

ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ ЛС:

1. М-холиноблокаторы,
2. N-холиноблокаторы:
Ганглиоблокаторы (N_H),
Миорелаксанты (N_M)

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ - ЛС, являющиеся конкурентными антагонистами АХ и др. холиномиметиков (ЛС) в отношении М-ХР ЦНС и внутренних органов

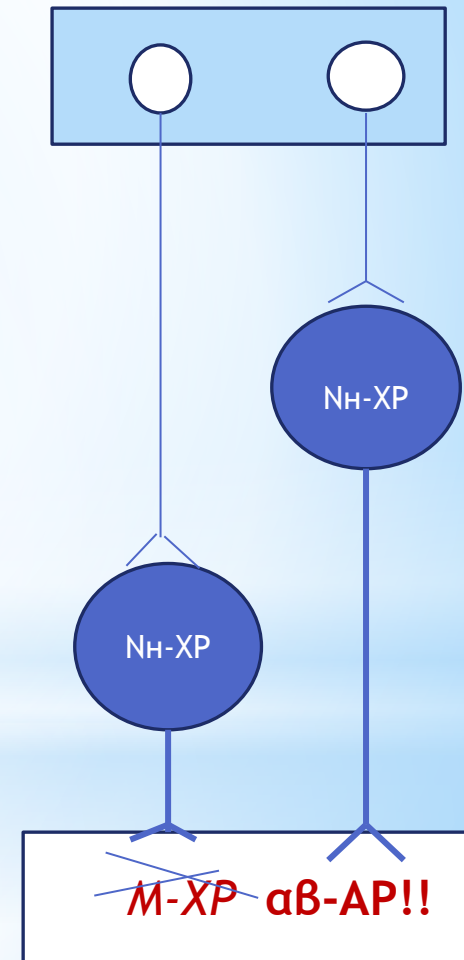
“БЛОКАТОРЫ ВСЕГДА СИЛЬНЕЕ МИМЕТИКОВ” - конкурентный антагонизм носит односторонний характер, так как физико-химическое сродство холиноблокаторов к рецепторам в сотни и тысячи раз выше, чем аффинитет экзогенных холиномиметиков (ксенобиотиков).

Антагонизм между атропином и эндогенным АХ носит конкурентный двусторонний характер, при ↑ концентрации АХ действие атропина ↓.

М-холиноблокаторы нарушают функцию холинергических синапсов, «**экранируют**» ХР

АХ прекращает влияние на органы, иннервируемые парасимпатической нервной системы,

Развивается дисбаланс медиаторных систем, что сопровождается **преобладанием симпатических эффектов**.



М-холиноблокаторы (классификация)

А. третичные амины

(проникают в ЦНС)

Растительного происхождения

Атропин

Препараты красавки входят в состав **таблеток**: «Бекарбон», «Бесалол», «Бепасал», «Беллалгин»; **свечей**: «Бетиол», «Анузол»; «капель Зеленина»; препарата «Солутан» и др.

Скополамин (L-гиосцин) - алкалоид белены, дурмана и мандрагоры, сложный эфир аминспирта скопина (окисленного тропина) и троповой кислоты,

«**Аэрон**» (камфарнокислые соли скополамина и гиосциамина)

Платифиллин (алкалоид крестовника широколистного - *Senecio platyphyllus*),

Синтетические М-холинолитики (лечение паркинсонизма)

Тригексифенидил (Паркопан, Ромпаркин, Циклодол)

Бипериден (Акинетон)

Дифенилтропин (Тропацин)

В. четвертичные амины

Избирательные

Тропикамид (Мидрум, Мидриацил),
Циклопентолат

Пиренензепин (Гастроцепин) - M_1 -ХБ

Прифиния бр. (Риабал для детей)

Ипратропия бромид (Атровент)

Тиотропия бр. (Спирива)

Окситропия бр. (Дриптан, оксивент)

Фенпивериния бр. («Новиган», «Спазмалгон»)

Неизбирательные

Метопиния йодид (Метацин)

