


Холиноблокаторы

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



**«Знающий врач»
и «хороший врач»
- не синонимы.
Чрезвычайно важно
умение врача
«подойти»
к больному.
Внимание
к больному
- основа
психотерапии**

**ВОТЧАЛ
Борис
Евгеньевич**

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиноблокаторы

**М-холино-
блокаторы**

Атропина сульфат, гиосцина гидробромид (скополамин), платифиллина гидротартрат, метоциния йодид, пирензепин (гастроцепин), ипратропия бромид (атровент), тиотропия бромид

**Н-холинобло-
каторы (ганглио-
блокаторы)**

Гексаметония бензосульфат (бензогексоний), азаметония бромид (пентамин, пендиомид), трепирий (гигроний).

Миорелаксанты

**Антидеполяри-
зующие**

Пипекурония бромид, атракурия бесилат

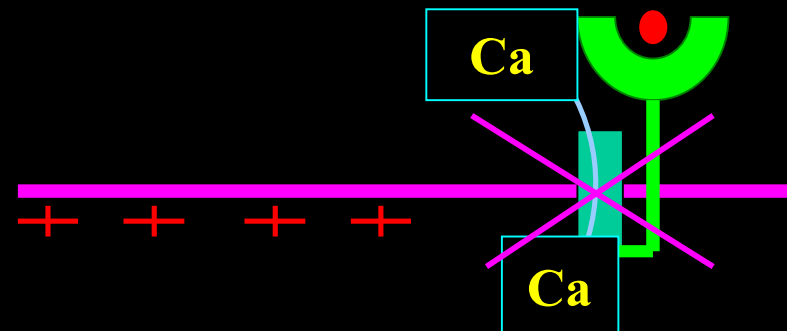
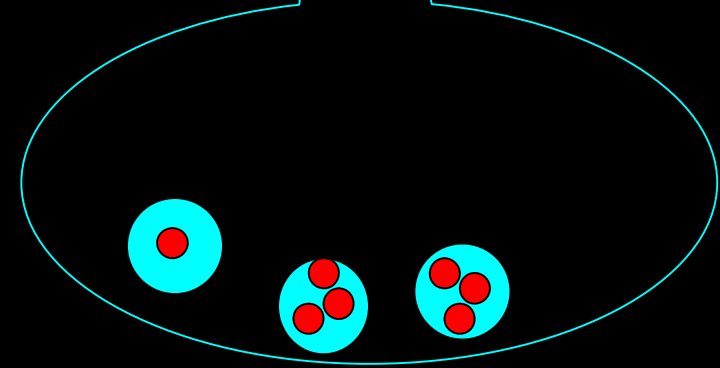
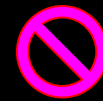
Деполяризующие

Суксаметоний (дитилин)

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ.

∅ Препараты данной группы «экранизируют» М-холинорецепторы, т.е. препятствуют взаимодействию с ними выделяющегося эндогенного ацетилхолина и введенных М-холиномиметиков (одна молекула атропина закрывает от ацетилхолина сразу 4 рецептора).

М-холиноблока-
торы



М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ.

Ø Поэтому блок развивается стойкий, длительный и односторонний.

Ø Эффекты холиномиметиков легко устраняются холиноблокаторами, а после применения холиноблокаторов холиномиметики не оказывают фармакологического действия.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

<p>РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$ рецепторов)</p>	<p>⊗ АТРОПИНА СУЛЬФАТ ⊗ ГИОСЦИНА ГИДРОБРОМИД (СКОПОЛАМИН) ⊗ ПЛАТИФИЛЛИНА ГИДРОТАРТРАТ</p>
<p>СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$ рецепторов)</p>	<p>⊗ МЕТОЦИНИЯ ЙОДИД (МЕТАЦИН)</p>
<p>СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (преимущественная блокада M_1 и M_3-холинорецепторов)</p>	<p>⊗ ИПРАТРОПИЯ БРОМИД (АТРОВЕНТ, ИТРОП) ⊗ ТИОТРОПИЯ БРОМИД (СПИРИВА)</p>
<p>СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (избирательная блокада M_1- холинорецепторов)</p>	<p>⊗ ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЦЕПИН)</p>

Фармакологические эффекты М-холиноблокаторов

Орган	Эффект
Глаз	Следствием блока М-холинорецепторов круговой мышцы радужки является расширение зрачка (мидриаз).
Глаз	Отток жидкости из передней камеры глаза при этом затрудняется и внутриглазное давление может повышаться (особенно при глаукоме).
Глаз	Блокада М-холинорецепторов ресничной мышцы (<i>m. ciliaris</i>) приводит к ее расслаблению, в результате чего натяжение цинновой связки (ресничного пояска) возрастает и кривизна хрусталика уменьшается. Наступает паралич аккомодации и глаз устанавливается на дальнюю точку видения.
Сердце	Тахикардия.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ.

- Ø Атропин в глазных каплях оказывает самое продолжительное действие – мидриаз продолжается 7-10 дней, паралич аккомодации – 8-12 дней.
- Ø Гиосцина гидробромид действует на глаз сильнее, но менее продолжительно (3-5 дней).
- Ø Платифиллин обладает наиболее слабой силой действия и короткой длительностью эффекта (5-6 часов), мало влияет на аккомодацию.
- Ø Для осмотра глазного дна предпочтение отдается короткодействующим препаратам – гоматропин (10-20 часов), тропикамид (1-6 часов).
- Ø В офтальмологии М-холиноблокаторы используются при воспалении радужной оболочки (ирит), подбора очков и осмотра глазного дна.



Фармакологические эффекты М-холиноблокаторов

Орган	Эффект
Потовые и слезные железы	Снижается секреция носоглоточных, пищеварительных, потовых и слезных желез. Проявляется это сухостью слизистой оболочки полости рта, кожи, изменением тембра голоса. Уменьшение потоотделения может привести к повышению температуры тела.
ЖКТ	Снижается тонус мышц желудочно-кишечного тракта, желчных протоков и желчного пузыря и подавляется секреция желез.
Бронхиальные железы	Подавляется секреции бронхиальных желез.
Мочевой пузырь	Снижается тонус мышц мочевого пузыря.
ЦНС	В связи с центральными холиноблокирующими свойствами атропин угнетает центры экстрапирамидной системы.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ.

Все М-холиноблокаторы растительного происхождения являются третичными аминами и проникают в ЦНС.

