

# Холиномиметические средства

Лекция № 4  
для студентов специальности МБХ

# Фармакологическая характеристика

(что нужно знать о лекарственном средстве на экзамене)

## А. Общая характеристика:

### 1. Наименование:

- МНН (INN, generic name) – Неостигмин
- Торговое (brand name) - Прозерин

### 2. 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*



## Б. Фармакологические свойства :

1. Фармакодинамика (эффекты, механизм главного и побочных действий).
2. Фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм, выведение).
3. Показания к применению (названия заболеваний, состояний, или цели применения),
4. Побочные эффекты и противопоказания.
5. Взаимодействие с другими ЛС и пищей.
6. Лабораторные критерии оценки эффективности и безопасности применения. Изменения со стороны лабораторных показателей под влиянием препаратов данной группы.

## С. Формы выпуска и дозы

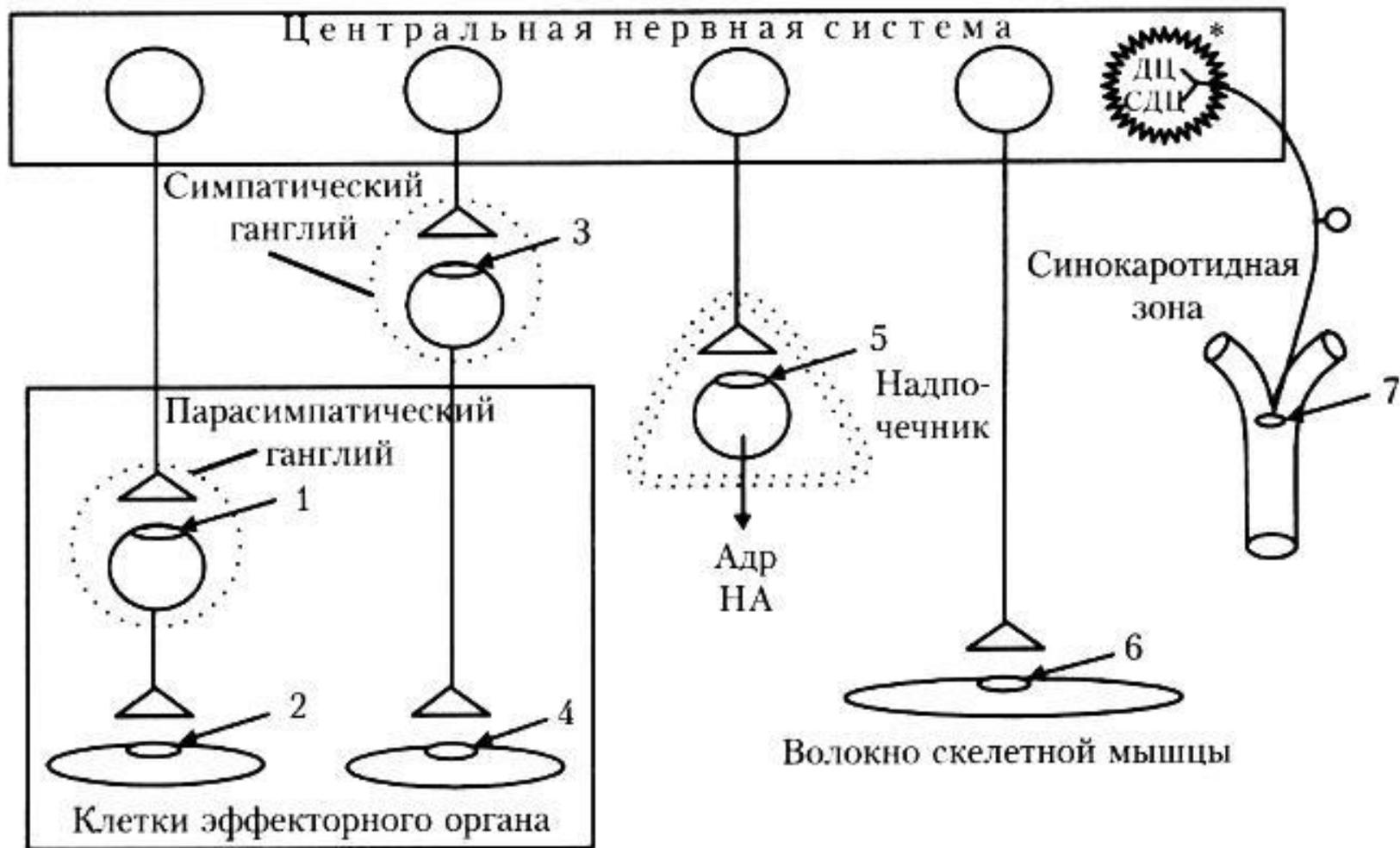
# Источники информации

1. Лекции
2. Учебник
3. Интернет: [rlsnet.ru](http://rlsnet.ru)
4. Справочники:
  - «Справочник М.Д. МашковскоГО»,
  - «РЛС»

