

Одеський Національний Медичний Університет
Кафедра фармакології і фармакогнозії

**Фармакологія лікарських засобів, які
впливають на еферентну іннервацію.
Лікарські засоби, які впливають на
холінорецептори
(холіноміметики, холіноблокатори)**

ІСТОРІЯ СТВОРЕННЯ вегетотропних лікарських засобів

Г. ДЕЙЛ у 1920 роки



відкрив мускаріно- і нікотиноподібний вплив ацетилхоліну; описав адренергічні та холінергічні волокна

О. Леві у 1921 році

експериментально довів медіаторний механізм передачі імпульсу (нобелівська премія)



Отто Леві

О.Ф. Самойлов у 1924 році

припустив роль хімічного механізму гальмування ЦНС

ІСТОРІЯ СТВОРЕННЯ вегетотропних лікарських засобів

В.В. ЗАКУСОВ в 1930 роки

автор синаптичної теорії дії лікарських речовин на ЦНС



В.В. Закусов

С.В. Анічков в 1946 році

відкрив Н-холінорецептори в синокаротидній зоні



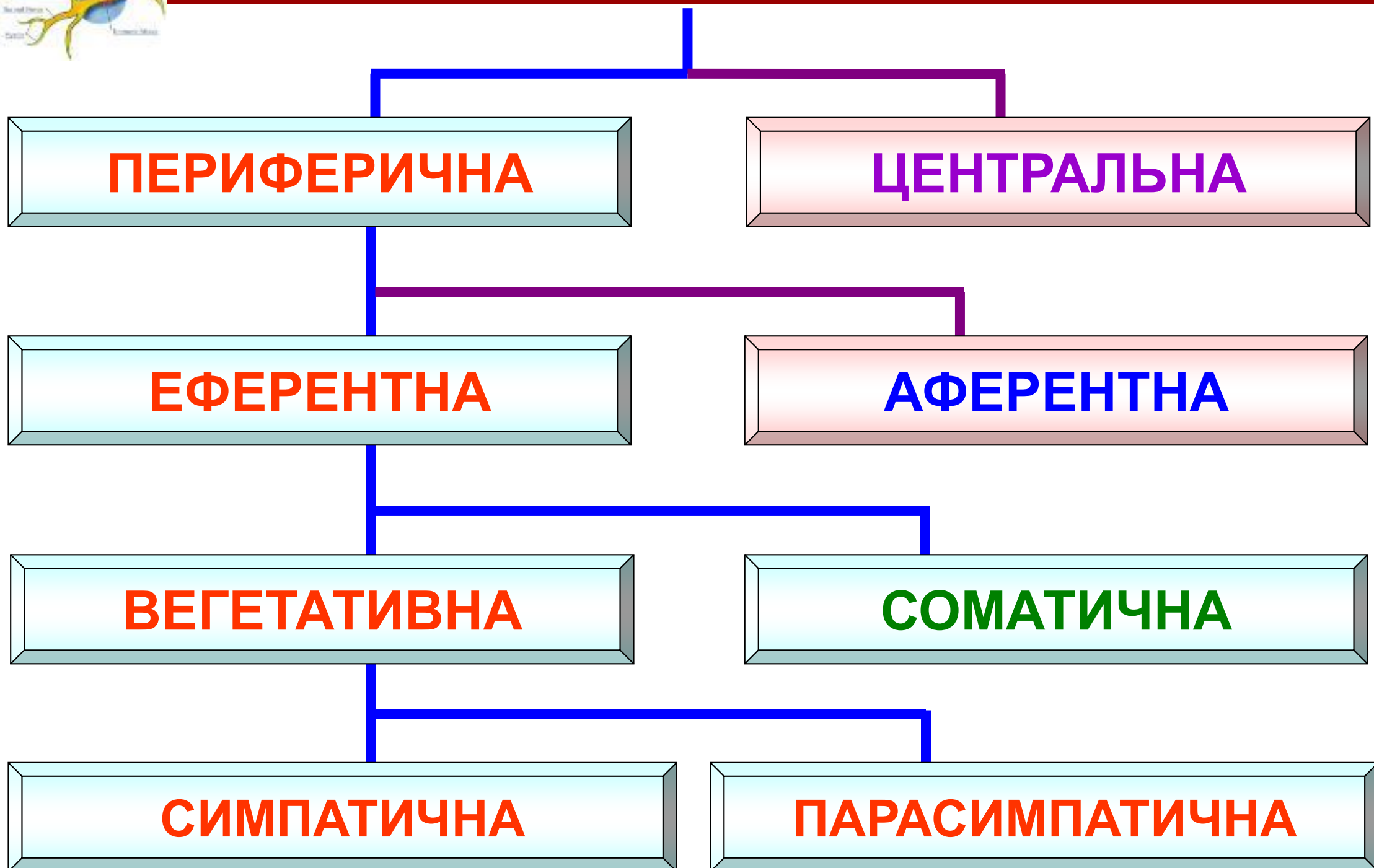
С.В. Анічков

У. ЭЙЛЕР в 1946 році

встановив медіаторну роль норадреналіну



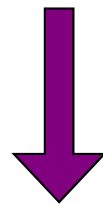
НЕРВОВА СИСТЕМА



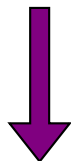
РЕЧОВИНИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА медіаторні процеси

