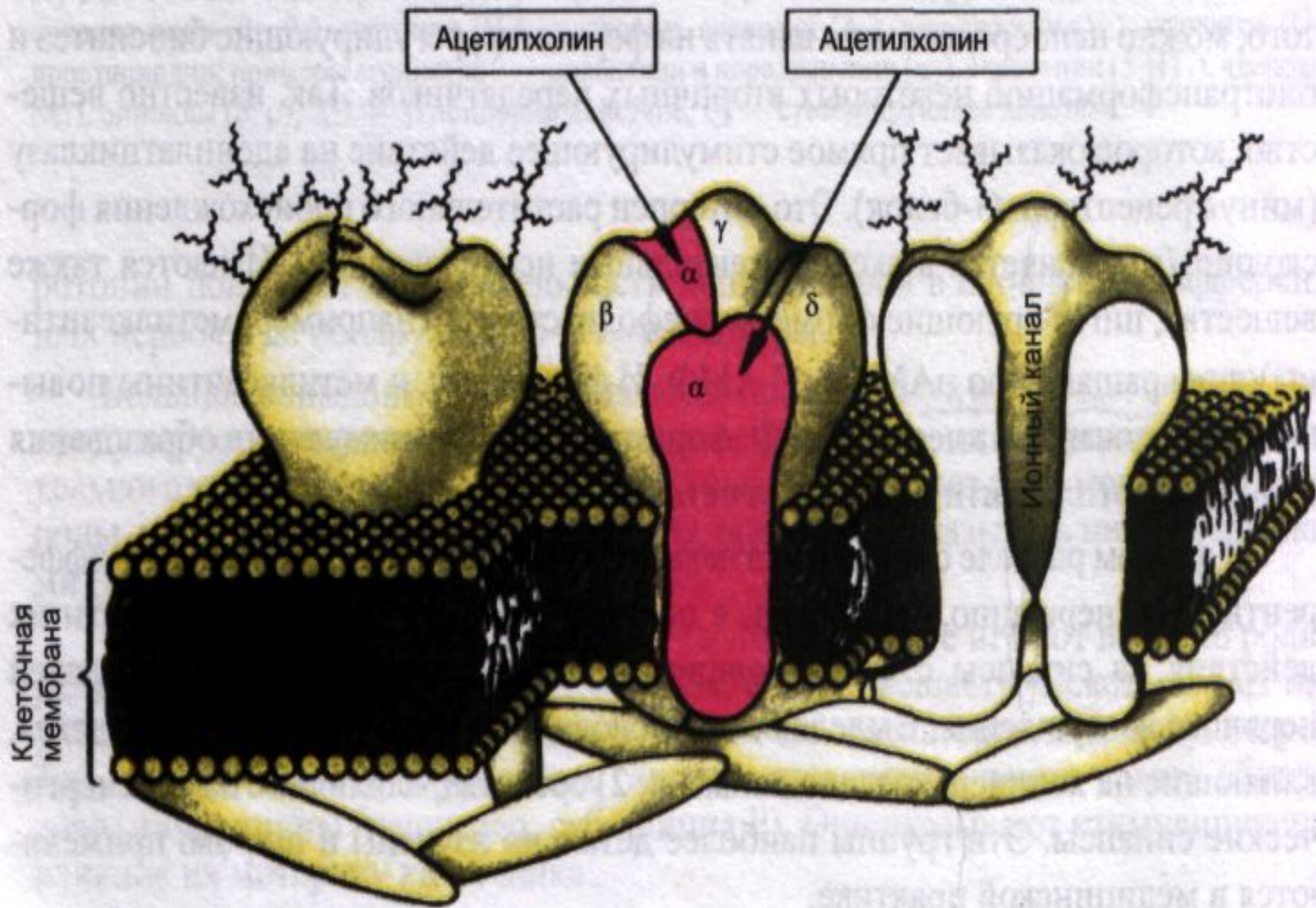
N-холинорецепторы (N-ХР)

Активируются никотином,
блокируются ганглиоблокаторами
(N_n -ХР) и курареподобными
веществами (N_m -ХР)

Выделяют несколько типов:

