

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

д.м.н. Изможерова Надежда Владимировна

Екатеринбург, 2015

ЭФФЕРЕНТНАЯ ИННЕРВАЦИЯ
(эффекторная, нисходящая)

СОМАТИЧЕСКАЯ
(Скелетные мышцы)

ВЕГЕТАТИВНАЯ
(Внутренние органы)

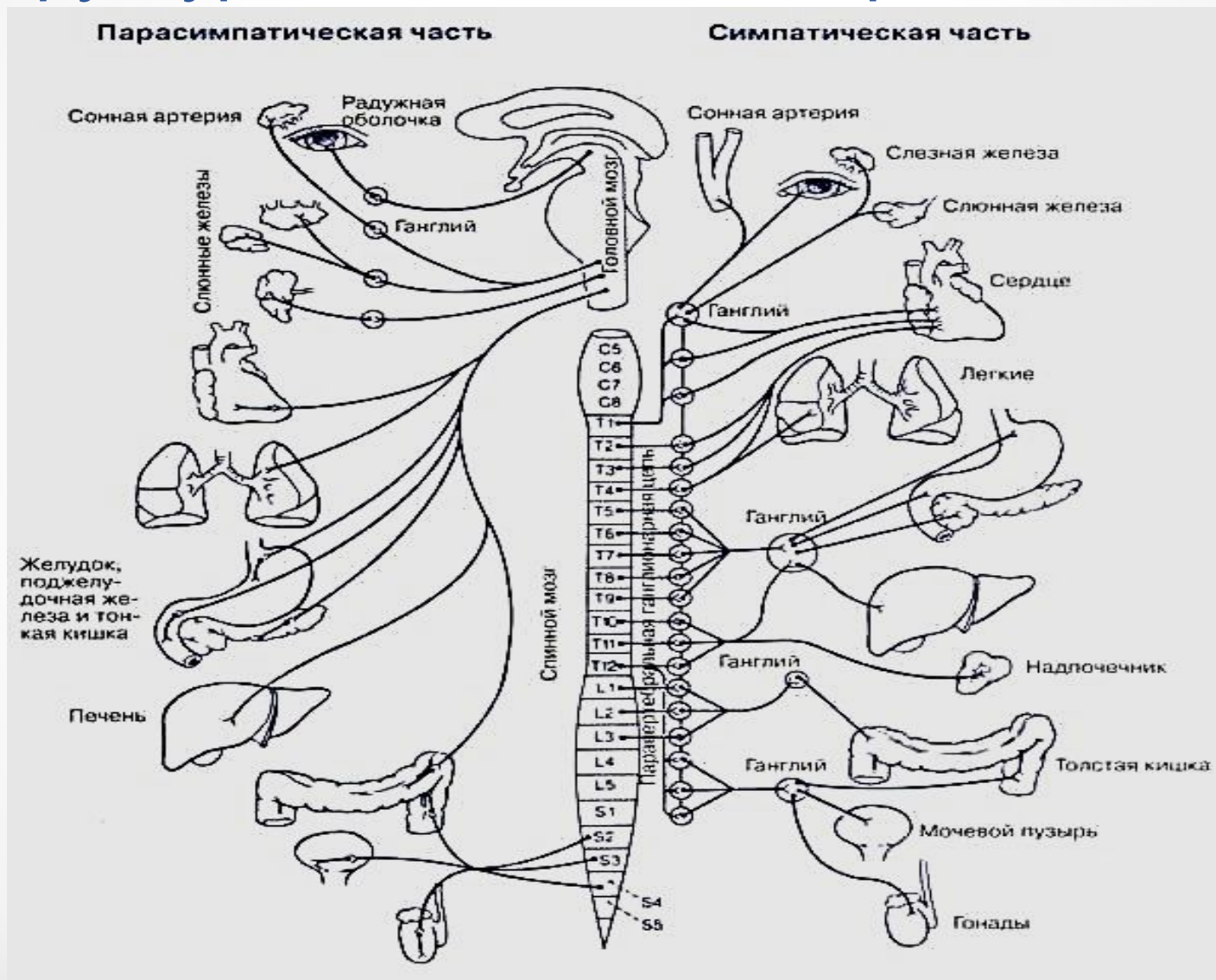
Симпатическа
я

Парасимпатическа
я

Вегетативная нервная система

Часть общей НС, которая регулирует деятельность внутренних органов, просвет сосудов, обмен веществ, обеспечивая гомеостаз и адаптацию организма к меняющимся условиям внешней и внутренней среды

Структура вегетативной нервной системы



Основные функции ВНС

- 1) Поддержание постоянства внутренней среды организма:
 - а) Прямое влияние вегетативных волокон на различные ткани – обеспечивают постоянство химического состава
 - б) Опосредованное влияние вегетативных волокон через эндокринные органы
- 2) Обеспечение приспособительных реакций в условиях повышенной функциональной активности, в том числе при стрессе

- Вегетативные волокна (преимущественно симпатического отдела) обеспечивают механизм аварийного регулирования, временного выведения гомеостатических параметров за пределы функциональной нормы с тем, чтобы обеспечить поддержание работы того или иного органа и благодаря этой функции повышается устойчивость организма к действию экстремальных факторов

Центральные механизмы регуляции вегетативных функций

1. Спинальный уровень

Преганглионарные вегетативные нейроны в мелкоклеточных ядрах спинного мозга (интермедиалатеральные ядра боковых рогов спинного мозга)

2. Стволовой уровень

Вегетативные центры продолговатого мозга, варолиева моста и среднего мозга

Локализация центров:

- Продолговатый мозг: сосудодвигательный, регуляции сердечной деятельности – регуляция кровообращения (также нейроны данного центра обнаружены и в мосту), дыхательный центр – регуляция частоты и глубины дыхания.
- Мочеиспускания (мост)
- Слюноотделения (продолговатый мозг, мост)
- Центр, регулирующий деятельность желез желудка и кишечника (продолговатый мозг)
- Слезотделения (средний мозг)

Центральные механизмы регуляции вегетативных функций

3. Гипоталамический уровень

В передних ядрах гипоталамуса центры парасимпатической регуляции висцеральных функций. Возбуждение этих ядер приводит к сужению зрачков, снижению АД и сердечной деятельности, повышению секреции желез ЖКТ

Задние ядра гипоталамуса - симпатическая регуляция. Их стимуляция приводит к противоположным эффектам: расширение зрачка, повышение АД

Средний отдел гипоталамуса - регуляция обмена веществ, центры врожденных форм поведения, связанные с чувством голода, жажды, центр терморегуляции

На уровне промежуточного мозга сходятся регулирующие влияния висцеральных и поведенческих функций

4. Кора больших полушарий

Лобные доли: центры, обеспечивающие произвольную регуляцию дыхания. Условно-рефлекторное влияние на кровообращение, пищеварение, эндокринные механизмы

Трехнейронная рефлекторная дуга

безусловного вегетативного рефлекса

Замыкается в пределах спинного мозга или стволового отдела головного мозга

Первый нейрон - рецепторная клетка, тело располагается в спинномозговом узле или гомологичном ему краниальном чувствительном узле какого-либо из черепных нервов (V, VII, IX, X пары);

- Второй нейрон - ассоциативная клетка одного из вегетативных ядер спинного мозга или вегетативных ядер ствола мозга. Аксон второго нейрона всегда выходит на периферию, за пределы спинного или головного мозга
- Третий нейрон - эффекторный, который всегда находится за пределами ЦНС, на периферии, располагается в паравертебральных или превертебральных узлах СНС или в интрамуральных парасимпатических узлах внутренних органов или в парасимпатических краниальных узлах. Аксон заканчивается в рабочем органе, которым является гладкая мышца, сердечная мышца или железа

Узлы ВНС

1. Первая группа- околопозвоночные (паравертебральные), образуют симпатический ствол, расположенный по сторонам от позвоночного столба, наиболее приближены к спинному мозгу максимально удалены от рабочего органа;
2. Вторая группа - предпозвоночные (превертебральные), расположены впереди позвоночного столба, узлы сплетений (чревные, верхний и нижний брыжеечные узлы, входящие также в состав СНС), удалены на значительное расстояние от рабочего органа;
3. Третья группа - конечные (терминальные) узлы (околоорганные и внутриорганные)

Узлы ВНС

Околоорганные узлы мелкие, лежат около органа.