- ➡ холінергічні
- ➡ адренергічні
- ➡ дофамінергічні
- ➡ серотонінергічні
- ➡ ГАМК-ергічні
- ➡ гістамінотропні та інші

агоністи



... міметичні



прямої
(на рецептори)

дії

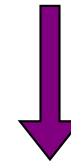


непрямої
(опосередкована)

ефекти



анти ... ергічні



**прямої –
блокатори**
(літики)

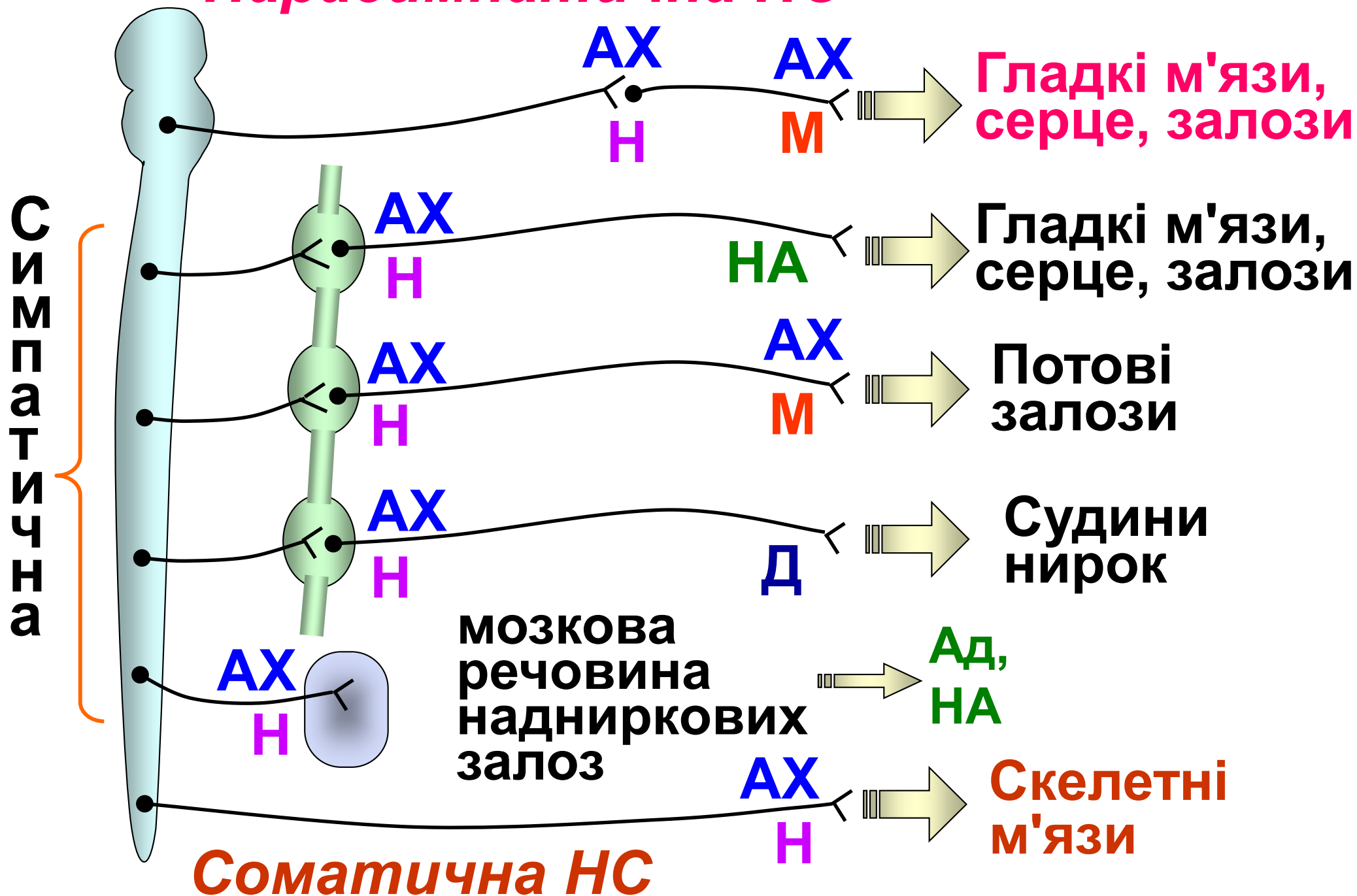
дії



непрямої
(опосередкована)

СХЕМА НЕЙРОНАЛЬНОЇ ПЕРЕДАЧІ

Парасимпатична НС



Нейронального типу:

- **ЦНС (кора великих півкуль, нейрогіпофіз, довгастий мозок, клітини Реншоу спинного мозку)**
- **вегетативні ганглії**
- **мозковий шар надниркових залоз**
- **синокаротидна зона**

М'язового типу:

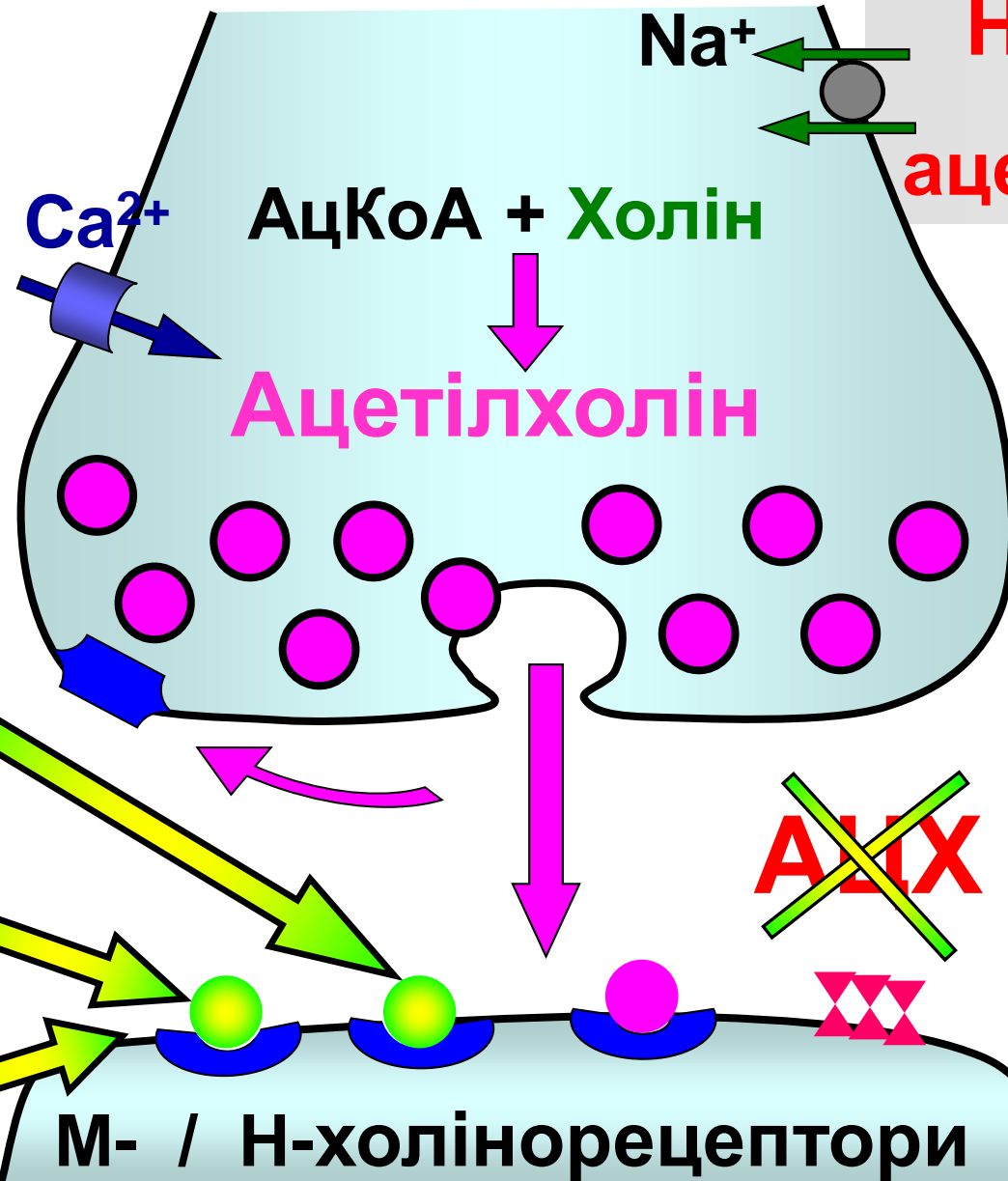
- **скелетні м'язи**

ХОЛІНЕРГІЧНИЙ СИНАПС



ТОЧКИ ПРИКЛАДАННЯ ХОЛІНОМІМЕТИКІВ

Прямої дії – агоністи рецепторів



Непрямої дії – інгібітори ацетілхолінестерази

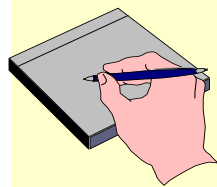
М-, Н- (карбахолін)

М- (пілокарпін, ацеклідін)


Н- (нікотін, нікоретте, цитітон)

оборотні: прозерин, фізостигмін, галантамін

необоротні: ФОС, БОР, інсектициди



КЛАСИФІКАЦІЯ ХОЛІНОМІМЕТИКІВ

М-	Н-	М-, Н-	
		прямой дії	непрямой (антихолін-естеразни)
Пілокарпін Ацеклідін	 Нікоретт е Цитітон Лобелін	Ацетілхолін н Карбахолін н	оборотні: Прозерин Фізостигмін Галантамін Піридостигмін необоротні: ФОС, БОР, інсектициди