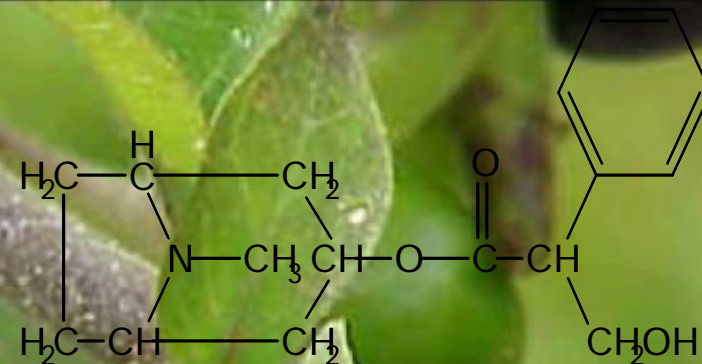
Ø Атропин в терапевтических дозах обладает слабым влиянием на ЦНС, но в токсических дозах по действию на ЦНС проявляет свойства частичного агониста, вызывает беспокойство, раздражительность, дезориентацию, яркие, устрашающие зрительные галлюцинации, бред, тонико-клонические судороги.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ.

Все М-холиноблокаторы растительного происхождения являются третичными аминами и проникают в ЦНС.

- Ø Скополамин оказывает выраженное действие на ЦНС, оказывает седативное, противорвотное и противосудорожное действие, уменьшает двигательные нарушения при болезни Паркинсона и лекарственном паркинсонизме. Возможно применение для премедикации перед наркозом.
- Ø Противорвотное и успокаивающее действие используется при морской и воздушной болезни. Скополамин используется трансдермально в виде пластыря. Скополамин и гиосциамин входят в состав препарата «АЭРОН».
- Ø Центральные эффекты платифиллина выражены слабо.

Атропина сульфат: Atropini sulfas



- ∅ Является алкалоидом, содержится в красавке, дурмане и белене.
- ∅ В этих растениях содержится гиосциамин – левовращающий изомер.
- ∅ В процессе обработки часть левовращающего изомера превращается в правовращающий и атропин представляет собой рацемическую смесь этих изомеров.

Атропина сульфат: *Atropini sulfas*

Эффекты:

- ü Мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации (до 10 дней).
- ü Снижение секреции всех экзокринных желез (ЖКТ, слюнных и бронхиальных).
- ü Снижение потоотделения, что ведет к повышению температуры тела.
- ü Снижение тонуса бронхов.
- ü Повышение частоты, силы сердечных сокращений, возбудимости и проводимости в миокарде.
- ü Снижение моторики и тонуса ЖКТ.
- ü Понижение тонуса мочевого пузыря и затруднение мочеиспускания (т.к. расслабляет детрузор и спазмирует сфинктер)
- ü Возбуждение ЦНС. В токсических дозах – галлюцинации и психоз.
- ü Активность препарата высокая, превосходит все остальные М-холиноблокаторы. Длительность действия 6-8 часов.

Атропина сульфат: Atropini sulfas

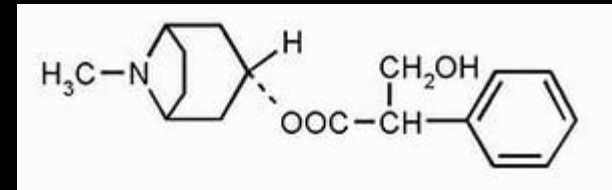
Показания:

- Ø Иридоциклиты (для создания покоя радужки).
- Ø Подбор очков.
- Ø Премедикация (для подготовки больных к наркозу с целью уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез и профилактики рефлекторной остановки сердца).
- Ø Спастические состояния гладкой мускулатуры полых органов – кишечника, желче- и мочевыводящих путей.
- Ø Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
- Ø Купирование приступов бронхиальной астмы.
- Ø Острые отравления М-холиномиметиками и антихолинэстеразными препаратами.

Атропина сульфат: Atropini sulfas

Побочные эффекты:

- Ø Сухость во рту.
- Ø Паралич аккомодации.
- Ø Тахикардия.
- Ø Задержка мочи.
- Ø Запор.
- Ø Нарушение функции ЦНС.



Атропина сульфат: Atropini sulfas

Противопоказания:

- ∅ Глаукома.
- ∅ Тяжелые поражения миокарда (опасность истощения сердца вследствие тахикардии)
- ∅ Аденома предстательной железы.



Атропина сульфат: Atropini sulfas

Отравление атропином

ü Чаще бывает у детей в результате поедания ягод красавки, дурмана, белены (1-2 ягоды вызывает опасное отравление).

Периферические эффекты:

ü Резкая тахикардия («скачущий пульс»).

ü Расширение зрачков (мидриаз).

ü Паралич аккомодации.

ü Сухая гиперемированная кожа.

ü Значительное повышение температуры тела (гипертермия).

ü Сухость во рту, приводящая к нарушению акта глотания.

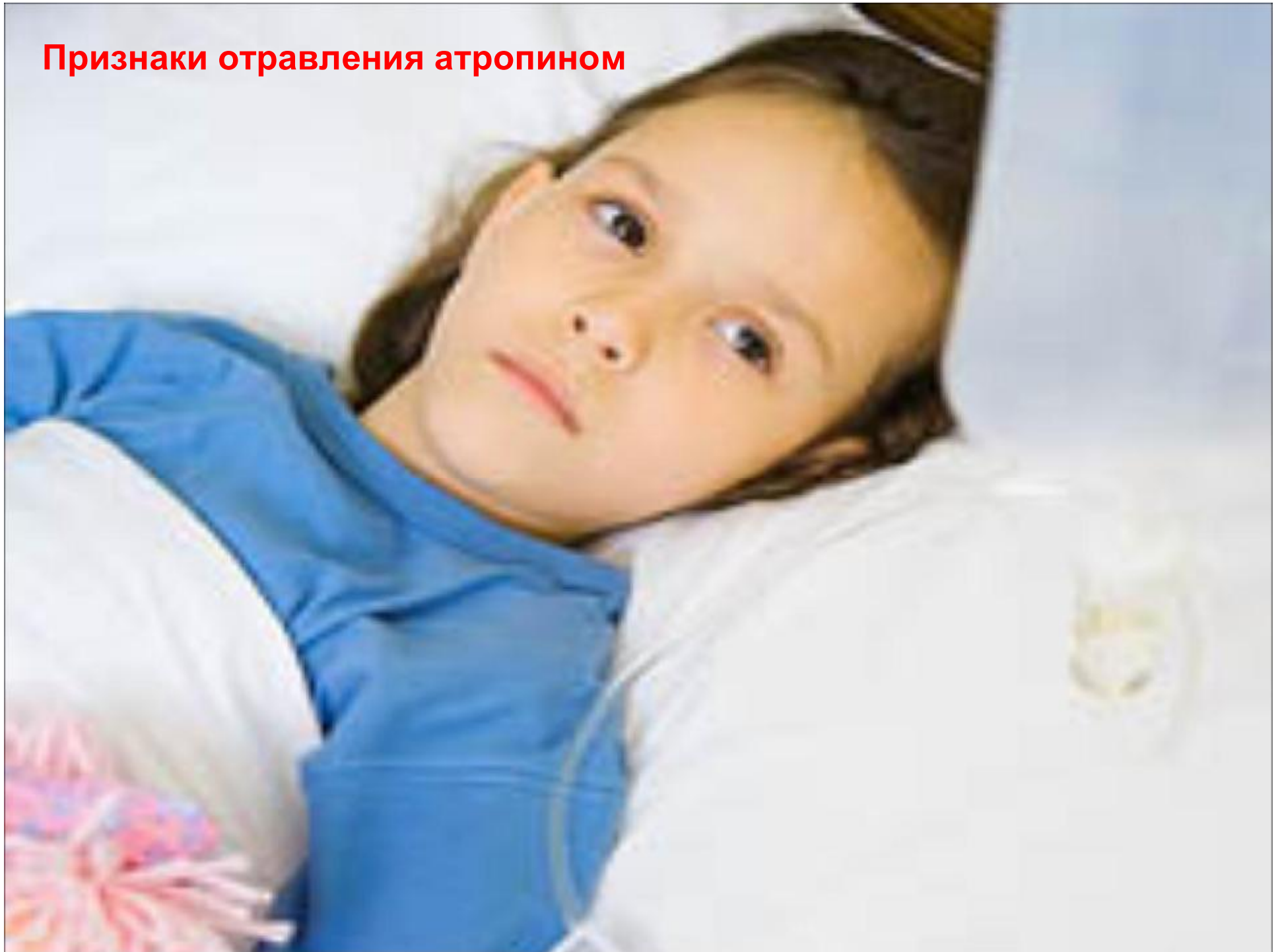
ü Возможна задержка мочеиспускания. Запор.