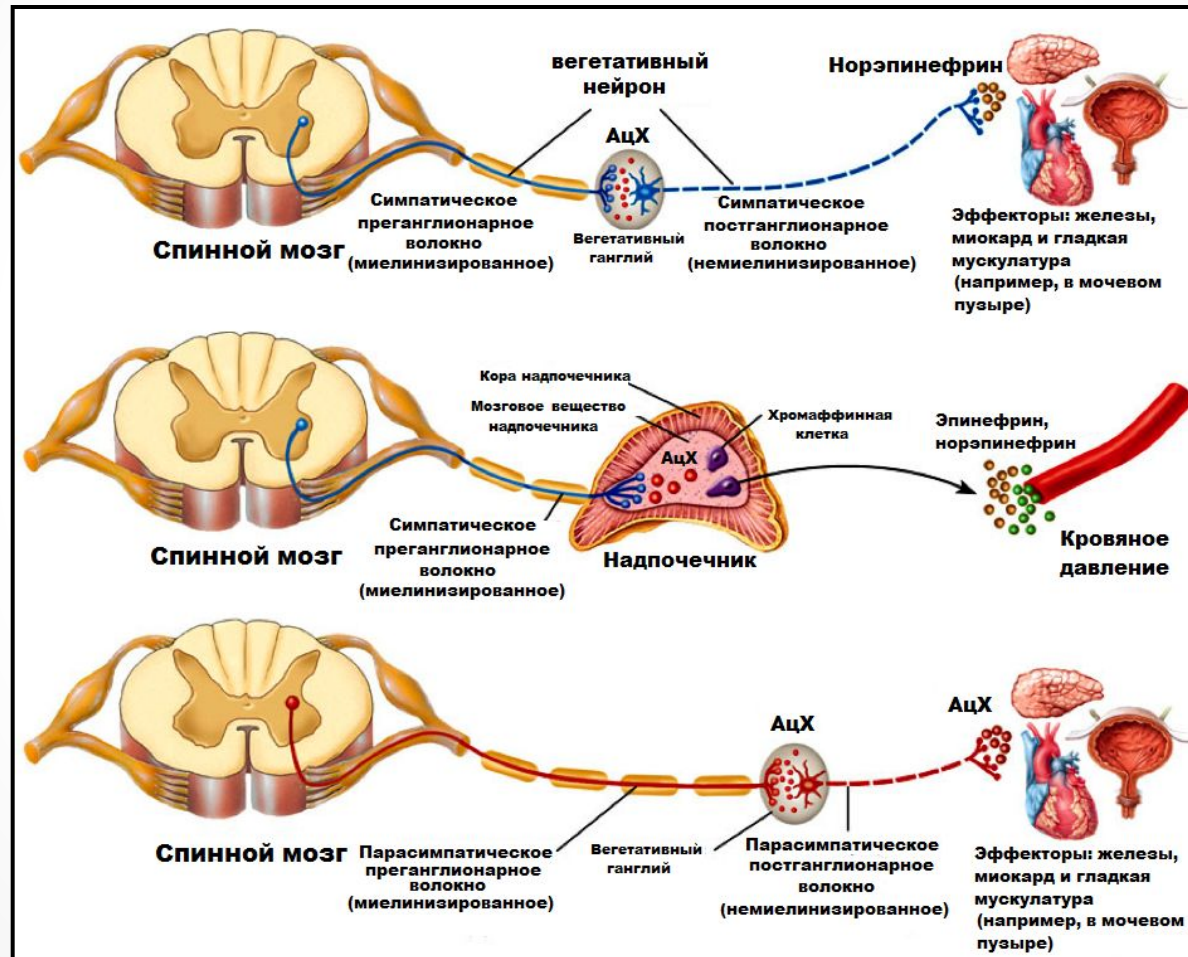
Парасимпатическая часть ВНС

Внутриорганные (интрамуральные) узлы мелкие, многочисленные, располагаются в толще стенок полых внутренних органов (по ходу пищеварительного тракта, матки, мочевого пузыря, крупных кровеносных сосудов, в сердце).

Для узлов, расположенных в толще паренхиматозных органов (печень, селезенка и т.д.), чаще употребляют термин внутриорганные узлы.

Внутриорганные узлы непосредственно приближены к рабочему органу и удалены на максимальное расстояние от мозгового ствола и спинного мозга. Различная степень удаленности вегетативных узлов от спинного мозга или мозгового ствола, с одной стороны, и рабочего органа, с другой, сказывается на длине преузловых (преганглионарных) и послеузловых (постганглионарных) волокон

Схема строения различных путей ВНС



Орган-мишень, его функции	Парасимпатический отдел ВНС	Симпатический отдел ВНС
Сердце: – частота сокращений – сила сокращений – проводимость	Снижается Уменьшается Замедляется	Повышается Повышается Улучшается
Сосуды: – сердца, мозга, легких – скелетных мышц – кожи и ПЖК – органов брюшной полости	Расширяются Расширяются Не иннервируются Не иннервируются	Суживаются Суживаются Суживаются Суживаются
Бронхи: – тонус гладких мышц – секреция желез	Повышается Повышается	Снижается Снижается
ЖКТ: – перистальтика – тонус сфинктеров – секреция желез желудка	Повышается Снижается Повышается (НСI)	Снижается Повышается Повышается (слизи)
Желчевыводящие пути	Сокращаются	Расслабляются
Мочевой пузырь: – стенка – сфинктер	Сокращается Расслабляется	Расслабляется Сокращается
Слюнные железы	Усиление секреции (жидкая слюна)	Усиление секреции (густая слюна)
Потовые железы	Не иннервированы	Усиление секреции
Зрачок	Миоз	Мидриаз
Половые органы	Эрекция	Эякуляция

СИНАПС* – место контакта, соединения нервного окончания одного нейрона с другим нейроном или с эффекторной клеткой.

МЕДИАТОР – эндогенное вещество (лиганд), осуществляющее химическую передачу нервного возбуждения в синапсе.

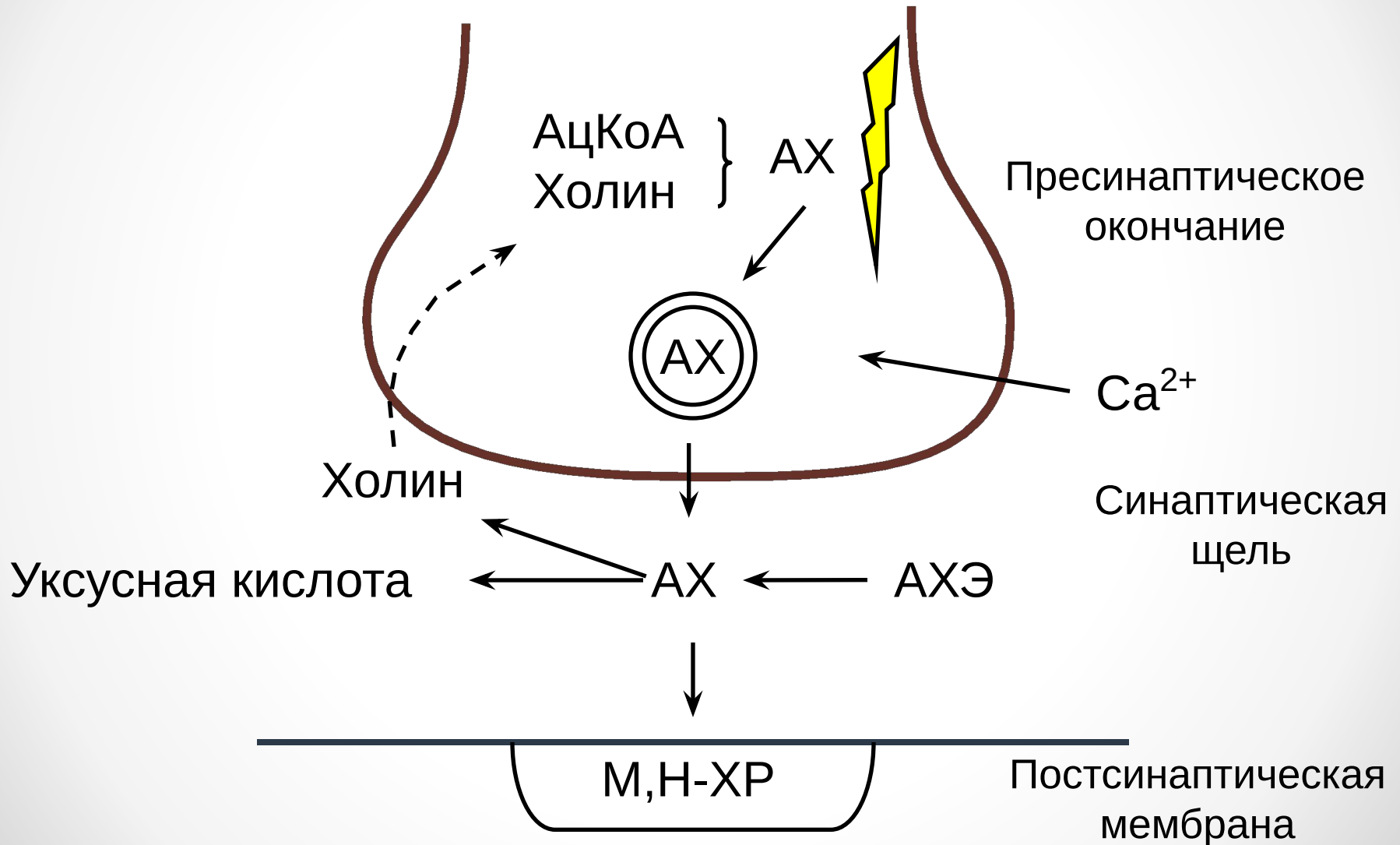
СИНАПСЫ ВНС:

- Холинергические – медиатор ацетилхолин;
- Адренергические – медиатор норадреналин.

