

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

***Кафедра фармакології та фармакогнозії***

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри  (проф. Я. В. Рожковський)

« 27 » 08 2021р.

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ**

Навчальна дисципліна: "Фармакологія"

Лекція № 2. "Фармакологія лікарських засобів, що впливають на еферентну іннервацію.

Лікарські засоби, що впливають на холінорецептори (холіноміметики, холіноблокатори)"

Курс:	3	Факультет - "медицина"
	2	Факультет - "стоматологія"
	3	Факультет – "фармація"

Лекцію розробив:  
д.мед.н., проф. Антоненко П.Б.

Лекцію обговорено на методичній  
наradі кафедри «27» 08 2021р.  
Протокол № 1.

## Лекція № 2:

### **"Фармакологія лікарських засобів, що впливають на еферентну іннервацію. Лікарські засоби, що впливають на холінорецептори (холіноміметики, холіноблокатори)" - 1 рік**

#### **1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.**

Синапс — високоспеціалізована морфофункціональна система, розташована в місці контакту нейрона з іншими нейронами або клітинами ефektorних органів. Проведення нервового імпульсу здійснюється за допомогою медіаторів, які утворюються в пресинаптичному апараті і депонуються в синаптичних бульбашках у вигляді лабільної і стабільної фракцій. Залежно від характеру медіатора розрізняють холінергічні синапси (ацетилхолін), адренергічні (норадреналін), дофамінергічні (дофамін), серотонінергічні (серотонін), гістамінергічні (гістамін), ГАМК-ергічні (ГАМК) та ін. Лікарські засоби, що втручаються в швидкість проведення нервового імпульсу, мають назву синаптичних, або медіаторних речовин. Вони або полегшують (діють подібно — миметики, агоністи), або утруднюють (порушують, блокують — блокатори, літики або антагоністи) функціонування синапсів. Регулюючи швидкість синаптичного проведення, медіаторні засоби змінюють стан як периферичної, так і центральної нервової системи.

Використовуючи препарати, які імітують або блокують дію медіаторів, можна вибірково модифікувати багато функцій організму, у тому числі вегетативні, регулюючи діяльність серцевого м'яза, гладенької мускулатури, судин, залоз, пресинаптичних закінчень. Таким чином, ці речовини застосовують при багатьох захворюваннях у клінічній практиці.

Холінотропні засоби чинять активуючий (холіноміметики) або гальмівний (холіноблокатори) впливи на холінергічну передачу імпульсів у синапсах скелетних м'язів, вегетативних гангліях (симпатичних і парасимпатичних), у закінченнях постгангліонарних парасимпатичних волокон внутрішніх органів. Внаслідок цього холіноміметичні засоби знижують артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, внутрішньоочний тиск, посилюють перистальтику кишечника і сечовивідних шляхів, підвищують тонус матки, функцію екскреторних залоз, прискорюють нервово-м'язову передачу і рефлекторну активність скелетних м'язів. Ці та інші ефекти роблять групу незамінною для лікування глаукоми, атонії кишечника і сечовивідних шляхів, міастенії, парезів і паралічів після інсульту, поліомієліту та ін.

Холіноблокуючі засоби поділяють на дві основні групи: М- і Н-холіноблокатори. М-холіноблокатори (атропіноподібні) внаслідок своїх фармакологічних ефектів (бронходилатація, розслабляють жовчні, сечовивідні шляхи, матку, викликають тахікардію, знижують функцію екскреторних залоз та ін.) є препаратами для лікування бронхіальної астми,

брадіаритмій, купірування ниркової, кишкової, печінкової кольок, потрібні для премедикації хворих перед оперативними втручаннями тощо. Н-холіноблокатори поділяють на 2 групи: препарати, що блокують Н-холіноорецептори вегетативних гангліїв — гангліоблокатори, і препарати, що блокують Н-холіноорецептори скелетної мускулатури — міорелаксанти. Застосування гангліоблокаторів сьогодні обмежене через безліч супутніх небажаних ефектів (ортостатичний колапс та ін.). Їх сьогодні застосовують, в основному, для купірування гіпертонічного кризу, керованої гіпотонії, при набряку легенів. Міорелаксанти — речовини, що розслабляють скелетну мускулатуру, бувають центральної і периферичної дії. Центральні міорелаксанти (транквілізатори та ін.) застосовують для лікування спастичності та розглядаються в розділі "Препарати, що впливають на центральну нервову систему". Без периферичних міорелаксантів (курареподібних) немислима сучасна хірургія, травматологія та ін. галузі медицини.

## 2. Цілі лекції (мета):

### - навчальні

- *Знати:* фармакологію лікарських засобів, що впливають на холінергічну передачу в еферентній частині нервової системи.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати холінотропні препарати в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

### - виховні

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань холінергічних ліків у практичній діяльності лікаря.

## 3. План та організаційна структура лекції.

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
<b>I.</b>	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної мети			<b>5%</b>
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
<b>II.</b>	<b>Основний етап</b>			

3.	<p>Викладення лекційного матеріалу за планом:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Загальні поняття о синапатичній передачі та схемі нейрональної передачі.</li> <li>2. Особливості функціонування холінергічного синапса</li> <li>3. Класифікація лікарських засобів, які діють на холінергічну передачу.</li> <li>4. Холіноміметики. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</li> <li>5. Холіноблокатори. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</li> </ol>		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проєктор	90%
<b>III.</b>	<b>Заключний етап.</b>			
	<p>Резюме. Висновки. Відповідь на запитання. Завдання для самопідготовки.</p>			5%

#### 4. Зміст лекційного матеріалу:

## **"Фармакологія лікарських засобів, що впливають на еферентну іннервацію. Лікарські засоби, що впливають на холінорецептори (холіноміметики, холіноблокатори)"**

Синапс (від грец. *Synapsis* - «зіткнення, з'єднання») - функціональний (хімічний) контакт двох нервових клітин або нервової клітини і клітини виконавчого органу. Медіатор (від лат. *Mediator* - «посередник») - речовина, що виділяється з нейрона або нейроглії, що впливає на електрохімічний статус і метаболізм інших клітин.

### **БУДОВА І ФУНКЦІЇ СИНАПСОВ**

У синапсах розрізняють дві контактуючі мембрани:

- передавальну пресинаптичну мембрану аксона;
- постсинаптичну мембрану нервової клітини (тіло, дендрит, аксон) або клітини виконавчого органу.

Між пресинаптичною і постсинаптичною мембраною знаходиться синаптична щілина шириною 20-40 нм. Вона заповнена полісахаридних гелем, має канали для дифузії медіатора. Синапс обмежений філаментами, що перешкоджають виходу медіатора за межі синаптичної щілини.

Низькомолекулярні медіатори синтезуються в закінченні аксона і депонуються в зв'язку з білком в синаптичних бульбашках (везикулах). Медіатори-пептиди утворюються в тілі нейрона і в складі синаптичних бульбашок транспортуються швидким аксоплазматичним потоком в пресинаптичну зону. Синаптичні бульбашки формуються з мембрани ЕПР.

Під час потенціалу спокою через пресинаптичну мембрану виділяються поодинокі кванти медіатора. Вони викликають мініатюрні потенціали дії (0,1-3,0 мВ) на постсинаптичній мембрані, необхідні для підтримки фізіологічної реактивності органів і тонуусу скелетних м'язів, які, на відміну від гладких, не мають спонтанного міогенного тонуусу.

Синаптична передача починається з потенціалу дії пресинаптичної мембрани. Позитивний заряд на внутрішній поверхні пресинаптичної мембрани викликає злипання з її активними зонами негативно заряджених синаптичних пухирців, що містять білок синаптобrevін. Вхідний струм іонів кальцію каталізує взаємодію білків пресинаптичної мембрани (сінтаксін-1, SNAP-25) з синаптобrevіном. У пресинаптичній мембрані відкривається канал (синаптопор) для екзоцитозу (викиду) квантів медіатора в синаптичну щілину. Один потенціал дії викликає виділення нейромедіатора з 300-2000 синаптичних пухирців. У екзоцитозі беруть участь білки синаптостігміни.

Циторецептори медіаторів можуть бути розташовані на обмеженій ділянці постсинаптичної мембрани (як в кінцевий платівці скелетних м'язів) або на всій мембрані сприймає клітини (як в гладких м'язах). Циторецептори регулюють проникність іонних каналів безпосередньо або за допомогою G-білків, змінюють активність мембранозв'язаних ферментів (аденілатциклази,

фосфоліпаз). Ферменти, в свою чергу, змінюють синтез вторинних месенджерів: цАМФ, ІФ<sub>3</sub> і ДАГ.

Пресинаптичні циторецептори шляхом активації або блокади кальцієвих каналів впливають на виділення медіаторів.

Після взаємодії з рецепторами медіатори усуваються з синаптичної щілини різними шляхами.

Нейрональним захопленням - активним транспортом через пресинаптичну мембрану в синаптичні пухирці для повторної участі в передачі нервових імпульсів. Нейрональне захоплення сприяє депонуванню норадреналіну, дофаміну, серотоніну, ГАМК, гліцину, глутамінової кислоти.

Екстранейрональним захопленням - депонуванням в виконавчих органах.

Ферментативним розщепленням. Таким шляхом повністю інактивується ацетилхолін, медіатори пептидної природи.

Недавні дослідження виявили нові функції медіаторів. Вони можуть виділятися з нейроглії і діяти на циторецептори нейроглії. У нервово-м'язових синапсах ацетилхолін виділяється не тільки з закінчень рухових нервів, але і з шванновських клітин. Циторецептори до медіатора можуть розташовуватися на клітинах-мішенях, значно віддалених від місця викиду, при цьому передача сигналу стає повільною і дифузійною. Спростовано принцип Дейла «один нейрон - один медіатор». Виділення більшості класичних медіаторів супроводжується одночасним викидом нейропептидів (енкефалінів, субстанції Р, нейропептида Y, вазоактивного інтестинального пептиду, соматостатину), пуринів (АТФ, аденозину), оксиду азоту (NO). У спинному мозку в одному і тому ж синапсі виділяються два гальмівні медіатори - ГАМК і гліцин.

### **Медіаторів ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ**

В периферичній нервовій системі функціонують адренергічні (медіатор - норадреналін), холинергічні (медіатор - ацетилхолін), пуринергічні (медіатори - АТФ і аденозин), дофамінергічні та серотонінергічні синапси. Велика частина синаптотропних засобів впливає на адренергічні і холинергічні синапси.

