

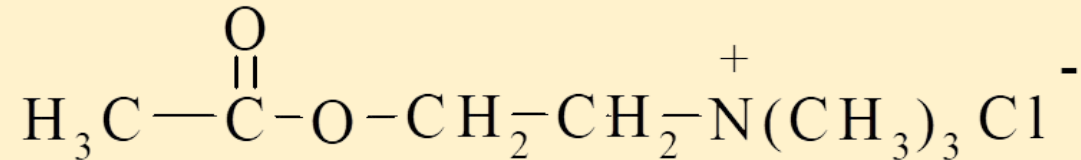
Лекція 14.

Лікарські засоби, що діють переважно на ПНС. Частина 2.

**Література до лекції : Курс лекцій «Фармацевтична хімія» стор.
111-120.**

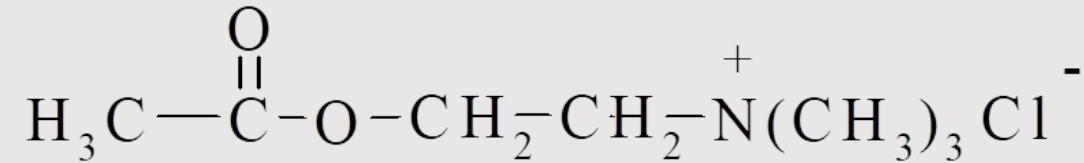
Засоби, що впливають на рухову іннервацію

Ацетилхолін (АЦХ) - естер оцтової кислоти та аміноспирту холіну – нейромедіатор, який здійснює нервово - м'язову передачу, основний нейромедіатор в парасимпатичній нервовій системі

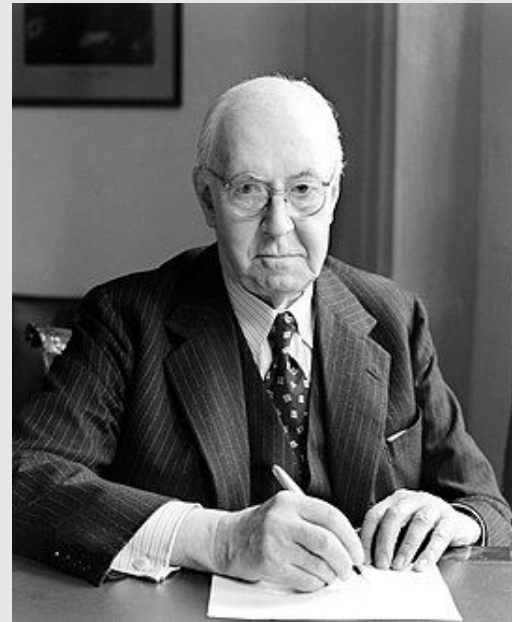


Ацетилхолін хлорид (1914 р. Г.
Дейл)

Ацетилхолін за будовою є четвертинною амонійною основою.



Нобелівська премія з фізіології і медицині 1936 (Отто Леві спільно з Генрі Дейлом).
Формулювання Нобелівського комітету:
«За відкриття, пов'язані з хімічною передачею нервових імпульсів».



Генрі
Дейл



Отто
Леві

Ацетилхолін виробляється в нейром'язових синапсах і *відповідає за рухи*. Якщо ви захочете поворухнути пальцем, мозок відправить електричний сигнал в м'язові нерви, де виділяється ацетилхолін, який і викликає скорочення м'яза. Ацетилхолін також відповідає за роботу парасимпатичної нервової системи, яка управляє внутрішніми органами. Він може як розслабляти їх (звужувати зіниці і бронхи, уповільнювати серцебиття) так і робити їх роботу більш інтенсивної - зокрема, ацетилхолін активізує роботу шлунково-кишкового тракту.

В організмі він дуже швидко руйнується спеціальним ферментом – ацетилхолінестеразою.