- сложный эфир тропина (слабого М-холиномиметика) и D-, L-троповой кислоты (сильного М-холиноблокатора) из растений семейства пасленовых – ягод и корней **красавки** (*Atropa belladonna* - Карл Линней – «*Атросос*» (*неотвратимая*)), по имени одной из сестёр Мойр, древнегреческой богини подземного мира, богини судьбы (олицетворяющую неотвратимость смерти), перерезавшей нить жизни человека + «*Белла донна*» (*красивая женщина*) – итальянское слово, отражавшее обычай итальянок эпохи Возрождения закапывать в глаза сок красавки, листьев и корней белены (*Hyoscyamus niger*), семян дурмана (*Datura stramonium*) и скополии (*Scopolia carniolica*).



Атропин

Резорбтивное действие атропина зависит от его ДОЗЫ:

Доза	Эффекты
0,5 мг	Сухость кожи, небольшая сухость во рту, тонизирует ДЦ, вагус - БРАДИКАРДИЯ
1 мг	Сухость кожных и слизистых покровов, жажда, ТАХИКАРДИЯ, УМЕРЕННОЕ расширение зрачков
2 мг	СИЛЬНАЯ сухость кожных и слизистых покровов, тахикардия, ВЫРАЖЕННОЕ расширение зрачков (мидриаз), фотофобия, паралич аккомодации, вследствие снижения потоотделения кожные покровы горячие, красные, отмечается повышение температуры тела, резкая гиперемия лица (лицо "пышет жаром");
5 мг	Выражены те же симптомы + затруднение речи, глотания и мочеиспускания, угнетение перистальтики ЖКТ (атония кишечника), беспокойство, нарушается моторная координация.
10 мг и более	То же + Развиваются явления атропинового психоза (двигательное и речевое возбуждение), бред, делирий. Признаки пирамидной недостаточности - ↑ мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, появления патологических рефлексов, тремор конечностей; Угнетение СДЦ с резким расширением капилляров, коллапс, кома, гипотония мышц, ↓ сухожильных рефлексов, паралич дыхания, ↓ брюшных рефлексов. Летальная доза для взрослых при приеме внутрь начинается с 100 мг, для детей - с 2 мг
	Надо вытеснить атропин из связи с холинорецепторами Прямые М-холиномиметики (пилокарпин, ацеклидин) НЕЭФФЕКТИВНЫ т. к. антагонизм их с атропином односторонний → ИАХЭ - прозерин, но предпочтительнее применение физостигмина (потому что он хорошо проникает через ГЭБ в ЦНС, снижая центральные механизмы атропинового психоза).

Местное действие

	Мидр (мин)	иаз	Цикло (мин)	плегия
	через	до	через	до
Атропин	30-40	7-10 дн	40 - 60	8-12 дн
Скополамин	20-30	3-5 дн	30-60	3-7 дн
Платифиллин	20-40	5-6 ч		
Тропикамид	5-10	1-2	20-45	1-2 ч

Расширение зрачков (мидриаз) – паралич круговой мышцы и преобладание тонуса ее антагониста – радиальной мышцы.

Применяется при иритах (иммобилизация + анестезия) и для офтальмоскопии (осмотра глазного дна).

НЭ: Светобоязнь (фотофобия), **Повышение ВГД** (глаукома) - угол передней камеры глаза закрывается утолщенной радужкой

Паралич аккомодации (циклоплегия) - искусственная дальность зрения из-за расслабления цилиарной мышцы, которая натягивает циннову связку и капсулу хрусталика. Хрусталик уплощается и устанавливает фокусировку на дальнюю точку зрения.

Применяется для исследования рефракции (подбора очков), лечение спазма аккомодации.

СКОПОЛАМИН

Scopolaminum hydrobromidum

Обладает выраженными М-холиноблокирующими свойствами.

