

ХОЛИНОБЛОКИРУЮЩИ
Е

СРЕДСТВА

(ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ)

- М-холиноблокаторы – это вещества, блокирующие м-холинорецепторы.
- Основные эффекты м-холиноблокаторов связаны с тем, что они блокируют периферические м-холинорецепторы мембран эффекторных клеток (у окончаний постганглионарных холинергических волокон), м-холинорецепторы в ЦНС (если проникают через ГЭБ) и тем самым препятствуют взаимодействию с ними медиатора АХ.
- М-холиноблокаторы уменьшают или устраняют эффекты раздражения холинергических (парасимпатических) нервов и действие веществ, обладающих м-холиномиметической активностью (АХ и его аналогов, антихолинэстеразных средств, а также м-холиномиметиков).

КЛАССИФИКАЦИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

1. М-холиноблокаторы неизбирательного (НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ) действия:

а. Растительного происхождения

б. Синтетические

2. М-холиноблокаторы избирательного (СЕЛЕКТИВНЫЕ) действия:

а. Для бронхов

б. Для желудка

в. Для мочевого пузыря

КЛАССИФИКАЦИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ НЕИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

1. М-холиноблокаторы растительного происхождения:

- Атропин
- Платифиллин
- Скопаламин
- Экстракт белладоны

2. М-холиноблокаторы синтетические:

- Тропикамид
- Гомотропин
- Метацин

КЛАССИФИКАЦИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

1. М-холиноблокаторы для бронхов:

- Ипратропия бромид
- Тиотропия бромид

2. М-холиноблокаторы для желудка (энтерохромофинные клетки):

- Гастроцепин(перензипин)
- Телензипин

3. М-холиноблокаторы для мочевого пузыря

- Оксибутинин
- Толтеродин

Атропинсодержащее растение - Красавка

- Название красавки составлено Карлом Линеем из трех слов: Атропос (неотвратимая), по имени древнегреческой богини судьбы, перерезавшей нить жизни человека и Белла Донна (красивая женщина) – итальянское слово, отражавшее обычай итальянок эпохи Возрождения закапывать в глаз сок красавки.

Атропин (Atropini sulfas)

- Алкалоид, содержится в белладонне, белене, дурмане;
- Используется как спазмолитик при печёночной, почечной колике; при БА при удушье;
- Секреция пищеварительных желёз тормозится, поэтому появляется сухость во рту (используется при ЯБЖ и ДПК);
- На глаз действует противоположно пилокарпину;
- **Форма выпуска:** порошок, таблетки 0,0005; ампулы и шприц-тюбики 1 мл 1% р-р; мазь глазная 1%; плёнки глазные 0,0016
- Входит в состав таблеток «Бекарбон», «Бесалол», «Белалгин», «Солутан»

Блокируя м-холинорецепторы, атропин вызывает:

- спазмолитическое действие – снижается тонус мышц ЖКТ, желчных протоков и желчного пузыря, бронхов, мочевого пузыря;
- расширение зрачка (мидриаз), как следствие блока м-холинорецепторов круговой мышцы радужки;
- повышение внутриглазного давления, как следствие затруднения оттока жидкости из передней камеры глаза (особенно при глаукоме);

- паралич аккомодации, как следствие угнетения м-холинорецепторов ресничной мышцы (m. ciliaris), что приводит к ее расслаблению и натяжению цинковой связки (ресничного пояска) и уменьшению кривизны хрусталика. Глаз устанавливается на дальнюю точку зрения;
- тахикардию, как результат уменьшения холинергических влияний блуждающего нерва на сердце. На этом фоне преобладает тонус адренергической (симпатической) иннервации;
- подавление секреции желез (бронхиальных, носоглоточных, пищеварительных, потовых и слезных желез). Проявляется это сухостью слизистой оболочки полости рта, кожи, изменением тембра голоса. Уменьшение потоотделения может привести к повышению температуры тел

Показания к применению

атропина.

