

Методическая разработка  
Кафедра фармакологии ИФМХ  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
(для аудиторной и внеаудиторной работы студентов 3 курса по профилю  
подготовки «Лечебное дело», «Педиатрия», «Фармация»)

**ТЕМА: «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ  
ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ»**

Составитель:

Доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.  
Пирогова Минздрава России Г.О. Дибирова

## ВВЕДЕНИЕ

### Строение и функции периферической нервной системы

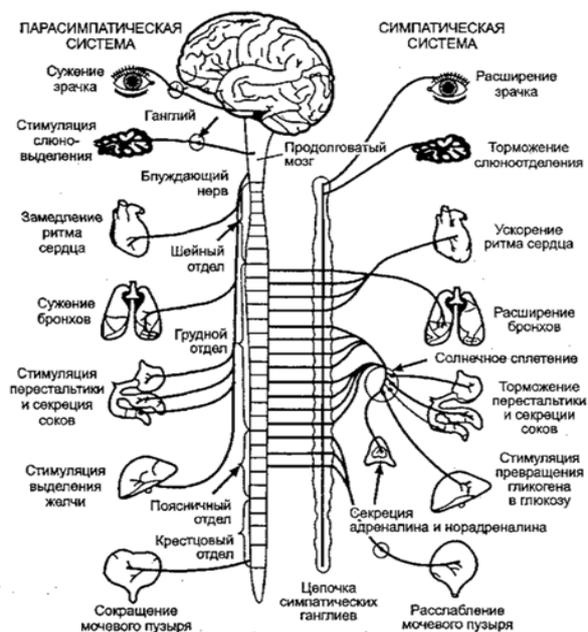


Рис.1 Строение вегетативной нервной системы

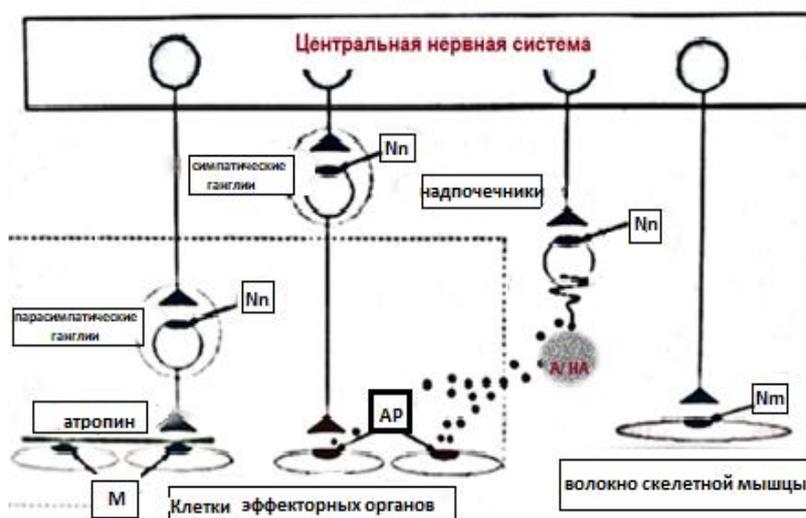
Эфферентная часть периферической нервной системы образована двумя отделами: **вегетативным и соматическим.**

Вегетативная (автономная) нервная система состоит из отделов симпатической и парасимпатической нервной системы, которые участвуют в регуляции функций всех внутренних органов. Принцип регуляции чаще всего оппозитный: если симпатическая нервная система усиливает функцию какого-либо органа, то парасимпатическая, как правило, угнетает и наоборот. Отсюда получение какого-либо эффекта со стороны большинства органов и систем возможно или путем активации одной из систем, или угнетением другой.

Соматический отдел неавтономен и регулирует функции, контролируемые сознанием (движение, дыхание и т.д.).

Вегетативные нервы образованы преганглионарными и постганглионарными волокнами, между которыми расположены ганглии. Соматические волокна не имеют ганглиев.

#### Схема эфферентной иннервации



Практически, при любом заболевании человека в той или иной степени происходит нарушение вегетативной регуляции висцеральных функций.

Лекарственные средства, имитирующие или блокирующие действие химических трансмисмиттеров, могут изменять вегетативные функции и находят применение в комплексной лекарственной терапии.

Если вещества воспроизводят эффекты возбуждения симпатической и парасимпатической нервной системы, они называются «**миметики**» (**адреномиметики** – вещества, которые имитируют возбуждение симпатической системы, **холиномиметики** – парасимпатической). Если же вещества угнетают функцию того или иного отдела вегетативной нервной системы, то они называются «**блокаторы**», или «**литики**» (например, **адреноблокаторы**, **холиноблокаторы**)

## ГЛАВА 1

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

**Холинергическая передача.** В холинергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством ацетилхолина. **Ацетилхолин (АцХ)** – медиатор синапсов преганглионарных волокон, парасимпатических постганглионарных волокон, соматических моторных волокон и отдельных симпатических постганглионарных волокон (иннервация потовых желез).

