Федеральное агентство по образованию

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

Кольский филиал Петрозаводского государственного университета

## Кафедра общеуниверситетская

# Контрольная работа

### Дисциплина: **«Клиническая фармакология»**

# Ганглиоблокаторы. Курареподобные средства

студентки 4 курса (группа М/2004 - 5)

заочного отделения

Ревво Ольги Николаевны

Преподаватель:

Евстигнеева Антонина Петровна

Апатиты 2007

**Содержание**

Введение

1. Ганглиоблокаторы

1.1 Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

1.2 Фармакокинетика

1.3 Показания и режим дозирования

1.4 Противопоказания и побочные эффекты

1. Курареподобные средства

2.1 Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

2.2 Показания к назначению курареподобных препаратов

2.3 Фармакокинетика и режим дозирования препаратов

2.4 Противопоказания и побочные эффекты

Заключение

Список использованной литературы

**Введение**

Ганглиоблокаторы и курареподобные средства относятся к одной большой группе средств, влияющих на эфферентную иннервацию, однако являются совершенно различными препаратами по своему действию на организм человека.

**Ганглиоблокирующие вещества** обладают способностью блокировать н-холинорецепторы вегетативных нервных узлов и в связи с этим тормозить передачу нервного возбуждения с преганглионарных на постганглионарные волокна вегетативных нервов. Современные ганглиоблокаторы угнетают или полностью выключают проведение нервного импульса в симпатических и парасимпатических узлах, синокаротидном клубочке и хромафинной ткани надпочечников, что приводит к временной искусственной денервации внутренних органов и изменению их функции. Однако разные препараты могут обладать различной активностью по отношению к разным группам ганглиев. Первым ганглиоблокатором, получившим практическое применение в медицине в начале 50-х годов, был гексаметоний (гексоний). Затем был получен целый ряд других ганглиоблокаторов; некоторые из них, подобно гексаметонию, являются четвертичными аммониевыми соединениями, а часть является третичными аминами.

**Курареподобные препараты** применяют в медицине для расслабления скелетной мускулатуры, главным образом при хирургических операциях. Действие этих препаратов связано с их специфическим влиянием на холинорецепторы в области окончаний двигательных нервов. Кураре представляет собой смесь сгущённых экстрактов из южноамериканских растений видов Strychnos (S.toxifera и др.) и Chondodendron (Ch. tomentosum, Ch. Platyphyllum и др.); с давних пор применяется местным населением в качестве яда для стрел. Ранение отравленной стрелой вызывает обездвижение животного или смерть в результате асфиксии, обусловленной прекращением сокращений дыхательной мускулатуры. В 1935 году было установлено, что основное действующее вещество «трубочного» кураре и Chondodendron tomentosum – алкалоид d-тубокурарин. d-Тубокурарин нашёл применение в медицине в качестве средства, расслабляющего скелетную мускулатуру (периферического миорелаксанта).

Целью работы является изучение фармакологических свойств представленных групп лекарственных препаратов, а так же возможности применения их в практической медицине.

**1. Ганглиоблокаторы**

**1.1 Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты**

Ганглиоблокаторы конкурентно блокируют н-холинорецепторы и тормозят передачу нервного импульса в ганглиях симпатических и парасимпатических нервов. Одни препараты (бензогексоний, пентамин, пирилен, димеколин) практически в одинаковой степени блокируют симпатические и парасимпатические ганглии, другие действуют преимущественно на парасимпатические ганглии (кватерон) В больших дозах эти вещества могут блокировать н-холинорецепторы нервно-мышечных синапсов и ЦНС. Прерывая проведение нервных импульсов через вегетативные нервные узлы, ганглиоблокаторы изменяют функции органов, снабжённых вегетативной иннервацией. При этом происходит понижение артериального давления, что связано преимущественно с уменьшением поступления сосудосуживающих импульсов к кровеносным сосудам и расширением периферического сосудистого русла (в первую очередь артериол). Торможение проведения импульсов по холинергическим нервным волокнам приводит к нарушению аккомодации, расширению бронхов, уменьшению моторики органов желудочно-кишечного тракта, угнетению секреции желёз, учащению сердечных сокращений, понижению тонуса мочевого пузыря. Угнетение хромаффинной ткани надпочечников приводит к уменьшению выделения и адренергических веществ и ослаблению рефлекторных прессорных реакций. [1), стр.106]

Некоторые ганглиоблокаторы (пахикарпин, димеколин) обладают прямым стимулирующим влиянием на сократительную деятельность матки. Пахикарпина гидрохлорид повышает тонус и усиливает сокращения миометрия, не вызывая, в отличие от питуитрина, повышения АД, в связи с чем пахикарпин можно назначать при слабости родовой деятельности у рожениц с сопутствующей гипертонической болезнью.

