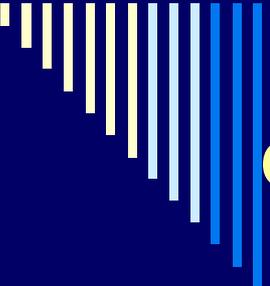


---



# Лекция 5.

**Средства, влияющие на Н-холинорецепторы.**

**Н-холиномиметики.**

**Ганглиоблокаторы.**

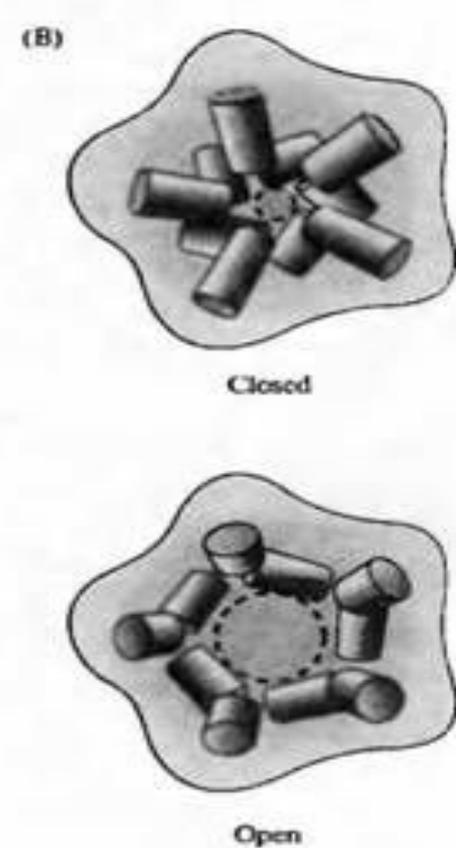
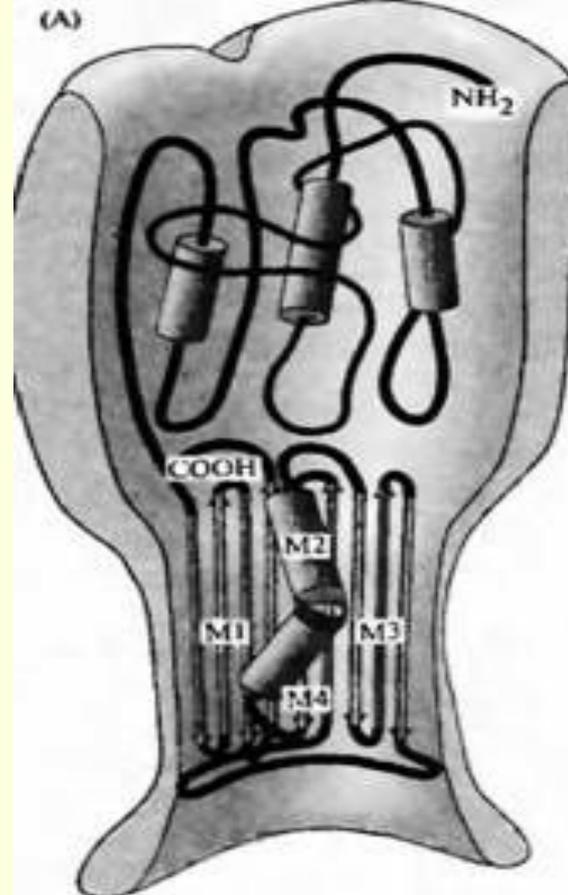
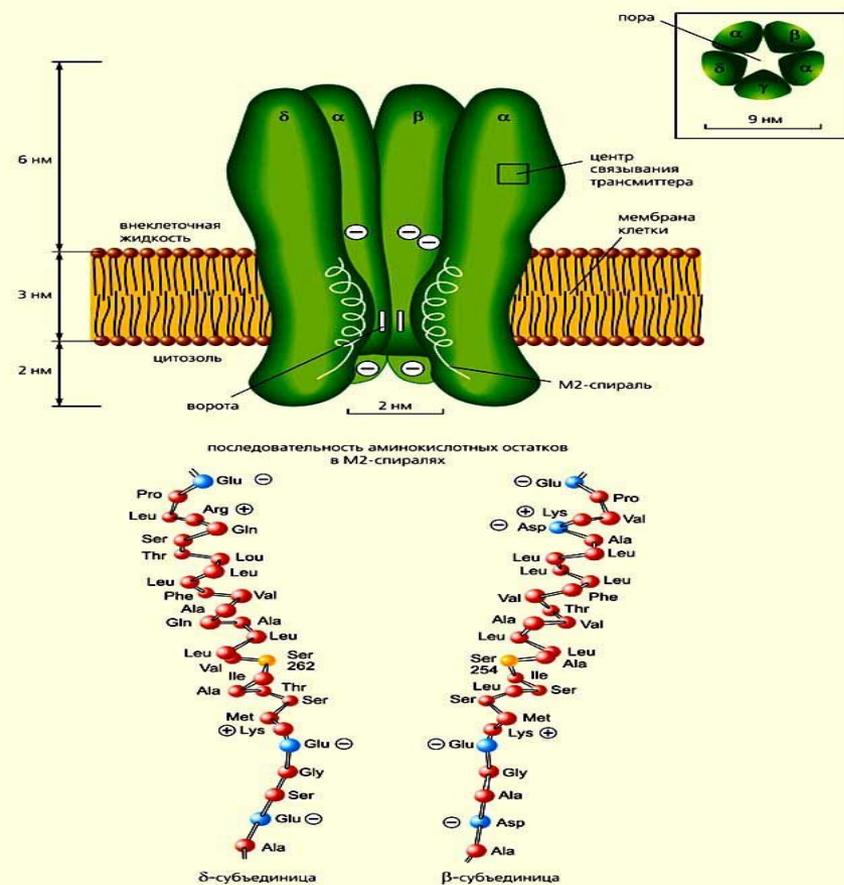
**Миорелаксанты периферического действия.**

---

# ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (возбуждаются никотином)	ЭФФЕКТЫ возбуждения
<b>Н<sub>n</sub>-ХР</b> Ганглии СНС и ПС НС	Повышение тонуса СНС и ПСНС
<b>Н<sub>n</sub>-ХР</b> Хромаффинная ткань мозгового надпочечников слоя	Усиление выброса адреналина
<b>Н<sub>n</sub>-ХР</b> Клубочки каротидного синуса	Рефлекторное возбуждение ДЦ и СДЦ
<b>Н<sub>n</sub>-ХР</b> кора ГМ, ПМ, клетки Реншоу СМ, нейрогипофиз	Возбуждение. Увеличение секреции вазопрессина
<b>Н<sub>m</sub>-ХР</b> Мионевральные синапсы	Повышение тонуса скелетной мускулатуры

ИЗБИРАТЕЛЬНЫМ ЛИГАНДОМ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ ЯВЛЯЕТСЯ  $\alpha$ -БУНГАРОТОКСИН (яд  
ТАЙВАНЬСКОЙ ГАДЮКИ И КОБРЫ)



**N-XP** - гликопротеин ММ 300 кДа, состоящий из 5 субъединиц (2α, β, γ, δ)– α (40 кДа), β (50 кДа), γ (60 кДа) и δ (65 кДа). Субъединицы закреплены в мембране и образуют кольцо вокруг центральной поры. Внеклеточная часть рецептора расширена по сравнению с мембранной частью. Участок у основания мембраны с внеклеточной стороны, образован гидрофобными участками субъединиц, как и в мембранной части рецептора. Каждая субъединица состоит из 4 трансмембранных участков (M1–M4), соединяющих их петель и внеклеточного концевой N-участка. Участки M1, M3 и M4 стабилизируют субъединицу в мембране. M2 в виде изломанной α-спирали обращен в сторону поры, формируя ее воротную часть, определяющую проницаемость канала для различных ионов. Внеклеточный участок преимущественно образован β-спиралями.

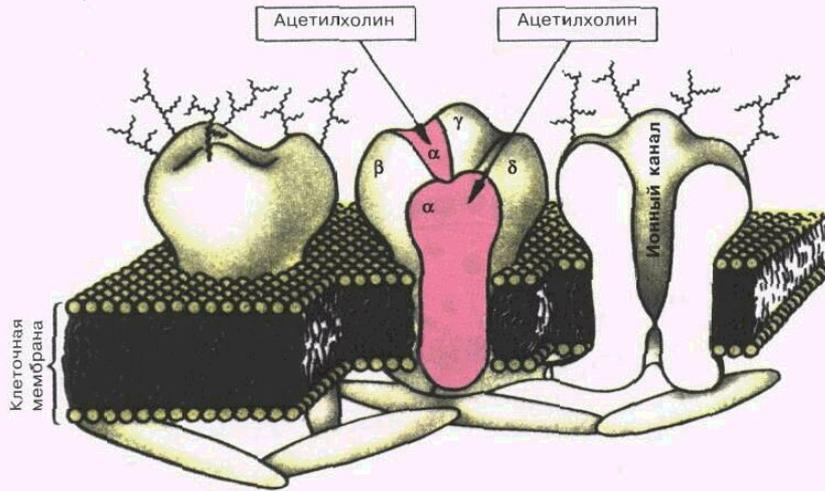
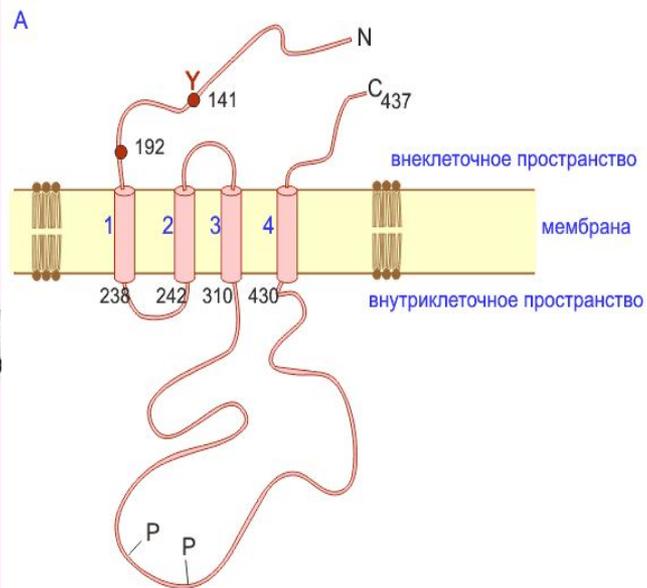
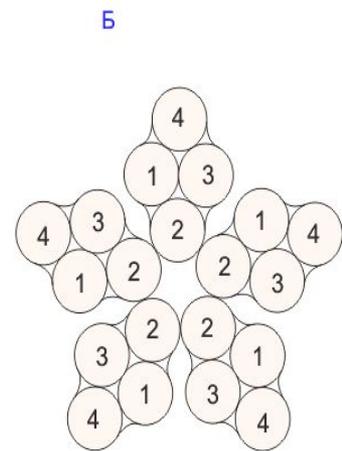


Рис. 3.3. Локализация действия ацетилхолина на модели n-холинорецептора. α-, β-, γ- и δ-субъединицы n-холинорецептора.