Центральные эффекты:

ü Психическое возбуждение, бред, галлюцинации, спутанность сознания, повышенная двигательная активность создают картину острого психоза (отсюда народное выражение «белены объелся»).

У пожилых людей чаще проявляются центральные эффекты отравления атропином.

Признаки отравления атропином



Атропина сульфат: Atropini sulfas

Помощь при отравлении заключается в:

- промывании желудка, холодные ванны
- применении слабительных препаратов для предотвращения дальнейшего всасывания
- катетеризация мочевого пузыря
- форсированный диурез
- использование препаратов, снижающих активность ЦНС (барбитураты, анксиолитики, седативные).
- антихолинэстеразные препараты (галантамин, который проникает через ГЭБ)
- β -адреноблокаторы

Атропина сульфат: Atropini sulfas

Формы выпуска:

Ø табл. 0,0005

Ø амп. 0,1% - 1 мл

Ø глазные капли 1% - 5 мл



Атропина сульфат: Atropini sulfas

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0,1 % - 1 ml

D t. d. N. 10 in amp.

S. 1 мл однократно в/в



Rp.: Sol. Atropini sulfatis 1 % - 5 ml

D. S. Глазные капли, по 2 капли в

левый глаз 2 раза в день



Гиосцина гидробромид (Скополамин)

- ∅ Как и атропин оказывает неизбирательное М-холиноблокирующее действие.
- ∅ Лучше чем атропин проникает через ГЭБ, так как представлен незаряженной, легко проникающей через мембраны формой.
- ∅ В отличие от атропина оказывает седативное действие на ЦНС: понижает двигательную активность, вызывает сонливость, уменьшает продолжительность фазы «быстрого сна», оказывает противорвотное действие и уменьшает проявления паркинсонизма.

Гиосцина гидробромид (Скополамин)

Показания:

- ∅ Те же, что и атропин
- ∅ Воздушная и морская болезнь (таблетки «Аэрон»)
- ∅ Кинетозы
- ∅ Премедикация перед наркозом

Формы выпуска:

- ∅ амп. 0,05% - 1мл
- ∅ глазные капли 0,25% - 5мл
- ∅ Входит в состав таблеток «Аэрон».



М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

**РАСТИТЕЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$
рецепторов)

⊘ АТРОПИНА СУЛЬФАТ
⊘ ГИОСЦИНА ГИДРОБРОМИД
(СКОПОЛАМИН)
⊘ ПЛАТИФИЛЛИНА ГИДРОАРТРАТ

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$
рецепторов)

⊘ МЕТОЦИНИЯ ЙОДИД (МЕТАЦИН)

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(преимущественная блокада M_1 и
 M_3 -холинорецепторов)

⊘ ИПРАТРОПИЯ БРОМИД (АТРОВЕНТ,
ИТРОП)
⊘ ТИОТРОПИЯ БРОМИД (СПИРИВА)

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(избирательная блокада M_1 -
холинорецепторов)

⊘ ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЦЕПИН)

Платифиллин: *Platyphyllini hydrotartras*

- Ø По М-холиноблокирующему действию уступает атропину в 10 раз,
- Ø обладает слабым ганглиоблокирующим действием
- Ø прямым миотропным эффектом (папавериноподобное действие),
- Ø что в совокупности приводит к спазмолитическому действию.
- Ø Имеет в своем составе четвертичный атом азота, не проникает через ГЭБ, назначается парентерально.

Платифиллин: *Platyphyllini hydrotartras*

Показания:

- Ø Спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов (желчная, кишечная, почечная колики).
- Ø Острые спастические боли при ЯБЖ и 12-перстной кишки.
- Ø Как вспомогательное средство при бронхоспазме.

Формы выпуска:

- Ø амп. 0,2% - 1мл

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

**РАСТИТЕЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$
рецепторов)

~~Ø АТРОПИНА СУЛЬФАТ~~
~~Ø ГИОСЦИНА ГИДРОБРОМИД
(СКОПОЛАМИН)~~
~~Ø ПЛАТИФИЛЛИНА ГИДРОАРТРАТ~~

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$
рецепторов)

Ø МЕТОЦИНИЯ ЙОДИД (МЕТАЦИН)

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(преимущественная блокада M_1 и
 M_3 -холинорецепторов)

Ø ИПРАТРОПИЯ БРОМИД (АТРОВЕНТ,
ИТРОП)
Ø ТИОТРОПИЯ БРОМИД (СПИРИВА)

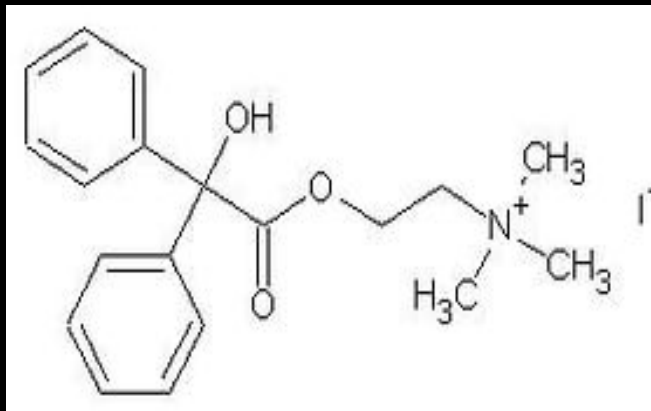
**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(избирательная блокада M_1 -
холинорецепторов)

Ø ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЦЕПИН)

Метопролол йодид (Метацин):

Ø Является четвертичным аммониевым соединением, поэтому плохо проникает через ГЭБ в ЦНС и через гематофтальмический барьер во внутреннюю камеру глаза.