**1.2 Фармакокинетика**

По химическому строению ганглиоблокаторы делят на *четвертичные аммониевые соединения* (бензогексоний, пентамин, димеколин, гигроний, камфоний, имехин) и *третичные амины* (пахикарпин, пирилен и др.). Основное их различие в том, что третичные амины лучше всасываются из желудочно-кишечного тракта. Четвертичные соединения хуже всасываются, плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, но они более активны при парентеральном введении. По длительности действия ганглиоблокаторы подразделяют на ганглиоблокаторы быстрого, средней продолжительности и длительного действия. К препаратам быстрого действия относятся триметофана камсилат, гигроний, имехин (от 4 до 30 минут). Средняя продолжительность действия у пентамина, бензогексония, кватерона – от 2 до 6 – 8 часов. Длительной продолжительностью действия (10 – 12 и более часов) обладают: пахикарпин, камфоний, димеколин.

При внутривенном введении ганглиоблокаторов действие их начинается через 2 – 3 минуты, максимальный эффект наступает через 5 – 10 минут при введении гигрония, триметофана, имехина и через 30 – 60 минут при введении пентамина, бензогексония, димеколина.

При внутримышечном и подкожном введении препараты начинают действовать через 15 – 20 минут, а максимальный эффект наступает через 30 – 60 минут (пентамин, бензогексоний, кватерон, димеколин, темехин, пахикарпин, камфоний).

Некоторые ганглиоблокирующие вещества (бензогексоний,кватерон, пирилен, димеколин, темехин, пахикарпин, камфоний) используются для приёма внутрь. При этом способе введения их действие начинается через 30 – 60 минут после приёма, а максимальный эффект достигается через 1 – 2 часа. [1). стр.107]

**1.3 Показания и режим дозирования**

*Препараты короткого действия* (триметофана камсилат, гигроний, имехин) применяют главным образом в анестезиологии для управляемой гипотензии и предотвращения вегетативных рефлексов, связанных с операцией (в частности, при проведении нейрохирургических операций). При операциях на мозге уменьшается опасность развития его отёка. Правильное применение ганглиоблокирующих средств обычно уменьшает опасность шока и облегчает течение послеоперационного периода. Кроме того, применение ганглиоблокаторов при общей анестезии уменьшает необходимое количество наркотического вещества. Иногда их используют для купирования тяжёлых гипертонических кризов, а так же в акушерской практике для лечения нефропатии беременных, эклампсии.

*Препараты среднего и длительного действия* (бензогексоний, димеколин, пирилен, темехин, камфоний) применяют внутрь (редко) для лечения гипертонической болезни, токсикоза беременных. Для лечения гипертонических кризов, отёка лёгких на фоне гипертонического криза, эклампсии парентерально вводят пентамин, бензогексоний, димеколин, темехин, камфоний.

Первоначально ганглиоблокаторы широко применялись при заболеваниях, связанных с нарушением нервной регуляции, когда уменьшение поступления к органам нервных импульсов может дать желаемый терапевтический эффект. К ним относятся артериальная гипертензия, спазмы периферических сосудов (эндартериит, перемежающаяся хромота и т.п.), диэнцефальный синдром, каузалгия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, гипергидроз и др. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронических холециститах, хронических колитах показано назначение внутрь бензогексония, пирилена, димеколина, темехина, кватерона, камфония. При спазмах периферических сосудов применяют пентамин, бензогексоний, димеколин парентерально. При каузалгиях, ганглионитах, симпаталгиях назначали ганглиоблокаторы длительного действия – пирилен, димеколин, темехин.

 Со временем выяснилось, однако, что применение ганглиоблокаторов не всегда достаточно эффективно и часто сопровождается побочными действиями: ортостатической гипотензией, тахикардией, атонией кишечника и мочевого пузыря и др. В связи с появлением новых, более эффективных и избирательно действующих лекарственных препаратов применение ганглиоблокаторов при артериальной гипертензии и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки стало более ограниченным. [1), стр.108]

Препараты средней продолжительности и длительного действия назначаются как парентерально, так и внутрь.