Примечание. Ионный канал открывается при взаимодействии 2 молекул ацетилхолина с 2 α-субъединицами.



СУБЪЕДИНИЧНОЕ СТРОЕНИЕ Н-ХР



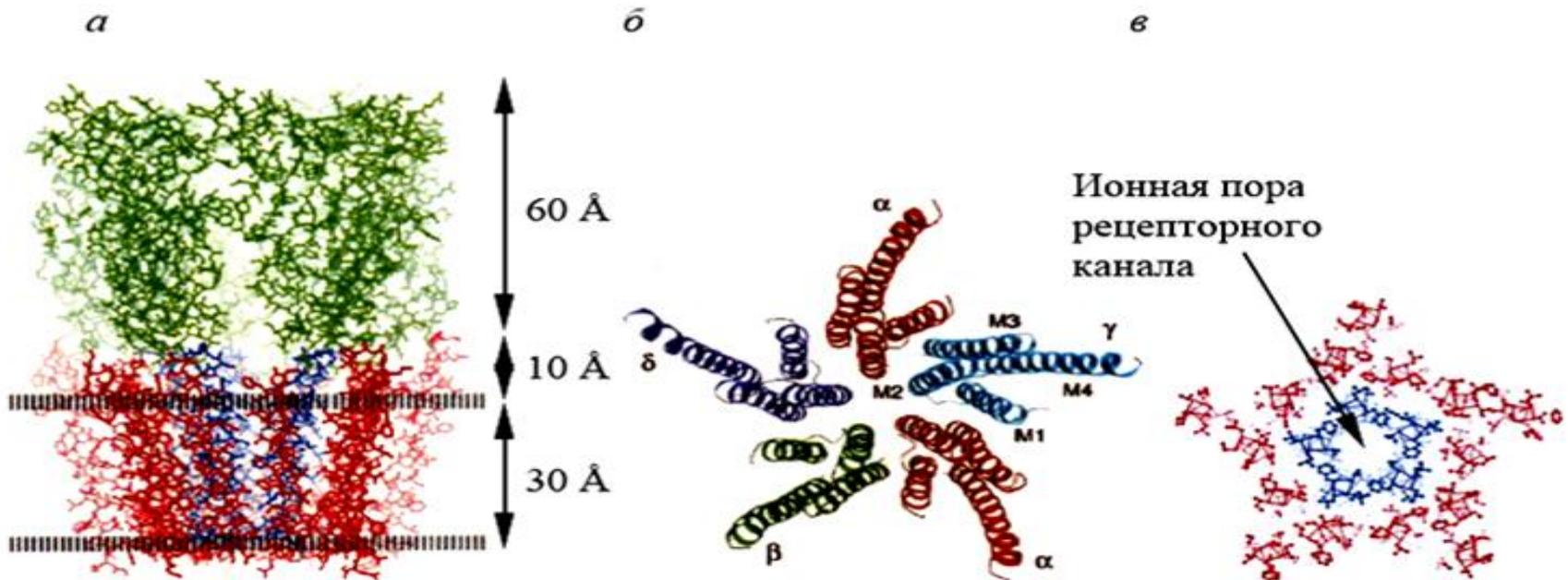
В зависимости от локализации Н-ХР выделяют:

- **Н -холинорецепторы:** в нервно-мышечных соединениях, состоят из 5 субъединиц разного типа (гетеромультимерные)
- **Н -холинорецепторы:** рецепторы нейронального типа, состоят из 5 α-субъединиц (гомомультимерные)

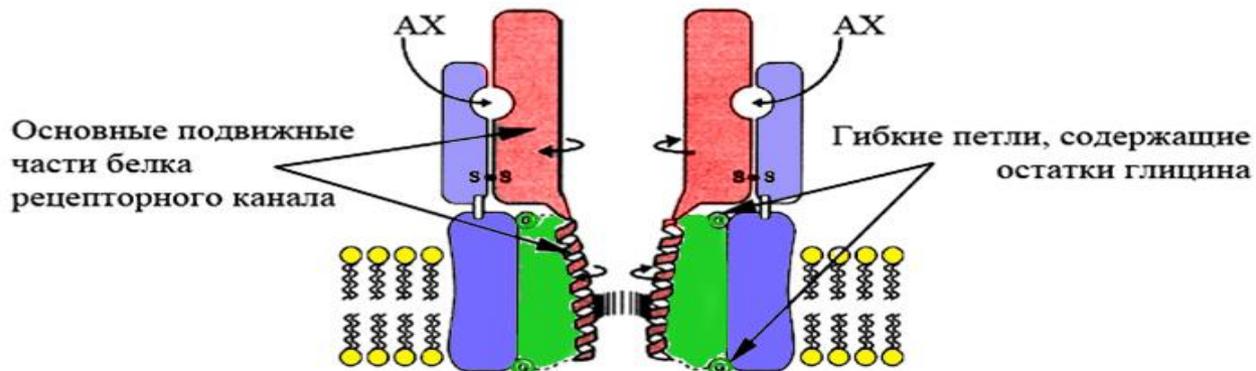
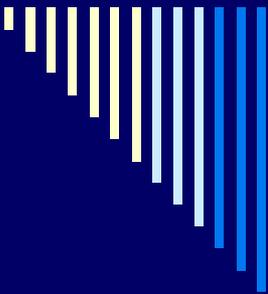
Через ионный канал проходит  $10^7 \text{ Na}^+$  за 1 с.

Пресинаптические Н-ХР стимулируют выделение АХ,  
Пресинаптические М-ХР тормозят выделение АХ

# ПЕНТАМЕРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ Н-ХР



*a* – вид сбоку; *b* – вид со стороны синаптической щели;  
*c* – поперечный разрез на уровне мембраны

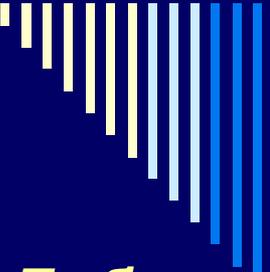


## МОДЕЛЬ ВОРОТНОГО МЕХАНИЗМА Н-ХР

Активация *н-хр* увеличивает проницаемость мембраны для (+) заряженных ионов натрия и калия, что приводит к деполяризации мембраны постсинаптической клетки. Для активации Н-ХР требуется присоединение 2 молекул АХ к 2 альфа-субъединицам, в результате чего происходит изменение их конформации.

М2-участки поворачиваются на 15° по отношению к центральной оси. Взаимодействуя с участками М2 других субъединиц, они вызывают смещение М1, М3 и М4, ослабляя гидрофобные связи субъединиц друг с другом в областях, обращенных к поре, ее диаметр увеличивается и канал становится проницаемым для (+) заряженных ионов.

Канал остается открытым в среднем на 1 мс. При длительном воздействии АХ канал переходит в состояние аналогичное инактивированному состоянию натриевых каналов.



## СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ Н-ХР (Н-ХМ) или ДЫХАТЕЛЬНЫЕ АНАЛЕПТИКИ РЕФЛЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

*Лобелин*; “Лобесил” содержит 2 мг Л,  
*Цитизин*; цититон – 0,15 % раствор Ц., “Табекс” - 1,5 мг Ц  
*Никотин*, как ЛС не применяют

### ФАРМАКОДИНАМИКА

Прямо возбуждают **Нн-ХР**

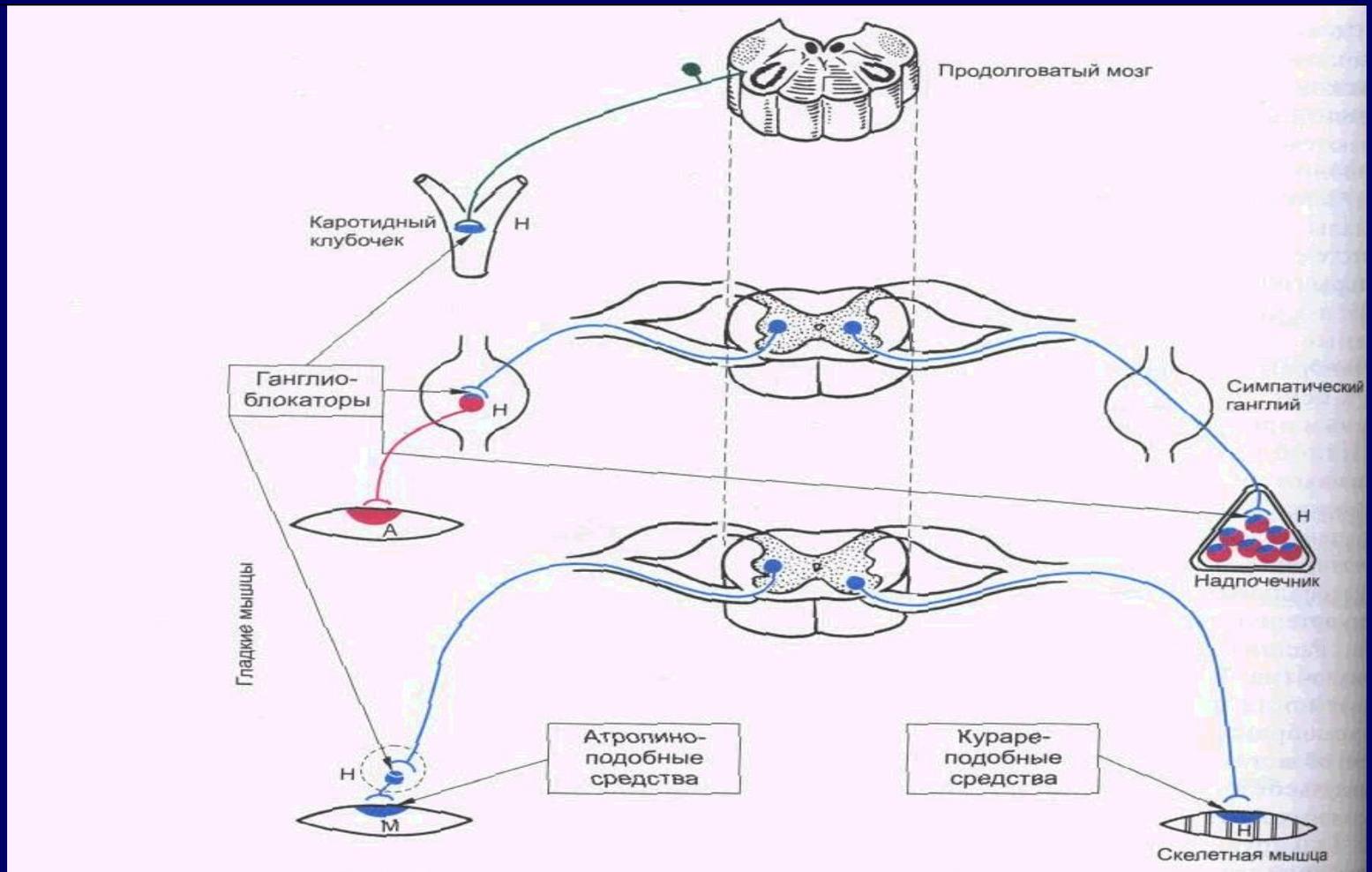
- клубочках каротидной зоны;
- вегетативных ганглиях;
- мозговом слое надпочечников;
- ЦНС

ДЕЙСТВУЮТ **2-Х фазно**:

**1-я фаза – возбуждение** – деполяризация  
постсинаптической мембраны

**2-я фаза – угнетение** – конкурентный антагонизм с АХ,  
проявляется в высоких дозах

# ЛОКАЛИЗАЦИЯ действия ХЭС

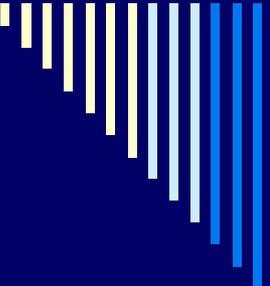


Характеристики подтипов Н-холинорецепторов приведены в табл. 3.5.