* – от греч. *sinapsis* – соединение,

- СВЯЗЬ.

Структура холинергического синапса



- При деполяризации пресинаптической мембраны холинергического нейрона, потенциал-зависимые кальциевые ионные каналы открываются (Ca^{2+} -каналы N- и P/Q-типа) и Ca^{2+} переходит из внеклеточного пространства в пресинаптическую мембрану
- Приток ионов кальция стимулирует агрегацию и депонирование ацетилхолин-содержащих пузырьков на клеточной мембране нейрона через SNARE белки: SNAP-25, синтаксин
- Слияние везикулярной мембраны с пресинаптической приводит к высвобождению содержимого везикул (ацетилхолина) в синаптическую щель, данный процесс получил название «экзоцитоз». Ацетилхолин диффундирует в синаптической щели и может связываться как с рецепторами

Классификация холинорецепторов

Мускаринчувствительные
(М-холинорецепторы)



Никотинчувствительные
(Н-холинорецепторы)



M-холинорецепторы

- Выделяют 5 подтипов M-холинорецепторов: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 . Данные рецепторы являются метаботропными, связаны с G-белками
- M_1 , M_3 , M_5 рецепторы сопряжены с G_q белками, их стимуляция приводит к активации инозитолтрифосфатной системы
- M_2 , M_4 связаны с G_i белками, при их стимуляции наблюдается ингибирование активности аденилатциклазной системы

M1-холинорецептор

- Ген CHRM1, кодирующий синтез данного рецептора, локализуется на 11-ой хромосоме (11q13)
- Постсинаптические M₁ - XРраспространены в экстрапирамидной системе, ядрах VIII пары черепных нервов, ЦНС, экзокринных железах, а также их особенно много в коре больших полушарий и гиппокампе. Встречаются на гладких миоцитах пищевода, в тканях мочевого пузыря и на энтерохромаффинных клетках желудка (клетках Кульчицкого).
- Стимуляция M₁-рецепторов, расположенных на клетках Кульчицкого приводит к усилению выработки гистамина, который в свою очередь через H₂-гистаминовые рецепторы усиливает секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка

Молекулярный механизм действия

- Рецепторы связаны преимущественно с Gq/11 белком, который активирует фосфолипазу C (PLC), стимулирующую фосфоинозитидный (PI) гидролиз
- Данный эффект, опосредуется α -субъединицей активированного G-белка
- Полученные продукты гидролиза: диацилглицерол и инозитолтрифосфат, активируют протеинкиназу C (PKC) и вызывают высвобождение внутриклеточного кальция, путем взаимодействия с рецепторами эндоплазматического ретикулума (ЭПР)
- Данные процессы приводят к возникновению медленного постсинаптического возбуждающего потенциала и к снижению калиевой проводимости, в результате чего клетка начинает активно функционировать

M2-холинорецептор

Кодируется геном [CHRM2](#), расположенным на 7-ой хромосоме (7q31-q35).

Локализуется в сердечной мышце, на пресинаптической мембране постганглионарных парасимпатических волокон, в гиппокампе и коре больших полушарий. Также данные рецепторы были обнаружены в низших отделах ЦНС (таламусе, гипоталамусе, стволе мозга, безымянной субстанции).

В сердце стимуляция приводит к снижению сердечного ритма, возникшего после стимулирующих импульсов симпатической нервной системы, до нормального синусового, также замедляется скорость спонтанной деполяризации синусового узла (гиперполяризация). Уменьшаются сила сокращений миокарда предсердий и уменьшается скорость AV-проводимости, не влияет на силу сокращения миокарда желудочков.

На пресинаптических мембранах постганглионарных волокон парасимпатической системы выступают в роли ауторецепторов, ингибирующих выделение ацетилхолина в синаптическую щель путем обратной отрицательной связи

Молекулярный механизм действия

- M_2 -холинорецепторы сопряжены с белками Gi/o, при активации которых наблюдается снижение концентрации цАМФ, а следовательно и протеинкиназы А (РКА) в клетке и, как правило, приводит к эффектам ингибирующего типа. Так как активность цАМФ-зависимых протеинкиназ снижается, то и нарушается фосфорилирование Ca^{2+} -каналов L-типа (Ca_v1), в результате чего уменьшается концентрация внеклеточного кальция в клетке, необходимого для сокращения кардиомиоцита.
- Рецепторы модулируют состояние калиевых каналов. В сердце это способствует снижению частоты сердечных сокращений. Происходит это с помощью бета и гамма субъединиц Gi-белка связанного с M_2 -рецептором. Данная часть Gi-белка может инициировать открытие K^+ -каналов ($K_{ir}3$) в парасимпатической борозде сердца, в результате усиливается ток калия из клетки, а следовательно развивается гиперполяризация, приводящая к снижению частоты сердечных сокращений.
- На пресинаптической мембране стимуляция данных рецепторов приводит к глубокому потенциал-зависимому торможению, в следствии прямого ингибирующего действия $\beta\gamma$ -субъединиц на Ca^{2+} -каналы N-типа и P/Q-типа (Ca_v2 -каналов), в итоге в пресинаптической мембране уменьшается количество кальция, необходимого для экзоцитоза. Поэтому уменьшается выделение ацетилхолина в синаптическую щель

M₃-холинорецептор

- Ген CHRM3, отвечающий за синтез данного рецептора локализуется на длинном плече 1 хромосомы (1q43).
- M₃-рецепторы расположены во многих тканях организма, например, на круговой мышце глаза, цилиарной мышце, на гладких мускулатуре бронхов, ЖКТ, МВС (мочевыделительной системы), матки. M₃ имеются на экзокринных железах (слюнные железы, бронхиальные железы и железы желудка-кишечного тракта). Также данные рецепторы были обнаружены на клетках эндокринных желез, поджелудочной железы и на нейронах головного мозга. В ЦНС, стимуляция данных рецепторов вызывает рвоту. M₃-рецепторы экспрессированы в участках головного мозга, которые регулируют инсулиновый гомеостаз, такие как гипоталамус и дорсальный вагусный комплекс ствола мозга. Также эти рецепторы высоко экспрессированы на панкреатических β-клетках, и являются критическими регуляторами глюкозного гомеостаза путем модулирования инсулиновой секреции.
- Стимуляция M₃-холинорецепторов вызывает сокращение гладкой мускулатуры и увеличение железистой секреции
- Сокращение круговой мышцы глаза приводит к сужению зрачка (миоз). Стимуляция M₃-холинорецепторов цилиарной мышцы приводит к ее сокращению, в результате чего циннова связка расслабляется (так как связка крепится к брюшку цилиарной мышцы) и хрусталик становится более выпуклым (под действием собственной эластичности), в результате глаз настраивается на виденье ближних объектов.