**Таблиця 1.**

#### **НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ МЕДІАТОРИ**

<b>Медіатор</b>	<b>Локалізація</b>	<b>Функції</b>	<b>Патологічні стани, пов'язані з порушенням обміну медіатора</b>
<b>Аміни</b>			
ацетилхолін	Нервово-м'язові синапси, вегетативні ганглії, мозковий шар	Моторика, функції ноцицептивної системи,	Міастенія, вегетативні порушення,

<b>Медіатор</b>	<b>Локалізація</b>	<b>Функції</b>	<b>Патологічні стани, пов'язані з порушенням обміну медіатора</b>
	надниркових залоз, каротидні клубочки, кора великих півкуль, базальні ганглії, клітини Реншо, нейрогіпофіз, сітківка	пробудження, навчання, пам'ять, регуляція вегетативних функцій, секреція гормонів	хвороба Альцгеймера
дофамін	Симпатичні ганглії, кора великих півкуль, базальні ганглії, лімбічна система, гіпоталамус, середній мозок, сітківка	Контроль рухових функцій і емоцій	Хвороба Паркінсона, психози
норадреналін	Периферичні симпатичні закінчення, аферентні проєкційні шляхи, гіпоталамус, мозочок, стовбур мозку, спинний мозок	Регуляція неспання і сну, емоцій, вегетативних функцій	Депресія, манія, галюцинації, розлади сну, вегетативні порушення
серотонін	Аферентні проєкційні шляхи, мозочок, ядра шва стовбура мозку, спинний мозок, сітківка	Контроль емоцій, сну, статевої поведінки, сприйняття болю, терморегуляція, нейроендокринна регуляція	Депресія, галюцинації, розлади сну
гістамін	Базальні ганглії, таламус, гіпоталамус і виходять з нього аферентні проєкційні шляхи, мозочок, спинний мозок	Регуляція сну, сприйняття болю, статевої поведінки	вегетативні порушення
<b>L-амінокислоти</b>			
глутамінова кислота	Кора великих півкуль, базальні ганглії, лімбічна система, таламус, гіпоталамус, мозочок, стовбур мозку, спинний мозок,	Рухові і сенсорні функції, навчання, пам'ять, впізнання	Епілепсія, рухові порушення, розлади пам'яті, нейродегенеративні захворювання

Медіатор	Локалізація	Функції	Патологічні стани, пов'язані з порушенням обміну медіатора
	сітківка		
гліцин	Довгастий мозок, спинний мозок, сітківка	Гальмування, регуляція рухових функцій і емоцій	судомний синдром
ГАМК	Кора великих півкуль, мозочок, стовбур мозку, спинний мозок, сітківка	Гальмування, регуляція рухових функцій, емоцій, умовно-рефлекторна діяльність	Хорея, судомний синдром, депресія, хвороба Паркінсона
<b>Пурини</b>			
АТФ	Вузечка проміжного мозку, спинний мозок, аферентні нейрони, симпатичні нейрони	Функції ноцицептивної системи, контроль над діяльністю внутрішніх органів	Порушення больової чутливості, судинні розлади
аденозин	Є медіатором в пуринергічних синапсах	гальмування	судомні стани

### **Розрізняють два типи відцентрових (еферентних) нервів.**

- Рухові (соматичні) нерви - складаються з холинергічних аксонів, наступних безперервно від мотонейронів передніх рогів спинного мозку (у складі спинномозкових нервів) або стовбура головного мозку (у складі черепно-мозкових нервів) до скелетних м'язів.
- Вегетативні нерви - іннервують внутрішні органи. Розрізняють симпатичні і парасимпатичні вегетативні нерви.

Симпатичні нервові шляхи складаються з коротких прегангліонарних і довгих постгангліонарних волокон, що утворюють синаптичний контакт в паравертебральних вегетативних гангліях (симпатичний стовбур). Центри прегангліонарних волокон знаходяться в бічних рогах грудного і поперекового відділів спинного мозку (сегменти з С<sub>8</sub> по L<sub>3</sub>). Симпатичні прегангліонарні волокна - холинергічні; постгангліонарні - адренергічні.

Парасимпатичні нервові шляхи складаються з довгих прегангліонарних і коротких постгангліонарних волокон. Ганглії локалізовані близько виконавчих органів або інтрамурально. Парасимпатичні волокна входять до складу деяких черепно-мозкових нервів (окорухового, лицьового, язикового, блукаючого) і спинномозкових тазових нервів. Парасимпатичні центри спинного мозку знаходяться в бічних рогах



крижових сегментів  $S_2 - S_4$ . Парасимпатичні прегангліонарні і постгангліонарні волокна - холінергічні.

Еферентні волокна, що іннервують мозковий шар надниркових залоз, що не перериваються в вегетативних гангліях і, по суті, є прегангліонарними холінергічними волокнами. Таким чином, хромафінну тканину надниркових залоз розглядають як аналог симпатичних гангліїв, у яких редуцировались аксони, а медіатор став гормоном (70-90% становить адреналін, 10-30% - норадреналін).

У синокаротидній зоні холінорецептори розташовані на закінченнях каротидної гілки язиковоткового нерва, тонізуючої дихальний центр, ацетилхолін виділяється з синаптичних бульбашок клітин каротидних клубочків.

Таким чином, адренергічні волокна - тільки симпатичні постгангліонарні; холінергічні волокна - рухові, симпатичні прегангліонарні, парасимпатичні прегангліонарні і постгангліонарні.

### **ФУНКЦІ ХОЛІНЕРГІЧЕСКИМИ СИНАПСОВ**

Холінергічні синапси локалізовані в ЦНС (тут ацетилхолін регулює моторику, пробудження, пам'ять, навчання), а також в вегетативних гангліях, мозковій речовині надниркових залоз, області каротидних клубочків, скелетних м'язах і внутрішніх органах, які отримують постгангліонарні парасимпатичні волокна.

У скелетних м'язах синапси займають 0,1% поверхні сарколеми і ізольовані один від одного. У верхньому шийному ганглії близько 100 000 синапсів зосереджені в обсязі 2-3 мм<sup>3</sup>.

Ацетилхолін синтезується в аксоплазмі холінергічних закінчень з ацетил-КоА (мітохондріального походження) і незамінного аміноспирту холіну за участю ферменту холінацетилтрансферази (холінацетилази). Імуноцітохімічний метод визначення цього ферменту дозволяє встановити локалізацію холінергічних нейронів.

Ацетилхолін депонується в синаптичних бульбашках (везикулах) в зв'язку з АТФ і нейропептидами (вазоактивним інтестинальним пептидом, нейропептиди Y). Транспорт в синаптичні пухирці забезпечується енергією електрохімічного протонного градієнта. Ацетилхолін квантами виділяється при деполяризації пресинаптичної мембрани і активує холінорецептори. В закінчення рухового нерва знаходиться близько 300 000 синаптичних пухирців, в кожному з них депоновано від 1000 до 50 000 молекул ацетилхоліну.

Весь ацетилхолін, що знаходиться в синаптичній щілині, дуже швидко піддається гідролізу ферментом ацетилхолінестеразою (істинної холінестеразою) з утворенням холіну та ацетату. Одна молекула медіатора інактивується протягом 150-200 мкс ( $6 \times 10^5$  молекул за 1 хв). Ацетилхолінестераза локалізована на пре- і постсинаптичній мембранах, в аксонах, дендритах, перікаріоне.

Холін в 1000-10 000 разів менш активний в порівнянні з ацетилхоліном. Близько 50% його молекул піддається нейрональному захопленню і знову бере участь в синтезі ацетилхоліну. Ацетат окислюється в циклі трикарбонних кислот і бере участь в синтетичних процесах.

Бутирилхолінестераза (псевдохолінестераза) крові і печінки виконує рудиментарну функцію: каталізує гідроліз ефірів рослинного походження і лікарських засобів. Бутірілхолінестераза нейроглії бере участь в центральній холінергічній регуляції.

## **ХОЛІНОРЕЦЕПТОРИ**

Холінорецептори за хімічною структурою є глікопротеїнами, що складаються з декількох субодиниць. Більшість холінорецепторів є резервними. На постсинаптичній мембрані в нервово-м'язовому синапсі розташоване до 100 млн холінорецепторів, з них не функціонують 40-99%. У холінергічному синапсі на гладкій м'язі перебуває близько 1,8 млн холінорецепторів, з них резервними є 90-99%.

У 1914 р Генрі Дейл встановив, що ефіри холіну можуть надавати мускаріно чи нікотиноподібну дію. Відповідно до хімічної чутливості холінорецептори класифікують на мускаріночутливим (м) і нікотіночутливі (н). Ацетилхолін має гнучку молекулу, здатну в різних стерео-конформаціях активувати як м-, так і н-холінорецептори.

### **М-холінорецептори**

Метаботропні м-холінорецептори активуються отрутою мухомора мускаріном і блокуються атропіном. М-холінорецептори локалізовані в нервовій системі, ендотелії і внутрішніх органах, які отримують парасимпатичну іннервацію. При активації м-холінорецепторів пригнічується серцева діяльність, скорочуються гладкі м'язи внутрішніх органів, розширюються судини, активується секреторна функція екзокринних залоз. М-холінорецептори асоційовані з G-білками і мають типову будову: складаються з 7 доменів, пронизливих, як серпантин, клітинну мембрану.

Виділено 5 типів м-холінорецепторів.

- **М-холінорецептори** : розташовані в ЦНС (активують лімбічну систему, базальні ганглії, ретикулярну формацію) і вегетативних гангліях (викликають пізній постсинаптичний потенціал).

- **М<sub>2</sub>-холінорецептори** : розташовані в серці, зменшують ЧСС і потреба міокарда в кисні, погіршують атріовентрикулярну провідність, послаблюють скорочення передсердь.

- **М<sub>3</sub>-холінорецептори** :

- гладких м'язів внутрішніх органів - викликають звуження зіниць (міоз), спазм акомодатії, бронхоспазм, спазм жовчовивідних шляхів, сечоводів, скорочення сечового міхура, матки, посилюють перистальтику кишечника, розслаблюють сфінктери;

- екзокринних залоз - викликають сльозотечу, потовиділення, рясне відділення рідкої, бідної білком слини, секрецію бронхіальної слизу і кислого шлункового соку;

- позасинаптичні - знаходяться в ендотелії судин, підвищують освіту судинорозширювального фактора - NO.

•  $M_4$  - і  $M_5$  -холінорецептори мають менше функціональне значення.

$M_1$  -,  $M_3$  - і  $M_5$  -холінорецептори пов'язані з  $G_{q/11}$  -белком, активують фосфоліпазу C і збільшують синтез вторинних месенджерів ІФ<sub>3</sub> і ДАГ. ІФ<sub>3</sub> стимулює виділення  $Ca^{2+}$  з ЕПР, ДАГ активація протеїн С.

$M_2$  - і  $M_4$  -холінорецептори за участю  $G_i$  -білка інгібують аденілатциклазу (гальмують синтез цАМФ);  $M_2$  -холінорецептори також блокують вхід іонів кальцію і підвищують калієву провідність.

Додаткові ефекти м-холінорецепторів - мобілізація арахідонової кислоти і активація гуанілатциклази.

### **Н-холінорецептори**

Н-холінорецептори чутливі до алкалоїду тютюну нікотину: в малих дозах нікотин їх активує, у великих - блокує. Біохімічна ідентифікація і виділення Н -холінорецепторів стали можливі завдяки виявленню їх селективних високомолекулярних блокаторів -  $\alpha$ -нейротоксинів. Вони містяться в отруті змій: індійської (очкової) кобри (*Naja naja*) і південнокитайського многополосого крайта (*Bungarus multicinctus*).