В якості ЛЗ *ацетилхолін майже не застосовується, тому що діє практично миттєво, а потім швидко руйнується ферментом.*

Холіноміметичні засоби (холіноміметики) – речовини, що діють подібно ацетилхоліну, збуджують холінорецептори. Важливою відмінністю холіноміметиків від ацетилхоліну є те, що ці речовини, як правило, не руйнуються холінестеразою.

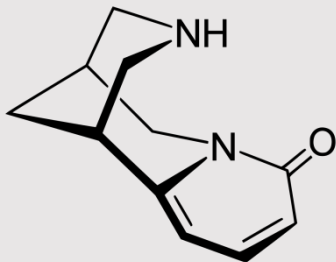
Холінорецептори неоднорідні. Одні з них виявляють чутливість до *нікотину* і називаються *нікотин-чутливими* або *н-холінорецепторами*. Інші холінорецептори виявляють вибіркочу чутливість до іншого алкалоїду – *мускарину*. Тому вони називаються *мускариночутливими* або *м-холінорецепторами*.

Нікотиноміметичні та мускариноміметичні речовини викликають в організмі *неоднакові*, а іноді навіть *протилежні* ефекти.

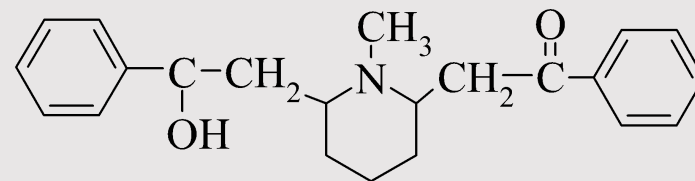
Н-холіноміметики взаємодіють з н-холінорецепторами, що розташовані у різних ділянках ПНС, Крім того, вони мають здатність збуджувати н-холінорецептори, що знаходяться в ЦНС.

Основні ефекти ЛЗ цієї групи - стимуляція дихального центра, підвищення артеріального тиску (в результаті взаємодії з н-холінорецептрами наднирників – викид адреналіну).

Н-холіноміметики: лобелін, цитотон. Ці засоби застосовують як стимулятори дихання та кровообігу, зокрема, при рефлекторній зупинці дихання, передозуванні наркотиків, отруєнні барбітуратами, анальгетиками; окисом вуглецю, для посилення вентиляції легень з метою профілактики післяопераційних пневмоній.



Цитотон

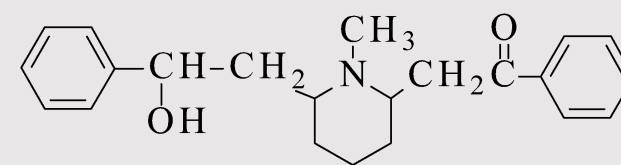


Лобелін

Лобелін (Lobelinum) - алкалоїд, що міститься в рослині *Lobelia inflata* L., род. дзвоникових (*Campanulaceae*). У медичній практиці застосовувався як стимулятор дихання, як допоміжний засіб для відвикання від тютюнопаління. Таблетки, що містять лобелін, випускаються для цієї мети під назвою «лобесил».

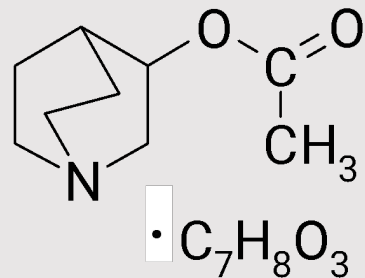
Оптично активний.

Рацемат лобеліну отримують синтетичним шляхом.

