

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:

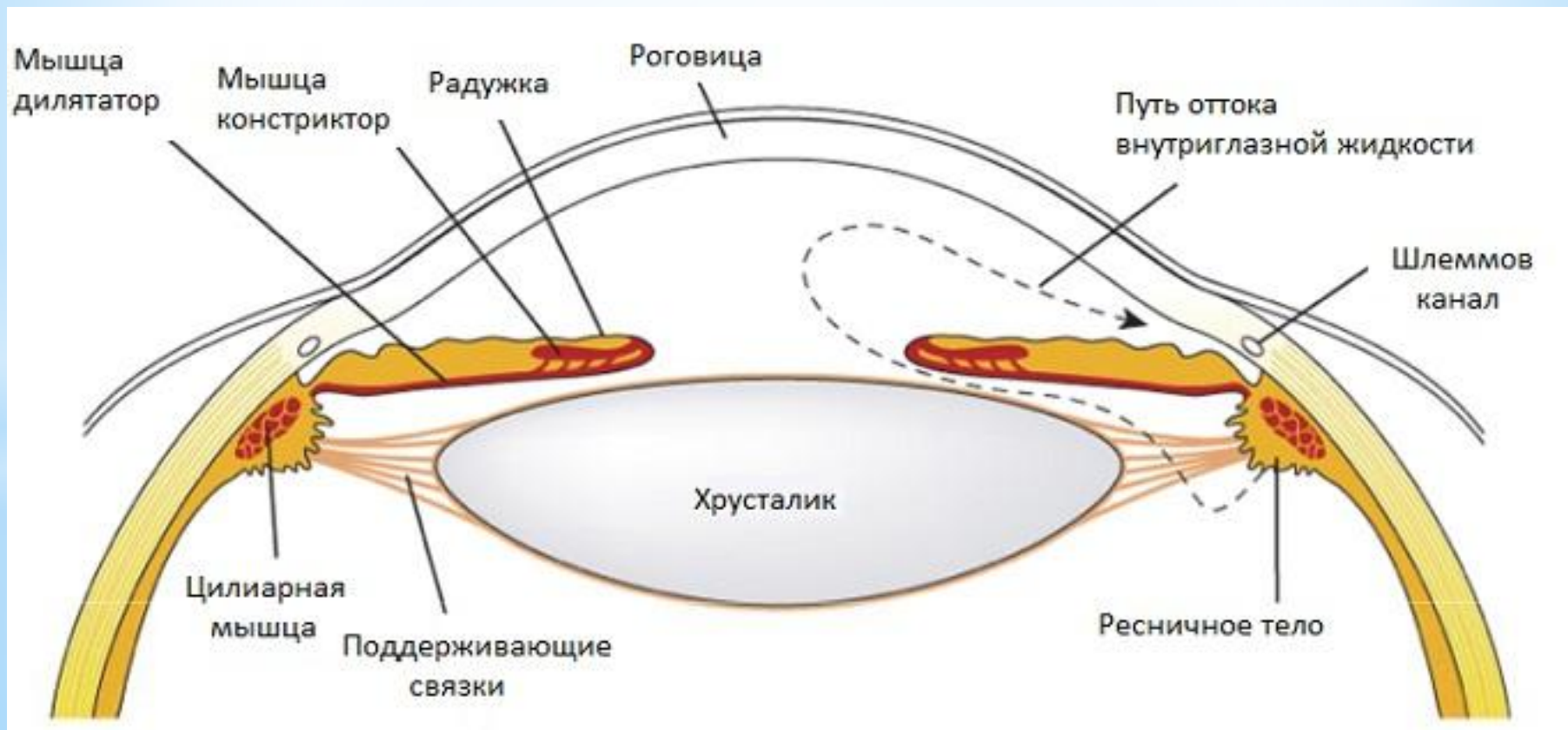
- МНН (INN, generic name) – Неостигмина метилсульфат Neostigmini methylsulfas
- Торговое (brand name) - Прозерин

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»

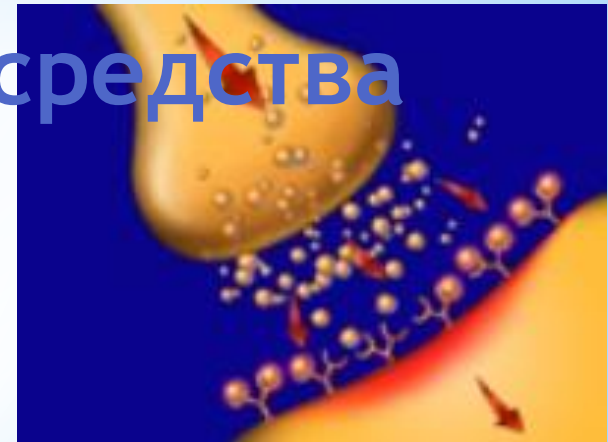
2. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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)