***Пентамин*** (Pentaminum) относится к списку Б. Выпускается в ампулах по 1 и 2 мл 5 % раствора. Для достижения терапевтического эффекта можно вводить в виде 5 % раствора 2 – 3 раза в сутки в/м, в/в, в/в капельно. При гипертонических кризах, отёке лёгких, отёке мозга вводят в вену 0,2 – 0,3 мл или более 5 % раствора, разведённых в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Введение осуществляется медленно, под контролем артериального давления и общего состояния. Имеется значительный опыт эффективного применения пентамина так же при спазмах периферических сосудов, спазмах кишечника и желчных путей, почечной колике, бронхиальной астме (купирование острых приступов), при эклампсии, каузалгиях. В урологической практике пентамин применяют при цистоскопии у мужчин для облегчения прохождения цистоскопа через уретру. При спазмах периферических сосудов и других заболеваниях начинают с введения 1 мл 5 % раствора и затем увеличивают дозу до 1,5 – 2 мл 2 – 3 раза в день. Высшие дозы для взрослых: разовая 0,15 г (3 мл 5 % раствора пентамина), суточная 0,45 г (9 мл 5 % раствора пентамина)

***Бензогексоний (Benzohexonium***) относится к списку Б. Препарат применяется в виде таблеток по 0,1 г и 0,25 г, а так же 2,5 % раствора в ампулах по 1 мл. Бензогексоний так же может применяться при спазмах периферических сосудов, бронхоспазмах, для купирования гипертонических кризов и управляемой гипотензии. Вводится препарат под кожу, внутримышечно и внутрь, для контролируемой гипотензии препарат вводят внутривенно. Дозы необходимо индивидуализировать, учитывая большую вариабельность реакции разныых больных по отношению к препарату. При повторном применении препарата реакция на него постепенно уменьшается, что требует увеличения дозы. Рекомендуется поэтому начинать лечение с наименьших доз, дающих необходимый эффект, и затем постепенно увеличивать дозу. Для лечения спазмов периферических сосудов препарат применяется внутрь (до еды) по 0,1 г 3 – 4 раза в день. Для купирования гипертонических кризов вводят внутримышечно или подкожно по 12,5 мг – 25 мг (0,5 – 1 мл 2,5 % раствора ). При необходимости бензогексоний можно вводить повторно (3 – 4 инъекции в день). Необходимо отметить, что для лечения гипертонической болезни бензогексонием (как и другими ганглиоблокаторами) пользуются редко. Для контролируемой гипотензии вводят бензогексоний медленно внутривенно (в течение 2 мин) 1 – 1,5 мл 2,5 % раствора; эффект развивается через 12 – 15 минут; при необходимости вводят дополнительные количества препарата. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,3 г, суточная 0,9 г; под кожу: разовая 0,075 г, суточная 0,3 г.

***Пахикарпина гидрохлорид (Pachicarpini hydrochloridi)*** выпускается в таблетках по 0,1 г и в виде 3 % раствора в ампулах по 2 мл, назначается подкожно и внутрь. Применяют пахикарпин в качестве ганглиоблокатора главным образом при спазмах периферических сосудов, а так же при ганглионитах. Препарат улучшает функцию мышц при миопатии, может использоваться при облитерирующем эндартериите. Одной из важных особенностей пахикарпина является его способность повышать тонус и усиливать сокращение мускулатуры матки. В связи с этим пахикарпин относительно широко применяли для усиления родовой деятельности при слабости родовых схваток и при раннем отхождении вод, а так же при слабости потуг. В последние годы в связи с появлением более эффективных препаратов пахикарпином для этих целей пользуются относительно редко. В случае применения пахикарпина для стимулирования родовой деятельности его назначают внутримышечно или подкожно по 2 – 4 мл 3 % раствора (реже внутрь по 0,1 – 0,15 г на приём); через 1 –2 часа препарат можно ввести повторно. Стимулирующее действие начинает проявляться через 5 – 30 минут после введения пахикарпина. При субинволюции матки в послеродовом периоде дают пахикарпин внутрь по 0,1 г 2 – 3 раза в день. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,2 г, суточная 0,6 г; под кожу: разовая 0,15 г (5 мл 3 % раствора), суточная 0,45 г (15 мл 3 % раствора).

Ганглиоблокаторы короткого действия (триметофан, гигроний, имехин) применяются преимущественно для управляемой гипотензии в качестве внутривенного капельного введения.

