

# Фармакологическая характеристика

(что нужно знать о лекарственном средстве на экзамене)

## А. Общая характеристика:

1. Место в фармакологической (АТС) классификации:

- Разряд (А, anatomy) - средство, действующее на периферическую нервную систему, антихолинэстеразное средство
- Класс (Т, therapy) - препараты для лечения заболеваний нервной системы
- Группа (С, chemistry) - четвертичное аммониевое основание

2. Наименование:

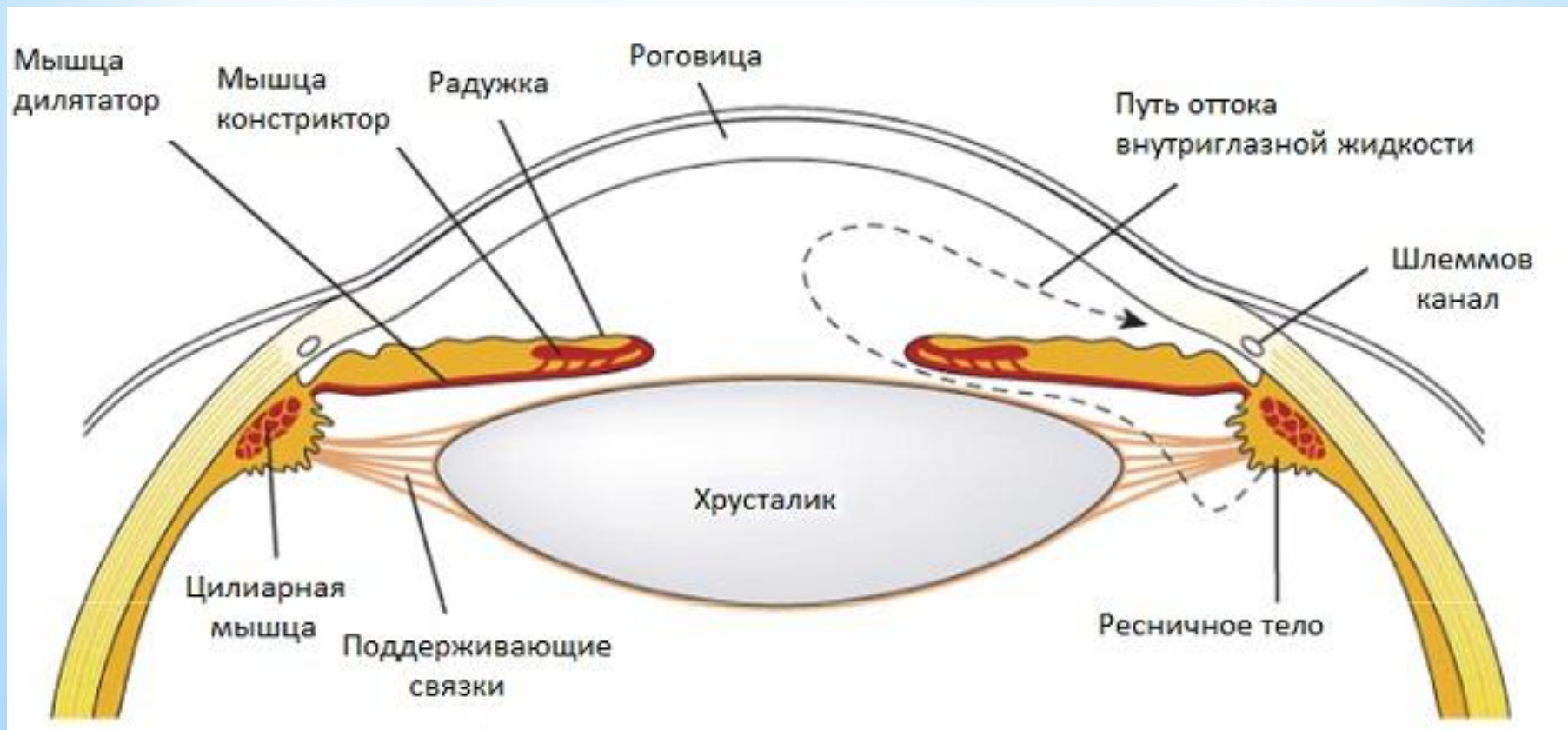
- МНН (INN, generic name) – Неостигмина метилсульфат Neostigmini methylsulfas
- Торговое (brand name) - Прозерин

## Б. Фармакологические свойства :

1. Фармакодинамика (эффекты, механизм главного и побочных действий, локализация действия).
2. Фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм, выведение).
3. Показания к применению (названия заболеваний, состояний).
4. Противопоказания.
5. Взаимодействие с другими ЛС, пищей, алкоголем.
6. Лабораторные критерии оценки эффективности и безопасности применения. Изменения со стороны лабораторных показателей под влиянием препаратов данной группы / условия отпуска из аптеки.

С. Формы выпуска и дозы: р-р д/ин. 0.05%, амп., 1 мл, N.10; табл. 15 мг, N. 20





# Источники информации

1. Лекции

2. Учебник

3. Интернет

4. Справочники:

□ «Справочник М.Д. Машковского»

□ «РЛС»