Ø Не влияет на функции ЦНС и на тонус внутриглазных мышц.



Метопиния йодид (Метацин):

Показания:

- Ø Премедикация.
- Ø Моче- и желчекаменная болезнь.
- Ø Кишечная колика.
- Ø Токолитик

Противопоказания:

- Ø Глаукома.
- Ø Гипертрофия предстательной железы.

Формы выпуска:

- Ø табл. по 0,002
- Ø амп. 0,1% - 1мл



Гиосцин бутилбромид (бускопан)

- Ø **Неизбирательный М-холиноблокатор.**
- Ø **Понижает тонус гладких мышц внутренних органов, снижает их сократительную активность.**
- Ø **Вызывает уменьшение секреции экзокринных желез.**
- Ø **Повышает ЧСС.**
- Ø **Вызывает мидриаз, повышает ВГД.**



Гиосцин бутилбромид (бускопан)

Показания:

- ∅ **Колики (почечная, желчная)**
- ∅ **Спазмы мочеточника, дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря**
- ∅ **Пилороспазм**
- ∅ **ЯБЖ и 12-перстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии)**
- ∅ **Дисменорея.**

Форма выпуска:

- ∅ **Драже. Раствор для инъекций.**
- ∅ **Свечи ректальные.**



М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

**РАСТИТЕЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$
рецепторов)

⊘ АТРОПИНА СУЛЬФАТ
⊘ ГИОСЦИНА ГИДРОБРОМИД
(СКОПОЛАМИН)
⊘ ПЛАТИФИЛЛИНА ГИДРОТАРТРАТ

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$
рецепторов)

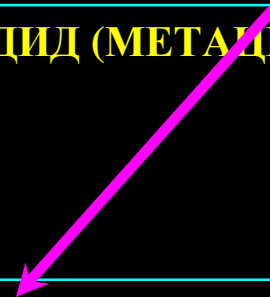
⊘ МЕТОЦИНИЯ ЙОДИД (МЕТАЦИН)

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(преимущественная блокада M_1 и
 M_3 -холинорецепторов)

⊘ ИПРАТРОПИЯ БРОМИД (АТРОВЕНТ,
ИТРОП)
⊘ ТИОТРОПИЯ БРОМИД (СПИРИВА)

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(избирательная блокада M_1 -
холинорецепторов)

⊘ ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЦЕПИН)



Ипратропия бромид (атровент)

- Ø Плохо проникает через тканевые барьеры (содержит четвертичный атом азота), поэтому действует на периферические M₃-холинорецепторы.
- Ø Плохо всасывается в кишечнике. Для достижения терапевтического эффекта доза для перорального приема должна быть значительно выше, чем для парентерального.
- Ø Оказывает избирательное действие на бронхи.
- Ø Действует относительно быстро, но кратковременно.
- Ø Допустимо применение до по 2 толчка 4 раза в день через спейсер.

Ипратропия бромид (атровент)

Показания:

- Ø Бронхиальная астма, при неэффективности адреномиметиков (бронхолитический эффект развивается через 10-15 минут и длится до 6 часов).
- Ø Брадикардия (для повышения ЧСС).
- Ø АВ-блокада (для улучшения проводимости)

Формы выпуска:

- Ø аэрозоль (300 разовых доз)
- Ø Таблетки (10 мг)
- Ø Раствор для инъекций (0,5-1 мг)



Тиотропия бромид (спирива)

- ∅ **Обладает выраженным бронхолитическим эффектом**
- ∅ **Имеет более длительный период полураспада, поэтому вводится однократно в сутки (эффект наступает через 30 минут, продолжительность действия не менее 24 часов).**
- ∅ **Применяется, в основном, при хроническом обструктивном бронхите. При бронхиальной астме его применение ограничено. Не применяется для купирования бронхоспазма!**
- ∅ **Форма выпуска: капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг №30.**



М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

**РАСТИТЕЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$
рецепторов)

⊘ АТРОПИНА СУЛЬФАТ
⊘ ГИОСЦИНА ГИДРОБРОМИД
(СКОПОЛАМИН)
⊘ ПЛАТИФИЛЛИНА ГИДРОАРТРАТ

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$
рецепторов)

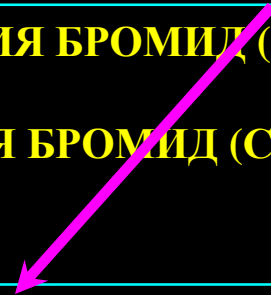
⊘ МЕТОЦИНИЯ ЙОДИД (МЕТАЦИН)

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(преимущественная блокада M_1 и
 M_3 -холинорецепторов)

⊘ ИПРАТРОПИЯ БРОМИД (АТРОВЕНТ,
ИТРОП)
⊘ ТИОТРОПИЯ БРОМИД (СПИРИВА)

**СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
(избирательная блокада M_1 -
холинорецепторов)

⊘ ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЦЕПИН)



Пирензепин (гастроцепин)

- Ø Является специфическим блокатором M_1 -холинорецепторов паракринных клеток желудка, поэтому устраняет стимулирующее влияние на секрецию желудочного сока.
- Ø Кроме того подавляет базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и пепсиногена, снижает высвобождение гастрина, повышает резистентность слизистой оболочки желудка и восстанавливает слизистую при деструктивных повреждениях.



Пирензепин (гастроцепин)

Показания:

- Ø Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
- Ø Гастриты с повышенной секрецией желудочного сока.
- Ø Т.к. пирензепин не блокирует М2- и М3-холинорецепторы, не возникает тахикардии, сухости во рту, не нарушается зрение, не изменяет функции ЦНС (не проникает через ГЭБ).