**Синтез медиатора.** Ацетилхолин синтезируется с большой скоростью в цитоплазме нервного окончания. Холин с помощью  $\text{Na}^+$ -зависимого носителя транспортируется в пресинаптическое нервное

окончание и в цитоплазме и теле нейрона соединяется с активированным ацетатом (в реакции участвует фермент холинацетилтрансфераза (ХАТ)). Ацетил-КоА образуется в митохондриях

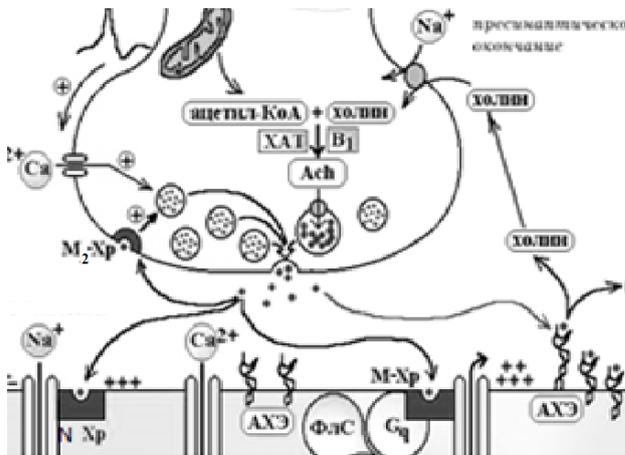


Рис. 2 Холинергический синапс

Молекулы АцХ и пептидов (выполняют функцию ко-трансммиттеров) депонируются в везикулах, располагающихся в значительном количестве в синаптической части клеточной мембраны.

**Высвобождение.** В каждом синаптическом пузырьке содержится от 1000 до 50000 молекул медиатора. Его выделение в синаптическую щель зависит от концентрации внеклеточного кальция.

Когда потенциал действия достигает

нервного окончания, открываются вольтажзависимые кальциевые каналы. Вхождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клеток запускает механизмы слияния мембран везикул с поверхностью пресинаптической мембраны и обеспечивает процесс экзоцитоза ацетилхолина и ко-трансммиттеров в синаптическую щель.

*Этап высвобождения медиатора из везикул может быть заблокирован ботулиническим токсином, который вызывает протеолиз мембранных белков слияния синапсов.*

После выделения молекул ацетилхолина в синаптическую щель происходит активация холинергических рецепторов. Холинорецепторы гетерогенны, различаются по структуре, по скорости и механизмам развития биохимического ответа при стимуляции.

**М-холинорецепторы** относятся к мембранным рецепторам, сопряженным с G-белками. Выделяют пять подтипов, проявляющих разную чувствительность к фармакологическим веществам. Наиболее изучены три подтипа этих рецепторов (**M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>**)

**N-холинорецепторы** относятся к мембранным рецепторам, сопряженным с ионным каналом. Они подразделяются на рецепторы нейронального и мышечного типа (**Nn, Nm**).

**Окончание действия.** В синаптической щели медиатор подвергается гидролизу на холин и ацетат при участии фермента ацетилхолинэстеразы. Некоторая часть ацетилхолина поступает в плазму крови и гидролизуется плазменным ферментом **бутирилхолинэстеразой** (псевдохлинэстеразой).

**Таблица № 1-1. ТИПЫ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ: ЛОКАЛИЗАЦИЯ И  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛИГАНДОМ**

Холинорецептор	Локализация	Результат взаимодействия с лигандом
<b>M<sub>1</sub></b> Сопряжен с Gq-белком	Нейроны ЦНС, нейроны вегетативных ганглиев*, энтерохромаффиноподобные клетки желудка	↑ ФЛС ⇒ ↑ ИТФ и ДАГ
<b>M<sub>2</sub></b> Сопряжен с Giбелком	Миокард, некоторые пресинаптические структуры	↓ АЦ ⇒ ↓ цАМФ ↑ K <sup>+</sup> ; ↓ Ca <sup>++</sup>
<b>M<sub>3</sub></b> Сопряжен с Gq-белком	Гладкие мышцы внутренних органов, эндотелий сосудов, экзокринные железы**, глаз (циркулярная мышца радужки, цилиарная мышца)	↑ ФЛС ⇒ ↑ ИТФ и ДАГ ↑ Ca <sup>++</sup>
<b>M<sub>4</sub></b>	Нейроны ЦНС	↓ АЦ ⇒ ↓ цАМФ
<b>M<sub>5</sub></b>	Нейроны ЦНС (черная субстанция) Слюнные железы, радужка глаза	↑ ФЛС ⇒ ↑ ИТФ и ДАГ
<b>N<sub>n</sub></b> Ионотропный (2α3β)	Нейроны ЦНС. Вегетативные ганглии, энтерохромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников, синокаротидная зона	↑ Na <sup>+</sup> - и K <sup>+</sup> - каналы, деполяризация мембраны
<b>N<sub>m</sub></b> Ионотропный (2αβδε)	Концевые пластинки скелетной мускулатуры	↑ Na <sup>+</sup> - и K <sup>+</sup> - каналы, деполяризация мембраны

\*рецепторы имеют внесинаптическую локализацию

\*\*потовые железы иннервируются холинергическими волокнами, относящимися к симпатической иннервации

### **М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. М, N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ. N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ**

Среди лекарственных средств, стимулирующих холинергические синапсы, различают препараты, которые непосредственно возбуждают М– или N–холинорецепторы и препараты, увеличивающие содержание АцХ в синаптической щели за счет ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы (антихолинэстеразные средства). Данные группы лекарственных средств имеют большое значение в офтальмологии, неврологии, педиатрии, токсикологии, анестезиологии, экспериментальной медицине.