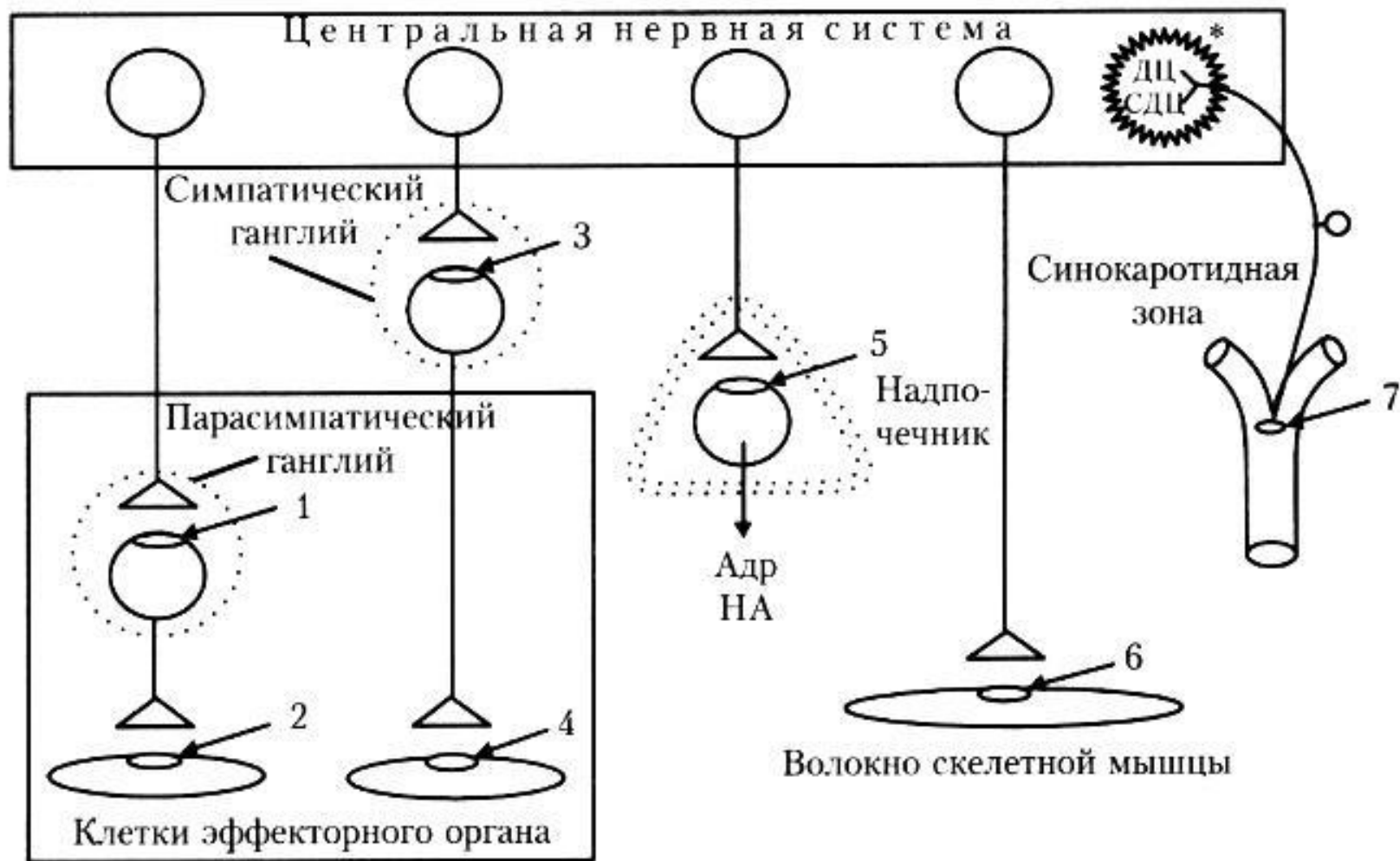


Лекция № 4
для студентов специальности МБХ

План лекции:

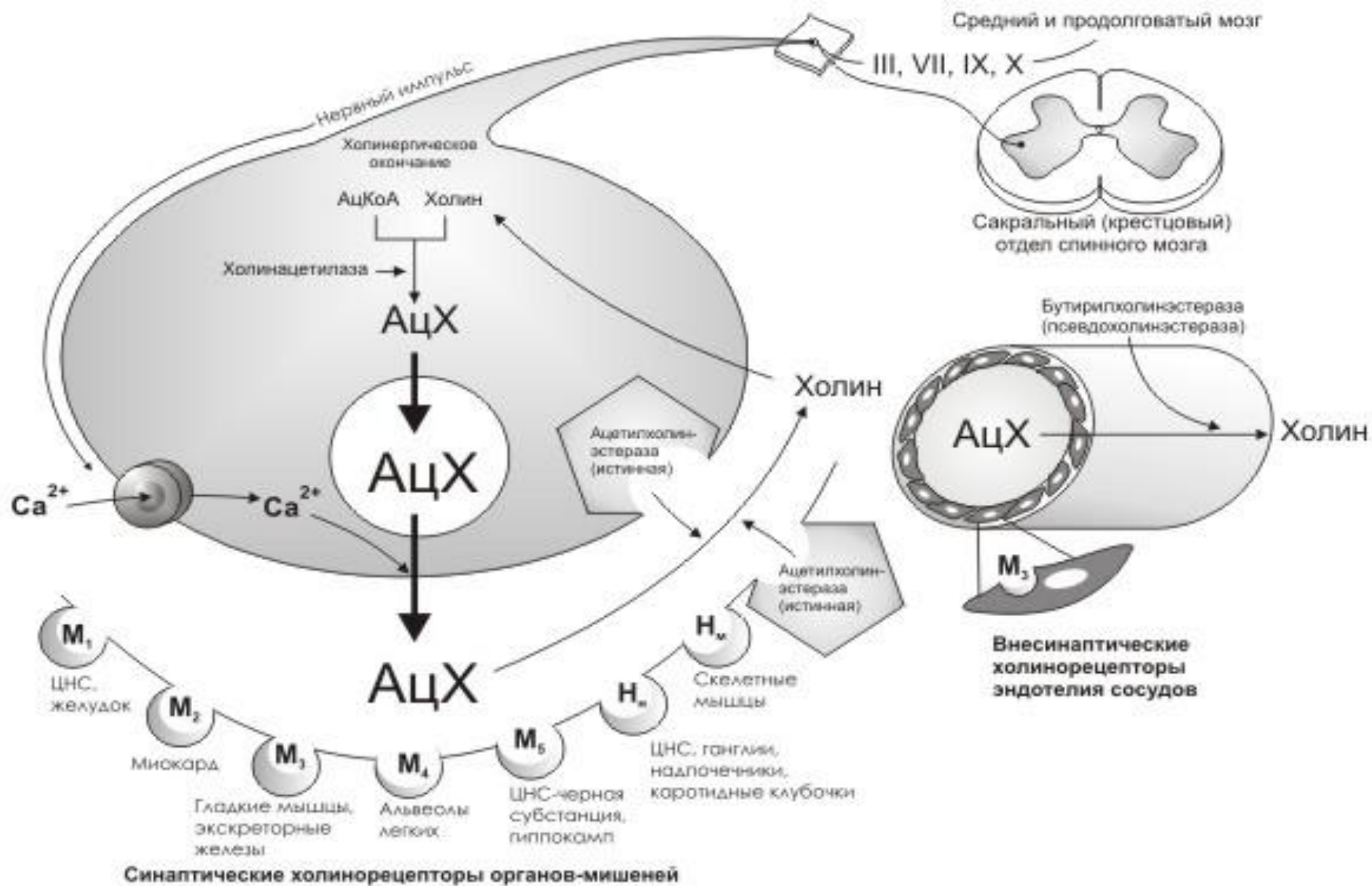
- * Анатомо-физиологические особенности эффекторного звена вегетативной и соматической рефлекторных дуг.
- * Локализация М- и N-холинорецепторов
- * Холинергический синапс (в 1921 г. Отто Леви показал, что АХ образуется в организме животных и является химическим передатчиком (медиатором) возбуждения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