## 2. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

### 2.1. НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

2.1.2. Лекарственные вещества,  
влияющие на периферическую  
нервную систему

2.1.2.1. Средства, влияющие на  
холинергические синапсы

Холиномиметические средства



# Холиномиметические средства (парасимпатомиметики)

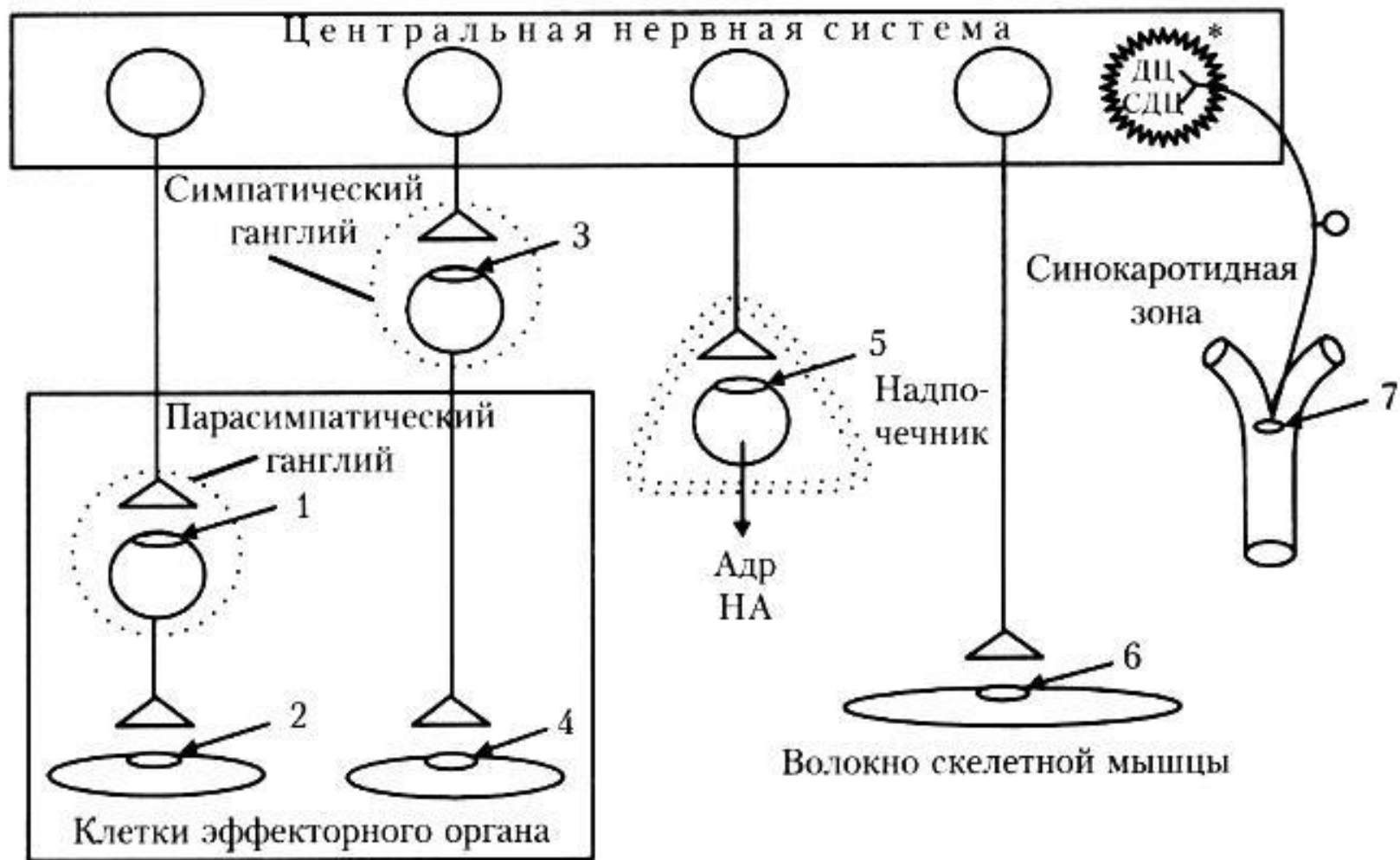


Лекция № 4  
для студентов специальности МБХ

# План лекции:

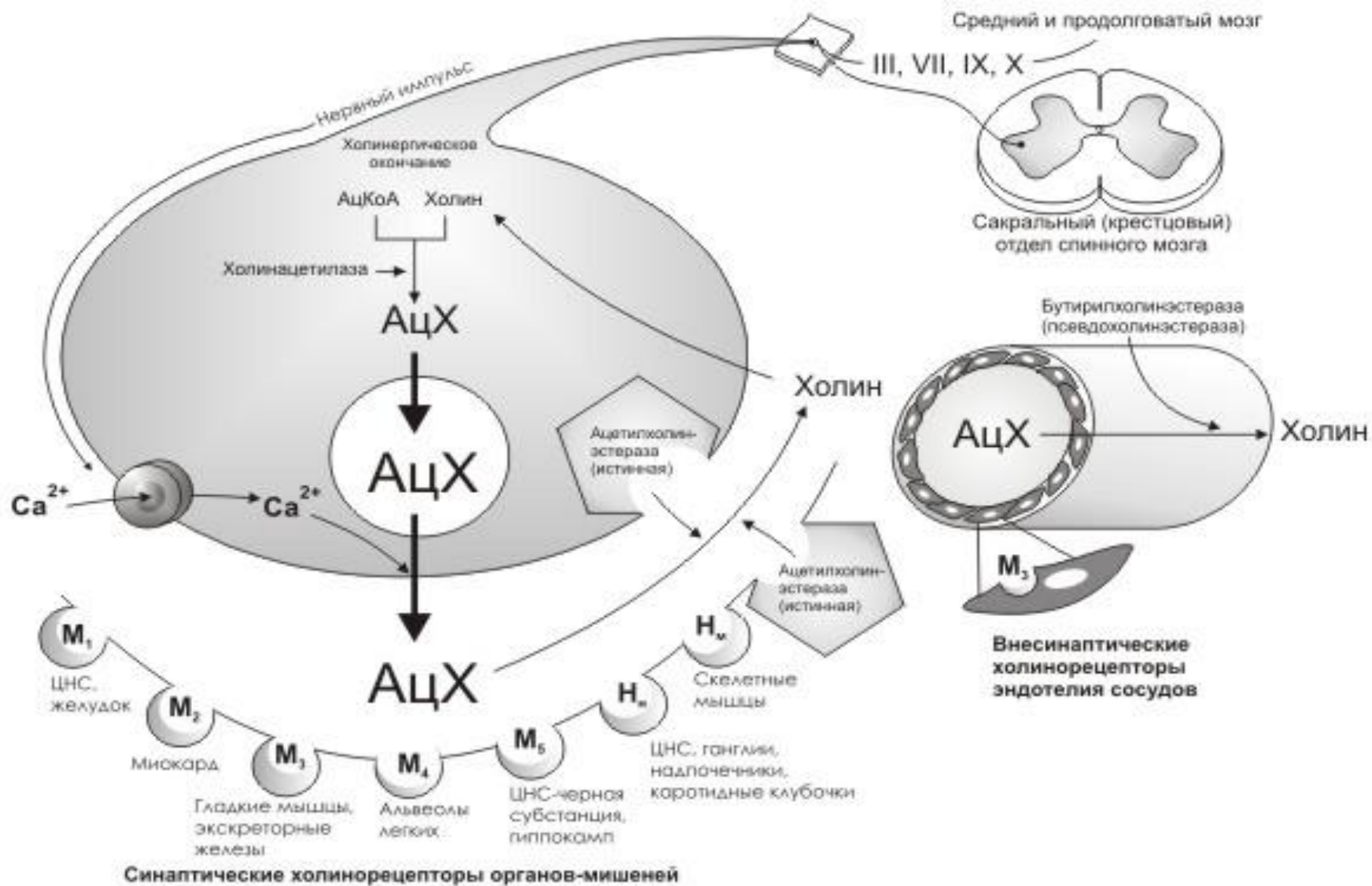
- \* Анатомо-физиологические особенности эффекторного звена вегетативной и соматической рефлекторных дуг.
- \* Локализация М- и N-холинорецепторов
- \* Холинергический синапс (в 1921 г. Отто Леви показал, что АХ образуется в организме животных и является химическим передатчиком (медиатором) возбуждения в окончаниях парасимпатических нервов).
- \* Характеристика группы: классификация, механизм действия, эффекты, применение, индивидуальные особенности препаратов.
  - М-холиномиметики
  - N - холиномиметики
  - MN -холиномиметики

# Периферическая нервная система



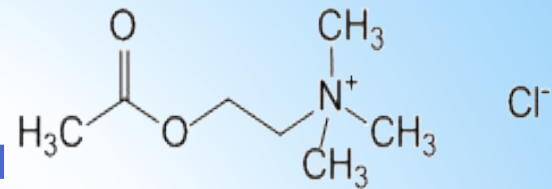
\* ДЦ – дыхательный центр.  
СДЦ – сосудодвигательный центр.

# Холинергический синапс





# Ацетилхолин-хлорид



Синтезирован как химическое соединение в 1867 г. А. Байером (Иоганн Фридрих Вильгельм Адольф фон Байер)

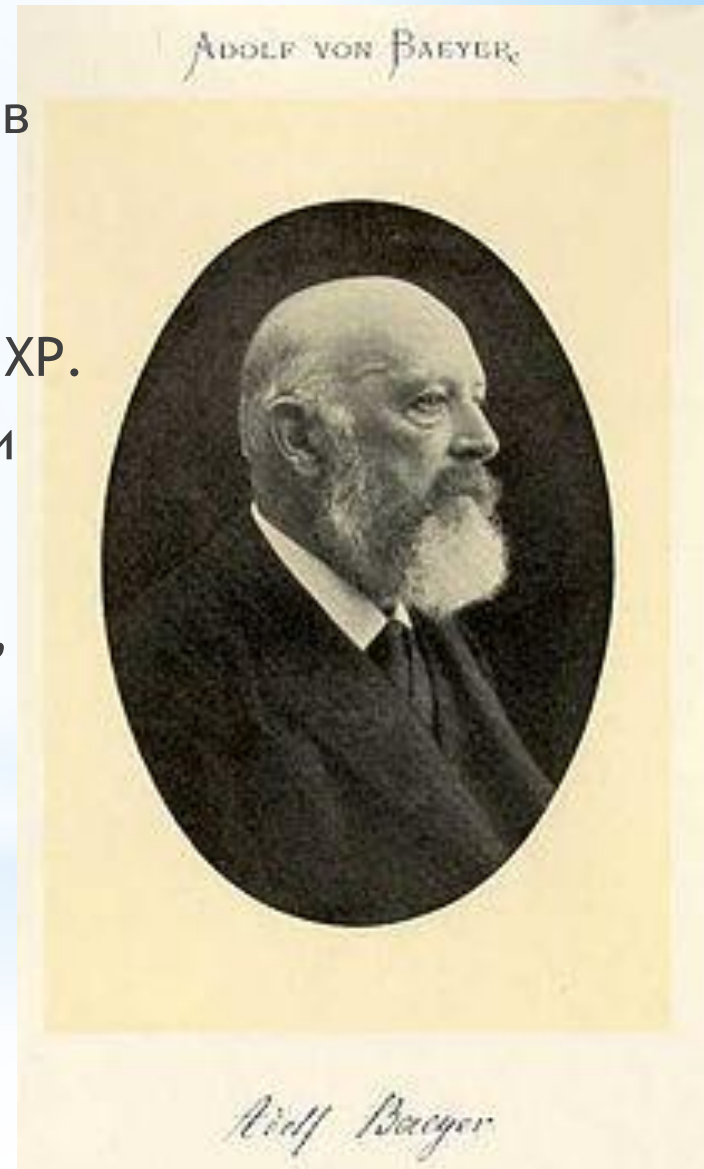
\* Оказывает **дозозависимый эффект**: от стимуляции М-ХР до стимуляции М и N-ХР.