Н-холінорецептори - пентамер, утворені гомологічними субодинамиціями (в скелетних м'язах -  $\alpha_2\beta\epsilon\delta$ ). Субодинамиці мають поза- і внутрішньоклітинну частини, з'єднуються, як пелюстки квітки, і утворюють структуру, навколишні іонні канали для  $Na^+$ ,  $K^+$  і  $Ca^{2+}$ . Ацетилхолін та інші ліганди зв'язуються з Н -холінорецепторами в місцях стиків субодинамиць. Протягом мілісекунд активований Н -холінорецептор підвищує проникність каналу, і через нього лавиноподібно спрямовується потік іонів. Так, через один канал мембрани скелетного м'яза за 1 з проходить 50 000 іонів натрію.

Розрізняють н-холінорецептори нейронального і м'язового типу.

**Нейрональні н-холінорецептори** локалізовані:

- в корі великих півкуль, довгастому мозку, клітинах Реншо спинного мозку, нейрогіпофізі (підвищують секрецію вазопресину);
- в вегетативних гангліях (беруть участь в швидкому проведенні потенціалів дії з прегангліонарних волокон на постгангліонарних);
- в мозковому шарі надниркових залоз (підвищують секрецію адреналіну і норадреналіну);
- на закінченнях каротидної гілки язикового нерва (беруть участь в рефлекторному тонізації дихального центру).

**М'язові н-холінорецептори** підвищують тонус і скоротливість скелетних м'язів.

**Пресинаптичні** м-холінорецептори гальмують, а пресинаптичні н-холінорецептори стимулюють виділення ацетилхоліну з нервових закінчень.

## Класифікація лікарських засобів, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА холінергічні синапси

Таблиця 2 .

Лікарські засоби, що впливають на холінергічні синапси

<b>Холиномиметики</b>	
М, Н -холіноміметікі	Ацетилхолін, карбахол
М-холіноміметики	Пілокарпін, ацеклідін
Н-холіноміметики (гангліостимулятори)	Цитизин, лобелін
<b>Інгібітори холінестерази</b>	
Оборотні інгібітори	Фізостигмін, галантамін, Іпідакрін, неостигміну метилсульфат, ривастигмін
Необоротні інгібітори	Армін
<b>Холіноблокатори</b>	
М-холіноблокатори	Атропін, скополамін, платифілін, метоцінія йодид, іпратропію бромід, тіотропію бромід, оксибутинин
Н-холіноблокатори (гангліоблокатори)	Гексаметоній бензосульфонат, азаметонія бромід
<b>Міорелаксанти</b>	
Антидеполяризуючих дії	Піпекуронія бромід, атракурію безілат
Деполяризующего дії	Суксаметонію йодид, бромід, хлорид

### **М-холіноміметики**

М-холіноміметики активують м-холінорецептори ЦНС і внутрішніх органів.

**Пілокарпін** - алкалоїд листя південноамериканського чагарнику пілокарпус перистолисті [*Pilocarpus pinnatifolius (Jaborandi)*]. Являє собою з'єднання метілімідазола і етілфуранкетона. Пілокарпін виділений в 1875 р, використовується для лікування глаукоми.

Пілокарпін має місцеву і резорбтивну дію. При місцевому застосуванні активує м<sub>3</sub>-холінорецептори в очах, що супроводжується скороченням кругового і цилиарного м'язів. В результаті цього пілокарпін викликає ряд ефектів, які виявляються корисними при закритокутовій глаукомі.

- Міоз (звуження зіниць; від грец. *Meiosis* - «зменшення») в результаті скорочення кругового м'яза райдужної оболонки.

- Зниження внутрішньоочного тиску. При звуженні зіниць райдужка розтягується і стає тонкою, її корінь звільняє кут передньої камери. Це полегшує відтік внутрішньоочної рідини через дренажну систему ока - фонтанового простору, шлеммов канал і очні вени.
- Спазм акомодатії (штучна короткозорість). При скороченні цилиарного (акомодатійного) м'яза зменшується натяг циннової зв'язки і капсули кришталика. Кришталик внаслідок своєї пружності набуває опуклу форму, його сила заломлення збільшується. При цьому чітке зображення виходить тільки при розгляданні близько розташованих об'єктів.
- Макропсія - предмети здаються збільшеними і видно нечітко.

Пілокарпін використовують для курсового лікування глаукоми перед оперативним втручанням (іридектомія) і для купірування нападів гострої глаукоми. Для курсового лікування застосовують 1-2% розчини пілокарпіну гідрохлориду по 3-4 рази на добу (при збільшенні концентрації гіпотензивний вплив не посилюється, але з'являються побічні ефекти). Дію пілокарпіну пролонгують додаванням метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози або полівінілового спирту. Застосовують також очні плівки з пілокарпіном. Випускають комбіновані препарати пілокарпіну: очні плівки Пілар (з адреналіном) і очні краплі фотіл (з тимололом).

При нападі гострої глаукоми 1-2% розчин пілокарпіну закопують в першу годину кожні 15 хв, в другу годину - 2 рази, потім ще 1 раз через 4 ч. Крім пілокарпіну застосовують очні краплі тимололу (2 рази на добу), інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід, дорзоламід).

У хворих на глаукому, тривалий час застосовують пілокарпін, можливі фіброзне переродження внутрішньоочних м'язів, незворотний міоз, задні синехії (зрощення райдужної оболонки з кришталиком), підвищується проникність капілярів (що веде до набряків, крововиливів), змінюється склад внутрішньоочної рідини, порушується адаптація у темряві через зсув склоподібного тіла (ускладнена робота при поганому освітленні). Для того, щоб уникнути цих ускладнень, щороку необхідно робити перерви в лікуванні на 1-3 міс. На цей період призначають  $\beta$ -адреноблокатори тимолол або проксодолол.

Резорбтивна дія пілокарпіну направлено на  $m_2$ -холінорецептори серця і  $m_3$ -холінорецептори гладких м'язів і екзокринних залоз. У сучасній клінічній практиці пілокарпін застосовують тільки місцево, тому системні ефекти відносять до побічних. Раніше пілокарпін використовували для лікування стоматиту і уремії, так як при підшкірному введенні 10-15 мг препарату протягом 2-3 ч виділяється близько 1 л багатою лизоцимом слини і 2-3 л поту, що містить велику кількість азотистих шлаків.

**Ацеклідін** за фармакологічними властивостями близький до пілокарпіну. Його вводять підшкірно при атонії і паралітичної непрохідності кишечника, атонії сечового міхура, зниженому тонусі і субінволюції матки,

матковій кровотечі в післяпологовому періоді, а також використовують у формі очних крапель при закритокутовій глаукомі. При тривалому застосуванні ацеклідина в очних краплях можливі роздратування кон'юнктиви, ін'єкція судин ока, біль в оці.

М - , Н -холіноміметікі і М -холіноміметікі в очних краплях і плівках протипоказані при іриті і іридоцикліті. Ацеклідін не застосовують за брадикардії, стенокардії, органічних захворюваннях серця, атеросклерозі, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, шлунково-кишкових кровотечах, запальних захворюваннях черевної порожнини до оперативного втручання, механічної непрохідності кишечника, епілепсії, інших судомних захворюваннях, вагітності.

### **М, Н-холіноміметики**

**Ацетилхолін**, синтезований в 1867 р А. Бейером, робить потужну холіноміметичну дію. Ефект ацетилхоліну короткочасний внаслідок швидкого гідролізу ферментами групи холінестераз.

Ефекти ацетилхоліну залежать від дози:

- в дозах 0,1-0,5 мкг / кг діє на м-холінорецептори і викликає ефекти активації парасимпатичної системи;
- в дозах 2-5 мкг / кг діє на м- і н-холінорецептори, при цьому н-холіноміметичну дію відповідає ефектам симпатичної системи.

Селективна активація н-холінорецепторів можлива тільки після блокади м-холінорецепторів.

Ацетилхолін при внутрішньовенному введенні має виражену дію на серцево-судинну систему:

- викликає генералізоване розширення судин і артеріальна гіпотензія (стимулює виділення NO з ендотелію);
- пригнічує спонтанну діастолічну деполяризацію і подовжує рефрактерний період в синусному вузлі, що супроводжується зменшенням частоти серцевих скорочень;
- послаблює силу скорочень передсердь, вкорочує в них потенціал дії і рефрактерний період (виникає ризик тріпотіння і фібриляції передсердь);
- подовжує рефрактерний період і порушує провідність в атріовентрикулярному вузлі (виникає ризик розвитку атріовентрикулярної блокади);
- знижує автоматизм волокон Пуркінє.

Ацетилхолін використовують переважно в експериментальній фармакології. Іноді його вводять підшкірно при атонії кишечника і сечового міхура і паралітичної непрохідності кишечника, а також вливають внутрішньоартеріально для розширення артерій при облітеруючих захворюваннях. Внутрішньовенне введення ацетилхоліну неприпустимо через небезпеку судинного колапсу і зупинки серця.

**Карбахол (карбахолін)** - ефір холіну і карбамінової кислоти ( $H_2N-COON$ ). Не гідролізується ацетилхолінестеразою, надає слабковиражене, але тривалу дію. Цей холиноміметик застосовують місцево при глаукомі, вводять підшкірно при атонії кишечника і сечового міхура (переважно підвищує тонус гладких м'язів кишечника і сечовивідної системи).

## **АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНІ ПРЕПАРАТИ**

Інгібітори холінестерази, оборотно або необоротно блокуючи ацетилхолінестеразу холинергічних синапсів, викликають накопичення в синаптичній щілині ацетилхоліну, підсилюють і пролонгують його дію на м- і н-холінорецептори. Інгібітори холінестерази також блокують бутирилхолінестеразу (псевдохолінестеразу) крові.

Ацетилхолінестераза в мільйони разів прискорює спонтанний лужний гідроліз ацетилхоліну. Одна молекула ферменту за 1 хв гідролізує  $6 \times 10^5$  молекул ацетилхоліну.

Ацетилхолінестераза має 2 активних центри: аніонний (утворений карбоксильною групою залишку глутамінової кислоти) і естеразний (утворений імідазольним кільцем залишку гістидину і гідроксильною групою залишку серину). Катіонна головка ацетилхоліну встановлює з аніонним центром ацетилхолінестерази іонну зв'язок, що забезпечує розпізнавання медіатора ферментом. Для гідролізу необхідно освіту нестійкої ковалентного зв'язку карбонільного атома вуглецю ацетилхоліну з гідроксилрадікалом естеразного центру.

У холинергічних синапсах знаходиться надлишок ацетилхолінестерази, тому посилення холинергічної передачі настає тільки при інгібуванні 80-90% молекули ферменту.