**Таблица №1-2. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВОЗБУЖДАЮЩИХ  
ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ**

Группа	М-холиномиметики (М-ХМ)	М, N-холиномиметики (М, N-ХМ)		N-холиномиметики (N-ХМ)
		Прямого действия	Непрямого действия	
			<b>АХЭ средства обратимого действия</b>	
ЛС	Пилокарпин	Ацетилхолин Карбахоллин	Неостигмин Галантамин Ипидакрин Донепезил Ривастигмин	Цитизин Никотин

**Пилокарпин** – по структуре является третичным амином, обладающим высокой липофильностью. Он хорошо проникает через ГЭБ, оказывает прямое стимулирующее влияние на М-холинорецепторы, локализованные на мембранах эффекторных органов, имеющих парасимпатическую иннервацию. Наиболее выражено его действие на глаз, слюнные и потовые железы.

Пилокарпин вызывает миоз, спазм аккомодации, облегчает отток водянистой влаги глаза и понижает ВГД. Из-за высокой системной токсичности он применяется только местно в офтальмологии

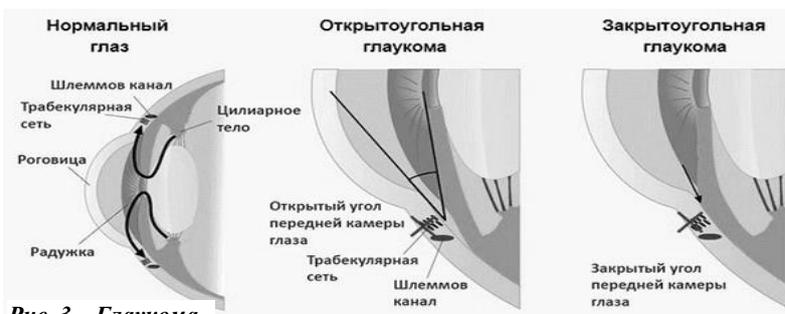


Рис. 3 Глаукома

офтальмологии

*Закрытоугольная форма глаукомы чаще всего развивается при закрытии угла передней камеры глаза корнем радужки. Открытоугольная глаукома связана с нарушением дренажной системы угла*

*передней камеры глаза (трабекулярная сеть и шлеммов канал)*

Показания к применению пилокарпина: острый приступ закрытоугольной глаукомы, в качестве монотерапии или в комбинации с БАБ, симпатомиметиками и ингибиторами КА при первичной открытоугольной глаукоме, для сужения зрачка после инстилляции мидриатиков. Закапывание 1% раствора пилокарпина при остром приступе глаукомы вызывает быстрое снижение внутриглазного давления (30–40 мин) продолжительностью 4–8 ч. Для уменьшения всасывания после закапывания рекомендуется на 1–2 мин пережимать слезный канал. Системы с длительным высвобождением пилокарпина (глазные пленки) обеспечивают контроль внутриглазного давления в течение суток.

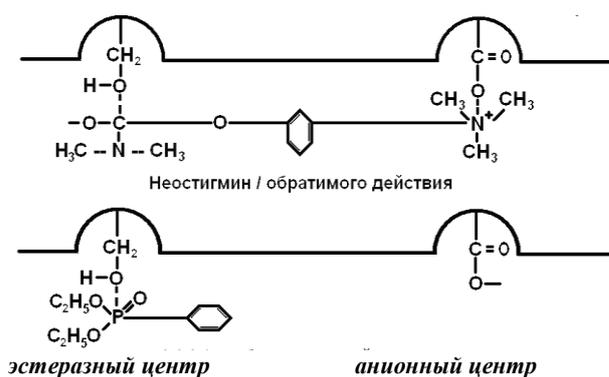
**Ацетилхолин и карбахолин** относят к лекарственным средствам, *не избирательно* возбуждающим холинорецепторы. Они являются четвертичными аминами, плохо проникающими в ЦНС.

Эффекты **ацетилхолина** дозозависимы: в малых дозах он оказывает М-холиномиметическое действие, в больших дозах возбуждает оба типа рецептора, что сопровождается эффектами стимуляции парасимпатической и симпатической нервной системы. Наличие эфирной связи в структуре ацетилхолина делает его высокочувствительным к холинэстеразе и сопровождается непродолжительным действием (до 15 минут при внутривенном введении). Ацетилхолин находит применение в экспериментальной фармакологии.

**Карбахолин**, в молекуле которого ацетильная группа заменена на карбамильную, более устойчив к гидролизу ферментом ХЭ и имеет большую продолжительность действия. Применяется местно во время оперативного вмешательства- экстракции катаракты.

Действие **ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ средства)** реализуется через опосредованную продолжительную стимуляцию М- и N-холинорецепторов эндогенным

АцХ. АХЭ средства способны **обратимо или необратимо** подавлять активность фермента ацетилхолинэстеразы в синаптической щели.



Ацетилхолинэстераза, являющаяся мишенью для лекарственных средств, имеет два активных центра: анионный и эстеразный. Некоторые представители группы **обратимых ингибиторов АХЭ** (неостигмин, ривастигмин), подобно ацетилхолину, взаимодействуют с обоими активными центрами фермента, при этом, подвергаются более медленному гидролизу (0.5-4 ч). Другие – взаимодействуют только с анионным центром (галантамин, ипидакрин, донепезил).

К веществам, **необратимо ингибирующим холинэстеразу относят ФОС**, которые устанавливают с эстеразным центром устойчивую к гидролизу ковалентную связь за счет атома фосфора. Высокая липофильность ФОС обеспечивает их быстрое всасывание через кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути и способствует тяжелым отравлениям и летальности.