Таблица 3.5

Подтипы Н-холинорецепторов и их характеристики

Подтип рецепторов	Мышечные ( $\alpha_1$ ) <sub>2</sub> $\beta\delta\varepsilon$	Ганглионарные ( $\alpha_3$ ) <sub>2</sub> ( $\beta_4$ ) <sub>3</sub>	ЦНС	
			( $\alpha_4$ ) <sub>2</sub> ( $\beta_2$ ) <sub>3</sub>	( $\alpha_7$ ) <sub>5</sub>
Локализация	Нервномышечные синапсы (постсинаптические)	Автономные ганглии (постсинаптические)	Широко распространены (пре- и постсинаптические), ответственны за центральные эффекты никотина	Широко распространены (пре- и постсинаптические)
Ответ	Возбуждение, увеличение проницаемости для Na <sup>+</sup> и K <sup>+</sup>	Возбуждение, увеличение проницаемости для Na <sup>+</sup> и K <sup>+</sup>	Пре- и постсинаптическое возбуждение, увеличение проницаемости для Na <sup>+</sup> и K <sup>+</sup>	Пре- и постсинаптическое возбуждение, увеличение проницаемости для Ca <sup>2+</sup> ; активация пресинаптических рецепторов приводит к увеличению выхода медиатора
Агонисты	АХ Карбахолин Суксаметоний (дитилин)	АХ Карбахолин Никотин Эпibatидин ДМПП	Никотин Эпibatидин АХ Цитизин	Эпibatидин ДМПП
Антагонисты	Тубокурарин Панкуроний Гексаметоний Атракурий Векуроний $\alpha$ -Бунгаротоксин $\alpha$ -Конотоксин	Мекамиламин Триметафан	Мекамиламин Метилаконитин $\alpha$ -Конотоксин	Метилаконитин $\alpha$ -Бунгаротоксин



## ЭФФЕКТЫ Н-ХМ

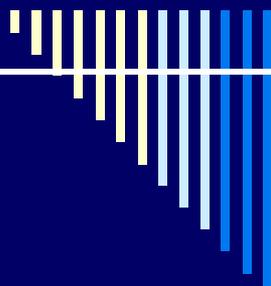
### *Частота и глубина ДЫХАНИЯ*

1 фаза – кратковременный аналептический эффект за счет рефлекторного возбуждения ДЦ с Н-ХР СКЗ; условие эффективности – сохранение чувствительности ДЦ.

2 фаза - угнетение дыхания, вплоть до остановки из-за паралича ДЦ. Наблюдается при использовании высоких доз, быстром или повторном введении.

*Уменьшает стремление к курению и тягостные явления, связанные с его прекращением.*

Обусловлено конкурентными взаимоотношениями в области Н-ХР, с которыми взаимодействует никотин табака.



## АД 1 фаза - повышение ОПСС и АД (цитизин),

- выделение А. из ХТН, вазопрессина;
- рефлекторная стимуляция СДЦ с ХР КЗ;
- облегчение передачи НИ в СГ;
- прямое сосудосуживающее действие.

## 2-ая фаза – снижение АД

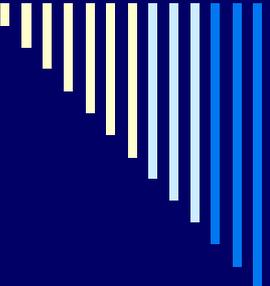
СЕРДЦЕ – 1-я фаза брадикардия (лобелин) быстро сменяется тахикардией, возможны аритмии

ЖКТ – в малых d - ↑ секреции и моторики. Тошнота и рвота.  
В больших d – ↓ секреции и тонуса мышц

ЦНС – в малых d - ↑ коры ГМ; изменение эмоционального состояния, легкая эйфория.

В больших d – торможение ЦНС, возможны судороги

Антидиуретическое действие



---

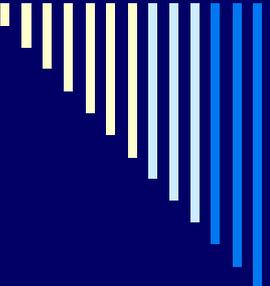
В ЦНС никотин стимулирует пресинаптические  
Н-холинорецепторы

увеличивает выделение:

- ацетилхолина,
- норадреналина,
- серотонина,
- дофамина,
- $\beta$ -эндорфина,
- АКТГ,
- АДГ.

Никотин уменьшает выделение:

- ФСГ
  - ЛГ
-



## ПОКАЗАНИЯ

### к применению И-ХМ

- **Рефлекторная остановка дыхания после операции, при травме, отравлении угарным газом** (в/в, п/к).  
ИВЛ более надежна
- **Для облегчения отвыкания от курения** («табекс», «лобесил», «гамибазин», «чампикс»)

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

### к применению

- **Гипертоническая болезнь**
- **Атеросклероз**
- **Кровотечения**

# Токсикология никотина и табакокурение



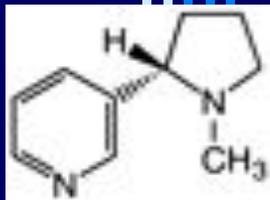
**Nicotiana Tabacum** -  
Табак никотиновый -  
однолетнее растение.  
Родина — остров Куба.

Название *Nicotiana* происходит от фамилии французского посланника в Португалии Жака Нико, который ввел употребление табака во Франции в 1560 г., предложив его Екатерине Медичи как лекарственное средство;

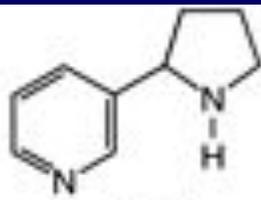
«tabacum» называется трубка, из которой индейцы Америки курили табак.



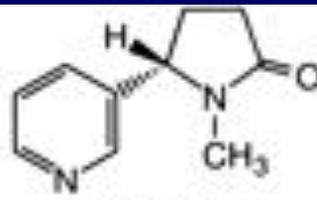
# Алкалоиды табака



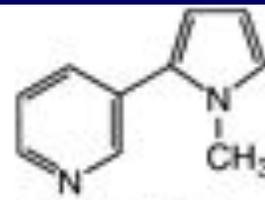
(S)-Nicotine



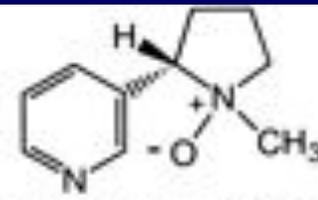
Nor nicotine



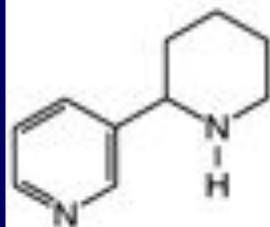
(S)-Cotinine



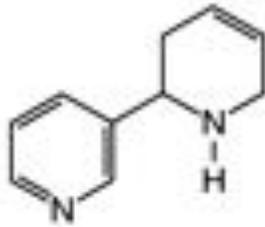
$\beta$ -Nicotyrine



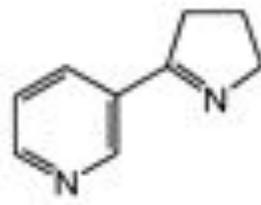
(S)-Nicotine-N'-Oxide



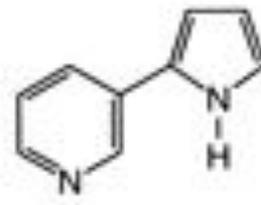
Anabasine



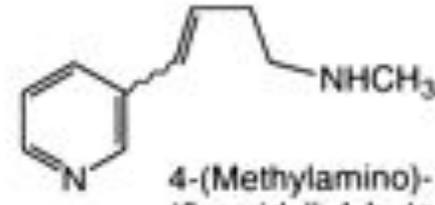
Anatabine



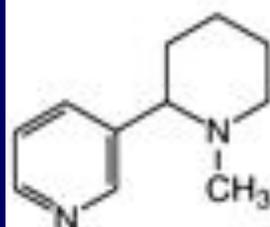
Myosmine



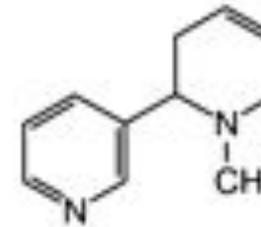
$\beta$ -Nornicotyrine



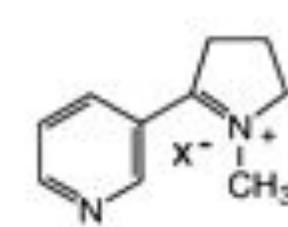
4-(Methylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butene  
(Metanicotine)  
*cis* or *trans*



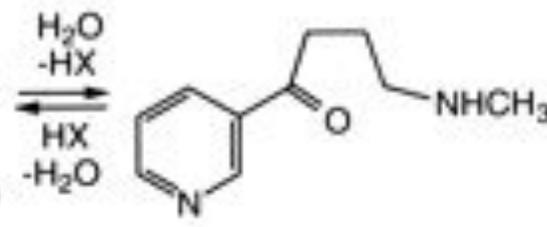
N'-Methylanabasine



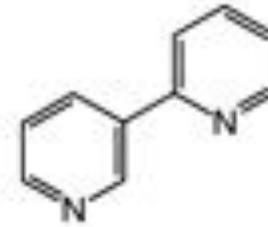
N'-Methylanatabine



N'-Methylmyosmine



4-(Methylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone  
(Pseudooxynicotine)



2,3'-Bipyridyl



**«Какая странная во вкусе перемена!..  
Ты любишь обонять не утренний цветок,  
А вредную траву зеленую,  
Искусством превращену  
В пушистый порошок!»  
(А.С. Пушкин)**

**Курение – привычная система действий, выражающая болезненное пристрастие человека к никотину табака.**

**Курение - одна из самых распространенных причин смерти, которую можно предотвратить.**

---

## Распространенность курения

По данным ВОЗ в мире 1,1 млрд человек курят, из них 300 млн в развитых странах, 800 млн в развивающихся.

Из 36 стран Европы распространенность курения

- повышается в 15 странах ( в странах Центральной и восточной Европы, включая Россию);
- снижается в 14 странах (страны Западной и Северной Европы);
- не изменяется в 7 странах.
- Низкая распространенность курения в Бельгии, Финляндии, Швеции.