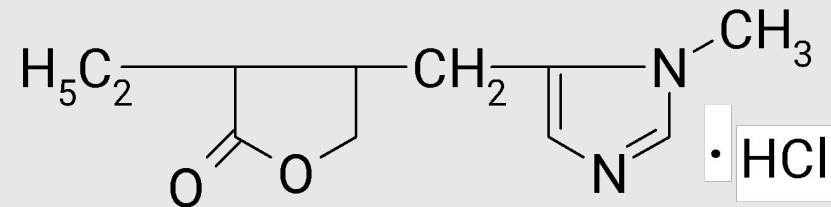


Лобелі
н

***M*-холіноміметичні засоби – ацеклідин, пілокарпін.** На відміну від ацетилхоліну, ацеклідин є третинною основою, що забезпечує можливість проникнення крізь гістогематичні бар'єри (у тому числі через гемато-енцефалічний бар'єр), цей препарат підвищує тонус і посилює скорочення кишечника, сечового міхура, матки, викликає міоз, знижує внутрішньоочний тиск. У високих дозах ацеклідин викликає брадикардію, зниження артеріального тиску, посилення активності залоз зовнішньої секреції, бронхоспазм. Пілокарпін застосовується у вигляді гідрохлориду відповідного алкалоїду, що добувається з рослини *Pilocarpus pinnatifolius* (росте в Бразилії). Застосовується він для лікування глаукоми, тромбозу центральної артерії сітківки ока та атрофії зорового нерва.



Ацеклідину саліцилат



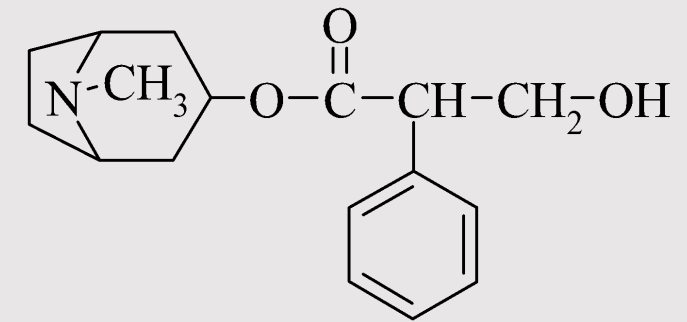
Пілокарпін

Речовини, що блокують рецептори, чутливі до ацетилхоліну – *холінолітики*. Вони діють *протилежно холіноміметикам*. ЛП, які послаблюють, запобігають або припиняють взаємодію ацетилхоліну з холінорецепторами і тим самим блокують передавання імпульсів у холінергічних синапсах без порушення процесу утворення медіатора та виділення його з нервових закінчень. Блокуючи холінорецептори, холінолітики діють як антагоністи АЦХ.

Залежно від того, які рецептори блокуються, розрізняють м-холінолітики та (холіноблокатори мускаринових рецепторів) та н-холінолітики (холіноблокатори нікотинових рецепторів).

До препаратів з групи *природних блокаторів мускаринових рецепторів* належать препарати беладони, дурману, блекоти. Препарати беладони (екстракти, настоянки) містять групу алкалоїдів (*гіосціамін, скополамін, атропін*). Застосовують їх як спазмолітичні та знеболювальні препарати при захворюваннях шлунка, жовчнокам'яній хворобі, а також при спазмах гладких м'язів (коліка) тощо. У вигляді сухого екстракту алкалоїди беладони входять до складу багатьох ЛП (Бекарбон, Бесалол, Белалгін, Беластезин). З листя дурману та блекоти отримують олії, що використовують як основи при виготовленні лініментів для зовнішнього застосування при невралгіях, міозитах, ревматоїдному артриті. Деякі ЛП, що виявляють антихолінергічну дію, отримані синтетичним шляхом.

Через структурну подібність з молекулою ацетилхоліну ці речовини взаємодіють з елементами холінорецептора і блокують ефект ендогенного ацетилхоліну.



Атропін – алкалоїд
родини пасльонових



Інгібітори холінестерази.

Ацетилхолінестераза – фермент, що сприяє розщепленню ацетилхоліну на холін і ацетат, тим самим підвищуючи рівень і тривалість дії нейромедіатора ацетилхоліну в ЦНС та ПНС. Фермент каталізує гідроліз ацетилхоліну, і, як наслідок, припиняє вплив даного медіатора на холінорецептор, що відповідає за збудження нервового волокна.