***Гигроний (Hygronium)*** относится к списку Б. Выпускается во флаконах или ампулах по 10 мл, содержащих по 0,1 г гигрония. Растворяют препарат непосредственно перед применением. Препарат оказывает кратковременное ганглиоблокирующее действие, в связи с чем удобен для применением в анестезиологической практике для управляемой гипотензии. Применяют внутривенно в виде 0,1 % раствора в изотоническом растворе натрия хлорида. Начинают с 70 – 100 капель в минуту и после достижения необходимого гипотензивного эффекта уменьшают количество капель до 30 – 40 в минуту. Действие наступает через 2 – 3 минуты, а исходное АД восстанавливается через 10 – 15 минут после прекращения вливания. При одномоментном или дробном введении (40 – 80 мг в 3 – 5 мл изотонического раствора хлорида натрия) гипотензивный эффект продолжается 10 –15 минут. Гигроний, как и другие ганглиоблокаторы, может применяться в акушерской практике при нефропатии у беременных, эклампсии. Имеются данные об успешном применении препарата для купирования гипертонических кризов (40 – 80 мг в 15 – 20 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно медленно в течение 7 – 10 минут).

***Имехин (Imechinum)*** оказывает кратковременное действие и вызываемый им гипотензивный эффект легко управляем при соответствующем дозировании. Препарат так же относится к списку Б, выпускается в виде 1 % раствора в ампулах по 1 и 2 мл. В связи с вышеперечисленными свойствами, имехин значительно более удобен для управляемой гипотензии в анестезиологической практике, чем длительно действующие ганглиоблокаторы, такие, как бензогексоний и пентамин. Кроме того, препарат может применяться для купирования гипертонических кризов и при отёках лёгких и головного мозга. Вводится имехин внутривенно. Для управляемой гипотензии применяется капельное введение 0,01 % раствора (1: 10 000); для этого разводят 1 мл 1 % раствора в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы; вводят со скоростью 90 – 120 капель в минуту. По достижении необходимого эффекта количество капель уменьшают до 30 – 50 в минуту. При недостаточном гипотензивном эффекте увеличивают концентрацию раствора имехина до 1: 5 000. Препарат можно вводить так же однократно или дробно в дозе 5 – 7 – 10 мг (0,5 – 0,7 – 1 мл 1 % раствора) в 5 – 7 – 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Вводят медленно сразу или дробно по 2 – 3 мл и 3 – 4 –минутными интервалами. Продолжительность гипотензивного действия составляет 4 – 20 мин. Можно так же начать с одномоментного введения 5 – 10 мл 0,1 % раствора, затем перейти на капельное введение. [1), стр.253] После прекращения введения раствора имехина артериальное давление восстанавливается обычно через 4 – 15 мин. Необходимо помнить, что при фторотановом наркозе и применении тубокурарина гипотензивное действие имехина может быть более сильным.

**1.4 Противопоказания и побочные эффекты**

Абсолютным противопоказанием для применения ганглиоблокаторов является *феохромацитома*, так как блокада вегетативных ганглиев повышает чувствительность периферических адренорецепторов, в связи с чем прессорный эффект циркулирующих катехоламинов может резко усилиться.

В связи с замедлением тока крови следует проявлять осторожность при склонности к *тромбообразованию*. По этой же причине ганглиоблокаторы нежелательно назначать пациентам старше 60 лет.

При применении ганглиоблокирующих веществ происходит расширение зрачков, что может привести к частичному закрытию фильтрующей зоны угла передней камеры глаза и ухудшению оттока жидкости из камер глаза. При *закрытоугольной глаукоме* может поэтому произойти повышение внутриглазного давления, в связи с чем больным, страдающим этой формой глаукомы, ганглиоблокаторы противопоказаны. При открытоугольной глаукоме может наблюдаться понижение внутриглазного давления, что обусловлено уменьшением под влиянием ганглиоблокаторов продукции водянистой влаги.

В связи со способностью ганглиоблокаторов (особенно пахикарпина гидрохлорида и пирилена) оказывать стимулирующее влияние на миометрий их следует с осторожностью использовать у беременных.

Кроме того, ганглиоблокаторы противопоказаны при развившемся шоке, выраженном церебральном или коронарном атеросклерозе, перенесённом в недавнем прошлом инфаркте миокарда, ишемическом инсульте (менее двухмесячной давности), тяжёлой почечной или печёночной недостаточности, субарахноидальном кровоизлиянии.