# План лекции:

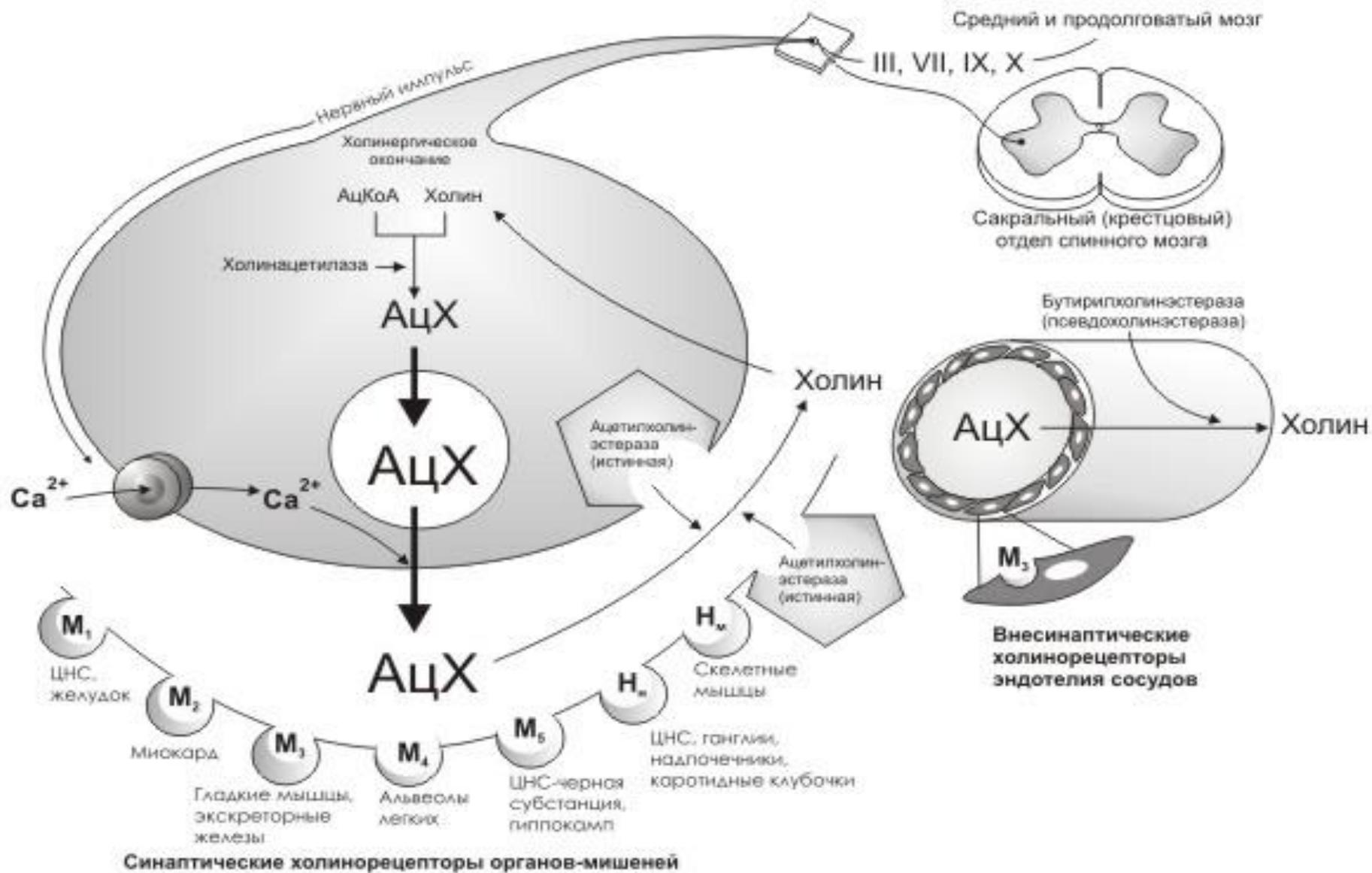
- \* Периферическая нервная система.  
Холинергический синапс.
- \* Характеристика: классификация, механизмы, эффекты, применение, индивидуальные особенности.
  - М-холиномиметики
  - N - холиномиметики
  - MN -холиномиметики

