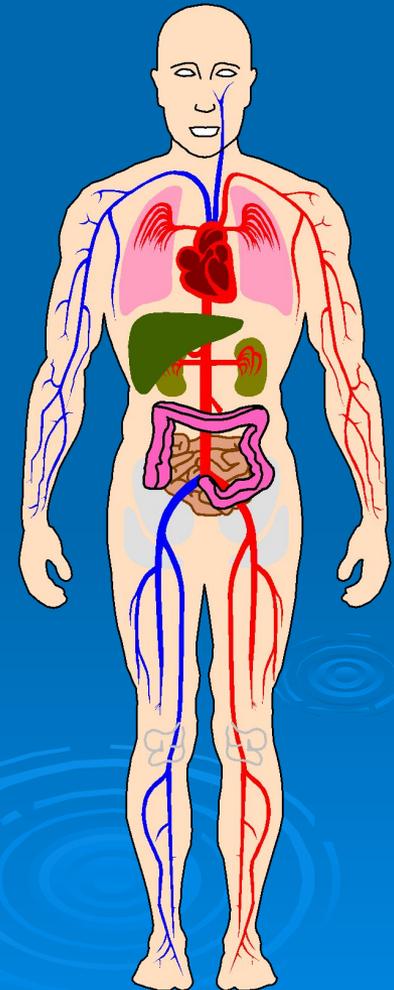


# Холинергические средства

Лектор - профессор д.м.н.  
заслуженный деятель науки РБ и РФ  
Зарудий Ф.А.

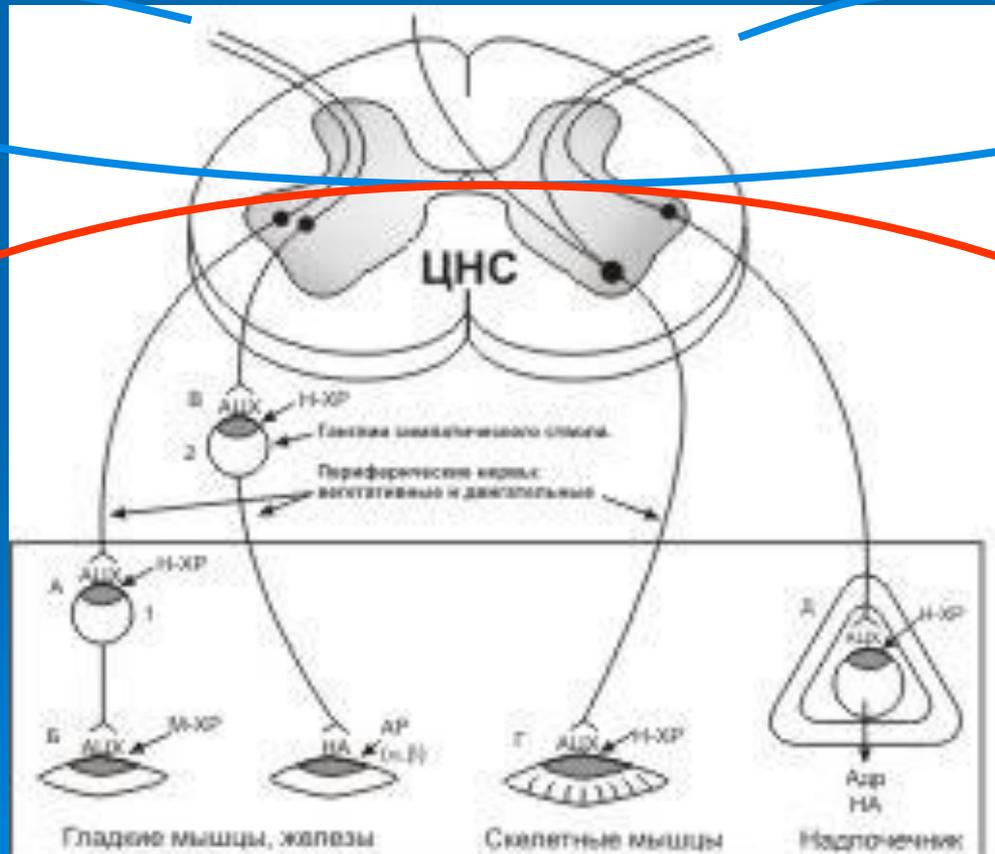
# Разделы частной фармакологии

1. Периферическая нервная система.
2. Центральная нервная система.
3. Исполнительные органы и системы:
  - Сердечно-сосудистая система
  - Система дыхания, и др.
4. Обмен веществ:
  - Гормоны
  - Витамины и др.
5. Химиотерапия:
  - Антимикробные средства
  - Антибластомные средства и др.



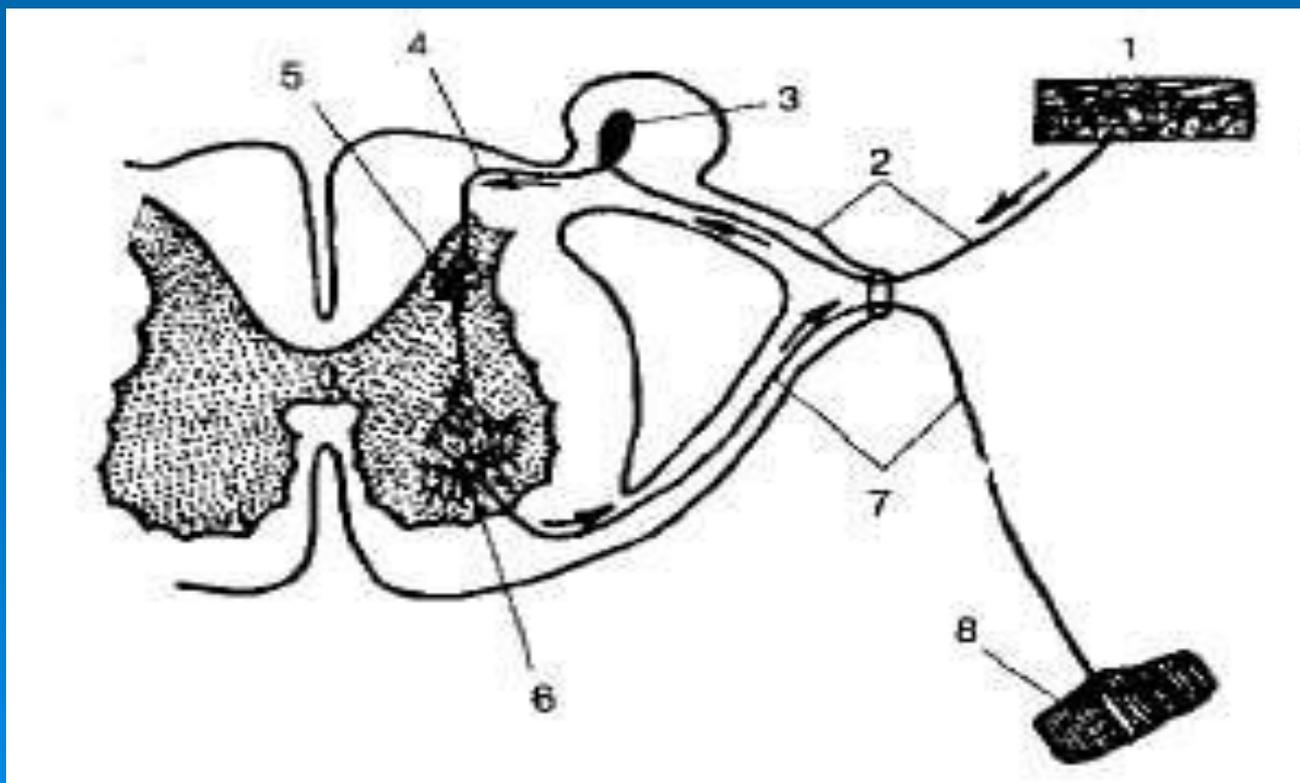
# Периферическая нервная система

Афферентная (чувствительная) часть



Эфферентная (исполнительная) часть

- 1 — нервно окончание чувствительного волокна
- 2 — чувствительное волокно
- 3 — спинномозговой узел
- 4 — отросток чувствительного нерва
- 5 — вставочный нейрон
- 6 — центробежный нейрон
- 7 — двигательное нервное волокно
- 8 — нервно окончание в мышце



# Симпатические и парасимпатические нервы



# Анатомические различия:

## 1) Расположение тел преганглионарных нейронов:

- а) симпатические - на тораколумбальном уровне (грудной и поясничный отделы СМ)
- б) парасимпатические - на краниосакральном уровне (варолиев мост и продолговатый мозг - ядра III, VII, IX и X - черепномозговых нервов), а также крестцовые сегменты спинного мозга.

## 2) Расположение ганглиев и соотношение длины пре- и постганглионарных волокон:

- а) симпатические нервы - паравертебральное расположение ганглиев, преганглионарные волокна короткие, постганглионарные - длинные.
- б) парасимпатические нервы расположены в стенках иннервируемых органов (интрамуральное расположение), преганглионарные волокна длинные, постганглионарные - короткие.

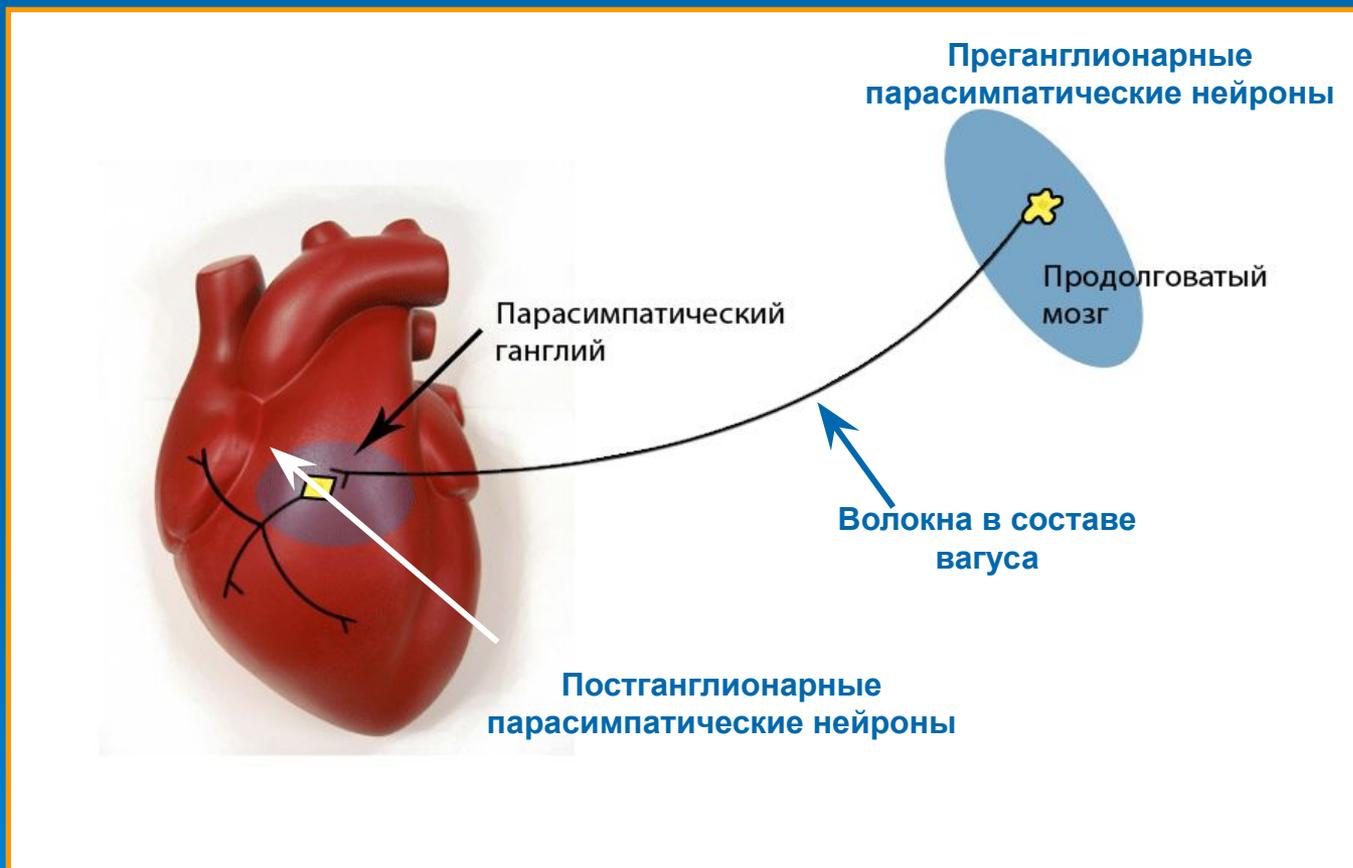
## **Функциональные различия:**

- 1) симпатические нервы стимулируют сердечно-сосудистую систему
- 2) парасимпатические нервы стимулируют органы эмбриогенетически происходящие из кишечной трубки (гладкую мускулатуру кишечника, бронхов, желчевыводящих путей), эти нервы также стимулируют миометрий, мочевыводящие пути, железы внешней секреции ЖКТ и потовые железы.