Формы выпуска:

- Ø табл. 0,025 и 0,05
- Ø амп. 0,5% р-р 2 мл



ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

- Ø Ганглиоблокаторы вызывают фармакологическую денервацию, так как одновременно блокируют симпатические и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы.
- Ø В первую очередь выключаются преобладающие вегетативные влияния на функции органов.
- Ø Низкая избирательность действия ограничивает применение ганглиоблокаторов в медицинской практике.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Ø Ганглиоблокаторы препятствуют действию ацетилхолина на нейрональные N-холинорецепторы вегетативных ганглиев (симпатической и парасимпатической нервной системы), мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков, не влияя на рецепторы скелетных мышц.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Орган	Доминирующее влияние	Эффекты ганглиоблокаторов
Артериолы	Симпатической нервной системы	Расширение, улучшение кровоснабжения органов
Вены	Симпатической нервной системы	Расширение, ортостатическая гипотензия, венозное депонирование крови, снижение преднагрузки, уменьшение сердечного выброса

Эффекты блокады симпатических ганглиев: снижение АД за счет блокады N-холинорецепторов симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Расширение артерий и вен и создание значительной ортостатической гипотензии; расслабление прекапиллярных сфинктеров, улучшение кровоснабжения и микроциркуляции в тканях при шоке, инфекционных токсикозах, ожоговой болезни, пневмонии.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Орган	Доминирующее влияние	Эффекты ганглиоблокаторов
Сердце	ПСНС	Повышение частоты сердечных сокращений
Глаз	ПСНС	Круговая мышца радужки – мидриаз; Цилиарная мышца – паралич аккомодации
ЖКТ	ПСНС	Уменьшение тонуса и перистальтики, запор, снижение секреторной функции желез желудка и поджелудочной железы
Мочевой пузырь	ПСНС	Задержка мочеиспускания
Слюнные железы	ПСНС	Сухость во рту
Бронхи	ПСНС	Бронхолитический эффект

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Классификация.

По структуре делятся:

- Ø а) третичные амины – пахикарпин (хорошо всасываются в ЖКТ и проникают в ЦНС)
- Ø б) четвертичные аммониевые соединения – трепирия гидробромид, азаметоний, гексаметоний (плохо всасываются в ЖКТ, поэтому назначаются парентерально, не проникают в ЦНС.)

По длительности действия различают:

- Ø а) короткого (5-10 мин) действия – трепирия гидробромид (гигроний), арфонад.
- Ø б) средней продолжительности действия (3-4 часа) – гексаметоний бензосульфонат (бензогексоний), азаметония бромид
- Ø в) длительного действия (около 8 часов) – пирилен

Показания к использованию ганглиоблокаторов

Препарат	Пути введения	Длительность действия	Показания к применению
Четвертичные амины			
Трепирия гидробромид (ГИГРОНИЙ)	в/в	5-15 минут	Управляемая гипотензия
Гексаметоний бензосульфат (БЕНЗОГЕКСОНИЙ)	п/к; в/м; внутрь	3-4 часа	Спазм периферических сосудов, гипертонический криз
Азаметония бромид (ПЕНТАМИН, ПЕНДИОМИД)	в/м; в/в	3-4 часа	Отек легких, спазм периферических сосудов, гипертонический криз



ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Побочные эффекты:

- Ø Ортостатическая гипотония (снижение АД при переходе из горизонтального положения в вертикальное, при этом возможен обморок, потеря сознания). Данное состояние развивается в результате снижения кровоснабжения мозга. После введения ганглиоблокаторов необходимо лежать в течение 2-х часов.
- Ø При повторных введениях возможно развитие атонии желудка, кишечника, что может привести к непроходимости и к интоксикации организма (для вывода из данного состояния используется неостигмин).
- Ø Спазм сфинктера мочевого пузыря ведет к задержке мочеиспускания.
- Ø Расстройства зрения из-за мидриаза и паралича аккомодации.
- Ø Уменьшение скорости кровотока, что увеличивает опасность тромбообразования.

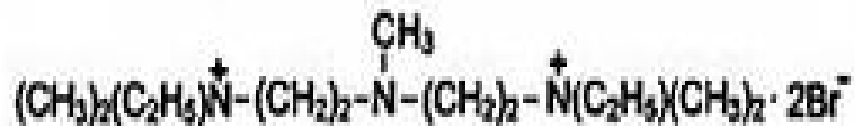
ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Противопоказания:

- Ø Инфаркт миокарда.
- Ø Гипотония.
- Ø Атония желудка и кишечника.
- Ø Тромбозы.
- Ø Поражение печени и почек.



Гексаметония бензосульфонат



Азаметония бромид

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Rp: Sol. Azamethonium bromide 5% - 1 ml
D.t.d. № 10 in amp.
S. 0.5 мл в/м однократно



Миорелаксанты

Первым препаратом этой группы был алкалоид тубокурарин - основное действующее вещество стрельного яда кураре.

- Ø В состав этого яда входят экстракты южноамериканских растений вида *Strychnos* и *Chondodendron*.
- Ø Индейцы Южной Америки использовали кураре во время охоты на животных, смазывая им наконечники стрел.
- Ø Кураре, попав в организм животного, вызывало паралич скелетных мышц и животное теряло способность двигаться, но его мясо было пригодно к употреблению в пищу.
- Ø Впоследствии было установлено, что по химической структуре тубокурарин является четвертичным аммониевым соединением и не всасывается из ЖКТ.

N_M -холиноблокаторы (курареподобные препараты или миорелаксанты)

- ∅ N_M -холиноблокаторы избирательно блокируют передачу возбуждения с двигательного нерва на мышцу.**
- ∅ В результате их действия происходит обратимое расслабление скелетной мускулатуры. Впервые подобное действие было обнаружено у кураре, поэтому данную группу называют курареподобными препаратами.**

N_M -холиноблокаторы (курареподобные препараты или миорелаксанты)

∅ Данную группу препаратов используют при больших хирургических операциях, т.к. хирургическая травма вызывает повышение мышечного тонуса, провоцирует непроизвольные движения, что мешает хирургу оперировать. Однако при этом обязательно применение ИВЛ (искусственной вентиляции легких).

Все мышечные релаксанты в зависимости от механизма их действия подразделяют на два класса: деполяризующие и недеполяризующие.