## Распространение ТК в России:

В России 40 млн. активных и 60 млн. пассивных курильщиков, курят более 60% мужчин и 30% женщин.

Распространение ТК в России среди врачей не отличается от показателей в популяции.

Ежегодно от причин, связанных с ТК погибает около 300 тыс. человек.

42% мужчин умирает преждевременной смертью в возрасте 35-69 лет от причин, связанных с ТК



## Тенденции в распространенности табакокурения:

□ Растет распространенность табакокурения, в т.ч. среди женщин, женщины 20-29 лет курят в 10 раз больше, чем 60-летние.

□ Снижается средний возраст закуривания с 10 до 8 лет

К 2020 году курение станет причиной 1/3 смертей среди взрослого населения.



# Табакокурение – это сухая возгонка табака Табачный дым – коктейль из 4 000 соединений, с токсическими и канцерогенным свойствами:

*угарный газ, альдегиды, радиоактивный полоний, цезий,  
тяжелые металлы, бензпирены, деготь, смолы, фенолы,  
формальдегид, аммиак, синильная кислота и др.,  
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 Nonanoate, Almond Bitter Oil, Ambergins Tincture, Ammonia, Ammonium Bicarbonate, Ammonium Hydroxide, Ammonium Phosphate Dibasic, Ammonium Sulfide, Ammonium Sulfate, Amyl Alcohol, Amyl Butyrate, Amyl Formate, Amyl Octanoate, alpha-Amylcinnamaldehyde, Amryis 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-Butanone, 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-Butylidenephenylthioether, Butyric Acid, Cadinine, 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-Caryophyllene, 1-Caryone, beta-Caryophyllene, beta-Caryophyllene Oxide, Cassarilla Oil and Bark Extract, Cassia Bark Oil, Cassie Absolute and Oil, Castoreum Extract Tincture and Absolute, Cedar Leaf Oil, Cedarwood Oil, Terpenes and Virgiana, Celery Seed Extract, Solid, Oil, And Oleoresin, Cellulose Fiber, Chamomile Flower Oil And Extract, Chicory Extract, Chocolate, Cinnamylaldehyde, Cinnamic Acid, Cinnamom 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-Decanol, Dehydromenthofurorolactone, 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-9-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-3-Methylpyrazine, 4-Ethylbenzaldehyde, 4-Ethylguaiacol, 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, Guaiac Wood Oil, Guaiacol, Guar Gum, 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, Isobornyl Acetate, Isobutyl Alcohol, Isobutyl Cinnamate, Isobutyl Phenylacetate, Isobutyl Salicylate, 2-Isobutyl-3-Methoxypropyrazine, alpha-Isobutylphenethyl Alcohol, Isobutyraldehyde, Isobutyric Acid, dl-Isoleucine, alpha-Isomethylionone, Isovaleric Acid, Jasmine Absolute, Concrete and Oil, Kola Nut Extract, Labdanum Absolute and Oleoresin, Lactic Acid, 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, Maltyl 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, Methoxypropyrazine, Methyl 2-Furoate, Methyl 2-Octynoate, Methyl 2-Pyrrolyl Ketone, Methyl Anisate, Methyl Anthranilate, Methyl Benzoate, Methyl Cinnamate, Methyl Dihydrojasmonate, Methyl Ester of Rosin, P artially 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-Pentanone, 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-Phenylbutylaldehyde, 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-Methylbutylaldehyde, 3-Methylbutylaldehyde, 2-Methylbutyric Acid, alpha-Methylcinnamaldehyde, Methylcyclopentenolone, 2-Methylheptanoic Acid, 2-Methylhexanoic Acid, 3-Methylpentanoic Acid, 4-Methylpentanoic Acid, 2-Methylpyrazine, 5-Methylpyrazine, 2-Methylpyridine, 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, Opoponax Oil And Gum, Orange Blossoms Water, Absolute, and Leaf Absolute, Orange Oil and Extract, Origanum Oil, Orris Concrete Oil and Root Extract, Palmarosa Oil, Palmitic Acid, Parsley Seed Oil, Patchouli Oil, omega-Pentadecalactone, 2-Pentanone, 4-Pentenoic Acid, 2-Pentylpyridine, Pepper Oil, Black And White, Peppermint Oil, Peruvian (Bois De Rose) Oil, Pettigrain 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-Pinenen, beta-Pinenen, D-Piperitone, Piperonal, Pipsisewa Leaf Extract, Plum Juice, Potassium Sorbate, 1-Proline, Propenylacetal, Propionic Acid, Propyl Acetate, Propyl para-Hydroxybenzoate, Propylene Glycol, 3-Propyldenephenylthioether, Prune Juice and Concentrate, Pyridine, Pyroigneous 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, Terpinyl Acetate, 5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline, 1,5,5,9-Tetramethyl-13-Oxatricyclo(8,3,0,0(4,9))Tridecane, 2,3,4,5 and 3,4,5,6-Tetramethylcyclohexanone, 2,3,5,6-Tetramethylpyrazine, Thiamine Hydrochloride, Thiazole, 1-Threonine, Thyme Oil, White and Red, Thymol, Tobacco Extracts, Tochopherols (mixed), Tolu Balsam Gum and Extract, Tolualdehydes, para-Tolyl 3-Methylbutyrate, para-Tolyl Acetaldehyde, para-Tolyl Acetate, para-Tolyl Isobutyrate, para-Tolyl Phenylacetate, Triacetin, 2-Tridecanone, 2-Tridecanol, Triethyl Citrate, 3,5,5-Trimethyl-1-Hexanol, para, alpha, alpha-Trimethylbenzyl Alcohol, 4-(2,6,6-Trimethylcyclohex-1-Enyl)But-2-En-4-One, 2,6,6-Trimethylcyclohex-2-En-1,4-Dione, 2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-Dienyl Methan, 4-(2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-Dienyl)But-2-En-4-One, 2,2,6,6-Trimethylcyclohexanone, 2,3,5,5-Trimethylpyrazine, 1-Tyrosine, delta-Undercalactone, gamma-Undercalactone, Undecanal, 2-Undecanone, 10-Undecenal, Urea, Valeriana, Valeraldehyde, Valerian Root Extract, Oil and Powder, Valeric Acid, gamma-Valerolactone, Valone, Vanilla Extract and Oleoresin, Vanillin, Vantranaldehyde, Vativar Oil,

## Температура - негативный фактор ТК

- температура дыма достигает  $50^{\circ}\text{C}$ , на конце горячей сигареты температура -  $700^{\circ}\text{C}$ .
- *Разрушается твердая эмаль зубов, меняется ее цвет.*
- *Прижигание нижней губы, что может привести к развитию рака.*
- *Дым оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки ВДП, часто возникает гиперемия слизистых оболочек и кашель курильщика, особенно по утрам, меняется тембр голоса.*
- *Расширенные сосуды, служат «входными воротами» инфекции.*





## Курение и здоровье

Доказана прямая связь табачной интоксикации более чем с 40 заболеваниями у человека.

Разность в продолжительности жизни курящих и некурящих:

Мужчины – 10,5 лет      Женщины – 6 лет

### «Пассивное» курение

Табачный дым, выпускаемый в атмосферу, содержит больше токсических веществ, чем вдыхаемый и выдыхаемый курильщиком. Табачный дым вреден для некурящих тем, что он вызывает ряд заболеваний (в том числе рак легких), а также усиливает проявление имеющихся заболеваний (аллергии, астмы и т.д.).

В семьях, где один из супругов курит, риск возникновения рака легких у некурящей «половины» на 30% выше, чем у некурящих.

### «Миф» о «легких» сигаретах

Не существует безопасных сигарет и безопасного уровня курения. Есть табачные изделия с различным содержанием никотина и смол, но все они обладают тем или иным вредным воздействием на организм человека.

# Болезни, вызываемые курением

## Злокачественные опухоли

Гортань  
Рот и глотка  
Пищевод  
Трахея, бронхи, лёгкие  
Острая миелоидная лейкемия  
Желудок  
Поджелудочная железа  
Почки, уретра  
Толстая кишка  
Мочевой пузырь

## Хронические болезни

Инсульт  
Слепота, катаракта  
Периодонтит  
Аневризма аорты  
Ишемическая болезнь сердца  
Воспаление лёгких  
Атеросклероз периферических артерий  
Хронический бронхит, астма  
Перелом шейки бедра

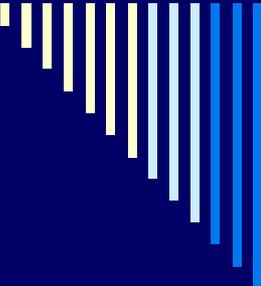
У курящих женщин - рак шейки матки

У курящих женщин - гинекологические заболевания (включая бесплодие)



- ТИ связана с развитием более 40 болезней;

- В т.ч. 12 форм рака. Это 43% всех случаев смерти мужчин от рака (35-69 лет) и 89% всех смертей от рака легкого.

- 
- снижение фертильности у мужчин, увеличение абортов у женщин, у беременных - гипоксия плода, дети рождаются с меньшей массой тела, медленнее растут и развиваются.



- Курение в 25 раз увеличивает опасность смертельных осложнений, связанных с тромбозом у женщин, употребляющих ГК.



- Никотин - индуктор микросомальных ферментов печени, искажает действие ЛС. В несколько раз повышает потребность в витамине С.
- Снижается чувствительность обоняния, вкуса, острота зрения, слуха. Ухудшение оксигенации кожи делает ее вялой, бледной. Снижается иммунитет.

# 5 причин для курения

Курю сегодня,  
потому что  
курил вчера



Чтобы  
поддержать  
компанию



Подражание  
некоторым  
знаменитостям



Чтобы  
казаться  
взрослее



Неверие  
к фактам  
медицины



Если ты Человек разумный  
(Homo sapiens) —

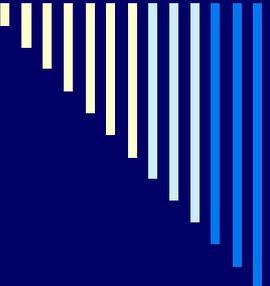
## НЕ ДЫМИ!

ВСЯКО-РАЗНО - vsyako-razno.ru

**При повторном применении развивается зависимость от табака - ТАБАКИЗМ**

**курильщики не могут самостоятельно отказаться от курения, 70% взрослых курильщиков хотят бросить курить. Из числа курящих пробовали бросить курить 60%. Бросил — каждый 7-ой.**

**«выраженная зависимость» - 70% взрослых курильщиков, 38-50% курильщиков - в возрасте 18-25 лет.**



**ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ – единственный профилактический и патогенетический вид помощи!!! и способ сокращения смертности от заболеваний, связанных с курением.**

□



- Даже если распространенность курения не будет расти, в ближайшие 50 лет оно унесет в мире 450 миллионов жизней.

- Снижение частоты курения вдвое позволило бы предотвратить 170-180 миллионов преждевременных смертей в первой половине 21 столетия.

- Результаты первичной профилактики среди детей (снижение заболеваемости, инвалидности, смертности от заболеваний, связанных с курением) смогут проявиться не ранее 2050 г.

