

# Частная фармакология

Раздел фармакологии, изучающий конкретные ЛС, их фармакокинетику, фармакодинамику, основные эффекты, области применения, побочные эффекты, противопоказания, совместимость с другими ЛС

cocaine

# Классификация ЛС

**I уровень – разряд:** ЛС, действующие на определенную физиологическую систему

1. ЛС, регулирующие функции ЦНС

2. ЛС, действующие в области окончания афферентных (чувствительных) нервов

3. ЛС, действующие в области окончания эфферентных (двигательных) нервов

4. ЛС, регулирующие функции сердечно-сосудистой системы

5. ЛС, влияющие на выделительную систему

6. ЛС, влияющие на функции ЖКТ и пищеварительных желез

7. ЛС, регулирующие свертывающую и противосвертывающую системы крови

8. ЛС, влияющие на эритропоэз и лейкопоэз

9. ЛС, влияющие на иммунную систему

10. Плазмазамещающие растворы и кровезаменители

11. ЛС, влияющие на гладкую мускулатуру матки

12. ЛС, влияющие на гладкие мышцы внутренних органов

13. ЛС, регулирующие неспецифическую резистентность организма (адаптогены)

14. ЛС – аналоги гормонов человека и антигормональные ЛС

15. Витамины

16. ЛС для коррекции микроэлементного состава

17. Противоопухолевые ЛС

18. Противомикробные и противопаразитарные ЛС

19. ЛС для лечения экстремальных состояний (медицина катастроф).

**II уровень – класс:** ЛС, объединенные видом действия на физиологическую систему.

**III уровень – фармакологическая группа:** ЛС, объединенные общим механизмом действия, близкими эффектами и применением в медицине.

**IV уровень – химическая группа:** ЛС, объединенные на основе химического строения.

**V уровень - препарат**

# **ЛС, действующие в области окончания эфферентных нервов**

## **Холинергические средства**

**ЛС, действующие в области холинергических синапсов**

**ЛС, влияющие на холинергический медиаторный процесс**

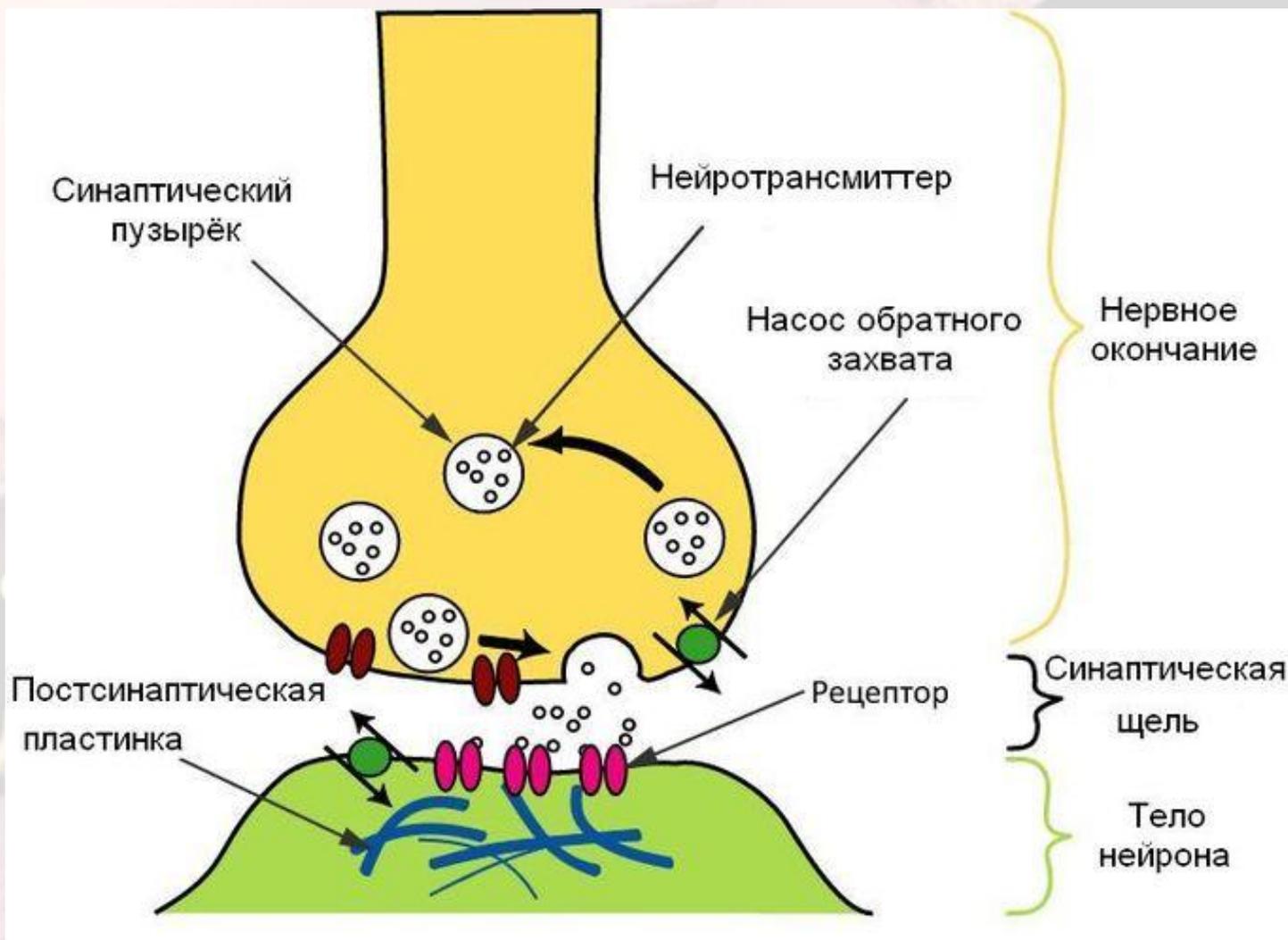
**Синапс** – контакт между нервной и эффекторной клетками.

**Медиатор (нейротрансмиттер)** – химический передатчик нервных импульсов с нейрона на эффекторную клетку (ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, пептиды (ВИП), пурины, ГАМК и др.

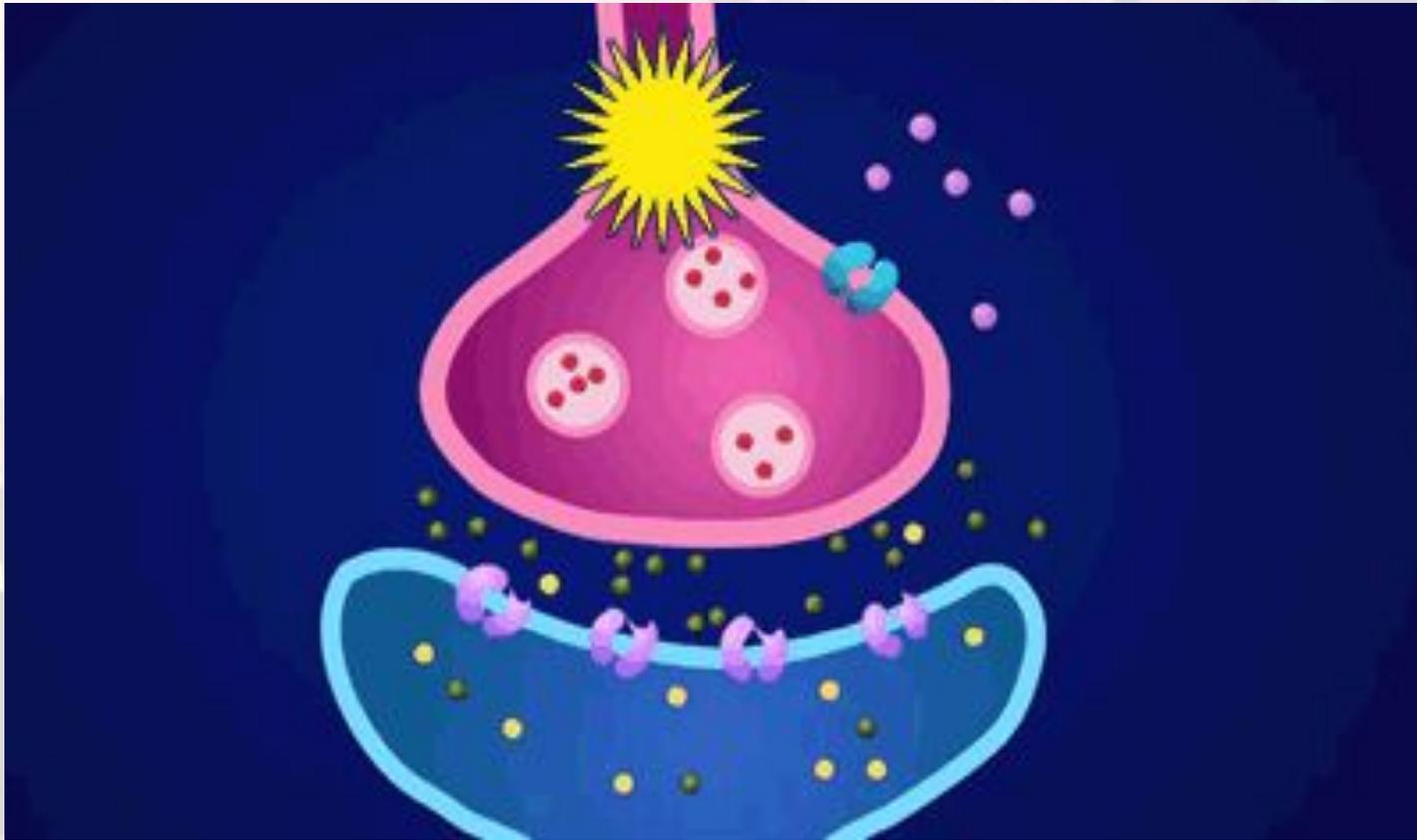
**Медиаторный процесс:** синтез медиатора → транспорт и депонирование медиатора в синаптических везикулах → высвобождение медиатора в синаптическую щель → взаимодействие медиатора с рецепторами → инактивация медиатора.

**Медиаторная специфичность нейронов :** нервные волокна: холинергические, адренергические, дофаминергические, серотонинергические, пептидергические, пуринергические, ГАМКергические и др.