□ 0,1-0,5 мкг/кг воздействует на **М-ХР** и вызывает эффекты возбуждения **парасимпатической системы**;

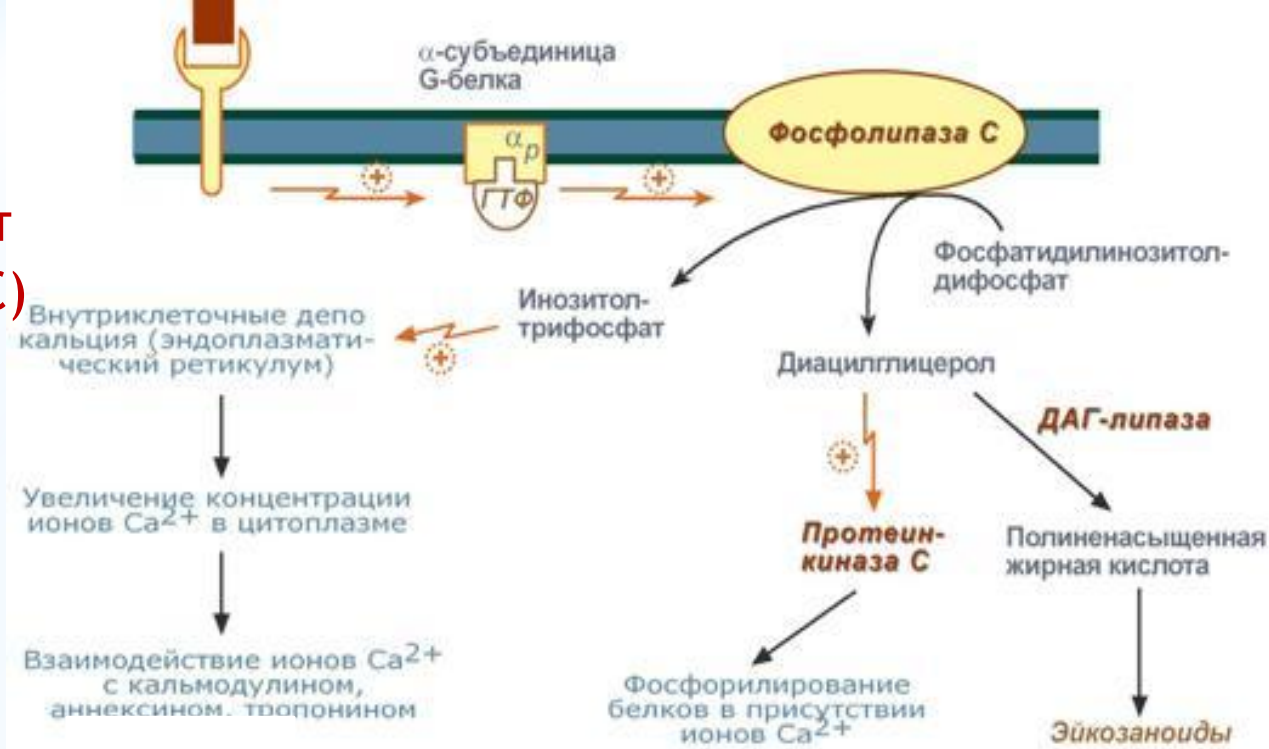
□ 2-5 мкг/кг воздействует на **М- и N-ХР**, при этом **N-холиномиметическое действие** соответствует эффектам **симпатической системы**

\* Быстро разрушается холинэстеразами

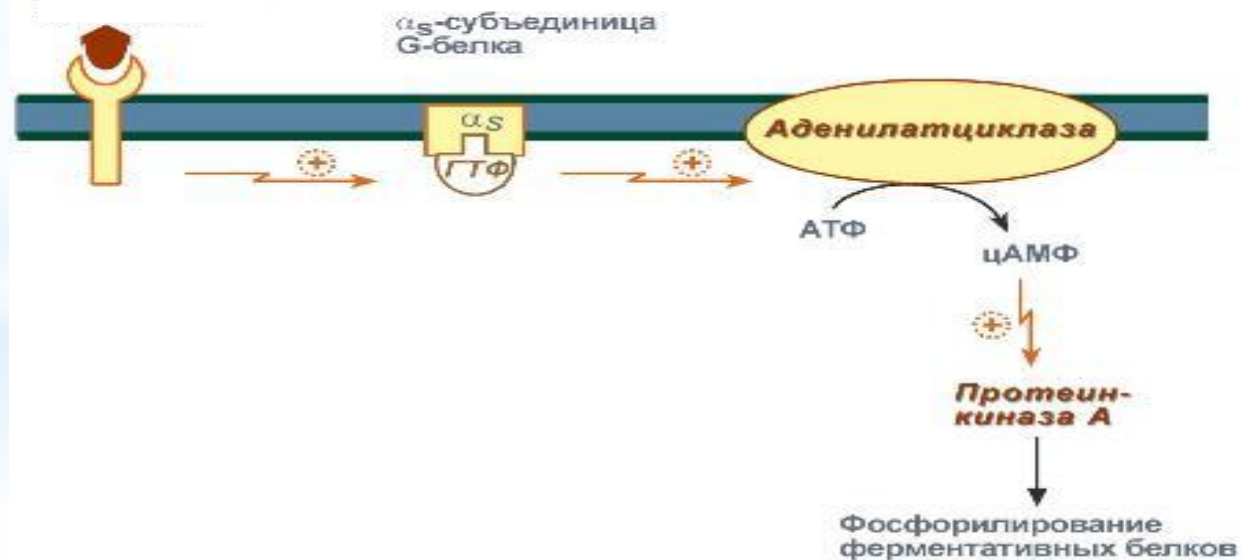
\* Используют в экспериментальной фармакологии.



- \*  $M_1, M_3, M_5$  активируют фосфолипазу C (Фл-С) → ↑ высвобождению вторичных мессенджеров - инозитол 3-фосфата (ИФ<sub>3</sub>) и ДАГ;



- \*  $M_2, M_4$  подавляют активность АЦ-азы → ↓ внутриклеточного уровня цАМФ → ↑ активация К-каналов.