M-ХОЛІНОМІМЕТИКИ



Пілокарпін (алкалоїд пілокарпусу перистолистого), **ацеклідін**

ФАРМАКОДИНАМІКА

«—» ІНО, «—» хроно,

«—» дромотропна

дія
розширення

спазм

моторика — ↑
сфінктери — ↓
секреція — ↑

детрузор — підвищення,
сфінктери —
розслаблення

серце

судини

бронхи

ШКТ

**сечовий
міхур**



М-ХОЛІНОМІМЕТИКИ

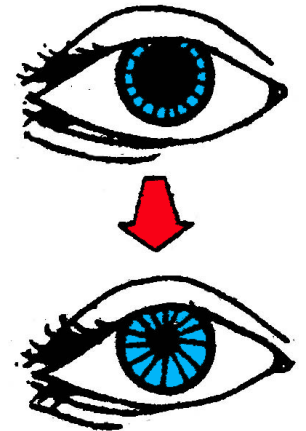
ФАРМАКОДИНАМІКА

залози

(потові, слізні, слинні,
бронхіальні) ↑ секреції

міоз,
спазм аккомодації
(короткозорість),
↓ внутрішньооочного тиску

гіперкінез,
інсомнія



ОКО

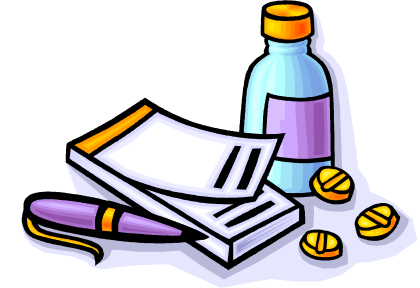
ЦНС



ЗАСТОСУВАННЯ М-ХОЛІНОМІМЕТИКІВ

показання

- **Глаукома** (*пілокарпін*)
- **Атонія, паралітична непрохідність кишківника** (*ацеклідін*)
- **Атонія сечового міхура** (*ацеклідін*)



протипоказання

- **Бронхіальна астма, обструктивні бронхи**
- **Виразкова хвороба шлунка**
- **Механічна непрохідність кишківника**
- **Порушення ритму серця**
- **Гіпотензія**
- **Гіперкінези (епілепсія та ін.)**

АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНІ ПРЕПАРАТИ

- *рослинного походження (алкалоїди третинні аміни) – фізостигмін (езерин), галантамін*

- *синтетичні – четвертинні: прозерин (неостигмін), піридостигмін; третинні аміни: іпідакрин, донепезіл, аміностигмін*



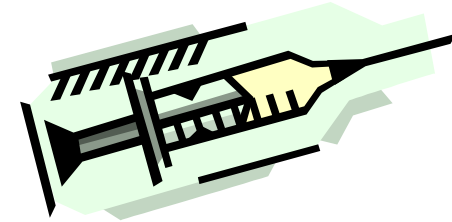
ФАРМАКОКІНЕТИКА

- **Всмоктування:** всередину, п / ш, в / м, в / в, в кон'юнктиву; третинні аміни **добре всмоктуються**, четвертинні – **біодоступність per os 8-30 %**
- **Розподіл:** третинні добре проникають **через гематоенцефалічний бар'єр, плаценту**
- **Виведення:** в основному, нирками; дія прозерина - 2-4 год, піридостигміну - 10-15 год

АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНІ ПРЕПАРАТИ

ФАРМАКОДИНАМІКА

- М-холіноміметичні ефекти
+
- Нервово-м'язова передача – посилення, значніше четвертинні; у великих дозах – ↓
- ЦНС – стимуляція + ↑ пам'яті, навчання



ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

- Паралічі, парези, поліомієліт, реабілітаційний період після травм, інсульт (*фізостигмін, галантамін, прозерин*), хвороба Альцгеймера (*іпідакрин, донепезіл*)
- Міастенія (*прозерин, галантамін*)
- Глаукома (*фізостигмін, прозерин*)
- Атонія сечового міхура, атонія і паралітична непрохідність кишечника (*прозерин*)
- Декурарізація (*галантамін, прозерин*)

ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ МУСКАРИНОМ

Клініка

- збудження ЦНС (галюцинації, делірій)
- брадикардія, атріовентрикулярна блокада, гіпотензія
- бронхоспазм, бронхорея
- блювота, посилена хвороблива перистальтика кишечника (тенезми), діарея
- потовиділення, гіперсалівація
- міоз, спазм акомодациї, слюзотеча



Смерть настає від паралічу дихального центру!

Перша допомога:

внутрішньовенне введення антидоту – атропіну сульфату (10-15 мг!)



ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ ФОС

Клініка

- бронхоспазм, параліч **дихального центру**
- брадикардія, **атріовентрикулярна блокада, гіпотензія**
- блювота, посилена **хвороблива перистальтика** кишківника (тенезми), діарея
- **рясне потовиділення**, гіперсалівація
- міоз, спазм акомодації, слъозотеча
- **МИМОВІЛЬНЕ** сечовипускання
- клоніко-тонічні судоми

Перша допомога

- ✓ реактиватори холінестерази - аллоксим, дипироксим, ізонітрозин
- ✓ **атропіна сульфат** (2-3 мл 0,1 % р-н п/ш)