# Синапс и медиаторный процесс



# Синапс и медиаторный процесс



соча

# Нервная система человека



cocaine

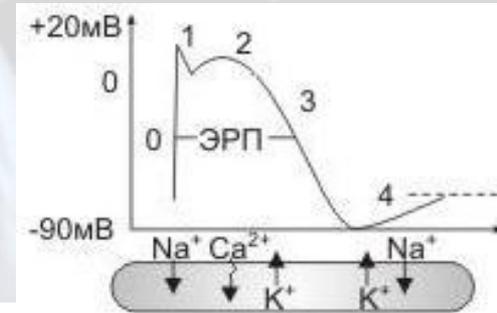
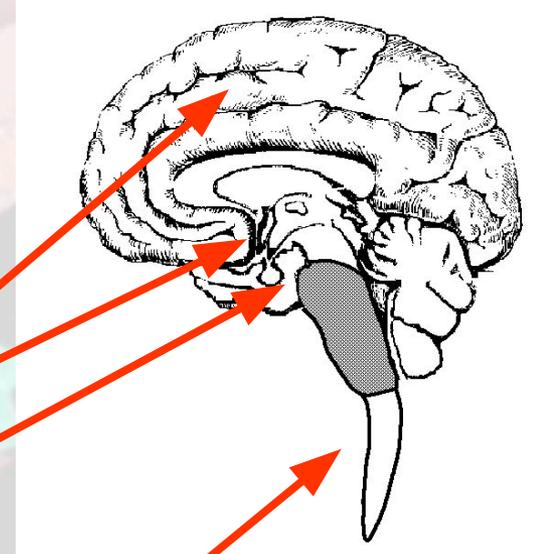
# НЕРВНАЯ СИСТЕМА – система быстрой регуляции (генерация, переключение и проведение нервных импульсов)

## А. Центральная нервная система (ЦНС)

### 1. Головной мозг:

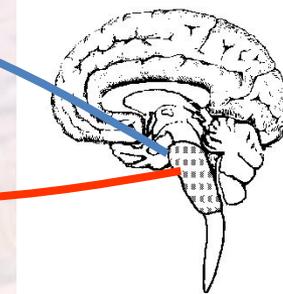
- а. Кора головного мозга
- б. Подкорковые центры
- в. Продолговатый мозг

### 2. Спинной мозг



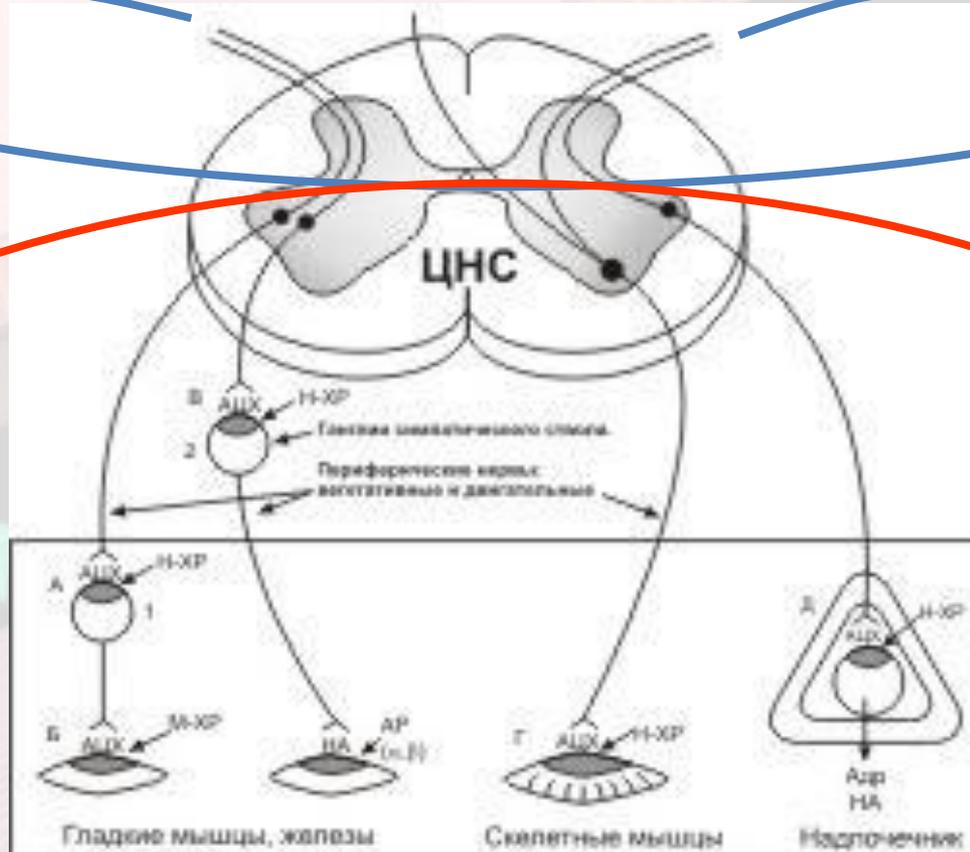
## Б. Периферическая нервная система

- 1. Афферентная
- 2. Эфферентная



# Периферическая нервная система

Афферентная (чувствительная) часть



cocaine

Эфферентная (исполнительная) часть

# Эфферентная иннервация

1. Соматические нервы (1 мотонейрон → скелетные мышцы)

2. Вегетативная система (1-й нейрон → вегетативный ганглий: 2-й нейрон → гладкие мышцы, железы)

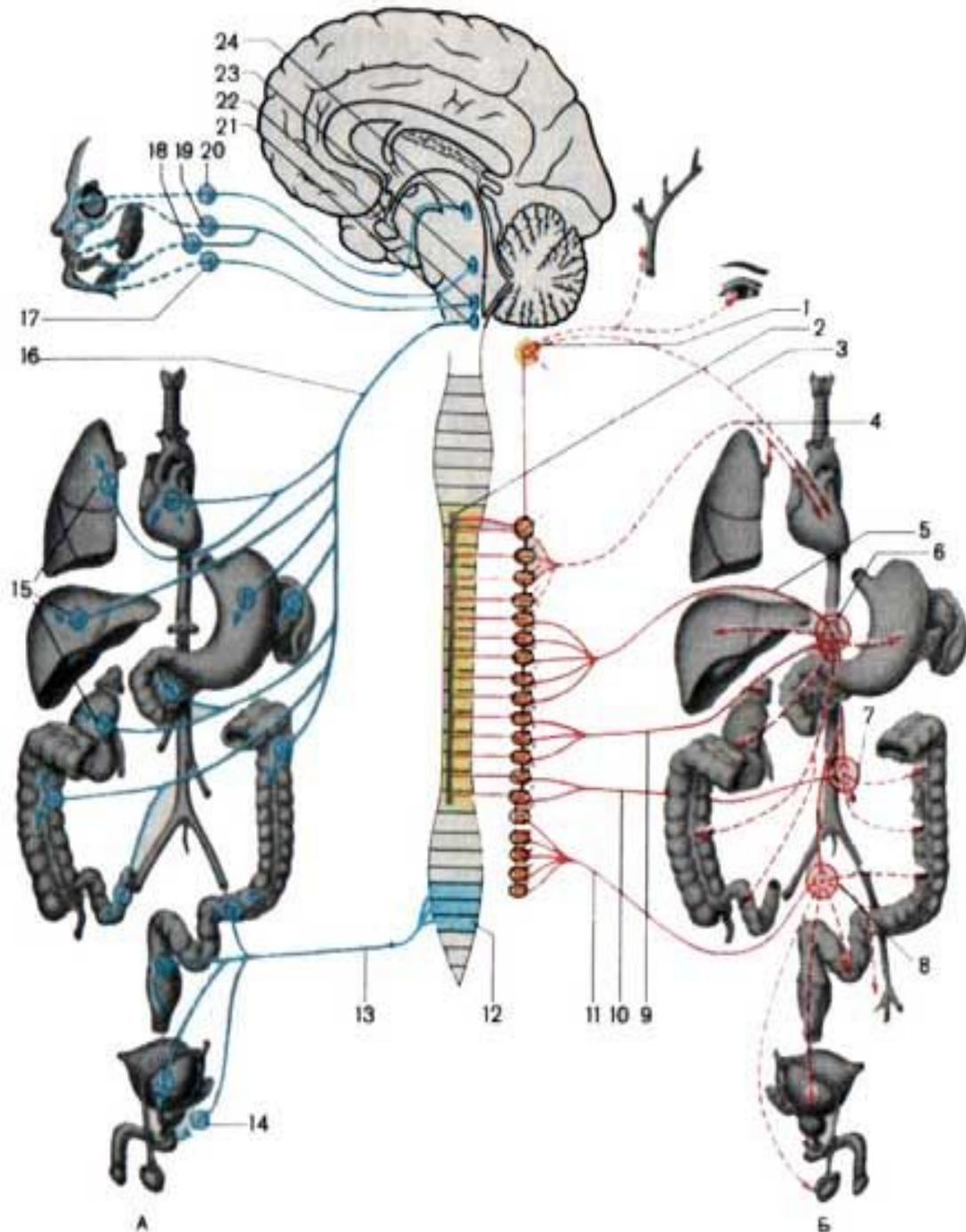
**Симпатическая система: центральные и периферические отделы**

**Парасимпатическая система: центральные и периферические отделы**



**Слева** – схема парасимпатической нервной системы

**Справа** – схема симпатической нервной системы



cocaine



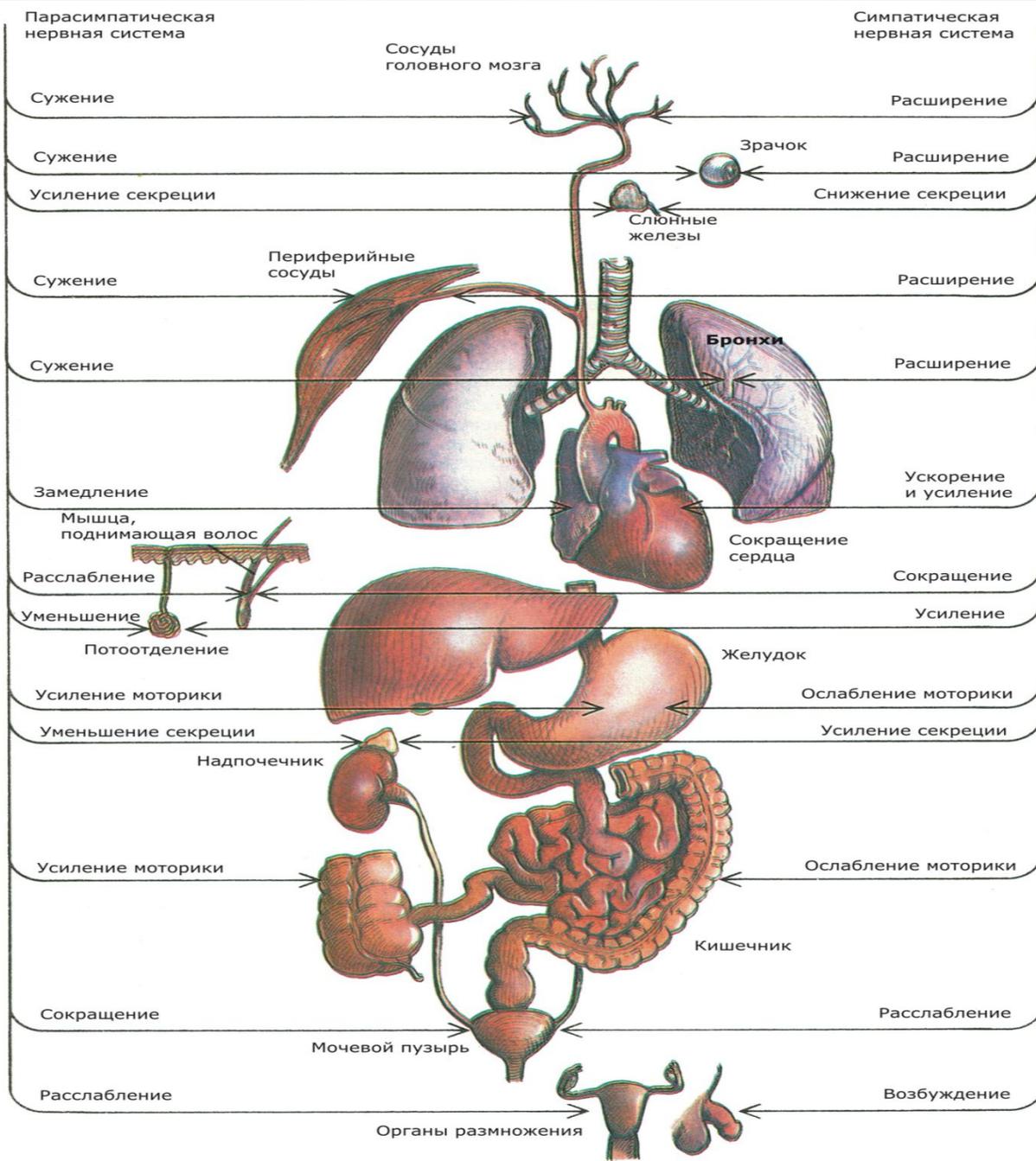
# Медиаторная специфичность нейронов вегетативной нервной системы