ФОС из-за высокой токсичности в медицинской практике не применяют. В сельском и личном подсобном хозяйстве их широко используют в качестве инсектицидов (карбофос, тиофос). К ФОС также относятся боевые отравляющие вещества, нервнопаралитические яды (зоман, зарин, табун).

**В качестве лечебных средств в клинической практике используют только обратимые ингибиторы ХЭ, которые представлены третичными и четвертичными аминами. Третичным аминами являются галантамин, ривастигмин, донепезил, ипидакрин. Четвертичный амин – неостигмин.**

**АХЭ средства**, имеющие третичную структуру, обладают выраженным центральным холиномиметическим действием, активируют синапсы коры головного мозга, лимбической системы, базальных ганглиев. Их действие сопровождается улучшением памяти и способности к обучению, активацией моторных функций на фоне их снижения. В настоящее время их широко применяют при лечении болезни Альцгеймера и других форм деменции.

**Болезнь Альцгеймера** – нейродегенеративное заболевание (атрофия, височных и теменных отделов ГМ), характеризующееся прогрессирующим снижением когнитивных функций. Основное проявление – деменция, при которой отмечают нарушения интеллекта, утрата навыков, узнавания и речи (апраксия, агнозия, афазия). Характерно подавление холинергической активности в головном мозге, обусловленное снижением концентрации медиатора – «синдром дефицита ацетилхолина». Специфичный признак – скопления β- амилоидного белка.

**Неостигмин** и некоторые АХЭ средства третичной структуры успешно используются при лечении миастении (аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием антител к Nm-холинорецепторам), послеоперационной атонии кишечника и мочевого пузыря. Его также применяют при параличах и парезах скелетной мускулатуры.

**Ипидакрин** помимо антихолинэстеразной активности, способствует ускорению проведения импульсов в холинергических синапсах, Он облегчает деполяризацию, уменьшая проводимость калиевых каналов на мембранах нейронов и препятствуя выходу ионов калия.

*АХЭ средства используют в токсикологии и анестезиологии при отравлении антихолинэргическими средствами и для устранения действия антидеполяризующих миорелаксантов*

Таблица №1-3. НЕКОТОРЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ СО СТИМУЛЯЦИЕЙ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

Тип рецептора	ОРГАН / ТКАНЬ		Эффект
<b>M<sub>1</sub></b>	<b>Желудок</b>	энтерохромаффинные клетки	↑ секреция гистамина → стимуляция секреции НСІ париетальными клетками
<b>M<sub>2</sub></b>	<b>Сердце</b>	синоатриальный узел	↓ спонтанной диастолической деполяризации
		атриовентрикулярный узел	↓ проводимость
		предсердия	↓ сократимость
	<b>Пресинаптическая мембрана нейронов</b>	постганглионарные парасимпатические окончания	↓ высвобождение медиатора
<b>M<sub>3</sub></b>	<b>Глаз</b>	циркулярная мышца	↑ тонус
		цилиарная мышца	↑ тонус
	<b>Бронхи:</b>	гладкая мускулатура	↑ тонус
		секреция	↑
	<b>ЖКТ</b>	гладкая мускулатура	↑ моторика
		сфинктеры	↓ тонус
		секреция	↑
	<b>Мочевой пузырь</b>	детрузор	↑ тонус
		сфинктер	↓ тонус
	<b>Миометрий</b>	гладкая мускулатура	↑ тонус
	<b>Кровеносные сосуды</b>	эндотелий	высвобождение NO → расширение сосудов → ↓ АД
<b>N<sub>m</sub></b>	<b>Скелетная мускулатура</b>	концевая пластинка	деполяризация – ↑ нервно-мышечная передача
<b>N<sub>n</sub></b>	<b>Мозговое вещество надпочечников</b>	энтерохромаффинные клетки	↑ высвобождение КТА → ↑ АД
	<b>Синокаротидная зона</b>	↑ хеморецепторов	→ возбуждение ДЦ и СДЦ