- при спазмах гладкомышечных органов: ЖКТ, желчных протоков, при бронхоспазме;
- при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остром панкреатите для уменьшения секреции желез, для устранения гиперсаливации (при паркинсонизме, отравлении солями тяжелых металлов);
- для премедикации (подавление секреции слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез);

- при атриовентрикулярном блоке вагусного происхождения;
- для диагностических целей в офтальмологии (для исследования сетчатки, при подборе очков) и при лечении ряда заболеваний глаз (иридоциклита и др.);
- при лечении отравлений м-холиномиметическими и антихолинэстеразными средствами.

Побочные эффекты атропина

- сухость полости рта;
- нарушение аккомодации;
- тахикардия;
- повышение внутриглазного давления;
- обстипация;
- нарушение мочеотделения.

Скополамин

- Алкалоид, содержащийся в тех же растениях;
- Действует как атропин, но на ЦНС действует успокаивающе;
- Назначается при вестибулярных расстройствах и как атропин

Платифиллин

- Алкалоид, содержится в крестовнике;
- Блокирует в основном периферические М-холинорецепторы и оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы;
- Расширяет кровеносные сосуды и снижает АД, т.к. у него миотропное спазмолитическое действие;
- **Показания:** спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов, при ЯБЖ и ДПК, БА.
- **Форма выпуска:** порошок, таблетки 0,005; ампулы 1 мл 0,2% р-р.

Ипратропия бромид

- Синоним – атровент;
- Синтетический препарат, обладает бронхорасширяющим действием и снижает секрецию желёз;
- Применяется в основном как бронхолитик;
- *Форма выпуска:* аэрозоль для ингаляций

Пирензепин

- Избирательный синтетический М-холиноблокатор;
- Тормозит секрецию желудочного сока, не вызывает неприятной сухости во рту
- Применяют при лечении ЯБЖ и ДПК;

ИНТОКСИКАЦИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРАМИ

- Смертельная доза атропина для взрослых – 100 мг, для детей – 10 мг (2-3 ягоды красавки).
- Часто интоксикация возникает при случайном употреблении ягод растений семейства пасленовые или передозировке ЛС

Выраженность психических нарушений при интоксикации М-холиноблокаторами определяет градацию их на интоксикации:

- предклиническую (субпсихотическую),
- легкую,
- среднюю,
- тяжелую
- и сверхтяжелую (коматозную)

В клинике отравления различают 2 стадии.

1. Стадия возбуждения:

- со стороны ЦНС: галлюцинации, бред («белены объелся»),
- психомоторное возбуждение, судороги
- прекращение секреторной деятельности желез: сухость кожи, сухость во рту, глотке и гортани, сопровождающаяся афонией (отсутствие голоса), воспаление полости рта, нарушение жевания и глотания
- максимальное расширение зрачков, светобоязнь, паралич аккомодации
- атония ЖКТ, задержка дефекации
- атония мочевого пузыря, задержка мочеиспускания
- сильная тахикардия и аритмия («скачущий пульс»)
- повышение температуры тела, гиперемия кожи

2. Стадия угнетения:

- со стороны ЦНС: амнезия, кома, отсутствие рефлексов, паралич дыхательного центра на фоне симптомов блокады периферических М-холинорецепторов.
- У детей отравление нередко начинается со стадии угнетения ЦНС!!!

Помощь при отравлении атропином.

- Введение функционального антагониста - антихолинэстеразные средства обратимого действия : прозерин
- Удаление невсосавшегося атропина из ЖКТ (промывание желудка, танин, активированный уголь, солевые слабительные);
- ускорение выведения из организма (форсированный диурез, гемосорбция);

Помощь при отравлении атропином.

- при возбуждении – сибазон (диазепам);
- при чрезмерной тахикардии –
β-адреноблокаторы;
- снижение температуры тела достигается
наружным охлаждением;
- вследствие фотофобии больных целесообразно
помещать в затемненное помещение

H-холиноблокаторы

- 1. ганглиоблокаторы
- 2. блокаторы нервно-мышечных синапсов
- 3. некоторые центральные холиноблокаторы

Ганглиоблокаторы (блокаторы Н -холинорецепторов)

Это ЛС, препятствующие действию АХ на н -холинорецепторы :

1. вегетативных ганглиев (симпатических и парасимпатических)
2. мозгового слоя надпочечников
3. каротидных клубочков .