Преганглионарные нервные волокна парасимпатической нервной системы являются холинергическими

Постганглионарные нервные волокна парасимпатической нервной системы являются холинергическими

Преганглионарные нервные волокна симпатической нервной системы являются холинергическими

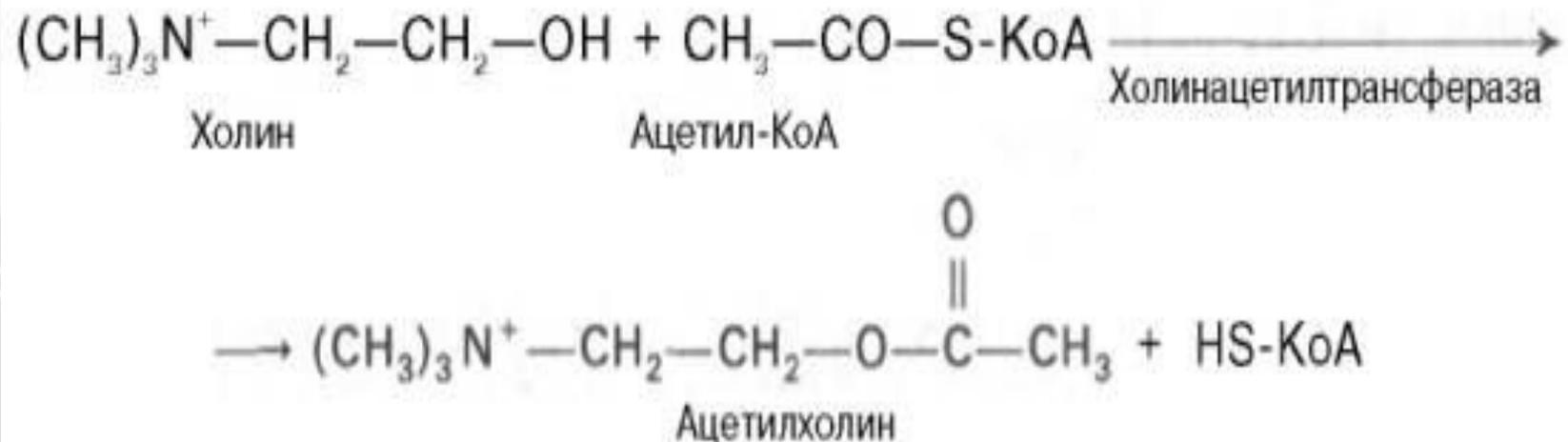
Постганглионарные нервные волокна симпатической нервной системы являются адренергическими



cocaine

## Этапы холинергического процесса

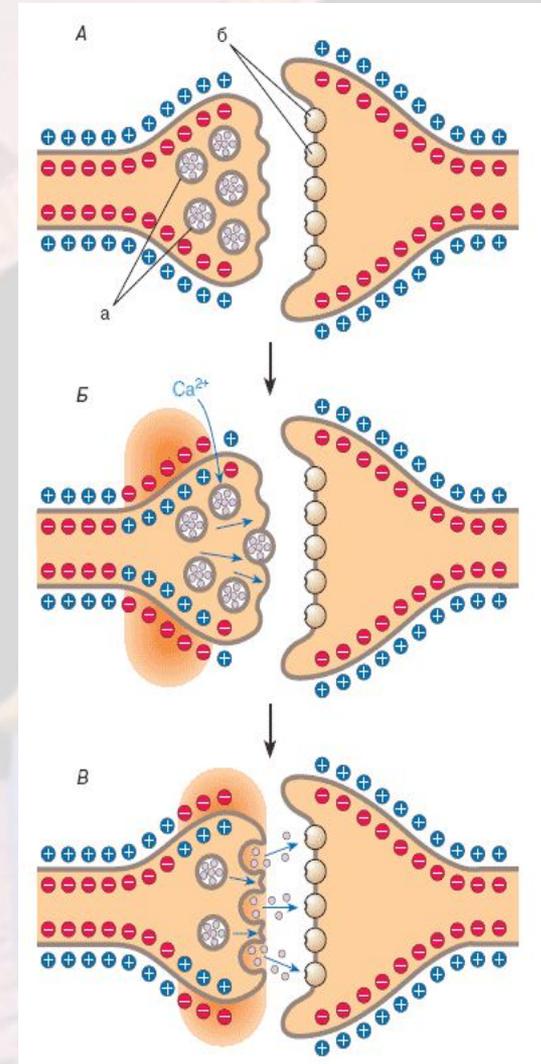
1-й этап. Синтез ацетилхолина (сложный эфир уксусной кислоты холина) в нейроне из холина и активной формы ацетата ацетилкоэнзима А при участии холинацетилтрансферазы (ХАТ) (холинацетилазы)



**2-й этап. Транспорт и депонирование АХ в синаптических пузырьках (А).**

**3-й этап. Высвобождение АХ в синаптическую щель (импульс → деполяризация мембраны нейрона → открытие потенциалзависимых кальциевых каналов → повышение уровня  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме → слияние мембраны везикулы с пресинаптической мембраной → экзоцитоз АХ.**

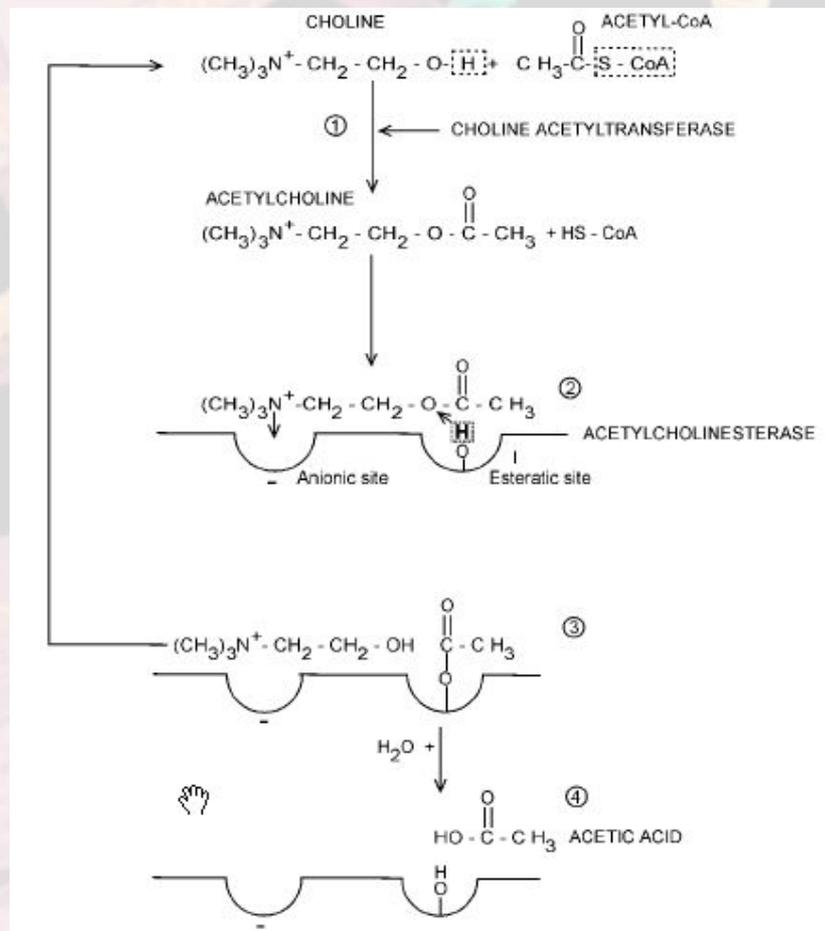
**4-й этап. Взаимодействие АХ с холинорецепторами.**



## 5-й этап: разрушение АХ.

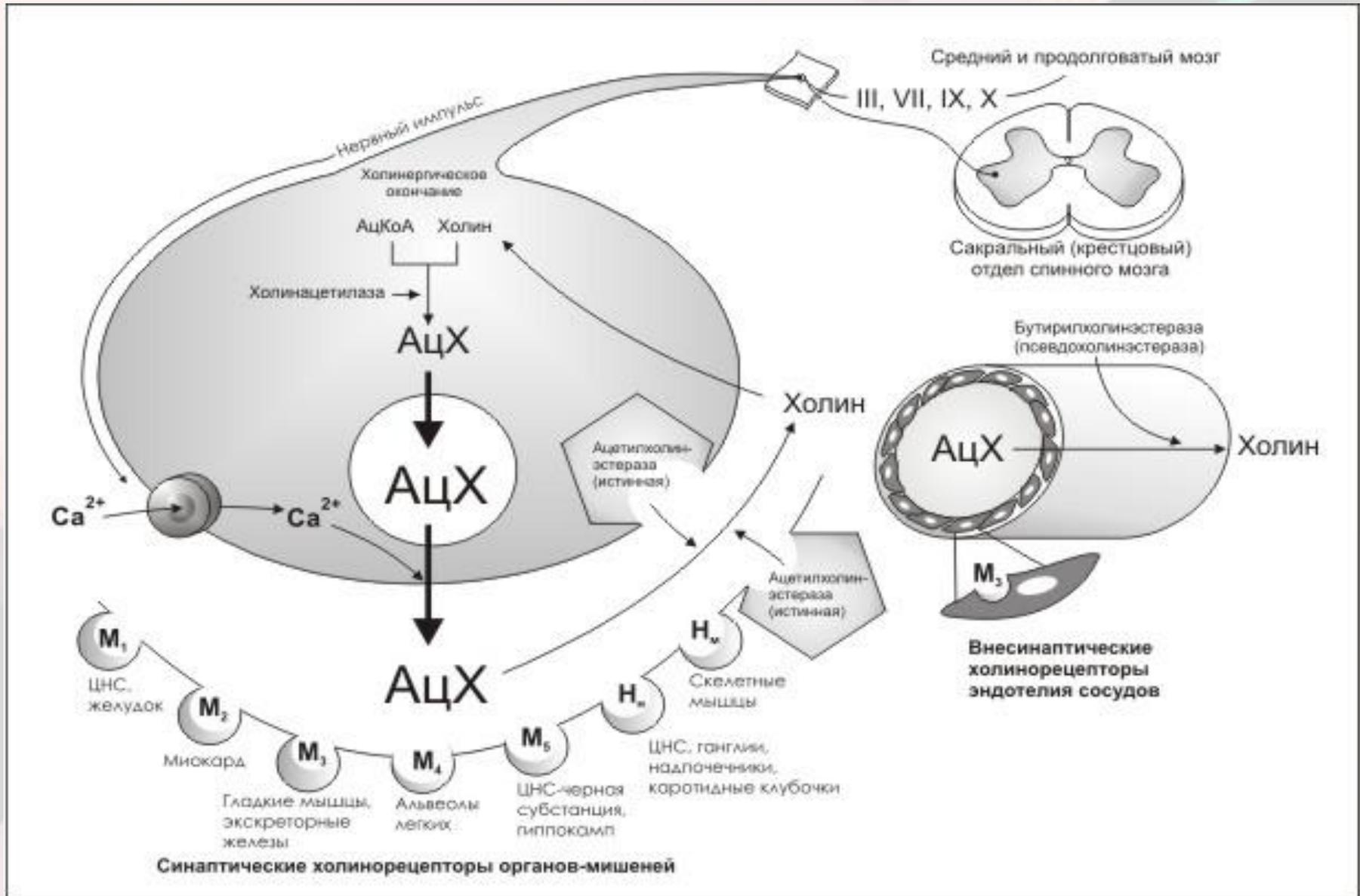
Гидролиз АХ ферментом ацетилхолинэстеразой с образованием холина и уксусной кислоты (истинная холинэстераза). Холин поступает в пресинаптическое окончание и вновь идет на синтез АХ. В плазме крови и в ряде органах присутствует псевдохолинэстераза (ложная, бутирилхолинэстераза), может гидролизовать АХ

**2 центра АХЭ: анионный и эстеразный.** Четвертичный атом  $N^+$  -связывается с анионным центром, атом С карбонильной группы – с эстеразным центром → гидролиз АХ с образованием холина и ацетилированного фермента (связь ковалентная) → отщепление ацетильной группы → восстановление активности АХЭ.