# Периферическая нервная система



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

# Холинергический синапс



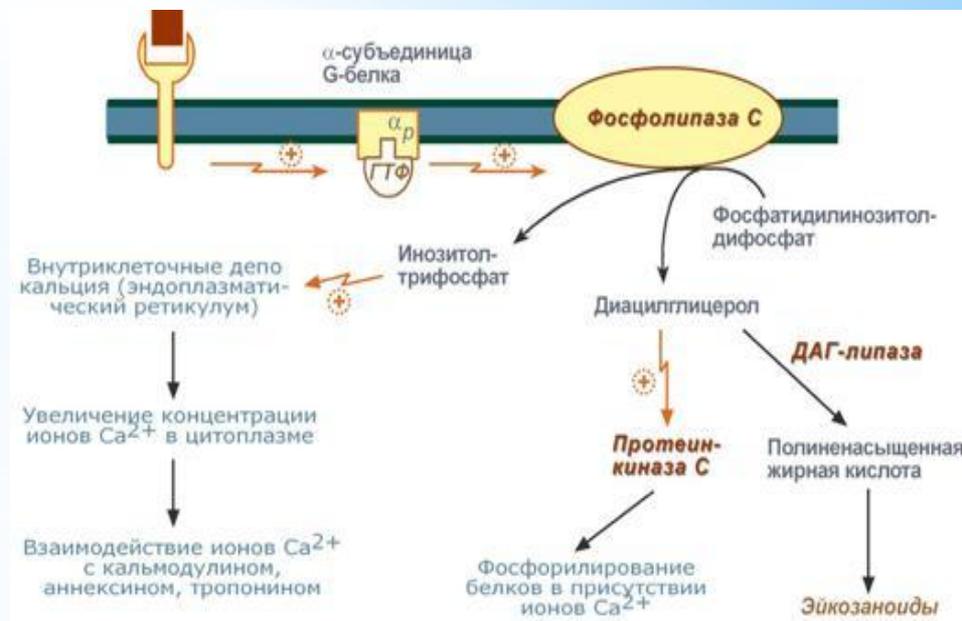
# Типы и локализация холинорецепторов

ХР	Локализация	Эффекты, вызываемые стимуляцией
M1 M5	ЦНС: кора, продолговатый мозг, нейрогипофиз, вегетативные ганглии,	Когнитивные функции Тоническая активность скелетных мышц (моторика)
	энтерохромаффиноподобные клетки желудка.	Выделение гистамина, → ↑ секрецию HCl париетальными клетками желудка
M2	сердце	↓ ЧСС; угнетение АВ проводимости; ↓ сократительной активности предсердий
	пресинаптические	(через G <sub>i</sub> тормозят выброс АХ).
M3	гладкие мышцы, Экзокринные железы.	↑ тонуса (за исключением сфинктеров) и моторики → вызывают сужение зрачков, спазм аккомодации, бронхоспазм, спазм желчевыводящих путей, мочеточников, сокращение мочевого пузыря, матки, усиливают перистальтику кишечника, расслабляют сфинктеры ↑ слезотечение, потоотделение, обильное отделение жидкой, бедной белком слюны, бронхорею, секрецию кислого желудочного сока
M3	вне эндотелий сосудов.	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), → расслабление гладких мышц сосудов, ↓ АД (кратковременная гипотензия),
M4	в стенке легочных альвеол, ЦНС	имеют малое функциональное значение