Перший інгібітор холінестерази - алкалоїд фізостигмін (езерін) - був виділений з калабарських бобів (*Faba calabarica*) в 1864 р калабарські боби - висушені стиглі плоди деревовидного чагарника фізостигми отруйною (*Physostigma venenosum*), що виростає на берегах річок Західної Африки (Калабар - порт в Нігерії). Місцеві жителі використовували боби для шаманського суду («судиліщні боби»). В Європу калабарські боби привіз офіцер англійських колоніальних військ в Африці Едвард Даніель в 1840 р (згодом він став професором медицини в Единбурзькому університеті). У 1872 р встановлена ефективність фізостигміну як антидот при отруєнні блекотою. З 1877 р фізостигмін почали застосовувати для лікування глаукоми. У 1932-1935 рр. для лікування міастенії був запропонований неостигміну метилсульфат.

## **ОБОРОТНІ ІНГІБІТОРИ ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ**

Оборотні інгібітори холінестерази є ефірами аміно-спиртів та карбамінової кислоти ( $H_2N-COON$ ). Карбамінової кислота встановлює з естеразним центром ацетилхолінестерази ковалентний зв'язок, набагато

більш міцну, ніж зв'язок ацетату ацетилхоліну. Період полуелімінації карбамоїлірованої ацетилхолінестерази становить 15-30 хв, тривалість дії карбаматів - 3-4 ч.

Оборотні інгібітори холінестерази представлені третинними і четвертинними амінами.

До **третинних** амінів відносяться:

- **фізостигмін** - карбонат, алкалоїд калабарських бобів;
- **галантамін** - алкалоїд бульб проліска Воронова (*Galanthus Woronowii*);
- **Іпідакрін** - синтетичне похідне хіноліну; не тільки пригнічує ацетилхолінестеразою, але і знижує провідність калієвих каналів нейронів, що перешкоджає виходу іонів калію з нервової клітини і полегшує її деполяризацію.

Оборотні інгібітори холінестерази - третинні аміни добре всмоктуються в кров при прийомі всередину, інгаляційному та нашкірному введення, інгібують ацетилхолінестеразою в ЦНС і периферичних синапсах.

Інгібітори ацетилхолінестерази - **четвертинні** аміни:

- **неостигміну метілсульфат** - спрощений аналог фізостигміну, карбонат, робить сильний, швидко наступає і нетривала дія;
- **піридостигміна бромід** - похідне неостигміну з більш тривалим ефектом;
- **амбенонія хлорид** - симетричне бісаммонійное з'єднання, за активністю перевершує неостигміну метілсульфат.

**Четвертинні** аміни відрізняються рядом особливостей:

- погано проникають через мембрани;
- не надходять у головний мозок через гематоенцефалічний бар'єр;
- слабо впливають на функції холінергічних синапсів внутрішніх органів і вегетативних гангліїв;
- значно покращують нервово-м'язову передачу.

## **НЕОБОРОТНІ ІНГІБІТОРИ ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ**

Необоротні інгібітори холінестерази мають хімічну будову фосфорорганічних речовин (ФОР). У цю фармакологічну групу входять інсектициди і акарициди (карбофос, хлорофос, дихлофос, паратіон, малатіон), бойові отруйні речовини (зарін, зоман, табун) і засіб для лікування важкої глаукоми **армін** <sup>\*</sup>. Перше ФОР синтезовано в 1854 р - на 10 років раніше, ніж було виділено фізостигмін.

Атом фосфору в складі ФОР встановлює з естеразним центром ацетилхолінестерази дуже міцний ковалентний зв'язок, стійкий до гідролізу. Активність ферменту відновлюється через кілька тижнів шляхом синтезу нових молекул.

Інгібітори холінестерази не тільки блокують ацетилхолінестеразою, але і прямо активують або сенсibiliзують холінорецептори, полегшують виділення ацетилхоліну з холінергічних закінчень. М-холіноміметичні



властивості характерні для фізостигміну і арміна, н-холіноміметичну дію мають галантамін, неостигміну метілсульфат, піридостигмину бромід, амбенонія хлорид. Селективна активація холінорецепторів проявляється після денервації органів і переродження холінергічних закінчень.

Деполаризація пресинаптичної мембрани під впливом надлишку ацетилхоліну створює антідромний потенціал до мотонейронів спинного мозку, що супроводжується фасцикуляціями (від лат. *Fasciculus* - «пучок м'язових волокон») - скороченнями окремих моторних одиниць скелетних м'язів.

### **МІСЦЕВА ДІЯ ІНГІБІТОРІВ ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ**

Інгібітори холінестерази застосовують місцево у формі очних крапель. При такому способі застосування їх ефекти аналогічні дії м-холіноміметиків (міоз, поліпшення відтоку внутрішньоочної рідини через кут передньої камери, зниження внутрішньоочного тиску, спазм акомодатії), але дія інгібіторів холінестерази сильніша й триваліша. При застосуванні інгібіторів холінестерази можливі біль в очах, гіперемія склери і кон'юнктиви, при тривалому лікуванні розвиваються стійкий міоз і катаракта.

Фізостигмін і неостигміну метілсульфат використовують у формі очних крапель для лікування важких форм глаукоми. При їх неефективності допустимо застосування арміна. Галантамін в офтальмології не застосовують за його дію та небезпеки набряку кон'юнктиви.

### **Резорбтивна дія ІНГІБІТОРІВ ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ**

Резорбтивна дія інгібіторів холінестерази проявляється алгебраїчною сумою ефектів активації м- і н-холінорецепторів в ЦНС і периферичних холінергічних синапсах.

- Центральні ефекти: поліпшення пам'яті і здатності до навчання, активація моторики (полегшується холінергічна передача в ЦНС).
- мускаріноподобні ефекти: пригнічення серцевої діяльності, артеріальна гіпотензія, скорочення гладких м'язів, підвищення секреторної функції залоз.
- нікотиноподібні ефекти: активація ацетилхоліном парасимпатичних і симпатичних гангліїв, каротидної гілки язикового нерва (рефлекторна задишка), мозкового шару надниркових залоз (викид адреналіну і норадреналіну), збільшення тонуусу і скоротливої активності скелетних м'язів.

Вплив інгібіторів холінестерази на серцево-судинну систему залежить від індивідуальних особливостей організму. Найчастіше вони зменшують ЧСС і знижують артеріальний тиск, порушують атріовентрикулярну провідність. Ці ефекти обумовлені дією ацетилхоліну на  $M_2$ -холінорецептори серця і н-холінорецептори парасимпатичних гангліїв. Іноді інгібітори холінестерази викликають тахікардію і підвищують артеріальний тиск

внаслідок активації ацетилхоліном н-холінорецепторів симпатичних гангліїв і мозкового шару надниркових залоз. Третинні аміни також активують судиноруховий центр і центр блукаючого нерва в довгастому мозку.

## **ЗАСТОСУВАННЯ резорбтивного ефекту оборотніх інгібіторів ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ**

### **Захворювання нервової системи**

Інгібітори холінестерази застосовують для лікування захворювань центральної нервової системи запального і дегенеративного характеру: паралічів і парезів при поліомієліті, енцефаліт, менінгіт, дитячому церебральному паралічі, після інсульту і травм мозку. Застосовують центральні холиноміметичні засоби - третинні аміни (фізостигмін, галантамін, іпідакрін). Після ліквідації гострих явищ при цих захворюваннях вони усувають гальмування в постраждалих функціональних центрах і прискорюють включення компенсаторних механізмів мозку. Всі інгібітори холінестерази полегшують холинергічну передачу в нервово-м'язових синапсах.

Галантамін застосовують при деменції легкого або середнього ступеня.

### **Міастенія**

Міастенія - підвищена стомлюваність і слабкість скелетних м'язів в результаті порушення нервово-м'язової передачі. Відомі аутоімунні і спадкові варіанти міастенії.

У нервово-м'язових синапсах хворих на міастенію підвищується активність ацетилхолінестерази, зменшується на 70-90% кількість н-холінорецепторів. Ацетилхолін втрачає здатність викликати достатню для скорочення м'язи деполяризацію сарколеми.

У 85-90% хворих аутоімунної міастенією в крові присутні антитіла до н-холінорецепторів скелетних м'язів, хоча їх титр не корелює з тяжкістю міастенії. Антитіла, активуючи каскад реакцій системи комплементу, стимулюють виділення протеолітичних ферментів з наступним сегментарним некрозом м'язових волокон.

На спадкові форми міастенії припадають 10% випадків. Спадкова міастенія обумовлена мутаціями генів н-холінорецепторів або ацетилхолінестерази.

При міастеничному кризі виникають гострі розлади дихання і ковтання, іноді цей стан веде до летального результату. Провокуючими факторами можуть бути інфекційні захворювання, психоемоційний стрес, вагітність, пологи. При міастеничному кризі проводять ШВЛ.

Діагноз аутоімунної міастенії підтверджують за допомогою неостігмінової проби: у хворих через 15-30 хв після внутрішньом'язового введення 1-2 мл 0,05% розчину неостигміну метилсульфат відновлюються м'язові функції.

Для патогенетичного лікування аутоімунної міастенії застосовують інгібітори холінестерази з прямим н-холиноміметичним ефектом

(неостигміну метілсульфат, пірідостигміна бромід, амбенонія хлорид). Ці лікарські засоби при міастенії збільшують обсяг рухів, м'язову силу, рухову активність, життєву ємність легенів. Небажані мускаріноподібні ефекти усувають підшкірним введенням атропіну або метоцінія йодиду. До мускаріноподібної дії розвивається звикання, тому необхідність в м-холіноблокатори через якийсь час відпадає.

Передозування інгібіторів холінергези у хворих на міастенію супроводжується розвитком холінергічного кризу. Він проявляється сплутаністю свідомості, атаксією, слабкістю скелетних м'язів, мускаріноподібних симптомами. Необхідна екстрена диференціальна діагностика міастеничного і холінергічного кризу.

При спадкової міастенії інгібітори холінергези неефективні.

#### **Атонія гладких м'язів**

Інгібітори холінергези підсилюють моторику нижньої третини стравоходу, шлунка, кишечника (найбільшою мірою - ободової кишки), викликають скорочення сечового міхура і матки в результаті дії ацетилхоліну на  $M_3$ -холінорецептори гладких м'язів і  $n$ -холінорецептори парасимпатичних гангліїв в міжм'язових сплетеннях. Їх застосовують при атонії стравоходу, кишечника, сечового міхура і паралітичної непрохідності кишечника.

#### **Декураризація**

Для усунення міопаралітичної дії антидеполяризуючих міорелаксантів вводять внутрішньовенно галантамін, неостигміну метілсульфат на тлі захисту  $M$ -холінорецепторів атропіном.

Інгібітори холінергези протипоказані при іриті, іридоцикліті, брадикардії, стенокардії, недавно перенесений інфаркт міокарда, органічних захворюваннях серця, вираженої гіпотензії, тиреотоксикозі, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, спастичних станах і обструкції кишечника, жовчовивідних і сечовивідних шляхів, перитоніті, підозрі на некроз ділянки кишечника, тетанії, епілепсії, хвороби Паркінсона, післяопераційному і гемодинамічному шоці.