## **Нейро-химические различия** (по характеру нейромедиаторов в синаптическом окончании постганглионарных волокон):

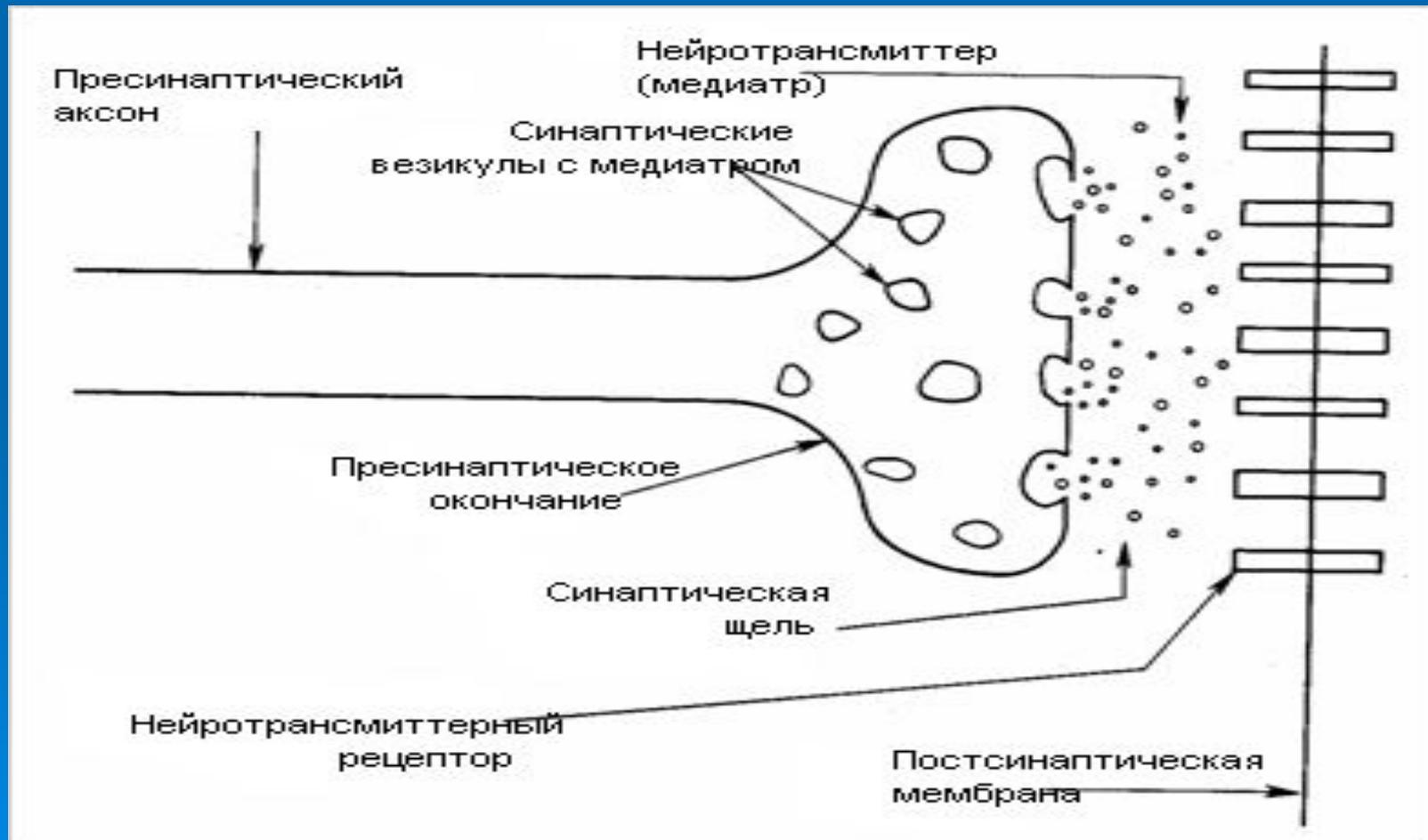
- 1) симпатические нервы – катехоламины - на постсинаптической мембране - адренорецепторы
- 2) парасимпатические нервы - ацетилхолин - на постсинаптической мембране - холинорецепторы

# Общая схема парасимпатической регуляции сердца

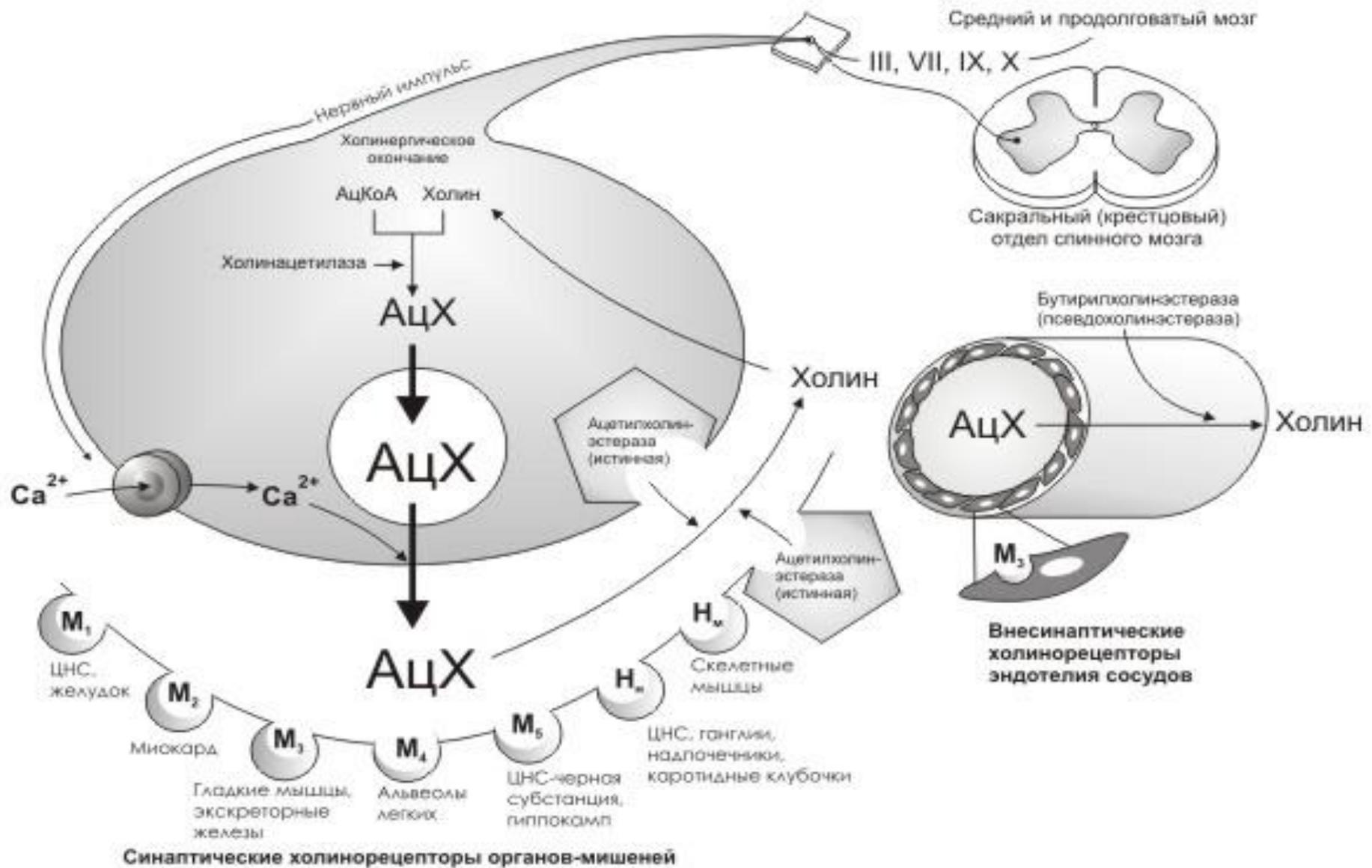


Все нейроны ,составляющие рефлекторную дугу, соединены друг с другом синапсами, где осуществляется нейро-химическая передача сигнала посредством медиаторов.

**Синапс** включает пресинаптическое окончание (терминальное расширение аксона), откуда выделяется нейромедиатор в синаптическую щель, и постсинаптическую мембрану, на которой расположены рецепторы обладающие аффинитетом к медиатору.



# Холинергический синапс



# Фармакологическое воздействие на синапс

## 1. Влияние на медиатор (непрямое действие):

- Синтез
- Депонирование
- Выброс
- Обратный захват
- Метаболизм

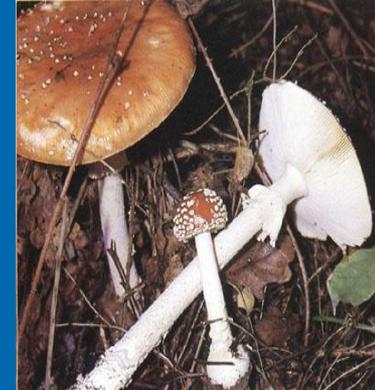
## 2. Влияние на рецептор (прямое действие):

1. Синергизм с медиатором (стимуляция рецептора)
2. Антагонизм с медиатором (блокада, угнетение)
  - Конкурентный;
  - Неконкурентный.

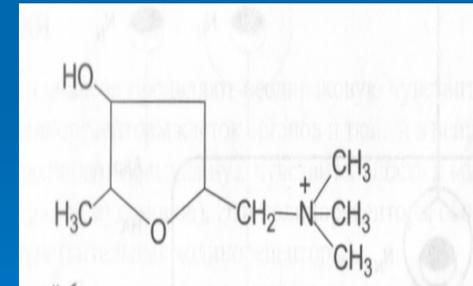
# Холинорецепторы

## М-холинорецепторы

(одним из их агонистов является яд мухомора – мускарин)