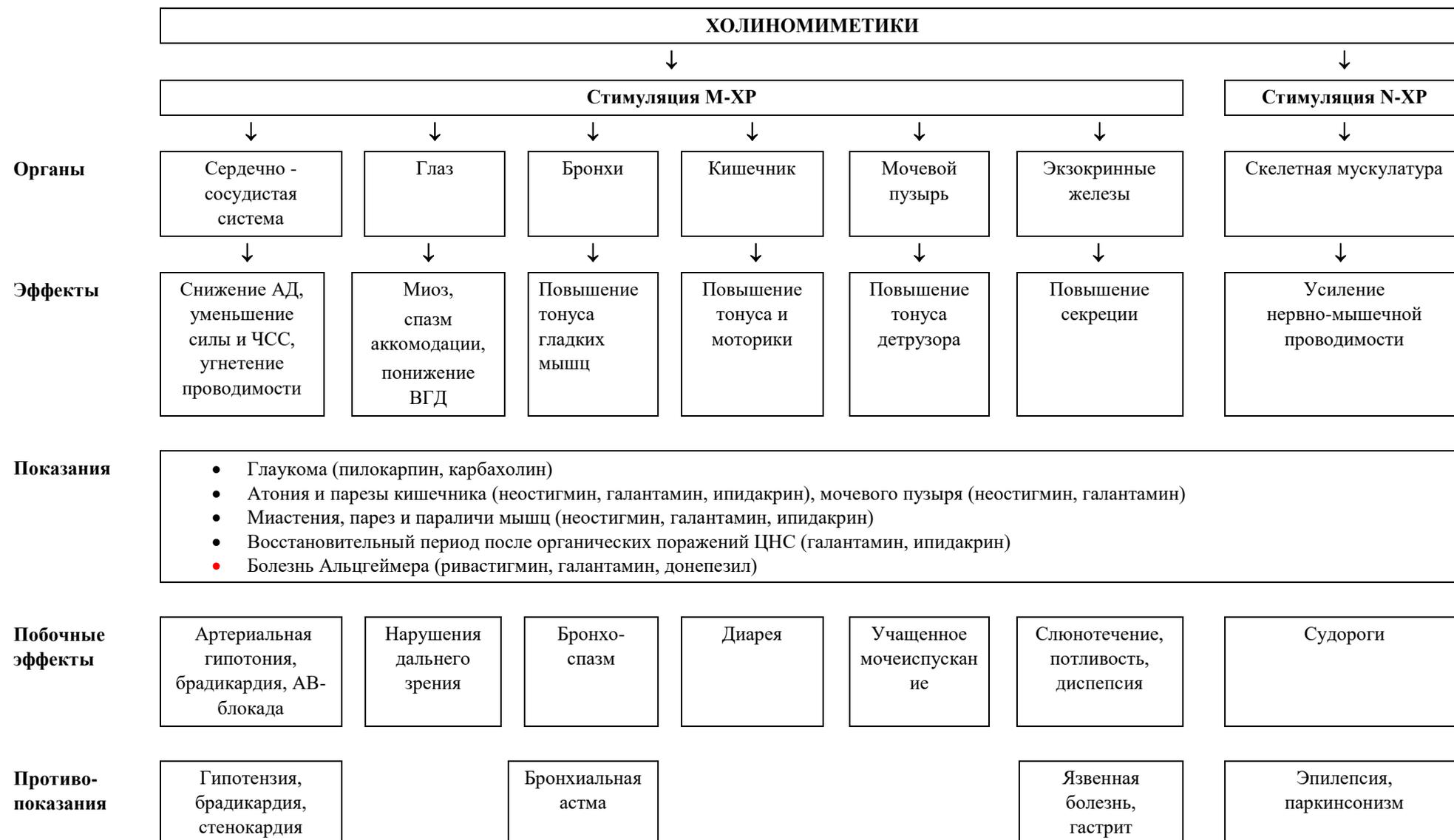
Таблица №1-4 **ОТРАВЛЕНИЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

Стадия	Активация периферической холинергической системы	Нарушение функций ЦНС	Токсический шок
<b>Симптомы</b>	сужение зрачков; нарушения аккомодации; брадикардия, аритмия, понижение АД; повышение секреции экзокринных желез; бронхоспазм, бронхорея, диарея, рвота; мышечные боли и фасцикуляции;	психомоторное возбуждение; панический страх; дискоординация; одышка; судороги; угнетение дыхания; повышение, затем понижение температуры тела;	цианоз; арефлексия; кома; паралич скелетных мышц; нарушение вязкости и электролитного состава крови; повышение проницаемости сосудов; отек мозга;
<b>Меры помощи</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Незамедлительное введение фармакологических антагонистов: М-ХБ (<b>атропин в высоких дозах</b>); реактиваторов холинэстеразы (<b>тримедоксим</b>);</li> <li>• Борьба с гипоксией, гипертермией, нарушениями дыхания и сердечной деятельности;</li> <li>• Купирование судорог;</li> <li>• Профилактика отека мозга;</li> <li>• Детоксикация организма;</li> </ul>		

Таблица №1-5. **ХОЛИНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ**

ПРЕПАРАТ	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ
<b>Донепезил</b>	Связываются с активными участками АХЭ: <i>ингибируют АХЭ → увеличивают содержание АцХ в синаптической щели → обеспечивают продолжительную</i>	Селективные ингибиторы АХЭ головного мозга → ↑ содержание медиатора АцХ в гиппокампе и коре головного мозга
<b>Ривастигмин</b>		Проникает через ГЭБ – ↑ содержание медиатора АцХ в ЦНС. Оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы
<b>Галантамин</b>	<i>увеличивают содержание АцХ в синаптической щели → обеспечивают продолжительную</i>	Блокирует K <sup>+</sup> - каналы на мембранах клеток → стимулирует высвобождение АцХ и других медиаторов из нервных окончаний. Проникает через ГЭБ. Стимулирует проведение импульсов в нервно-мышечном синапсе и ЦНС. Обладает седативным действием
<b>Ипидакрин</b>		Не проникает через ГЭБ. Обладает выраженной антихолинэстеразной активностью в периферических холинергических синапсах.
<b>Неостигмин</b>	<i>чрезмерную стимуляцию холинорецепторов АцХ</i>	

Схема №1-1. ГРАФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТЕМЫ «СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ»



К **N-холиномиметикам** относят алкалоиды **никотин и цитизин**, которые действуют главным образом на никотиновые рецепторы нейронального типа, локализованные в ганглиях симпатических и парасимпатических волокон, хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, каротидных клубочках и на нейронах в ЦНС. В больших дозах они также усиливают функцию нервно-мышечных синапсов. Никотин и цитизин оказывают двухфазное действие на N-холинорецепторы – в начале наблюдается активация рецепторов, а во второй фазе (в высоких дозах) – десенситизация.