Холіноблокуючі засоби

ТОЧКИ ПРИКЛАДАННЯ ХОЛІНОБЛОКАТОРІВ

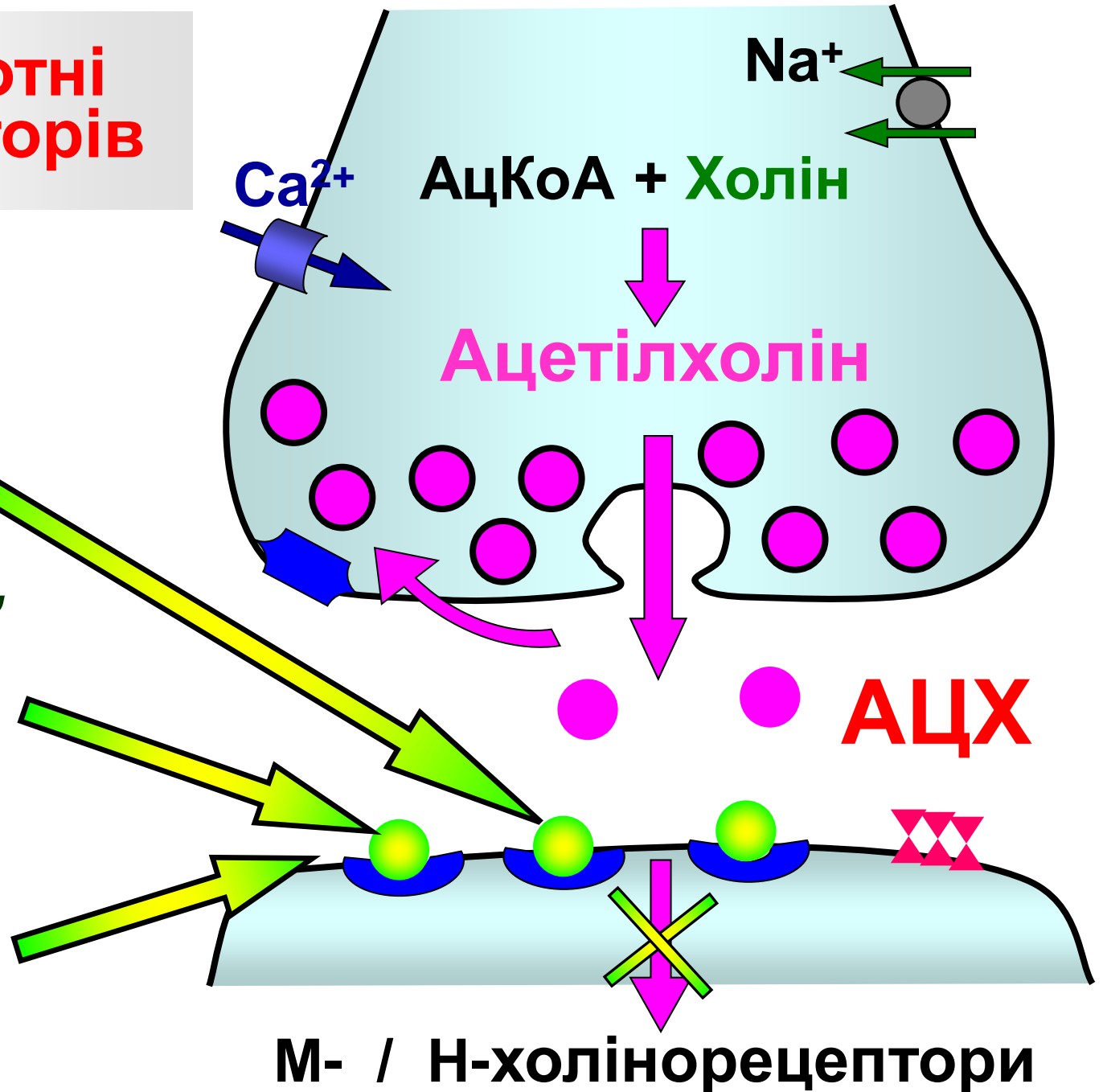
Прямої дії – оборотні антагоністи рецепторів

M-, N- (центральні)
(циклодол, апрофен)

M-
(атропін, препарати красавки, скополамін, платифілін та ін.)

M₁-
(пірензепін)

N-
(гангліоблокатори, міорелаксанти)



M- / N-холінорецептори

M-ХОЛІНОБЛОКАТОРИ

- **рослинного походження (алкалоїди, третинні аміни) – атропін і препарати красавки, скополамін, платифілін**
- **синтетичні – четвертинні: (метацин, іпратропіум та ін.), третинні аміни (пірензепін)**

ФАРМАКОКІНЕТИКА

- **Всмоктування:** третинні аміни **добре всмоктуються у ШКТ**, четвертинні – **10-30 % від дози**
- **Розподіл:** третинні добре проникають **через гематоенцефалічний бар'єр**, особливо **скополамін !**
- **Виведення:** нирками (атропін до 60 % в незміненому вигляді)
- **Тривалість дії:** $T_{1/2}$ атропіна ~ 2 г, але ефекти на **око до 72 годин і більше**



ФАРМАКОДИНАМІКА М-ХОЛІНОБЛОКАТОРІВ

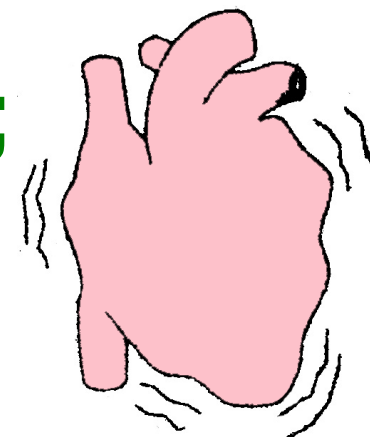
поряд з пригніченням парасимпатичної,
посилення симпатичної іннервації
ЦНС (третинні аміни +
центральні)



в терапевтичних дозах - седативний, в
токсичних - збудження, галюцинації,
ажитація, судоми;
↓ тремору, вестибулярних розладів

серце (в помірних дозах)

«+» хронотропний (особливо у
молодих), поліпшення AV-проведення;
↑ потреби міокарда O₂