отличие от атропина:

- * в терапевтических дозах вызывает легкое успокоение, угнетение ЦНС
- * 0,3-0,5 мг - чувство усталости, затруднение речи, шаткость походки, сонливость, амнезия
- * 1-2 мг психическое и двигательное возбуждение, судороги, расширение зрачков,

ПЛАТИФИЛЛИН

Platyphyllini hydrotartras

- * Оказывает прямой миотропный спазмолитический эффект (папавериноподобный) на гл. мышцы сосудов,
- * ↓ СДЦ
- * Оказывает успокаивающее действие на ЦНС.

Пирензепин

Специфический блокатор M_1 -ХР ЭХП клеток желудка.

Используется при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Практически не действует на сердце,
В ЦНС не проникает.

Ипратропия бромид

блокатор M_3 -холинорецепторов гладких мышц бронхов и бронхиальных желёз.

Применяется при БА (ингаляционно, почти не всасывается со слизистой оболочки бронхов)

ПРИМЕНЕНИЕ

1. Премедикация (потенцированный наркоз):

- * Обязательный минимум перед любой операцией с общим обезболиванием вводится литическая смесь - атропин + промедол (наркотик).
- * Противорвотное действие,
- * профилактика остановки сердца,
- * уменьшение секреции слюнных и бронхиальных желез.
- * ↓ риск рефлексорного бронхо- и ларингоспазма

1. Профилактика и лечение вестибулярных расстройств (тошнота и рвота при морской и воздушной болезни), предотвращения и купирования приступов болезни Меньера

2. Лечение паркинсонизма

3. Аритмии сердца – синусовая брадикардия, АВ блокада, брадисистолическая фибрилляция предсердий.

4. ХОБЛ, БА

5. ЯБЖ и 12-п кишки.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

побочные эффекты являются следствием широты фармакологического действия:

- * сухость во рту,
- * затруднение глотания,
- * атония кишечника (запоры),
- * нечёткость зрительных восприятий,
- * тахикардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- * глаукома
- * аденома простаты.

А. Четвертичные амины:

Короткого действия – для управляемой гипотензии:

- * **Трепирий** йодид (Гигроний) – в/в (5-15 мин)
- * **Триметафан** (Арфонад) – в/в (5-20 мин)
- * **Имехин** – в/в (5-20 мин)

Средней продолжительности действия:

- * **Гексаметоний** (Бензоксоний) – п/кожу, в/м, внутрь (3-4 часа)
- * **Азаметония** бромид (Пентамин) – в/м, в/в (3-4 часа)
- * **Триметидиния** метосульфат (Камфоний) – п/к, в/м, внутрь (3-4 ч.)
- * **Димеколиний** йодид (Димеколин) – внутрь (5-6 часов)
- * **Кватерон** – внутрь (5-6 час.)

Классификация ганглиоблокаторов

Б. Третичные амины:

- * **Пахикарпина** гидройодид – п/к, в/м, внутрь (6-8 час.) → ГБ, слабость родовой деятельности
- * **Темехин** – внутрь (6-8 час.)
- * **Темпидина** тозилат (Пирилен, 8-12 ч)