При применении ганглиоблокаторов необходимо учитывать, что в связи с угнетением рефлекторных механизмов, поддерживающих постоянный уровень артериального давления, возможно развитие ортостатического коллапса. Во избежание этого осложнения рекомендуется, чтобы до введения (особенно при парентеральном введении) и в течение 2 – 2,5 ч после инъекции ганглиоблокатора больные находились в положении лёжа. В начале лечения рекомендуется проверить реакцию больного на малые дозы препарата: вводят половину средней дозы и следят за состоянием больного. Надо учитывать, что при повышенном артериальном давлении гипотензивное действие носит более резкий характер.

При применении ганглиоблокаторов возможны также: общая слабость, головокружение, учащение пульса, сухость во рту, расширение зрачков, инъекция сосудов склер. Эти явления проходят самостоятельно. При введении больших доз или длительном применении возможны: атония мочевого пузыря с анурией и атония кишечника (до паралитической непроходимости кишечника). Это происходит в связи с тем, что ганглиоблокаторы одновременно блокируют не только симпатические, но и парасимпатические ганглии.

При назначении ганглиоблокаторов необходимо учитывать, что они могут взаимодействовать с лекарственными препаратами других фармакологических групп, оказывая влияние на эффективность друг друга. При одновременном назначении *ингибиторов МАО* и ганглиоблокаторов происходит потенцирование гипотензивного действия на организм, вследствие чего возникает опасность развития коллапса. При введении ганглиоблокаторов на фоне приёма пациентом *антигистаминных, наркотических, снотворных препаратов, нейролептиков, местных анестетиков* происходит синергизм (взаимное усиление) действия этих препаратов. То же самое происходит при назначении *гипотензивных препаратов других групп* в комбинации с ганглиоблокаторами. В этом случае необходимо тщательное наблюдение за больными и коррекция дозировки.

Антихолинэстеразные препараты и м-холиномиметики оказывают на ганглиоблокаторы антагонистическое действие. Этот эффект может быть использован при передозировке ганглиоблокаторов. В частности при атонии мочевого пузыря с анурией и атонии кишечника, вызванных введением больших доз или длительном применении этих лекарственных препаратов уместно применение прозерина, галантамина или других препаратов-антагонистов.

Изучив группу ганглиоблокирующих средств, можно сделать вывод, что несмотря на массу показаний, диапазон их применения довольно ограничен. Это прежде всего связано с наличием большого числа побочных явлений и противопоказаний. Как уже отмечалось лечение многих заболеваний препаратами этой группы часто не оправдывает себя по этой причине и может быть заменено на более безопасную и эффективную терапию другими группами лекарственных средств. Однако, в анестезиологической практике и при оказании неотложной помощи ганглиоблокаторы имеют очень большое практическое значение.

**2. Курареподобные препараты**

**2.1 Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты**

Ещё в середине прошлого столетия было установлено, что вызываемое при помощи кураре обездвижение зависит от прекращения передачи возбуждения с двигательных нервов на мышцы (Клод Бернар, Е. В. Пеликан). [3),стр.257] В настоящее время это действие кураре рассматривается как результат блокирования н-холинорецепторов скелетных мышц. Это лишает их возможности взаимодействовать с ацетилхолином, являющимся медиатором нервного возбуждения, образующимся в окончаниях двигательных нервов. В качестве мышечных релаксантов применяют так же синтетические соединения, алкалоиды и их производные.

Разные миорелаксанты обладают различным механизмом действия, и в связи с особенностями влияния на процесс синаптической передачи их делят на две основные группы.

***А. Недеполяризующие (антидеполяризующие) миорелаксанты (пахикураре).***

К ним относятся *d-тубокурарин, диплацин, квалидил, анатруксоний* и другие препараты, являющиеся антагонистами ацетилхолина. Они парализуют нервномышечную передачу вследствие того, что уменьшают чувствительность н-холинорецепторов синаптической области к ацетилхолину и тем самым исключают возможность деполяризации концевой пластинки и возбуждения мышечного волокна. Соединения этой группы являются истинными курареподобными веществами.

Фармакологическими антагонистами этих соединений являются антихолинэстеразные вещества: угнетая в соответствующих дозах активность холинэстеразы, они приводят к накоплению в области синапсов ацетилхолина, который с повышением концентрации ослабляет взаимодействие курареподобных веществ с н-холинорецепторами и восстанавливает нервно-мышечную проводимость.

