ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКЦИЯ №3

ТЕМА: СИНАНТРОПНЫЕ СРЕДСТВА.

 Есть несколько способов воздействовать на различные патологические состояния:

1. Использование препаратов, действующих на определенную мишень. К этой группе препаратов относятся диуретики, сердечные гликозиды
2. Использование нейротропных средств
3. Возможность использования препаратов действующих гуморальным путем. Что касается гуморального пути, то здесь он является самым неудобным.

 Рассмотрим синантропные средства. Почему мы их называем синантропными? Потому что их область действия находится в области синапсов. Синапс представляет собой систему, состоящую из пресинаптической мембраны (места, где выделяется медиатор), синаптической щели и постсинаптической мембраны. К медиаторам относятся ацетилхолин, гистамин, ГАМК, дофамин, норадреналин. В зависимости от того, какой выделяется медиатор, каждому медиатору присущ свой рецептор, своя биохимическая система. Если, к примеру, выделяется ацетилхолин - рецепторная биохимическая система называется холинэргической, а рецепторы - холинорецепторы, если выделяется норадреналин - то биохимическая система называется адренергической, адренорецептор и т.д. Причем ацетилхолин не может взаимодействовать, скажем с адренорецептором, так как каждому медиатору соответствует свой рецептор, своя биохимическая система. Сегодня мы рассмотрим вещества влияющие на холинэргический путь передачи нервного импульса. Существуют две группы таких веществ: вещества, возбуждающие эти рецепторы и вещества блокирующие их. Но прежде чем рассматривать эти вещества возбуждающие и тормозящие проведение нервных импульсов, вспомним, какие бывают нервы:

1. Парасимпатические нервы. Отличительной анатомической особенностью парасимпатических нервов является то, что у них пресинаптическое волокно значительно длиннее постсинаптического волокна. В окончаниях парасимпатического нерва выделяется ацетилхолин.
2. Симпатические нервы. У симпатических нервов ганглии располагаются непосредственно вблизи позвоночного столба, и соответственно, пресинаптические волокна короче постсинаптических. В окончаниях выделяется норадреналин.
3. Двигательные нервы не имеют переключателя - ганглия. В окончаниях двигательного нерва выделяется ацетилхолин.

 Различают два типа рецепторов, влияющие на холинэргическую передачу нервных импульсов: м-холинорецепторы и н-холинорецепторы. Почему они называются м - и н-холинорецепторами? Потому что в эксперименте, поставленном в 1921 году было установлено, что некоторые рецепторы парасимпатических нервов весьма чувствительны к мускарину. Было замечено, что если смазывать или орошать мускарином некоторые рецепторы, то будут наблюдаться различные вегетативные эффекты. А другие рецепторы весьма чувствительны к никотину. Первые были названы, поэтому мускариночувствительными холинорецепторами, а вторые - никотиночувствительными холинорецепторами. Существуют препараты избирательно действующие на м - или н-холинрецепторы. Но для того, чтобы использовать препараты избирательного действия, необходимо знать, где находятся эти рецепторы, потому что зная эффекты медиатора, мы будем знать эффекты веществ, действующих аналогично медиатору. Зная действие медиатора ацетилхолина, мы будем знать действие холиномиметиков, мы будем знать обратное действие - действие симпатических нервов или же действие второй группы препаратов - холиноблокаторов.

ДЕЙСТВИЯ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ НА РАЗЛИЧНЫЕ СИСТЕМЫ И ОРГАНЫ:

ГЛАЗА. Со стороны глаз наблюдается симптом четырех “С”:

* сужение зрачка
* спазм аккомодации
* снижение внутриглазного давления
* снижение слезотечения

 Наиболее удобен в практическом плане эффект снижения внутриглазного давления, что позволяет использовать препараты подобного ряда в клинике глазных болезней (такие препараты, как карбахолин, пилокарпин используются при лечении глаукомы).

СО СТОРОНЫ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ: наблюдается усиление слюноотделения. С другой стороны, когда действует препарат противоположного ряда - атропин, наблюдается сухость во рту.

БРОНХИ: ацетилхолин оказывает суживающее действие, это говорит о том, что эти препараты нельзя применять для снятия бронхоспазмов.

СЕРДЦЕ: холиномиметики вызывают брадикардия, замедление сердечного ритма.