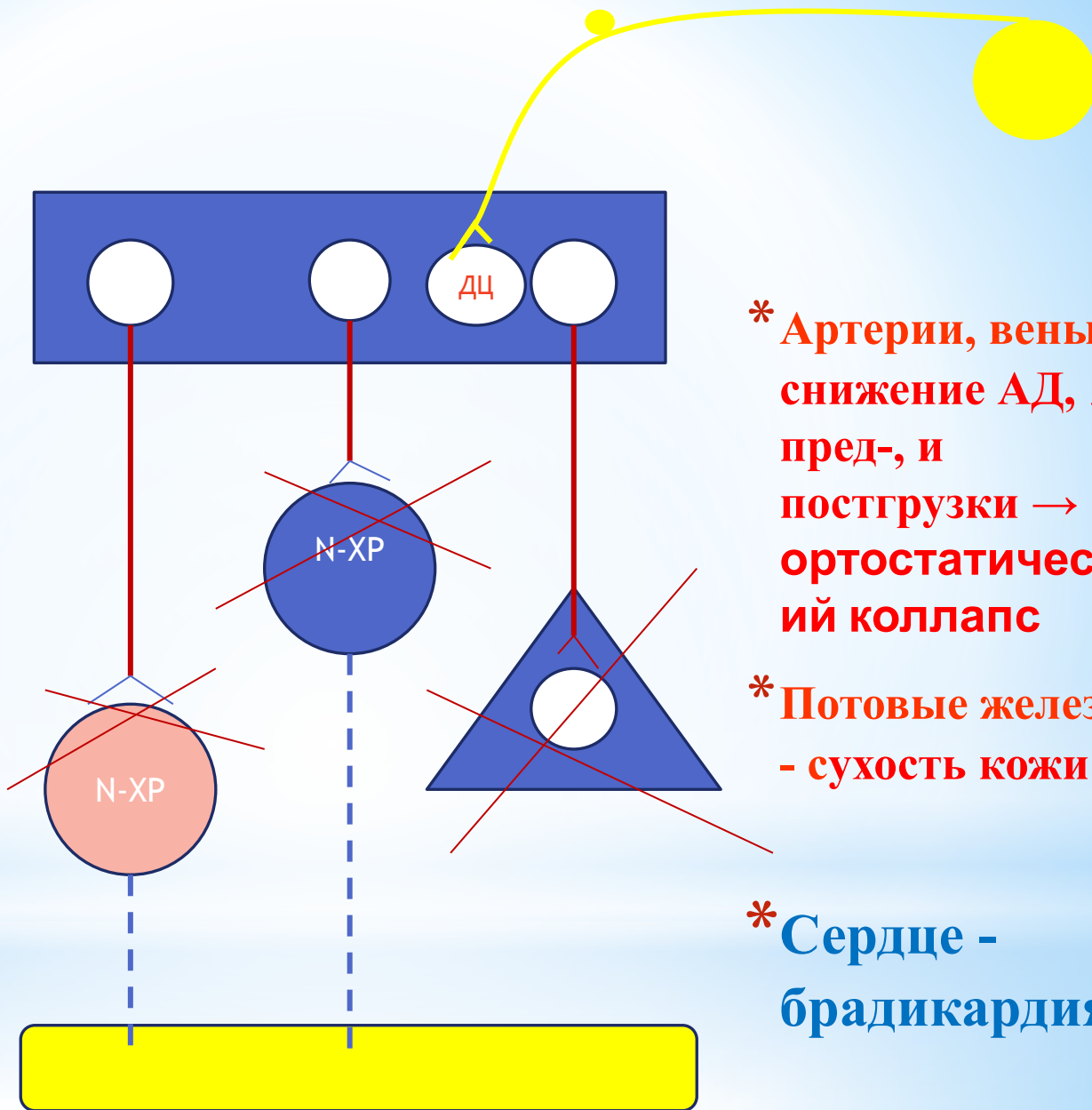
2. Ганглиоблокаторы (блокаторы N_H -холинорецепторов)

Это ЛС, препятствующие действию АХ на N_H -ХР → вызывают неизбирательную блокаду:

1. Вегетативных ганглиев (симпатических и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы)
2. Мозгового слоя надпочечников
3. Каротидных клубочков

и «фармакологическую денервацию» органов

- * Слюнные железы - сухость во рту
- * ЖКТ ↓ тонуса и перистальтики, запор
- * Мочевой пуз. - задержка мочи
- * Бронхи – расслабление гладких мышц, ↓ бронхореи
- * Глаз - мидриаз, циклоплегия
- * Сердце – тахикардия



- * Артерии, вены - снижение АД, ↓ пред-, и постгрузки → ортостатический коллапс
- * Потовые железы - сухость кожи
- * Сердце - брадикардия

Применяются

- * для купирования гипертонических кризов и отека легких, мозга.
- * Препараты кратковременного действия для управляемой гипотензии - в хирургии для уменьшения кровопотери.