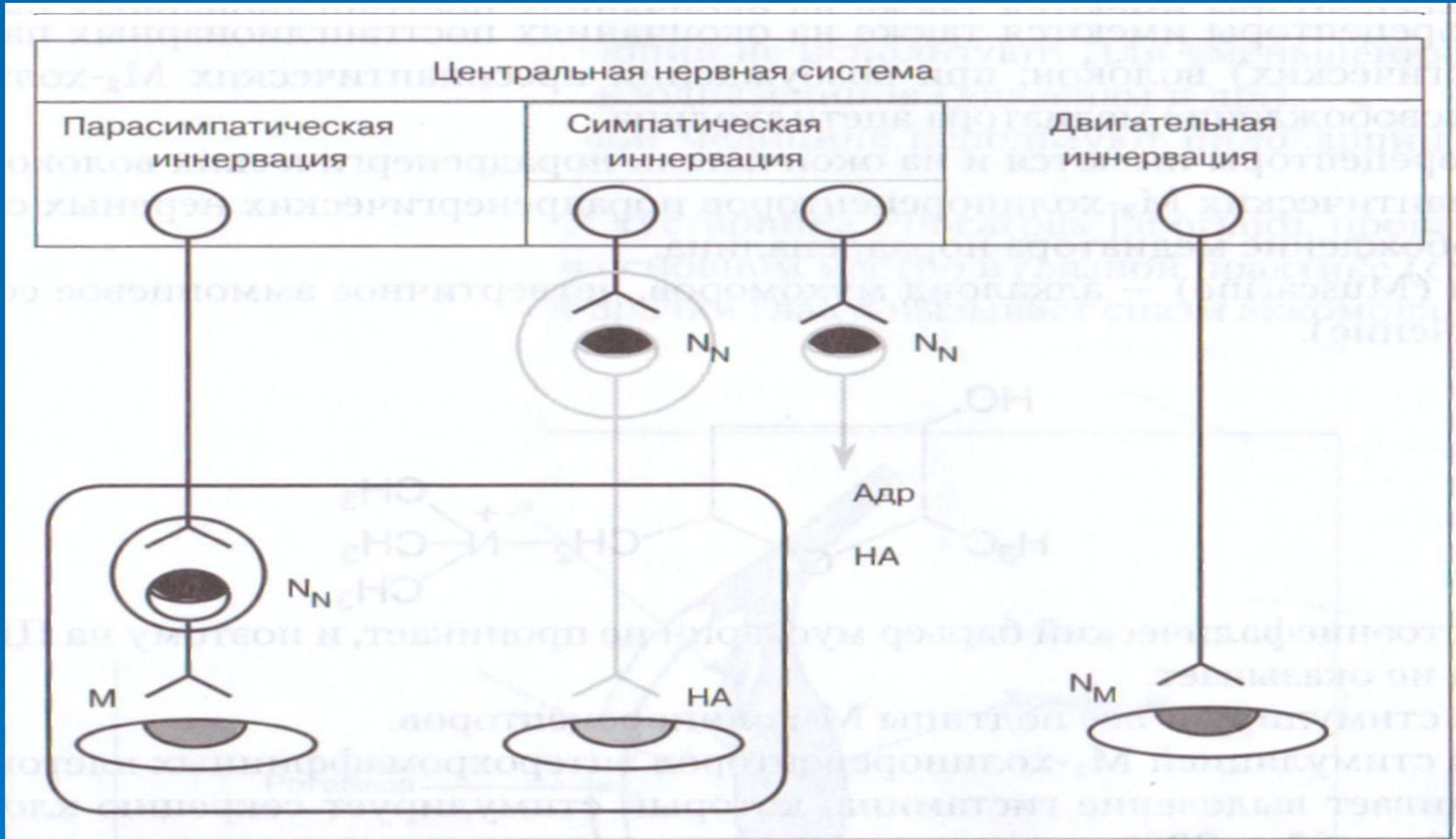


**Н-холинорецепторы** (одним из агонистов является алкалоид никотин)

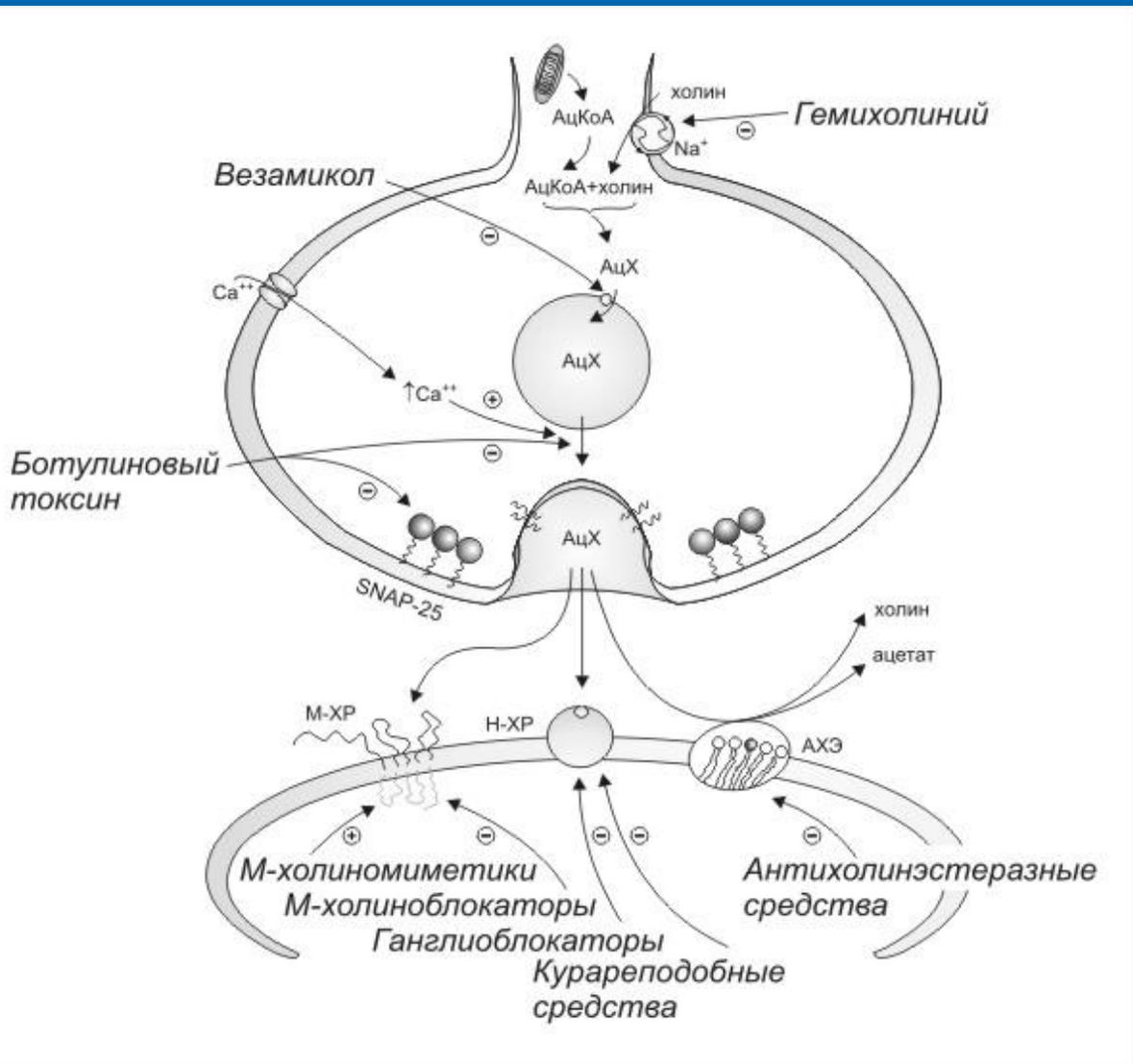


Мускарин

# Локализация ХР



# Холинергические средства



Стимуляторы рецепторов – «миметики».

Блокаторы рецепторов – «лититики»

«Литики – всегда сильнее миметиков»

# Локализация Н-холинорецепторов

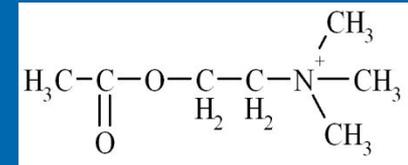
- Ганглии вегетативных нервов
- Скелетная мускулатура
- Синокаротидная зона
- Мозговое вещество надпочечников
- ЦНС

# Эффекты стимуляции холинорецепторов

Тип холинорецептора	Локализация рецепторов	Эффекты, вызываемые стимуляцией холинорецепторов
<b>М-холинорецепторы</b>		
<b>М1</b>	ЦНС Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	Выделение гистамина, который стимулирует секрецию HCl париетальными клетками желудка
<b>М2</b>	Сердце	Уменьшение частоты сердечных сокращений; угнетение атриовентрикулярной проводимости; снижение сократительной активности предсердий
	Пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон	Снижение высвобождения ацетилхолина
<b>М3 (иннервируемые)</b>	Круговая мышца радужной оболочки; Цилиарная (ресничная) мышца глаза	Сокращение, сужение зрачков; сокращение, спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнюю точку видения)
	Гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, матки; Экзокринные железы (бронхиальные железы, железы желудка, кишечника, слюнные, слёзные, носоглоточные и потовые железы)	Повышение тонуса (за исключением сфинктеров) и усиление моторики желудка, кишечника и мочевого пузыря  Повышение секреции
<b>М3 (неиннервируемые)</b>	Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладких мышц сосудов
<b>Н-холинорецепторы</b>		
<b>Нм</b>	Скелетные мышцы	Сокращение
<b>Нн</b>	Вегетативные ганглии; энтерохромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников; каротидные клубочки	Возбуждение ганглионарных нейронов; секреция адреналина и норадреналина рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров

# M,N-холиномиметики

- M,N- холиномиметики  
ацетилхолин-хлорид



- Антихолинэстеразные средства  
(M,N- холиномиметики косвенного действия)

Неостигмин

Пиридостигмина бромид

Ривастигмин

Галантамин

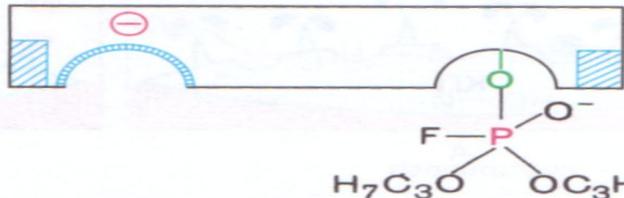
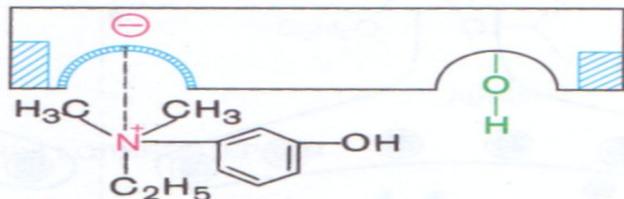
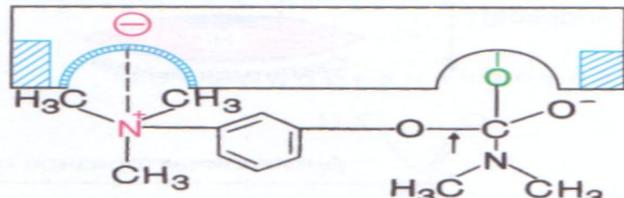
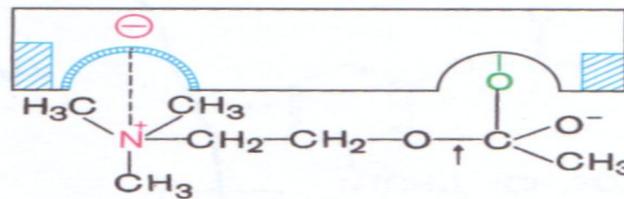
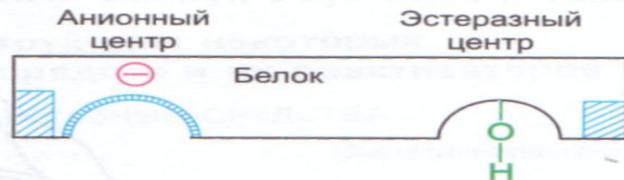
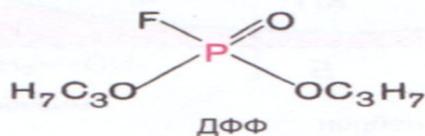
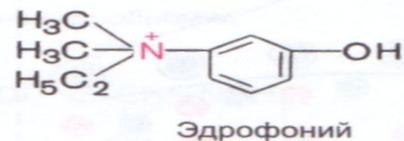
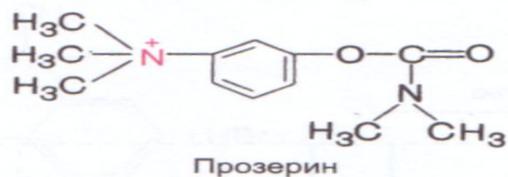
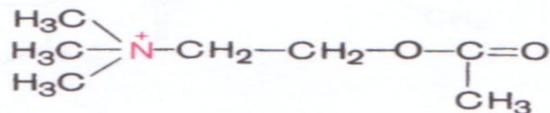
Армин (необратимого действия)