Периферическая нервная система

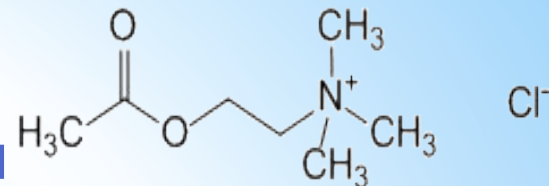


* ДЦ – дыхательный центр.
СДЦ – сосудодвигательный центр.

Холинергический синапс



Ацетилхолин-хлорид



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

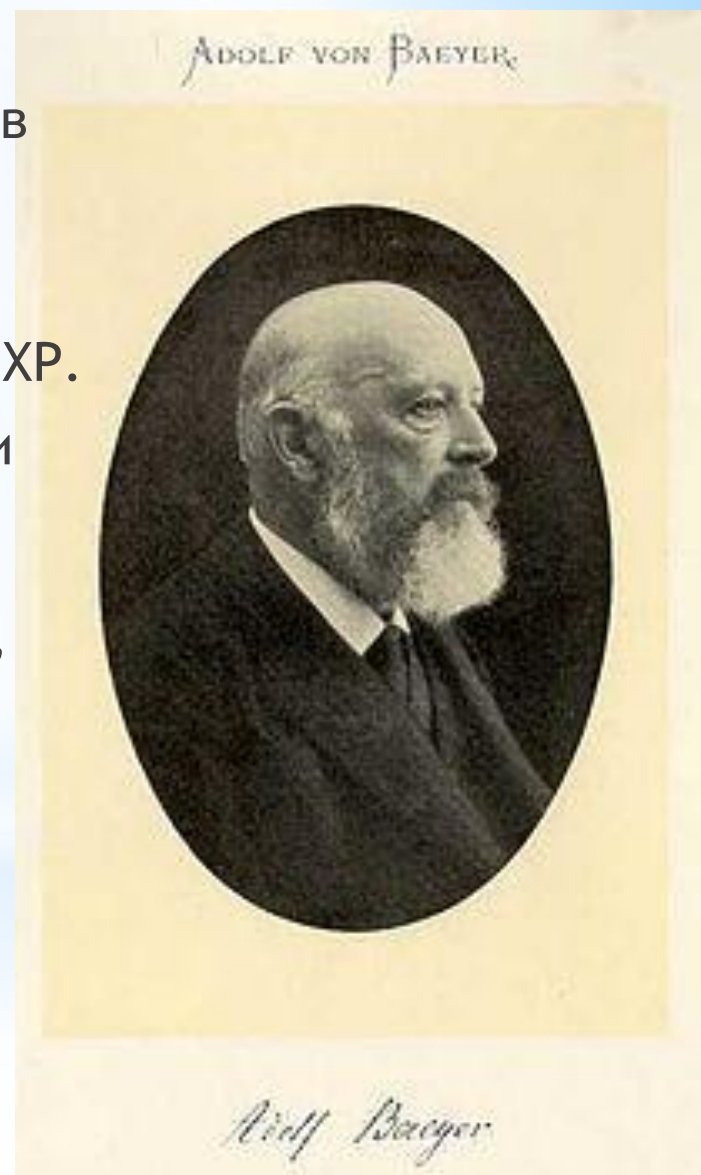
* Оказывает **дозозависимый эффект**: от стимуляции М-ХР до стимуляции М и N-ХР.

