

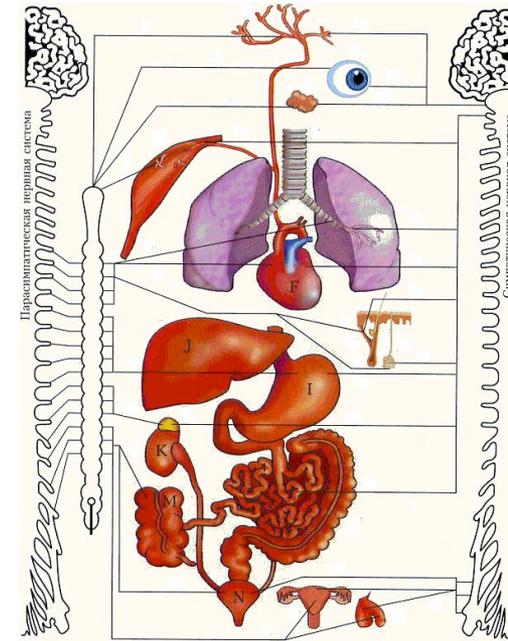
Антихолинергические ЛС:

1. М-холиноблокаторы,

2. Н-холиноблокаторы:

Ганглиоблокаторы (N_H),

Миорелаксанты (N_M)



Романов Борис Константинович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры фармакологии

I. М-холиноблокаторы

«атропиноподобные ЛС»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

М-холиноблокаторы

(блокаторы М-холинергических рецепторов) — это ЛС, являющиеся конкурентными антагонистами ацетилхолина и лекарственных средств - холиномиметиков в отношении М-холинорецепторов ЦНС и внутренних органов

M_1 - ЦНС и энтерохромаффиноподобные клетки желудка (↑ выделение гистамина, стимулирующего секрецию HCl париетальными клетками)

M_2 - в сердце, пресинаптические (через G_i тормозят выброс АХ).

M_3 -иннервируемые: в глазу - круговая мышца радужной оболочки и ресничная (цилиарная) мышца. В гладкомышечных клетках бронхов, желудка, кишечника, мочевого пузыря, желчевыводящих протоков. В экзокринных железах - слюнных, слезных, носоглоточных, потовых, желудка и поджелудочной железы

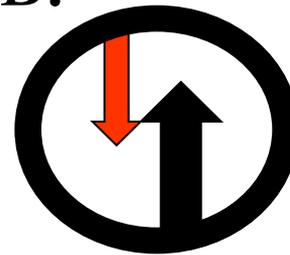
M_3 -неиннервируемые: холинорецепторы эндотелия сосудов (выделение NO)

H_m – скелетная мускулатура

H_n – вегетативные ганглии



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



Активные препараты блокируют 50% всех М-холинорецепторов в концентрации 10^{-12} г/л.



СЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ:

1. М-холиноблокаторы нарушают функцию холинергических синапсов,
2. Синапсы прекращают влияние на органы, иннервируемые парасимпатической нервной системы,
3. Развивается дисбаланс медиаторных систем, что сопровождается преобладанием симпатических эффектов.

Классификация М-холиноблокаторов:

А. Растительного происхождения

Все они - третичные амины (проникают в ЦНС).

Атропин (M_1 -, M_2 -, M_3 -ХБ, рацемическая смесь L- и D-гиосциамина, сложный эфир тропина и D-, L-троповой кислоты, алкалоид тропанового ряда из растений семейства пасленовых – ягод и корней красавки (*Atropa belladonna**), листьев и корней белены (*Hyosciamus** *niger*), семян дурмана (*Datura stramonium**), и скополии (*Scopolia carniolica*).

Атропинсодержащие 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 аминоспирта скопина (окисленного тропина) и троповой кислоты,

Платифиллин (производное метилпирролизидина и гелиотридана, алкалоид крестовника широколистного - *Senecio platyphyllus*),

Тропикамид (Мидрум, Мидриацил),

Аэрон (камфарнокислые соли скополамина и гиосциамина)

* Жирным курсивом выделены соответствующие гомеопатические полихресты

Атропин –

Название красавки «Атропа Белладонна» составлено Карлом Линнеем из трех слов:

1. Атропос (неотвратимая), по имени древнегреческой богини судьбы, перерезавшей нить жизни человека, и
- 2-3. Белла донна (красивая женщина) – итальянское слово, отражавшее обычай итальянок эпохи Возрождения закапывать в глаза сок красавки.