**N-холиномиметики** хорошо всасываются со слизистой оболочки ротовой полости, из ЖКТ и кожи. Проникают через ГЭБ и плацентарный барьер. Влияние на ЦНС сопровождается повышением выделения серотонина, эндорфина и других возбуждающих медиаторов, и как результат – психостимулирующим эффектом. У пациентов появляется эмоциональная активность, повышается настроение и увеличивается работоспособность.

***Никотин** имеет важное токсикологическое значение в связи с широким распространением курения. У курильщика возникает хроническая интоксикация, обусловленная не только действием никотина, но и другими ядовитыми компонентами табачного дыма. Повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, ХОБЛ, рака гортани и легкого. Злоупотребление никотином вызывает стойкую психическую зависимость. Как следствие – попытка отказа от курения приводит к абстинентному синдрому, который сопровождается агрессией, апатией, тревогой и раздражительностью.*

**Никотин и цитизин применяются для лечения абстинентного синдрома у курильщиков.** Механизм их действия обусловлен связыванием с N-холинорецепторами в ЦНС. Препараты выпускаются в форме таблеток для рассасывания, спрея для распыления в полости рта, саше, пластыря, (ТТС). Они снижают потребность в никотине и тягу к курению, уменьшают тягостные ощущения, связанные с отказом от сигарет. Во время лечения ТТС необходим полный отказ от курения. При использовании возможны местные кожные реакции (зуд, эритема, дерматит), поэтому при каждом применении необходимо новое место аппликации.

Таблица №1-5. **N-ХОЛИНОМИМЕТИКИ**

	<b>Цитизин, никотин</b>
<b>Механизм действия</b>	1. Активация N-ХР, облегчение проведения возбуждения в вегетативных ганглиях и ганглиоподобных образованиях → рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров за счет стимуляции хеморецепторов синокаротидной зоны, повышение АД. 2. В больших дозах – угнетение N-ХР
<b>Показания</b>	Табакозависимость.
<b>Побочные эффекты</b>	Апноэ, брадикардия, артериальная гипертензия, нарушения проводимости, рвота. Боль в жевательных мышцах, стоматит, фарингит (применение жевательных средств). Кожные местные реакции.
<b>Противопоказания</b>	Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, артериальная гипертензия, выраженный атеросклероз

## ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

1. Перечислите М, N-холиномиметики прямого и непрямого типов действия.
2. Назовите лекарственные средства, обратимо ингибирующие холинэстеразу, и объясните механизм их действия.
3. Какое АХЭ средство стимулирует высвобождение медиатора АцХ из нервных окончаний?
4. Назовите холиномиметик, который устойчив к действию холинэстеразы, и не имеет никотиноподобных эффектов.
5. Как изменится при возбуждении М-ХР функция:
  - сердечно-сосудистой системы;
  - гладкомышечных органов (bronхов, кишечника, желчевыводящих и мочевыводящих путей).
6. Какие изменения со стороны глаз вызывает применение М-холиномиметиков? Объясните механизм возникновения данных эффектов.
7. При каком заболевании применяют пилокарпин? Какие побочные эффекты характерны для данного лекарственного средства?
8. Объясните, что вы понимаете под мускарино- и никотиноподобным эффектами? От каких доз ацетилхолина они развиваются?
9. Назовите холиномиметики, применяемые при передозировке М-холиноблокаторов.
10. Назовите холиномиметики, применяемые при миастении и парезах скелетной мускулатуры.
11. Каковы особенности действия холиномиметиков, используемых при лечении деменции, сопровождающей болезнь Альцгеймера?
12. Перечислите противопоказания к назначению холиномиметиков.
13. Перечислите симптомы отравления ФОС. Объясните механизмы действия препаратов, используемых при отравлении ФОС
14. Какой препарат относится к реактиваторам холинэстеразы? Назовите показание к его применению.
15. Перечислите основные показания к назначению N-холиномиметиков.
16. Заполните таблицу «Основные фармакологические эффекты холинергических средств»

Группа ЛС	глаз	сердце	bronхи	ЖКТ	мочевой пузырь	секреция	сосуды	скелетные мышцы
<b>М-холиномиметики</b>								
<b>АХЭ средства</b>								

«↑» усиление эффекта; «↓» - снижение эффекта

17. Заполните таблицу «Основные побочные эффекты холинергических средств»

Группа ЛС	глаз	сердце	bronхи	ЖКТ	мочевой пузырь	секреция	сосуды	скелетные мышцы
<b>М-холиномиметики</b>								
<b>АХЭ средства</b>								

«+» - наличие показания к применению

18. Заполните таблицу Показания к применению холинергических средств: пилокарпин, карбахолин, галантамин, ипидакрин, ривастигмин, неостигмин

Лечение глаукомы _____	Послеоперационная атония кишечника и мочевого пузыря _____
Восстановительный период после органических поражений ЦНС _____	Болезнь Альцгеймера _____

19. Какие утверждения из перечисленных ниже являются правильными:

- ацетилхолин синтезируется из ацетил- коэнзима А и холина;
- холин, образующийся при гидролизе ацетилхолина холинэстеразой, повторно используется для синтеза ацетилхолина;
- все ХР по структуре представляют собой ионные каналы.
- никотин стимулирует М-ХР, расположенные на мембранах гладких мышц;
- АцХ гидролизуется в синаптической щели бутирилхолинэстеразой;

20. Выберите правильные утверждения из перечисленных ниже:

- основным медиатором в вегетативных ганглиях является АцХ;
- ацетилхолинэстераза участвует в реакции синтеза АцХ;
- все холинорецепторы по структуре являются G-белок-ассоциированными;
- при активации М<sub>2</sub>-холинорецепторов происходит открытие хлорного канала;
- высвобождение АцХ из пресинаптических нервных окончаний блокируется ботулотоксином;

21. Какой эффект из перечисленных ниже обусловлен стимуляцией N-ХР:

- расширение зрачка;
- понижение АД;
- усиление гликогенолиза;
- повышение тонуса скелетных мышц.