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

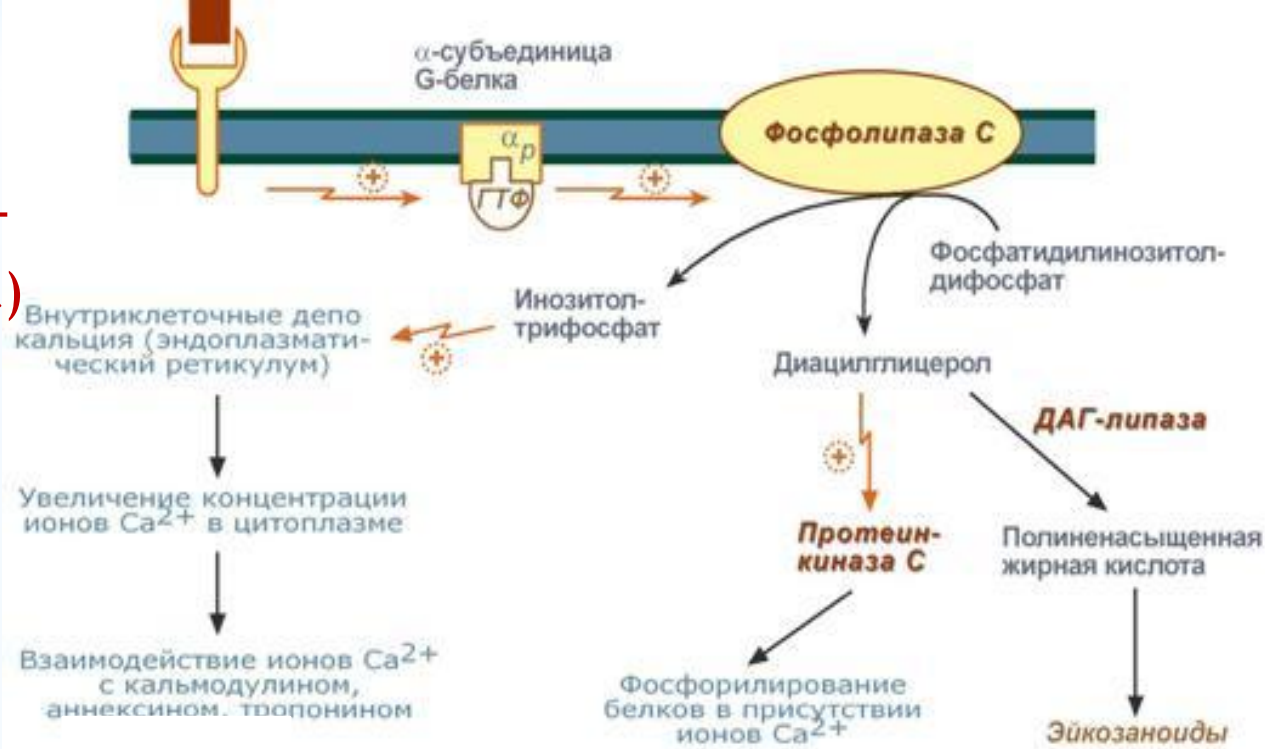
□ 2-5 мкг/кг воздействует на **М- и N-ХР**, при этом **N-холиномиметическое действие** соответствует эффектам **симпатической системы**

* Быстро разрушается холинэстеразами

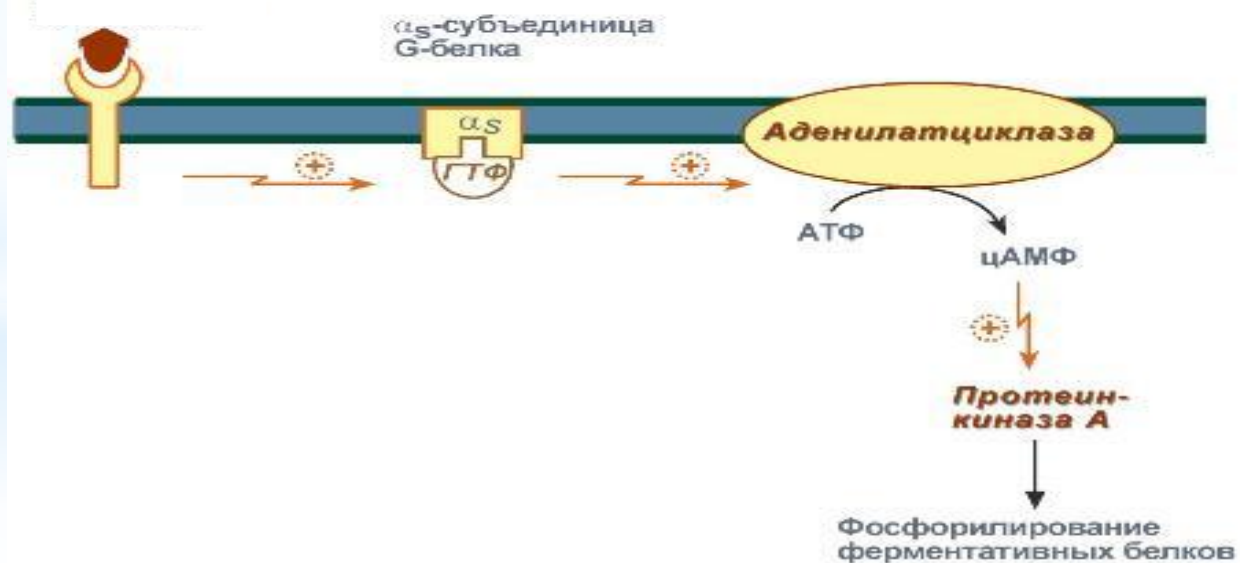
* Используют в экспериментальной фармакологии.