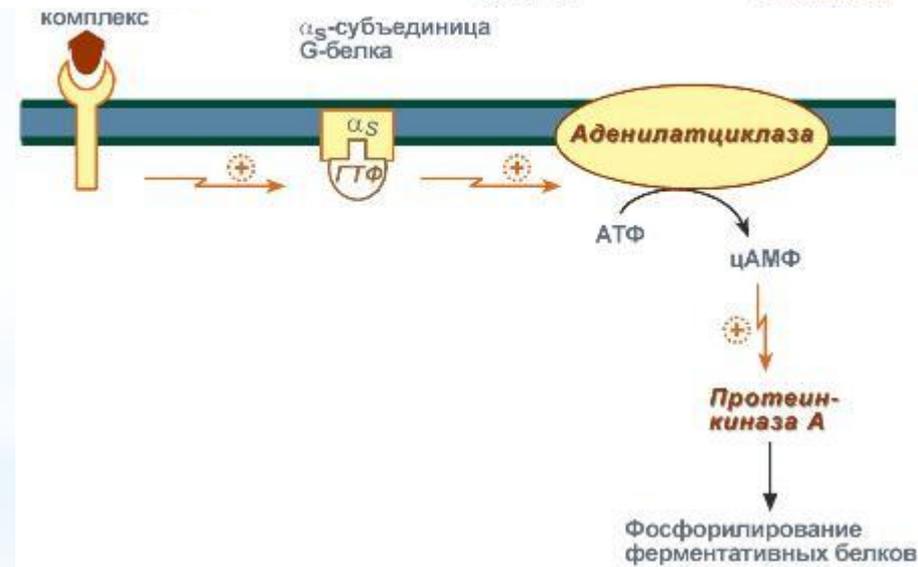
# Типы и локализация холинорецепторов

ХР	Локализация	Эффекты, вызываемые стимуляцией
N <sub>H</sub>	ЦНС: кора, продолговатый мозг, нейрогипофиз.	Когнитивные функции Тоническая активность скелетных мышц (моторика)
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 дыхательного (ДЦ) и сосудодвигательного (СДЦ) центров
N <sub>H</sub>	пресинаптические	↑ высвобождение ацетилхолина
N <sub>M</sub>	Скелетные мышцы	сокращение

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

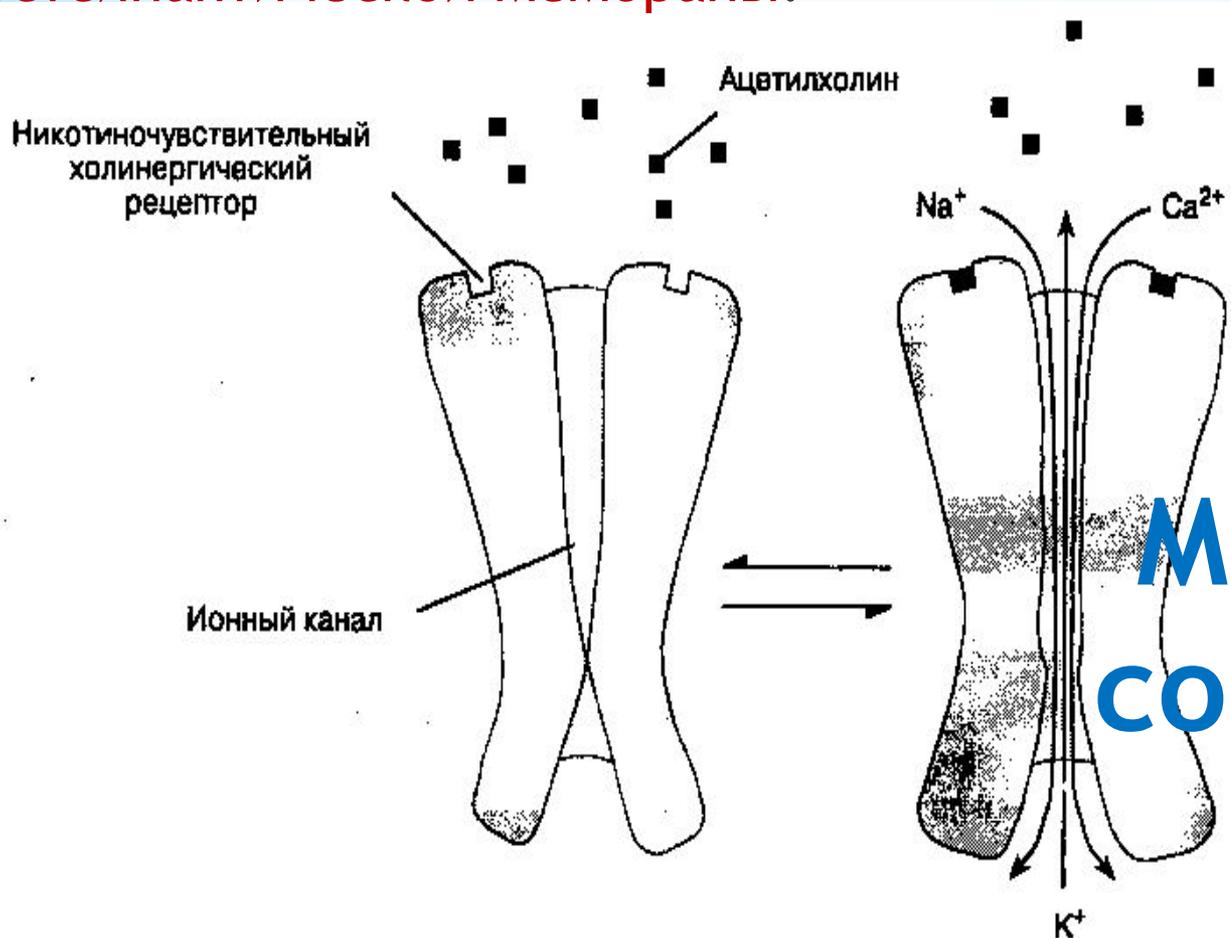


\*  $M_2, M_4$  подавляют активность АЦ-азы  $\rightarrow$   $\downarrow$  внутриклеточного уровня цАМФ  $\rightarrow$   $\uparrow$  активация К-каналов.