# Виды холинорецепторов:

постсинаптические, пресинаптические, внесинаптические.



## Типы холинорецепторов:

М (мускариночувствительные)

Н (никотиночувствительные)

## Локализация холинорецепторов:

### М-холинорецепторы:

ЦНС; эффекторные клетки, где оканчиваются постганглионарные волокна парасимпатической системы.

### Подтипы М-холинорецепторов:

$M_1$  (ЦНС, энтерохромаффинные клетки желудка (гистамин))

$M_2$  (сердце)

$M_3$  (гладкие мышцы внутренних органов, экзокринные железы)

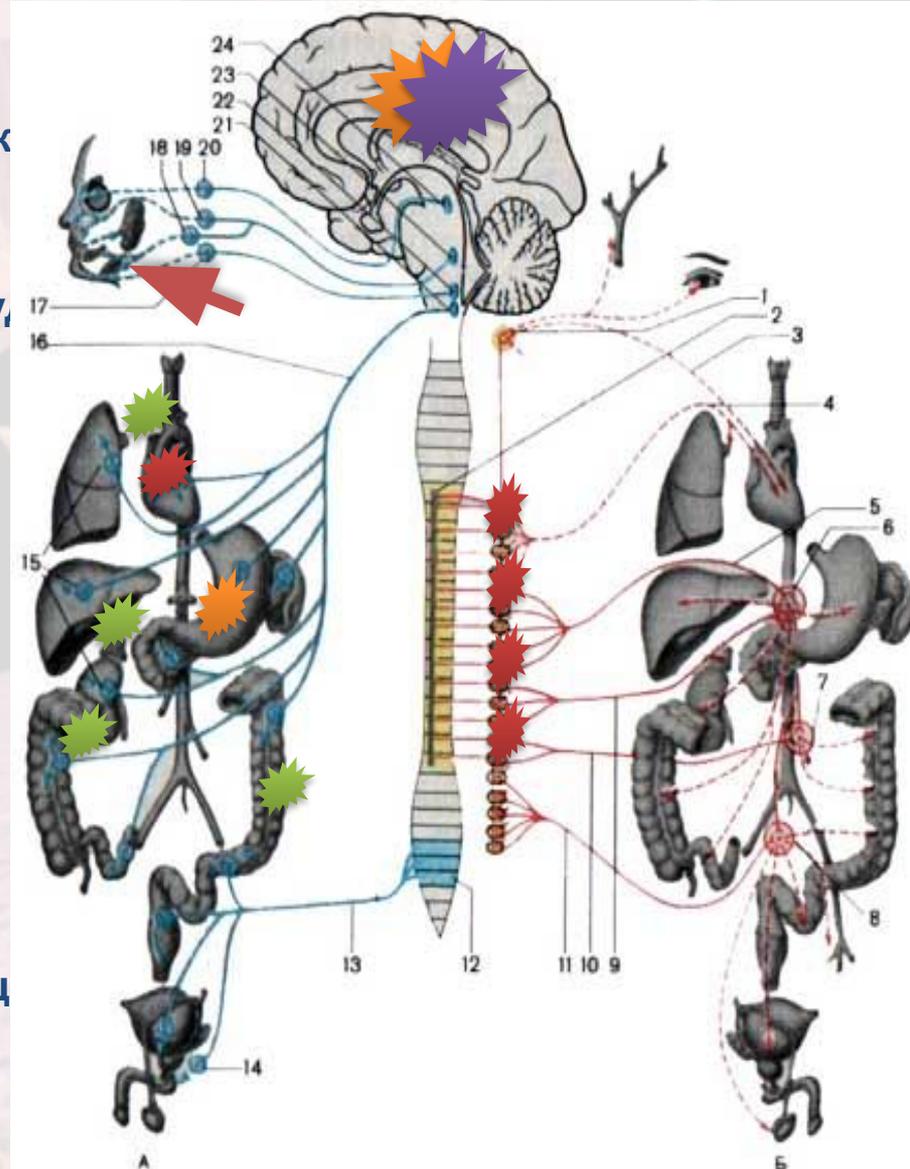
$M_4$ ,  $M_5$

### Н-холинорецепторы:

ЦНС, вегетативные ганглии, хромоаффинные клетки надпочечников, клетки каротидного клубочка, потовые железы, соматические (поперечно-полосатые) мышцы

### Подтипы Н-холинорецепторов:

$N_N$  (нейрональный),  $N_M$  (мышечный)



# Эффекты стимуляции М-холинорецепторов

**М-холинорецепторы** – мембранные белки, сопряженные с G-белками, далее с ферментами или ионными каналами.

**M<sub>1</sub>-рецептор – G<sub>q</sub>-белок** → повышение уровня Ca<sup>2+</sup> в энтерохромаффинных клетках слизистой желудка → увеличение секреции гистамина → стимуляция секреции HCl париетальными клетками.

**M<sub>2</sub>-рецептор – G<sub>i</sub>-белок** → ингибирование аденилатциклазы → ↓цАМФ → ↓ активности цАМФ-зависимых протеинкиназ → ↓ фосфорилирования белков → подавление фосфорилирования кальциевых каналов → уменьшение поступления Ca<sup>2+</sup>, в клетки → снижение автоматизма синоатриального узла → уменьшение частоты сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект) + угнетение атриовентрикулярной проводимости.

**M<sub>2</sub>-рецептор – G<sub>i</sub>-белок** → активация калиевых каналов → усиление выхода K<sup>+</sup> из клетки → гиперполяризация мембраны → снижение сократительной активности предсердий.

**M<sub>2</sub>-рецепторы**, локализованные на пресинаптических мембранах окончаний постганглионарных парасимпатических нервных волокон → уменьшение высвобождения АХ в синаптическую щель.  
**Внесинаптические M<sub>2</sub>-холинорецепторы эндотелия сосудов** (стимуляция) → высвобождение эндотелиального релаксирующего фактора (NO) → расслабление гладких мышц сосудов → снижение АД.

**M<sub>3</sub>-рецептор – G<sub>q</sub>-белок** → активация фосфолипазы C → синтез инозитол-1,4,5-трифосфата → высвобождение Ca<sup>2+</sup> из внутриклеточных депо → повышение уровня свободного Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме → повышение тонуса гладких мышц внутренних органов (bronхов, желудка, кишечника, желчевыводящих протоков, мочевыводящих путей, матки) + увеличение секреции экзокринных желез (бронхиальные, желудочные, кишечные, слезные, слюнные, потовые); + сокращение циркулярной мышцы радужной оболочки → миоз, снижение внутриглазного давления;

+ сокращение цилиарной мышцы глаза → спазм аккомодации (установка на ближнюю

## Эффекты стимуляции Н-холинорецепторов

**Н-холинорецептор** – трансмембранный гликопротеид (“прошивает” всю толщу мембраны, выступая над ней и частично углубляясь внутрь клетки. Субъединицы н-холинорецептора образуют канал-ионофор диаметром  $6,5 \text{ \AA}$ , проницаемый для  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^+$ .

Взаимодействие ацетилхолина с н-холинорецептором → образование комплекса АХ-Р → открытие канала → вход  $\text{Na}^+$  в клетку → деполяризация постсинаптической мембраны → возбуждение эффекторной клетки. (Один нервный импульс → открытие 8 тыс. каналов. Время существования комплекса АХ-Р составляет 0,1мс, затем АХ диссоциирует с рецептора и гидролизуетея АХЭ . Несмотря на отсутствие медиатора, канал остается открытым и функционирует 1 мс.

**$\text{H}_n$**  (нейрональный тип) :

**$\text{H}_n$ -холинорецепторы вегетативных ганглиев** (симптических и парасимпатических) → возбуждение постганглионарных нейронов;

**$\text{H}_n$ -холинорецепторы мозгового вещества надпочечников** → усиление секреции адреналина и норадреналина;

**$\text{H}_n$ -холинорецепторы каротидных клубочков** → рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров в продолговатом мозгу.

**$\text{H}_m$**  (мышечный тип):

**$\text{H}_m$ -холинорецепторы скелетных мышц** → сокращение мышц

# Эффекты стимуляции холинорецепторов

1. Сужение зрачков (миоз) - сокращение круговой мышцы радужки глаза;
2. Спазм аккомодации (зрение устанавливается на ближнюю точку видения) - сокращение цилиарной (ресничной) мышцы глаза;
3. Уменьшение частоты сокращений сердца;
4. Повышение тонуса бронхов;
5. Повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, мочевого пузыря, миометрия;
6. Увеличение секреции слезных, бронхиальных и пищеварительных желёз (слюнных желёз, желёз ЖКТ).

# Способы лекарственной регуляции холинергического процесса

1. Ингибирование транспорта и депонирования АХ в синаптических везикулах – **экспериментальная фармакология**;
2. Стимуляция высвобождения АХ в синаптическую щель – **экспериментальная фармакология**;
3. Ингибирование обратного захвата холина – **экспериментальная фармакология**;
4. Ингибирование высвобождения АХ в синаптическую щель (бактериальные токсины: *ботулинический токсин (Clostridium botulinum)*, столбнячный токсин, дифтерийный токсин);
5. Возбуждение холинорецепторов – холиномиметики (избирательные, неизбирательные);
6. Блокирование холинорецепторов – холиноблокаторы (холинолитики) (избирательные, неизбирательные);
7. Ингибирование ацетилхолинэстеразы – антихолинэстеразные средства (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, холиносенсибилизаторы);
8. Восстановление ацетилхолинэстеразы – реактиваторы ацетилхолинэстеразы.



# M-, N-холиномиметики

**Ацетилхолин-хлорид (Acetylcholini chloridum):** амп. 0,2 г – 5 мл

в/в → быстрый, сильный и короткий эффект (несколько минут, разрушается АХЭ и холинэстеразами крови, плохо проникает через ГЭБ – четвертичный атом азота).

Эффекты возбуждения M-ХР: брадикардия, расширение сосудов, снижение АД, сокращение

гладких мышц бронхов, желчевыводящих и мочевыводящих путей, матки, усиление секреции

экзокринных желез.

Эффекты возбуждения N-ХР (проявляются на фоне блокады M-ХР):

тахикардия, сужение сосудов, повышение АД.

**Применение:** местно в офтальмологии (операции на глазу) для сужения зрачка.

п/к, в/м (редко) как сосудорасширяющее ЛС при спазмах периферических сосудов, эндартериите, перемежающейся хромоте, спазмах артерий сетчатки. **В/в**

**недопустимо (↓АД!).**

**НЭ:** падение АД → коллапс, брадикардия → нарушения ритма сердца, блокады, профузный

пот, усиленная перистальтика, спазмы гладкомышечных органов, диарея, миоз.

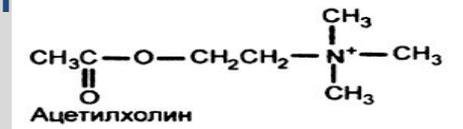
**ПП:** бронхиальная астма, стенокардия, эпилепсия, гиперкинезы.