Деполяризующие релаксанты	Недеполяризующие релаксанты		
Ультракороткого действия	Короткого действия	Среднего действия	Длительного действия
Длительность нейромышечного блока менее 5-7 мин	Длительность нейромышечного блока менее 20 мин	Длительность нейромышечного блока менее 40 мин	Длительность нейромышечного блока более 40 мин
<p>ØСуксаметоний (листенон, дитилин, сукцинилхолин)</p>	<p>ØМивакурий (мивакрон)</p>	<p>ØАтракурий (тракриум) ØВекуроний (норкурон) ØРокуроний (эсмерон) ØЦисатракурий (нимбекс)</p>	<p>ØПипекуроний (ардуан) ØПанкуроний (павулон) ØТубокурарин (тубарин)</p>

N_M -холиноблокаторы (курареподобные препараты или миорелаксанты)

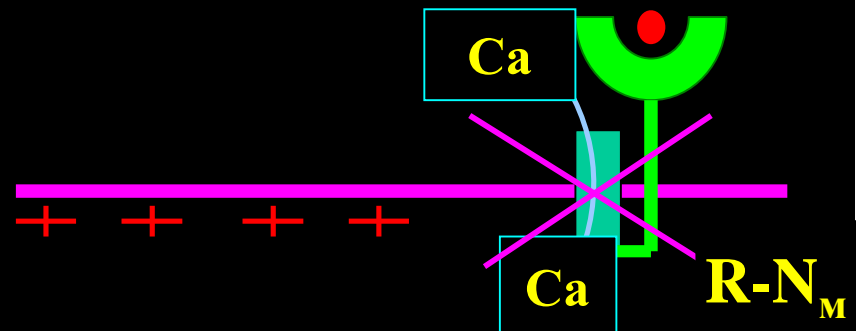
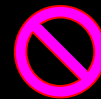
Механизм действия антидеполяризующих веществ группы кураре.

- Ø Препараты данной группы связываются с N_M -холинорецепторами, и блокируют их.
- Ø В химическом отношении антидеполяризующие (конкурентные) миорелаксанты довольно мало напоминают ацетилхолин. Их крупные молекулы относительно слабо фиксируются на поверхности рецептора и не проникают внутрь волокна.
- Ø Они как бы экранируют рецептор от воздействия ацетилхолина и препятствуют развитию деполяризации.

Механизм действия антидеполяризирующих веществ группы кураре

- Ø Связан с конкуренцией между недеполяризирующими мышечными релаксантами и АХ за специфические рецепторы.
- Ø Вследствие этого резко снижается чувствительность постсинаптической мембраны к воздействию АХ. В результате действия конкурентных релаксантов на нервно - мышечный синапс его постсинаптическая мембрана, находящаяся в состоянии поляризации, теряет способность переходить в состояние деполяризации,
- Ø соответственно, мышечное волокно теряет способность к сокращению.

Миорелаксанты



Механизм действия антидеполяризующих веществ группы кураре.

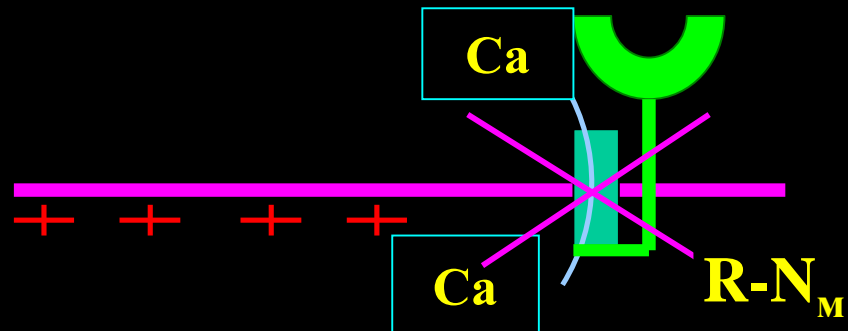
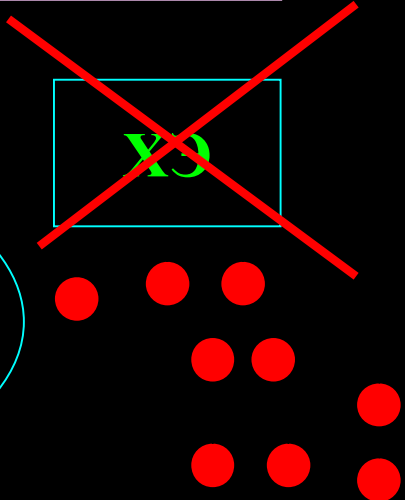
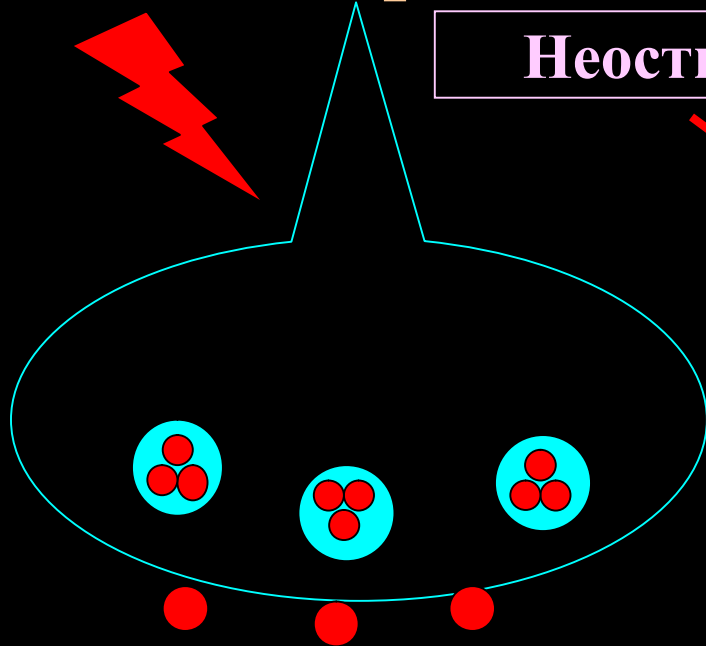
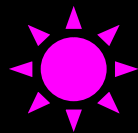
- ∅ Недеполяризующие миорелаксанты действуют как конкурентные антагонисты.
- ∅ Нейромышечная блокада, вызванная недеполяризующими релаксантами, может быть прекращена при использовании антихолинэстеразных препаратов (неостигмин): нарушается обычный процесс биodeградации АХ, концентрация его в синапсе возрастает, и в итоге он конкурентно вытесняет релаксант из его связи с рецептором.
- ∅ Время действия антихолинэстеразных препаратов ограничено, и, если конец действия наступает до разрушения и выведения мышечного релаксанта, возможно повторное развитие нервно - мышечного блока (рекураризация).