ФОС



# Антихолинэстеразные средства

Условная структура  
ацетилхолинэстеразы



Гидрофобные участки

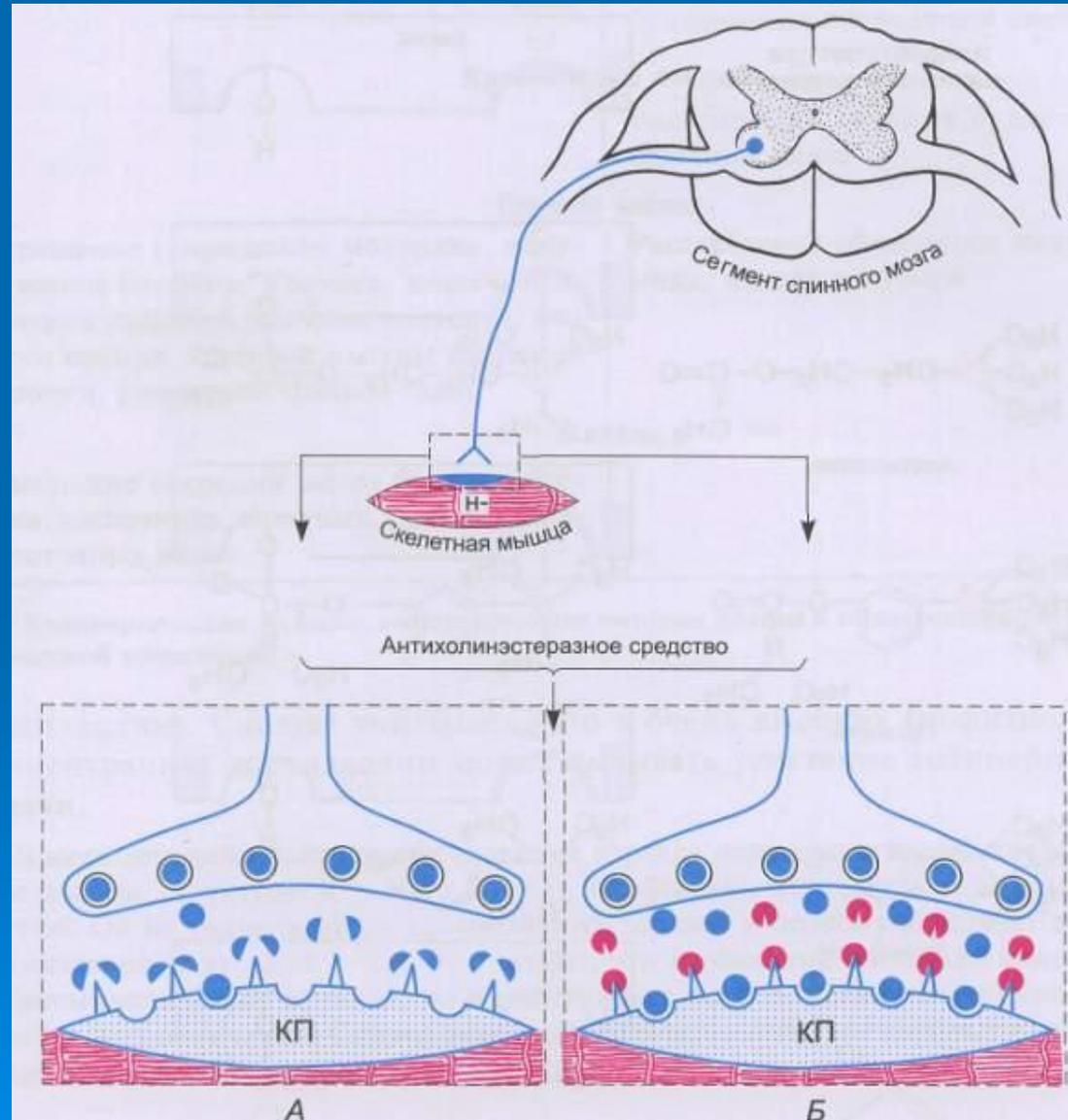
↑ Места гидролиза соединений

## **М- и Н-холиномиметики непрямого действия**

**Механизм действия данной группы препаратов связан с инактивацией холинэстеразы, что ведет к накоплению эндогенного АХ, усилению его действия на органы и ткани. Кроме того, антихолинэстеразные средства обладают прямым действием на холинорецепторы.**

**Ингибирование холинэстеразы может быть обратимым. В этом случае действие препаратов является непродолжительным. При образовании ковалентных связей препарата с ферментом происходит его необратимое ингибирование (фосфорелирование), при этом действие препарата длительное.**

# Принцип действия антихолинэстеразных средств



## Антихолинэстеразные препараты

третичного строения легко проникают через ГЭБ, восстанавливают проведение импульсов в ЦНС, при остаточных явлениях после полиомиелита, при детских церебральных параличах.

Четвертичные соединения (прозерин) в ЦНС не проникают, поэтому оказывают преимущественно периферическое действие.

Неостигмин (прозерин)

Физостигмин

Пиридостигмин

Галантамин

Ривастигмин (экселон)

Донепезил



# Показания к применению антихолинэстеразных средств

- Глаукома
  - Атония кишечника
  - Атония мочевого пузыря
  - Миастения
  - Отравление миорелаксантами
  - Остаточные явления после перенесенного полиомиелита
  - Прогрессирующая деменция
- 



### Показания к применению Реминила (галантамина):

миастения, прогрессирующая мышечная дистрофия, деменции альцгеймеровского типа легкой и средней степени, остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения, детский церебральный паралич (спастические формы), атония кишечника и мочевого пузыря, закрытоугольная глаукома;  
(..... из инструкции к препарату)

### Побочное действие Реминила (галантамина):

Со стороны пищеварительной системы:

**очень часто** - тошнота, рвота

**часто** - диарея, боли в животе, диспепсия, желудочно-кишечный дискомфорт

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

**часто** - брадикардия

**иногда** - АВ-блокада I степени, суправентрикулярная экстрасистолия, приливы, снижение артериального давления.

Прочие:

**часто** - утомляемость, слабость, судороги, потливость.

(..... из инструкции к препарату)

# **Противопоказаны** антихолинэстеразные препараты

при склонности к судорогам,  
бронхиальной астме,  
стенокардии, выраженном атеросклерозе,  
беременности

# Симптомы отравления антихолинэстеразными (ФОС)

- 1 стадия – возбуждение, головокружение, головная боль, снижение остроты зрения, миоз, боли в животе, рвота, понос.
- 2 стадия – гиперкинезы, судороги
- 3 стадия - параличи

# Помощь при отравлении антихолинэстеразными средствами ФОС – зарин, зоман, V-газы

- Удаление яда с кожи, слизистых ( промывание раствором натрия гидрокарбоната), из желудка.
- Удаление из крови (форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ)
- Назначение антагонистов - М-холиноблокаторов, реактиваторов холинэстеразы:
  - тримедоксима бромид (дипироксим)
  - аллоксим
  - изонитрозин



# Средства, влияющие на М-холинорецепторы

## ▣ *М-холиномиметики*

▣ ацеклидин

▣ пилокарпина гидрохлорид

## ▣ *М-холиноблокаторы*

▣ атропина сульфат

▣ метацин

▣ скополамин

▣ платифиллин

▣ пирензепин

▣ тропикамид

▣ ипратропия бромид

▣ тиотропия бромид

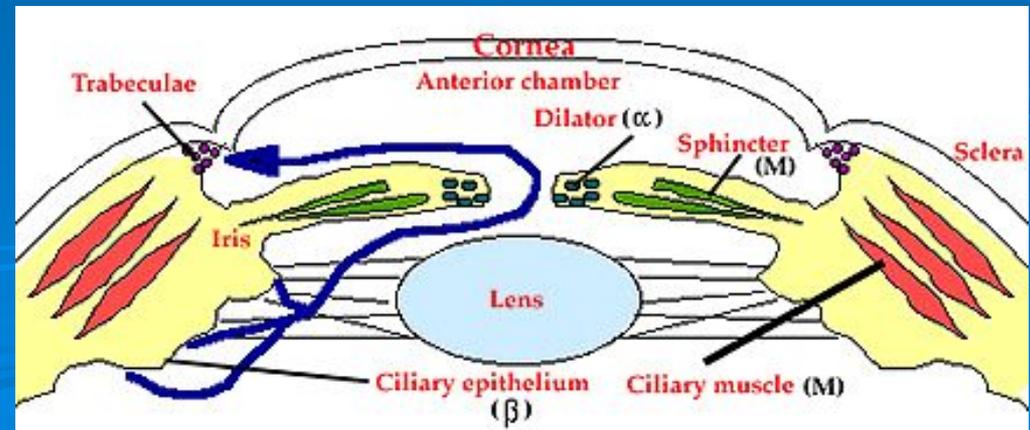
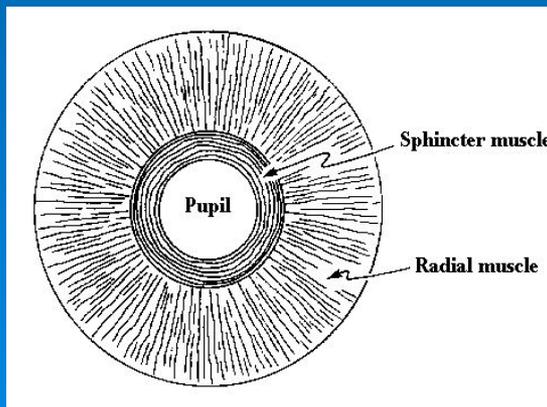
▣ толтеродин

▣

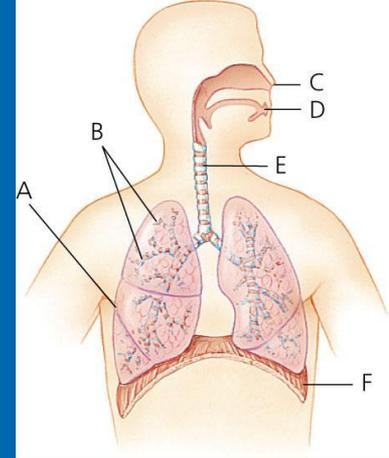
# M-холиномиметики

## I. Влияние на глаз:

- а) сокращение мышцы, суживающей зрачок - сужение зрачка (миоз) - уплощение радужной оболочки - раскрытие радужно-роговичных пространств (фонтановых пространств) и Шлеммова канала (венозный синус склеры) - усиленная эвакуация жидкости из передней камеры глаза в сосуды лимфатической системы и вены - падение внутриглазного давления
- б) сокращение цилиарной мышцы - ослабление цинновой связки - увеличение кривизны хрусталика - спазм аккомодации - глаз устанавливается на точку максимально близкого видения



# M-холиномиметики

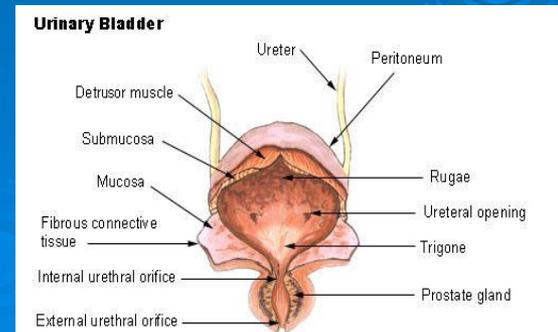


## II. Влияния на гладкую мускулатуру внутренних органов:

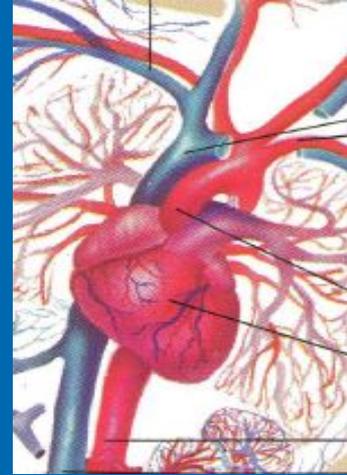
усиливается тонус мускулатуры бронхов (может развиваться бронхоспазм), повышается тонус и моторика мускулатуры ЖКТ, мочеполовой системы и желчевыводящих путей.