**Карбахол (карбахолин, Carbacholinum):** пор. → 0,5-1% растворы.

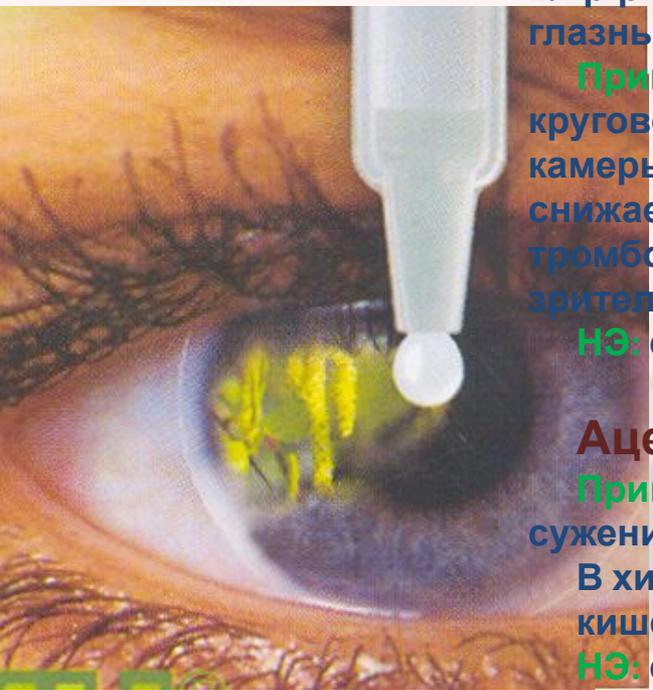
Не гидролизуется АХЭ → в/в или внутрь действует в течение 1-1,5 ч.

Готовые глазные капли (0,75%, 1,5%, 2,25%, 3%) для сужения зрачка при операциях на глазу,

для лечения глаукомы.



# M-холиномиметики



**Тилокарпин** - алкалоид Ю.А. растения *Pilocarpus pinnatifolius*.

**Carbini hydrochloridum**: пор., фл. 1%, 2% - 5 мл, 10 мл, 1-2% мази, 1% и 2% растворы с метилцеллюлозой или натрий-карбоксиметилцеллюлозой, глазные пленки (2,7 мг). Получают синтетическим путем. Токсичен.

**Применение**: только местно – для сужения зрачка: сокращение круговой мышцы радужной оболочки → открываются углы передней камеры глаза → увеличивается отток внутриглазной жидкости → снижается внутриглазное давление. Лечение глаукомы. Лечение тромбоза (непроходимости) центральной вены сетчатки, атрофии зрительного нерва. После атропинизации (офтальмоскопии).

**НЭ**: спазм аккомодации, нарушение зрения.

**Ацеклидин (Aceclidinum)**: амп. 0,2% - 1 мл, мазь 3%, 5% -20 г

**Применение**: местно в офтальмологии (операции на глазу) для сужения зрачка; лечение глаукомы (мазь).

В хирургии – п/к (1-2 мл) для устранения послеоперационной атонии кишечника и мочевого пузыря.

**НЭ**: спазмы, диарея, слюнотечение, потливость.

**П**: бронхиальная астма, стенокардия, эпилепсия, гиперкинезы (произвольные сокращения мышц конечностей).

**Бетанехол (Bethanechol, миотонин)**: табл. 0,025

**Применение**: внутрь и п/э для профилактики и лечения послеоперационной атонии кишечника и мочевого пузыря.



# Н-холиномиметки

Эффекты никотина: возбуждение симпатических и парасимпатических ганглиев –  
а) активация надпочечников; ↑АД, тахикардия, одышка; большие дозы → угнетение дыхания.

б) увеличение секреции желез, саливация, брадикардия.

Токсикологическое значение, табакокурение: постоянная стимуляция Н-ХР → расстройства ССС, пищеварительной, дыхательной и др.

Цититон (Cytitonum) – 0,15% р-р цитизина – алк. семян ракитника (*Cytisus laburnum*) и термопсиса

(*Thermopsis lanceolata*): амп. 1 мл.

Лобелин (*Lobelinii hydrochloridum*) – алк. *Lobelia inflata*. Амп., шприц-тюбик 1% - 1 мл.

ФД: стимуляция Н-ХР → возбуждение дыхательного центра.

Применение: рефлекторная остановка дыхания (операции, травмы, отравление СО).

«Tabex»: табл. 1,5 мг цитизина

«Lobesilum»: табл. 2 мг лобелина

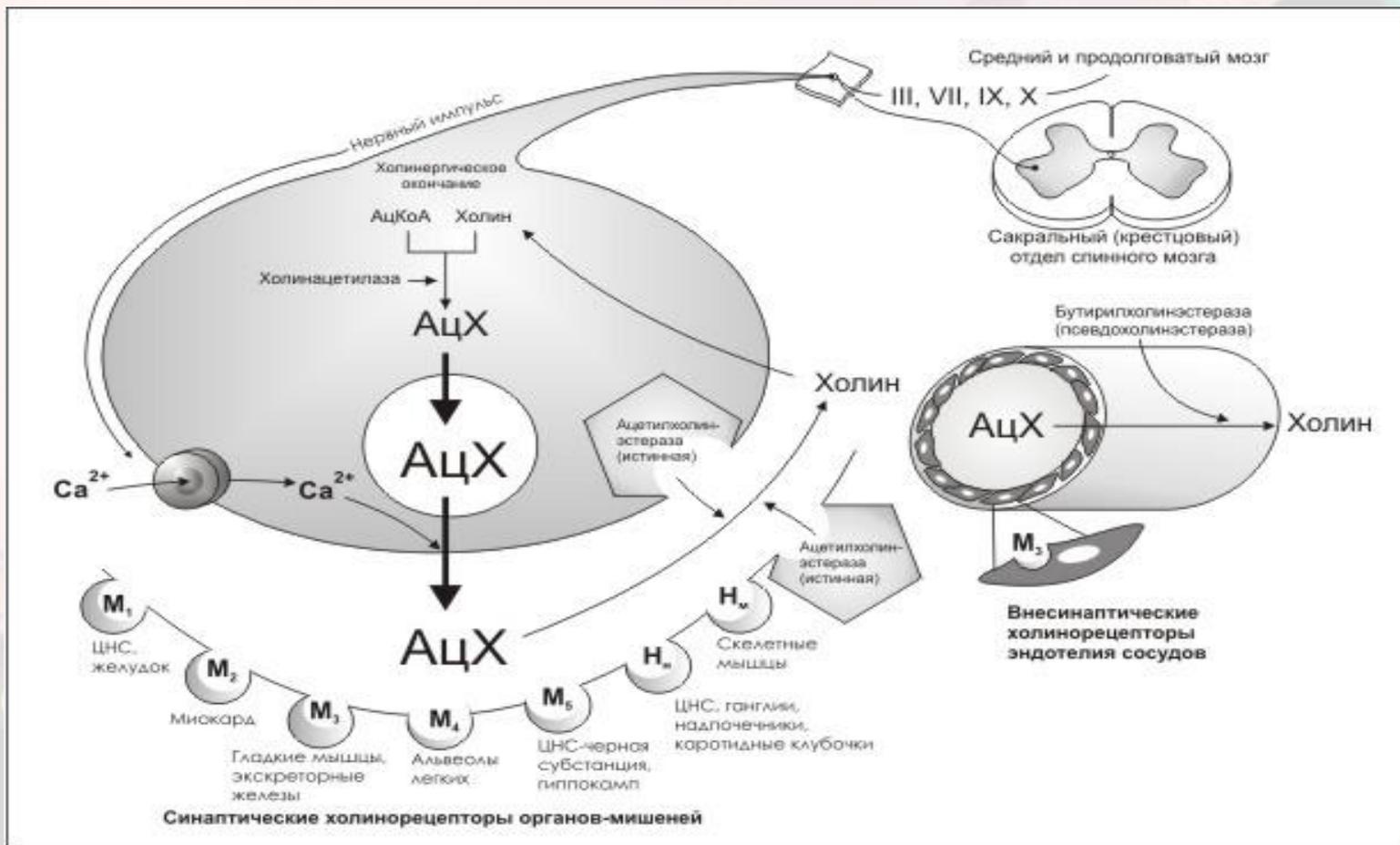
Tabulettae Anabasinii hydrochloridi: табл. 0,003. (анабазин – алк. ежовника безлистного *Anabasis aphylla*).

ФД: стимуляция Н-ХР, в которых участвует никотин, об.

ление с ЛС → сильная стимуляция



# Ингибиторы ацетилхолинэстеразы



Эффекты ингибиторов АХЭ (антихолинэстеразных средств) – это эффекты эндогенного ацетилхолина

# Антихолинэстеразные средства

## Обратимые

Физостигмина солицилат (эзерин)  
Галантамина гидробромид (нивалин)  
Стефаглабина сульфат  
Неостигмина метилсульфат  
(прозерин)  
Пиридостигмина бромид (калимин)  
Ривастигмина гидротартрат  
Дезоксипеганина гидрохлорид  
Демекарий (тосмилен)  
Донепезил  
Эдрофоний  
Амбенония хлорид (оксазил)

## Необратимые

Армин  
Экотиопат

# Антихолинэстеразные средства

**Карбаматы (эфиры карбаминовой кислоты): физостигмин, неостигмин, пиридостигмин, ривастигмин – связываются с 2-мя центрами АХЭ: анионным и эстеразным → подвергаются гидролизу, и фермент остается связанным с карбамоильной группой; эта связь разрушается в течение 3 – 6 ч. Активность АХЭ восстанавливается через 3-6 ч.**

**Эдрофоний, галантамин, донепезил связываются с 1-м центром нековалентными связями.**

**Эдрофоний связывается с анионным центром непрочными электростатическими и водородными связями в течение 5-10 мин → кратковременное действие; как четвертичное аммониевое соединение быстро выводится.**

**Галантамин, донепезил – третичные аммониевые соединения образуют более прочный комплекс, действуют дольше, проникают в ЦНС.**

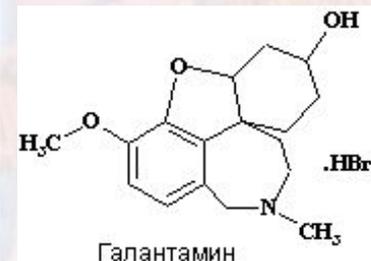
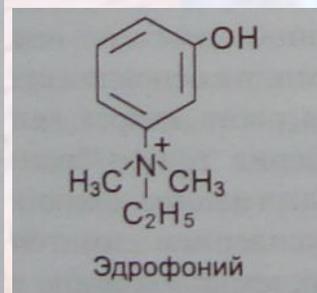
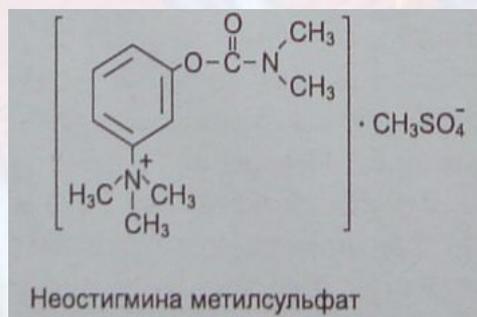
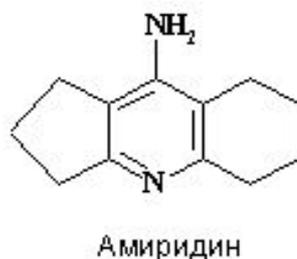
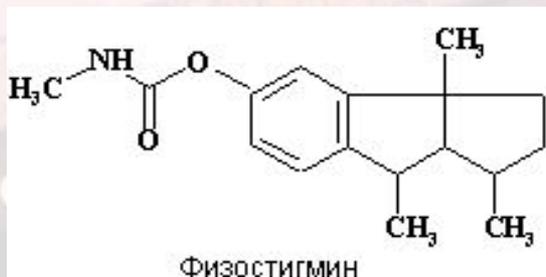
# Эффекты ингибиторов АХЭ

**Возбуждение М-ХР** → миоз, брадикардия, уменьшение сердечного выброса ( $\downarrow$ АД), повышение тонуса гладких мышц внутренних органов, увеличение секреции экзокринных желез, усиление моторики ЖКТ.