Антагонистом антидеполяризирующих веществ являются антихолинэстеразные препараты

Миорелаксанты

Неостигмин

~~УЭ~~



N_M -холиноблокаторы (курареподобные препараты или миорелаксанты)

Мышца не может сократиться и расслабляется в следующей последовательности:

- 1. мимическая мускулатура лица**
- 2. мелкие мышцы конечностей**
- 3. крупные мышцы конечностей**
- 4. ГОЛОСОВЫЕ СВЯЗКИ**
- 5. МЫШЦЫ ТУЛОВИЩА**
- 6. межреберные мышцы**
- 7. диафрагма**



Недеполяризующие миорелаксанты имеют следующие характерные особенности:

- ∅ Вызывают наступление нейромышечной блокады в течение 1-5 мин (в зависимости от вида препарата и его дозы), что значительно медленнее по сравнению с деполяризующими препаратами.**
- ∅ Длительность нейромышечной блокады в зависимости от вида препарата составляет от 15 до 60 мин.**
- ∅ Окончание нейромышечного блока с его полным восстановлением может быть ускорено с помощью введения антихолинэстеразных препаратов, хотя при этом остается опасность рекураризации.**

Недеполяризующие миорелаксанты имеют следующие характерные особенности:

- ∅ Одним из недостатков препаратов этой группы является кумуляция. Наименее выражен данный эффект у атракурия и цисатракурия.**
- ∅ Также к недостаткам относится зависимость характеристик нейромышечного блока от функции печени и почек. У больных с нарушением функций этих органов длительность блока и, особенно, восстановление могут значительно увеличиваться.**

N_M -холиноблокаторы (курареподобные препараты или миорелаксанты)

- ∅ Дети первых месяцев и лет жизни высокочувствительны к антидеполяризирующим миорелаксантам, т.к. у них невелики запасы АХ в пресинаптических окончаниях, и при поступлении возбуждения его меньше освобождается в синаптическую щель, создавая в ней меньшую (чем у взрослых) концентрацию.**
- ∅ Вместе с тем эффект от применения этих миорелаксантов (по неизвестной пока причине) исчезает скорее, чем у взрослых.**

Нежелательные побочные эффекты на недеполяризующие миорелаксанты

Влияние на вегетативную нервную систему.

Недеполяризующие миорелаксанты в клинических дозах по-разному влияют на н- и м-холинорецепторы.

- ∅ Тубокурарин блокирует вегетативные ганглии, что ослабляет опосредованное симпатической нервной системой увеличение ЧСС и сократимости миокарда при артериальной гипотонии и других видах операционного стресса.**
- ∅ Панкуроний, наоборот, блокирует м-холинорецепторы синоатриального узла, что вызывает тахикардию.**
- ∅ При использовании в рекомендованных дозах атракурий, мивакурий, доксакурий, векуроний и пипекуроний не оказывают значительного влияния на вегетативную нервную систему.**



Нежелательные побочные эффекты на недеполяризующие миорелаксанты

Высвобождение гистамина.

- ∅ Высвобождение гистамина из тучных клеток может вызвать бронхоспазм, покраснение кожи и артериальную гипотонию вследствие периферической вазодилатации.
- ∅ Степень высвобождения гистамина представлена следующим образом: тубокурарин > метокурин > атракурий и мивакурий.
- ∅ Медленная скорость введения и предварительное использование H_1 -блокаторов устраняет эти побочные эффекты.

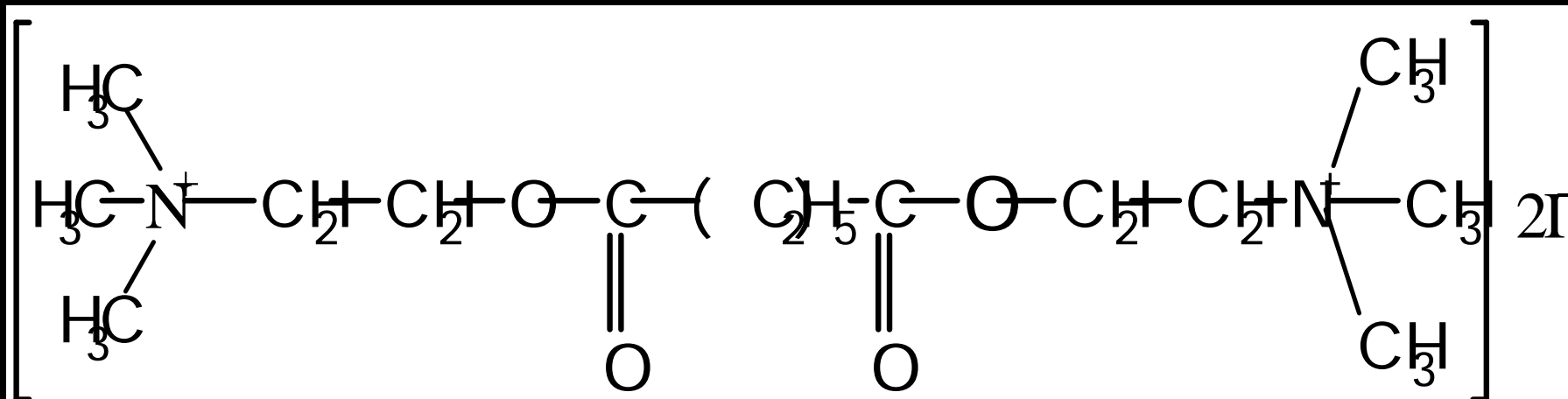
Курареподобные препараты или миорелаксанты

Препарат	Побочные эффекты
ПИПЕКУРОНИЯ БРОМИД (ардуан)	Брадикардия, паралич дыхательной мускулатуры.
АТРАКУРИЯ БЕСИЛАТ (тракриум)	Высвобождение гистамина (бронхоспазм, гипотензия, гиперсекреция слюнных и бронхиальных желез), паралич дыхательной мускулатуры.



Деполяризующие миорелаксанты.

Ø Основным представителем является суксаметоний (дитилин), который является синтетическим симметричным бисаммонийным соединением, состоящим из остатков 2 молекул ацетилхолина.



Суксаметоний (дитилин)

Механизм действия деполяризующих миорелаксантов.