**«За несколько часов работы по снижению распространения ТК онколог может спасти больше жизней, чем за многие годы, занимаясь лечением больных раком легкого»**

## Формы организации помощи в отказе от ТК

- Популяционный (СМИ, Дни отказа от курения, массовые антикурительные мероприятия) – эффективность 1-2 %, охват - миллионы.
- Общеврачебный, эффективность 10-20 % (поднимается вопрос о юридической ответственности врачей не помогающим пациентам бросить курить)

специализированная помощь,  
эффективность 30-50 % (психотерапия, детоксикация,  
медикаментозная Никотинзаместительная терапия)

### Эффективность отказа от курения

- через 5 лет после отказа смертность от ССС среди бросивших курить не отличается от некурящих
- через 10-20 лет после отказа смертность от рака среди бросивших курить не отличается от некурящих

- среди врачей бросивших курить до 45 лет общая



# Когда Вы бросите курить...

## 20 минут - и давление в норме!

### Что происходит с организмом, если человек отказывается от сигареты

Давление нормализуется, пульс замедляется до нормы

20 минут

Уменьшается вероятность инфаркта

24 часа

Уменьшаются кашель, утомляемость и одышка; в лёгких возобновляется рост ресничек, благодаря чему возрастает возможность бороться с инфекциями

2 недели - 3 месяца

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снижается до уровня никогда не куривших, причём вне зависимости от стажа курения и количества выкуренных в прошлом сигарет

1-9 месяцев

8 часов

Содержание окиси углерода в крови снижается до нормы, восстанавливается нормальный уровень кислорода в крови

Улучшается кровообращение; объём работы, выполняемой лёгкими, увеличивается на 30%, исчезают лейкоплакии - предопухольные изменения на слизистой рта

1 год

Риск ишемической болезни сердца снижается в 2 раза по сравнению с курильщиками. Как правило, после года исчезает психологическая зависимость от никотина

2 года

Риск смерти от рака лёгкого снижается в 2 раза

5 лет



**«Нет ничего проще, чем бросить курить.**

**Я сам делал это много раз»**

**Марк Твен**

- Решительно настройте себя на отказ от курения.
- Объявите о своем решении близким.
- Можете заключить с кем-нибудь пари, что выполните решение.
- Уберите все предметы, напоминающие о курении.
- Составьте себе список доводов в пользу отказа от курения.
- Начните регулярные занятия физкультурой.
- Постарайтесь занять свободное время полезным занятием. Но при этом избегайте усталости.
- Откладывайте в копилку деньги, которые тратили на сигареты.
- Чистите зубы не менее двух раз в день.
- В первый месяц избегайте общения с курильщиками.
- Старайтесь, чтобы ваши руки были постоянно заняты.
- Периодически кладите что-нибудь в рот (жвачку, мятную карамель, фрукты, зубочистку). Можно держать во рту соломинку имитируя процесс курения.
- Займите себя после еды. Увеличьте, примерно вдвое, количество потребляемой жидкости (минералка, соки, некрепкий чай).



## **Приемы преодоления острого желания закурить.**

- **Посмотрите на часы в момент желания закурить, стоит удержаться несколько минут, после чего желание слабеет.**
- **Встаньте, начните двигаться, измените обстановку.**
- **Носите резиновый браслет на запястье. В момент острого желания, следует несколько раз перетянуть его, сказав про себя: «Держись».**
- **Заранее подготовьте возможность заняться чем-нибудь приятным.**
- **Используйте технику релаксации. Сделайте медленный и глубокий вдох, считая до пяти, так же медленно на счет пять выдохните. Повторите пять раз. На последнем выдохе задержите дыхание и зажгите спичку. Сдерживайте дыхание, пока спичка горит. Затем загасите огонь медленным выдохом и вдавите спичку в пепельницу, как сигарету. Прибегните к самовнушению: «Я взялся преодолеть привычку курения. Я сделаю это. Я должен подавить в себе минутную слабость».**





## **Тактика поведения в случае срыва**

**С первой попытки избавляются 30-40% курильщиков. Большинству требуются повторные попытки. Если закурили вновь, немедленно прекратите, выбросите сигареты. Короткий срыв не означает, что вы опять попали в наркотическую зависимость. Не огорчайтесь и попробуйте снова. Проанализируйте, какие причины побудили вас снова закурить. Подумайте, как в следующий раз преодолеть их. Если все самостоятельные попытки бросить курить провалились, можно обратиться к специалистам.**

**Существуют различные методики (психотерапия, рефлексотерапия, медикаментозные и комбинированные методики), но все они, как правило, применяются врачами на платной основе.**

---

# ОТРАВЛЕНИЕ НИКОТИНОМ

Отравления детей возможны:

- при первых попытках закурить;
- при случайном употреблении настоев табака, приготовленных для уничтожения насекомых;
- при знахарском лечении.

Летальная доза чистого никотина

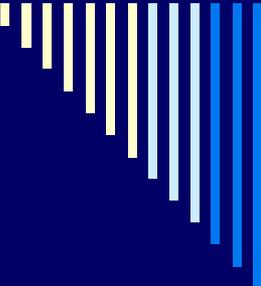
- для взрослых 1 мг/кг или
- настой из 2-5 сигарет для некурящего взрослого человека.

Никотин хорошо проникает через слизистые оболочки и неповрежденную кожу. Опасность представляют несколько капель чистого никотина, попавшего на кожу.

*При легком отравлении* (выкуривание ребенком первой сигареты)

- резкая бледность, холодный пот,
- сердцебиение,
- боли в животе, тошнота, рвота, понос.

Отравление заканчивается благополучно, но остается длительная головная боль.



**При приеме через рот** настоев табака отравление может быть любой степени тяжести.

### **Симптомы отравления**

- боль во рту, гиперсаливация, рвота, понос;
- кожа бледная, холодный пот;
- миоз переходит в мидриаз;
- ССС - вначале тахикардия, аритмии, повышение АД, сменяющиеся коллапсом.
- ЦНС - чувство страха, сильная головная боль, головокружение, возбуждение, парестезии,
- диспное,
- тремор, мышечная слабость, атаксия, мышечные подергивания.

### **При тяжелом отравлении**

- возбуждение сменяется делирием,
- заканчивается судорогами, комой и финальным параличом дыхательного центра, который может быть причиной смерти.

## ЛЕЧЕНИЕ острого отравления никотином:

- промывание желудка растворами перманганата калия или поваренной соли;
- солевые слабительные, активированный уголь;
- при повышении АД – блокаторы кальциевых каналов (нифедипин),  $\alpha$ -АБ (празозин);
- для предупреждения нарушений сердечного ритма – лидокаин;
- психомоторное возбуждение купируют введением диазепама, аминазина;
- при остановке дыхания – ИВЛ, O<sub>2</sub>
- **ВВ!!!** Аналептики противопоказаны, т.к. они могут вызвать судороги.

# СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ Н-ХР В ВЕГЕТАТИВНЫХ ГАНГЛИЯХ (ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ)

## КЛАССИФИКАЦИЯ

По продолжительности действия

**1. Короткого действия (10-20 мин.)** применяют для управляемой гипотензии, гипертоническом кризе, отеке легких и мозга:

Триметафан (арфонад) – триэтилсульфоновые соединения

Трепирий (гигроний) - бис-четвертичные амины (плохо всасываются в ЖКТ, не проникают через ГЭБ)

**2. Средней продолжительности действия (3-4 часа):**

Гексаметоний (бензогексоний)-бис-четвертичные амины

Азаметоний (пентамин) - бис-четвертичные амины

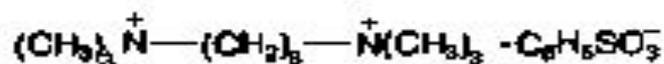
Пахикарпин - третичный амин, хорошо проникает через гистогематические барьеры

**3. Длительного действия (6-12 часов)** используют для лечения хронических заболеваний (облитерирующий эндартериит, АГ, ЯБЖ и ДПК):

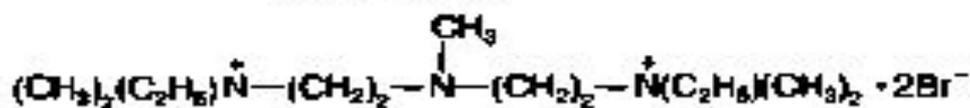
Пемпидин (пирилен) - третичный амин

## Химические структуры некоторых ганглиоблокирующих средств

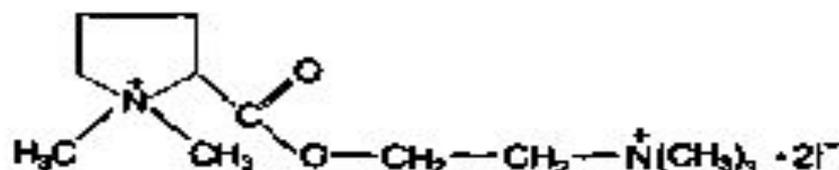
### Бис-четвертичные аммониевые соединения