ЖЕЛУДОК И ЖКТ: холиномиметики вызывают усиление секреции, тонуса, перистальтики желудка, кишечного тракта. И, наконец, при раздражении парасимпатических нервов наблюдаются расширение сосудов малого таза и нижних конечностей. В тканях, если адренорецепторы повышают тонус сосудов и давление в них, то в данном случае, возбуждая м-холинорецепторы наблюдается расширение сосудов малого таза и нижних конечностей.

ВЕЩЕСТВА ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ

 В зависимости от способности препаратов возбуждать подобно медиатору или тормозить (блокировать) эти системы, различают 2 группы веществ. Они могут оказывать влияние на м-холинорецепторы, и на н-холинорецепторы. В зависимости от способности их возбуждать эти системы или тормозит возбуждающее действие медиатора мы делим их на 2 группы:

* м-холиномиметики (холинпозитивные вещества)
* н-холиномиметики (антихолинергические)

 Точно также существуют н-холиномиметики и н-холиноблокаторы.

Таким образом, вещества возбуждающие н-холиноергические системы имитируют действие ацетилхолина, а веще6ства, блокирующие - всегда оказывают противоположное действие. Скажем атропин - имеет блокирующее действие, и применяется при бронхиальной астме, так как расширяет бронхи. Холиномиметики повышают тонус и секрецию желудочно-кишечного тракта, а атропин, напротив, применяется в клинике гастроэнтерологии для уменьшения секреторных и моторных функций желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни.

ВЕЩЕСТВА ВОЗБУЖДАЮЩИЕ М-ХОЛИНОСИСТЕМЫ

 Какие возможности есть у нас для воздействия на рецептор, чтобы вызвать возбуждающее действие нейрона:

* оказать прямое возбуждающее действие на него, подобно медиатору ацетилхолину
* подействовать через ферменты разрушающие ацетилхолин. В данном случае этот фермент - холинэстераза, ингибируя ее можно оказать влияние на м-холинорецептор.

Вещества возбуждающие м-холиносистемы делятся на две группы:

1. препараты прямого типа действия
2. вещества непрямого типа действия

 Препараты прямого типа действия подобно медиатору возбуждают рецепторы. Вторая возможность заблокировать функция фермента используются антихолинэстеразными средствами (фосфакол, армин, и др.)

ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ:

* ацетилхолина хлорид. Применяется редко (в кардиохирургии, учитывая его свойство замедлять ритм сердца, его используют для временной остановки сердца с диагностической целью, также иногда при эндоартериитах.
* карбахолин
* пилокарпин
* ацеклидин

ПРЕПАРАТЫ НЕПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ: холинэстеразу можно ингибировать обратимо и необратимо. В клинике применяют обратимые ингибиторы холинстеразы: под их влиянием наблюдается временно ингибирование (минут 30-40) . Сюда относятся: гоматропин, прозерин и др. К необратимым ингибиторам относятся фосфорорганические соединения (ФОС). Раньше в клинике применялся фосфакол, но теперь он не применяется. Производные ФОС применяются в качестве:

 - инсектицидов

 - боевые отравляющие вещества

Карбохолин (0.5% раствор) и пилокарпин (1% или 0.5% растворы) применяются для снижения внутриглазного давления при глаукоме. Действие на бронхи представляет собой побочное действие препаратов: на сердце оказывается побочное действие в виде замедления частоты сердечных сокращений. Этот эффект можно использовать в кардиологии при тахиаритмиях.

Прозерин используется при старческих и послеоперационных атониях (атония мочевого пузыря, атония кишки). Кроме того, препараты вызывают соко - и потогонный эффект. Это используется в практике врачей-токсикологов для устранения ядов из организма, так как яды могут выводится не только с мочой или калом, но и с потом. Зная эти эффекты, мы всегда можем выбрать главное и побочное действие препаратов.

 Бывают случаи отравления этими препаратами при передозировке, скажем в глазной клинике применяется карбохолин в концентрации 0.5%, а парентерально его можно вводить в концентрации на порядок ниже (0.05%). При случайном неправильном введении можно получить отравление: резко снижение АД, сильнейшие боли, от чего пострадавший кричит. Отравление могу возникнуть при употреблении грибов, содержащих мускариноподобные вещества.