## III. Влияние на железы внешней секреции:

усиливается потоотделение, саливация и секреция других пищеварительных соков, слезотечение, усиливает секрецию бронхиальных желез



# М-холиномиметики



## IV. Влияние на сердечно-сосудистую систему.

Кардиальные ветви вагуса иннервируют в основном синусовый узел сердца (миокард парасимпатическими волокнами не снабжается), под влиянием М-ХМ частота генерации импульсов синусового узла уменьшается - брадикардия, АД и минутный объем снижаются.

Это приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Также происходит снижение проводимости и автоматизма сердца.

Механизмы развития гипотонии:

1. Замедление работы сердца;
2. Стимуляция М-ХР сосудов скелетных мышц, что приводит к их расширению;
3. Стимуляция М-ХР потовых желез, что через ряд химических реакций вызывает повышенное образование брадикинина (эндогенный вазодилататор);

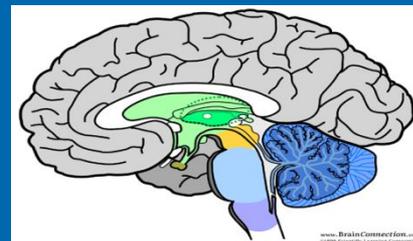
# М-холиномиметики

## V. Действие на ЖКТ

Под влиянием М-холиномиметиков повышается моторика ЖКТ (особенно тонкой кишки) и секреция желудочных и кишечных желез в том числе поджелудочной).

Сфинктеры пищеварительного канала расслабляются. Скорость эвакуации пищевых масс возрастает, устраняется атония кишечника, запоры. Поэтому препараты данной группы используют при послеоперационной атонии кишечника.





## Действие на ЦНС

М-ХМ, возбуждая соответствующие рецепторы подкорковых и стволовых образований, могут вызвать гиперкинезы по типу паркинсонизма, особенно при склонности к судорогам.

## Показания для применения М-ХМ :

глаукома (глазные капли, мазь, пленки),  
атония кишечника и мочевого пузыря,  
гипотония матки.

**Противопоказаны** препараты при бронхиальной астме, брадиаритмиях, беременности, склонности к судорогам, тяжелых органических поражениях сердца.

## Пилокарпина гидрохлорид

используется в офтальмологии при глаукоме, при нарушении трофики глаза. Пилокарпин токсичен и поэтому его не используют для резорбтивного действия.



# Клиника острого отравления М-холиномиметиками

резкий миоз,

бронхоспазм, бронхорея,

брадикардия,

резкие боли в животе (колики),

слезотечение, гиперсаливация, потливость.

Для лечения таких отравлений используют М-холинолитики.

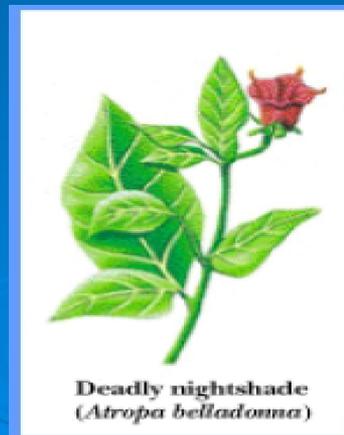
# Красавка обыкновенная



# М-холиноблокаторы

Блокируют м-холинорецепторы, в результате снижают секреторную функцию пищеварительных и бронхиальных желёз, тонус и перистальтические движения гладких мышц пищевода, желудка и кишечника, мочевого пузыря, оказывают бронхорасширяющее действие, увеличивают ЧСС, улучшают предсердно-желудочковую проводимость, вызывают расширение зрачков и паралич аккомодации.

Они снижают базальную и ночную секрецию желудочного сока, а также стимулированную секрецию (но в меньшей степени).



Deadly nightshade  
(*Atropa belladonna*)

# M-холиноблокаторы

Разные органы по-разному чувствительны даже к неизбирательным M-холиноблокаторам). Так, атропин в малых дозах подавляет секрецию слюнных и трахеобронхиальных желез и потоотделение.

В больших дозах он вызывает расширение зрачков, паралич аккомодации и тахикардию.

В еще более высоких дозах атропин блокирует парасимпатические влияния на мочевой пузырь (подавляет мочеиспускание) и кишечник (снижает его тонус и перистальтику).



Atropine

## **М-холиноблокаторы (Атропин)**

**В очень больших дозах подавляет секрецию и моторику желудка. Таким образом, те дозы атропина и большинства сходных с ним М-холиноблокаторов, которые снижают секрецию желудка и моторику ЖКТ, почти наверняка будут подавлять слюноотделение, аккомодацию и мочеиспускание.**

**Такие различия в чувствительности органов к атропину, видимо, связаны не с его разным сродством к М-холино-рецепторам разных тканей (атропин - неизбирательный М-холино-блокатор), а скорее с тем, какую роль играют в регуляции этих органов парасимпатические нервы, интрамуральные нейроны и местные рефлексy.**

# **M-холинолитики (атропиноподобные средства)**

Являются антагонистами M-ХР (экранируют эти рецепторы от ацетилхолина).

**I. Влияние на глаз:**

- а) расслабление круговой мышцы глаза - расширение зрачка (мидриаз) - утолщение радужной оболочки - перекрытие фонтановых пространств и шлеммова канала - нарушение оттока жидкости передней камеры глаза - рост внутриглазного давления**
- б) расслабление ресничной (цилиарной) мышцы - натяжение цинновой связки - уплощение хрусталика - паралич аккомодации - глаз устанавливается на точку максимально дальнего видения**

# **М-холиноблокаторы**

**Зрачковые реакции на свет и конвергенцию подавляются. Все эти явления наблюдаются как при местном, так и при системном применении М-холиноблокаторов. В то же время атропин при системном введении в обычных дозах (0,6 мг) мало влияет на глаза, тогда как действие скополамина выражено достаточно сильно. При закапывании в глаз действие обоих препаратов длительное - аккомодация и зрачковые реакции могут полностью восстановиться лишь через 7-12 сут.**

**Отличие М-холиноблокаторов от симпатомиметиков как средств, расширяющих зрачок, заключается в том, что последние не вызывают паралича аккомодации. Действие на глаза атропина может быть полностью или частично устранено соответствующими дозами пилокарпина, эфиров холина, физостигмина.**

- По продолжительности влияния на глаз:  
атропин – скополамин – гоматропин –  
платифиллин – тропикамид



# **M-холинолитики (атропиноподобные средства)**

**II. Влияния на гладкую мускулатуру внутренних органов:**  
Расслабление мускулатуры бронхов, уменьшение тонуса и моторики кишечника, желче- и мочевыводящих путей

**III. Влияние на железы внешней секреции:**

Уменьшает выделение слюны (чувство сухости во рту), уменьшает выделение слезы, уменьшает потоотделение, снижает секрецию пищеварительных соков, снижает секрецию бронхиальных желез

**IV. Влияние на сердце:**

Тахикардия, усиливает а-в проводимость

Весь изложенный симптомокомплекс принято обозначать как атропино-подобное действие.

**M-холинолитики обладают влиянием на ЦНС:**

атропин - стимулирующим (вплоть до развития острых психотических расстройств),

скополамин - наоборот, угнетающим, снотворным действием.

# М-холиноблокаторы

Скополамин в низких дозах (0,1—0,2 мг) вызывает более выраженное снижение ЧСС. При действии более высоких доз вначале возникает тахикардия, но она уже через 30 мин проходит или сменяется брадикардией.

Атропин устраняет многие виды рефлекторной брадикардии или остановки сердца, например при вдыхании раздражающих паров, стимуляции каротидного синуса, надавливании на глаза, раздражении брюшины, введении контрастных веществ при катетеризации сердца.

Он предупреждает или устраняет также брадикардию, вызываемую эфирами холина, ингибиторами АХЭ и остановку сердца при электростимуляции блуждающих нервов.

Алкалоиды белладонны подавляют секрецию желез носа, рта, глотки и бронхов. Это действие особенно выражено при избыточной секреции, и именно оно лежит в основе использования атропина и скополамина для премедикации.

Эти препараты устраняют ларингоспазм, возникающий при общей анестезии, - видимо, из-за того, что он может быть обусловлен рефлексом на скапливающиеся выделения желез дыхательных путей.

## Фармакокинетика

Алкалоиды белладонны и третичные полусинтетические и синтетические амины быстро всасываются из ЖКТ, а также с поверхности слизистых.

Всасывание четвертичных аммониевых оснований при ингаляции и при приеме внутрь минимально; то же касается и их проникновения в конъюнктивы после закапывания в глаза. Центрального действия эти препараты не оказывают, так как плохо проникают через ГЭБ.

$T_{1/2}$  атропина составляет около 4 ч; его элиминация осуществляется печенью и почками.

У четвертичных аммониевых оснований  $T_{1/2}$  несколько больше.

# M-ХОЛИНОЛИТИКИ

## Неселективные блокаторы ( $M_1 = M_2 = M_3$ ):

Препарат	Длит. эффекта	Центр. эффект	Дозы (в/в)
Атропин	15-20 мин	Возбужд.	10-20 мкг/кг
Метацин	15-20 мин	Нет	10-20 мкг/кг
Скополамин	20-30 мин	Седация	5-10 мкг/кг
Гликопирролат	До 2 ч	Нет	4 мкг/кг

Ипратропия бромид

Тиотропия бромид

Толтеродин (детрузитол)

Оксибутинин (дриптан)

# Применение М-холиноблокаторов

- В гастроэнтерологии – как спазмолитические, антисекреторные
- В анестезиологии – для премедикации
- В стоматологии – при гиперсаливации
- В кардиологии – при атриовентрикулярном блоке вагусного происхождения
- В пульмонологии – для снятия бронхоспазма
- В офтальмологии – мидриатический эффект (для исследования сетчатки при подборе очков)

## **Использование М-холинолитиков :**

В токсикологической практике - лечение отравлений М-холиномиметиками или антихолинэстеразными средствами.

В неврологии (касается атропина и скополамина) оказывает благоприятное действие при паркинсонизме угнетая нейро-передачу в хвостатом ядре экстрапирамидной системы. Однако он уступает в этом отношении центральным холиноблокаторам.

### **Побочные эффекты М-холинолитиков:**

паралич аккомодации, выраженная тахикардия, сухость кожных покровов (угнетение потовых желез, что может привести к повышению температуры тела), сухость во рту, запор, затрудненное мочеиспускание, увеличение внутриглазного давления.