# Механизмы сопряжения

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



**Механизмы  
сопряжения**

Синтезирован в 1867 г. А. Бейером.

- \* Оказывает дозозависимый эффект: от стимуляции М-ХР до стимуляции М и N-ХР.
  - 0,1-0,5мкг/кг воздействует на М-ХР и вызывает эффекты возбуждения парасимпатической системы;
  - 2-5мкг/кг воздействует на М- и N-ХР, при этом N-холиномиметическое действие соответствует эффектам симпатической системы.
  
- \* Быстро разрушается холинэстеразами.
  
- \* Используют в экспериментальной фармакологии.

## Ацетилхолин-хлорид

# Холиномиметики:

Прямого д-я

**М-хм:**

Пилокарпин  
Ацеклидин

**М,N-хм:** Карбахол  
(Карбахолин)  
*ацетилхолин*

**N-хм:**

анабазин (гамибазин),  
лобелин (лобесил),  
цитизин (цититон, табекс)  
никотин (Никоретте).

Непрямого д-я

**АХЭ четвертичные ЛС:**

Эдрофоний (тензилон)  
Неостигмин (Прозерин)  
Амбеноний (Оксазил)  
Пиридостигмин (Калимин)  
Дистигмин (Убретид)

**АХЭ третичные ЛС:**

Физостигмин (Антихолинум, Эзерин)  
Ривастигмин (Экселон).  
Донепезил (Арисепт).  
Ипидакрин (Нейромидин).  
Галантамина гидробромид (Реминил,  
Нивалин)

**АХЭ, необратимые:**

Фосфолина йодид (экотиопат)

Этилнитрофенилэтилфосфонат (армин)

Холина альфосцерат (глиатилил, церебро)  
аминопиридин (пимадин)