1831 г. – атропин выделен из красавки (Мейн).

Атропин –

сложный эфир тропина (слабого М-холиномиметика) и D-, L-троповой кислоты, присоединение липофильного фрагмента которой придает соединению противоположные свойства - сильного М-холиноблокатора.

Атропин –

рацемическая смесь фармакологически активного L-гиосциамина и инертного D-гиосциамина (оба изомера в процессе выделения смешиваются, образуя оптически неактивный атропин)

Атропин – оказывает **2 вида действия**:

1. Местное (на глаз)
2. Резорбтивное.

4 местных эффекта атропина (на M₃)

- **Расширение зрачков (мидриаз)** – паралич круговой мышцы и преобладание тонуса ее антагониста – радиальной мышцы. Длится 7-10 дней (скополамин 3-5 дней, платифиллин 5-6 ч.). Применяется при иритах (иммобилизация + анестезия) и для осмотра глазного дна.
- **Паралич аккомодации (циклоплегия)** - искусственная дальнозоркость из-за расслабления цилиарной мышцы, которая натягивает циннову связку и капсулу хрусталика. Хрусталик уплощается и устанавливает фокусировку на дальнюю точку зрения. Длится 8-12 дней. Применяется для подбора очков.
- **Светобоязнь (фотофобия)**
- **Повышение ВГД (глаукома)** - угол передней камеры глаза закрывается утолщенной радужкой

Резорбтивное действие атропина зависит от его ДОЗЫ:

Доза	Эффекты
0,5 мг	Сухость кожи, небольшая сухость во рту, БРАДИКАРДИЯ
1 мг	Сухость во рту, жажда, ТАХИКАРДИЯ, умеренное расширение зрачков
2 мг	Сильная сухость во рту, тахикардия, выраженное расширение зрачков, паралич аккомодации
5 мг	Выражены те же симптомы + затруднение речи, глотания и мочеиспускания, беспокойство, угнетение перистальтики ЖКТ
10 мг и более	То же + бред, делирий, кома

«Берсеркиерк» - викинг, одержимый бешенством в бою

Б. Синтетические М-холиноблокаторы

Метацин (Метацин) – диметил-амино-этиловый эфир бензиловой кислоты, сильнее атропина подавляет секреторную функцию желез и расслабляет гладкие мышцы, но в меньшей степени влияет на глаза и сердце.

Ипратропий бромид (Атровент, Итроп, ~ Тривентол) – M_3 -ХБ, четвертичное производное тропина, используется в аэрозолях при бронхиальной астме, однако плохо всасывается со слизистой оболочки бронхов (90% дозы больные проглатывают)

Тиотропия бромид (Спирива – капсулы для ингаляций) - $M_{1,3}$ -ХБ - четвертичное производное скопина, действует до 24 часов, не вызывая тахикардию и сухость во рту.

Гоматропин (синтетический эфир тропина и миндальной кислоты) – третичный амин,

Пирензепин (Гастроцепин) – M_1 -ХБ – третичный амин, гастроцитопротектор - уменьшает секрецию пепсиногена и соляной кислоты, не подавляя продукцию слизи, тормозит протеолиз в эпителии, улучшает кровоснабжение и регенерацию слизистой ЖКТ.

Перфиний бромид (Риабал детский) – M_1 -ХБ

Тригексифенидил (Паркопан, Ромпаркин, Циклодол) - центрального действия,

Бипериден (Акинетон) - центрального действия,

Дифенилтропин (Тропацин) - центрального действия

СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ:

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.
2. Профилактика и лечение вестибулярных расстройств (тошнота и рвота при морской и воздушной болезни)
3. Аритмии сердца – синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, брадисистолическая фибрилляция предсердий.
4. ХОБЛ
5. ЯБЖ и 12-п кишки.
6. Спазм гладкой мускулатуры (колики)

2. Ганглиоблокаторы (блокаторы N_H -холинорецепторов)

Это ЛС, препятствующие действию АХ на N_H -холинорецепторы:

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

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

Орган	Доминирует	Эффекты ганглиоблокаторов
Артерии, вены	Симпатическая НС	↑ кровотока, ↓ пред-, и постгрузки
Потовые железы	Симпатическая НС	Сухость кожи
Слюнные железы	Парасимпат.НС	Сухость во рту
Сердце	Парасимпат.НС	Тахикардия
ЖКТ	Парасимпат.НС	↓ тонуса и перистальтики, запор
Мочевой пуз.	Парасимпат.НС	Задержка мочи
Глаз	Парасимпат.НС	Мидриаз, циклоплегия



Классификация ганглиоблокаторов —

А. Четвертичные амины:

1. Симметричные бисаммонийные соединения:

Гексаметоний (Бензоксоний) – п/кожу, в/м, внутрь (3-4 часа) – при ГБ, ЯБЖ, ХОБЛ

Азаметония бромид (Пентамин) – в/м, в/в (3-4 часа) – при отеке мозга, легких, ГБ

2. Несимметричные бисаммонийные соединения:

Трепирий йодид (Гигроний) – в/в (5-15 мин) – при ГБ, для управляемой гипотонии

Димеколиний йодид (Димеколин) – внутрь (5-6 часов) – ГБ, ЯБЖ, спазмы ЖКТ

Триметидиния метосульфат (Камфоний) – п/к, в/м, внутрь (3-4 ч.) – ГБ, ЯБЖ

3. Соединения, имеющие один четвертичный атом (азот, сера):

Триметофан (Арфонад) – в/в (5-20 мин) – для управляемой гипотензии

Имехин – в/в (5-20 мин) – для управляемой гипотензии

Кватерон – внутрь (5-6 час.) - ЯБЖ

Б. Третичные амины:

Пахикарпина гидройодид – п/к, в/м, внутрь (6-8 час.) - ГБ, слабость родовой деятельности

Темпидина тозилат (Пирилен) – внутрь (10-12 час.) – ГБ, ЯБЖ

Темехин – внутрь (6-8 час.) – ГБ, ЯБЖ

3. Периферические миорелаксанты

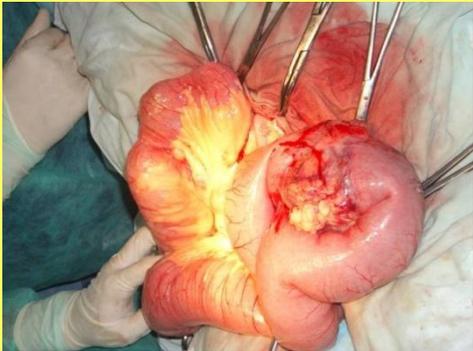
(«курареподобные ЛС») - обратимые блокаторы

N_M -холинорецепторов (более древних, по сравнению с N_N)

Кураре – стрельный яд индейцев Южной Америки, вызывающий обратимый паралич скелетной мускулатуры.

Действующее вещество – алкалоид d-тубокурарин (смесь соков и экстрактов деревьев *Strichnos toxifera* (токсиферины) и *Chondrodendron tomentosum* с добавлением яда змей).

Миорелаксанты используют в анестезиологии – в/в с 1942 г.



Порядок выключения мышц:

1. Мышцы глаз, пальцев рук и ног
2. Мышцы лица, шеи, конечностей, туловища, межреберные мышцы
3. Диафрагма (при ↓ ОВД до 20-30% необходима «декураризация»)

Сфера применения: интубация, вправление вывихов, полостные операции, столбняк, электросудорожная терапия, болезнь Паркинсона, энцефалит, арахноидит.

Противопоказания: миастения

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 тубокур., ↓ ЧСС.

2. *Средней длительности действия:*

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.

Изоциурония бромид – от 1-2 до 45 мин. – элиминация почками, ↑ ЧСС.

3. *Короткого действия:*

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

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

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

травмы мышц (боль через 12 часов), гидролиз бутирилхолинэстеразой (нет у 1:8-9 тысяч), в/в 500 мл. крови

донора; гипертермия (гиперСа²⁺гистия у 1:15-100 тысяч – лечение Дантролен (БКК в скелетных мышцах)

В. Препараты, нарушающие выделение АХ в синаптической щель:

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