22. Стимуляция М-холинорецепторов может вызывать различные эффекты. Выберите правильные ответы из перечисленных ниже:

- миоз;
- тахикардия;
- расширение бронхов;
- повышение тонуса и моторики кишечника;
- повышение секреции экзокринных желез.

23. Определите группу веществ, для которой характерны следующие свойства:

- резко суженный зрачок;
- брадикардия;
- артериальная гипотензия;
- бронхоспазм;
- повышенная секреция желез;
- возбуждение и гипертермия;
- тремор и судороги;

указанная симптоматика облегчается назначением тримедоксима и атропина.

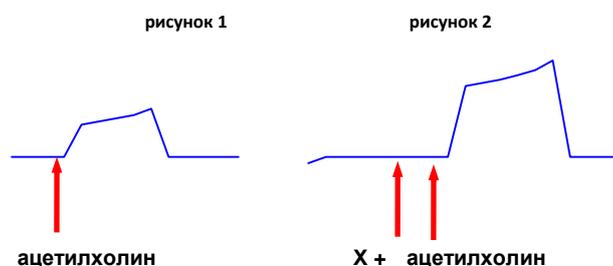
24. Назовите лекарственные средства, которые применяются при:

- парезах желудочно-кишечного тракта; атонии мочевого пузыря;

- парезах и параличах скелетной мускулатуры;
  - нарушениях нервно-мышечной проводимости при передозировке миорелаксантов.
25. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:
- относится к ингибиторам АХЭ;
  - хорошо проходит через мембраны, проникают через ГЭБ;
  - применяется при атонии кишечника, мочевого пузыря, миастении, болезни Альцгеймера;
  - оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы;
  - при передозировке вызывает нарушение зрения, брадикардию, бронхоспазм, диарею, диспепсию, повышенную потливость.
26. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:
- относится к М, N -холиномиметикам прямого типа действия;
  - не подвергается быстрому гидролизу АХЭ;
  - эффекты аналогичны АцХ, но более продолжительны;
  - используется для лечения глаукомы.
27. Выберите правильные утверждения из перечисленных ниже:
- стимуляция М-холинорецепторов слюнных и потовых желез ацетилхолином вызывает гиперсаливацию и повышенное потоотделение;
  - галантамин – это ингибитор ацетилхолинэстеразы, опосредованно стимулирующий ХР;
  - все холиномиметики вызывают миоз, спазм аккомодации и понижение ВГД;
  - стимуляция N-холинорецепторов ведет к усилению нервно-мышечной передачи;
28. Выберите правильные утверждения их перечисленных ниже:
- неостигмин назначают для лечения *miastenia gravis*;
  - пилокарпин и карбахолин применяются для лечения глаукомы;
  - пилокарпин не используют для резорбтивного действия в виду высокой токсичности;
  - в качестве побочного эффекта все холиномиметики вызывают сухость во рту, задержку мочеиспускания, запоры;
  - стимуляция М-холинорецепторов сопровождается повышением секреции большинства экзокринных желез.
29. Какие лекарственные средства из перечисленных ниже применяются при отравлении ФОС?
- галантамин;
  - атропин;
  - неостигмин;
  - карбахолин;
  - тримедоксим.
30. Укажите общие свойства, характерные для пилокарпина и неостигмина:
- ингибируют холинэстеразу;
  - вызывают прямую стимуляцию холинорецепторов;
  - вызывают миоз и спазм аккомодации;
  - понижают ВГД.