# M-холинолитики: противопоказания

ИБС

Тахикардии

Гиперпирексия

Глаукома

Муковисцидоз



# Симптомы отравления атропином

- Сухость слизистых (нарушение глотания, речи)
- Сухость кожи (повышение температуры)
- Мидриаз
- Фотофобия
- Двигательное и речевое возбуждение
- Нарушение памяти и ориентации
- Галлюцинации

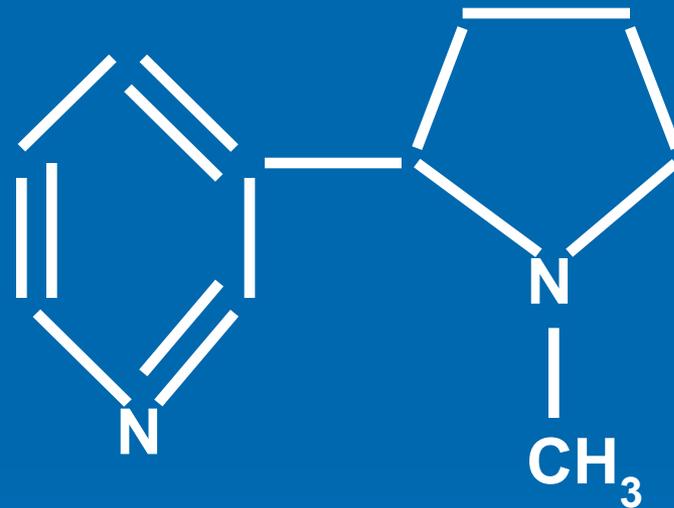
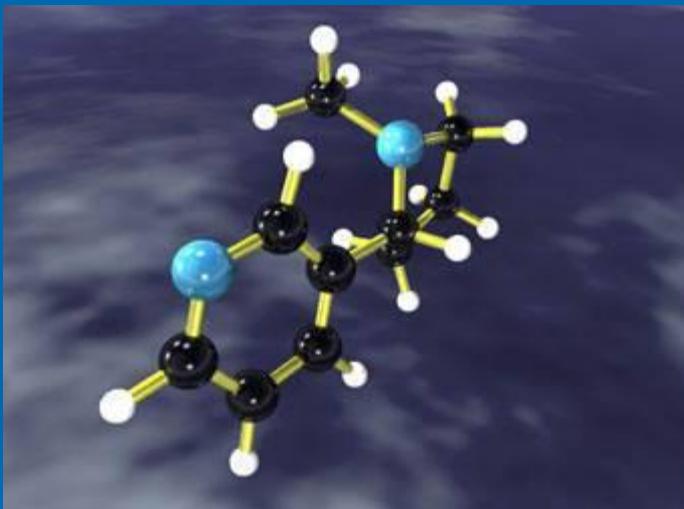
# Помощь при отравлении атропином

- 1. Удаление яда с места попадания (промывание желудка, активированный уголь, слабительные)
- 2. Ускорение выведения вещества из организма (форсированный диурез, гемосорбция)
- 3. Назначение антагонистов

# **Н – холинергические средства**



# НИКОТИН



# Локализация H - холинорецепторов

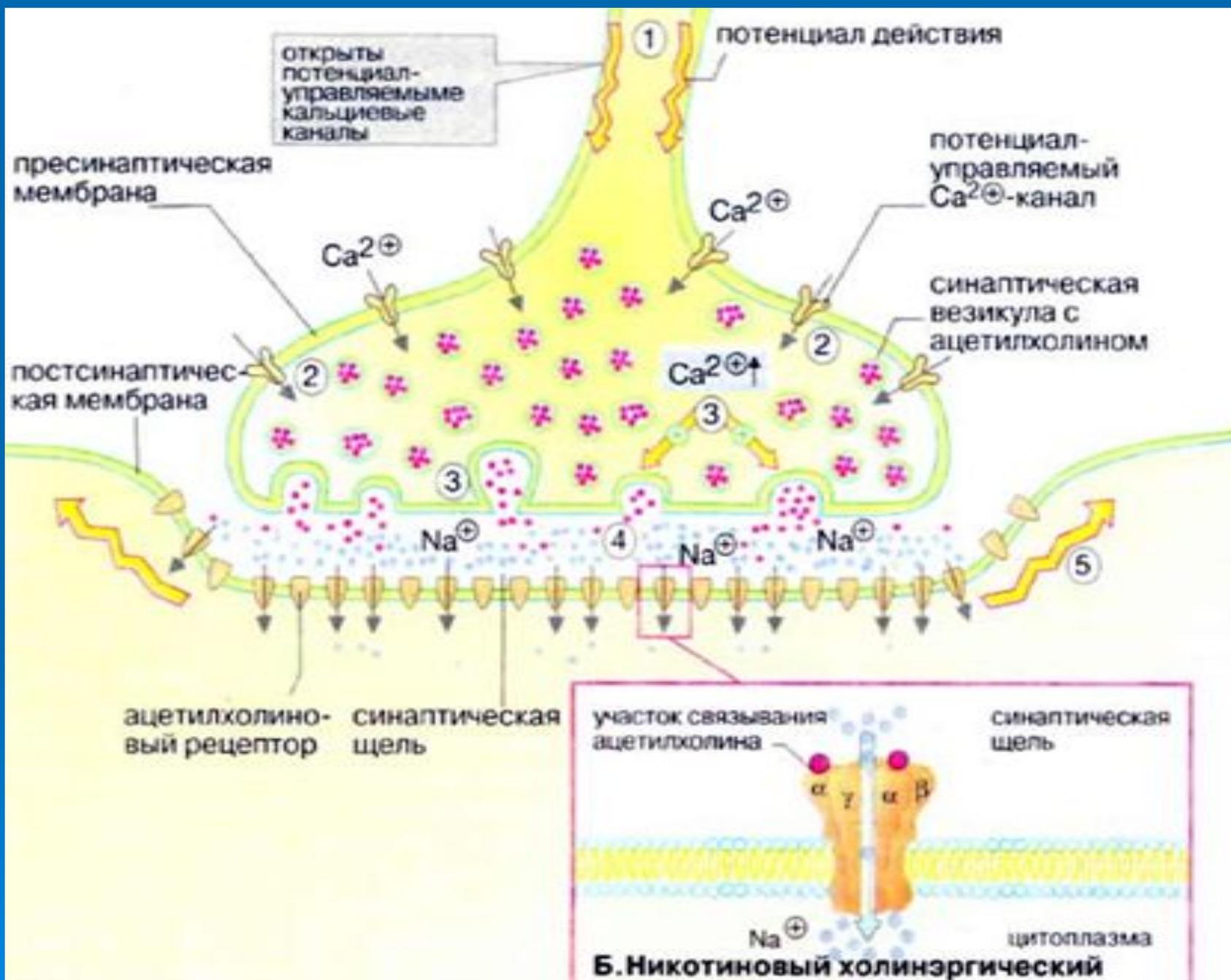


## I Пресинаптические:

- в постганглионарных волокнах симпатической и парасимпатической НС (высвобождение н.а).
- В ЦНС: полосатое тело (высвобождение дофамина и серотонина)

## II Постсинаптические:

1. Вегетативные ганглии СНС и ПНС
2. Надпочечники (мозговое вещество)
3. Скелетные мышцы
4. Синокаротидная зона
5. ЦНС: кора г.м., нейрогипофиз, клетки Реншоу и др.



# Средства, влияющие на Н-холинорецепторы

□ Н – холиномиметики:  
ЦИТИТОН, НИКОТИН



□ Н – холинолитики:  
ганглиоблокаторы,  
миорелаксанты

## Н - холиномиметики

- 1) Стимуляция Н-ХР парасимпатических ганглиев (эффект подобный действию М-холиномиметиков, мускариноподобный эффект)
- 2) Стимуляция Н-ХР симпатических ганглиев (увеличение импульсации симпатических нервов, высвобождение НА постганглионарными волокнами симпатических нервов - тахикардия, рост АД)

## **Н - холиномиметики**

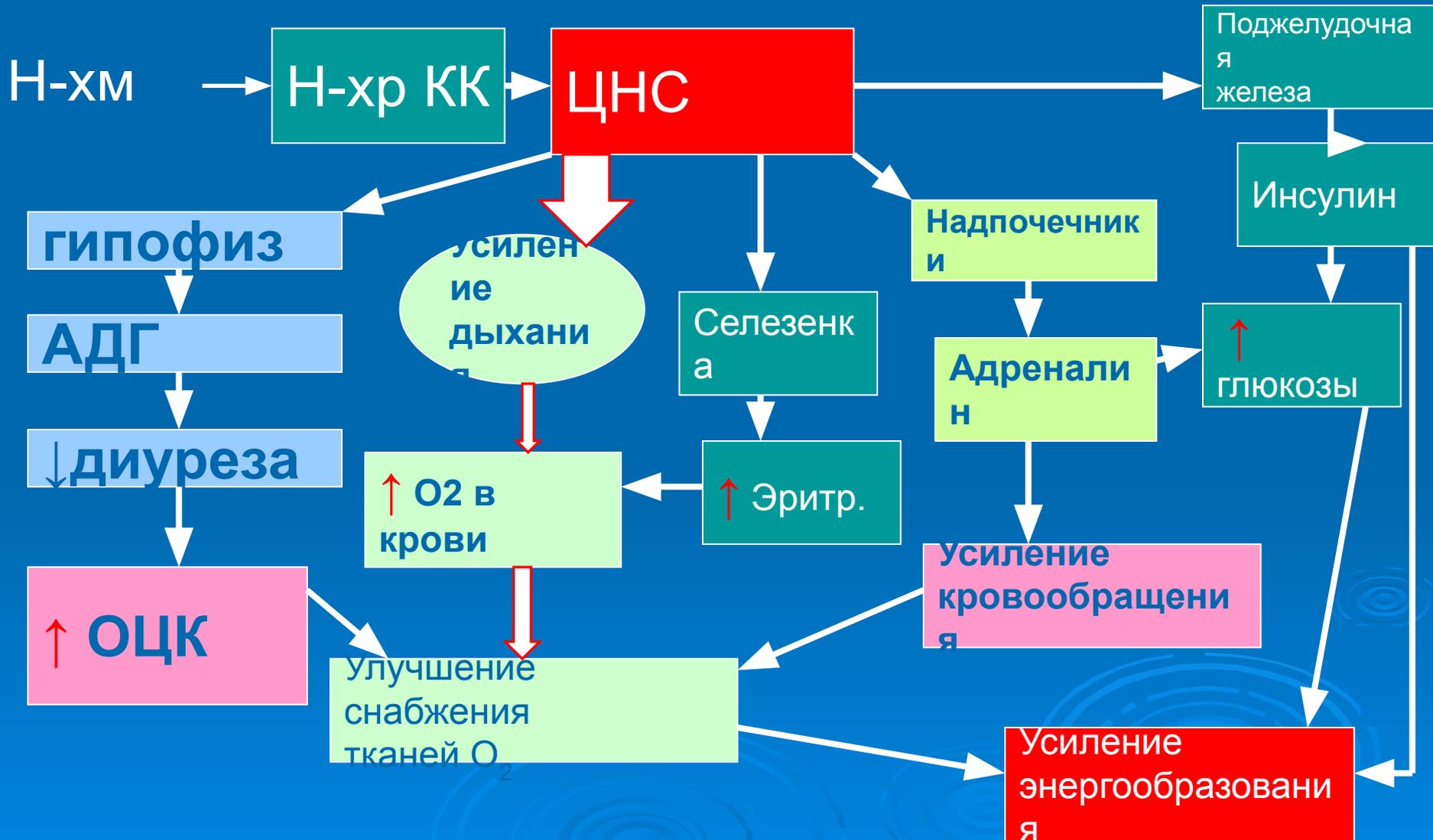
3) Стимуляция Н-ХР хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников - выброс адреналина - тахикардия, рост АД

4) Стимуляция Н-ХР синокаротидной зоны - рефлекторная стимуляция дыхательного и СД центров продолговатого мозга - стимуляция дыхания и сердечно-сосудистой системы)

5) Стимуляция Н-ХР задней доли гипофиза - усиление секреции аргинин-вазопрессина ( антидиуретического гормона)

6) стимуляция церебральных Н-ХР - психомоторное возбуждение

# Н-холиномиметические эффекты



*Цититон* (цитизин - алкалоид ракичника и термопсиса)  
Избирательно стимулирует Н-ХР синокаротидной зоны и мозгового слоя надпочечника. Используют цититон для стимуляции дыхания, в тех ситуациях когда рефлекторная возбудимость дыхательного центра сохранена (чаще всего при отравлении СО).



Нежелательные побочные эффекты Н-холиномиметиков (они связаны с выделением надпочечниками адреналина) - это в первую очередь *тахикардия и подъем АД.*

Н-холиномиметики противопоказаны при: *гипертонической болезни, выраженном атеросклерозе, кровотечениях*

Используются для *лечения пристрастия к никотину* (помогают бросить курить).