**Возбуждение  $N_M$ -ХР** → повышение тонуса скелетных мышц.

**Возбуждение  $N_H$ -ХР** → слабое действие на вегетативные ганглии; в больших дозах → тахикардия,  $\uparrow$ АД.

**Возбуждение М- и Н-ХР в ЦНС** → возбуждающее действие третичных аммониевых соединений.



# Растительные препараты

**Physostigmini salicylas:** пор., 0,25-1% р-ры.; алкалоид семян зап.-афр. *Physostigma venenosum* (калабарские бобы) сем. бобовых.

**Применение:** для сужения зрачка, лечение глаукомы. Эффект через 5-15 мин, длится 2-3 ч. Сильнее пилокарпина.

**НЭ:** часто боли в глазу и надбровной области из-за резкого миоза, слюноотделение; бронхоспазм, спазма мышц кишечника и мочевого пузыря, брадикардия, аритмии, судорожные реакции.

**ПП:** стенокардия, эпилепсия, бронхиальная астма, механическая закупорка кишечника и мочеточника, поздний период беременности, другие заболевания, при которых нежелательна стимуляция парасимпатической системы (язвенная болезнь, болезнь Паркинсона).

**Galanthamini hydrobromidum:** амп. 0,25%, 0,5%, 1% – 1 мл.; алкалоид клубней подснежника *Galanthus Woronowi*.

**Применение:** в неврологии – нарушения нервно-мышечной проводимости (невриты, миопатия, миастения, парезы, параличи, остаточные явления после полиомиелита, травматических, токсических, сосудистых, воспалительных поражений нервной системы (инсульт, менингит), ДЦП, психогенная и спинальная импотенция, (п/к);

в клинике внутренних болезней – атония кишечника и мочевого пузыря (п/к);

в токсикологической практике – отравления холиноблокаторами (п/к);

в анестезиологической практике – антидот антидеполяризующих миорелаксантов (в/в).

**Stephaglabrini sulfas:** амп. 0,25% – 1 мл; алкалоид клубней и корней стефании гладкой (*Stephania glabra*).

**Применение:** миопатия, боковой амиотрофический склероз, парез лицевого нерва (в/м).

# Синтетические антихолинэстеразные средства

**Proserinum:** табл. 0,015, амп. 0,05% – 1 мл; четвертичное аммониевое соединение.  
Эффект 2-3 ч.

**Применение:** миастения, парезы после сосудистых и инфекционных заболеваний, менингита, вялые параличи, невриты; профилактика и лечение атонии желудка, кишечника, мочевого пузыря; стимуляция родов; глаукома; антидот миорелаксантов.

**НЭ:** гиперсаливация, потоотделение, частое мочеиспускание, нарушение зрения, головная боль, подергивание мышц языка и скелетной мускулатуры, тошнота, рвота.

**Пиридостигмина бромид (калимин):** драже 0,06, амп. 0,5% - 1 мл; четвертичное аммониевое соединение. Действует аналогично прозерину, но более продолжительно – до 6 ч.

**Амбенония хлорид (оксазил):** табл. 0,001, 0,005, 0,01; четвертичное аммониевое соединение. Эффект до 10 ч.

**Эдрофоний** - четвертичное аммониевое соединение. Продолжительность действия 5-15 мин.

**Применение:** диагностика миастении (после в/в введения через 30-60 сек повышается тонус скелетных мышц - признак болезни). Диагностика холинергического криза (передозировка антихолинэстеразных средств, сопровождаемая мышечной слабостью, обусловленной чрезмерной деполяризацией постсинаптической мембраны мышечной пластинки – деполяризационный блок) – эдрофоний не повышает мышечный тонус и может усилить мышечную слабость.

**Amiridinum:** табл. 0,02, амп. 0,5% и 1,5% – 1 мл.

Двойной эффект – обратимый ингибитор АХЭ и блокада  $K^+$ -каналов возбудимых мембран; усиливает действие на гладкие мышцы АХ, норадреналина, серотонина.

# Синтетические антихолинэстеразные средства

## **Болезнь Альцгеймера –**

**атрофия нейронов коры и подкорковых структур, в т.ч. холинергических нейронов , снижение уровня АХ в ткани мозга → прогрессирующее слабоумие, ухудшение памяти.**

**Для лечения применяются галантамин, ривастигмин, донепезил: проникают через ГЭБ, слабее ингибируют периферическую АХЭ, менее выраженные нежелательные эффекты, обусловленные стимуляцией периферических ХР, продолжительное действие: галантамин и ривастигмин - до 12 ч. (2 раза в сутки), донепезил = до 24 ч. (1 раз в сутки).**

cocaine

# Необратимые ингибиторы АХЭ

Фосфорорганические соединения (ФОС) – образуют прочные ковалентные связи с эстеразным центром АХЭ. Связи гидролизуются в течение сотен часов. Восстановление активности за счет синтеза новых молекул АХЭ.

Высокотоксичны. Применяются только местно в офтальмологии как миотические и противоглаукомные ЛС.

Правила применения (прижать область слезного мешка).

**Арминум:** фл. 0,01% – 10 мл, по 1-2 кап. 2-3 раза в день. НЭ и ПП как у неостигмина.

**Экотиопат** – гидрофильное полярное соединение – плохо проникает через конъюнктиву глаза, меньше вероятность системных токсических эффектов. Продолжительность действия – до 4 суток.

# Отравления ФОС:

Лекарственные средства (армин), инсектицидные средства (карбофос, тиофос), фунгицидные средства, гербециды, дефолианты, боевые ФОС (зарин, зоман).

**Симптомы:** миоз, саливация, ощущение удушья (из-за бронхореи и спазма бронхов), брадикардия (может смениться тахикардией), снижение АД (может смениться повышением АД), спастические боли в животе, диарея, психомоторное возбуждение, подергивания скелетных мышц – в тяжелых случаях: судороги, резкая слабость, цианоз, выраженная брадикардия, падение АД, кома, летальный исход (паралич дыхательного центра).

**Лечение:** ФОС на коже – протереть сухим тампоном, промыть 5% р-ром натрия гидрокарбоната, теплой водой с мылом. При введении внутрь – промывание желудка, адсорбенты, слабительные средства. При всасывании в кровь – форсированный диурез, гемодиализ, гемосорбция, перитонеальный диализ, М-холиноблокаторы в больших дозах (в/в), **реактиваторы АХЭ:** Содержат оксимную группу (– NON), обладающую высоким сродством к атому фосфора, взаимодействуют с остатками ФОС, связанными с АХЭ, дефосфорилируют АХЭ и восстанавливают активность фермента. Через несколько часов реактиваторы становятся неэффективны (старение комплекса).

**Alloximum:** лиоф. пор. 0,075 + амп. 1 мл воды для инъекций (в/м с атропином п/к).

**Dipiroximum (Тримедоксима бромид):** амп. 15% - 1 мл. (п/к, в/в с атропином).

**Diaethyximum:** амп. 10% – 5 мл. (в/в).

**Isonitrozinum:** амп. 40% – 3 мл (в/м, в/в).

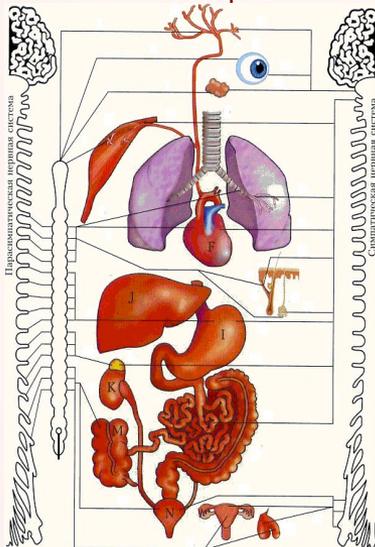
Тримедоксим, аллоксим и диэтиксим – четвертичные аммониевые соединения, плохо проникают через ГЭБ;

Изонитрозин – третичный амин, хорошо проникает через ГЭБ, снимает периферические и центральные симптомы интоксикации ФОС.

# Холиноблокаторы (холинолитики)

(ЛС, препятствующие взаимодействию АХ с его рецепторами; конкурентные антагонисты АХ)

**M<sub>1</sub>- ЦНС и энтерохромаффиноподобные клетки желудка (↑ гистамин → ↑ HCl париетальными клетками);**



**мышца радужной оболочки глаза и ресничная (цилиарная) мышца; гладкие мышцы бронхов, а, мочевого пузыря, желчевыводящих протоков; экзокринные железы : слюнные, потовые, желудка и поджелудочной железы; париетальные клетки желудка; ируемые: холинорецепторы эндотелия сосудов; ая мускулатура; ивные ганглии.**

## Холиноблокаторы:

Центральные (преимущественно)

Периферические (преимущественно)

### M-холиноблокаторы (периферического действия)

(воздействие на органы с парасимпатической иннервацией)

**эффекты (противоположные эффектам АХ и холиномиметиков; эффекты симпатика):**  
**миаз, паралич аккомодации (установка на дальнюю точку видения);**  
**тахикардия; положительный батмотропный эффект (а-в проводимость);**

- расслабление гладких мышц бронхов, желудка, кишечника, моче- и желчевыводящих протоков;
- снятие спазмов → обезболивающее действие;
- ослабление моторики ЖКТ;
- экзокринные железы: уменьшение секреции; подавление секреции HCl;
- центральные эффекты: уменьшение дрожания мышц и мышечного напряжения.

Растительные ЛС – тропановые алкалоиды: L-гиосциамин (при выделении образует рацемическую смесь L- и D-гиосциамин – это Атропин – сложный эфир тропина и D-,L-троповой кислоты)

Скополамин – сложный эфир скопина и троповой кислоты.

Оба из растений сем. пасленовых: красавка (*Atropa belladonna*)

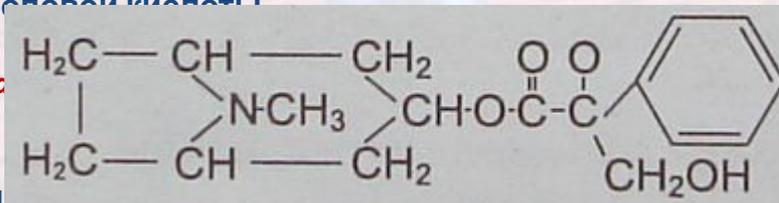
белена (*Hyoscyamus niger*), дурман (*Datura stramonium*),

скополия (*Scopolia carniolica*)

Платифиллин – алкалоид (производное метилпирролизиди

из крестовика широколистного (*Senecio platyphyllus*).

вещество)



**Атропин**

(третичный амин – липофильное неполярное

# Лекарственные препараты (растительные)

*Atropini sulfas*: табл. 0,0005, амп. 0,1% - 1 мл, 1% - глаз. капли, глаз. пленки  
1,6 мг.

**ФД:** блокирует  $M_1$ -,  $M_2$ -,  $M_3$ -рецепторы.

**Применение:** - расширение зрачка для исследования глазного дна (офтальмоскопия), воспалительные заболевания (ириты, иридоциклиты), травмы глаза; эффект до 14 сут;

- аритмии (синусовая брадикардия, а-в блокада);
- бронхиальная астма (редко); - язвенная болезнь (редко);
- спазмы гладких мышц (кишечная колика, печеночная колика, почечная колика);
- в анестезиологии – для профилактики слабости сердечной деятельности (остановка), перед интубацией;
- антидот при передозировке м-холиномиметиками и ингибиторами АХЭ;
- болезнь Паркинсона (редко).