### **ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ фосфорорганічними речовинами**

#### **Невідкладна допомога при інтоксикації фосфорорганічними речовинами**

- Виконання заходів і призначення лікарських засобів для ліквідації станів, що представляють безпосередню загрозу життю потерпілого: інтубація трахеї, аспірація вмісту дихальних шляхів, ШВЛ, кисень, введення атропіну і реактиваторів холінергези, купірування судом, судинного колапсу і аритмії.
- Видалення, зв'язування і інактивація не аобсорбованої отрути: промивання шлунка, введення ентеросорбентів, проносних засобів, сифонна клізма, обробка шкіри розчином натрію гідрокарбонату.

- Інфузійна терапія: вливання кровозамінних розчинів, еритроцитарної маси, корекція кислотно-лужної рівноваги.
- Прискорення елімінації отрути: форсований діурез, гемосорбція, гемодіаліз, перитонеальний діаліз.

- Зменшення тяжкості отруєння і профілактика ускладнень: введення блокаторів кальцієвих каналів, антигіпоксантив, антиоксидантів, вітамінів, гепатопротекторів, антибіотиків, імуностимуляторів.

Найбільше значення має терапія за допомогою специфічних антидотів - захист перезбуджених м-холінорецепторів атропіном (фізіологічний прямий неконкурентний антагонізм) і реактивація ацетилхолінестерази засобами, що мають оксимну групу. До таких хімічних антагоністів ФОР відносяться трімедоксіма бромід, аллоксим, діетіксим і ізонітрозину.

Оксимна група (-СН = N-O-) несе більш виражений негативний заряд, ніж естеразний центр блокованої ацетилхолінестерази, тому встановлює зв'язок з атомом фосфору ФОР з утворенням неактивних фосфорілоксимів. Каталітична функція ацетилхолінестерази відновлюється. Реактиватори холінестерази ефективні на початковій стадії отруєння, так як у міру «старіння» фосфорілірований ацетилхолінестеразою стає резистентної до їх дії. Максимальну чутливість до реактивації проявляє ацетилхолінестеразою нервово-м'язових синапсів.

**Трімедоксіма бромід** - сильний реактиватор ацетилхолінестерази, як четвертинний амін діє тільки в периферичних синапсах. **Ізонітрозину** містить третинний атом азоту, менш ефективний, але добре проникає в ЦНС. У великих дозах реактиватори підсилюють нервово-м'язовий блок.

При перших ознаках інтоксикації (порушення, міозит, пітливість, слинотеча) вводять підшкірно 2-3 мл 0,1% розчину атропіну і 1 мл 15% розчину трімедоксіма броміду. Якщо симптоми отруєння не зникають, препарати вводять повторно в тих же дозах. При більш тяжких формах захворювань (сопорозном або коматозному стані, судомах, бронхоспазмі і бронхореї) вводять внутрішньовенно 3 мл 0,1% розчину атропіну і внутрішньовенно або внутрішньом'язово 1 мл 15% розчину трімедоксіма броміду. Потім ін'єкції атропіну повторюють по 1-3 мл кожні 5-10 хв до повного зникнення бронхореї і розширення зіниць. Трімедоксіма бромід вводять внутрішньом'язово з інтервалом 1-2 ч. За добу середня доза атропіну становить 50 мг (в звичайних умовах вища разова доза становить 1 мг, вища добова доза - 3 мг). Середня доза трімедоксіма броміду - 450-600 мг. Ізонітрозину \* вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 3 мл 40% розчину кожні 30-40 хв, добова доза - 3-4 г. У наступні 2-3 дні проводять підтримуючу атропінізацію (іноді вона необхідна протягом тижнів). При значних порушеннях бронхіальної прохідності додатково необхідна інгаляція м-холіноблокаторів - іпратропію броміду або тіотропію.

Для купірування психотичних реакцій і судом застосовують седативний анксиолітик діазепам (також зменшує виділення ацетилхоліну) і магнію сульфат. Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ніфедипін,

дилтіазем) гальмують залежне від іонів кальцію виділення ацетилхоліну, мають антиоксидантну, нейро- і кардіопротективну дію, покращують мікроциркуляцію.

При тривалому контакті з ФОР можливо хронічне отруєння. Воно проявляється поліневритом, млявим паралічем кінцівок, змінюваним спастичним паралічем. Причиною неврологічних розладів є набухання, розпад і вторинна демієлінізація нервових стовбурів, дегенерація провідних шляхів спинного мозку. Особливо небезпечні тріарілфосфати і фторвмісні алкилфосфатів. У роки «сухого закону» тисячі американців загинули від паралічу дихальних м'язів, ставши жертвами підпільних алкогольних напоїв на основі малайського імбиру, забрудненого тріфторкрезилфосфатом .

### **Н-холіноміметики (гангліостимулятори)**

Н-холіноміметики активують нейрональні н-холінорецептори ЦНС, каротидної гілки язикового нерва, симпатичних і парасимпатичних гангліїв, мозкового шару надниркових залоз. Лікарські засоби цієї групи не впливають на н-холінорецептори скелетних м'язів.

Терапевтичне значення має активація н-холінорецепторів каротидної гілки язикового нерва, що йде від каротидних клубочків до дихального центру.

Клітини каротидних клубочків багаті мітохондріями і синаптичними бульбашками, що містять ацетилхолін. Вони контактують з закінченнями каротидної гілки язикового нерва. Тканина каротидних клубочків відрізняється багатим кровопостачанням і значним споживанням кисню. Тим часом каротидні клубочки не виробляють механічної скорочувальної роботи і не несуть енергетичних витрат на хімічний синтез. Велика кількість енергії витрачається на функціонування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  залежної АТФази, так як трансмембранний струм натрію в клітинах каротидних клубочків відбувається навіть при потенціалі спокою. Припинення функціонування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази при гіпоксії супроводжується деполяризацією і виділенням ацетилхоліну. Ацетилхолін, активуючи н-холінорецептори закінчень каротидного нерва, викликає аферентних імпульс, тонізуючий дихальний центр.

Н-холіноміметики, рефлексно тонізуючі дихальний центр, мають рослинне походження.

**Цитизин** - алкалоїд рокитника (рід *Cytisus*) і термопсису ланцетоподібного (*Thermopsis lanceolata*), похідне піримідину, сильний н-холиноміметик (випускається у вигляді 0,15% розчину під назвою «цититон»).

**Лобелін** - алкалоїд лобелії (рід *Lobelia*), що виростає в тропічних країнах, похідне піперидину.

Обидва засоби діють короткочасно - протягом 2-5 хв. Їх вводять внутрішньовенно при пригніченні дихального центру у хворих із збереженою

рефлекторної збудливості, наприклад при отруєнні опіючими анальгетиками, чадним газом.

Лобелін, активуючи центр блукаючого нерва в довгастому мозку, викликає брадикардію і артеріальну гіпотензію. У другій фазі дії лобеліна АТ підвищується внаслідок стимуляції симпатичних гангліїв і мозкового шару надниркових залоз. Цитізін володіє тільки пресорним впливом.

При введенні н-холіноміметиків внутрішньом'язово або підшкірно потрібні в 10-20 разів вищі дози, ніж при внутрішньовенному вливанні. При цьому цитізін і лобелін як третинні аміни проникають в ЦНС і, активуючи н-холінорецептори головного мозку, викликають блювоту, тоніко-клонічні судоми, брадикардія і зупинку серця.

Слід зазначити, що при порушеннях дихання ШВЛ завжди надійніше і ефективніше будь-яких дихальних аналептиків. До останніх вдаються лише тоді, коли немає можливості провести ШВЛ.

Н-холіноміметики протипоказані при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, кровотечі з великих судин, набряку легенів.

Цитізін, лобелін і близький до них за дією алкалоїд ежовника безлистного (*Anabasis aphylla*) анабазин знайшли застосування в якості засобів, що полегшують відмову від куріння. Для цієї мети їх випускають в таблетках (табекс з цитізином, лобесіл з Лобеліну), в плівках для наклеювання на ясна (цитізін і анабазин), у вигляді жувальної гумки (гамібазін з анабазіна). Ці кошти зменшують потяг до нікотину і полегшують обтяжливі відчуття, пов'язані з припиненням куріння. Механізм дії обумовлений активацією центральних н-холінорецепторів. Таким чином, сильний наркотик замінюється більш слабким. Прийом цитізіну, лобеліну і анабазіну допомагає припинити куріння тільки при твердому рішенні курця людини відмовитися від цієї шкідливої звички.

Застосування таблеток з Лобеліну, цитізином і анабазіна протипоказано при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, органічної патології серцево-судинної системи. При передозуванні розвиваються слабкість, дратівливість, запаморочення, тахікардія, артеріальна гіпертензія, нудота, блювота, розширюються зіниці.

## **ХОЛІНОБЛОКУЮЧІ ЗАСОБИ**

### **М-холіноблокатори**

М-холіноблокатори є конкурентними антагоністами медіатора ацетилхоліну і лікарських засобів групи холіноміметиків щодо м-холінорецепторів. Антагонізм більш виражений по відношенню до дії агоністів м-холінорецепторів, ніж до ефектів парасимпатичних нервів.

Конкурентний антагонізм з м-холіноміметиками носить односторонній характер, так як аффінітет холіноблокаторів до рецепторів в сотні і тисячі разів вище, ніж аффінітет холіноміметиків. Ефекти холіноміметиків легко

усуваються холіноблокаторами, але після застосування холіноблокаторів холиноміметики не викликають фармакологічної дії. Найбільш активні засоби блокують 50% м-холінорецепторів в концентрації 1 нг / мл.

М-холіноблокатори, порушуючи функції холінергічних синапсів, викликають дисбаланс медіаторних систем, блокують парасимпатичну нервову систему, що супроводжується переважанням симпатичних ефектів.

### **М-холіноблокатори рослинного походження**

**Атропін** - алкалоїд, рацемічна суміш фармакологічно активного L-гіосциаміна і інертного D-гіосциаміна (в процесі виділення обидва енантіомери змішуються з утворенням оптично неактивного атропіну).

Гіосциамін утворюється в рослинах сімейства пасльонових: ягодах і коренях беладони (*Atropa belladonna*), насінні дурману (*Datura stramonium*), листках і коренях блекоти (рід *Hyoscyamus*). Беладоні латинську назву дав Карл Лінней (1707-1778). Слово «*Atropa*» відповідає імені давньогрецької богині долі - Мойри Атропо (невідворотності), яка перерізала нитки життя. Італійське слово *belladonna* перекладається як «красива жінка» і відображає звичай італійок епохи Відродження закопувати в очі сік беладони, так як широкі, блискучі зіниці вважалися ознакою краси (в даний час атропін з аналогічною метою використовують фотомоделі).