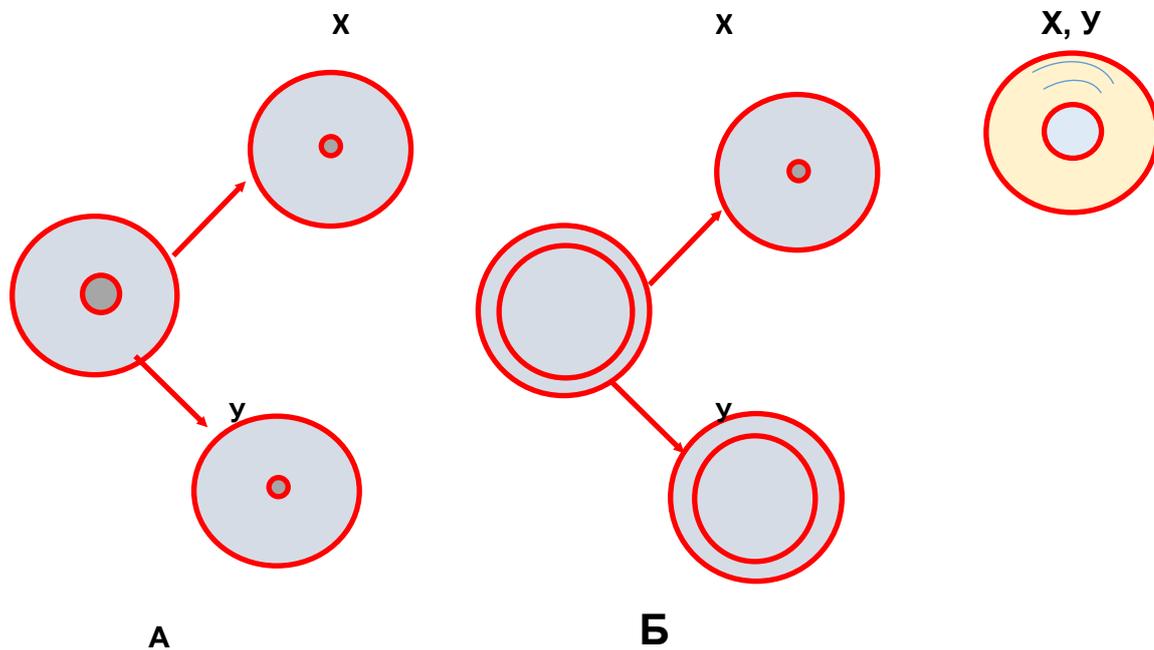
## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Больному с атонией кишечника врач назначил лекарственное средство, дозу которого пациент самостоятельно превысил. Перистальтика кишечника нормализовалась, но появились миоз, потливость, обильное слюноотделение, рвота, нарастающая брадикардия, мышечные спазмы. Лекарственное средство из какой группы было назначено больному? Какова причина и механизм возникших осложнений? Перечислите препараты этой группы.
2. Пациенту, страдающему деменцией вследствие болезни Альцгеймера, был назначен курс лечения АХЭ лекарственным средством. В процессе терапии у него отмечалось некоторое улучшение памяти, внимания и речи. Однако через некоторое время его стали беспокоить нарушения зрения, потливость, частый стул, аритмия, мышечные подергивания. Какие лекарственные средства могли быть назначены больному? Обоснуйте механизмы их действия.
3. Бригада скорой медицинской помощи была вызвана к 10 летнему мальчику с симптомами острого отравления. У ребенка жалобы на сильные спастические боли в животе, стеснение в груди, чувство нехватки воздуха, обильное слюноотделение и слезотечение. Со слов бабушки несколько раз были рвота и диарея. Мальчик приехал два дня назад на дачу к родственникам. Сегодня с утра он активно помогал деду обрабатывать на садовом участке деревья раствором против насекомых – вредителей. После обеда почувствовал недомогание и озноб. К вечеру родственники обратились за медицинской помощью по причине ухудшения состояния. Температура тела 38,5 С, АД 90/65 мм рт. ст., ЧСС 50 в мин., ЧДД 22 в мин. При осмотре врачом выявлены: значительное сужение зрачков, гиперемия конъюнктив, влажная горячая кожа, одышка, брадикардия, артериальная гипотензия. Какова наиболее вероятная причина возникшего состояния? Каков механизм действия вещества, вызвавшего данную клиническую картину? Какая медикаментозная терапия показана при данном отравлении?
4. Кимограмма сокращения скелетной мышцы после введения ацетилхолина (рисунок 1) и введения ацетилхолина на фоне АХЭ препарата X (рисунок 2)



1. Почему совместное применение ацетилхолина и лекарственного средства X усиливает сокращение скелетной мышцы?
2. Какие различия в механизмах действия ацетилхолина и вещества X? Назовите вид синергизма, представленный на рисунке

5. На рисунке даны изменения величины интактного (А) и денервированного (Б) зрачков после введения препаратов X и Y. Определите препараты X и Y и обоснуйте ответ.



1. Назовите к каким группам лекарственных средств относят вещества X и Y?
2. Приведите примеры лекарственных средств.
3. Укажите различия в их механизмах действия на рецепторном уровне. перечислите эффекты со стороны глаз, которые характерны для этих лекарственных средств.

**Список сокращений, использованный при подготовке методических разработок по модулю «Лекарственные средства, влияющие на вегетативную нервную систему»**

<b>АХЭ</b>	Ацетилхолинэстераза
<b>АВ</b>	атриовентрикулярный
<b>БА</b>	бронхиальная астма
<b>ВГД</b>	внутриглазное давление
<b>ГЭБ</b>	гематоэнцефалический барьер
<b>ГМП</b>	гиперактивный мочевой пузырь
<b>ДОФА</b>	дезоксифенилаланин
<b>ДГПЖ</b>	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
<b>ДЦ</b>	дыхательный центр
<b>ИВЛ</b>	искусственная вентиляция легких
<b>КТА</b>	катехоламины
<b>КОМТ</b>	катехол-орто-метилтрансфераза
<b>МВП</b>	мочевыводящие пути
<b>МАО</b>	моноаминооксидаза
<b>НА</b>	норэпинефрин
<b>СДЦ</b>	сосудодвигательный центр
<b>СВ</b>	сердечный выброс
<b>СССУ</b>	синдром слабости синусного узла
<b>ТХ А<sub>2</sub></b>	тромбоксан А <sub>2</sub>
<b>ХС</b>	холестерин
<b>ЛПВП</b>	липопротеиды высокой плотности
<b>ХОБЛ</b>	хронические обструктивные болезни легких
<b>ФОС</b>	фосфоорганические соединения
<b>УО</b>	ударный объем
<b>ОПСС</b>	общее периферическое сопротивление сосудов
<b>ОСН</b>	острая сердечная недостаточность
<b>ХСН</b>	хроническая сердечная недостаточность
<b>ЯБЖ</b>	язвенная болезнь желудка
<b>ЯБДПК</b>	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
<b>ОФВ</b>	объем форсированного выдоха