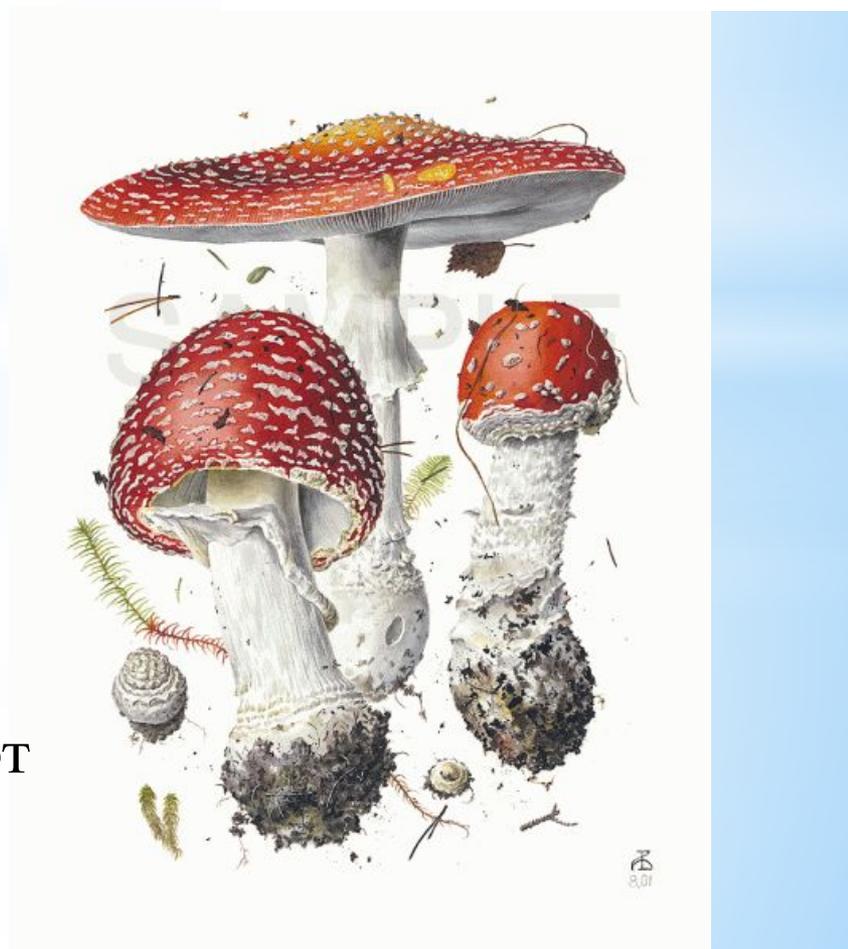
# M-холинномиметики



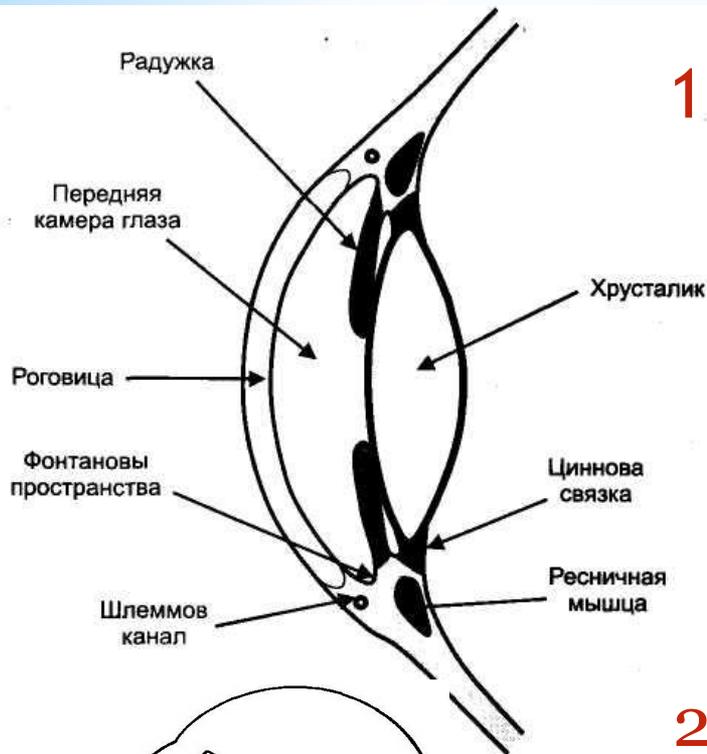
Пилокарпин

Ацеклидин

*Amanita muscaria* (мухомор)  
содержит мускарин (не проникает в ЦНС) и третичные амины: иботеновую кислоту и мусцимол, которые действуют на ЦНС



# 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**.

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**).

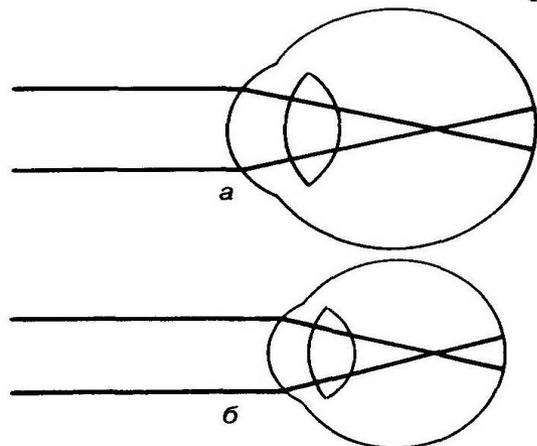


Рис. 43. Виды близорукости. а – осевая (аксиальная); б – рефракционная.

## ПОКАЗАНИЯ:

- \* **Купирование глаукоматозного криза.** Инстилляция 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 раза в день**, Системы с длительным высвобождением пилокарпина обеспечивают контроль внутриглазного давления в течение 1 сут,
- \* **Аккомодационное косоглазие**

## НЭ:

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

## Показания:

- \* послеоперационная атония ЖКТ и 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, мазь 3-5 % в тубах по 20 г.

**Способ применения:** вводят п/к 1-2 мл 0,2 % раствора. ВРД - 0,004, ВСД - 0,012. В офтальмологии применяют 3-5 % глазную мазь.

# Ацеклидин (*Aceclidinum*)

# ОТРАВЛЕНИЯ МУХОМОРОМ

## Признаки отравления :

- \* тошнота, рвота, боли в животе, понос,
- \* повышенное потоотделение, слюнотечение,
- \* одышка, цианоз, сужение зрачков, бред,
- \* галлюцинации, паническая реакция, беспричинный смех, неадекватная реакция на окружающее,
- \* судороги, потеря сознания.