- Также, как и M_1 , M_3 -рецептор сопряжен с Gq/11 белком и его стимуляция приводит к активации фосфолипазы C и образованию диацилглицерола (ДАГ) и инозитолтрифосфата (ИТФ), активирующих протеинкиназу C и вызывающих высвобождение внутриклеточного кальция, путем взаимодействия с рецепторами эндоплазматического ретикулума (ЭПР). В результате повышается тонус гладкой мускулатуры внутренних органов и увеличивается секреция желез

Роль инозитолтрифосфата (ИТФ)

- Инозитолтрифосфат (ИТФ) связывается с внутриклеточными рецепторами эндоплазматического ретикулума и инициирует открытие Ca^{2+} -каналов в ретикулярной мембране, с последующим увеличением концентрации цитоплазматического Ca^{2+} , которая, как правило низкая (около 10^{-7} М, 100 нмоль L^{-1}). В результате свободный внутриклеточный кальций связывается регуляторным белком тропонином С в сердечной и скелетных поперечно-полосатых мышцах и кальмодулином в гладкомышечных клетках. Комплекс Ca^{2+} -тропонин С в сердечной и скелетных мышцах играет значительную роль в их сокращении, позволяя взаимодействовать нитям миозина и актина. Комплекс Ca^{2+} -тропонин С снимает две блокады: тропомиозин блокирует нити актина, тропонин I блокирует АТФ-азную активность миозина. В гладкой мускулатуре, комплекс Ca^{2+} -кальмодулин вызывает конформационные изменения тех сайтов белка, которые могут взаимодействовать с широким разнообразием эффекторов. Например, протеинкиназы, такие как, киназа легких цепей миозина и киназа фосфорилазы. Следовательно, Ca^{2+} -кальмодулин опосредует широкий спектр реакций, включая синтез белка, изменения ионной проницаемости мембраны, железистой секреции и сокращения гладких мышц. Действие многих гормонов и нейротрансмиттеров зависит от рецепторных механизмов, которые опосредуются активацией фосфолипазы С и гидролизом *фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата* до [инозитол-1,4,5-трифосфата](#).

Роль диацилглицерола (ДАГ)

- ДАГ активирует фермент протеинкиназу C, которая связывает Ca^{2+} , а затем перемещается к плазматической мембране где ПКС опосредует фосфорилирование широкого спектра мембранных белков (например, ферментов, рецепторов, ионных каналов).
Протеинкиназа C также активируется форболовыми эфирами (канцерогенные соединения, получаемые из определенных растений).
Диацилглицерол может метаболизироваться фосфолипазой A_2 до арахидоновой кислоты, которая в свою очередь метаболизируется до простагландинов и лейкотриенов

Внесинаптические

M₃-холинорецепторы

- Стимуляция внесинаптических M₃-рецепторов эндотелиоцитов приводит к образованию оксида азота (NO - эндотелиальный релаксирующий фактор) инициирующего расширение сосуда, ингибирование адгезии тромбоцитов и снижение тонуса ангиоцитов сосуда. Синтез оксида азота обеспечивается ферментом NO-синтазой (NO-synthase, NOS).
- Выделяют три основные изоформы NO-синтазы: iNO-синтаза (индуцируемая), nNO-синтаза (нейрональная), eNO-синтаза (эндотелиальная)
- Все три изоформы являются гемовыми белками и имеют молекулярное сходство с цитохромом P450, а также имеют домены для связывания аргинина, комплекса Ca²⁺-кальмодулина и для флавиновых нуклеотидов. eNOS и nNOS являются конститутивными кальций-зависимыми ферментами, функционирующими в нормальных физиологических условиях
- iNO-синтаза является Ca²⁺-независимым ферментом, который синтезируется только в клетках воспаления при патологических изменениях. Его активность, как правило, примерно в 1000 раз больше, чем активность eNOS или nNOS

Внесинаптическое

M₃-холинорецепторы

- Оксид азота поступает в гладкомышечную клетку сосуда путем диффузии, и в миоците NO реализует свое действие через 2 основных механизма.
- Первый механизм заключается в активации NO цитоплазматической гуанилатциклазы, которая стимулирует образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) из гуанозинтрифосфата (ГТФ). В результате активируются цГМФ-зависимые протеинкиназы (протеинкиназы G), обеспечивающие фосфорилирование мембранного белка. Данные изменения приводят к уменьшению поступления ионов кальция в клетку, а следовательно и способствуют ее расслаблению. Помимо этого, через цГМФ активируется фосфатаза легких цепей миозина (ФЛЦМ), дефосфорилирующая легкие цепи миозина, в результате чего последний теряет сократительную активность. Также цГМФ-зависимые протеинкиназы стимулируют открытие K⁺-каналов, в результате развивается гиперполяризация миоцита

- Второй механизм характеризуется реакцией взаимодействия NO с интрацеллюлярными SH⁻ группами аминокислот и белков. В итоге образуется соединения S-нитрозотиолы, которые являются белковыми вазодилататорами, а также активируют цитоплазматическую гуанилатциклазу

N-холинорецепторы

- Выделяют два основных подтипа N-холинорецепторов: N_N -холинорецепторы (нейронейрональные), N_M -холинорецепторы (нервно-мышечные)
- Данные рецепторы - лиганд-зависимые ионные каналы, локализованные в цитоплазматической мембране некоторых нейронов, а также на пресинаптической и постсинаптической мембранах нервно-мышечного соединения
- Являются инотропными и для передачи сигнала они не используют вторичных посредников (чем и отличаются от метаботропных рецепторов, которые передают сигнал через вторичные мессенджеры)

Структура N-холинорецепторов

- Никотиновые рецепторы, с молекулярной массой 290 кДа, состоят из пяти субъединиц, расположенных симметрично вокруг центральной поры
- Каждая субъединица содержит четыре трансмембранных домена как с N-конца, так и с C-конца, расположенных внеклеточно. N-рецепторы содержат цис-петлю и обладают сходством с ГАМК_A-рецепторами, глициновыми рецепторами и с 5-HT₃ серотониновыми рецепторами (все перечисленные рецепторы являются инотропными)
- Никотиновые рецепторы классифицированы на два основных подтипа в зависимости от их основных мест экспрессии: мышечный подтип никотиновых рецепторов и нейрональный подтип никотиновых рецепторов

H_H-холинорецептор

- Гены CHRNA4, [CHRNA2](#), [CHRNA2](#), кодирующие образование данного рецептора локализованы на 20-ой (20q13.33), 8-ой (8p21) и 1-ой (1q21.3) хромосоме соответственно.
- Может быть, как пресинаптическим (модулирующая роль), так и постсинаптическим (деполяризация эффекторной клетки).
- H_H-рецепторы экспрессируются в основном в ЦНС (кора больших полушарий, где рецепторы имеют очаговое расположение, в подкорковых структурах – диффузное), также эти рецепторы были обнаружены на нейронах продолговатого мозга и на клетках Реншоу спинного мозга.
- В нейрогипофизе H_H-рецептор модулирует выработку окситоцина и АДГ (вазопрессин). Также данный рецептор расположен в вегетативных ганглиях ВНС (как в симпатических, так и в парасимпатических), на хромафинных клетках мозгового вещества надпочечников.
- Мозговое вещество надпочечника является гипофиз-независимой железой, поэтому продукция катехоламинов регулируется нервными импульсами СНС симпатической нервной системы (импульс проводится по преганглионарным волокнам от чревного сплетения непосредственно к хромафинным клеткам). Хромафинные клетки подразделяются на темные (норэпинефроциты), продуцирующие норэпинефрин и светлые (эпинефроциты), продуцирующие эпинефрин.
- Нейрональный никотиновый рецептор локализуется на каротидном синусе

- **Молекулярный механизм действия**

- Связывание лиганда-агониста с рецептором приводит к открытию канала, что позволяет положительно заряженным ионам двигаться по нему; в частности Na^+ и Ca^{2+} поступает в клетку, K^+ ее покидает.
- Никотиновый рецептор является неселективным катионным каналом, поэтому через него может осуществляться ток нескольких положительно заряженных ионов (катионов). Положительно заряженные молекулы притягиваются к каналу благодаря отрицательному кольцу, состоящему из остатков глутамата и аспартата, расположенному на внешней поверхности поры рецептора.
- Данный канал является проницаемым для Na^+ и K^+ , однако, при некоторых комбинациях субъединиц канал становится проницаемым также и для Ca^{2+} . Количество натрия и калия, проходящих через каналы благодаря порам, влияет на электрическую проводимость, которая может варьироваться от 50 до 110 пСм, при этом проводимость также зависит от конкретного субъединичного состава рецептора, а также от проникающего иона. Поскольку некоторые нейрональные никотиновые рецепторы проницаемы для Ca^{2+} , они могут повлиять на высвобождение других нейротрансмиттеров.
- Активация рецепторов никотином изменяет состояние нейронов через два основных механизма. С одной стороны, движение катионов приводит к деполяризации плазматической мембраны: Na^+ устремляется в клетку, в результате чего заряд мембраны повышается (что приводит к возникновению возбуждающего постсинаптического потенциала в нейронах), а также происходит активация потенциал-зависимых ионных каналов. С другой стороны, вход кальция прямо или косвенно действует на различные главные внутриклеточные каскады, например, на регуляцию активности некоторых генов или высвобождение нейротрансмиттеров

H_M -холинорецептор

- Данный рецептор кодируется генами [CHRNE](#) и [CHRNG](#), расположенных на 17-ой (17p13.2) и 2-ой (2q37.1) хромосомах соответственно.
- Данный рецептор локализован на постсинаптической мембране мышечного волокна поперечнополосатой мускулатуры, а именно в местах образования нервно-мышечного соединения. Строение мышечного подтипа никотинового рецептора зависит от комбинации субъединиц: либо $(\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon$, либо $(\alpha 1)_2\beta 1\delta\gamma$.