***Б. Деполяризующие препараты (лептокураре)*** вызывают мышечное расслабление, оказывая холиномиметическое действие, сопровождающееся стойкой деполяризацией, то есть действуя подобно тому, как действуют избыточные количества ацетилхолина, что так же нарушает проведение возбуждения с нерва на мышцу. Препараты этой группы относительно быстро гидролизуются холинэстеразой и при однократном введении оказывают кратковременное действие. Представителем этой группы явля ется *дитилин*. Отдельны миорелаксанты могут оказывать смешанное действие антидеполяризующее и деполяризующее.

**2.2 Показания к назначению курареподобных препаратов**

Диплацин, тубокурарин и другие антидеполяризующие миорелаксанты применяют главным образом в анестезиологии в качестве миорелаксанта, вызывающего длительное расслабление мускулатуры во время операции и выключение произвольного дыхания.

В ортопедии иногда пользуются *тубокурарином* для расслабления мускулатуры при репозиции отломков, вправлении сложных вывихов и т.п. В психиатрической практике иногда применяют тубокурарин для предупреждения травматических повреждений при судорожной терапии шизофрении. *Диплацин* может применяться для уменьшения или снятия судорог при комплексной терапии столбняка. [3), стр. 260]

*Мелликтин,* в отличие от других антидеполяризующих миорелаксантов, оказывает блокирующее влияние на нервно-мышечную проводимость при приёме внутрь. В связи с этим препарат применяется для понижения мышечного тонуса при пирамидной недостаточности сосудистого и воспалительного происхождения, постэнцефалитическом паркинсонизме и болезни Паркинсона, болезни Литтля, арахноэнцефалите и спинальном арахноидите, а так же при других заболеваниях пирамидного и экстрапирамидного характера, сопровождающихся повышением мышечного тонуса и расстройствами двигательных функций.

*Дитилин,* который относится к деполяризующим миорелаксантам, при введении позволяет создавать контролируемую и управляемую релаксацию мышц. Благодаря своим свойствам, главными показаниями к применению этого препарата являются интубация трахеи, эндоскопические процедуры (бронхоскопия, эзофагоскопия, цистоскопия), кратковременные операции (наложение швов на брюшную стенку, вправление костных отломков и вывихов и др.). При соответствующей дозе и повторном введении дитилин можен применяться и для более длительных операций, однако для продолжительного расслабления мускулатуры обычно применяют антидеполяризующие миорелаксанты, которые вводят после предварительной интубации трахеи на фоне дитилина. Кроме того, препарат может быть так же использован для устранения судорог при столбняке.

**2.3 Фармакокинетика и режим дозирования препаратов**

По химическому строению *d-Тубокурарин,* *диплацин, дитилин* и другие являются *бесчетвертичными аммониевыми соединениями*; характерным для них является наличие двух ониевых групп. В процессе поисков курареподобных веществ было установлено, что курареподобной активностью могут обладать и третичные амины. Из растений разных видов живокости (Delphinium), сем. лютиковых (Ranunculaceae)выделены алкалоиды (*кондельфин, метилликаконитин* и др.), являющиеся *третичными основаниями*, но обладающие выраженными курареподобными свойствами.

Основным представителем группы недеполяризующих мышечных релаксантов является ***тубокурарин-хлорид (Tubocurarini chloridum)***. Выпускается в ампулах по 1,5 мл 1 % раствора для внутривенного введения, относится к списку А. Действие препарата развивается постепенно; обычно релаксация мышц начинается через 1 – 1½ мин, а максимум действия наступает через 3 – 4 мин. Дозы тубокурарина, так же как и других миорелаксантов, зависят от применяемого наркоза. При применении закиси азота внутривенное введение его в дозе 0,4 – 0,5 мг/кг вызывает полное мышечное расслабление и апноэ продолжительностью 20 – 25 мин. Удовлетворительное расслабление мышц брюшного пресса и конечностей продолжается в течение 20 – 30 мин после появления спонтанного дыхания. Если требуется более длительное действие, вводят тубокурарин повторно, при этом в связи со способностью к кумуляции каждая последующая доза должна быть в 1½ - 2 раза меньше предыдущей. Обычно для операции, продолжающейся 2 – 2½ часа, расходуется 40 – 45 мг препарата. При эфирном наркозе первоначальная доза тубокурарина составляет 0,25 – 0,4 мг/кг.