При отравлении ганглиоблокаторами

- * *Детоксикация*: промывание желудка, солевые слабительные, форсированный диурез;
- * *Улучшение проводимости в вегетативных ганглиях*: АХЭ ЛС (неостигмин);
- * *Восстановление дыхания*: ИВЛ;
- * *Устранение нарушений кровообращения*: фенилэфрин, эфедрин, строфантин

3. Периферические миорелаксанты «курареподобные ЛС»

Кураре – стрельный яд (смесь соков и экстрактов деревьев *Strichnos toxifera* (токсиферины) и *Chondrodendron tomentosum*), вызывающий обратимый паралич скелетной мускулатуры. Действующее вещество – алкалоид d-тубокурарин.

- * Локализацию действия кураре установили: Клод Бернар (1851) и Евгений Венцеславович Пеликан (1857).
- * Применение миорелаксантов в анестезиологии началось с 1942 г. (Гарольд Гриффит и Джордж Джонсон).

N_M -холинорецепторы (более древние, по сравнению с N_H)



Классификация миорелаксантов

А. Антидеполяризующие

(«пахикураре», антагонисты–
обратимые ИАХЭ):

1. Длительного действия:

Тубокурарин хлорид (Тубарин) –
через 4-6 до 120 мин. – «эталон», М-
холинолитик

Панкурония бромид (Мускурон,
Павулон) – от 4-6 до 180 мин. – в 6
раз сильнее

Пипекурония бромид (Ардуан) – от
2-4 до 100 мин. – в 6 раз сильнее
тубокурарина, ↓ ЧСС.

2. Средней длительности действия:

Мивакурия хлорид (Мивакрон) – от
2-4 до 20 мин. – гидролиз
бутирилхолинэстеразой

Атракурия бесилат (Тракриум) – от
2-4 до 40 мин. – гидролиз
бутирилхолинэстеразой

Цисатракурия бесилат (Нимбекс) –
от 2-4 до 40 мин. –
неферментативная инактивация

Векурония бромид (Норкурон) – от
2-4 до 40 мин. – в 6 раз сильнее
тубокурарина.

Рокурония бромид (Земурон) – от
1-2 до 40 мин. – в 0,8 раз слабее
тубокурарина.

3. *Короткого действия:*

Б. Депполяризующие
(«лептокураре»), не
парализует полностью
мышцы лица):

Суксаметония йодид
(Дитилин) или хлорид
(Листенон) – от 1-2 до 8 мин.)

В. Препараты, нарушающие
выделение АХ в синаптической
щель:

Ботулинический токсин
типа А гемагглютининовый
комплекс (Ботокс, Диспорт)
– через 7 дней – до 6 мес.

***Классификация**
миорелаксантов

Порядок выключения мышц:

1. Мышцы глаз, пальцев рук и ног
2. Мышцы лица, шеи, конечностей, туловища, межреберные мышцы
3. Диафрагма

Сфера применения: облегчение интубации (расслабление мышц гортани и глотки), вправление вывихов, полостные операции, столбняк (тяжелые судорожные припадки), болезнь Паркинсона, энцефалит, арахноидит (↓ спастичности).

Противопоказания: миастения

Деполяризирующие («лептокураре»), Суксаметоний

Механизм блока: 2-х фазное действие:

- 1- фасцикуляция мышц,
- 2 – вялый паралич - **стойкая деполяризация концевой пластинки** скелетных мышц, что нарушает проведение потенциала действия.

Нежелательные эффекты:

- * Гипокалигемия, гиперкалиемия!
- * Травмы мышц, мышечные боли через 10-12 часов.
- * Сдавление глазного яблока (спазм наружных мышц глаза)
- * ↑ АД, проявляет св-ва ганглиостимулятора → ↓ АД
- * Злокачественная гипертермия (гиперСа²⁺гемия у 1:15-100 тысяч – лечение **Дантролен** (БМК в скелетных мышцах

Снятие нервно-мышечного блока

ИВЛ, ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ (сывороточная псевдохоллинэстераза гидролизует дитилин).

АХЭ средства - ↑ блок!!