Молекулярный механизм действия

- При взаимодействии ацетилхолина с данным рецептором наблюдается открытие ионного канала и незначительное увеличение оттока K^+ из мышечного волокна, в то время, как катионы Na^+ устремляются в эффекторное волокно, в результате развивается деполяризация и генерация возбуждающего постсинаптического потенциала
- Данные явления приводят к деполяризации системы Т-трубочек и саркоплазматического ретикулума (СР). Т-трубочка представляет собой выпячивания сарколеммы. Именно на системе Т-трубочек локализованы Ca^{2+} -каналы L-типа (дигидропиридиновые рецепторы), открытие которых позволяет кальцию «стекать» в клетку.
- Активация кальциевых каналов Т-трубочек также обеспечивает механическое взаимодействие этих каналов с кальций-высвобождаемыми каналами (рианодиновыми рецепторами), локализованными на мембране саркоплазматического ретикулума.
- В результате кальций поступает из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму мышечного волокна. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, в свою очередь, активирует Ca^{2+} -АТФазу, которая обеспечивает аккумуляцию Ca^{2+} во внутренних полостях ретикулума, в результате чего происходит снижение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, взаимодействие между актином и миозином блокируется и наступает расслабление мышц

Локализация М-холинорецепторов:

M ₁	ЦНС: кора, экстрапирамидная система, ядро VIII пары черепных нервов;
	Энтерохромаффинные клетки желудка (выделение гистамина);
M ₂ -тормоз.	Миокард;
	Пресинаптическая мембрана постганглионарных парасимпатических волокон (отриц. обратная связь);
M ₃	Круговая мышца радужки;
	Цилиарная мышца;
	Окончания постганглионарных парасимпатических волокон: <ul style="list-style-type: none">• Гладкие мышцы бронхов, ЖКТ, МВП, матки;• Экзокринные железы: слюнные, слезные, бронхиальные, ЖКТ;
	Окончания постганглионарных симпатических волокон – потовые железы и пилоэректоры;
M ₃ неиннервир.	Эндотелиальные клетки сосудов (выделение NO – расслабление).

Локализация Н-холинорецепторов:

H_n	ЦНС: кора, нейрогипофиз;
	Вегетативные ганглии: симпатические и парасимпатические;
	Энтерохромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников;
	Каротидный клубочек;
H_m	Нервно-мышечный синапс.

Классификация веществ, действующих на холинергические синапсы (миметики):

I. М и Н-холиномиметики:

1. прямого действия – ацетилхолин-хлорид, карбахолин;
2. непрямого действия – антихолинэстеразные средства:
 - а) обратимого действия – неостигмина метилсульфат, галантамина гидробромид, ривастигмин, пиридостигмина бромид, донепезил;
 - б) необратимого действия – армин.

II. М-холиномиметики – пилокарпина гидрохлорид;

III. Н-холиномиметики – цитизин.

Действие М-холиномиметиков на глаз:

Рецептор	Эффекты четырех «С»	Значение эффекта
M ₃ круговой мышцы радужки	Сужение зрачка (миоз)	показание – ожоги сетчатки, побочный
	Снижение внутриглазного давления	показание – глаукома
M ₃ ресничной мышцы	Спазм аккомодации	побочный
M ₃ слезных желез	Слезотечение	побочный

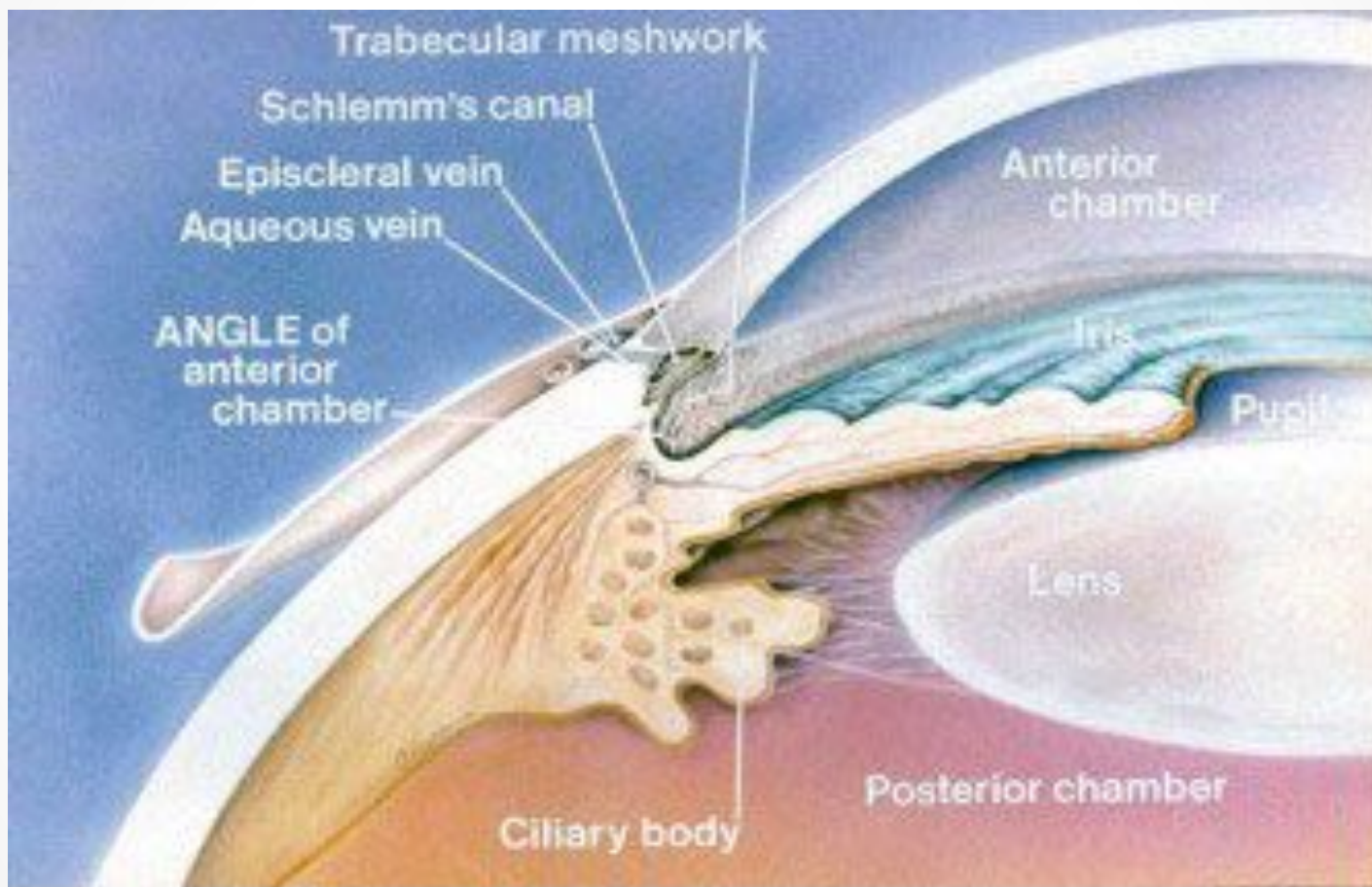
Внутриглазное давление

- Величина внутриглазного давления в основном зависит от двух процессов: образования и оттока внутриглазной жидкости (водянистой влаги глаза).
- Внутриглазная жидкость продуцируется ресничным телом, а оттекает главным образом через дренажную систему угла глаза передней камеры глаза (между радужкой и роговицей)
- Эта дренажная система включает трабекулярную сеть (гребешковую связку) и венозный синус склеры (Шлеммов канал). Через щелевидные пространства между трабекулами (Фонтановы пространства) трабекулярной сети жидкость фильтруется в шлемов канал, а оттуда по коллекторным сосудам оттекает в передние ресничные и вортикозные (водоворотные) вены и, далее, в глазные вены

Внутриглазное давление

- Глаукома - заболевание, характеризующуюся постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления, что может привести к атрофии зрительного нерва и потере зрения. Глаукома бывает закрытоугольной и открытоугольной. Закрытоугольная форма развивается при нарушении доступа к углу передней камеры глаза чаще всего при его частичном или полном закрытии корнем радужки. Внутриглазное давление при этом может повыситься до 60-80 мм.рт.ст. (в норме внутриглазное давление составляет 16-26 мм.рт.ст.). Открытоугольная форма глаукомы связана с нарушением дренажной системы угла передней камеры, через которую осуществляется отток внутриглазной жидкости; сам угол при этом открыт.