Бензапроксоний

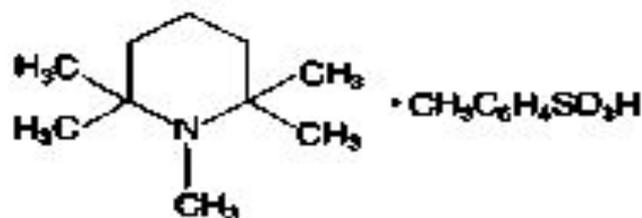


Пентамин



Гироний

### Третичный амин



Пиримен

## **Механизм действия ганглиоблокаторов**

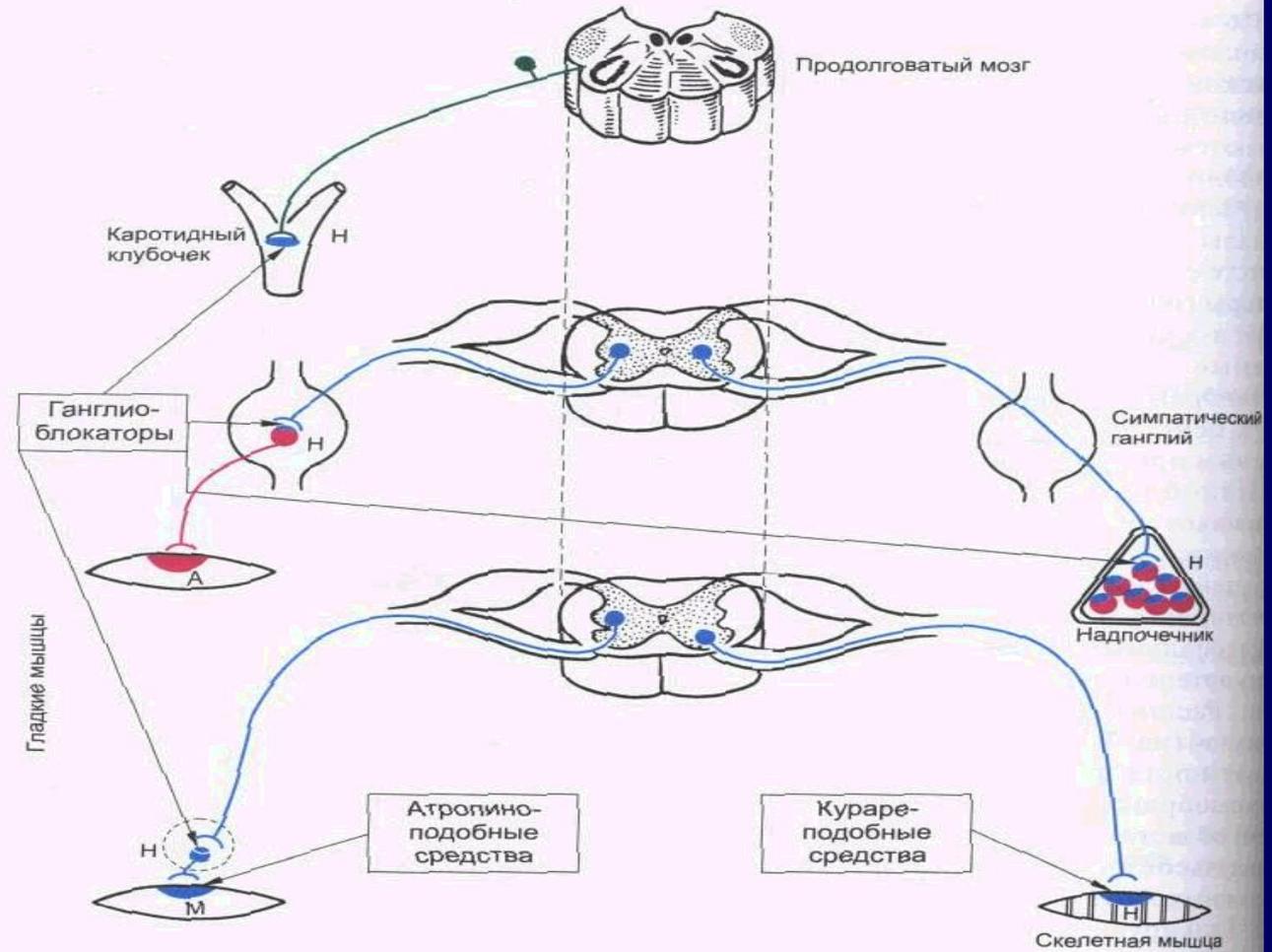
**В терапевтических дозах избирательно по типу конкурентного антагонизма с АХ блокируют Н-ХР**

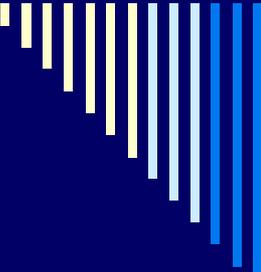
- в СГ и ПСГ,
- мозговом слое надпочечников,
- каротидном синусе

**препятствуют деполяризации постсинаптической мембраны и прохождению НИ через синапс, вызывают фармакологическую денервацию органов.**

***NB!!!* С увеличением дозы ГБ утрачивают избирательность действия и блокируют Н-ХР в нервно-мышечных синапсах.**

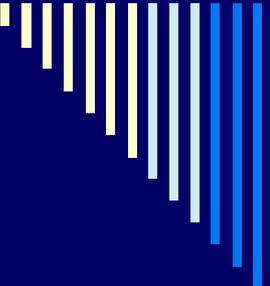
# ЛОКАЛИЗАЦИЯ действия ХЭС





# Действие ганглиоблокаторов на исполнительные органы

Орган	Преимущественная иннервация (в состоянии покоя)	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



# Фармакологические ЭФФЕКТЫ

## СОСУДЫ

↓ тонуса резистивных сосудов

→ ↓ ОПСС

+

↓ тонуса вен → депонирование крови и ↓ ОЦК

+

**СЕРДЦЕ** ↓ ССС и МОС\* = ↓ АД –

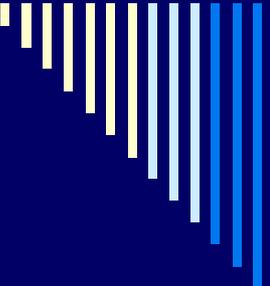
повышенное и нормальное, тем сильнее, чем было выше

Улучшение периферического кровообращения ( в конечностях)

**Нежелательное действие.** Вызывают ортостатическую гипотензию и коллапс (для профилактики после введения лежать 2 часа).

---

\*ЧСС – у взрослых типична тахикардия, если преобладает тонус, n. vagus, на фоне тахикардии возможно ↓ ЧСС; у детей тахикардия менее выражена



**ЖКТ** – ↓ тонуса гладкой мускулатуры,  
↓ секреции пищеварительных желез (слюнных,  
желудочных, кишечных) → обстипация, паралитический  
илеус, сухость во рту, дизартрия, дисфагия

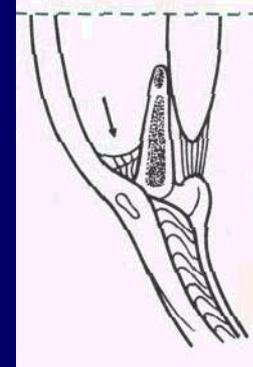
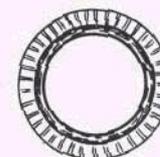
**БРОНХИ** – расширение и снижение секреции желез

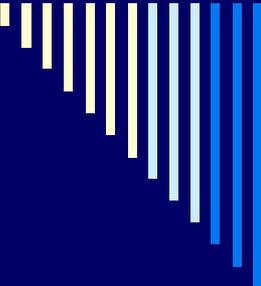
**МОЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ и МАТКА** – понижение тонуса  
мышц

**НВ !!!** Исключение: пахикарпин – прямо повышает тонус  
миометрия

## Влияние ГБ на ГЛАЗ

- МИДРИАЗ (↓ тонуса сфинктера зрачка)
- ↑ ВГД (затруднение оттока ВГЖ)
- ПАРАЛИЧ АККОМОДАЦИИ





## Нежелательные эффекты и осложнения ГБ:

- ортостатический коллапс и гипотония
- обстипация
- дизартрия и дисфагия
- паралитический илеус
- нарушения кровообращения в мозге, сердце
- привыкание
- широкие колебания индивидуальной чувствительности (лечение ими начинают в условиях стационара).

***ВВ!!!*** Применяются редко из-за опасных побочных эффектов.

***• Используют в экстренных случаях и резистентности к другим ЛС.***

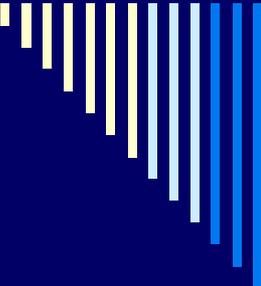
---

## ПОКАЗАНИЯ

- **Облитерирующий эндартериит**
- **Болезнь Рейно**
- **Гипертонический криз**
- **Управляемая гипотония для уменьшения кровопотери во время операций**
- **Кишечная колика, ЯБЖ и ДПК (используют редко - пирилен)**
- **Отек мозга, отек легких (при кризе)**
- **Слабость родовой деятельности (пахикарпин)**
- **Вегетативная гиперрефлексия (высокий перерыв спинного мозга)**

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Атеросклероз**
- **Феохромоцитома, т.к. фармакологическая денервация повышает чувствительность АР сосудов к циркулирующему адреналину**
- **Гипотензия**
- **Кровопотеря**
- **О. почечная недостаточность**
- **Ишемический инсульт, ИБС**
- **Обстипация**
- **Беременность (пахикарпин)**



## Симптомы передозировки ГБ

- Гипотензия
- Мидриаз
- Сухость во рту
- Дизартрия и дисфагия
- Паралитический илеус
- Ортостатический коллапс
- Остановка дыхания

### Меры помощи

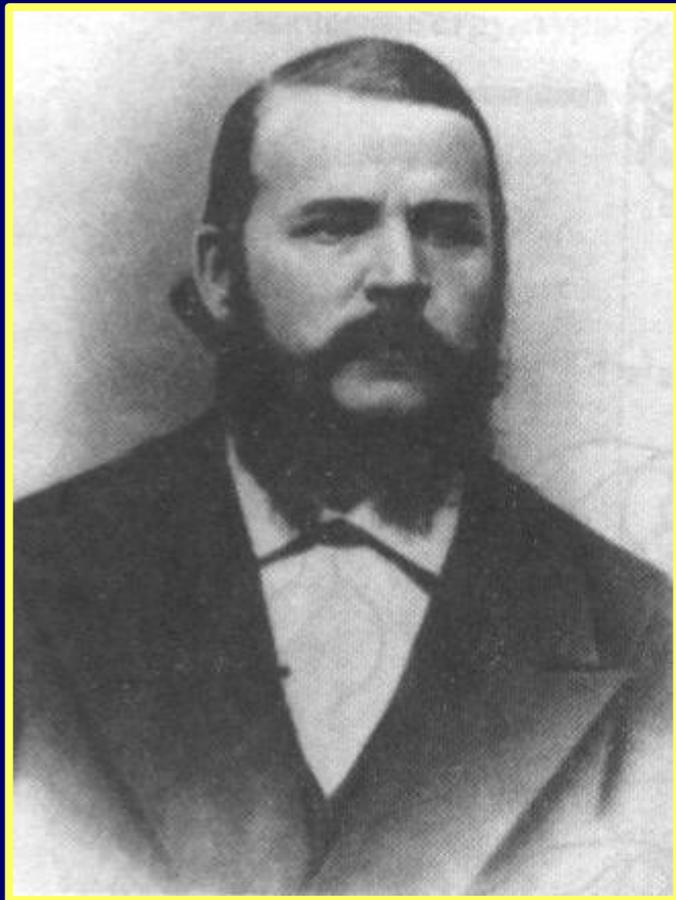
- ИВЛ,
- оксигенотерапия
- аналептики
- для повышения АД используют  $\alpha$ -АМ
- фармакологические антагонисты - антихолинэстеразные средства (прозерин)

**Средства БЛОКИРУЮЩИЕ Н-ХР  
В НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СИНАПСАХ=  
МИОРЕЛАКСАНТЫ периферического действия =  
КУРАРЕПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА\***



\* Кураре - стрельный яд индейцев Ориноко и Амазонки, смесь соков и экстрактов дерева *Strychnos toxifera* с добавлением яда змей, действующее вещество кураре – d-тубокурарин





Евгений Венцеславович

**ПЕЛИКАН**

(1824-1884)

Профессор судебной химии и  
токсикологии, изучал  
механизм действия кураре  
(1857).

- Применение МР в анестезиологии началось с 1942 года в Монреальском гомеопатическом Госпитале, когда анестезиологи Гарольд Грффит и Джордж Джонсон использовали тубокурарина хлорид для потенцированного наркоза.
- Анестезиолог Смит, 1947 г использовал тубокурарин в дозе превышающей терапевтическую в 2,5 раза, не отмечал аналгезии, нарушения памяти, сознания, зрения и слуха

# Классификация МР по механизму действия

## 1. Антидеполяризующего действия (АДД)

1. *Длительного действия:* через 4-6 до 120 мин

- тубокурарина хлорид (тубарин) (малая широта миопаралитического действия)
- пипекурония бромид (ардуан)
- панкурония бромид (мускурон, павулон)

2. *Средней длительности действия:* от 2-4 до 40 мин

- атракурия бесилат (Тракриум)
- цисатракурия бесилат (Нимбекс)
- векурония бромид (Норкурон)
- рокурония бромид (Земурон)
- изоциурония бромид
- престонал
- анатруксоний
- мелликтин (препарат живокости, для введения внутрь).