в/в 500 мл.крови донора;

Антидеполярирующие миорелаксанты

Механизм блока: конкуренция с медиатором;

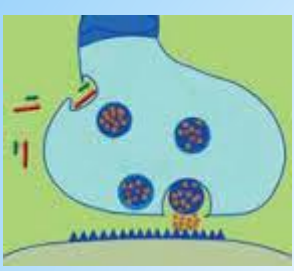
Блок усиливается с углублением наркоза;

↓ АД (тубокурарин);

↑ гистамина → бронхоспазм, бронхорея, ↓ АД (четвертичные амины)

Снятие нервно-мышечного блока

ИВЛ, АХЭ средства (неостигмин);



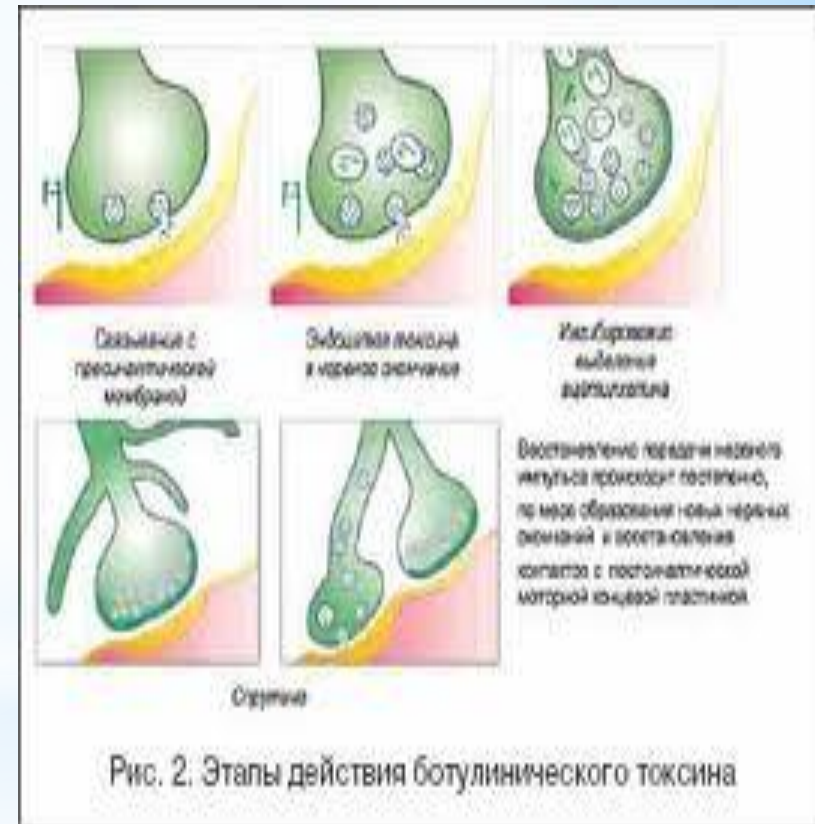
Ботулинический токсин типа А

Самый сильный природный яд.

Употребление продуктов, зараженных спорами анаэробных бактерий *Clostridium botulinum* и не прошедших достаточную тепловую обработку, приводит к пищевому ботулизму — отравлению ботулиническим токсином.

Механизм действия ботулинического токсина типа А

заключается в пресинаптической блокаде транспортных белков, обеспечивающих транспорт везикул ацетилхолина через кальциевые каналы нервной терминали периферического холинергического синапса с последующим выбросом ацетилхолина в синаптическую щель.



Показания к применению:

- * Блефароспазм.
- * Спастическая кривошея.
- * Спастичность мышц руки после инсульта.
- * Спастичность мышц при ДЦП.
- * Мимические морщины.
- * Чрезмерное потоотделение.

Противопоказания:

- * повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- * миастенические синдромы;
- * острая фаза инфекционных заболеваний;
- * высокая степень миопии (по заключению офтальмолога);
- * отягощенный аллергологический анамнез;
- * прием аминогликозидов, макролидов, тетрациклинов, полимиксинов, бензодиазепинов, антикоагулянтов и антиагрегантов;
- * злоупотребление алкоголем;
- * период менее 3 мес. после перенесенной