Атропін є ефір аміноспирту тропіну і тропової кислоти. Тропін проявляє властивості слабкого м-холіноміметика, а приєднання ліпофільного фрагмента тропової кислоти перетворює його в сильний м-холіноблокатор. Атропін зворотньо, але довготривало блокує аніонний центр м-холінорецепторів, а також зв'язується з іншими ділянками цих рецепторів.

**Скополамін** - алкалоїд блекоти, дурману індіанського (*Datura in-oxia*) і мандрагори (рід *Mandragora*). Являє собою L-гіосцін - ефір аміноспирту Скопіна (Тропін з кисневим містком між атомами вуглецю) і тропової кислоти.

**Платифілін** - алкалоїд крестовника плосколістного (*Senecio platyphylloides*), похідне геліотріда.

Всі м-холіноблокатори рослинного походження є третинними амінами і проникають в ЦНС.

М-холіноблокатори застосовують місцево у формі очних крапель, а також використовують їх резорбтивну дію.

#### **Дія на м-холінорецептори в очах**

Атропін при місцевому застосуванні блокує м<sub>3</sub>-холінорецептори очі і розслабляє круговий м'яз райдужки і цилиарного (акомодації) м'язу. При застосуванні атропіну в формі очних крапель виникають такі ефекти:

- мідріаз - параліч кругового м'яза і переважання тонуусу її антагоніста - радіального м'яза, що супроводжується розширенням зіниць;
- світлобоязнь (фотофобія);

- підвищення внутрішньоочного тиску - через розширення зіниць райдужка стає товстою і закриває кут передньої камери ока, в результаті чого утруднюється відтік внутрішньоочної рідини;
- параліч акомодатії (штучна далекозорість, або циклоплегія) - розслаблений циліарний м'яз натягує циннову зв'язку і капсулу кришталика, кришталик стає плоским, його заломлююча сила зменшується, чітке зображення на сітківці виходить тільки при розгляданні далеко розташованих об'єктів.

Атропін розширює зіниці протягом 7-10 днів, параліч акомодатії триває 8-12 днів. Дія скополаміна на око більш виражене, але менш тривалий (3-5 днів). Платифілін викликає помірний мідріаз протягом 5-6 ч без супутнього паралічу акомодатії.

При системному застосуванні атропін підвищує внутрішньоочний тиск тільки у хворих глаукому і людей з дрібною передньою камерою, скополамін ж значно порушує функції ока.

В офтальмології м-холіноблокатори застосовують для лікування іриту (запалення райдужної оболонки) і іридоцикліту (поєднане запалення райдужної оболонки і циліарного тіла), підбору окулярів, огляду очного дна. При іриті атропін і скополамін викликають:

- хімічну іммобілізацію райдужки внаслідок розширення зіниць і ослаблення їх реакції на світло;
- місцеву анестезію за типом дії кокаїну (Тропін і Скопін близькі за хімічною структурою до екгоніну);
- сплюснення кришталика і збільшення відстані між ним і запаленою радужкою, що попереджає виникнення синехій.

При підборі очок атропін використовують для виключення акомодатійної функції кришталика і визначення істинної рефракції ока.

Для огляду очного дна застосовують м-холіноблокатори, що викликають нетривалий мідріаз (гоматропіна метилбромід, Тропікамід<sup>1</sup>), а також адреноміметики (фенілефрин, ефедрин). У людей, які страждають на хворобу Альцгеймера, Тропікамід розширює зіниці сильніше, ніж у здорових осіб. Це обумовлено гіперчутливістю м-холінорецепторів і використовується для діагностики хвороби Альцгеймера.

## **РЕЗОРБТИВНА ДІЯ**

### **Дія на центральні м-холінорецептори**

Атропін в терапевтичних дозах мало впливає на центральну нервову систему. Він активує дихальний центр і центр блукаючого нерва. У токсичних дозах атропін викликає занепокоєння, дратівливість, дезорієнтацію, яскраві, страхітливі зорові галюцинації, марення, клоніко-тонічні судоми.

Скополамін, краще за атропін здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр, викликає ейфорію, сонливість (у структурі сну редукована швидка фаза) і амнезію, зменшує рухові порушення при хворобі



Паркінсона і лікарському паркінсонізмі, має противосудомну і противоблювотну дію, заспокоює вестибулярний апарат (блокує м-холінорецептори мозочка, триггерної зони блювотного центру і ядра солітарного тракту).

Центральні ефекти платифіліну обмежуються помірним пригніченням судинного центру.

### **Дія на периферичні м-холінорецептори**

Ефекти атропіну розвиваються в певній послідовності. В першу чергу порушуються функції, в найбільшій мірою залежні від парасимпатичної регуляції.

Атропін пригнічує секреторну функцію потових, слізних, слинних, бронхіальних залоз, викликає мідріаз, параліч акомодативної (блокує м<sub>3</sub>-холінорецептори) і тахікардію (блокує м<sub>2</sub>-холінорецептори). Потім розслабляє гладкі м'язи бронхів, кишечника, сечового міхура (блокує м<sub>3</sub>-холінорецептори) і зменшує секрецію муцину, пепсину і соляної кислоти в шлунку (також блокує м<sub>3</sub>-холінорецептори).

Атропін збільшує ЧСС та потребу міокарда в кисні, покращує атріовентрикулярну провідність. Тахікардія найбільш виражена при початково високому тонусі блукаючого нерва у дорослих людей (приріст на 35-40 скорочень на хвилину). При низькому парасимпатичному тонусі з початково частим пульсом у дітей і людей похилого віку атропін може не викликати його подальшого почастишення.

Збудливу дію скополаміну на серце виражено сильніше, ніж у атропіну, але має меншу тривалість (протягом 30 хв). Обидва м-холіноблокатори незначно підвищують систолічний і мало впливають на діастолічний АТ. Атропін та скополамін послаблюють судинорозширювальний ефект ацетилхоліну, блокуючи позасинаптичні м<sub>3</sub>-холінорецептори ендотелію.

Платифілін в меншій мірі, ніж атропін і скополамін, впливає на функції серця і екзокринних залоз, але набагато сильніше розслабляє гладкі м'язи, так як крім м-холіноблокуючих володіє міотропною спазмолітичною властивістю.

### **Синтетичні М-холіноблокатори**

Синтетичні м-холіноблокатори мають хімічну будову четвертинних (метоцінія йодид, іпратропія і тіотропію броміди, тровентол) і третинних (оксибутинин, пірензепін) амінів. Четвертинні аміни погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр і гематоофтальмічний бар'єр.

**Метоцінія йодид (метацин)** - діметіламіноетіловий ефір бензилової кислоти, надає більш виражене, ніж атропін, дія на секреторну функцію залоз і тонус гладких м'язів, але в меншій мірі здатний викликати мідріаз, параліч акомодативної і тахікардію.

**Іпратропію бромід** - четвертинний похідний тропіну, при вдиханні в формі аерозолу майже не всмоктується в кров зі слизової оболонки бронхів

(90% дози хворі ковтають). Викликає селективний бронхолітичний ефект, на відміну від атропіну чи не порушує мукоциліарного кліренсу.

**Тіотропія бромід** - четвертинний похідний Скопіну, аналогічно іпратропію броміду не всмоктується в кров зі слизової оболонки бронхів. Застосовують у формі капсул з порошком для інгаляцій. Блокує переважно  $M_1$ -холінорецептори інтрамуральних парасимпатичних гангліїв в бронхах і  $M_3$ -холінорецептори бронхіальних гладких м'язів і залоз, перешкоджає проліферації гладких м'язів і ремоделюванню бронхів, не викликає тахікардії.

**Трентол** - вітчизняний аналог іпратропію броміду, робить сильну бронхолітичну дію.

**Оксибутинін** знижує тиск в сечовому міхурі, підвищує його еластичність, зменшує частоту скорочень детрузора, стримує позиви на сечовипускання. Застосовується при гіперактивному типі нейрогенної дисфункції сечового міхура, в тому числі при нетриманні сечі у дітей старше 5 років. Для зменшення антихолінергічних побічних ефектів оксибутинін вводять в сечовий міхур, застосовують ректальні супозиторії або ТТС.

**Пірензепін** - трициклічне з'єднання бензодіазепіну (за структурою близький до антидепресантів іміпраміну), не проникає в ЦНС. Селективно блокує  $M_1$ -холінорецептори, в результаті порушує проведення потенціалів дії в інтрамуральних парасимпатичних гангліях і виділення гістаміну ентерохромаффіноподібних клітинами слизової оболонки шлунка. Зменшує секрецію соляної кислоти, не пригнічує продукцію нейтрального слизу; надає гастропротективну дію, так як гальмує протеолітичні процеси в епітелії, покращує кровопостачання і регенерацію слизової оболонки шлунка. Пірензепін приймають всередину при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, ерозивно-виразкових ураженнях шлунка, хронічному гіперацидному рефлюкс-езофагіті. При шлунковому кровотечі пірензепін вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

## **ЗАСТОСУВАННЯ М-ХОЛІНОБЛОКАТОРІВ**

### **Потенціювання наркозу**

При наркозі м-холіноблокатори надають противоблювотну дію, перешкоджають зупинці серця, пригнічують секрецію слини, бронхіального і ларингеального слизу, зменшують ризик розвитку бронхоспазму і рефлекторного ларингоспазму. Атропін, крім того, тонізує дихальний центр.

Атропін, скополамін і метоцінія йодид вводять внутрішньовенно в складі літичних сумішей для потенціювання наркозу. У хворих з сильною передопераційної болем скополамін може викликати занепокоєння, галюцинації і делірій.

Застосування метоцінія йодиду не перешкоджає оцінці анестезіологом глибини наркозу за величиною зіниць, так як цей м-холіноблокатор погано проникає в середовища ока.

### **Вестибулярні розлади**

Для профілактики нудоти і блювоти при морській та повітряній хворобі застосовують скополамін в складі таблеток «Аерон» (камфорнокислої солі скополаміна і гіосциаміна). Камфора і гіосциамін, тонізуючи дихальний центр, усувають пригнічуючий вплив скополаміну на дихання. Противоблювотний ефект скополаміна зберігається 4-6 ч.

### **Аритмії**

Атропін застосовують при синусовій брадикардії і атріовентрикулярній блокаді. При призначенні атропіну хворим на інфаркт міокарда потрібна особлива обережність через небезпеку виникнення тахікардії та підвищення кисневого запиту міокарда.

### **Хронічна обструктивна хвороба легень**

Відомо, що при загостренні хронічної обструктивної хвороби легень підвищується тонус блукаючого нерва, тому м-холіноблокатори більш ефективні при цьому захворюванні, ніж при бронхіальній астмі. Для лікування хронічної обструктивної хвороби легень застосовують інгаляційний тровентол, іпратропія і тіотропію броміди. Бронхолітичний ефект іпратропія броміду і Тривентолу розвивається через 30 хв після інгаляції і триває 6 год, тіотропію бромід розширює бронхи повільніше (максимальний ефект настає через 1,5-2 години після інгаляції), але діє більш тривалий час (протягом 24 год). Слід враховувати, що м-холіноблокатори не впливають на алергічний компонент бронхіальної астми і не пригнічують її пізньої запальної фази.