3. *Короткого действия:* от 2-4 до 20 мин

- мивакурия хлорид (Мивакрон)

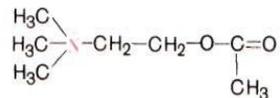
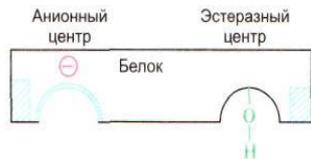
## 2. Деполяризующего действия (ДД), действует – 5-10 мин.

- суксаметоний (дитилин)
- декаметоний

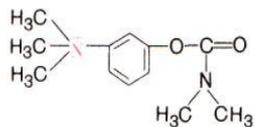
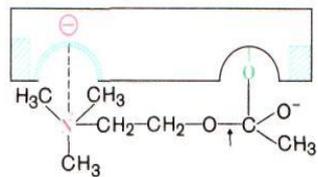
## 3. Смешанного действия:

- диоксоний

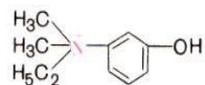
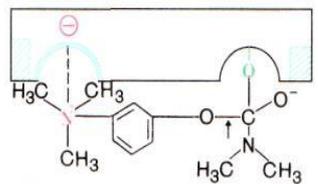
Условная структура  
ацетилхолинэстеразы



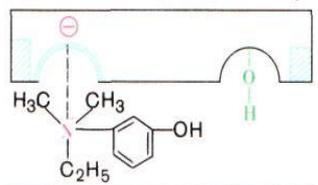
Ацетилхолин



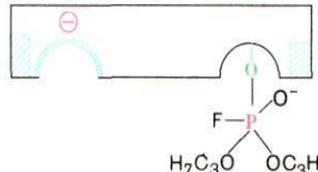
Прозерин



Эдрофоний

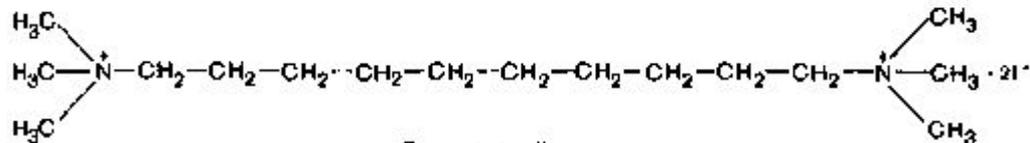


ДФФ

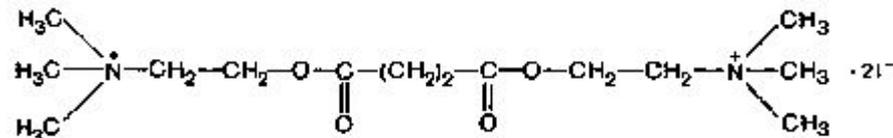


Гидрофобные участки

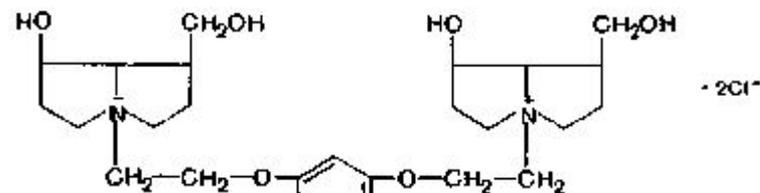
↑ Места гидролиза соединений



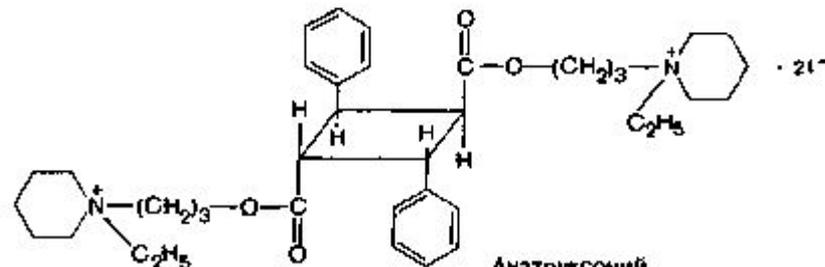
Декаметоний



Дитилин



Диплацин



Анатруксоний

## **Миопаралитическое действие препаратов**

**АДД** - расслабление скелетных мышц идет в следующей последовательности:

- лицо,
- шея,
- конечности,
- туловище,
- дыхательная мускулатура, последнее ведет к остановке дыхания (!).

**Механизм:** МР АДД по типу конкурентного или неконкурентного (престонал) антагонизма с АХ блокируют Нм-ХР в мионевральных синапсах и нарушают передачу НИ с двигательного нерва на мышцу.

**Снижение АД** (типично для тубокурарина),

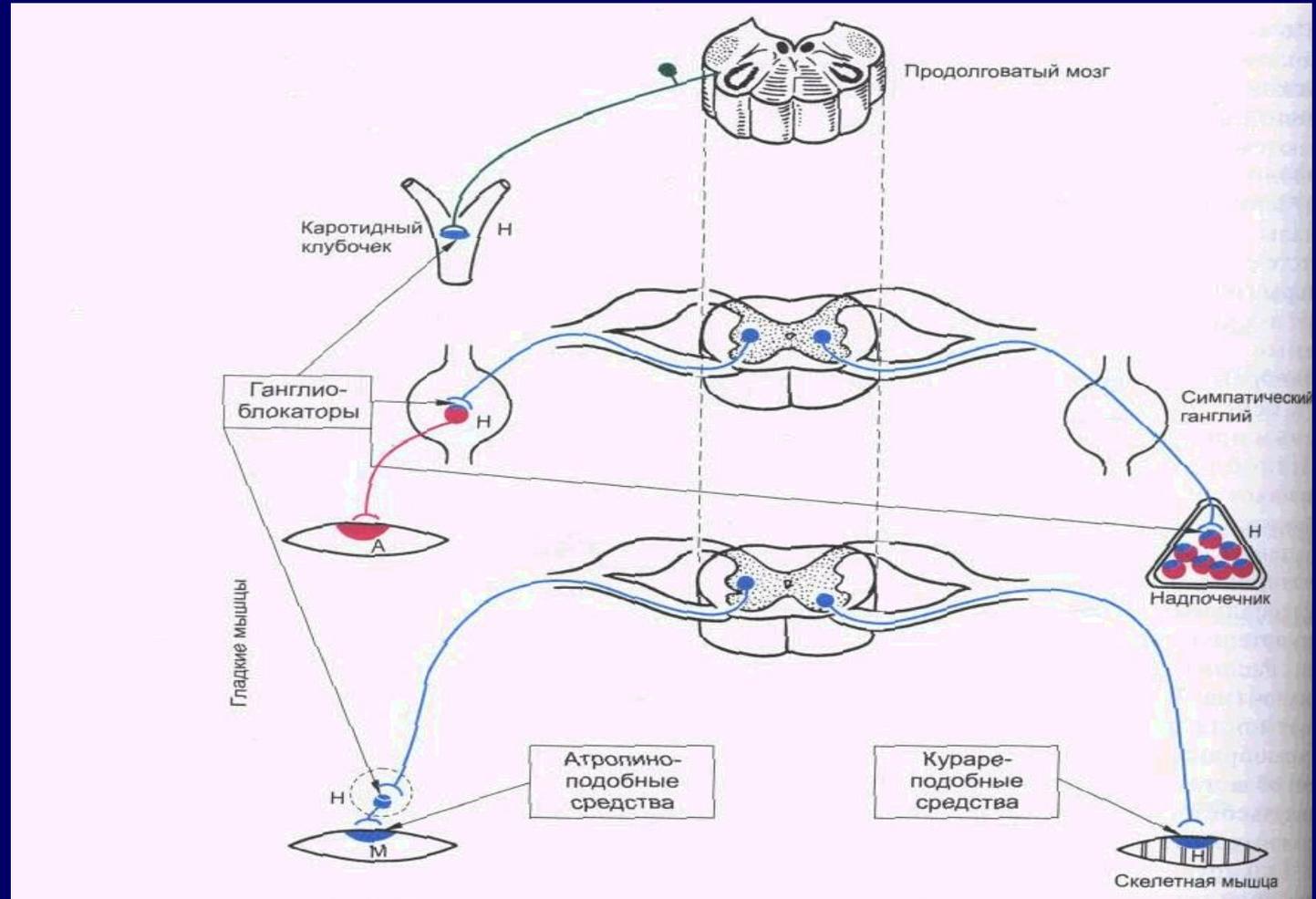
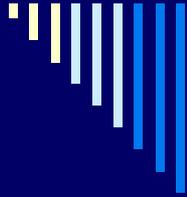
- обусловлено ГБ действием
- блокадой Н-ХР СКЗ и ХТН, либерацией гистамина.

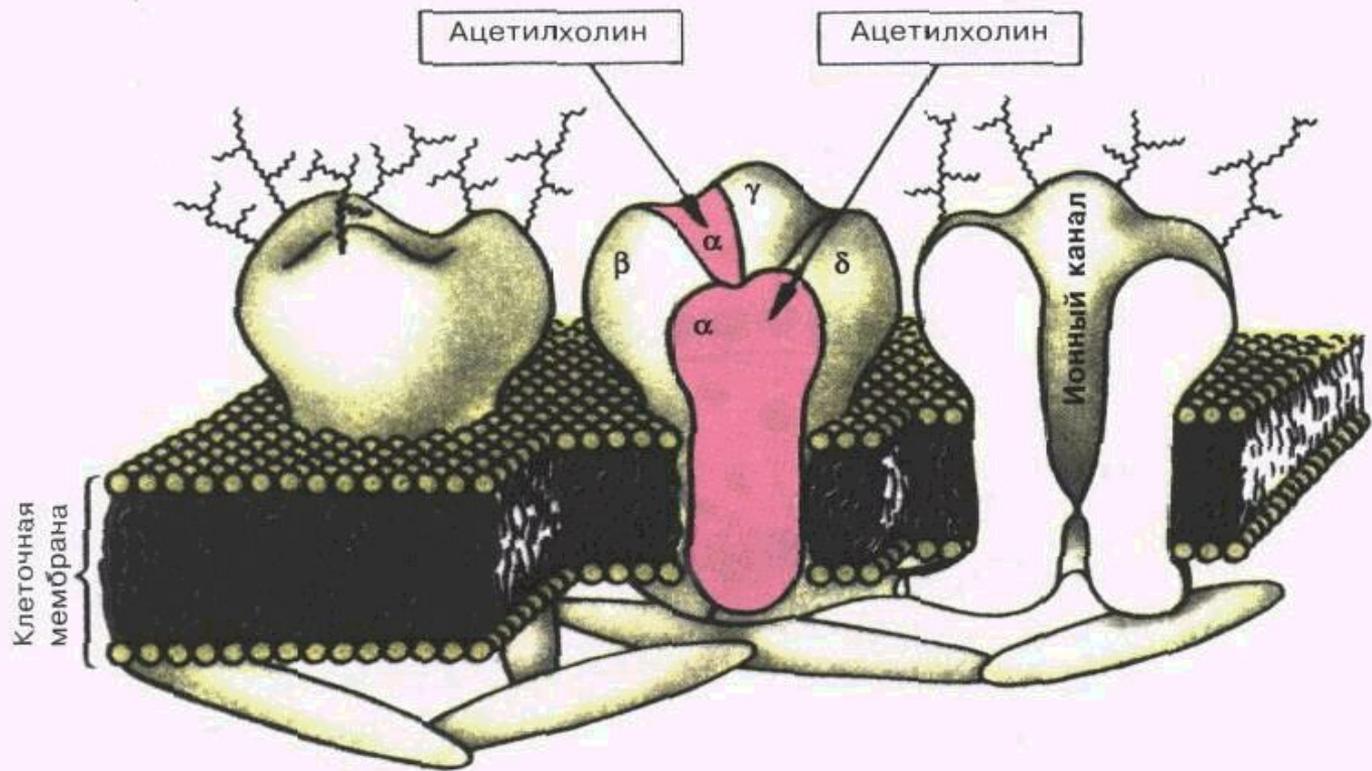
**Тахикардия** (типично для панкурония) из-за ваголитического действия.