# Токсические вещества, образующиеся в процессе курения

## Полный химический состав табачного дыма

Acetanisole, Acetic Acid, Acetoin, Acetophenone, 6-Acetoxydihydrotheaspirane, 2-Acetyl-3-Ethylpyrazine, 2-Acetyl-5-Methylfuran, Acetylpyrazine, 2-Acetylpyridine, 3-Acetylpyridine, 2-Acetylthiazole, Aconitic Acid, dl-Alanine, Alfalfa Extract, Allspice Extract, Oleoresin, And Oil, Allyl Hexanoate, Allyl Ionone, Almond Bitter Oil, Ambergris Tincture, Ammonia, Ammonium Bicarbonate, Ammonium Hydroxide, Ammonium Phosphate Dibasic, Ammonium Sulfide, Amyl Alcohol, Amyl Butyrate, Amyl Formate, Amyl Octanoate, alpha-Amylcinnamaldehyde, Amyris Oil, trans-Anethole, Angelica Root Extract, Oil and Seed Oil, Anise, Anise Star, Extract and Oils, Anisyl Acetate, Anisyl Alcohol, Anisyl Formate, Anisyl Phenylacetate, Apple Juice Concentrate, Extract, and Skins, Apricot Extract and Juice Concentrate, 1-Arginine, Asafetida Fluid Extract And Oil, Ascorbic Acid, 1-Asparagine Monohydrate, 1-Aspartic Acid, Balsam Peru and Oil, Basil Oil, Bay Leaf, Oil and Sweet Oil, Beeswax White, Beet Juice Concentrate, Benzaldehyde, Benzaldehyde Glyceryl Acetal, Benzoic Acid, Benzoin, Benzoin Resin, Benzophenone, Benzyl Alcohol, Benzyl Benzoate, Benzyl Butyrate, Benzyl Cinnamate, Benzyl Propionate, Benzyl Salicylate, Bergamot Oil, Bisabolene, Black Currant Buds Absolute, Borneol, Bornyl Acetate, Buchu Leaf Oil, 1,3-Butanediol, 2,3-Butanedione, 1-Butanol, 2-Butanol, 4(2-Butenylidene)-3,5,5-Trimethyl-2-Cyclohexen-1-One, Butter, Butter Esters, and Butter Oil, Butyl Acetate, Butyl Butyrate, Butyl Butyryl Lactate, Butyl Isovalerate, Butyl Phenylacetate, Butyl Undecylenate, 3-Butylideneephthalide, Butyric Acid, Cadinene, Caffeine, Calcium Carbonate, Camphene, Cananga Oil, Capsicum Oleoresin, Caramel Color, Caraway Oil, Carbon Dioxide, Cardamom Oleoresin, Extract, Seed Oil, and Powder, Carob Bean and Extract, beta-Carotene, Carrot Oil, Carvacrol, 4-Carvomenthenol, 1-Carvone, beta-Caryophyllene, beta-Caryophyllene Oxide, Cascarella Oil and Bark Extract, Cassia Bark Oil, Cassie Absolute and Oil, Castoreum Extract, Tincture and Absolute Cedar Leaf Oil, Cedarwood Oil Terpenes and Virginiana, Cedrol, Celery Seed Extract, Solid, Oil, And Oleoresin, Cellulose Fiber, Chamomile Flower Oil And Extract, Chicory Extract, Chocolate, Cinnamaldehyde, Cinnamic Acid, Cinnamon Leaf Oil, Bark Oil, and Extract, Cinnamyl Acetate, Cinnamyl Alcohol, Cinnamyl Cinnamate, Cinnamyl Isovalerate, Cinnamyl Propionate, Citral, Citric Acid, Citronella Oil, dl-Citronellol, Citronellyl Butyrate, Citronellyl Isobutyrate, Civet Absolute, Clary Oil, Clover Tops, Red Solid Extract, Cocoa, Cocoa Shells, Extract, Distillate And Powder, Coconut Oil, Coffee, Cognac White and Green Oil, Copaiba Oil, Coriander Extract and Oil, Corn Oil, Corn Silk, Costus Root Oil, Cubeb Oil, Cuminaldehyde, para-Cymene, 1-Cysteine, Dandelion Root Solid Extract, Davana Oil, 2-trans, 4-trans-Decadienal, delta-Decalactone, gamma-Decalactone, Decanal, Decanoic Acid, 1-Decanol, 2-Decenal, Dehydromenthofuro lactone, Diethyl Malonate, Diethyl Sebacate, 2,3-Diethylpyrazine, Dihydro Anethole, 5,7-Dihydro-2-Methylthieno(3,4-D) Pyrimidine, Dill Seed Oil and Extract, meta-Dimethoxybenzene, para-Dimethoxybenzene, 2,6-Dimethoxyphenol, Dimethyl Succinate, 3,4-Dimethyl-1,2-Cyclopentanediene, 3,5-Dimethyl-1,2-Cyclopentanediene, 3,7-Dimethyl-1,3,6-Octatriene, 4,5-Dimethyl-3-Hydroxy-2,5-Dihydrofuran-2-One, 6,10-Dimethyl-5,9-Undecadien-2-One, 3,7-Dimethyl-6-Octenoic Acid, 2,4-Dimethylacetophenone, alpha,para-Dimethylbenzyl Alcohol, alpha, alpha-Dimethylphenethyl Acetate, alpha, alpha-Dimethylphenethyl Butyrate, 2,3-Dimethylpyrazine, 2,5-Dimethylpyrazine, 2,6-Dimethylpyrazine, Dimethyltetrahydrobenzofuranone, delta-Dodecalactone, gamma-Dodecalactone, para-Ethoxybenzaldehyde, Ethyl 10-Undecenoate, Ethyl 2-Methylbutyrate, Ethyl Acetate, Ethyl Acetoacetate, Ethyl Alcohol, Ethyl Benzoate, Ethyl Butyrate, Ethyl Cinnamate, Ethyl Decanoate, Ethyl Fenchol, Ethyl Furoate, Ethyl Heptanoate, Ethyl Hexanoate, Ethyl Isovalerate, Ethyl Lactate, Ethyl Laurate, Ethyl Levulinate, Ethyl Maltol, Ethyl Methyl Phenylglycidate, Ethyl Myristate, Ethyl Nonanoate, Ethyl Octadecanoate, Ethyl Octanoate, Ethyl Oleate, Ethyl Palmitate, Ethyl Phenylacetate, Ethyl Propionate, Ethyl Salicylate, Ethyl trans-2-Butenoate, Ethyl Valerate, Ethyl Vanillin, 2-Ethyl (or Methyl)-(3,5 and 6)-Methoxypyrazine, 2-Ethyl-1-Hexanol, 3-Ethyl-2-Hydroxy-2-Cyclopenten-1-One, 2-Ethyl-3, (5 or 6)-Dimethylpyrazine, 5-Ethyl-3-Hydroxy-4-Methyl-2(5H)-Furanone, 2-Ethyl-1-Methylpyrazine, 4-Ethylbenzaldehyde, 4-Ethylguaiaicol, para-Ethylphenol, 3-Ethylpyridine, Eucalyptol, Farnesol, D-Fenchone, Fennel Sweet Oil, Fenugreek, Extract, Resin, and Absolute, Fig Juice Concentrate, Food Starch Modified, Furfuryl Mercaptan, 4-(2-Furyl)-3-Buten-2-One, Galbanum Oil, Genet Absolute, Gentian Root Extract, Geraniol, Geranium Rose Oil, Geranyl Acetate, Geranyl Butyrate, Geranyl Formate, Geranyl Isovalerate, Geranyl Phenylacetate, Ginger Oil and Oleoresin, 1-Glutamic Acid, 1-Glutamine, Glycerol, Glycyrrhizin Ammoniated, Grape Juice Concentrate, Guaiaic Wood Oil, Guaiaicol, Guaiacum, 2,4-Heptadienal, gamma-Heptalactone, Heptanoic Acid, 2-Heptanone, 3-Hepten-2-One, 2-Hepten-4-One, 4-Heptenal, trans-2-Heptenal, Heptyl Acetate, omega-6-Hexadecenalactone, gamma-Hexalactone, Hexanal, Hexanoic Acid, 2-Hexen-1-Ol, 3-Hexen-1-Ol, cis-3-Hexen-1-Yl Acetate, 2-Hexenal, 3-Hexenoic Acid, trans-2-Hexenoic Acid, cis-3-Hexenyl Formate, Hexyl 2-Methylbutyrate, Hexyl Acetate, Hexyl Alcohol, Hexyl Phenylacetate, 1-Histidine, Honey, Hops Oil, Hydrolyzed Milk Solids, Hydrolyzed Plant Proteins, 5-Hydroxy-2,4-Decadienoic Acid delta-Lactone, 4-Hydroxy-2,5-Dimethyl-3(2H)-Furanone, 2-Hydroxy-3,5,5-Trimethyl-2-Cyclohexen-1-One, 4-Hydroxy-3-Pentenoic Acid Lactone, 2-Hydroxy-4-Methylbenzaldehyde, 4-Hydroxybutanoic Acid Lactone, Hydroxycitronellal, 6-Hydroxydihydrotheaspirane, 4-(para-Hydroxyphenyl)-2-Butanone, Hyssop Oil, Immortelle Absolute and Extract, alpha-Ionone, beta-Ionone, alpha-Ironone, Isoamyl Acetate, Isoamyl Benzoate, Isoamyl Butyrate, Isoamyl Cinnamate, Isoamyl Formate, Isoamyl Hexanoate, Isoamyl Isovalerate, Isoamyl Octanoate, Isoamyl Phenylacetate, Isobornyl Acetate, Isobutyl Acetate, Isobutyl Alcohol, Isobutyl Cinnamate, Isobutyl Phenylacetate, Isobutyl Salicylate, 2-Isobutyl-3-Methoxypyrazine, alpha-Isobutylphenethyl Alcohol, Isobutyraldehyde, Isobutyric Acid, dl-Isoleucine, alpha-Isomethylionone, 2-Isopropylphenol, Isovaleric Acid, Jasmine Absolute, Concrete and Oil, Kola Nut Extract, Labdanum Absolute and Oleoresin, Lactic Acid, Lauric Acid, Lauric Aldehyde, Lavandin Oil, Lavender Oil, Lemon Oil and Extract, Lemongrass Oil, 1-Leucine, Levulinic Acid, Licorice Root, Fluid, Extract and Powder, Lime Oil, Linalool, Linalool Oxide, Linalyl Acetate, Linden Flowers, Lovage Oil And Extract, 1-Lysine, Mace Powder, Extract and Oil, Magnesium Carbonate, Malic Acid, Malt and Malt Extract, Maltodextrin, Maltol, Maltly Isobutyrate, Mandarin Oil, Maple Syrup and Concentrate, Mate Leaf, Absolute and Oil, para-Mentha-8-Thiol-3-One, Menthol, Menthone, Menthyl Acetate, dl-Methionine, Methoprene, 2-Methoxy-4-Methylphenol, 2-Methoxy-4-Vinylphenol, para-Methoxybenzaldehyde, 1-(para-Methoxyphenyl)-1-Penten-3-One, 4-(para-Methoxyphenyl)-2-Butanone, 1-(para-Methoxyphenyl)-2-Propanone, Methoxypyrazine, Methyl 2-Furoate, Methyl 2-Octynoate, Methyl 2-Pyrrolyl Ketone, Methyl Anisate, Methyl Anthranilate, Methyl Benzoate, Methyl Cinnamate, Methyl Dihydrojasmonate, Methyl Ester of Rosin, Partially Hydrogenated, Methyl Isovalerate, Methyl Linoleate (48%), Methyl Linolenate (52%) Mixture, Methyl Naphthyl Ketone, Methyl Nicotinate, Methyl Phenylacetate, Methyl Salicylate, Methyl Sulfide, 3-Methyl-1-Cyclopentadecanone, 4-Methyl-1-Phenyl-2-Pentanoate, 5-Methyl-2-Phenyl-2-Hexenal, 5-Methyl-2-Thiophenecarboxaldehyde, 6-Methyl-3, -5-Heptadien-2-One, 2-Methyl-3-(para-Isopropylphenyl) Propionaldehyde, 5-Methyl-3-Hexen-2-One, 1-Methyl-3-Methoxy-4-Isopropylbenzene, 4-Methyl-3-Pentene-2-One, 2-Methyl-4-Phenylbutyraldehyde, 6-Methyl-5-Hepten-2-One, 4-Methyl-5-Thiazoleethanol, 4-Methyl-5-Vinylthiazole, Methyl-alpha-Ionone, Methyl-trans-2-Butenoic Acid, 4-Methylacetophenone, para-Methylanisole, alpha-Methylbenzyl Acetate, alpha-Methylbenzyl Alcohol, 2-Methylbutyraldehyde, 3-Methylbutyraldehyde, 2-Methylbutyric Acid, alpha-Methylcinnamaldehyde, Methylcyclopentanone, 2-Methylheptanoic Acid, 2-Methylhexanoic Acid, 3-Methylpentanoic Acid, 4-Methylpentanoic Acid, 2-Methylpyrazine, 5-Methylquinoline, 2-Methyltetrahydrofuran-3-One, (Methylthio)Methylpyrazine (Mixture Of Isomers), 3-Methylthiopropionaldehyde, Methyl 3-Methylthiopropionate, 2-Methylvaleric Acid, Mimosa Absolute and Extract, Molasses Extract and Tincture, Mountain Maple Solid Extract, Mullein Flowers, Myristaldehyde, Myristic Acid, Myrrh Oil, beta-Naphthyl Ethyl Ether, Nerol, Neroli Bigarde Oil, Nerolidol, Nona-2-trans-6-cis-Dienal, 2,6-Nonadien-1-Ol, gamma-Nonalactone, Nonanal, Nonanoic Acid, Nonanone, trans-2-Nonen-1-Ol, 2-Nonenal, Nonyl Acetate, Nutmeg Powder and Oil, Oak Chips Extract and Oil, Oak Moss Absolute, 9,12-Octadecadienoic Acid (48%) And 9,12,15-Octadecatrienoic Acid (52%), delta-Octalactone, gamma-Octalactone, Octanal, Octanoic Acid, 1-Octanol, 2-Octanone, 3-Octen-2-One, 1-Octen-3-Ol, 1-Octen-3-Yl Acetate, 2-Octenal, Octyl Isobutyrate, Oleic Acid, Olibanum Oil, Poponax Oil And Gum, Orange Blossoms Water, Absolute, and Leaf Absolute, Orange Oil and Extract, Origanum Oil, Orris Concrete Oil and Root Extract, Palmarosa Oil, Palmatic Acid, Parsley Seed Oil, Patchouli Oil, omega-Pentadecalactone, 2,3-Pentanedione, 2-Pentanol, 4-Pentenoic Acid, 2-Pentylpyridine, Pepper Oil, Black And White, Peppermint Oil, Peruvian (Bois De Rose) Oil, Pettitgrain Absolute, Mandarin Oil and Terpeneless Oil, alpha-Phellandrene, 2-Phenethyl Acetate, Phenethyl Alcohol, Phenethyl Butyrate, Phenethyl Cinnamate, Phenethyl Isobutyrate, Phenethyl Isovalerate, Phenethyl Phenylacetate, Phenethyl Salicylate, 1-Phenyl-1-Propanol, 3-Phenyl-1-Propanol, 2-Phenyl-2-Butenal, 4-Phenyl-3-Buten-2-Ol, 4-Phenyl-3-Buten-2-One, Phenylacetaldehyde, Phenylacetic Acid, 1-Phenylalanine, 3-Phenylpropionaldehyde, 3-Phenylpropionic Acid, 3-Phenylpropyl Acetate, 3-Phenylpropyl Cinnamate, 2-(3-Phenylpropyl)Tetrahydrofuran, Phosphoric Acid, Pimenta Leaf Oil, Pine Needle Oil, Pine Oil, Scotch, Pineapple Juice Concentrate, alpha-Pinene, beta-Pinene, D-Piperitone, Piperonal, Pipsissewa Leaf Extract, Plum Juice, Potassium Sorbate, 1-Proline, Propenylguaethol, Propionic Acid, Propyl Acetate, Propyl para-Hydroxybenzoate, Propylene Glycol, 3-Propylideneephthalide, Prune Juice and Concentrate, Pyridine, Pyrroligone Acid And Extract, Pyrrole, Pyruvic Acid, Raisin Juice Concentrate, Rhodinol, Rose Absolute and Oil, Rosemary Oil, Rum, Rum Ether, Rye Extract, Sage, Sage Oil, and Sage Oleoresin, Salicylaldehyde, Sandalwood Oil, Yellow, Sclareolide, Skatole, Smoke Flavor, Snakeroot Oil, Sodium Acetate, Sodium Benzoate, Sodium Bicarbonate, Sodium Carbonate, Sodium Chloride, Sodium Citrate, Sodium Hydroxide, Solanone, Spearmint Oil, Styrax Extract, Gum and Oil, Sucrose Octaacetate, Sugar Alcohols, Sugars, Tagetes Oil, Tannic Acid, Tartaric Acid, Tea Leaf and Absolute, alpha-Terpineol, Terpinolene, Terpinolene, Terpyl Acetate, 5,6,7,8-Tetrahydroquinoline