судини

в токсичних дозах -
вазодилатація

ФАРМАКОДИНАМІКА М-ХОЛІНОБЛОКАТОРІВ



ШКТ

моторика – ↓
сфінктери – скорочення
секреція – ↓

сечовий міхур

детрузор – ↓
сфінктери – скорочення



бронхи

дилатація, ↑ утворення густого секрету

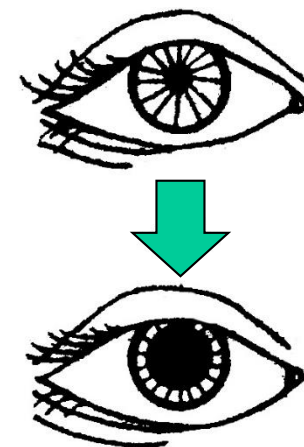
**порожні
органи**

спазмолітичний ефект

ФАРМАКОДИНАМІКА М-ХОЛІНОБЛОКАТОРІВ



мідріаз,
параліч акомодації
(циклоплегія, далекозорість),
↑ **внутрішньоочного тиску,**
світлобоязнь, ↓ **секреції**



атропін (до 12 днів) > скополамін (3-5 днів) >
гоматропін (15-20 г) > платифілін (5-6 г, без
циклоплегії) > тропикамід (2-6 г)

залози (потові, слізні, слинні, шлунково-кишкові, бронхіальні) ↓ **секреції,** ↑ **температури тіла (діти молодшого віку !)**

Також мають слабку місцевоанестезуючу і
аналгетичну дії

ЗАСТОСУВАННЯ М-ХОЛІНОБЛОКАТОРІВ

- Премедикація
- Вагусна гіперактивність серця
- Бронхіальна астма, обструктивні бронхіти
(іпратропіум, метацін)
- В офтальмології з діагностичною (платифилін, гоматропін) і лікувальною метою (атропін і ін.)
- Виразкова хвороба шлунка, гіперацидні гастрити (пірензепін)
- Спазми гладкої мускулатури (платифилін)
- Діарея (препарати красавки, атропін)
- Профілактика морської, повітряної хвороби (аерон, препарати, містять скополамін)
- Паркінсонізм, гіперкінез (центральні М-, Н-холіноблокатори - циклодол)
- Антидот при отруєнні мускарином, антихолінестеразнимі засобами (атропін)





ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ АТРОПІНОМ

Клініка

- дорослі - **100 мг**, діти - **10 мг** (2-3 ягоди беладони)
- збудження ЦНС (галюцинації, ажитація, делірій), потім пригнічення
- тахікардія
- мідріаз
- сухі, гарячі і почервонілі шкіра і слизові
- гіпертермія (особливо діти молодшого віку). Доза атропіну в **2 мг** може бути смертельною



белена



красавка



дурман

Перша допомога

- ✓ симптоматична
- ✓ внутрішньовенне **фізостигмін**
(1-4 мг для дорослих, 0,5-1 мг для дітей !)

ГАНГЛІОБЛОКАТОРИ

- ✓ **короткої дії** (15-20 хв) - гігроній, арфон
- ✓ **середньої дії** (1-6 год) - бензогексоній, пентамін, ізоверін, пахікарпіна гідройодід (алкалоїд софори товстоплідної)
- ✓ **тривалої дії** (6-12 год) - пірілен

ФАРМАКОКІНЕТИКА

- **Всмоктування:** **четвертинні аміни** (бензогексоній, пентамін, гігроній) **погано** всмоктуються в шлунково-кишковому тракті
- ⇒ **в/в, в/м** введення; **третинні аміни** (пірілен, пахікарпін) добре ⇒ **+ пероральний прийом**
- **Розподіл:** **третинні** добре проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр ⇒ **центральні ефекти** (порушення психіки, тремор та ін.); **четвертинні аміни не** проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр
- **Виведення:** в основному, **нирками**

ГАНГЛІОБЛОКАТОРИ

ФАРМАКОДИНАМІКА

блокада Н-холінорецепторів вегетативних гангліїв,
т.е. «фармакологічна» денервація

судини: різка гіпотензія, особливо стоячи
(ортостатичний колапс!) внаслідок:

- **виключення венотонічної іннервації** ⇒
розширення вен
⇒ депонування крові у венозній системі ⇒ ↓ венозного повернення до серця і переднавантаження;
перерозподіл крові згідно з гравітаційними факторами ⇒
розвантаження малого кола кровообігу (↓ АТ в легеневих судинах), ↓ наповнення судин мозку і тиску спинномозкової рідини
- **виключення артеріотонічної іннервації** ⇒
розширення артерій ⇒ ↓ АТ у всіх сегментах артеріального русла ⇒ ↓ перфузії органів, ↓ кровотоку, ↑ екстракції O₂ тканинами; ↓ післянавантаження ⇒ розвантаження лівого шлуночка і загального навантаження на серце
- **виключення центрогенної стимуляції серця** ⇒ ↓ УО, ХОК, кардіологічних рефлексів ⇒ розвантаження лівого шлуночка і загального навантаження на серце

ГАНГЛІОБЛОКАТОРИ

ФАРМАКОДИНАМІКА

серце: ↓ скоротливості, помірна тахікардія

ШКТ: моторика - ↓, сфінктери - скорочення, секреція залоз слинних і шлунка – ↓

Сечостатева система: затримка сечовипускання,
↓ ерекції, еякуляції

Матка: стимуляція скорочувальної активності
(пахікарпін)