***Диплацин (Diplacinum)***– антидеполяризующий миорелаксант, сходный по механизму своего действия с тубокурарином. Относится к списку А и выпускается в ампулах по 5 мл 2 % расствора, который вводят внутривенно. При введении в дозе 1,5 – 2 мг/кг расслабляет мускулатуру конечностей и брюшного пресса без выключения самостоятельного дыхания. При дозе 4 – 5 мг/кг вызывает через 4 – 5 мин полное расслабление мускулатуры и апноэ продолжительностью 20 – 30 миную. После восстановления самостоятельного дыхания некоторое время ещё сохраняется расслабление мускулатуры брюшного пресса и конечностей. При необходимости удлинения эффекта вводят диплацин повторно, уменьшая дозу до ⅔ - ½ первоначальной. Всего за операцию длительностью 1½ - 2 часа расходуется 400 – 700 мг препарата (20 – 35 мл 2 % раствора). При эфирном и фторотановом наркозе доза диплацина может быть увеличена.

***Квалидил (Qualidilum)*** относится к списку А и выпускается в ампулах по 1; 2 и 5 мл 2% раствора. Вводится препарат внутривенно. В дозе 1 мг/кг препарат вызывает релаксацию мускулатуры, продолжающуюся около 10 мин, с некоторым угнетением дыхания. Дозы 1,2 – 1,5 мг/кг вызывают миорелаксацию, продолжающуюся 15 – 20 мин, при этом у части больных наступает апноэ на 4 – 5 мин. Обычно эту дозу применяют в случаях, когда интубацию трахеи делают, используя дитилин. Полное расслабление мускулатуры наступает при дозах 1,8 – 2 мг/кг; апноэ при этом продолжается в среднем 17 – 25 мин. При дозе 2 мг/кг мышцы начинают расслабляться через 1½ - 2 мин, а апноэ и полная миорелаксация наступают через 2½ - 4 мин. [3), стр.261] Выход из состояния кураризации происходит постепенно: после появления самостоятельного дыхания релаксация мускулатуры сохраняется в течение 15 – 20 мин; через 25- 30 мин мышечный тонус и дыхание обычно полностью восстанавливаются. При необходимости удлинить действие квалидила вводят его повторно, уменьшая последующие дозы в 1½ - 2 раза. В общей сложности на операцию продолжительностью 1½ - 2 часа расходуется 20- - 220 мг препарата.

***Мелликтин (Melliktinum)*** по химическому строению относится к третичным основаниям, выпускается в таблетках по 0,02 г (20 мг) и относится к списку А. Это один из немногих курареподобных препаратов, назначаемый внутрь. Принимают его по 0,02 г начиная с 1 раза и до 5 раз в день. Курс лечения от 3 недель до 2 мес. После 3 – 4 месячного перерыва курс лечения повторяют.

Как уже отмечалось к деполяризующим мышечным релаксантам относится ***дитилин (Dithylinum)*** Препарат относитя к списку А и выпускается в виде 2 % раствора в ампулах по 5 или 10 мл. Аналогичные дихлориды и дибромиды выпускаются под названиями: ***Листенон, Мио-релаксин, Бревидил М, Сукцинал и др***. По химическому строению дитилин может рассматриваться как удвоенная молекула ацетилхолина (диацетилхолин). Он является основным представителем деполяризующих миорелаксантов. При внутривенном введении нарушает проведение нервно-мышечного возбуждения и вызывает расслабление скелетных мышц. Препарат оказывает быстрое и кратковременное действие; кумулятивным эффектом не обладает. Для длительного расслабления мышц необходимо повторное введение препарата. Быстрое наступление эффекта и последующее быстрое восстановление тонуса мышц позволяют создавать контролируемую и управляемую релаксацию мышц. Водят дитилин внутривенно. Для интубации и для полного расслабления скелетных и дыхательных мышц во время операции вводят препарат в дозе 1,5 – 2 мг/кг. Для длительного расслабления мускулатуры в течение всей операции можно вводить препарат фракционно через 5 –7 мин по 0,5 – 1 мк/кг. Повторные дозы дитилина действуют более продолжительно.

**2.4 Противопоказания и побочные эффекты**

Абсолютным противопоказанием для назначения миорелаксантов является миастения. Исключение составляет дитилин, фармакологические свойства которого позволяют применять его у таких больных.

Применение дитилина противопоказано у детей грудного возраста и при глаукоме (возможно резкое повышение внутриглазного давления).

Практически все препараты этой группы следует с осторожностью применять при заболеваниях печени и почек, кахексии, беременности (препараты проникают через плацентарный барьер), а так же в пожилом и старческом возрасте. Некоторые препараты (квалидил, мелликтин, анатруксоний) следует с осторожностью применять у больных с сердечно-сосудистыми расстройствами.