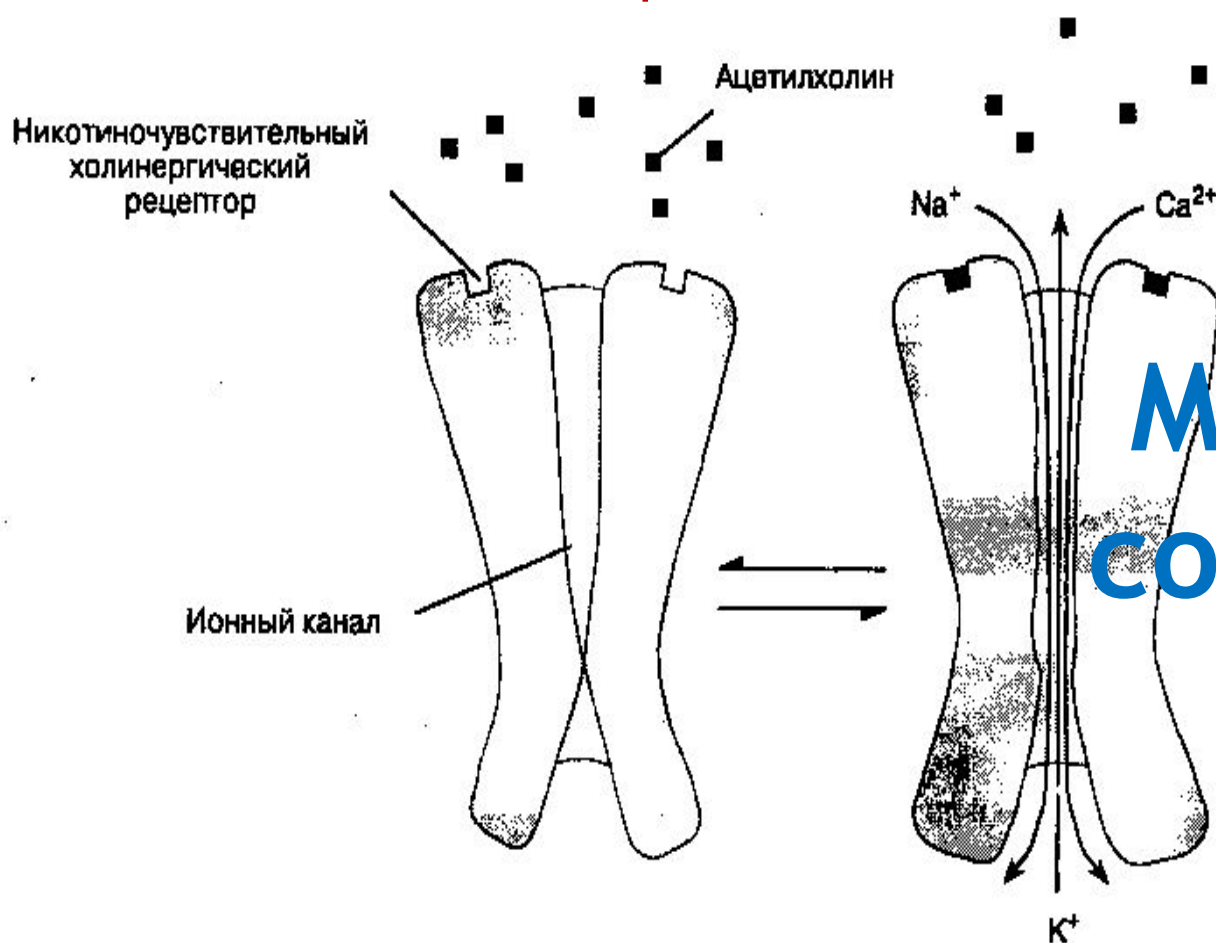


# Механизмы сопряжения

# Типы и локализация М-холинорецепторов

ХР	Локализация	Эффекты, вызываемые стимуляцией
M <sub>1</sub> M <sub>5</sub>	ЦНС: кора, чер. субстанция, гиппокамп, нейрогипофиз, продолговатый мозг	Возбуждение: ↑ когнитивных функций ↑ активность скелетных мышц (моторика)
M <sub>1</sub>	интрамуральных п/симп-их сплетений, ЭХП клетки желудка.	↑ выделение гистамина → ↑ секреции HCl париетальными клетками желудка
M <sub>2</sub>	сердце	↓ ЧСС («-» хронотропный эффект); ↓ возбудимости («-» батмотропный эффект); ↓ проводимости («-» дромотропный эффект); ↓ сократительной активности («-» инотропный эффект)
M <sub>2</sub>	пресинаптические	↓ выброс АХ
M <sub>3</sub>	гладкие мышцы экзокринные железы	↑ тонус (за исключением сфинктеров) и моторику, расслабляют сфинктеры ↑ слезотечение, потоотделение, обильное отделение жидкой, бедной белком слюны, бронхорея, секреция кислого желудочного сока
M <sub>3</sub>	внесинаптические эндотелий сосудов	↑ выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO) → расслабление гладких мышц сосудов, ↓ АД (кратковременная гипотензия),
M <sub>4</sub>	легочные альвеолы, ЦНС;	имеют малое функциональное значение

Для открытия ионных каналов необходимо связывание **АХ** с 2 $\alpha$ -субъединицами **N-ХР** → приводит к открыванию канала → В течение миллисекунд ↑ проницаемость для **Na** \  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  (через 1 канал мембраны скелетной мышцы проходит  $5 \cdot 10^7$   $Na^+$ /сек) → **ионы  $Na^+$  проникают внутрь клетки**, приводя к **деполяризации постсинаптической мембраны**.



**Механизмы  
сопряжения  
N-ХР**

# Типы и локализация N-холинорецепторов

ХР	Локализация	Эффекты, вызываемые стимуляцией
N <sub>H</sub>	ЦНС: кора, продолговатый мозг, нейрогипофиз.	<i>Когнитивные функции</i> ↑ активность скелетных мышц (моторика), ↑ АДГ
N <sub>H</sub>	Вегетативные ганглии	↑ проведение импульсов с преганглионарных волокон на постганглионарные → деполяризация и возбуждение ганглионарных нейронов;
N <sub>H</sub>	Мозговой слой надпочечников.	↑ секреция адреналина и норадреналина
N <sub>H</sub>	Каротидные клубочки	рефлекторное возбуждение ДЦ и СДЦ
N <sub>H</sub>	пресинаптические	↑ высвобождение АХ
N <sub>M</sub>	<b>Скелетные мышцы</b>	<b>↑ сокращение</b>

# Холиномиметики:

классификация

## Прямого д-я

### М-хм:

пилокарпин (нормоглаукон)  
*ацеклидин*<sup>ПКУ</sup>

### N-хм:

цитизин (*цититон*, табекс)  
никотин<sup>ОТС</sup> (никоретте, никвитин).  
*анабазин* (*гамибазин*), *лобелин* (*лобесил*),

**M,N-хм:** Карбахол<sup>ПКУ</sup> (карбахолин)

## Непрямого д-я

**АХЭ (↓энзиматический гидролиз) обратимого действия**

### АХЭ четвертичные ЛС:

Неостигмина метилсульфат (прозерин)  
Пиридостигмина бромид (калимин)  
Дистигмина бромид (убретид)  
*Эдрофоний* (*тензилон*)  
*Амбенония хлорид* (*оксазил*)

### АХЭ третичные ЛС:

*Ривастигмин* (*экселон*).  
*Донепезил* (*арисепт*, *алпезил*).  
*Аминостигмин*  
Ипидакрин (*аксамон*, *нейромидин*).  
Галантамин (*реминил*, *нивалин*)  
*Физостигмин* (*антихолинум*, *эзерин*)

**АХЭ необратимого действия**

*Фосфолина йодид* (*экотиопат*)

*Этилнитрофенилэтилфосфонат* (*армин*)

*Холина альфосцерат* (*глиатилин*, *церебро*, *глеацер*, *церетон*)  
*аминопиридин* (*пимадин*)