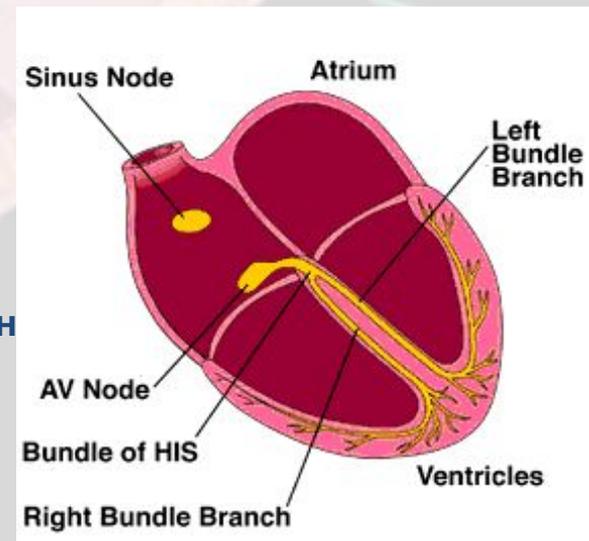
**НЭ:** сухость во рту, нарушения аккомодации (ближнего зрения), запор (обстипация и ↑ тонус сфинктеров), повышение внутриглазного давления, нарушение мочеиспускания (↓ тонус мочевого пузыря и ↑ тонус сфинктера).

**ПП:** аденома предстательной железы, возраст старше 40 лет, выраженные сердечно-сосудистые нарушения, глаукома (!).

**Передозировка** (большие дозы, употребление пасленовых), : симптомы стимуляции ЦНС (двигательное и психическое возбуждение, беспокойство, расстройство координации), мидриаз, сухость слизистых, светобоязнь, нарушение глотания и речи, позывы к мочеиспусканию, покраснение кожи и повышение температуры тела.

Тяжелое отравление: резкое возбуждение, судороги, бред, галлюцинации → кома. Летальная доза = 0,1 г.

Меры: промывание желудка, энтеросорбенты, слабительные, гемосорбция, форсированный диурез, нейропептики, искусственное



## Лекарственные препараты (растительные)

*Platyphyllini hydrotartras*: табл. 0,005, ам. 0,2% - 1 мл.

Блокирует М-ХР, но слабо действует на секрецию желез. Прямое спазмолитическое действие.

Применение: колики, спазмы при язвенной болезни, спазмы сосудов головного мозга, стенокардия, расширение зрачка – эффект до 5-6 ч.



*Scopolamini hydrobromidum*: пор., амп. 0,05% - 1 мл, фл. 0,25% - 5 и 10 мл (с метилцеллюлозой).

ФД: периферические М-холиноблокирующие эффекты атропина. Центральные эффекты: сильное угнетающее действие на ЦНС в терапевтических дозах.

Применение: вестибулярные расстройства (тошнота, рвота, головокружение, нарушения равновесия), морская и воздушная болезнь («аэрон» эффект – до 6 ч., ТДС – накочные пластыри – эффект до 2-3 сут), спазмы гладкомышечных органов; с целью премедикации.



**Methacinum:** табл. 0,002, амп. 1% - 1 мл. Чистый периферический М-холиноблокатор.

**Применение:** в анестезиологической практике – для уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез, спазмы гладкой мускулатуры.

**Pirenzepine** (гастрозепин): табл. 0,05.  $M_1$ -холиноблокатор: ингибирование секреции гистамина энтерохромаффиноподобными клетками желудка → подавление секреции HCl париетальными клетками.

**Применение:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной ки

### Ингаляционные формы:

**Ipratropium bromide** (атровент): фл. 10 мл (200 доз по 20 мкг).

$M_1$ - $M_2$ - $M_3$ -холиноблокатор. Макс. эффект – 30 мин, продолжительность действия – до 6 ч. Режим: по 2 дозы 4 р/сут.

**Тиотропия бромид:** капс. с пор. д/инг. (в 1 капс. 18 мкг).

$M_1$ - $M_3$ -холиноблокатор; не блокирует  $M_2$ -ХР (пресинаптические) → не усиливает выделение АХ с синаптическую щель → продолжительность действия – до 24 ч. → Режим: 1 капс. 1 р/сут.

**Тривентол:** аэр. балл. (Aerosolum Troventoli) 21 г с 12,5 мг или 25 мг (по 300 разовых доз). При нажатии на дозирующий клапан выделяется аэрозоль, содержащий соответственно 40 мкг или 80 мкг тривентола.

Режим: 4-6 р/сут.  $M_1$ - $M_2$ - $M_3$ -холиноблокатор.

Лечебный эффект обусловлен блокадой  $M_3$ -ХР → бронхолитическое действие.

Четвертичные аммониевые соединений, плохо адсорбируются в кровь из легких, не вызывают системных НЭ.

**Применение:** ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему, бронхиальная астма.



## Нежелательные эффекты:

Часто – головная боль, тошнота, сухость во рту, редко - тахикардия, ощущение сердцебиения, нарушение аккомодации, уменьшение секреции потовых желез, нарушение моторики ЖКТ, задержка мочи, кашель, парадоксальный бронхоспазм, аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек, крапивница, отек ротоглотки, анафилаксия).

Со стороны органа зрения: в отдельных случаях при попадании в глаза аэрозоля, содержащего ипратропия бромид, наблюдаются расширение зрачка, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, боль в глазу. Боль в глазу или ощущение дискомфорта, нечеткое зрение, появление ореола и цветных пятен перед глазами в сочетании с конъюнктивальной и корнеальной гиперемией могут быть симптомами приступа закрытоугольной глаукомы.

### Противопоказания:

- детский возраст до 6 лет (для атровента), до 18 лет (для тиотропия бромида);
- повышенная чувствительность к атропину и его производным;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;

### Беременность и лактация

Назначение препарата во II и III триместрах беременности и в период лактации возможно только в том случае, если предполагаемая польза терапии для матери превышает возможный риск для плода или грудного ребенка.

### Особые указания:

С осторожностью следует применять препараты у больных склонных к развитию закрытоугольной глаукомы, а также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и обструкции выходящего отдела мочевого пузыря.

## Офтальмологические ЛС

**Homatropini hydrobromidum:** фл. 0,25% - 5 мл.

(Тропинового эфира миндальной кислоты гидробромид). Действует 10-20 ч. (быстрее и слабее атропина). пролонгированный препарат - раствор гоматропина гидробромида 0,25 % с метилцеллюлозой (Solutio Homatropini hydrobromidi 0,25 % cum Methylcelluloso) во флаконах по 5 и 10 мл.

**Cyclomed (cyclopentolat):** фл.-капельница 1% - 5 мл. Действует до 24 ч.

**Tropicamid (мидриацил):** фл.-кап. 0,5% и 1% - 5 мл. Эффект начинается через 5-10 мин и продолжается до 6 ч; паралич аккомодации начинается через 20-40 мин и продолжается 1-2 ч.

**Применение:** расширение зрачка с целью исследования глазного дна и оценки состояния хрусталика, изучение рефракции, компонент комплексной терапии воспалительных заболеваний глаз.

**НЭ:** Со стороны органа зрения: повышение внутриглазного давления; нарушение остроты зрения; светобоязнь. После закапывания возможны жжение и слезотечение в течение 15-20 сек.

Со стороны ЦНС: иногда - психотические симптомы, нарушение поведения (особенно у детей и подростков); головные боли (у взрослых).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: симптомы недостаточности кровообращения и дыхания (особенно у детей и подростков); тахикардия (у взрослых).

Прочие: сухость во рту, гипертермия (особенно у детей), аллергические реакции.

**ПП:** глаукома; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

## ЛС с преимущественно спазмолитическим действием

**Hyoscine** (гиосцина бутилбромид, бускопан): табл. об. 0,01, сусп. (5 мг – 5 мл), амп. (20 мг – 1 мл), супп. 0,01 (для детей по 0,0075)

**Hyoscyamine**: табл. сублинг. 0,000125

**Spasmolytinum**: порошок.

**Отилоний бромид**: драже 0,04

**Прифиний бромид** (риабал для детей): р-р для приема внутрь (фл. 50 мл – 0,25; пипетка 0,4 мл – 0,002).

**Пропантелин бромид**: табл. 0,015

Комб. ЛС: табл. «Беллалгин», «Бекарбон», «Бепасал», «Бесалол», «Палюфин», «Тепафиллин» и др.

**Показания:** почечная колика, печеночная колика, кишечная колика, пилороспазм, язвенная болезнь, синдром солнечного сплетения, гастриты, дуодениты, эзофагиты, энтериты, сопровождающиеся спазмами гладких мышц органов брюшной полости с болевым синдромом, дискинезии, синдром раздраженной толстой кишки.

### **М-холиноблокаторы «урологические»**

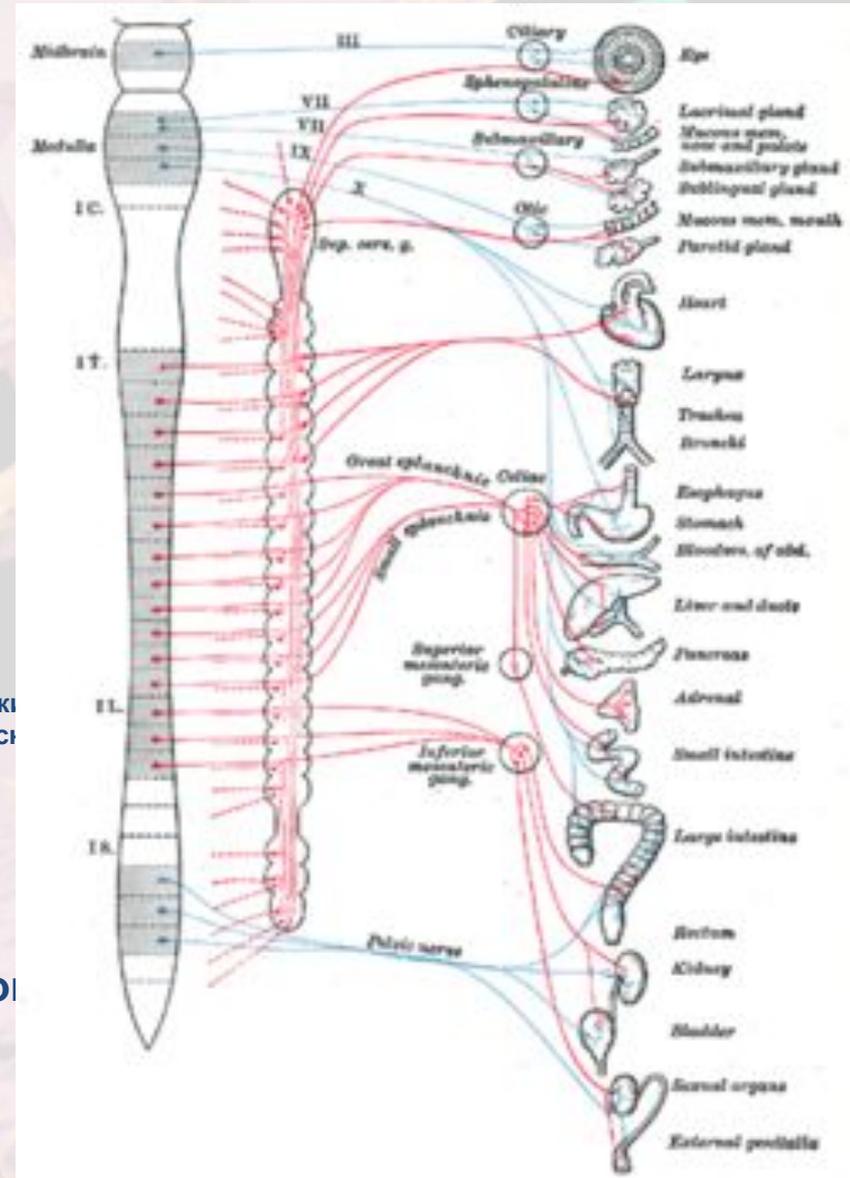
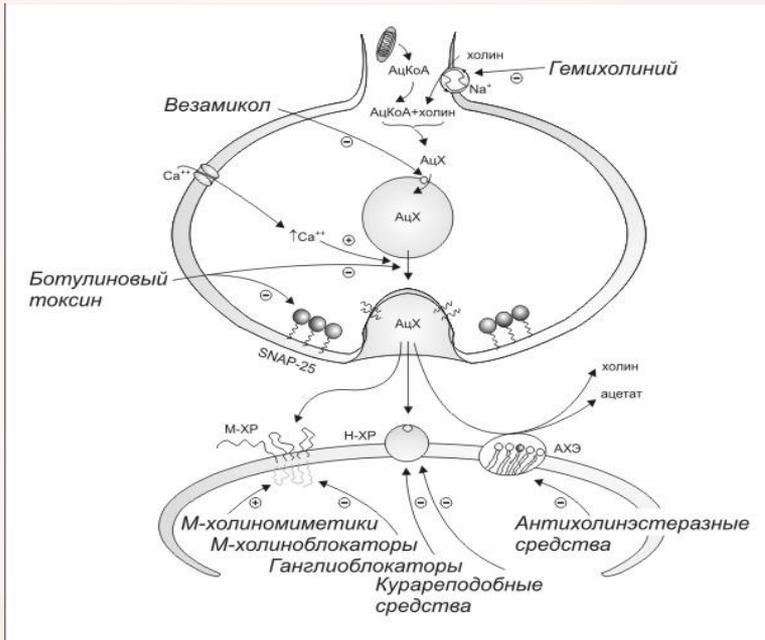
**Толтеродин** (детрузитол):