N_n - нервный тип

N_m - мышечный тип



Характеристика холинорецепторов

| Тип рецептора | Локализация | Структура | Пострецепторный механизм |
|---------------|--------------------------------------|--|--|
| M_1 | Нервы | 7 транс мембранных сегментов белка. Связан с G-белком | Образование ИТФ, ДАГ |
| M_2 | Сердце | 7 транс мембранных сегментов белка. Связан с G-белком | Ингибирование образования сАМФ. Активирование K^+ каналов |
| M_3 | Железы Гладкие мышцы Эндотелий | 7 транс мембранных сегментов белка. Связан с G-белком | Образование ИТФ, ДАГ |

| Тип рецептора | Локализация | Структура | Пострецепторный механизм |
|---------------|--|--|-----------------------------------|
| N_n | Скелетные мышцы | Субъединицы белка в стенках канала $\alpha_2 \beta \delta \gamma$ | $Na^+ K^+$ - деполяризующий канал |
| N_m | Нейроны вегетативных ганглиев Хромаффинные клетки надпочечников | $\alpha_2 \beta_2$ или $\alpha_3 \beta_3$ | $Na^+ K^+$ - деполяризующий канал |

М-холиномиметики — это

лекарственные средства, которые стимулируют М – холинорецепторы.

Они являются агонистами М – холинорецепторов.

Эффекты

M-холинномиметиков

Орган

Эффект

Глаз

Сфинктер зрачка

Сокращение

Ресничная мышца

Сокращение

Сердце

SA узел

Снижение частоты разрядов

Предсердия

Уменьшение силы сокращений

Уменьшение рефрактерного периода

AV узел

Снижение скорости проведения

Желудочки

Небольшое снижение силы сокращений

| Орган | Эффект |
|--|---|
| Артерии | Дилатация (через образование NO эндотелием) |
| Вены | Констрикция (большие дозы, прямое действие) |
| Бронхи | Констрикция |
| <u>ЖКТ</u> Моторика Сфинктеры Секреция | Усиление Релаксация Усиление |
| <u>Железы</u> Потовые, слюнные, слезные, носоглоточные | Усиление секреции |

Применение М-холиномиметиков

1. Для снижения внутриглазного давления при глаукоме (глазные капли или мазь).
2. Для повышения тонуса и перистальтики кишечника при атонии (инъекции).

Действие М-холиномиметиков на глаз

(последовательность событий)

1. Проникает путем диффузии из конъюнктивального мешка
внутри глаза



2. Возбуждают М-ХР круговой мышцы радужки



3. Активируется фосфолипазный механизм гладкомышечных
клеток



4. Сокращение круговой мышцы радужки (сужение зрачка)



5. Увеличение оттока внутриглазной жидкости через передний
фильтрационный угол глаза



6. Снижение внутриглазного давления при глаукоме

Побочным эффектом М-холиномиметиков при действии на глаз является сокращение ресничной мышцы — спазм аккомодации.

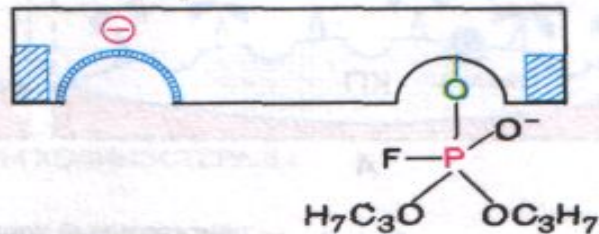
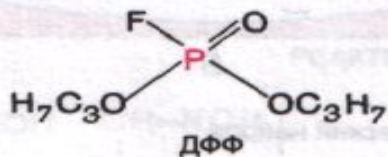
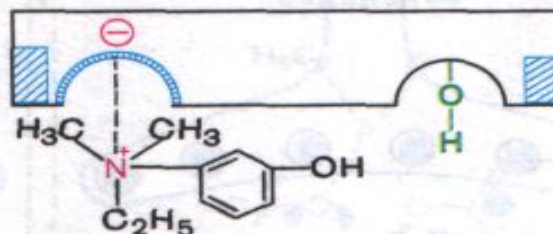
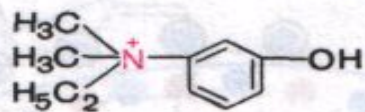
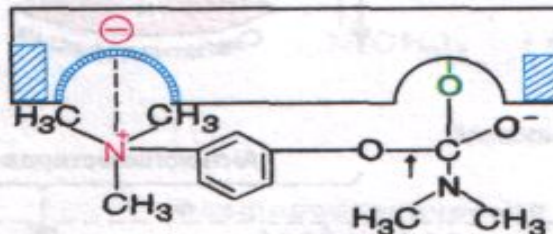
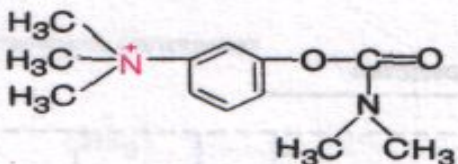
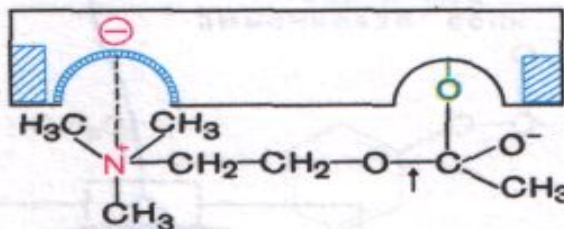
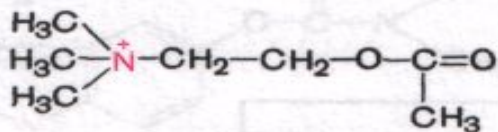
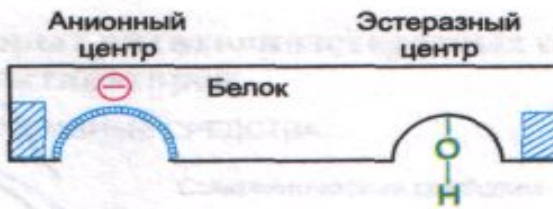
Антихолинэстеразные средства (АХЭС)