# Средства, стимулирующие M-холинорецепторы (M-холиномиметики)

**Пилокарпин** - алкалоид, выделенный в 1875 году из растения *пилокарпус*.

**Ацеклидин** (соединение третичного азота).

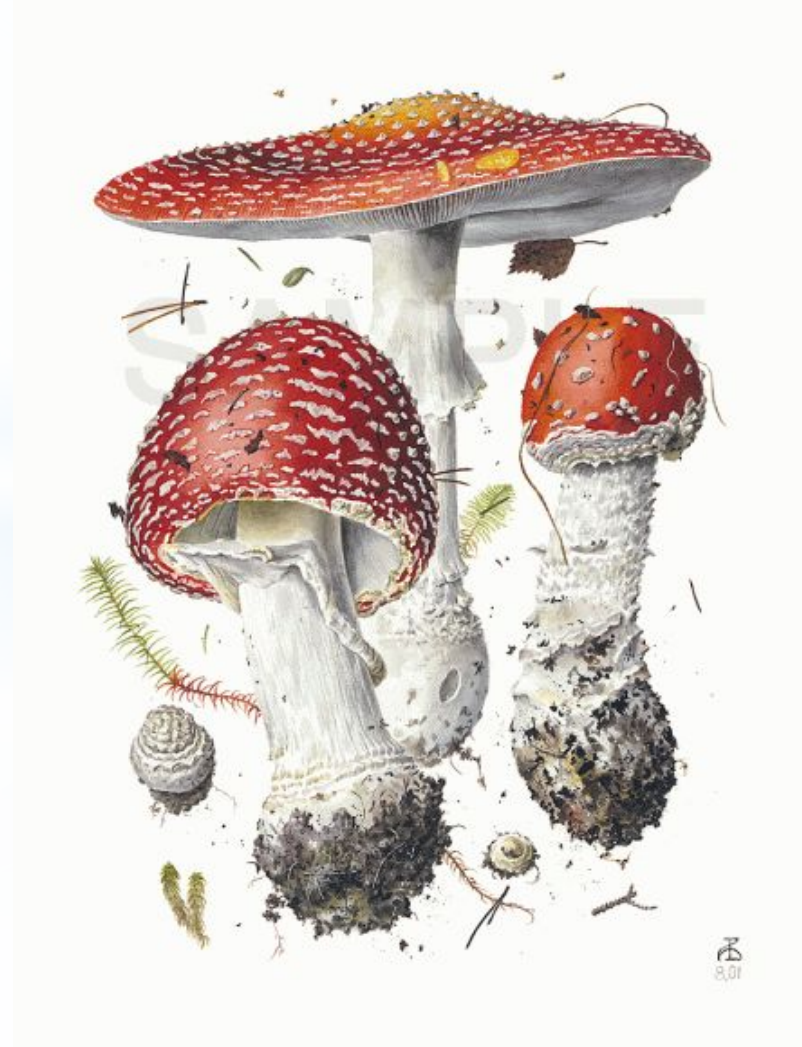
***Amanita muscaria* (мухомор)**

содержит **мускарин** (*не проникает в ЦНС*) и

третичные амины:

**иботеновую кислоту** и

**мусцимол**, которые действуют на ЦНС





# ОТРАВЛЕНИЯ МУХОМОРОМ и др. М-х/м

## Признаки отравления :

- \* Резкое потоотделение, слюнотечение,
- \* тошнота, рвота, болезненное усиление перистальтики, диарея,
- \* выраженная брадикардия, бронхоспазм → одышка, цианоз,
- \* сужение зрачков и спазм аккомодации
- \* бред, галлюцинации, паническая реакция, беспричинный смех, неадекватная реакция на окружающее,
- \* судороги, потеря сознания.

## Неотложная помощь при отравлении мухомором:

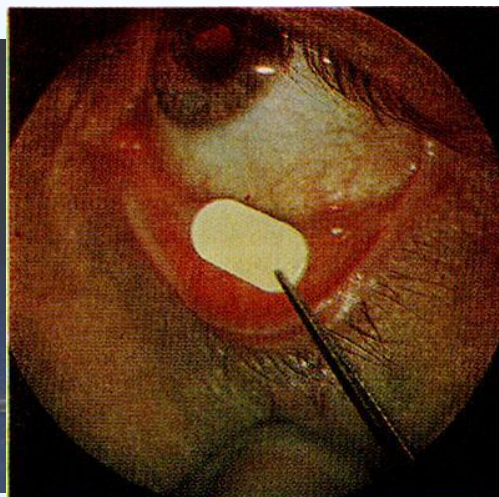
- \* Промывание желудка до чистой воды
- \* Назначение солевых слабительных (25 - 30 г магния или натрия сульфата в 2 - 3 стаканах воды) и активированный уголь 1г/кг.
- \* Конкурентный антагонист - в/в (п/к) введение 0,1 % р-ра **атропина сульфата - по 2 мл каждые 10 мин** (до появления сухости во рту и расширения зрачков)
- \* Психомоторное возбуждение устраняется назначением → 2,5% раствора аминазина (1 - 2 мл в 20 мл 40% раствора глюкозы внутривенно), оксигенотерапия.

## \* Формы выпуска:

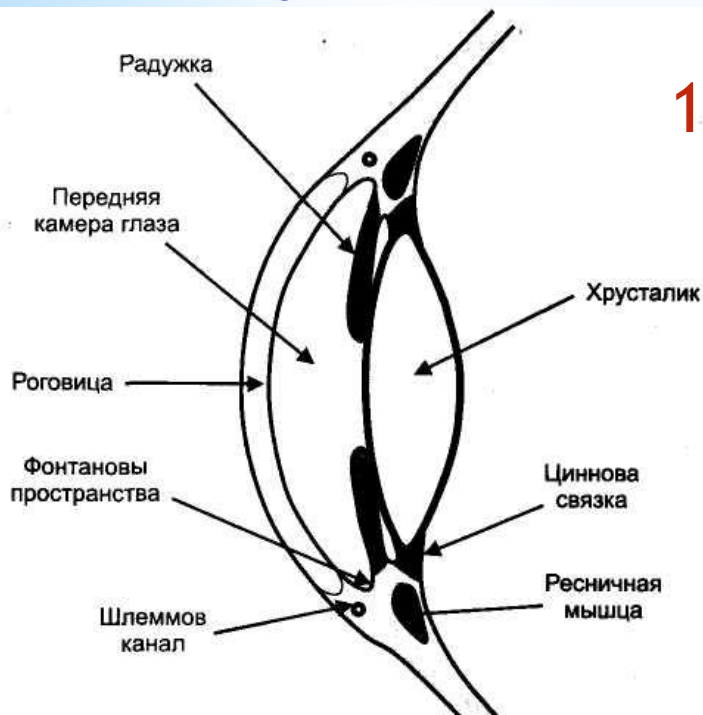
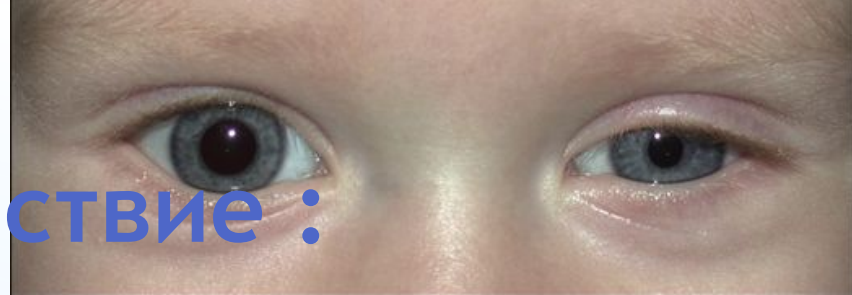


## Pilocarpinum

- \* 1% р-р (гл. кап.)  
во фл. по 5 и 10 мл и  
тюбик-кап. по 1,5 мл;
- \* 1% р-р с метилцеллюлозой  
(Pilocarpinum cum  
Methylcelluloso) во фл. по  
5 и 10 мл;
- \* 1% и 2% гл. мазь по 10 г  
(изготовлена в аптеке);
- \* пленки глазные с  
содержанием пилокарпина  
гидрохлорида 0,0027 г в  
упаковке по 30 штук.