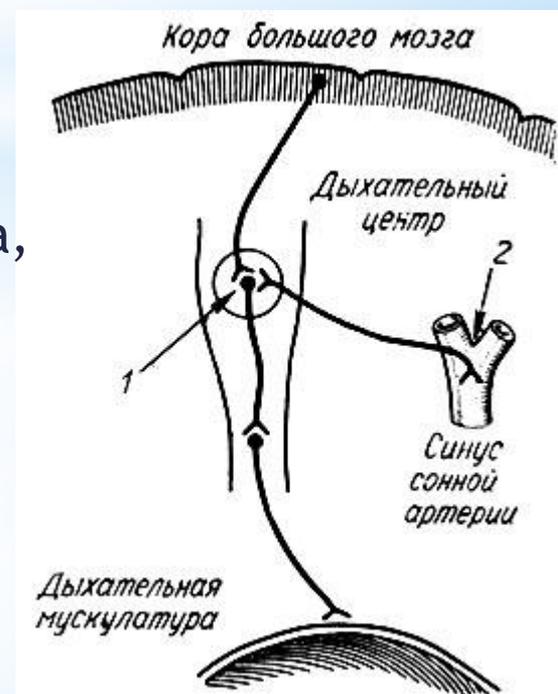
## Неотложная помощь при отравлении мухомором:

- \* 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 - внутривенное 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) влажное обертывание, холод на голову, оксигенотерапия.

# N-холиномиметики (ГАНГЛИОСТИМУЛЯТОРЫ)

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

Остановка насоса при гипоксии сопровождается деполяризацией и освобождением Ах → возбуждая N-ХР на окончаниях каротидного нерва, создает поток импульсов для рефлекторной стимуляции дыхательного центра (по нерву Геринга) → **↑ частота и глубина дыхательных движений.**



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

Действие никотина двухфазно:

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

Никотин очень токсичен, поэтому в медицинской практике не применяется, а используется только лобелин и цититон.

## НИКОТИН

«Никоретте» (содержит никотин).





Выделен в 1928 г. из табака  
(завезен в Европу в XVI в.).

## Никотин

Химическая формула описана в  
1843 г.

Впервые синтезирован в 1893 г.

2-х фазное действие:  
возбуждение (I фаза) N-ХР  
сменяется угнетением  
(блокадой) N-ХР (II фаза).

### Симптомы острого отравления никотином

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

### Неотложная помощь при отравлении

При нарушении дыхания - длительное искусственное дыхание; при остановке сердца - внутрисердечное введение адреналина (0,5-1 мл 0,1% раствора).

При возбуждении - успокаивающие средства (препараты валерианы, бромиды).

При судорогах - внутримышечно гексенал (10 мл 10% раствора) или барбитал (5-10 мл 5 раствора)

Длительное употребление табака ведет к множеству заболеваний:

- \* хронический бронхит,
- \* ↑ АД, ускорению пульса, повреждениям стенок кровеносных сосудов → болям в груди, инфаркту миокарда,
- \* может развиваться рак губ, слюнных желез, гортани, пищевода, легких и других органов.
- \* У мужчин уменьшает подвижность сперматозоидов. У женщин при беременности может привести к повреждениям плода.
- \* разрушаются и желтеют зубы, развивается хронический гастрит и язвенная болезнь желудка, остеопороз, стареет кожа.
- \* психическая зависимость → при попытке отказаться от курения → дискомфорт, напряжение, невозможность сосредоточиться, снижается интеллектуальная и физическая работоспособность, нарушения памяти и сна, беспокойство, раздражительность, возможна неконтролируемая агрессивность и параноидальный психоз.

## ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОТРАВЛЕНИИ

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

### Пищеварительная система

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

### Сердечно-сосудистая система

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

# хроническое отравление

# N-холиномиметики

## 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 поднимается из-за стимуляции симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. **Цитизин** обладает только прессорным влиянием)
- для отвыкания 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**