Необходимо помнить, что применение миорелаксантов допустимо только при наличии условий для интубации трахеи и искусственной вентиляции лёгких. При применении дитилина в малых дозах обычно самостоятельное дыхание может сохраняться, однако и в этих случаях необходимо иметь наготове все приспособления для искусственного дыхания. Кроме того, следует учитывать, что в отдельных случаях может быть повышенная чувствительность к дитилину с длительным угнетением дыхания, что может быть связано с генетически обусловленным нарушением образования холинэстеразы. Причиной пролонгации действия препарата может являться также гипокалиемия.

***Антагонистами*** антидеполяризующих миорелаксантов являются прозерин и галантамин, которые вводят вместе с атропином. При осложнениях, связанных с повышенной чувствительностью к препарату или передозировкой препарата следует назначить кислород и медленно ввести в вену 0,5 – 1 мл 0,05 % раствора прозерина вместе с атропином (0,5 – 1 мл 0,1 % раствора). [3),стр.266] В отношении деполяризующего действия дитилина прозерин и другие антихолинэстеразные препараты не являются антагонистами, а наоборот, подавляя активность холинэстеразы, они удлиняют и усиливают его действие. В связи с этим при осложнениях на введение дитилина (длительное угнетение дыхания) прибегают к искусственному дыханию, а при необходимости переливают кровь, вводя таким образом содержащуюся в ней холинэстеразу. Кроме того, особенностью является то, что в больших дозах дитилин может вызвать «двойной блок», когда после деполяризующего действия развивается антидеполяризующий эффект. Поэтому, если после последней инъекции дитилина мышечная релаксация длительно (в течение 25 – 30 мин) непроходит и дыхание полностью не восстанавливается, прибегают к введению прозерина на фоне предварительного введения атропина (см. выше).

Таким образом, курареподобные препараты относятся к группе сильнодействующих веществ и имеют строго ограниченное применение в анестезиологической практике.

**Заключение**

Основными показаниями к применению препаратов группы ганглиоблокаторов являются: купирование гипертонических кризов, управляемая гипотония (операции на мозге, поджелудочной железе, селезёнке, лёгких с разделением массивных сращений, удаление сильно васкуляризованных опухолей и т.д.), отёк лёгких, острый отёк мозга. Иногда их используют при язвенной болезни желудка, спазмах кишечника, желчных путей, почечной колике. Пахикарпин может применяться для стимулирующего влияния на сократительную деятельность матки. Противопоказаны они при гипотонии различного происхождения, нарушенной функции печени и почек, некомпенсированной кровопотере, кровоизлиянии в мозг, декомпенсации сердечной деятельности и дегенеративных изменениях в центральной нервной системе. [2) стр.29]

Курареподобные средства показаны при интубации трахеи, эндоскопических процедурах, интубационном наркозе при обширных хирургических вмешательствах, репозиции костных отломков, вправлении вывихов, лечении столбняка. Мелликтин используют при заболеваниях, сопровождающихся повышением мышечного тонуса (спастичности) и расстройствах двигательных функций (постэнцефалитический паркинсонизм, арахноэнцефалит и др.) [2) стр.30] Недеполяризующие миорелаксанты противопоказаны при миастении. С осторожностью их применяют при сердечно-сосудистых расстройствах, беременности, нарушении функции печени и почек, глаукоме.

Изучив лекарственны препараты представленных выше групп можно сделать вывод, что перечень показаний для их назначения очень специфичен и в основном ограничен анестезиологической практикой и проведением реанимационных мероприятий. Несмотря на то, что лишь третичные амины представляется возможным применять для лечения внутренних болезней, и они не всегда являются препаратами выбора. Это объясняется наличием у курареподобных и ганглиоблокирующих средств значительных противопоказаний и побочных эффектов, а так же появлением на фармацевтическом рынке большого числа эффективных препаратов других групп, действующих более избирательно.

**Список использованной литературы:**

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: Уч/ Науч. Ред. А.З Байчурина. – 2 изд., перераб. и доп. – М: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 528 с.
2. Курбат Н.М., Станкевич П.Б. Рецептурный справочник врача. – 3-е изд., стереотип. – Мн.: Выш. шк., 1998. – 495 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т.1. – 10-е изд. стер. – М: Медицина, 1985. – 624 с.