# М-ХМ. Местное действие :

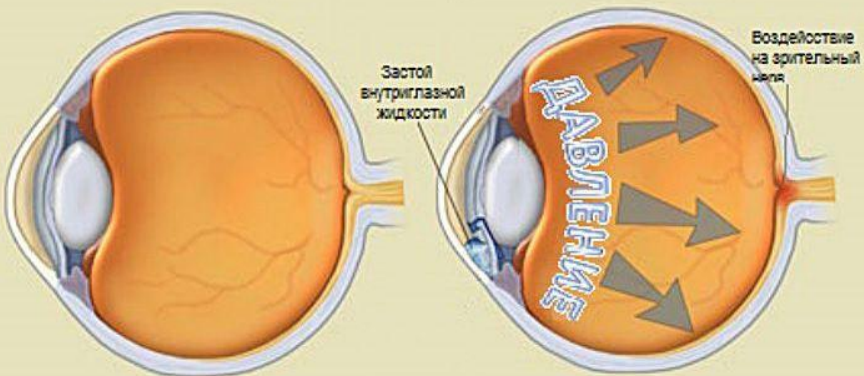


1. Вызывают сокращение **циркулярной мышцы**

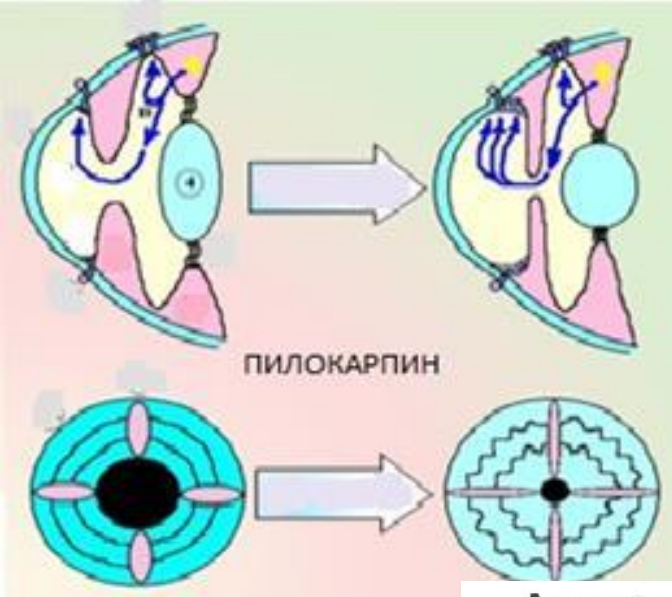
- \* **сужение зрачка** (миоз - от греческого - myosis - закрывание);
- \* ↑ угол передней камеры глаза (оттягивается корень радужки), ↑ проницаемость трабекулярной зоны → улучшает отток водянистой влаги из глаза и ↓ **внутриглазное давление**.

Здоровый глаз

Глаз с глаукомой

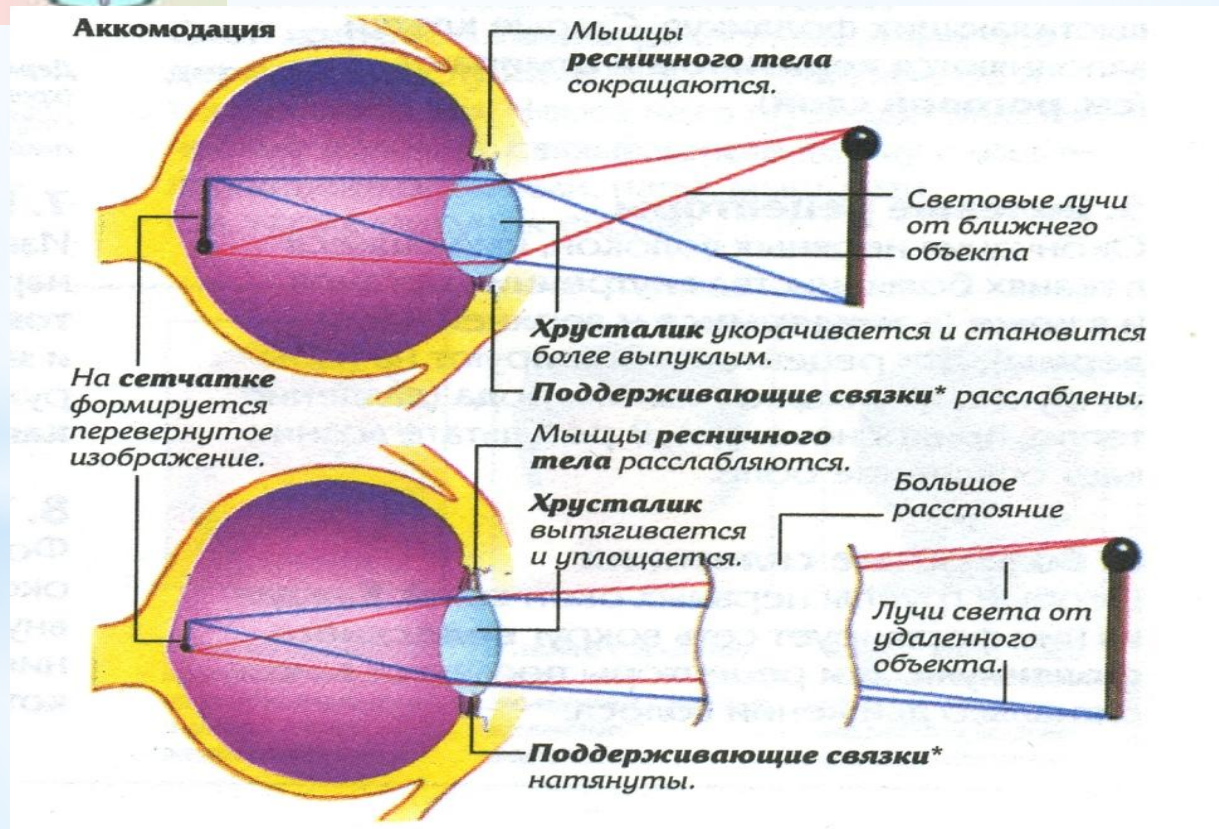


Миоз начинает проявляться приблизительно через 10-30 мин, снижение ВГД - спустя 1 час. Продолжительность миотического эффекта 4-8 часов, гипотензивного - 4-12 часов.



2. вызывают сокращение ресничной (цилиарной) мышц (спазм аккомодации)

→ расслабляет циннову связку и ↑ кривизну хрусталика → хрусталик становится более выпуклым, а глаз устанавливается на ближнюю точку видения (вдаль видит плохо — искусственная близорукость).



## ПОКАЗАНИЯ:

- \* **КУПИРОВАНИЕ ГЛАУКОМАТОЗНОГО КРИЗА.** Инстилляція в конъюнктивальный мешок 1% раствора: **в 1-й час - каждые 15 минут, во 2-й час - 2 раза, затем - 1 раз через 4 часа.** → снижение внутриглазного давления на 25-26%. Начало эффекта - через 30-40 мин, достигает максимума через 1.5-2 ч и продолжается в течение 4-14 ч.
- \* **КУРСОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ.** Вводят по 1–2 капли 1 % раствора 3-4 **раза в день**, Системы с длительным высвобождением пилокарпина обеспечивают контроль внутриглазного давления в течение 1 сут,
- \* **Устранение мидриатического действия** атропина, гоматропина, скополамина и др.

## НЭ:

- задние синехии (сращения радужки с хрусталиком),
- возможно фиброзное перерождение внутриглазных мышц,
- необратимый миоз,
- повышается проницаемость капилляров (отек, кровоизлияние),
- нарушается темновая адаптация из-за смещения стекловидного тела (затруднена работа при плохом освещении)

# Ацеклидин (Aceclidinum)

## Показания:

- \* послеоперационная атония ЖКТ и детрузора мочевого пузыря, пониженный тонус матки и кровотечения в послеродовом периоде;
- \* в офтальмологии - для понижения внутриглазного давления при глаукоме.

**Побочные действия:** слюнотечение, потливость, понос.

**Противопоказания:** стенокардия, атеросклероз, бронхиальная астма, эпилепсия, гиперкинезы, беременность, желудочные кровотечения.

**Форма выпуска:** ампулы по 1 мл 0,2 % раствора N. 10,

## Способ применения:

вводят п/к 1-2 мл 0,2 % раствора, повторяют 2 - 3 раза с промежутками 20 - 30 мин. ВРД - 0,004, ВСД - 0,012.

В офтальмологии применяют 3-5 % глазную мазь.