блокируют обратимо (физостигмин, неостигмин) или необратимо (армин) активный центр ацетилхолинэстеразы.

В итоге уменьшается скорость ферментативного гидролиза ацетилхолина, который накапливается в синапсах и вызывает возбуждение М-ХР и Н-ХР.

Обычно преобладают эффекты возбуждения М-ХР, так как импульс по ходу нервных волокон усиливается дважды.

Условная структура
ацетилхолинэстеразы



Гидрофобные участки

↑ Места гидролиза соединений

Применение АХЭС

1. Для снижения внутриглазного давления при глаукоме (армин, физостигмин)
2. Для усиления нервно-мышечной передачи при миастении (неостигмин)
3. При болезни Альцгеймера (физостигмин)
4. Как антагонист конкурентных миорелаксантов (неостигмин)

При остром отравлении

М-

холиномиметиками

и

антихолинэстеразными средствами

используют

М-холиноблокатор

(атропин).

М-холиноблокаторы

Являются антагонистами

М-холинорецепторов.

Блокируя М-холинорецепторы,

устраняют взаимодействие с

ними ацетилхолина или

М-холиномиметиков.

Действуя на организм, обычно
вызывают эффекты
противоположные эффектам М-
холиномиметиков: (расширение
зрачка, тахикардия, снижение
секреции экзокринных желез,
снижение тонуса и перистальтики
ЖКТ и др.)

Применение

1. Для расширения зрачка глаза и выключения аккомодации (лечение иридоциклита, подбор очков).
2. При некоторых формах брадикардии и AV-блокады.
3. Для премедикации перед наркозом (устраняют вагусные рефлексy).
4. Как спазмолитическое средство при повышенном тоне бронхов, кишечника и др.
5. Как антагонист при остром отравлении M-холиномиметиками и мухоморами и др.

Ганглиоблокирующие средства (ГБС)

Ганглиоблокирующие средства блокируют передачу нервных импульсов в симпатических и парасимпатических ганглиях.

По механизму действия они являются веществами, которые нарушают передачу, блокируя N_N -холинорецепторы или открытые ионные каналы нейронов вегетативных ганглиев.

Блокируя проведение импульсов
через симпатические и
парасимпатические ганглии,
ганглиоблокирующие средства
изменяют функции всех органов,
деятельность которых регулируется
вегетативной иннервацией.

Обычно происходит расширение артериол и венул, снижение ОПСС, МОК, АД. Снижается тонус гладкой мускулатуры внутренних органов, секреция экзокринных желез и др. Реактивность холинорецепторов и адренорецепторов на фоне действия ганглиоблокирующих средств увеличивается, поэтому адреналин и ацетилхолин вызывают более сильные эффекты.

Применение

1. Для снижения АД при гипертоническом кризе, отеке головного мозга и легких.
2. Для снижения АД при управляемой гипотонии во время операций и др.

Курареподобные средства (миорелаксанты)

Это лекарственные средства, которые блокируют передачу импульсов с двигательных нервов на скелетные мышцы и вызывают обратимое расслабление скелетной мускулатуры.

По механизму действия миорелаксанты делят на три группы:

1. Антидеполяризующие

Пипекуроний

Атракурий

Тубокурарин и др.

2. Деполяризующие

Дитилин (суксаметоний)

3. Смешанного типа действия

Диоксоний

Вводят миорелаксанты внутривенно.

Миорелаксация развивается постепенно через 3-4 минуты. Больной должен быть переведен на ИВЛ. Антагонистом антидеполяризующих миорелаксантов является неостигмин.

Применение

Для расслабления скелетной мускулатуры при хирургических операциях при наличии опытного анестезиолога, антагонистов и условий для ИВЛ.

Благодарю за
внимание.