- * M_1, M_3, M_5 активируют фосфолипазу C (Фл-С) → ↑ высвобождению вторичных мессенджеров - инозитол 3-фосфата (ИФ₃) и ДАГ;



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

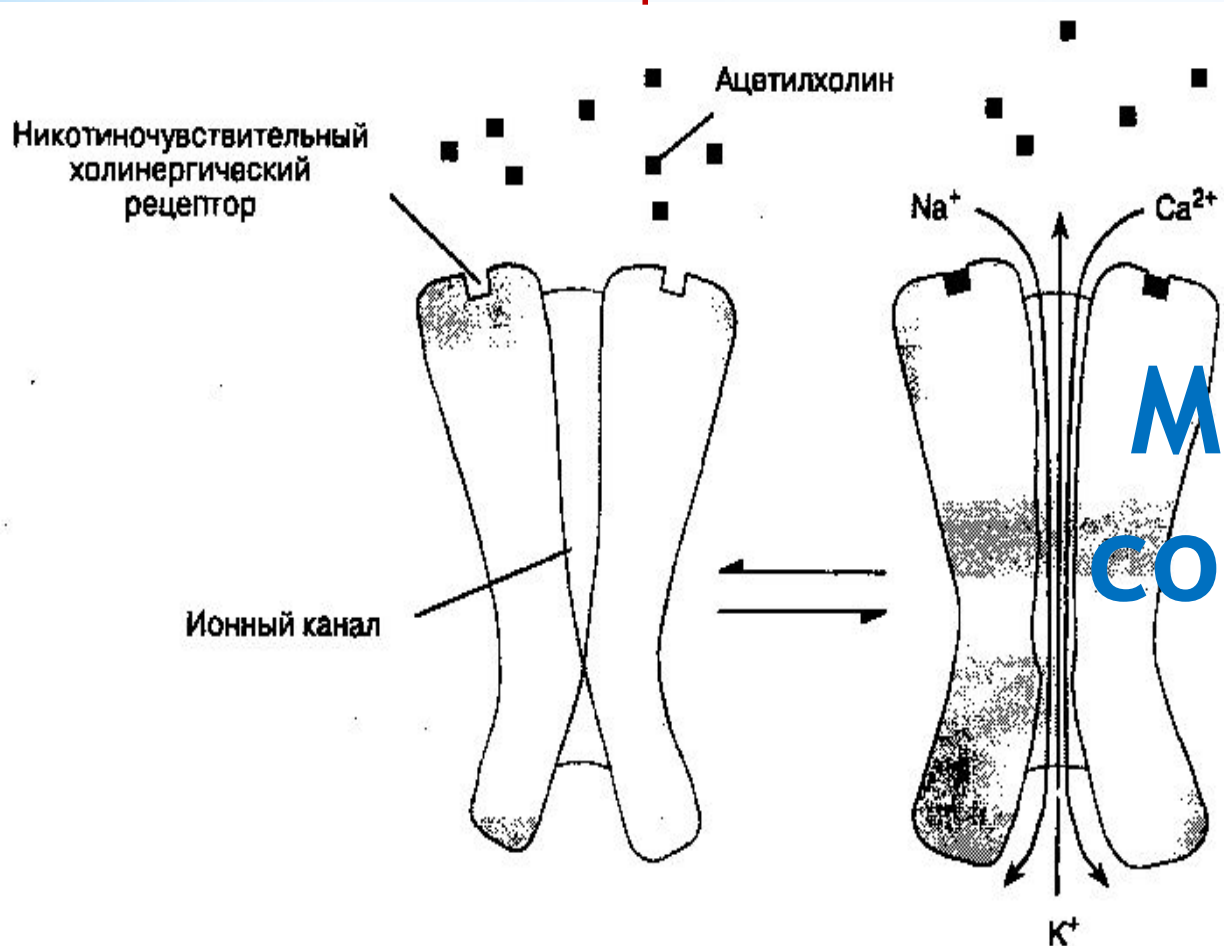


Механизмы сопряжения

Типы и локализация М-холинорецепторов

| ХР | Локализация | Эффекты, вызываемые стимуляцией |
|----------------------------------|---|--|
| M ₁ M ₅ | ЦНС: кора, чер. субстанция, гиппокамп, нейрогипофиз, продолговатый мозг | Возбуждение: ↑ когнитивных функций ↑ активность скелетных мышц (моторика) |
| M ₁ | интрамуральных п/симп-их сплетений, ЭХП клетки желудка. | ↑ выделение гистамина → ↑ секреции HCl париетальными клетками желудка |
| M ₂ | сердце | ↓ ЧСС («-» хронотропный эффект); ↓ возбудимости («-» батмотропный эффект); ↓ проводимости («-» дромотропный эффект); ↓ сократительной активности («-» инотропный эффект) |
| M ₂ | пресинаптические | ↓ выброс АХ |
| M ₃ | 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 ₃ | внесинаптические эндотелий сосудов | ↑ выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO) → расслабление гладких мышц сосудов, ↓ АД (кратковременная гипотензия), |
| M ₄ | легочные альвеолы, ЦНС; | имеют малое функциональное значение |

Для открытия ионных каналов необходимо связывание **АХ** с 2 α -субъединицами **N-XP** → 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-XP

Типы и локализация N-холинорецепторов

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

Холиномиметики:

классификация

Прямого д-я

M-хм:

пилокарпин (нормоглаукон)
ацеклидин^{ПКУ}

N-хм:

цитизин (*цититон*, табекс)
никотин^{ОТС} (никоретте, никвитин).
анабазин (*гамибазин*), *лобелин* (*лобесил*),

M,N-хм: Карбахол^{ПКУ} (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:

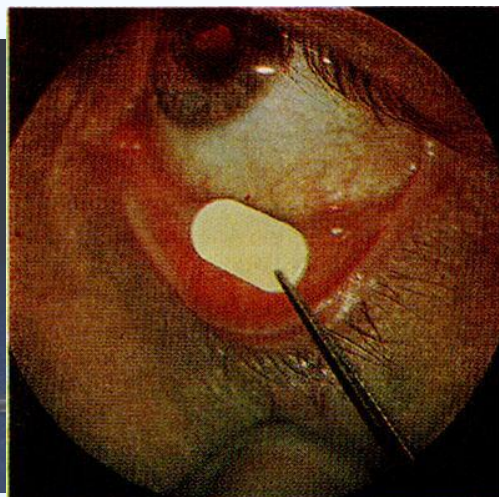
- * Промывание желудка до чистой воды
- * Назначение солевых слабительных (25 - 30 г магния или натрия сульфата в 2 - 3 стаканах воды) и активированный уголь 1г/кг.
- * Конкурентный антагонист - в/в (п/к) введение 0,1 % р-ра **атропина сульфата - по 2 мл каждые 10 мин** (до появления сухости во рту и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

* Формы выпуска:

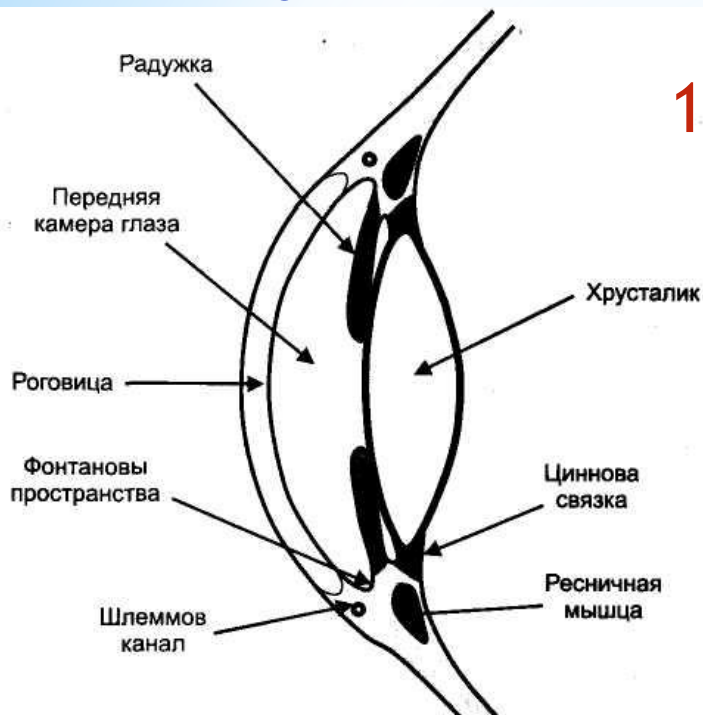
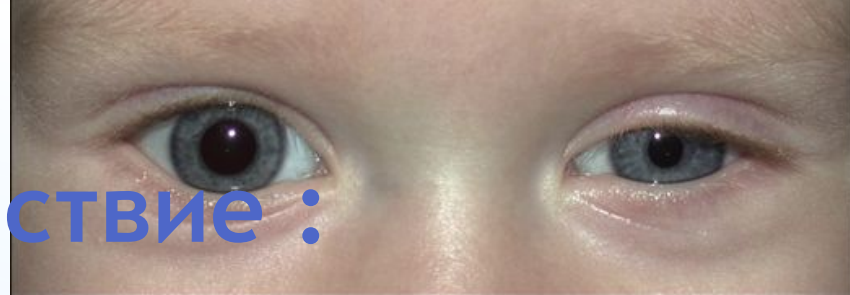


Pilocarpinum

- * 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 :

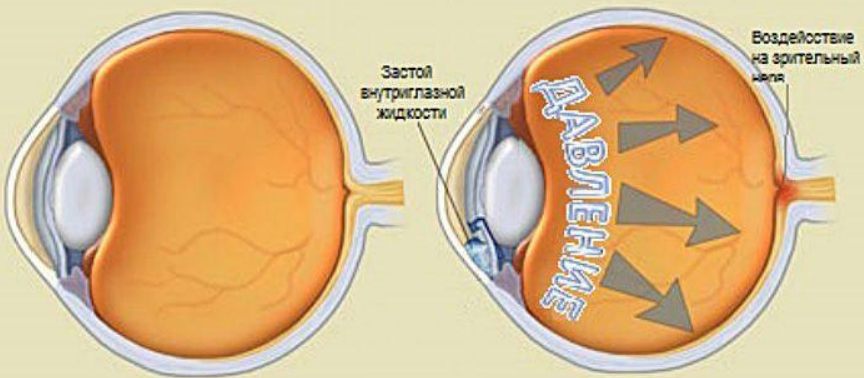


1. Вызывают сокращение **циркулярной мышцы**

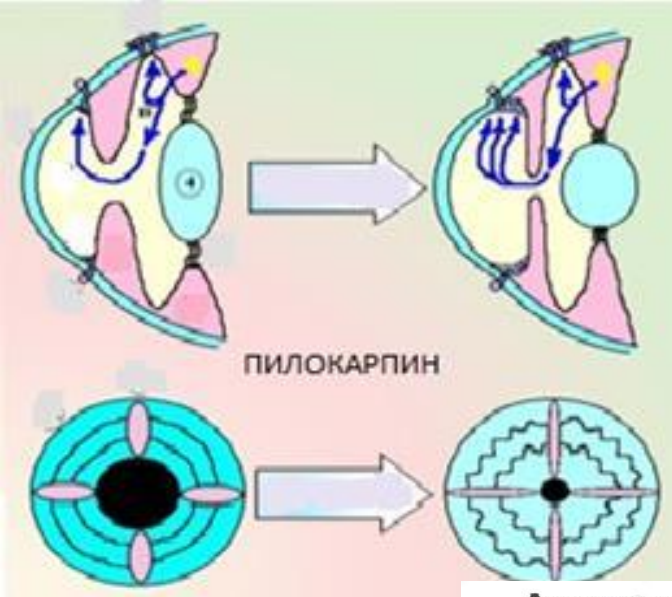
- * **сужение зрачка** (миоз - от греческого - myosis - закрывание);
- * ↑ угол передней камеры глаза (оттягивается корень радужки), ↑ проницаемость трабекулярной зоны → улучшает отток водянистой влаги из глаза и ↓ **внутриглазное давление**.