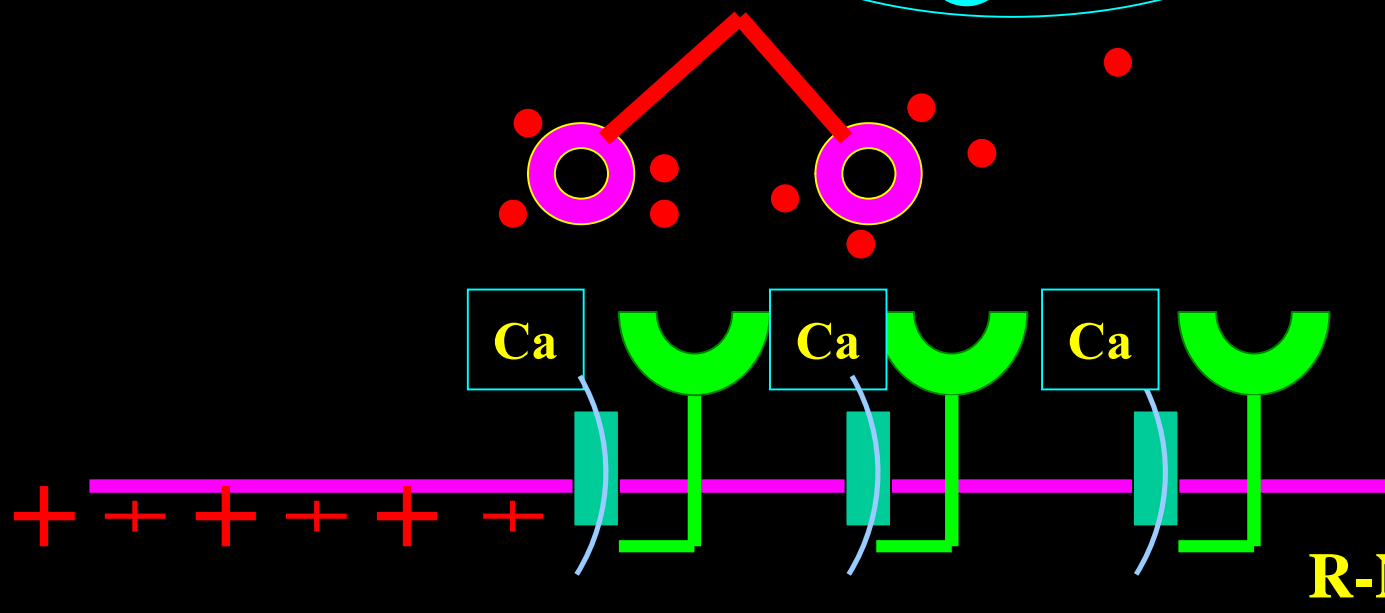
- Ø После в/в введения быстро связывается с Нм-холинорецепторами постсинаптической мембраны, возбуждая их также как АХ (структурно очень близки к ацетилхолину).
- Ø Возникает стойкая деполяризация, поэтому в первые мгновения наблюдаются мышечные подергивания (фасцикуляции).

Суксаметоний (дитилин)

- Ø Если естественный медиатор АХ быстро разрушается холинэстеразой, то суксаметоний полностью разрушается только через 5-10 минут. В течение данного времени проведения возбуждения с нерва на мышцы невозможно, и они полностью и глубоко расслабляются.
- Ø Спонтанное дыхание прекращается, т.к. расслаблены диафрагма и межреберные мышцы, поэтому используется при наличии всех условий для проведения ИВЛ.

Механизм действия деполяризующих миорелаксантов

Суксаметоний



R-N_M

Депполяризующие миорелаксанты

Препарат	Побочные эффекты	Антагонисты
Депполяризующие миорелаксанты		
Суксаметоний (миорелаксин)	Возбуждение ганглиев, травмы мышц, «двойной» блок (дефект холинэстеразы), злокачественная гипертермия, потеря миофибриллами калия приводит к аритмиям, остановке сердца и мышечным болям	Переливание крови, ИВЛ.

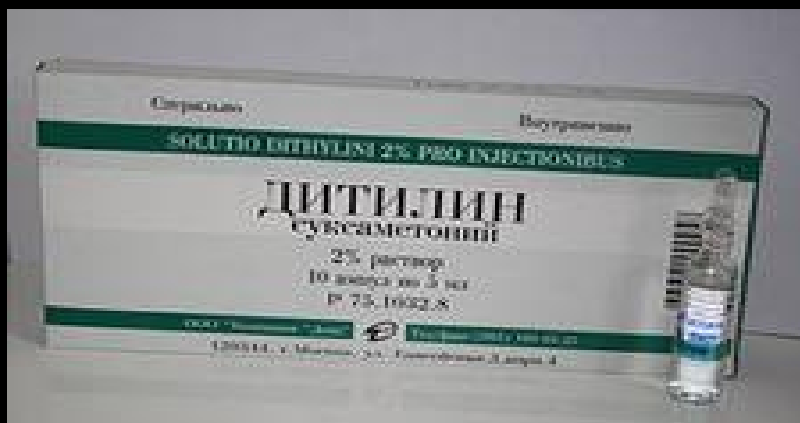
Суксаметоний (дитилин)

- Ø В организме препарат быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови (псевдохолинэстеразой).
- Ø У лиц с генетически обусловленной недостаточностью холинэстеразы действие препарата может удлиняться до 6-8 часов.
- Ø Для прекращения действия суксаметония в данном случае используется переливание свежей цитратной крови, содержащей псевдохолинэстеразу.

Суксаметоний (дитилин)

Побочные эффекты:

Ø Мышечные боли (связаны с микротравмами, полученными в результате интенсивных мышечных сокращений в первые мгновения после начала деполяризации).



Нежелательные побочные эффекты на деполяризующие миорелаксанты

Фасцикуляции.

Ø Для предотвращения фасцикуляций за 5 мин до суксаметония вводят 10-15% стандартной дозы недеполяризующего миорелаксанта для интубации (прекураризация).

Ø Для этой цели можно применять большинство недеполяризующих миорелаксантов, наиболее эффективным из которых является тубокурарин.

Суксаметоний (дитилин)

Побочные эффекты:

Ø **Аритмии.** В связи с потерей калия мышечной тканью возникает гиперкалиемия, способствующая развитию брадикардии, вплоть до остановки сердца. Особенно чувствительны пациенты с ожогами, нервно-мышечными заболеваниями, черепно-мозговой травмой, перитонеальными инфекциями, почечной недостаточностью.

Суксаметоний (дитилин)

Побочные эффекты:

- Ø Злокачественная гипертермия. Проявляется в быстром и значительном повышении температуры после введения препарата. Относится к фармакогенетическим заболеваниям, развивается с частотой 1:20000. Возникает вследствие разобщения окислительного фосфорилирования в митохондриях мышц.
- Ø Повышение внутриглазного давления.
- Ø Аллергические реакции (эритематозная сыпь, отеки губ, век, миндалин, снижение АД, бронхоспазм).

N_M-холиноблокаторы (миорелаксанты)

Показания к применению миорелаксантов:

- ∅ Для облегчения интубации при ингаляционном наркозе и ИВЛ. Чаще используют суксаметоний.**
- ∅ Вправление вывихов, репозиция отломков костей при переломах (суксаметоний).**
- ∅ Операции на органах брюшной и грудной полости под общим наркозом.**
- ∅ Столбняк, тяжелые судорожные припадки, электросудорожная терапия.**
- ∅ Болезнь Паркинсона, энцефалит, арахноидит.**

H_M -холиноблокаторы (миорелаксанты)

Противопоказания:

Ø Глаукома.

Ø Заболевания печени.

Ø Анемия.

Ø Беременность

Ø Миастения.