### **Спазм гладкої мускулатури**

М-холіноблокатори розслаблюють гладкі м'язи при нирковій коліці, пілороспазмі і спастичній непрохідності кишечника, але мало впливають на тонус жовчовивідних шляхів при печінковій коліці.

При спастичних станах призначають платифілін, метоцінія йодид або атропін з одночасним введенням опіоїдних анальгетиків.

Екстракт беладони входить до складу таблеток «Бесалол», застосовуваних при кишкових розладах.

М-холіноблокатори протипоказані при глаукомі, тахіаритмії, запорі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, що супроводжується порушенням сечовипускання.

### **ГОСТРЕ отруєнні атропіном**

Летальна доза атропіну для дорослих становить 100 мг, для дітей - 10 мг (2-3 ягоди беладони). Інтоксикація виникає при випадковому вживанні рослин сімейства пасльонових, передозуванні атропіну, в тому числі при місцевому застосуванні в очних краплях.

У клінічній картині отруєння розрізняють стадії збудження і пригнічення.

**Стадія порушення.** У цій стадії виникають:

- збудження ЦНС - дезорієнтація, галюцинації, марення ( «блекоти об'ївся»), клоніко-тонічні судоми, задишка;

- припинення секреторною діяльності залоз - сухість шкіри, сухість у роті, глотці і гортані, утруднення жування і ковтання, афонія (беззвучний голос з-за висихання голосових зв'язок), запалення порожнини рота, спрага;
- розслаблення гладких м'язів - максимальне розширення зіниць, параліч акомодатції, диплопія, затримка сечовипускання і дефекації.

Температура тіла у постраждалих підвищена (у дітей до 42 ° С) через порушення потовиділення і зменшення тепловіддачі шляхом випаровування. Компенсаторно посилюється мікроциркуляція в шкірі, що збільшує радіацію тепла. Шкіра обличчя, шиї, грудей гіперемована, покрита висипом. ЧСС досягає 160-190 в хвилину ( «скаче пульс»), виникають шлуночкові екстрасистоли, ішемія міокарда, помірна артеріальна гіпертензія.

**Стадія гноблення.** У цій стадії виникають амнезія, кома, параліч дихального центру, судинний колапс, пригнічуються рефлексії на тлі симптомів блокади периферичних м-холінорецепторів.

У дітей отруєння починається відразу зі стадії гноблення.

При отруєнні атропіном необхідно проводити диференційну діагностику з рядом захворювань.

- екзантематозними лихоманками: кір, скарлатину. Загальні ознаки - гіпертермія, запалення порожнини рота, висипання на шкірі.
- На сказ. Виникають порушення, водобоязнь.
- Гострим психозом, алкогольним делірієм.

При отруєнні атропіном реєструється максимальне розширення зіниць, багато симптомів інтоксикації стають менш вираженими після внутрішньом'язової ін'єкції інгібітору холінестерази галантаміну.

Ускладнення інтоксикації - ателектаз, пневмонія, токсичний поліневрит, енцефаліт, глибокі розлади інтелекту і пам'яті.

### **Принципи лікування отруєння атропіном**

- Стабілізація стану хворого - інтубація трахеї, ШВЛ, купірування психотичних симптомів і судом за допомогою седативних анксиолітиків або натрію оксидобутірату, вологі обгортання.
- Повторне повільне внутрішньовенне введення оборотних інгібіторів холінестерази - фізостигміну або галантаміну (фізіологічний прямий неконкурентний антагонізм).
- Видалення всмоктався отрути - промивання шлунка з активованим вугіллям.
- Симптоматична терапія.

### **Гангліоблокатори**

Гангліоблокатори перешкоджають дії ацетилхоліну на нейрональні н-холінорецептори вегетативних гангліїв (симпатичних і парасимпатичних), мозкового шару надниркових залоз і аферентних нервів синокаротидної зони, але не впливають на еволюційно давніші н-холінорецептори скелетних м'язів.

Найбільш активні гангліоблокатори - четвертинні симетричні бісаммонійні з'єднання з відстанню між катіонними головками 0,6-0,7 нм, або 5-6 атомів вуглецю (**гексаметоній бензосульфونات, азаметонія бромід**). Вони блокують аніонні центри двох сусідніх н-холінорецепторів або два аніонних центру одного холінорецептора (один з цих центрів не взаємодіє з ацетилхоліном).

Гангліоблокатори викликають фармакологічну денервацію внутрішніх органів, так як одночасно блокують симпатичний і парасимпатичний відділи вегетативної нервової системи. Ефекти залежать від переважаючого вегетативного впливу на функції відповідного органу.

Механізм гіпотензивної дії гангліоблокаторів обумовлений блокадою н-холінорецепторів симпатичних гангліїв і мозкового шару надниркових залоз. Гангліоблокатори розширюють артерії і вени і викликають виражену ортостатичну гіпотензію, розслаблюють прекапілярні сфінктери з поліпшенням кровообігу і мікроциркуляції в органах. Знижують преднавантаження (розширюють вени) і постнавантаження (розширюють артерії) на серце. Після ін'єкції гангліоблокаторів хворі повинні 2-2,5 ч лежати щоб уникнути ортостатичного колапсу.

Гангліоблокатори викликають помірну тахікардію в результаті блокади парасимпатичних сплетінь в серце. Тахікардія є також рефлекторної реакцією на артеріальну гіпотензію і зниження венозного повернення крові, компенсує гіпотензивний ефект.

Блокада парасимпатичних гангліїв під впливом гангліоблокаторів супроводжується розслабленням гладких м'язів бронхів, кишечника, жовчо і сечовивідних шляхів, пригніченням секреторної функції потових, слізних, слинних, бронхіальних залоз, зменшенням секреції шлункового соку і соку підшлункової залози. Крім того, гангліоблокатори стимулюють регенерацію слизової оболонки шлунка.

Гангліоблокатори розширюють зіниці і послаблюють акомодацию.

Гангліоблокатори рідко застосовують у клінічній практиці через недостатньо селективності дії. При артеріальній гіпертензії і гіпертонічному кризі вводять антигіпертензивні засоби з селективним впливом на регуляцію АТ. Гексаметоній бензосульфونات і азаметонія бромід вливають у вену для керованої гіпотензії при операціях на судинах і органах з багатим кровопостачанням. Після введення гангліоблокаторів частину, яка оперується, підіймають. Кров внаслідок ортостатичних явищ накопичується в нижчих областях, а її надходження в операційне поле зменшується. В результаті стає менше крововтрата. Обидва гангліоблокатори можна вливати внутрішньовенно під контролем АТ при набряку легенів і головного мозку, вводити внутрішньом'язово при облітеруючих захворюваннях периферичних артерій.

### **Міорелаксанти**

Міорелаксанти селективно блокують н-холінорецептори в нервово-м'язових синапсах і викликають оборотний параліч скелетної мускулатури. Їх

застосовують в анестезіології, хірургії, травматології, неврології. Введення міорелаксантів дозволяє виконати хірургічну операцію без глибокої анестезії, яка може призводити до порушень діяльності дихальної та серцево-судинної систем. Антидеполяризуючі міорелаксанти мають історичну назву - «курареподібні засоби».

Міорелаксанти мають будову четвертинних симетричних бісаммонійних з'єднань. За механізмом дії міорелаксанти поділяють на дві групи: антидеполяризуючі і депольарізуючі.

#### **Антидеполяризуючі міорелаксанти**

Антидеполяризуючі міорелаксанти мають жорсткі молекули з відстанню між четвертинними атомами азоту  $1,0 \pm 0,1$  нм. До складу молекул входять гідрофобні ароматичні та гетероциклічні радикали (міорелаксанти є похідними бензілііохіноліна або амонієвими стероїдами).

Механізм дії антидеполяризуючих міорелаксантів - конкурентний антагонізм з ацетилхоліном щодо н-холінорецепторів скелетної мускулатури. Міорелаксанти блокують аніонний центр рецепторів, а також утворюють вандерваальсови зв'язки з ділянками рецептора, оточуючими аніонний центр. При блокаді н-холінорецепторів знижується частота відкриття каналів для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , але не змінюються провідність одиночного каналу і тривалість його відкриття. Міорелаксанти стабілізують потенціал спокою в кінцевий платівці і викликають спочатку м'язову слабкість, потім млявий параліч м'язів. У великих концентраціях міорелаксанти прямо порушують провідність відкритих іонних каналів.

При введенні антидеполяризуючих міорелаксантів м'язи паралізуються в певній послідовності. Спочатку розслаблюються окорухові м'язи, м'язи середнього вуха, гортані, мимічні і жувальні м'язи, м'язи пальців рук і ніг, потім - м'язи шиї, кінцівок, тулуба, в останню чергу - міжреберні м'язи і діафрагма. Тонус м'язів відновлюється в зворотному порядку.

Міорелаксанти не проникають в ЦНС. У 1947 році американський анестезіолог Скотт Сміт відчув на собі дію тубокурарину хлориду <sup>8</sup> в дозі, що перевищує в 2,5 рази терапевтичну дозу (дихання підтримувалося за допомогою ШВЛ). Після введення міорелаксанту у випробуваного не реєструвалися відхилення на електроенцефалограмі (ЕЕГ), не виникло аналгезії, що не порушилися свідомість, пам'ять, чутливість, зір, слух.

Синергістами антидеполяризуючих міорелаксантів є кошти для наркозу і лікарські засоби, об'єднані назвою «центральні міорелаксанти». До них відносяться седативні анксиолітики діазепам, феназепам <sup>4</sup>, агоніст ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів баклофен, центральний н-холіноблокатор толперізон <sup>1</sup>. Ці лікарські засоби пригнічують базальні ганглії, гіпокамп, спинний мозок.

Міопаралітичну дію потенціюють також засоби, що перешкоджають кальційзалежному виділенню ацетилхоліну з нервових закінчень: антибіотики групи аміноглікозидів, тетрациклін, лінкоміцин, поліміксини, магнію сульфат, місцеві анестетики, блокатори кальцієвих каналів.

Антагоністами антидеполяризуючих міорелаксантів є оборотні інгібітори холінестерази з нікотиноподібною дією: неостигміну метилсульфат і галантамін. Вони викликають в нервово-м'язових синапсах накопичення ацетилхоліну, який витісняє антидеполяризуючий міорелаксант з зв'язку з н-холінорецепторами. Декураризація проводиться, коли обсяг вентиляції легенів досягає 20-30% норми. Дія більшості деблокуючих засобів коротша, ніж міорелаксантів. Це створює небезпеку рекураризації з поверненням паралічу дихальної мускулатури.