# N-холиномиметики (ГАНГЛИОСТИМУЛЯТОРЫ)

Типичным представителем, возбуждающим как периферические так и ЦНС N-ХР, является никотин.

Действие никотина двухфазно - возбуждение (I фаза) N-ХР сменяется угнетением (блокадой) N-ХР (II фаза):

- малые дозы возбуждают,
- большие угнетают N-ХР.

## НИКОТИН

«Никоретте» , «Никотинел ТТС»(содержат никотин).



XVI в.).  
Химическая формула описана в 1843 г.  
Впервые синтезирован в 1893 г.

# Никотин

## Симптомы острого отравления никотином

- \* слюнотечение, тошнота, рвота,
- \* побледнение кожных покровов,
- \* учащение пульса, ↑ АД
- \* общая слабость, головокружение, головная боль, шум в голове и ушах.
- \* нарушается сознание, возможны судороги.
- \* **Вслед за возбуждением наступает состояние резкой заторможенности, сопровождающееся**
  - расширением зрачков,
  - падением пульса,
  - прекращением сердечной



## Неотложная помощь при отравлении

При нарушении дыхания – длительное ИВЛ;

при остановке сердца - введение адреналина (0,5-1 мл 0,1% раствора).

При возбуждении - успокаивающие средства.

При судорогах – в/в диазепам (2-4 мл 0,5 % раствора)



# Хроническое отравление

- \* атрофические изменения слизистых верхних дыхательных путей и десен, изъязвления,
- \* повышенная потливость, дрожание,

## Пищеварительная система

- \* слюнотечение, желудочная гиперсекреция и другие вегетативные расстройства.

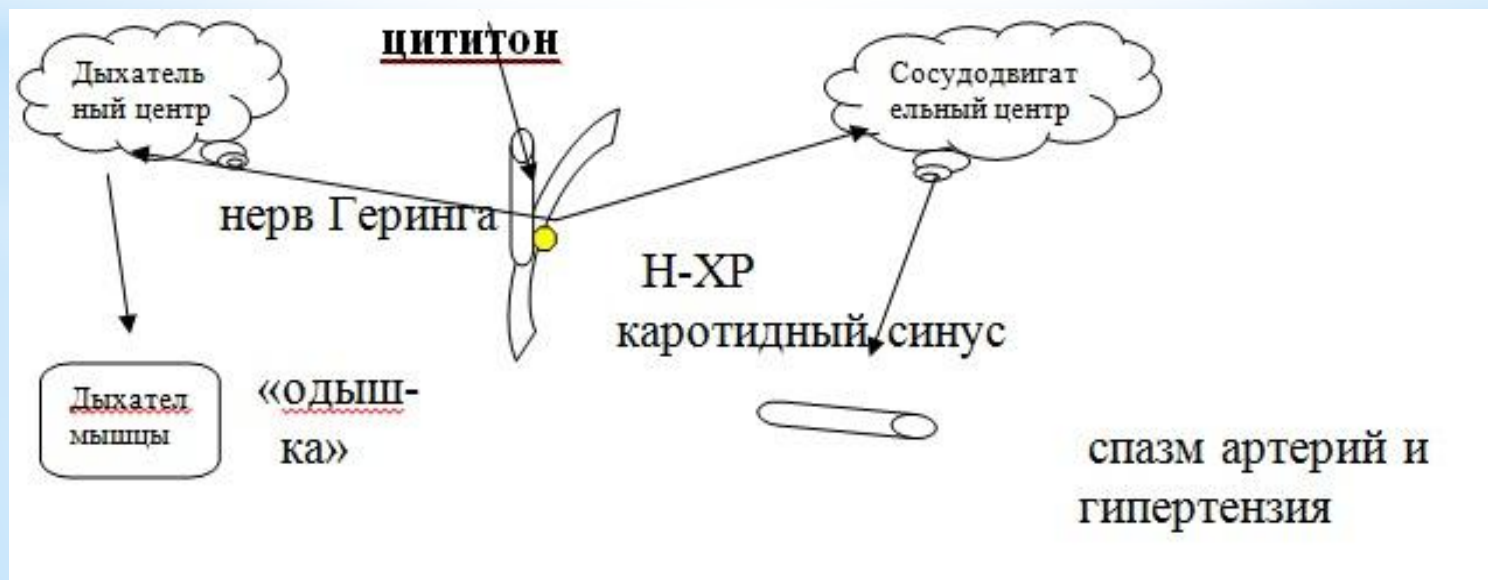
## Сердечно-сосудистая система

- \* Сужение сосудов кожи, внутренних органов, ↑ АД.
- \* ↑ адгезивной способности тромбоцитов.
- \* ↑ работы сердца и потребности миокарда в кислороде. Возможны аритмии.
- \* приступы мигрени,
- \* коронароспазм (так называемая «табачная грудная жаба»)

# N-холиномиметики (ГАНГЛИОСТИМУЛЯТОРЫ)

возбуждают N-ХР синокаротидного клубочка →  
регулируют функционирование Na/K-насоса.

возбуждая N-ХР на окончаниях каротидного нерва, создает поток импульсов для рефлекторной стимуляции ДЦ (по нерву Геринга) → ↑ частота и глубина дыхательных движений и СДЦ.



# Н-холиномиметики

В 1921 году было обнаружено стимулирующее влияние на дыхание алкалоида лобелина и этот препарат нашел применение в качестве «дыхательного analeптики».

## Показания:

- ослабление или **рефлекторная остановка** дыхания (отравление угарным газом), асфиксия новорожденных.
- шок, коллапс (**Лобелин**, возбуждая центр вагуса в продолговатом мозге → ↓ЧСС и АД. Позже ↑АД из-за стимуляции н-холинорецепторов хромаффинной ткани надпочечников (↑ выброса адреналина) и симпатических ганглиев (↑ симпатической импульсации к сердцу и сосудам).

**Цитизин** обладает только прессорным влиянием

- для **отвыкания от курения** - ослабить выраженность абстинентного синдрома при отказе от курения

## Побочные действия:

- возбуждение рвотного центра (тошнота, рвота),
- замедление сердечного ритма, остановка сердца,
- угнетение дыхания,
- судороги.

## Противопоказания:

- тяжелые поражения ССС
- остановка дыхания **при истощении дыхательного центра**



- \* Таблетки, п/о по 1,5 мг, уп. 50 шт
- \* Пластырь-ТДТС (125 мг/30 см<sup>2</sup>). Дозу подбирают индивидуально, разрезая ТДТС на соответствующие части, длительность разовой аппликации 2-3 дня.
- \* Пленки — наклеивают на десну или слизистую оболочку защечной области 4-8 раз в сутки в первые 3-5 дней

\* Cytisinum



# М-, N-холиномиметики, в т.ч. антихолинэстеразные средства

Ацетилхолин  
Карбахол<sup>ПКУ</sup> (Карбахолин)

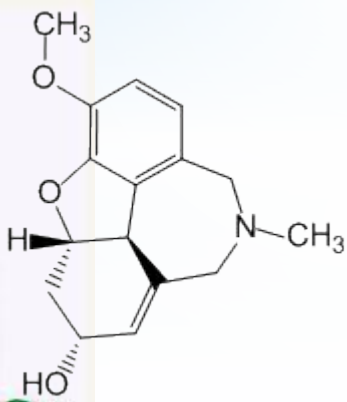
капли глазные 3%; флакон (флакончик) 10 мл;