Путь оттока водянистой влаги



Эффекты М-холиномиметиков (1):

Рецептор	Эффект	Значение
M ₃ бронхи	Бронхоспазм, повышение секреции желез;	побочный; п/показ – БА.
M ₃ ЖКТ	Повышение моторики и секреции, расслабление сфинктеров, ускорение эвакуации содержимого кишечника;	показание – послеоперационная атония кишечника; п/показ – ЯБ.
M ₃ матка	Сокращение миометрия;	п/показ – беременность.
M ₃ МВП	Сокращение детрузора и расслабление сфинктера мочевого пузыря;	показание – атония мочевого пузыря;
M ₃ потовые железы	Повышенное потоотделение (10–14 л/сут.)	ОПН

Эффекты М-холиномиметиков (2):

1. Замедление работы сердца M_2 – тормозные рецепторы миокарда;
2. Расширение сосудов скелетных мышц M_3 сосудов;
3. Стимуляция потовых желез (M_3) → повышенное образование брадикинина;
4. Расширение сосудов мозга, сердца, половых органов (M_3).

↓ АД

Применение М-холиномиметиков:

1. **Глаукома;**
2. **Ожоги сетчатки;**
3. Атония кишечника;
4. Атония мочевого пузыря;
5. Острая почечная недостаточность.



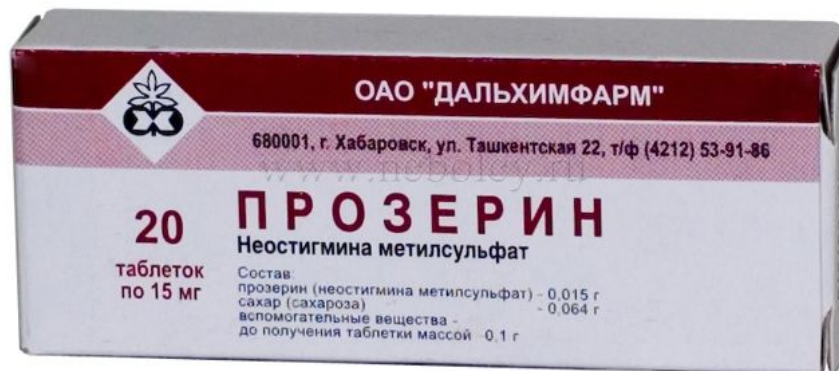
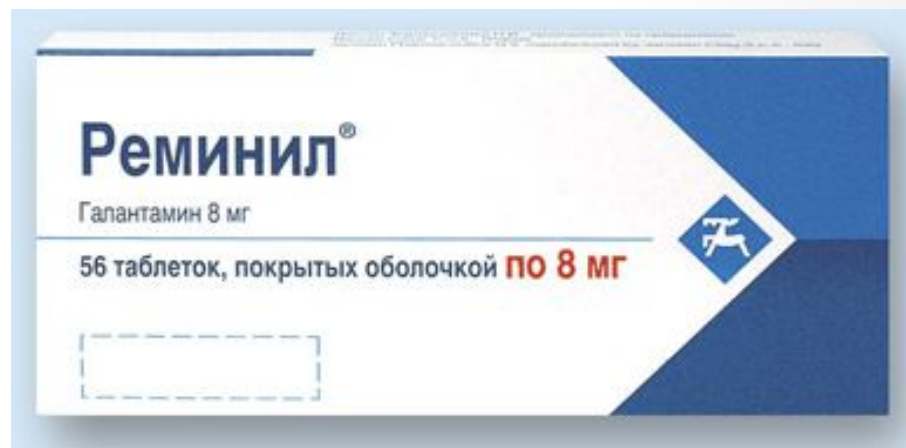
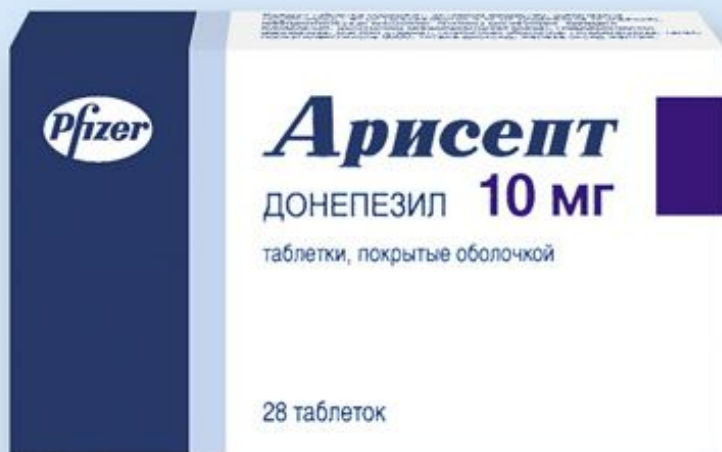
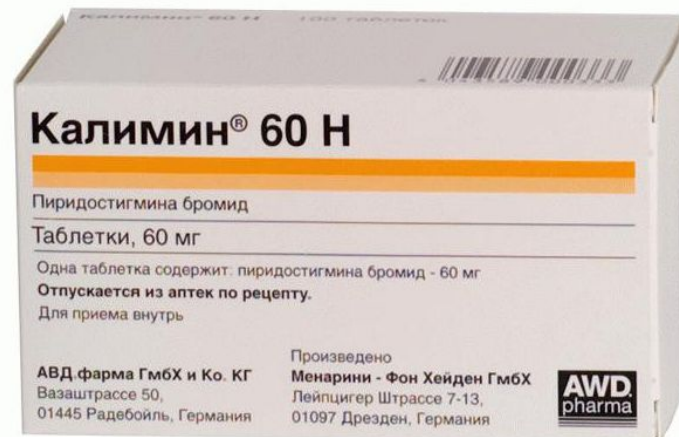
Осложнения от М-холиномиметиков (отравление мухоморами):

1. Слезотечение;
2. Снижение остроты зрения;
3. Близорукость;
4. Слюнотечение;
5. Бронхоспазм;
6. Брадикардия;
7. Бурная перистальтика кишечника, колики, понос;
8. Потливость;
9. Прерывание беременности.



Применение антихолинэстеразных препаратов:

1. Глаукома;
 2. Ожоги сетчатки;
 3. **Атония кишечника;**
 4. **Атония мочевого пузыря;**
 5. **Острая почечная недостаточность.**
 6. **Миастения;**
 7. **Антагонисты антидеполяризующих миорелаксантов;**
 8. **Периферические параличи скелетной мускулатуры;**
 9. **Болезнь Альцгеймера (Галантамин, Донепезил).**
-
- М-ХР
- Н-ХР



Ривастигмин (экселон)

- Селективный псевдообратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга карбаматного типа (продолжительность блокады ацетилхолинэстеразы составляет около 9 ч)
- Препятствует разрушению ацетилхолина, селективно повышает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе, облегчает холинергическую передачу, улучшает когнитивные процессы при болезни Альцгеймера
- Ингибирование холинэстеразы может приводить к замедлению образования фрагментов белкового бета-предшественника амилоида и формирования амилоидных бляшек (патогномоничных для болезни Альцгеймера)

Показания, противопоказания,

- **Показания:** деменция альцгеймеровского типа (слабо или умеренно выраженная, при предполагаемой или диагностированной болезни Альцгеймера), слабо или умеренно выраженная деменция при болезни Паркинсона
- **Противопоказания:** гиперчувствительность (в т.ч. к карбамоилатину и другим производным карбамата), тяжелые нарушения функции печени, грудное вскармливание
- **Ограничения к применению:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, СССУ, нарушение проводимости (синоatriальная и AV блокада), аритмия, БАи ХОБЛ (в анамнезе), обструкция мочевыводящих путей, эпилепсия, одновременный прием других холиномиметических средств, беременность

Побочные эффекты

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* повышенная утомляемость, астения, головокружение, головная боль, сонливость, возбуждение, бессонница, нарушения ориентации, депрессия, тремор
- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, боль в животе, анорексия, диспепсия
- *Прочие:* аллергические реакции, потливость, снижение массы тела, инфекция верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей

Пиридостигмина бромид (Калимин[®] 60 Н)

- Фармакологическое действие - антихолинэстеразное.
- Обратимо ингибирует холинэстеразу, повышает содержание ацетилхолина в области холинергических синапсов.
- Улучшает нейромышечную передачу,
- Усиливает моторику ЖКТ, повышает тонус мочевого пузыря, бронхов, секрецию экзокринных желез, вызывает брадикардию

Показания

- Миастения,
- миастенический синдром,
- атония ЖКТ и мочевого пузыря, в т.ч. послеоперационная атония кишечника,
- атонический запор,
- нарушение опорожнения мочевого пузыря после гинекологических операций и родов;
- для прекращения миорелаксации при наркозе

Противопоказания

- Гиперчувствительность
- обтурационная кишечная непроходимость,
- закупорка мочевыводящих путей,
- повышенный тонус бронхиальной мускулатуры (БА, ХОБЛ)
- предшествующее или совместное применение деполяризующих миорелаксантов (например суксаметония) ввиду возможности синергизма,
- ирит;
- спазм органов ЖКТ, желчевыводящих и мочевыводящих путей;
- миотония, паркинсонизм, тиреотоксикоз

Побочные эффекты

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* мышечный тремор, спазм мышц, миоз.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* брадикардия, снижение АД.
- *Со стороны респираторной системы:* усиление секреции бронхиальных желез.
- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, усиление перистальтики кишечника, желудочная колика.
- *Прочие:* кожные высыпания, повышенная потливость, повышенное слезо- и слюноотечение, частые позывы на мочеиспускание, кожная сыпь.

Донепизил (Алзепил)

- Фармакологическое действие - антихолинэстеразное.
- Ингибирует холинэстеразу и блокирует распад ацетилхолина, осуществляющего нормальную передачу в ЦНС.
- Замедляет прогрессирование болезни Альцгеймера, уменьшает выраженность когнитивных симптомов, в ряде случаев восстанавливает дневную активность больных и облегчает уход за ними.
- Корректирует поведенческие нарушения: апатия, галлюцинации и неосмысленные повторяющиеся движения.

Донепизил

- Показания: болезнь Альцгеймера легкой и средней степени тяжести (симптоматическое лечение когнитивных нарушений).
- **Противопоказания:** гиперчувствительность (в т.ч. к производным пиперидина).
- **Ограничения к применению:** нарушение ритма сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, общая анестезия; одновременный прием НПВП, холиноблокаторов, других ингибиторов холинэстеразы; беременность, кормление грудью, детский возраст.

Побочные эффекты донепизила

- *Со стороны органов ЖКТ:* диспептические явления (тошнота, рвота, диарея)
- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, инсомния, судороги, обморок
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* брадикардия, нарушения синоатриальной и AV проводимости
- *Прочие:* повышение уровня креатинфосфокиназы

Галантамин (реминил)

- Третичный алкалоидом, селективный конкурентный и обратимый ингибитором ацетилхолинэстеразы.
- Усиливает присущее ацетилхолину действие на никотиновые рецепторы, по-видимому вследствие связывания с аллостерическим участком рецептора
- Благодаря повышению активности холинергической системы может улучшаться когнитивная функция у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа

Показания

- Реминил[®] показан для лечения деменции альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени, в т.ч. с хроническими нарушениями мозгового кровообращения

Противопоказания

- гиперчувствительность к галантамина гидробромиду или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав этого препарата;
- пациенты с тяжелым нарушением функции почек (С_л креатинина менее 9 мл/мин) — вследствие отсутствия данных о применении;
- тяжелые нарушения функции печени

Побочные эффекты

- Тошнота и рвота
- *Со стороны иммунной системы:* нечасто — гиперчувствительность.
- *Нарушения метаболизма и питания:* часто — снижение аппетита; нечасто — обезвоживание.
- *Психические нарушения:* часто — депрессия, галлюцинации; нечасто — зрительные и слуховые галлюцинации.
- *Со стороны нервной системы:* часто — головокружение, головная боль, тремор, обморок, заторможенность, сонливость; нечасто — извращение вкуса, гиперсомния, парестезия, судороги. Судороги являются класс-эффектом, наблюдаемым при применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы — средств для лечения деменции, и включающим судороги и припадки.
- *Офтальмологические нарушения:* нечасто — затуманенное зрение.
- *Со стороны уха и лабиринта:* нечасто — шум в ушах.
- *Со стороны ССС:* часто — брадикардия, повышение АД; нечасто — AV блокада I степени, ощущение сердцебиения, синусовая брадикардия, суправентрикулярная экстрасистолия, приливы, снижение АД.
- *Со стороны ЖКТ:* очень часто — тошнота, рвота; часто — диарея, боли в области живота, диспепсия, желудочно-кишечный дискомфорт; нечасто — рвотные позывы.
- *Гепатобилиарные нарушения:* редко — гепатит.
- *Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто — усиленное потоотделение; очень редко — синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзематозный пустулез, мультиформная эритема.
- *Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто — мышечные спазмы; нечасто — мышечная слабость.
- *Общие нарушения:* часто — утомление, слабость, недомогание.
- *Изменения измерений и лабораторных показателей:* часто — уменьшение массы тела; нечасто — увеличение активности печеночных ферментов.
- *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* часто — падение, рваные раны.

Прозерин

- Синтетическое антихолинэстеразное средство. Обратимо блокирует холинэстеразу, что приводит к накоплению и усилению действия ацетилхолина на органы и ткани и восстановлению нервно-мышечной проводимости.
- Вызывает урежение ЧСС, повышает секрецию желез (слюнных, бронхиальных, потовых и желез ЖКТ), что способствует развитию гиперсаливации, бронхореи, повышению кислотности желудочного сока, суживает зрачок, вызывает спазм аккомодации, снижает внутриглазное давление, усиливает тонус гладкой мускулатуры кишечника (усиливает перистальтику и расслабляет сфинктеры) и мочевого пузыря, вызывает спазм бронхов, тонизирует скелетную мускулатуру.
- Является антагонистом антидеполяризующих курареподобных препаратов
- В больших дозах прозерин может сам вызвать нарушение нервно-мышечной проводимости в результате накопления ацетилхолина и стойкой деполяризации в области синапсов. Дает прямой н-холиномиметический эффект.
- При введении в терапевтических дозах в значительной степени возбуждаются н-холинорецепторы скелетных мышц, усиливается нервно-мышечная передача.

Показания

- миастения;
- двигательные нарушения после травмы мозга;
- параличи;
- восстановительный период после перенесенного менингита, полиомиелита, энцефалита;
- слабость родовой деятельности (редко);
- открытоугольная глаукома;
- неврит, атрофия зрительного нерва;
- атония ЖКТ;
- атония мочевого пузыря;
- устранение остаточных нарушений нервно-мышечной передачи недеполяризующими миорелаксантами.

Противопоказания

- гиперчувствительность;
- эпилепсия; гиперкинезы;
- ваготомия;
- ишемическая болезнь сердца; брадикардия; аритмии; стенокардия;
- бронхиальная астма;
- выраженный атеросклероз;
- тиреотоксикоз;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- перитонит;
- механическая обструкция ЖКТ и мочевыводящих путей;
- аденома предстательной железы;
- период острого заболевания;
- интоксикации у резко ослабленных детей;
- беременность; период лактации.

Побочные эффекты

- тошнота, рвота, метеоризм, диарея.
- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, слабость, потеря сознания, сонливость, миоз, нарушение зрения, тремор, спазмы и подергивание скелетной мускулатуры, включая фасцикуляции мышц языка, судороги, дизартрия.
- *Со стороны ССС:* аритмия, бради- или тахикардия, AV блокада, блокада, узловой ритм, неспецифические изменения на ЭКГ, остановка сердца.
- *Со стороны дыхательной системы:* одышка, угнетение дыхания, вплоть до остановки, бронхоспазм.
- *Аллергические реакции:* гиперемия лица, сыпь, зуд, анафилаксия.
- *Прочие:* учащение мочеиспускания, арталгия, обильное потоотделение.

Отравление ФОС:



1. Психомоторное возбуждение;
2. Брадикардия, АВ-блок;
3. Гипотензия;
4. Гиперсаливация;
5. Потливость;
6. Бронхоспазм;
7. Миоз, близорукость, слезотечение;
8. Спазм мышц кишечника и мочевого пузыря: тошнота, рвота, понос, частое мочеиспускание;
9. Судороги.