Здоровый глаз

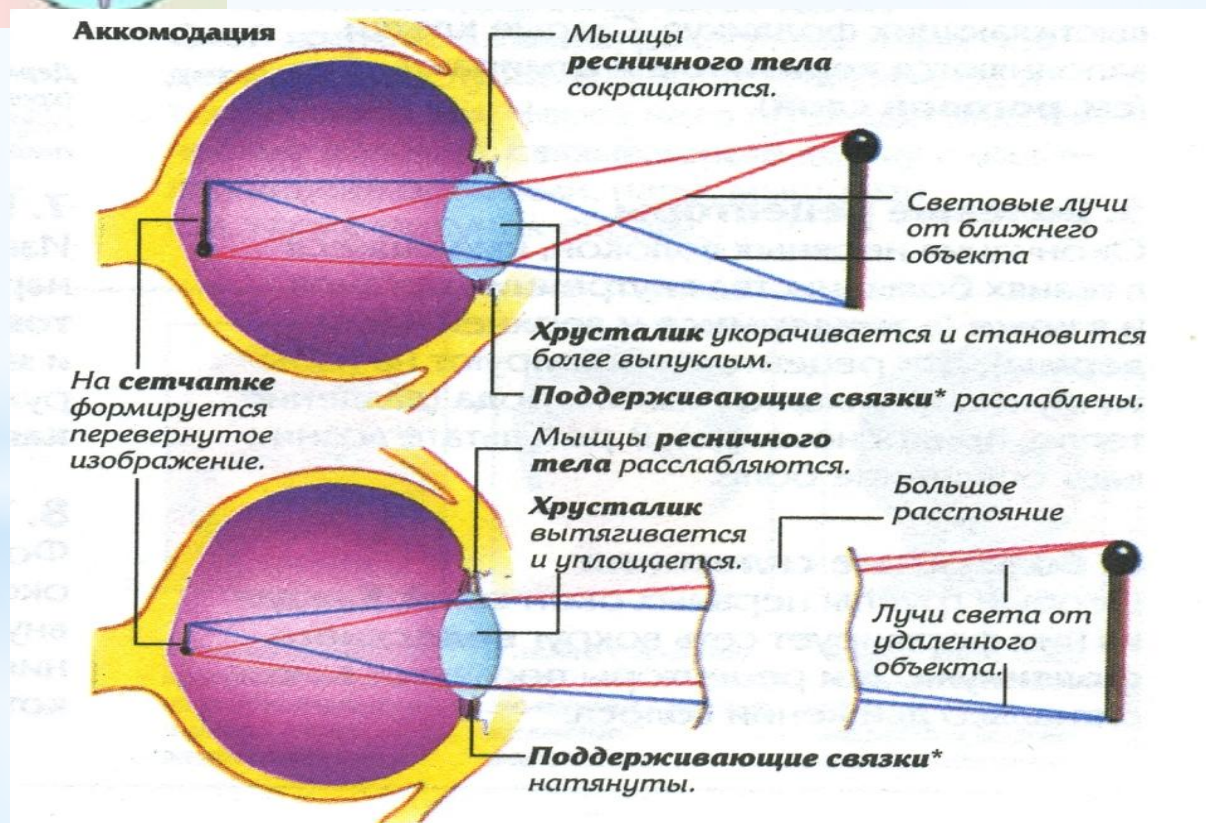
Глаз с глаукомой



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.