Ганглиоблокаторы вызывают «фармакологическую денервацию» - неизбежную блокаду симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Классификация ганглиоблокаторов

По химическому строению:

- четвертичные амины:

Бензогексоний

Пентамин

Гигроний

Камфоний

Арфонад

Имехин

Кватерон .

- третичные амины:

Пахикарпина гидроидид

Пирилен

Темехин

Классификация ганглиоблокаторов

По продолжительности действия:

короткого типа действия

- гигроний
- арфонад
- имихин

средней продолжительности действия

- бензогексоний
- пентамин
- пахикарпин

Длительного типа действия

- пирилен
- камфоний

Эффекты ганглиоблокаторов

- 1) нарушение передачи импульсов в парасимпатических ганглиях проявляется угнетением секреции слюнных желез, желез желудка, торможением моторики пищеварительного тракта. В этой связи ганглиоблокаторы используются при очень тяжелых формах язвенной болезни;
- 2) в результате угнетения симпатических ганглиев расширяются кровеносные сосуды (артериальные и венозные), снижается артериальное и венозное давление. Расширение сосудов ведет к улучшению кровообращения в соответствующих областях, регионах, тканях. Отсюда следует группа показаний.

Показания к применению ганглиоблокаторов:

- 1) при спазмах периферических сосудов (например, при облитерирующем эндартериите);
- 2) при язвенной болезни;
- 3) при самых тяжелых формах гипертонической болезни (гиперт. криз);
- 4) в реанимации - при остром отеке легких, мозга;
- 5) для управляемой гипотензии (гипотонии). Это необходимо при выполнении операций на сердце, на крупных сосудах, на щитовидной железе, при мастэктомии (операция на молочной железе). С этой целью используют ганглиоблокаторы кратковременного действия (арфонад, гигроний), эффект которых длится 10-15 минут. Кроме того, эти препараты применяют при острой гипертонической энцефалопатии, расслаивающейся аневризме аорты, ретинопатии

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ.

- частое развитие ортостатического коллапса, то есть когда при принятии вертикального положения у больного резко снижается АД (обморок, коллапс).

Для предупреждения развития этого состояния больному после приема ганглиоблокаторов рекомендуется находиться 2 часа в постели.

- Нередко при приеме ганглиоблокаторов отмечается запор (обстипация), может быть мидриаз, задержка мочи, дизартрия, дисфагия и другое. Кроме того, к ганглиоблокаторам быстро развивается толерантность.

МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ГАНГЛИОБЛОКАТОРАМИ.

Дать кислород, перевести на искусственное дыхание, ввести аналептики, АХЭ средства, прозерин (антагонисты ганглиоблокаторов).

Поднимать АД (адреномиметики) и с этих позиций чуть лучшим выглядит препарат эфедрин.

Миорелаксанты (КУРАРЕПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА)

- Миорелаксанты, избирательно воздействуя на Н-холинорецепторы нервно-мышечных синапсов, вызывают обратимый паралич скелетной мускулатуры. Препараты этой группы используют в анестезиологии.
- Миорелаксанты вливают в вену.
- По механизму действия миорелаксанты разделяют на две группы — антидеполяризующие, деполяризующие, смешанные.

Классификация

Миорелаксантов

Антидеполяризующие миорелаксанты

- ТУБОКУРАРИН-ХЛОРИД (ТУБАРИН)
- ПАНКУРОНИЯ БРОМИД (МИОНИЭМ, МУСКУРОН, ПАВУЛОН)
- ПИПЕКУРОНИЯ БРОМИД (АПЕРОМИД, АРДУАН)
- АТРАКУРИЯ БЕСИЛАТ (ТРАКРИУМ)
- ЦИСАТРАКУРИЯ БЕСИЛАТ (НИМБЕКС)
- ВЕКУРОНИЯ БРОМИД (НОРКУРОН)
- РОКУРОНИЯ БРОМИД (ЗЕМУРОН)
- ИЗОЦИУРОНИЯ БРОМИД
- МИВАКУРИЯ ХЛОРИД (МИВАКРОН)

Деполяризующие миорелаксанты

:

- ДИТИЛИН
(ЛИСТЕНОН, МИОРЕЛАКСИН)