# H-холиноблокаторы

- Ганглиоблокаторы
- Миорелаксанты (курареподобные средства)

## □ Ганглиоблокаторы

- а) короткого действия (10-20 мин)  
*арфонад, гизроний*
- б) средней продолжительности действия (3 - 5 час)  
*азаметоний (пентамин)*

**Ганглиоблокаторы оказывают антидеполяризующее действие, т.е. препятствуют развитию потенциала действия на постсинаптической мембране за счет блокады постсинаптических Н-ХР и рецептор-опосредованного (или прямого) угнетения Na-каналов, сопряженных с Н-ХР.**



## **Действие ГБ на органы и системы:**

- 1) блокада Н-ХР парасимпатических ганглиев - снижение импульсации постганглионарный парасимпатических нейронов - сниженное выделение АХ - недостаточная стимуляция М-ХР - атропиноподобное действие: снижение секреции экзокринных желез ЖКТ, снижение тонуса и сократимости гладкой мускулатуры внутренних органов, тахикардия**
- 2) блокада Н-ХР симпатических ганглиев - снижение импульсации постганглионарных симпатических нейронов - снижение выделения - брадикардия, снижение ударного объема и минутного объема кровообращения, падение АД**
- 3) блокада Н-ХР мозгового слоя надпочечников - снижение секреции адреналина - брадикардия, снижение ударного объема и минутного объема кровообращения, падение АД**

## Действие ГБ на органы и системы:

4) блокада Н-ХР синокаротидной зоны - подавление афферентной стимулирующей импульсации на сосудодвигательный и дыхательный центры - угнетение прессорных рефлексов и рефлекторной стимуляции дыхания - падение АД и снижение ЧД (вплоть до остановки дыхания)

# Показания к применению ганглиоблокаторов

- Отек легких
- Облитерирующий эндартериит
- Гипертоническая болезнь
- Язвенная болезнь
- Управляемая гипотония (гигроний)

## Нежелательные побочные эффекты ГБ

- 1) атропиноподобное действие
- 2) ортостатическая гипотензия (наиболее опасное - коллапс). Для предупреждение ортостатической гипотензии больной должен оставаться в постели (лежа) на протяжении 2 - 2,5 часов после применения ГБ.
- 3) угнетение дыхания (часто фатальный исход)

# Противопоказания к назначению ГБ

- 1) глаукома
  - 2) выраженная гипотония
  - 3) тяжелый атеросклероз с недостаточностью коронарного и церебрального кровообращения
  - 4) органические поражения сердца
  - 5) тяжелые заболевания печени и почек
- 

# Н-холиноблокаторы

## Курареподобные средства

Кураре- сгущенный экстракт из южноафриканских растений видов *Strychnos* и *Chondodendron*.

Основное действующее в-во кураре  
 $\alpha$  - тубокурарин.



# Курареподобные средства

## ▣ *Антидеполяризующие:*

панкурония бромид

пипекурония бромид

атракурия безилат

цисатракурия безилат

векуроний

рекурония бромид

## ▣ *Деполяризующие:*

дитилин

## ▣ *Вещества смешанного действия:*

диоксоний

# Курареподобные средства (КС)

Блокируют импульсы с двигательных нервов на скелетную мускулатуру.

Действуют на уровне мионеврального синапса.

а) антидеполяризующие КС (блокируют Н-ХР концевых пластинок мышц, конкурентно блокируют связывание АХ с Н-ХР в мионевральном синапсе, за счет этого предотвращают открытие Na-каналов - мембрана не деполяризуется - потенциал действия не развивается - мышца расслабляется).

## Курареподобные средства(КС)

Расслабление мышц под действие КС происходит в определенном порядке: сначала расслабляются мышцы лица и шеи, позже мышцы конечностей, затем мышцы туловища, затем межреберные дыхательные мышцы и наконец - диафрагма.

Важной характеристикой КС является так называемая "широта миопаралитического действия" - т.е. диапазон между дозами в которых парализуются наиболее чувствительные мышцы и дозами в которых наступает паралич дыхательных мышц с остановкой дыхания.

# Показания:

- 1) для расслабления мышц при хирургических полостных операциях (операции с управляемым дыханием)
- 2) репозиция костных отломков при переломах, вправление вывихов
- 3) борьба с судорогами при столбняке

Препараты вводят только в/в.

Мелликтин составляет исключение - его назначают внутрь и используют в неврологической практике при лечении спастических параличей и парезов.

## Побочное действие:

- 1) остановка дыхания
- 2) падение АД, бронхоспазм
- 3) для панкурония (тахикардия из-за М-холинолитического действия)

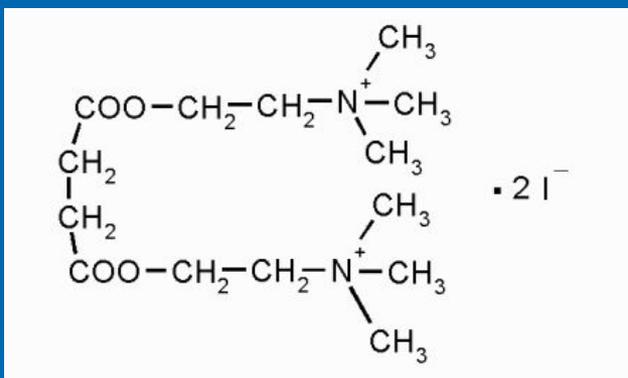
## **Противопоказания к использованию антидеполярирующих КС:**

- 1) миастения (патология связанная с аутоиммунным поражением Н-ХР скелетных мышц)
- 2) тяжелые поражения печени и почек
- 3) с осторожностью применяют в старческом возрасте

При передозировке антидеполярирующих КС применяют средства, подавляющие ацетилхолинэстеразу (антихолинэстеразные средства) - накапливающийся при этом в мионевральном синапсе АХ проявляет конкурентный антагонизм к антидеполярирующему КС и восстанавливает подавленную нейромышечную передачу.

Антагонист всех антидеполяризующих средств – прозерин.  
Противоядие пр-тов аминостероидного ряда (векуроний, рокуроний, пипекуроний) – **сугаммадекс** (брайдан).  
Это модифицированный гамма–циклодекстрин, образующий комплекс с препаратами.

**б) деполяризующие миорелаксанты** (связываются с *H*-*XP*, стимулируют их, вызывает стойкую деполяризацию концевой пластинки скелетных мышц, что делает их нечувствительными (рефрактерными) к естественному медиатору *AХ*.



**Дитилин**

# Показания к применению дитилина

- 1) интубация трахеи
- 2) бронхоскопия
- 3) операции с управляемым дыханием
- 4) репозиция костных отломков при переломах, вправление вывихов

# Нежелательные побочные эффекты:

- 1) мышечные боли из-за мышечных микротравм при фасцикуляциях
- 2) аритмии (из-за гиперкалиемии, обусловленной деполяризацией мышечных волокон)
- 3) повышение АД и внутриглазного давления

## Противопоказания:

- 1) не используют у грудных детей
- 2) при беременности
- 3) при глаукоме

При передозировке дитилина применяют переливание крови (действующее начало псевдохолинэстераза перелитой крови).

**в) КС смешанного типа действия (деполяризующего и недеполяризующего)**

**диплацин**

Вначале диплацин вызывает кратковременную деполяризацию, которая затем сменяется недеполяризующим блоком нейромышечной передачи.

Тот, кто учится, не размышляя,  
впадает в заблуждение.  
Тот, кто размышляет,  
не желая учиться, попадает в беду

*Конфуций 552/551–479 до н.э.*



**Благодарю за внимание.**