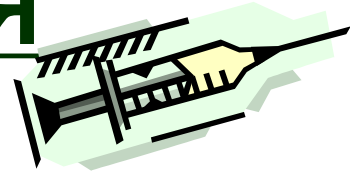
Око: мідріаз, параліч акомодациї (циклоплегія, далекозорість), ↑ внутрішньоочного тиску

ЦНС: третинні - седація, тремор, психічні порушення

Практично всі ці ефекти не знайшли клінічного застосування (одночасні неконтрольовані порушення серцево-судинної функції) і розглядаються як **негативні!**

ГАНГЛІОБЛОКАТОРИ

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ



- гіпертонічний криз
- керована (штучна) гіпотонія при операці
- лівошлуночкова недостатність
- при допомозі породіллі (пахикарпін)

دوزи строго індивідуальні!
(Початкові дози - мінімальні)

Передозування

- різка гіпотонія (скупчення крові в нижній частині тіла призводить до гіпоксії мозку)
- частий, ниткоподібний пульс
- зіниці не реагують на світло
- суха тепла шкіра
- втрата свідомості



МІОРЕЛАКСАНТИ

- периферичні (курареподібні)
- центральні (для лікування спастичності):
транквілізатори (діазепам), баклофен і ін.

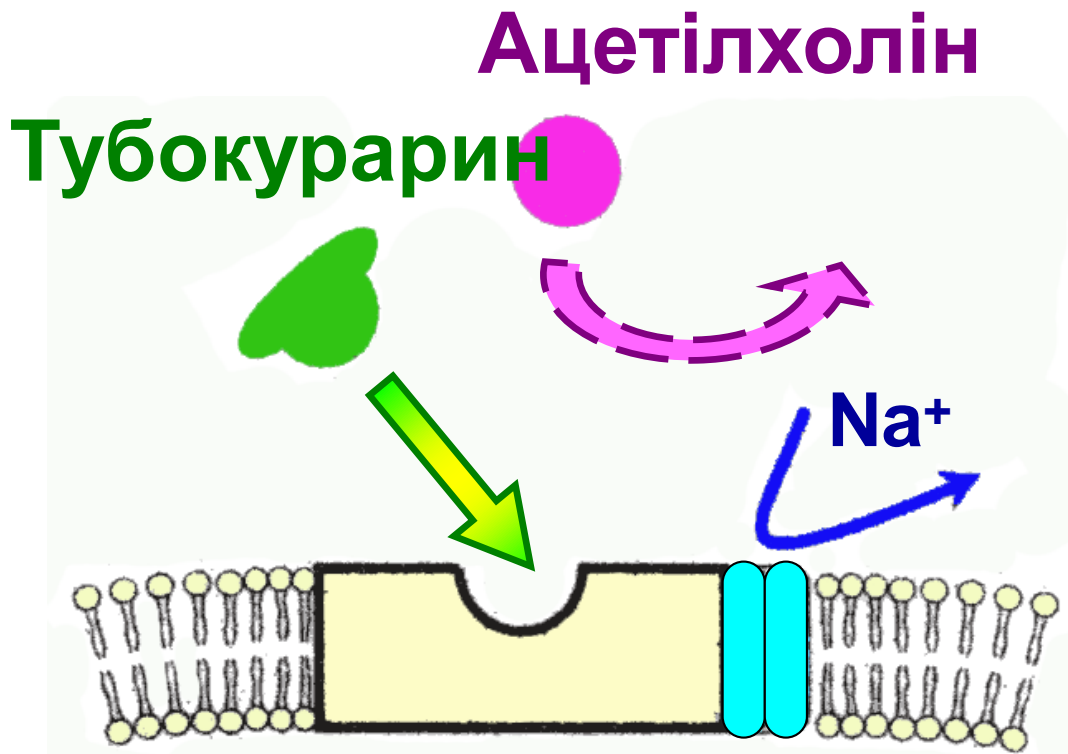
МІОРЕЛАКСАНТИ периферичної дії

КЛАСИФІКАЦІЯ

- **недеполяризуючої (конкурентної) дії** - тубокурарин, диплацин, атракурій, піпекуронію бромід (ардуан), панкуронію бромід, векуронію бромід, ін.
- **деполяризуючої дії** - дитилін (сукцинілхолін, суксаметонію хлорід)
- **змішаної дії** - діоксон