Смешанного типа действия:

- ДИОКСОНИЙ

- Механизм действия антидеполяризующих миорелаксантов — конкурентный антагонизм с ацетилхолином в отношении Н-холинорецепторов скелетной мускулатуры. Миорелаксанты блокируют анионный центр рецепторов, а также образуют вандерваальсовы связи с участками рецептора, окружающими анионный центр. Блокада Н-холинорецепторов, стабилизируя потенциал покоя в концевой пластинке, вызывает вялый паралич скелетных мышц. В больших концентрациях миорелаксанты прямо нарушают проводимость открытых натриевых каналов скелетных мышц.

- При введении антидеполяризующих миорелаксантов скелетные мышцы парализуются в определенной последовательности. Сначала расслабляются наружные мышцы глаз, среднего уха, пальцев рук и ног, затем — мышцы лица, шеи, конечностей, туловища, межреберные мышцы, в последнюю очередь — диафрагма. Восстановление тонуса скелетных мышц происходит в обратном порядке.

ПРИМЕНЕНИЕ МИОРЕЛАКСАНТОВ

1. Расслабление мышц гортани и глотки для облегчения интубации при ингаляционном наркозе и искусственной вентиляции легких (применяют миорелаксант короткого действия — дитилин).
2. Вправление вывихов, репозиция обломков костей при переломах (вводят дитилин в дозе, не вызывающей паралича дыхательной мускулатуры).
3. Операции на органах брюшной и грудной полостей под наркозом с искусственной вентиляцией легких (глубину наркоза ограничивают уровнем, когда происходит выключение сознания и рефлексов).
4. Столбняк, тяжелые судорожные припадки, электросудорожная терапия.
5. Спастичность при болезни Паркинсона, энцефалите, арахноидите и других нарушениях функций пирамидной и экстрапирамидной систем (назначают внутрь мелликтин совместно с транквилизаторами или баклофеном).

- Для характеристики безопасности миорелаксантов введено понятие «широта миопаралитического действия». Это диапазон доз от минимальной (возникает поникновение головы) до максимальной (развивается паралич дыхательных мышц). Для тубокурарина-хлорида широта миопаралитического действия составляет 1:1,7, для дитилина — 1:1000. Таким образом, дитилин можно вводить в малых дозах без искусственной вентиляции легких, например, при вправлении вывихов или репозиции обломков костей.

- Злокачественная гипертермия - это осложнение развивается при введении дитилина на фоне наркоза у людей с генетической аутосомно-доминантной патологией скелетных мышц.

- Частота злокачественной гипертермии у детей — 1 случай на 15000 наблюдений, у взрослых — 1 на 100000.

- Патогенез злокачественной гипертермии обусловлен нарушением депонирования Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме скелетных мышц и массивным освобождением этих ионов. Ионы кальция, стимулируя биоэнергетику, повышают выделение тепла, продукцию лактата и углекислоты. Клинические симптомы злокачественной гипертермии следующие:
 - · гипертермия (рост температуры тела на $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ каждые 15 мин);
 - · ригидность скелетных мышц вместо миорелаксации;
 - · тахикардия (140 — 160 сокращений сердца в минуту), аритмия;
 - · частое дыхание;
 - · метаболический и дыхательный ацидоз;
 - · цианоз;
 - · гиперкалиемия;
 - · сердечная, почечная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

- Для неотложной помощи вливают в вену ДАНТРОЛЕН, препятствующий освобождению ионов кальция в скелетных мышцах.
- Необходимо также проводить гипервентиляцию
- 100%-м кислородом, купировать аритмию (лидокаин), ликвидировать ацидоз (натрия гидрокарбонат), гиперкалиемию (в вену 20 — 40 ЕД инсулина в 40 — 60мл 40% раствора глюкозы), увеличивать диурез (маннит, фуросемид).
- Для охлаждения больного используют пузыри со льдом, лаваж желудка, мочевого пузыря и даже перитонеального пространства (если вскрыта брюшная полость) ледяным физиологическим раствором, вводят в вену несколько литров охлажденного физиологического раствора (4°C). Охлаждение прекращают при температуре тела 38 °C.