Новий антагоніст антидеполяризуючих міорелаксантів **сугаммадекс** інактивує амонієві стероїди середньої тривалості дії рокуронію броміду і в меншій мірі векуронію броміду. Сугаммадекс являє собою модифікований олігосахарид -  $\gamma$ -циклодекстрин. Він складається з 8 молекул глюкози, об'єднаних в кільцеподібну структуру. Сугаммадекс інкапсулює міорелаксанти в ліпофільній порожнині, в результаті перешкоджає їх взаємодії з н-холінорецепторами. Сугаммадекс вводять внутрішньовенно. Його ефект залежить від дози: у дозі 2-4 мг / кг він усуває нервово-м'язовий блок середньої глибини; 4 мг / кг - послаблює глибокий нервово-м'язовий блок; 16 мг / кг - відновлює дихання після введення рокуронію або ванкуроніуму в високих дозах при інтубації трахеї. Дія сугаммадекса не змінюється на тлі наркозу. Сугаммадекс не впливає на гемодинаміку, не викликає нудоти і блювоти. При його застосуванні не вимагає введення атропіну.

#### **Деполаризуючі міорелаксанти**

Представником деполаризуючих міорелаксантів (лептокураре) є **суксаметонію йодид** (бромід або хлорид) (**дитилин**).

Цей четвертинний амін має лінійну структуру двох з'єднаних молекул ацетилхоліну (діхоліновий ефір бурштинової кислоти) з відстанню між атомами четвертинного азоту 1,45 нм. Суксаметоній не утворює гідрофобних зв'язків з н-холінорецепторами, фіксується м'язовими волокнами в кількості, в 20 разів більшому, ніж антидеполяризуючий міорелаксант.

Суксаметоній активує н-холінорецептори і викликає стійку деполаризацію кінцевої пластинки скелетних м'язів. Це перешкоджає виникненню нового потенціалу дії. У перший момент після введення суксаметонію виникають фасцикуляції м'язів грудної клітки і живота, потім розвивається млявий параліч.

Під час деполаризації м'язи втрачають іони калію, що може ставати причиною м'язової слабкості і значною гіперкаліємії. Гіперкаліємія загрожує зупинкою серця, особливо у хворих ХСН, які отримують серцеві глікозиди і сечогінні засоби, а також при опіках, травмах, рабдоміолізі, пошкодженні спинного мозку.

Фасцикуляції призводять до мікротравм і м'язового болю через 10-12 год. Цей небажаний ефект усувають введенням седативного анксиолітика діазепаму або антипсихотичного засобу дроперидолу перед операцією.

Синергістами депольаризуючих міорелаксантів є інгібітори холінестерази. Антагоністів для декурарізації не існує.

Параліч мускулатури під впливом суксаметонію прогресує в наступному порядку: спочатку паралізуються м'язи ший, рук, ніг, тулуба, потім - міжреберні м'язи і діафрагма. Повністю не паралізується мимічна і жувальна мускулатура.

У денервованому м'язу суксаметоній, активуючи н-холінорецептори, викликає скорочення. Цей ефект усувається антидеполяризуючими міорелаксантами.

### **Застосування міорелаксантів**

Міорелаксанти застосовують в медичній практиці:

- для розслаблення м'язів гортані і глотки, щоб полегшити інтубацію при інгаляційному наркозі і ШВЛ;
- при хірургічних операціях під наркозом з ШВЛ (глибину наркозу можна обмежити рівнем, коли вимикаються свідомість і рефлексії);
- для полегшення вправлення вивихів, репозиції уламків кісток при переломах;
- при правці, важких судомних випадках, під час ЕСТ;

Для характеристики безпеки міорелаксантів введено поняття широти міопаралітичної дії. Це діапазон доз, що викликають ефекти від мінімального (параліч м'язів ший і неможливість утримувати голову) до максимального (параліч дихальних м'язів). Для тубокурарину хлориду широта міопаралітичної дії становить 1: 1,7, для суксаметонію - 1: 1000. Таким чином, суксаметонію йодид (бромід, хлорид) можна застосовувати в малих дозах без ШВЛ, наприклад, при вправленні вивихів або репозиції уламків кісток.

### **Побічні ефекти міорелаксантів**

Антидеполяризуючі міорелаксанти (переважно атракурію і цісатракурію безілат) викликають виділення із стовбурових клітин гістаміну, що супроводжується бронхоспазмом, бронхореєю, підвищеною саливацією і зниженням артеріального тиску. Ізоціуронія бромід \* сильніше за інших міорелаксантів блокує м-холінорецептори з розвитком тахікардії.

Особливо важкі ускладнення можливі при введенні депольаризуючого міорелаксанту суксаметонію йодиду (броміду, хлориду).

Суксаметоній, проявляючи властивості гангліостимулятора, підвищує артеріальний тиск, викликає тахікардію або брадикардію. Він викликає також спазм окорухових м'язів і здавлення очей (протипоказаний при операціях в офтальмології і при травмах ока).

Міопаралітичний ефект суксаметонію йодиду (броміду, хлориду) у деяких хворих подовжується до 3-5 ч. Причини пролонгованої дії - дефект бутирилхолінестерази (псевдохолінестерази) або подвійний блок.

Недостатня функція бутирилхолінестерази, гідроліз суксаметонію, обумовлена генетичною аномалією з появою атипичного ферменту (частота в



популяції - 1: 8000-9000). Менше значення мають важкі захворювання печінки і переливання кровозамінників при крововтраті. Гідроліз суксаметонію прискорюють введенням препарату бутирилхолінестерази або переливанням донорської крові з нормальною активністю ферменту.

При подвійному блоці повторне розслаблення м'язів виникає в результаті десенситизації н-холінорецепторів. У другій фазі блоку застосовують інгібітори холінестерази, хоча їх антагоністичний ефект виявляється слабше, ніж по відношенню до антидеполяризуючих міорелаксантів.

Велику небезпеку становить злоякісна гіпертермія. Це ускладнення розвивається при введенні суксаметонію йодиду (броміду, хлориду) на тлі наркозу у людей з генетичною аутосомно-домінантною аномалією скелетних м'язів.

Частота злоякісної гіпертермії у дітей становить 1 випадок на 15 000 наркозів, у дорослих - 1 на 100 000.

Патогенез злоякісної гіпертермії обумовлений порушенням депонування іонів кальцію в саркоплазматичному ретикулумі і масивним виділенням цих іонів. Захворювання пов'язане з мутацією (більше 20 варіантів) гена, що кодує внутрішньоклітинний домен кальцієвих каналів саркоплазматичного ретикулума і потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу в антисарколемальних. Іони кальцію, стимулюючи біоенергетику, підвищують виділення тепла, продукцію лактату та вуглекислоти.

Клінічні симптоми злоякісної гіпертермії:

- гіпертермія (збільшення температури тіла на 0,5 ° С кожні 15 хв);
- ригідність скелетних м'язів замість міорелаксації;
- тахікардія (140-160 за хвилину), аритмія;
- тахіпноє;
- метаболічний і дихальний ацидоз;
- ціаноз;
- гіперкаліємія;
- серцева, ниркова недостатність, дисеміноване внутрішньо-судинне згортання крові.

При злоякісної гіпертермії необхідно проводити гіпервентиляцію киснем, купірувати аритмію (лідокаїн), ліквідувати ацидоз (натрію гідрокарбонат), гіперкаліємію (препарати інсуліну в дозі 20-40 ОД в 40-60 мл 40% розчину глюкози \* ), збільшувати діурез (манітол, фуросемід) . Для охолодження використовують бульбашки з льодом, лаваж шлунка, сечового міхура і навіть перитонеального простору (якщо розкрита черевна порожнина) крижаним фізіологічним розчином, вводять внутрішньовенно кілька літрів охолодженого до 4 ° С 0,9% розчину натрію хлориду. Охолодження припиняють при досягненні температури тіла 38 ° С.

Міорелаксанти (особливо антидеполяризуючі) протипоказані при міастенії. Застосування міорелаксантів у людей з початковими, стертими формами міастенії супроводжується тривалою зупинкою дихання.

Суксаметонію йодид (бромід, хлорид) протипоказаний при нетравматичному рабдоміолізі, травмах очей, операціях в офтальмології, пошкодженні спинного мозку з паралічу чи тетраплегією, дітям до 9 років.

**Завдання для самоконтролю.** Виберіть правильні відповіді:

1. Які ефекти викликають М-холіноміметики:
  - A. Стимулюють роботу серця
  - B. Підвищують секрецію залоз зовнішньої секреції
  - C. Розслабляють гладеньку мускулатуру внутрішніх органів
  - D. Викликають мідріаз
  - E. Знижують внутрішньоочний тиск
2. Вкажіть групи препаратів, що використовуються при отруєнні антихолінестеразними речовинами і фосфорорганічними отрутами:
  - A. Н-холіноміметики
  - B. Адреноміметики
  - C. Гангліоблокатори
  - D. Реактиватори холіноестерази
  - E. Адреноблокатори
3. Вкажіть симптоми отруєння отруйними грибами, що містять мускарин:
  - A. Бронхоспазм
  - B. Тахікардія
  - C. Підвищене потовиділення
  - D. Гіпертензія
  - E. Діарея
4. Перерахуйте стани, при яких показано застосування антихолінестеразних засобів:
  - A. Атонія кишечника
  - B. Наслідки поліомієліту
  - C. Судомні стани
  - D. Глаукома
  - E. Бронхіальна астма
5. Вкажіть ефекти цитітону:
  - A. Пригнічує судинноруховий центр
  - B. Викликає рефлекторне збудження дихального центру
  - C. Пригнічує симпатичні ганглії
  - D. Посилює моторику кишечника
  - E. Викликає міоз
6. Показання щодо призначення атропіну:
  - A. Бронхоспазм
  - B. Для звуження зіниці
  - C. Печінкова колька
  - D. Діарея
  - E. Гіпертермія

7. Які М-холіноблокатори добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті?
- A. Метацин
  - B. Атропін
  - C. Скополамін
  - D. Пірензепін
  - E. Іпратропіум
8. Симптоми отруєння атропіном:
- A. Сухість слизових оболонок
  - B. Підвищення температури тіла
  - C. Міоз
  - D. Мідріаз
  - E. Діарея
9. Основні небажані ефекти гангліоблокаторів:
- A. Ортостатичний колапс
  - B. Брадикардія
  - C. Обстипація
  - D. Підвищення тону мати при вагітності
  - E. Атонія сечового міхура й утруднення сечовипускання
10. Які небажані ефекти властиві деполаризуючим міорелаксантам:
- A. Бронходилатація
  - B. М'язові болі в післяопераційний період
  - C. Аритмії
  - D. Гіпокаліємія
  - E. Підвищення внутрішньоочного тиску

### **Список літератури:**

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

### **Додаткова література**

1. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важничка, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
2. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
7. **Фармакологія** : посібник-довідник для підготовки до ЛПІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / В. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
11. **Фармакологія**= Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

## 15. Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No

- 1269 – Режим доступу:  
[https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn\\_20190605\\_1269\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf)
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
  7. Державний Експертний Центр МОЗ України <http://https://www.dec.gov.ua/>
  8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
  9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
  10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
  11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>
  12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>