

# 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

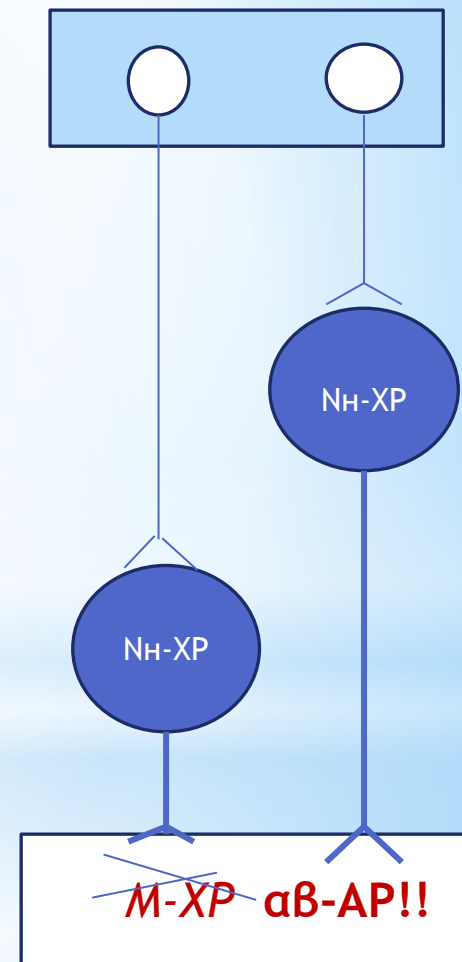
**“БЛОКАТОРЫ ВСЕГДА СИЛЬНЕЕ МИМЕТИКОВ”** - конкурентный антагонизм носит односторонний характер, так как физико-химическое сродство холиноблокаторов к рецепторам в сотни и тысячи раз выше, чем аффинитет экзогенных холиномиметиков (ксенобиотиков).

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) <b>НЕЭФФЕКТИВНЫ</b> 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)

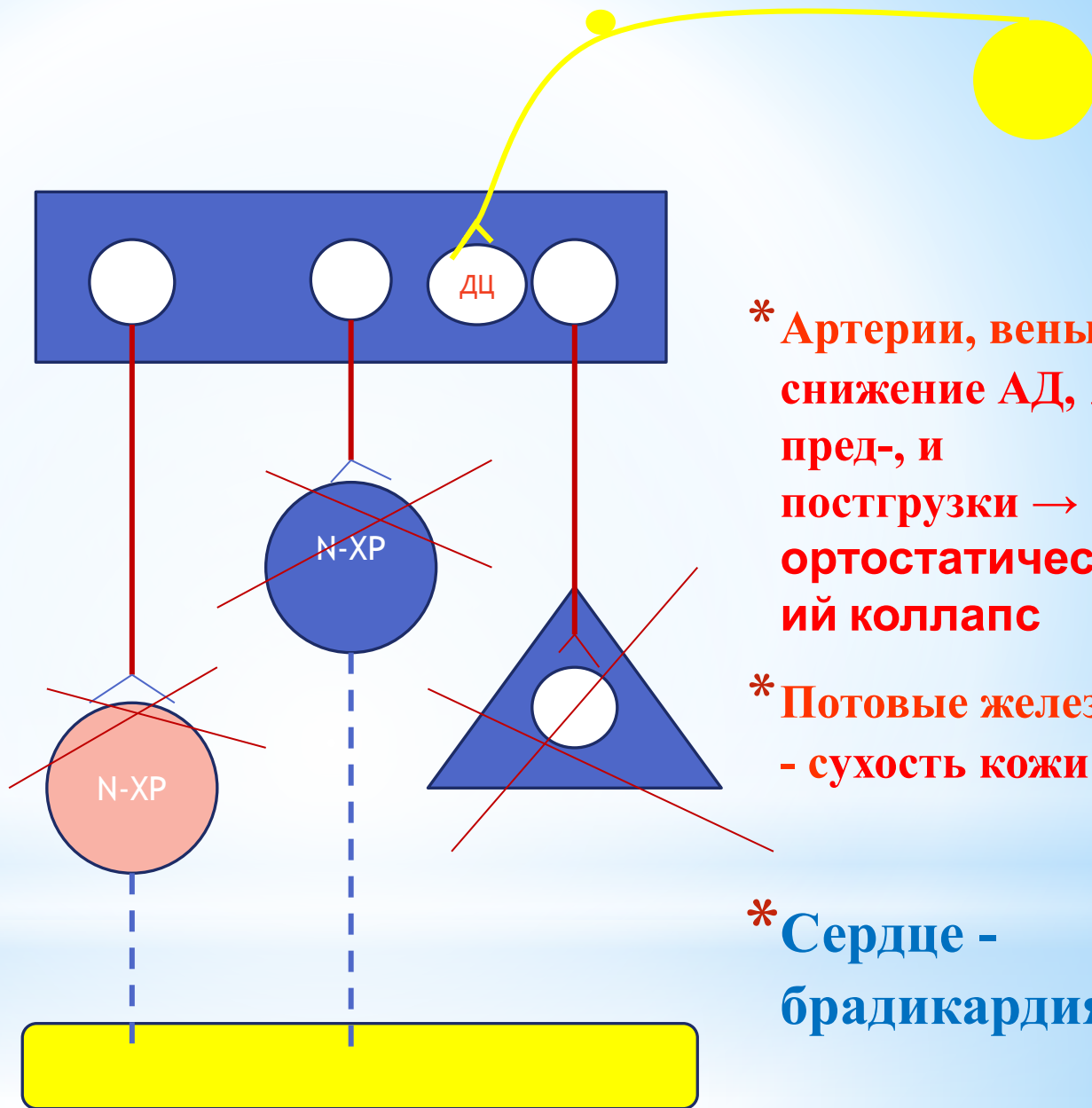
## 2. Ганглиоблокаторы (блокаторы $N_H$ -холинорецепторов)

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

## Депполяризующие («лептокураре»), Суксаметоний

Механизм блока: 2-х фазное действие:

- 1- фасцикуляция мышц,
- 2 – вялый паралич - **стойкая депполяризация 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 (гиперСа<sup>2+</sup>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;**

## Антидеполяризующие миорелаксанты

Механизм блока: конкуренция с медиатором;

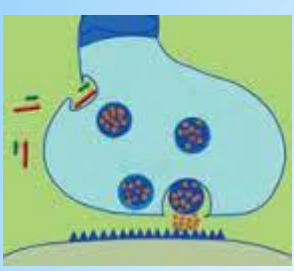
Блок усиливается с углублением наркоза;

↓ 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