**для лечения глаукомы**

**Внутрь и в инъекциях препарат никогда не  
используется в результате значительной токсичности  
!**



# АХЭ средства



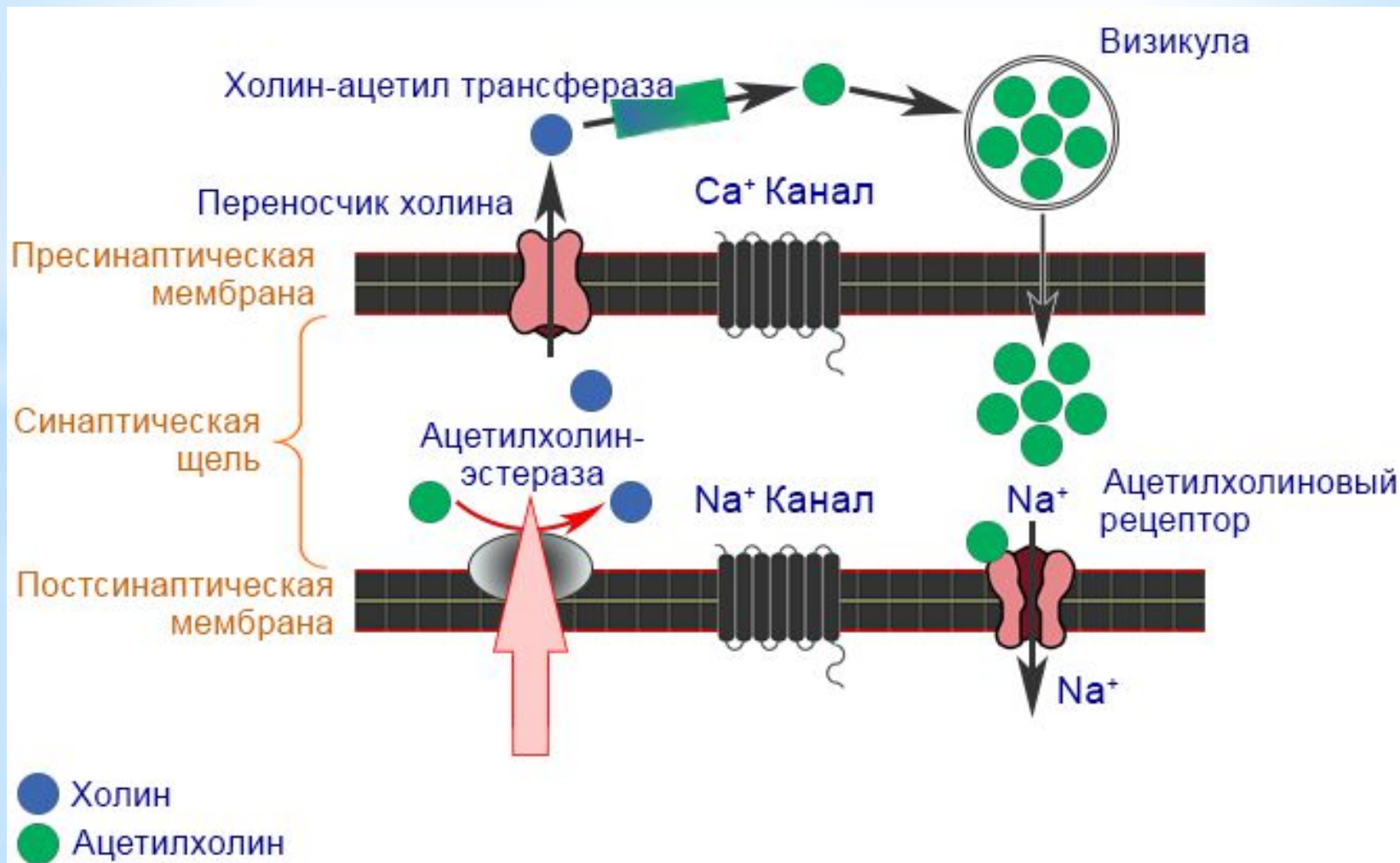
Life102  
RU ТОЧКА



[www.Apotheek.Msk.Ru](http://www.Apotheek.Msk.Ru)

# АХЭ средства

(1922) Леви и Навратил показали, что физостигмин инактивирует фермент (ацетилхолинэстеразу),



# Эффекты воздействия АХЭ средств на органы, имеющие

## М-холинорецепторы

Периферические эффекты:

- \* миоЗ
- \* ↑ тонус и двигательную активность (перистальтику) ЖКТ,
- \* ↑ тонус бронхов (вызывает бронхоспазм), а также тонус и сократительную активность мочеточников.
- \* ↑ секреторную активность желез внешней секреции (слюнных, бронхиальных, кишечника, потовых)
- \* ↓ ЧСС и обладают тенденцией к ↓ АД

Центральные :

- \* Улучшение когнитивных функций – при болезни Альцгеймера и других старческих деменциях важную роль играет нарушение («дефицит») холинергической иннервации в ЦНС

## Nm-холинорецепторы

- \* Улучшают нервно-мышечную передачу: остаточные явления после полиомиелита, параличей, невритов, травм



- \* Глаукома (повышенное внутриглазное давление).
- \* Атония гладких мышц кишечника, паралитическая кишечная непроходимость.
- \* атония мочевого пузыря и мочеточников, нейрогенные расстройства мочеиспускания, связанные с функциональной недостаточностью сфинктера мочевого пузыря.
- \* Для устранения действия *антидеполяризующих* миорелаксантов.
- \* Миастения - слабость скелетной мускулатуры.
- \* Последствия полиомиелита (вирусное инф. заболевание детей, сопровождается параличами и парезами), энцефалита (воспаление головного мозга),
- \* Параличи и парезы после инсульта, травм мозга. ДЦП. Заболевания НС:
- \* ЦНС: болезнь Альцгеймера («старческое слабоумие»), деменция при болезни Паркинсона.
  - Замедляют прогрессирование болезни Альцгеймера,
  - уменьшает выраженность ↓ когнитивных симптомов,
  - корректируют поведенческие нарушения: апатия, галлюцинации и неосмысленные повторяющиеся движения.

**Показания к применению  
обратимых блокаторов АХЭ**

# Интоксикация пестицидами, которые применяются в сельском хозяйстве



карбофос, хлорофос,  
метафос, тиофос

## Отравляющие вещества:

Зарин, Зоман,  
Табун, Фосфорилтиохолины

Патогенез - необратимое  
ингибирование АХЭ → ↑↑АХ с  
перевозбуждением М и N-хр ЦНС и  
периферических синапсов.

# Симптомы отравления АХЭ веществами

## Мускариновые эффекты

- 1) спазм зрачка (миоз);
- 2) сильнейший спазм ЖКТ (тенезмы, боли в животе, диарея, рвота, тошнота);
- 3) тяжелый спазм бронхов, удушье;
- 4) гиперсекреция всех желез (слюноотечение, отек легких - «булькание», хрипы, чувство стеснения за грудиной, одышка);
- 5) обильным потоотделением → кожа мокрая, холодная, липкая.
- 6) Со стороны сердца может отмечаться как тахикардия, так и (чаще) брадикардия.

## Никотиновые эффекты

- \* гиперкинезы, подергивания мышечных волокон, сокращения отдельных групп мышц → развитие клонических и тонических судорог,
- \* общая слабость
- \* психические нарушения

**Смерть наступает в результате недостаточности дыхания, бронхоспазма и отека легких**

# Лечение отравлений ФОС

- \* удалить ФОС с кожных покровов и слизистых → смыть 3-5% раствором **НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА** или просто водой с мылом.
- \* При попадании веществ внутрь, необходимо **промывание желудка**
- \* Если ФОС попало в кровь → ↑ **выведение с мочой** (форсированный диурез) + **ГЕМОСОРБЦИЯ** (искусственная почка)

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ:

- \* перевозбуждение М-холинорецепторов → использование высоких доз **М-холиноблокаторов (атропина): вводят в/в повторно, по 2-4 мл 0,1 % раствора, с интервалом 5-10 мин.** Критериями достаточности дозы атропина сульфата является появление тахикардии, расширения зрачков, сухости во рту
  - \* **Специфические противоядия - реактиваторы ацетилхолинэстеразы: производные оксима (диэтиксим, тримедоксима бромид (дипироксим)).**
    - взаимодействуют с остатками ФОС, связанными с АХЭ, высвобождая фермент → **стойкое ↑ активности холинэстеразы крови.**
    - действие развивается недостаточно быстро → применение реактиваторов АХЭ совместно с М-холиноблокаторами.
- Показателями эффективности лечения являются
- отчетливое улучшение биоэлектрической активности мозга (появление нормального альфа-ритма),
  - прекращение миофибрилляций