**ГЛАЗ** - понижение ВГД.

**АДД** потенцируют действие эфира для наркоза, фторотана, тиобарбитуратов.

# ЛОКАЛИЗАЦИЯ действия ХЭС

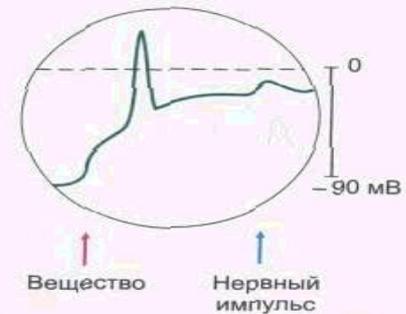
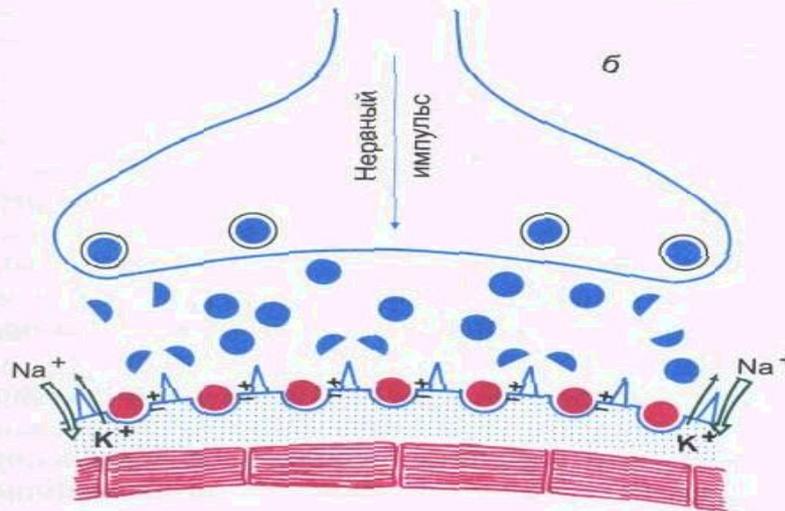
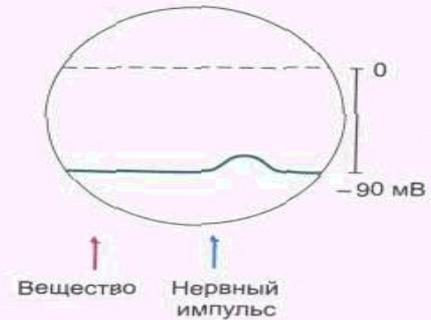
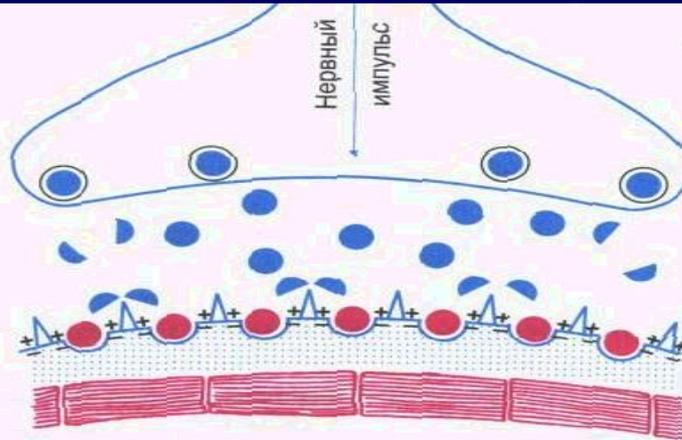




Локализация действия ацетилхолина на модели н-холинорецептора.  
 $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -субъединицы н-холинорецептора.

Примечание. Ионный канал открывается при взаимодействии 2 молекул ацетилхолина с 2  $\alpha$ -субъединицами.

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КУРАРЕПОДОБНЫХ СРЕДСТВ



- — ацетилхолин
- ◐ — продукты гидролиза ацетилхолина
- ▲ — ацетилхолинэстераза
- ◡ — холинорецептор
- — курареподобное вещество

а — антидеполяризующие средства, взаимодействуя с холинорецепторами концевой пластинки, стабилизируют постсинаптическую мембрану; нервно-мышечная передача блокируется; б — деполяризующие средства, взаимодействуя с холинорецепторами концевой пластинки, вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны; нервно-мышечная передача блокируется.

## МЫШЕЧНОРАССЛАБЛЯЮЩЕЕ действие ДМ

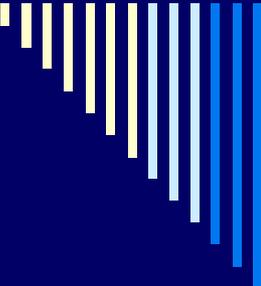
**Суксаметоний (дителин)** по химической структуре сходен с АХ, поэтому также возбуждает Н-ХР концевых пластинок, вызывает стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны в результате на короткое время нервно-мышечная передача облегчается и проявляется фасцикуляциями, которые сменяются расслаблением мышц из-за деполяризующего блока с выходом ионов КАЛИЯ из клеток.

**БОЛИ в мышцах** в послеоперационном периоде обусловлены раздражением нервных окончаний ионами КАЛИЯ и микротравмами в результате фасцикуляций.

**Сердечные АРИТМИИ:** (гиперкалиемия, гипокалигистия).

**Повышение АД** (стимулирует Н-ХР СГ, надпочечников)

**Длительное апноэ – 6-8 часов** (генетическая недостаточность холинэстеразы - 1:8000).



**ИДИОСИНКРАЗИЯ.** Дитилин крайне редко 1:15000 у детей и 1:100000 у взрослых вызывает злокачественную гипертермию (до 40° С и выше), особенно в сочетании с фторотаном. Для профилактики этого тяжелейшего осложнения вводят **дантролен**.

**Повышение ВГД** (сокращение прямых и косых мышц глазного яблока вследствие множественной деполяризации, что ведет к его сдавлению – не применяют в офтальмологии).

**в ↑d - «двойной блок» - мышечная релаксация сохраняется 25-30 мин т.к. после деполяризующего развивается антидеполяризующий эффект;**

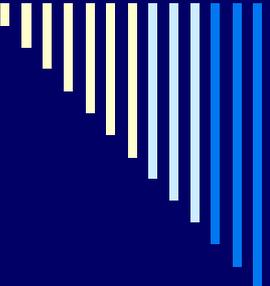
- **MP смешанного действия – диоксоний вызывают расслабление скелетных мышц. Кратковременная деполяризация, которая сменяется недеполяризующим блоком.**

## **ПОКАЗАНИЯ к применению МР**

- **Расслабление мышц во время операций**
- **Для остановки дыхания при операциях на грудной клетке с торакотомией (тубокурарин)**
- **Заболевания с повышением мышечного тонуса (мелликтин)**
- **Интубация трахеи**
- **Бронхоскопия**
- **Репозиция костных отломков при переломах**
- **Вправление вывихов**

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к применению МР**

- **Миастения**
- **Нарушение функции почек, печени**
- **Пожилой, грудной возраст**
- **Анемия**
- **Кахексия**
- **Беременность**
- **Глаукома**



## ПЕРЕДОЗИРОВКА МР

Наибольшую опасность представляет остановка дыхания.  
Условия безопасного применения всех МР:

- наличие ИВЛ
- фармакологических антагонистов

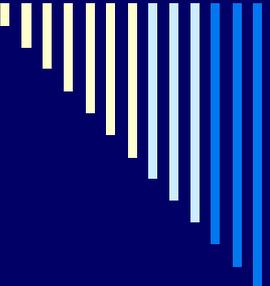
### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ

Для МР АДД - АХЭС: неостигмин (прозерин), галантамин (увеличивают концентрацию АХ, вытесняет МР АДД с ХР, прекращая их действие).

Для предотвращения побочных эффектов, вызванных возбуждением М-ХР, вместе с АХЭС вводят атропин.

**ВВ!!!** Нервно-мышечный блок, вызванный суксаметонием (дитилином), неостигмин (прозерин) и его аналоги усиливают!

При передозировке суксаметония (дитилина) вводят 500 мл свежей цитратной крови, которая содержит бутирилхолинэстеразу, быстро разрушающую препарат.



## **МИОРЕЛАКСИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ** ОБЛАДАЮТ

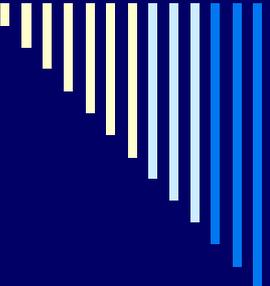
• **«ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ» – ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА - СИБАЗОН**

• **АГОНИСТ ГАМК-РЕЦЕПТОРОВ – БАКЛОФЕН** (мышечная спастичность при рассеянном склерозе, опухолях и заболеваниях спинного мозга инфекционного, дегенеративного и травматического генеза, инсульте, детском церебральном параличе, менингите, ЧМТ, алкоголизме)

• **ЦЕНТРАЛЬНЫЙ Н-ХОЛИНОБЛОКАТОР – ТОЛПЕРИЗОН (МИДОКАЛМ)** (лечение патологически повышенного мышечного тонуса и спазмов поперечнополосатой мускулатуры, возникающих вследствие органических заболеваний ЦНС (поражение пирамидных путей, рассеянный склероз, мозговой инсульт, миелопатия, энцефаломиелит, ДЦП)

**Ботулинический токсин типа А (Ботокс, Диспорт)** (блефароспазм, гемифациальный спазм, спастическая кривошея, спастичность мышц руки после инсульта, гиперкинетические складки (мимические морщины) лица

---



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

---