# М-, Н- ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Ацетилхолин  
Карбахол (Карбахолин)

**0,5-1 % растворы карбахолина - в глазных каплях для  
лечения глаукомы**

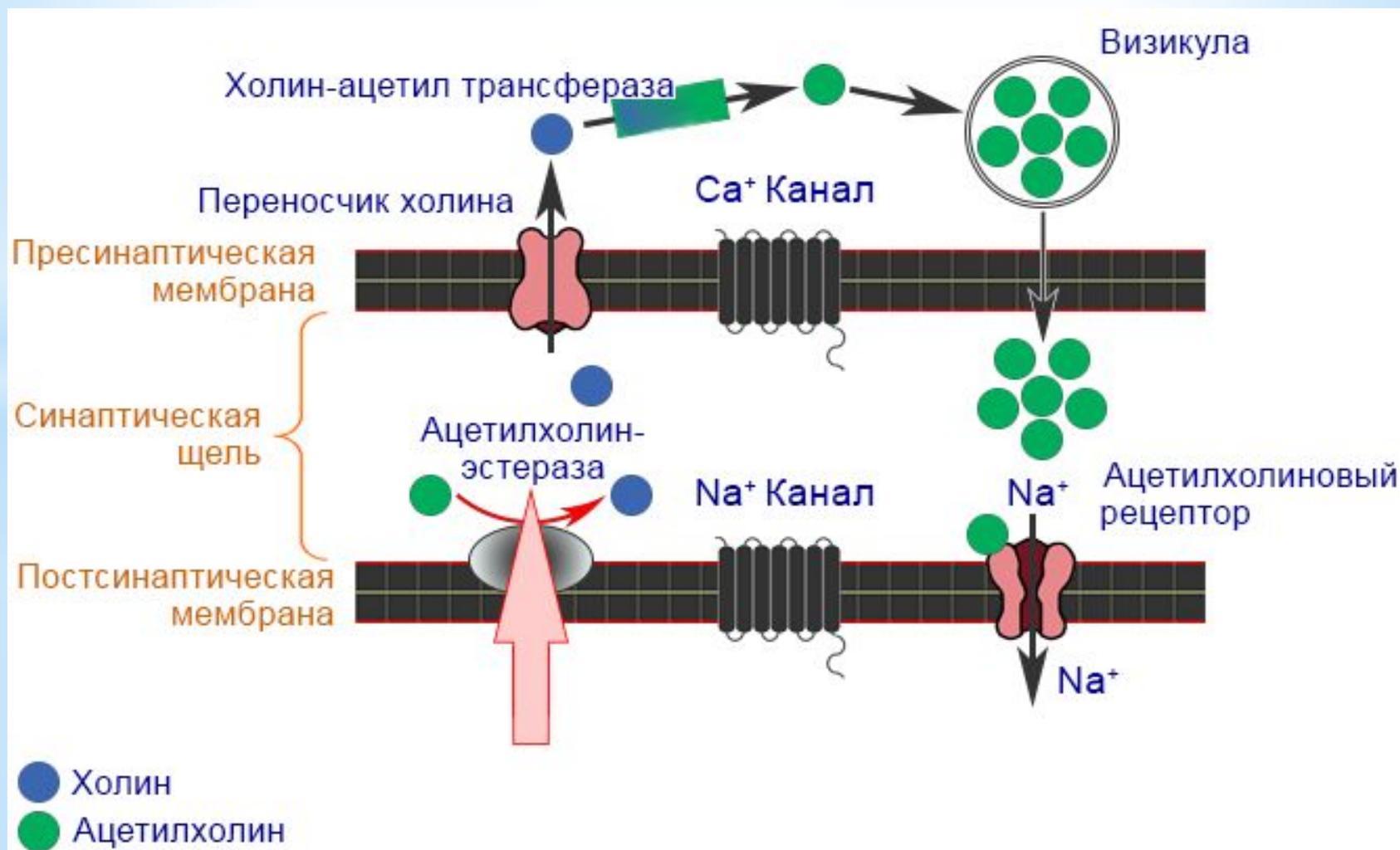
**Внутрь и в инъекциях препарат никогда не  
используется в результате значительной токсичности  
!**



# АХЭ средства



# АХЭ средства



# 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
- \* передозировании препаратов из группы М-холиноблокаторов

## Центральные:

- \* **Улучшение когнитивных функций** - замедлить формирование амилоидных бляшек, являющихся одним из главных патологических признаков болезни Альцгеймера.
- \* **Улучшают нервно-мышечную передачу:** остаточные явления после полиомиелита, параличей, невритов, травм

# Интоксикация пестицидами, которые применяются в сельском хозяйстве

---



карбофос, хлорофос,  
метафос, тиофос

## Отравляющие вещества:

Зарин, Зоман,  
Табун, Фосфорилтиохолины

# Признаки 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 (слюноотделение, отек легких - бульканье, 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

Проявляются

- \* гиперкинезами, подергиваниями мышечных волокон, сокращениями отдельных групп мышц → развитием клонических и тонических судорог,
- \* общей слабостью
- \* психическими нарушениями

**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: 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: дипироксим (Средняя доза составляет 3-4 мл 15 % р-ра), алоксим, изонитрозин**
  - взаимодействуют с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, высвобождая фермент.
  - действие реактиваторов холинэстеразы развивается недостаточно быстро → применение реактиваторов АХЭ совместно с М-холиноблокаторами.