МІОРЕЛАКСАНТИ

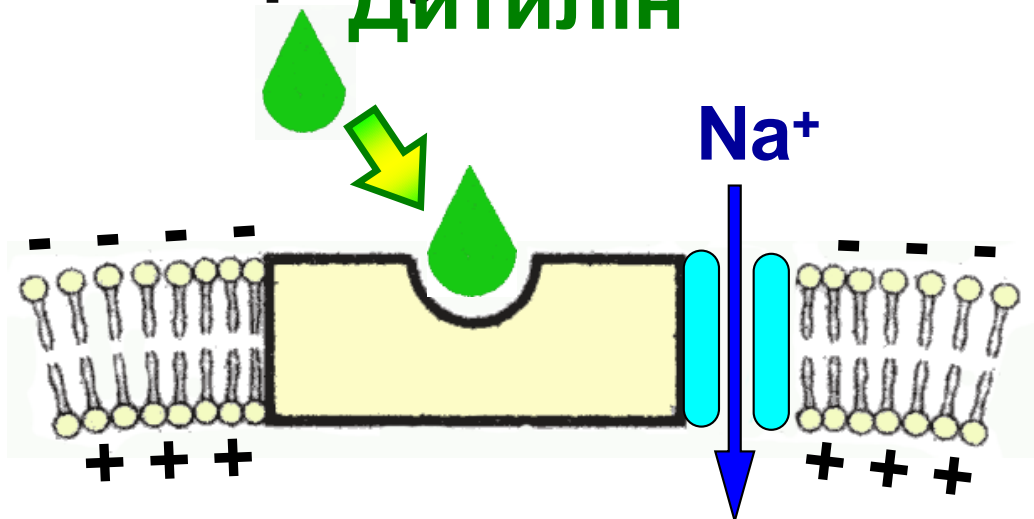
- **недеполяризуюча (конкурентна) дія** – тубокурарин, диплацин, атракурій, піпекуронію бромід (ардуан), панкуронію бромід, векуронію бромід, ін.



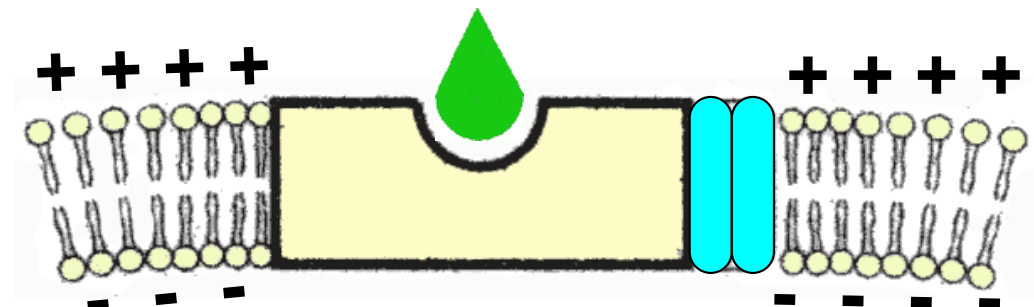
Н-холінорецептори скелетної мускулатури

- **деполяризуюча дія** – дитилін

Фаза I -
деполяризуюча
Дитилін



Фаза II - десенсібілізуюча



ФАРМАКОДИНАМІКА МІОРЕЛАКСАНТІВ

скелетні м'язи:

- **Недеполяризуючі:** через 1-2-5 хв. м'язова слабкість, потім параліч м'язів в послідовник-ності: м'язи очей, щелеп, кінцівок, тулуба, діафрагма; відновлення в зворотній послідовності
- **Деполяризуючі:** ~1 хв. спочатку фаза I - транзиторні фасцикуляції, особливо грудей, живота, потім фаза II - розслаблення м'язів шиї, кінцівок, обличчя, глотки, діафрагма

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ССС:** тубокурарин, атракурій – ↓ АТ
(гангліоблокада, ↑ вивільнення гістаміну);
- панкуроній – ↑ ЧСС (ваголітичні, симпатоміметична дії);
- дитилін – аритмії (холіноміметична дія); в низьких дозах і повторному введенні через 5 хв – «-» ІНО-, хронотропний ефекти; в високих – «+» ІНО-, хронотропний ефекти

МІОРЕЛАКСАНТИ

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ

- **бронхи:** тубокурарин - бронхоспазм
- **електролітний баланс:** дитилін - гіперкаліємія
- **ОКО:** дитилін – ↑ внутрішньоочного тиску
- **ШКТ:** дитилін – ↑ внутрішньошлункового тиску ⇒ блювота, можливість аспірації
- **м'язові болі в післяопераційний період:** дитилін (у 20% людей)
- **тривалий блок (> 2 ч замість 2-10 хв) і апное:** дитилін у людей з генетично обумовленою недостатністю холінестерази
- **Взаємодія: потенціювання дії** – газоподібними засобами для наркозу, антибіотиками-аміноглікозидами, низькими дозами місцевоанестезуючих (високі дози ↓ блок)

ВІДМІННОСТІ МІОРЕЛАКСАНТІВ

показники	конкурентні	деполяризуючі
механізм блоку	конкуренція з АХ	стійка деполяризація мембрани
взаємодія з АХ	ослаблення блоку	поглиблення блоку
зняття блоку (декураризація)	антихолінестеразні препарати (прозерин)	переливання крові (псевдохолінестеразой)
втрата К ⁺ м'язами	ні	так
фібриляції	ні	виражені (фаза I)
проникнення в м'язову тканину	не проникає	глибоко проникає
вплив наркозу	підсилює	не впливає

ЗАСТОСУВАННЯ МІОРЕЛАКСАНТІВ

- розслаблення м'язів гортані і глотки при інтубації для інгаляційного наркозу і ШВЛ (дитилін)
- вправлення вивихів, репозиція кісткових уламків при переломах (дитилін)
- операції на органах черевної та грудної порожнин під наркозом з ШВЛ
- судомні стани при отруєннях отрутами, що пригнічують дихальний центр, менінгіті, черепно-мозкових травмах для перекладу на ШВЛ
- правець, електросудорожна терапія
- спастичність при хворобі Паркінсона, енцефаліт та ін., порушення функції пірамідної і екстрапірамідної системи (центральні міорелаксанти)