Меры помощи при отравлении ФОС:

1. Удаление невсосавшегося яда:

- Промывание желудка, слизистых, кожи 3 – 5% раствор пищевой соды,
- сорбенты,
- солевые слабительные,
- очистительная клизма;

2. Удаление всосавшегося яда:

- Форсированный диурез,
- гемодиализ,
- гемосорбция;

3. Антидотная терапия:

- М-холиноблокаторы (атропин 0,1% - 2- 4 мл в/венно);
- Реактиваторы холинэстеразы: Дипироксим, Аллоксим, Изонитрозин!

4. Симптоматическая терапия:

- ИВЛ,
- Бронхоскопия,
- Противосудорожные (БДТ, нейролептики).

Применение Н-холиномиметиков:

1. Рефлекторная стимуляция дыхания (с Н-холинорецепторов каротидного клубочка) – только при сохранении рефлекторной возбудимости дыхательного центра! Действуют кратковременно!
2. **Отвыкание от курения – «Лобесил», «Табекс».**



Побочные эффекты:

Вагусная брадикардия, снижение АД, рвота, судороги, возможна остановка сердца и блок ДЦ (малая широта терапевтического действия).

Классификация веществ, действующих на холинергические синапсы (М-холиноблокаторы):

IV. М-холиноблокаторы:

1. неселективные – атропина сульфат, препараты красавки, платифиллина гидротартрат, метацин, скополамина гидробромид;
2. селективные – ипратропия бромид, тиотропия бромид, пирензепин, толтеродин.

Эффекты М-холиноблокаторов:

1. Мидриаз;
2. Повышение внутриглазного давления;
3. Паралич аккомодации (дальнозоркость);
4. Сухость роговицы;
5. Тахикардия, повышение AV-проводимости;
6. Снижение тонуса гладких мышц бронхов;
7. Снижение тонуса гладких мышц и моторики ЖКТ и мочевого пузыря;
8. Уменьшение секреции бронхиальных и пищеварительных желез;
9. Снижение секреции потовых желез.

Применение М-холиноблокаторов:

1. Расширение зрачка для осмотра глазного дна;
2. Подбор очков (устранение спазма аккомодации);
3. Ирит, иридоциклит (предотвращение образ. спаек);
4. Нейротропные спазмолитики при коликах (кишечных, желчных, почечных);
5. Брадикардия и нарушение AV-проводимости;
6. Премедикация (предотвращение вагусного влияния на сердце + уменьшение секреции желез);
7. Бронхоспазм (ипратропия бромид, тиотропия бромид);
8. Язвенная болезнь и гиперацидный гастрит (пирензепин);
9. Гиперсаливация;
10. Паркинсонизм (Циклодол);
11. Кинетозы (Аэрон, Драмина);
12. Антидоты при отравлении ФОС и мухомором.

Побочные эффекты М-холиноблокаторов:

1. Сухость во рту, затруднение глотания, нарушение речи;
2. Нарушение аккомодации, двоение в глазах, фотофобия;
3. Повышение внутриглазного давления;
4. Тахикардия;
5. Запоры;
6. Задержка мочи.

Вот неделя, другая проходит,
Еще пуще старуха вздурилась:
Опять к рыбке старика посылает.
«Воротись, поклонися рыбке:
Не хочу быть столбовою дворянкой,
А хочу быть вольною царицей».
Испугался старик, взмолился:
«Что ты, баба, белены объелась?»
Ни ступить, ни молвить не умеешь,
Насмешишь ты целое царство».
Осердилась пуще старуха,
По щеке ударила мужа.
«Как ты смеешь, мужик, спорить со мною,
Со мною, дворянкой столбовою? -
Ступай к морю, говорят тебе честью,
Не пойдешь, поведут поневоле».

(«Сказка о рыбаке и рыбке» А.С.Пушкин)



Отравление беленой:

1. Психомоторное возбуждение, галлюцинации, бред;
2. Гипертермия, сухая горячая кожа;
3. Широкие зрачки, двоение в глазах, повышение внутриглазного давления, светобоязнь;
4. «Скачущий» пульс;
5. Нарушение глотания, сухость во рту;
6. Запор;
7. Задержка мочи.



Белена чёрная
(*Hyoscyamus niger*)



Дурман обыкновенный
(вонючий)
(*Datura stramonium*)



Красавка обыкновенная
(Красуха, Сонная одурь,
Бешеная ягода)
(*Atropa belladonna*)

АНТИДОТЫ: Антихолинестеразные препараты
(Физостигмин, Галантамин).

Симптоматически: нейролептики

Классификация веществ, действующих в холинергических синапсах (Н-холиноблокаторы):

V. Н-холиноблокаторы:

1. Ганглиоблокаторы:

- а) четвертичные – азаметония бромид, бензогексоний, гигроний, арфонад;
- б) нечетвертичные – пирилен, пахикарпин.

2. Периферические миорелаксанты:

- а) деполаризующие – суксаметония хлорид и йодид;
- б) антидеполаризующие – тубокурарин-хлорид, пипекурония бромид, рокурония бромид.
- в) смешанного типа действия – диоксоний.

Эффекты ганглиоблокаторов (1):

I. БЛОК СИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ:

1. Расширение артериол, венул, мелких вен снижение артериального давления →
2. Перераспределение крови в сосуды брюшной и нижней половины туловища →
3. Уменьшение центрального венозного давления и возврата крови к сердцу →
4. Снижение наполнения малого круга кровообращения и давления в нем →
5. Снижение сердечного выброса на 15-20% →
6. Снижение нагрузки на левый желудочек, снижение потребности миокарда в кислороде.

Эффекты ганглиоблокаторов (2):

II. БЛОКАДА ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ:

1. Для нечетвертичных: мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации (дальнозоркость), сухость роговицы;
2. Тахикардия, повышение AV-проводимости;
3. Снижение тонуса гладких мышц бронхов;
4. Снижение тонуса гладких мышц и моторики ЖКТ и мочевого пузыря;
5. Уменьшение секреции бронхиальных и пищеварительных желез;
6. Снижение секреции потовых желез.

Эффекты ганглиоблокаторов (3):

III. БЛОКАДА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ → угнетение выделению адреналина → снижение артериального давления и уменьшение сосудистых рефлексов на различные воздействия;

IV. БЛОКАДА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКОВ понижает рефлекторную стимуляцию дыхательного и сосудодвигательного центров;

Применение ганглиоблокаторов:

1. Купирование осложненного гипертонического криза;
2. Управляемая гипотензия при операциях;
3. Отек легких на фоне повышенного АД;
4. Спазмы периферических сосудов (облитерирующий эндартериит и т.д.);

Редко:

1. Язвенная болезнь;
2. Бронхоспазм.

Побочные эффекты ганглиоблокаторов:

1. Ортостатическая гипотензия;
2. Опасность тромбозов;
3. Блокада парасимпатических влияний:
 - Сухость во рту, затруднение глотания, нарушение речи;
 - Нарушение аккомодации, двоение в глазах, фотофобия;
 - Повышение внутриглазного давления;
 - Тахикардия;
 - Запоры;
 - Задержка мочи.
4. Прерывание беременности.

Сравнительная характеристика миорелаксантов:

АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ	ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ
Экранируют рецепторы от действия эндогенного ацетилхолина	Взаимодействуют с рецепторами и вызывают стойкую деполяризацию мембраны
Не происходит потери ионов калия	Потеря калия происходит
Синергисты	
мембраностабилизаторы (местные анестетики, средства для наркоза, антиаритмики)	антихолинэстеразные средства
Антагонисты	
антихолинэстеразные средства	мембраностабилизаторы

Применение миорелаксантов:

1. Расслабление скелетной мускулатуры при полостных операциях;
2. Расслабление мышц гортани и глотки при интубации трахеи;
3. Выключение дыхательной мускулатуры при операциях на органах грудной клетки;
4. Перевод на ИВЛ при отравлениях, травмах, отеке мозга, коматозном состоянии;
5. Бронхоскопия;
6. Вправление вывихов, сопоставление костных отломков;
7. Купирование судорог при отравлении стрихнином и столбняке.

Побочные эффекты миорелаксантов:

АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ	ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ
<p>Способны высвободить гистамин (тубокурарин): бронхоспазм, гипотензия, покраснение кожи, анафилактический шок.</p>	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="915 468 1854 753">1. Мышечные боли в послеоперационном периоде, рабдомиолиз, миоглобинемия;<li data-bbox="915 782 1854 925">2. Аритмии, повышение АД, гиперкалиемия;<li data-bbox="915 953 1854 1025">3. Угнетение дыхания;<li data-bbox="915 1053 1854 1325">4. Повышение внутриглазного и внутричерепного давления.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!