**Оксибутинин** (дриптан):

**M<sub>3</sub>-холиноблокаторы** – преимущественное расслабляющее действие на гладкие мышцы мочевого пузыря и детрузора. Имеется прямое миотропное действие.

**Показания:** гиперактивность мочевого пузыря, сопровождающаяся учащенным мочеиспусканием.

# Ганглиоблокаторы



Преганглионарные волокна парасимпатической системы – холинергические  
 Постганглионарные волокна парасимпатической системы – холинергические  
 Преганглионарные волокна симпатической системы – холинергические  
 Постганглионарные волокна симпатической системы – адренергические

Нервные волокна соматической нервной системы – холинергические

**Ганглиоблокаторы** – ЛС, блокирующие  $H_N$ -XP вегетативных ганглиев, хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков.

# Классификация ганглиоблокаторов

## 1. Бис-четвертичные аммониевые соединения:

*Hexametonii benzosulfonas (Benzohexonium)*: табл. 0,1 и 0,25, амп. 2,5% - 1 мл.

*Azametonii bromidum (Pentaminum)*: амп. 5% - 1 и 2 мл.

*Trepirii iodidum (Hygronium)*: пор. 0,1 в амп. 10 мл.

(кватерон, имехин, камфоний, димеколин): плохо всасываются в ЖКТ, трудно проникают ГЭБ,

весьма эффективны при парентеральном введении.

## 2. Сульфониевые соединения:

*Trimethaphani camsilatam (Arfonadam)*: пор. 0,25 в амп. 5 мл.

## 3. Третичные аммониевые соединения (пирилен, темехин, пахикарпин): не применяются.

## 4. Вторичные амины:

*Mecamilaminum*: неполярное соединение → ЦНС → вытесняет никотин из его комплекса с Н-ХР

→ устраняет явления никотиновой эйфории и интоксикации; отвыкание от курения.

## Основные эффекты и применение ГБ:

**Блокада симпатических ганглиев** → блокада стимулирующего влияния симпатической нервной системы на сердце → ↓ ударный объем и расширение артерий и вен → ОПСС → ↓ АД

**Блокада хромаффинных клеток** → ↓ выделения НА и А → ↓ АД

**Блокада парасимпатических ганглиев** → паралич аккомодации, снижение тонуса гладких мышц внутренних органов, угнетение секреции экзокринных желез (слюнных, бронхиальных, кишечных, потовых), тахикардия.

**Применение:** купирование гипертонических кризов; отек легких при повышенном АД и спазме периферических артерий; управляемая гипотензия во время хирургических операций.

**НЭ:** расширение венозных сосудов → ортостатическая гипотензия (коллапс), обморок; слабость, головокружение, мидриаз, паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления, сухость во рту, тахикардия, запоры (обстипация), задержка мочеиспускания (анурия), иногда паралитический илеус. Летальные случаи от угнетения дыхания.

(коррекция: лежать 1,5-2 ч, мезатон, кордиамин, эфедрин)

**ПП:** острый инфаркт миокарда, гиперплазия предстательной железы, глаукома, гипотензия, склонность к тромбообразованию.

# Миорелаксанты – ЛС, расслабляющие скелетную мускулатуру

Центрального действия и периферического (курареподобные средства)

Кураре (яд стрел, стрельный яд) – сумма экстрактов Ю.А. растений родов *Strychnos* (*Strichnos toxifera*) и *Chondodendron* (*Chondodendron tomentosum*).

**1. Антидеполярирующие (недеполярирующие):**

(конкурентные антагонисты АХ → препятствуют деполяризации мышечной клетки → миорелаксация)

**Бензилизохинолины:**

*Tubocurarinum chloridum*: амп. 1% - 1,5 мл Ардуан (пипекуроний бромид): лиоф. пор. 0,004 + р-ль 4 мл.

Атракурий

Цисатракурий

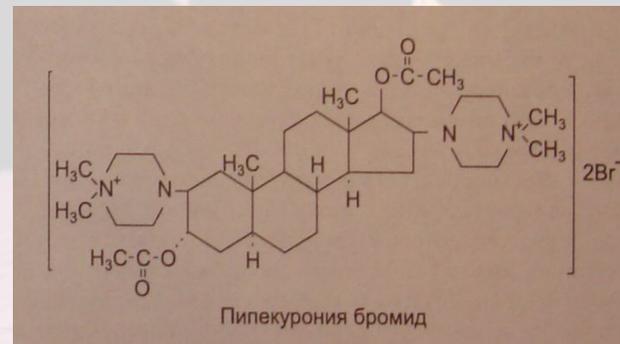
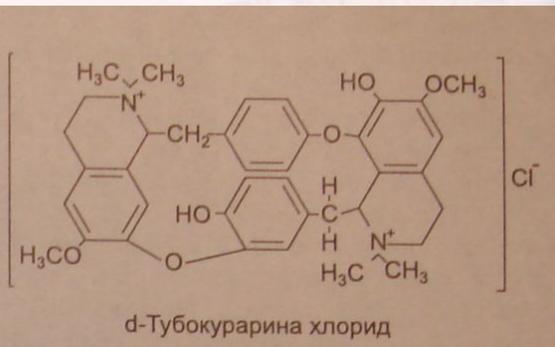
Мивакурий

**Аминостероиды:**

Панкуроний

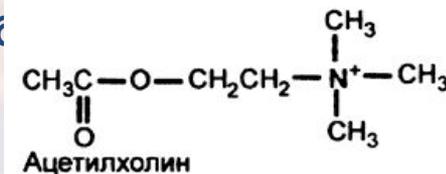
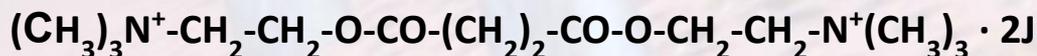
Векуроний

Рокуроний



**2. Деполярирующие миорелаксанты: сукцинилхолин**

Суксаметония йодид (дитилин), хлорид (листенон), суксаметония (



# Классификация миорелаксантов по химической структуре

## Дериваты изохинолина препараты

Атракурий

Цисатракурий

Доксакурий

Метокурий

Мивакурий

Тубокурарин

Панкуроний

Пипекуроний

Рокуроний

Векуроний

## Дериваты стероидов Другие

Галламин

Сукцинилхолин

cocaine

**Желтые** – самые популярные в мире, **зеленые** – в России.

Препараты данной группы не вызывают ни анестезию, ни анальгезию, ни сон.

Наличие одного или двух четвертичных атомов азота у всех блокаторов нейро-мышечной передачи делает эти препараты плохо растворимыми в липидах, что предотвращает их попадание в ЦНС.

Все блокаторы нейро-мышечной передачи высокополярны и неактивны при пероральном приеме. Их вводят только внутривенно.

### **Механизм действия миорелаксантов**

- А. Недеполяризующие релаксанты:** в низких дозах действуют на никотиновые рецепторы как конкурентные антагонисты АХ. В больших дозах некоторые вещества проникают в поры ионных каналов, еще больше ослабляя нейро-мышечную передачу. Кроме того, они могут блокировать пресинаптические каналы, затрудняя транспорт ацетилхолина из нервных окончаний в синаптическую щель.
- Б. Деполяризующие миорелаксанты:** Действуют в 2 фазы. Первая - деполяризующая, связана с действием сукцинилхолина, аналогичным ацетилхолину, с деполяризацией концевой пластинки. Более того, сукцинилхолин может проникать в ионные каналы, вызывая в них “мерцающие” изменения проводимости.

# Классификация миорелаксантов по длительности действия

**Короткого действия:** **сукцинилхолин (дитилин) мивакурий (мивакрон)**  
(10-15 мин)

**Средней продолжительности:** **атракурий, векуроний (норкурон), рокуроний**  
(20-40 мин)

**Длительного действия:** **тубокурарин, метокурый, доксакурий, панкуроний,**  
(40-60 мин и больше) **пипекуроний (ардуан), галламин**

## Последовательность расслабления:

**мышцы глаз и век (птоз, нистагм) → лицевые → ниж. челюсти → затылка → спины →**  
**ниж. и верх. конечностей → дыхательные мышцы, диафрагма (больной переводится**  
**на ИВЛ).**

cocaine

# Показания к применению миорелаксантов

**Хирургия** – большие операции (после перевода на искусственное дыхание);

- Обеспечение условий для интубации трахеи.
- Обеспечение миорелаксации во время оперативных вмешательств для создания оптимальных условий работы хирургической бригады без избыточных доз препаратов для общей анестезии, а также необходимость мышечного расслабления при некоторых диагностических манипуляциях, выполняемых в условиях общей анестезии (например, бронхоскопия).
- Подавление самостоятельного дыхания с целью проведения ИВЛ.

**Ортопедия** – репозиция отломков костей, вправление сложных вывихов в суставах, где имеются мощные мышечные массивы.

**Психиатрия** – профилактика травм при судорожной терапии шизофрении;

**Снятие судорог** (в т.ч. лечение столбняка).

- Устранение судорожного синдрома при неэффективности противосудорожных препаратов.
- Блокада защитных реакций на холод в виде мышечной дрожи и гипертонуса мышц при искусственной гипотермии.

**Применение суксаметония** (эффект начинается через 30-60 сек): интубация трахеи, бронхоскопия, эзофагоскопия, цистоскопия, кратковременные операции, репозиция костных отломков, вправление вывихов, устранение судорог при столбняке.

**Прекращение действия антидеполяризующих миорелаксантов (декураризация):**

- в/в прозерин (1-3 мг) + атропин (0,25-0,5 мг)

**Прекращение действия деполяризующих миорелаксантов):**

- переливание свежей цитратной крови (содержит псевдохолинэстеразу)