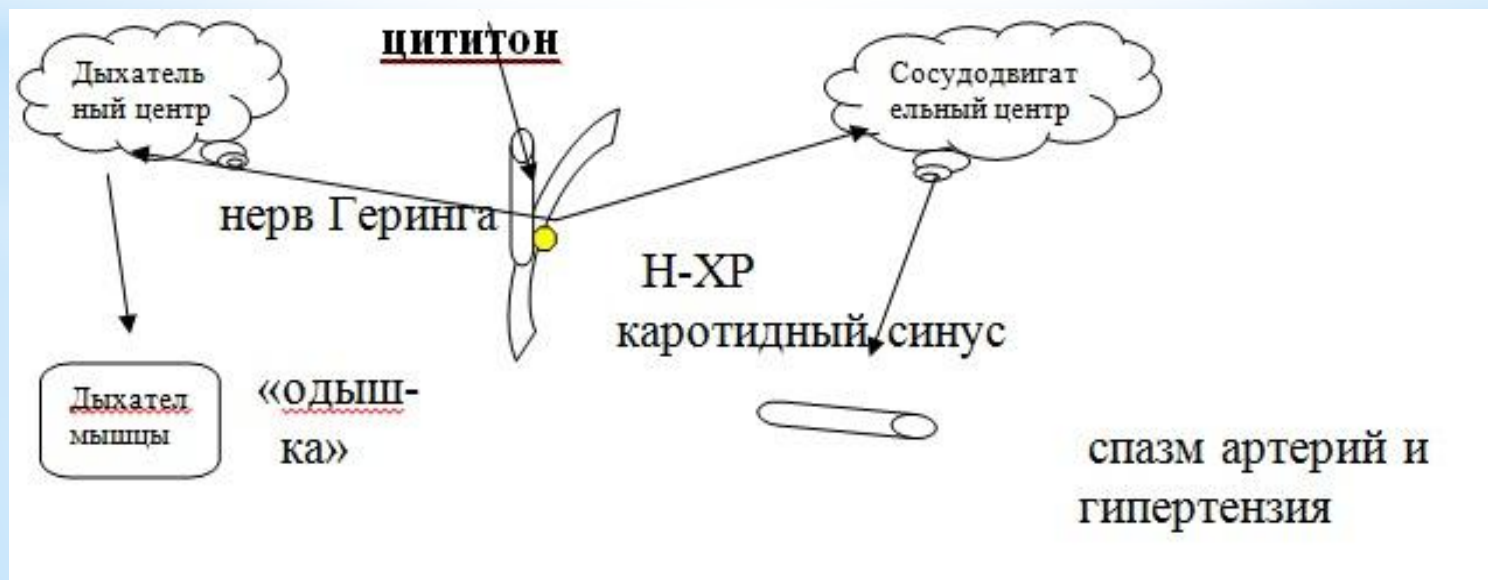
Сердечно-сосудистая система

- * 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 см²). 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^{ПКУ} (Карбахолин)

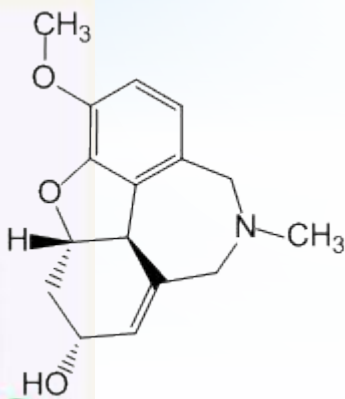
капли глазные 3%; флакон (флакончик) 10 мл;

для лечения глаукомы

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



АХЭ средства

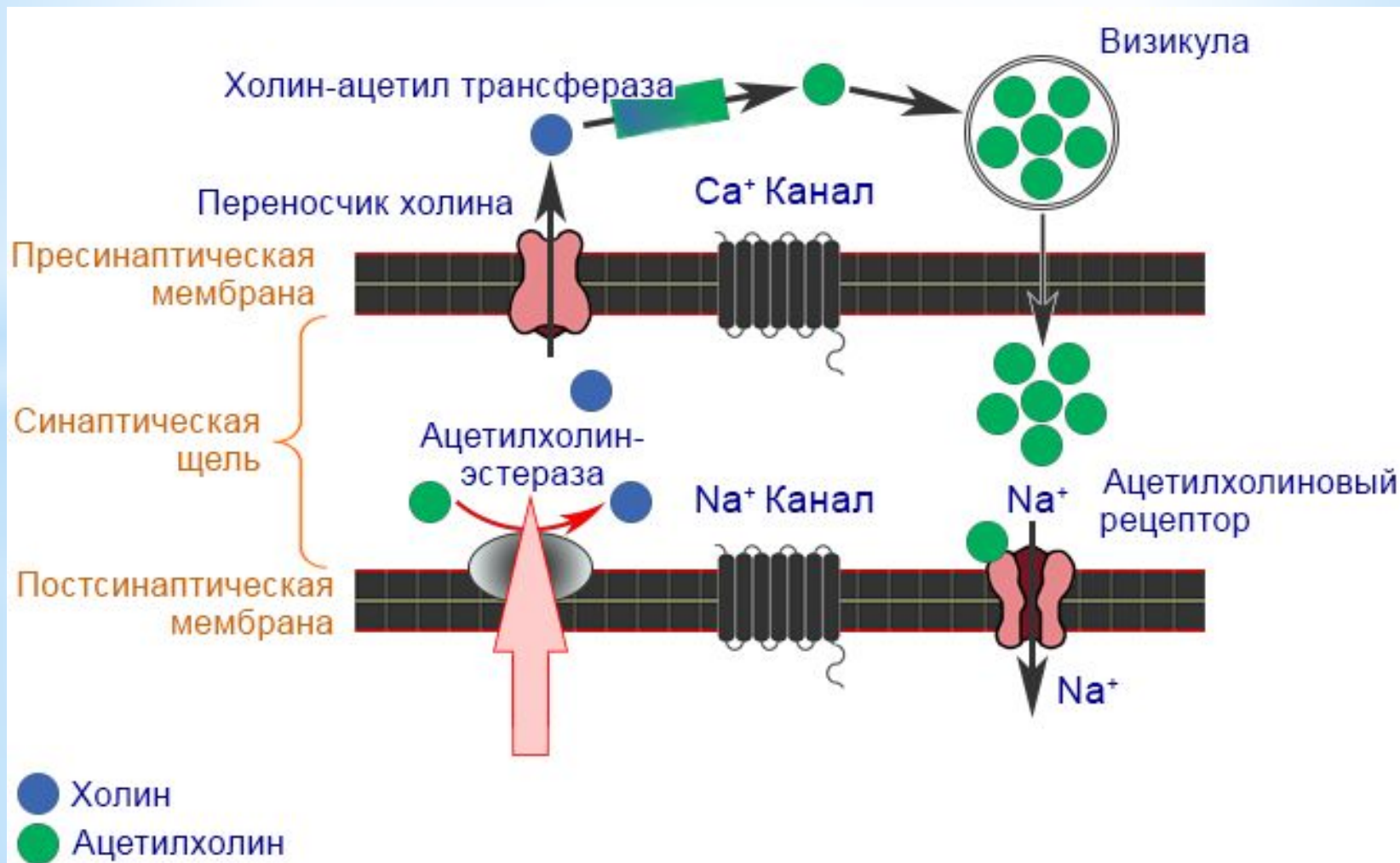


Life102
RU точка

www.Apotheek.Msk.Ru

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