 Меры помощи при отравлении: так как между н-холиномиметиками и м-холиномиметиками существует односторонний антагонизм, то есть какая либо сторона из них сильней. Сродство некоторых холинолитиков в частности атропина к рецептору примерно в 1000 раз превышает сродство ацетилхолина или холиномиметиков. Поэтому при отравлении холиномиметиками, или веществами содержащими мускариноподобные вещества назначают м-холинолитики (атропин). Если холинолитики, обладающие селективностью действия, например, гастроцепин: препарат, которые обладает избирательностью действие, например, при язвенной болезни назначают не атропин (много побочных действий) а гастроцепин. Атровент - обладает избирательным действием на бронхи - применяется при бронхиальной астме, не вызывая побочные действия.

ПРЕПАРАТЫ НЕПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ, то есть антихолинестеразные средства, имеющие ингибирующее действие на холинэстеразу, что приводит к накоплению эндогенного медиатора - ацетилхолина, которые в итоге будет возбуждать м-холинреактивные системы, а также н-холинореактивные системы. Поэтому наблюдается те же эффекты что и при возбуждении веществами прямого типа действия. Плюс к тому же они еще возбуждают н-системы, но эффект от этого возбуждения нивелируется. Более важен эффект возбуждения м-систем: повышение тонуса скелетных мышц, поэтому прозерин и др. препараты часто применяют в клинике нервных болезней при лечении миастении.

 Показание к применению антихолинестеразных препаратов обратимого типа действия также как и показания к применению м-холиномиметиков прямого типа действия:

* в офтальмологии: для снижения внутриглазного давления при глаукоме
* в гастроэнтерологии для снижения кислотности и моторики желудка
* в кардиологии при аритмиях
* в акушерстве и гинекологии как препараты обладающие утеростимулирующим действием

 ПРЕПАРАТЫ НЕОБРАТИМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ (НЕОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ) имеют токсикологическую значимость. Сейчас отравление, особенно фосфорорганическими соединениями занимают лидирующее место. Давая оценку отравления нужно помнить, что при необратимом ингибировании холинэстеразы, накопление ацетилхолина приводит к безудержному возбуждению м - и н-холинреактивных систем: возникает коллаптоидное состояние, вследствие резкого снижения кровяного давления. У больного наблюдаются судороги.

 Различают три стадии отравления:

1. Миотическая
2. бронхоспастическая
3. паралитическая стадия

 На всех стадиях отравление наблюдается гипоксия. ФОС, кроме того, обладают общетоксическим, прямым возбуждающим на м-систему действием.

МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПРЕПАРАТАМИ ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ:

необходимо назначить препараты, которые будут блокировать мускарино - и никотиночувствительные системы. Назначают м - и н-холинолитики (например, атропин, бензогексоний). Действие этих препаратов связано с односторонней блокадой мускарино и никотиночувствительных систем.

ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФОС:

* применение м - и н-холинолитиков: атропин 0.1% подкожно, внутримышечно или внутривенно. На одном атропине можно достичь стабилизации АД, работы сердца. Однако судороги атропин не устраняет.
* Назначение реактиваторов холинэстеразы. Они освобождают связь препарата с холинэстеразой: дипироксим (10% раствор) - работает преимущественно на периферии, диэтиксим - действует на ЦНС (холинэстеразу мозга)

Реактиваторы холинэстеразы целесообразно вливать через 30-40 минут после отравления. Если прошло большее время, их назначать не целесообразно. И холинолитики и реактиваторы вливают в одном шприце, введение атропина определяют по реакции рачка.

* Так как необходимо ввести свежую холинэстеразу то переливают свежую кровь
* назначение препаратов активирующих микросомальные ферменты печени: 40% раствор глюкозы, барбитураты (фенобарбитал)

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ АНАЛЕПТИКИ РЕФЛЕКТОРНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ возбуждают рефлекторно жизненно важные центры за счет возбуждения н-холинорецепторов каротидного синуса, что приводит к рефлекторному возбуждению дыхательного центра. Их применение весьма ограничено, поскольку, как правило, нарушения угнетения дыхания связывалось с действием препаратов угнетающего типа, и при этом страдает рефлекторная активность. Поэтому эти препараты назначают при сохраненных рефлексах: при отравлении СО, при асфиксии новорожденного.

Также дыхательные аналептики входят в состав таблеток для отвыкания от курения (Табекс, Лобексин) - содержат цититон, лобелин. Эти вещества, подобно никотину, возбуждают н-холиночувствительные системы, и потом, внутренний эффект подобен действию никотина, а внешне эффект проявляется в отвыкании от курения.