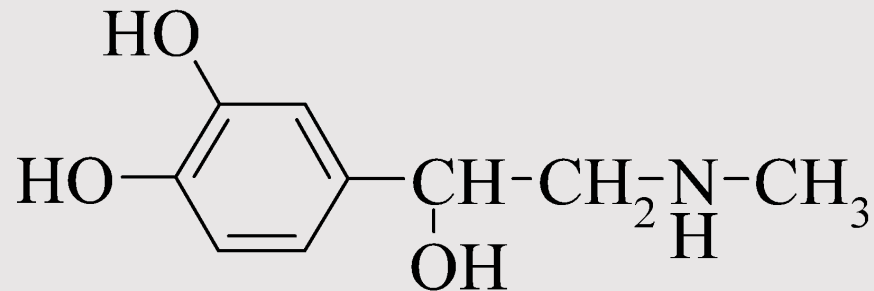
Органофосфати (отрутохімікати, бойові отрути) інгібують холінестеразу, результатом чого є дезорганізація багатьох процесів організму, а при важких отруєннях може призвести до смерті. Надлишок ацетилхоліну в організмі викликає спазм всіх м'язів, судоми і зупинку дихання - саме на такий ефект розраховані деякі нервово-паралітичні отрути.

Недостатній синтез ацетилхоліну у мозку спостерігається при хворобі Альцгеймера, тому блокатори ацетилхолінестерази (руйнівника ацетилхоліну) вважаються потенційними лікарськими засобами проти цієї хвороби.

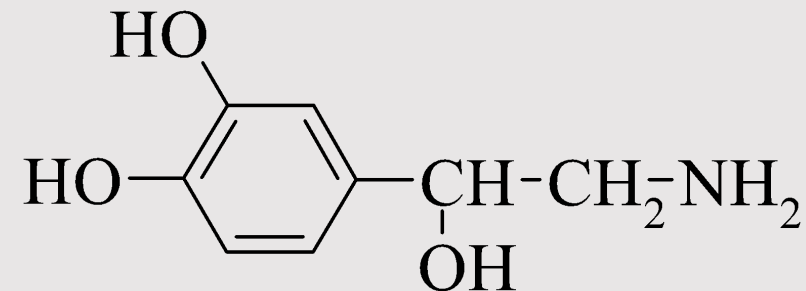
Засоби, що діють на периферичні адренергічні процеси

Адреноміметики – це лікарські речовини, які збуджують рецептори, чутливі до адреналіну. Адренорецептори широко розповсюдженні як у нервовій системі, так і в інших органах і тканинах. Медіатором, що передає збудження по симпатичним нервам від вегетативних вузлів до адренорецепторів, є *норадреналін*.

Адреналін та норадреналін є біогенними амінами, їх називають катехоламінами (вони є похідними пірокатехіну).



Адреналін



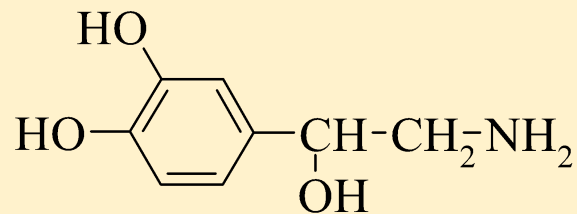
Норадреналін

Норадреналін, *L*-1-(3,4-Дігідроксіфеніл) -2-аміноетанол - нейромедіатор, який забезпечує хімічну передачу нервового імпульсу в норадренергических синапсах ЦНС та ПНС.

Норадреналін є попередником адреналіну в організмі. За хімічною будовою норадреналін відрізняється від нього відсутністю метильної групи у атома азоту аміногрупи бічного ланцюга, його дія багато в чому синергічна з дією адреналіну.

Разом з адреналіном забезпечує мобілізацію внутрішніх резервів організму в екстремальних умовах, адаптацію до гострих та хронічних стресів.

НА може відповідати за загальну активацію діяльності мозку (наприклад, гальмування центрів сну), збільшення рухової активності, зниження больової чутливості (виконує роль знеболюючого), поліпшення навчання ("вчить" перемагати небезпеку), позитивні емоції ("почуття перемоги").



Дія норадреналіну пов'язана з переважним впливом на α -адренорецептори. Норадреналін відрізняється від адреналіну сильнішою судинозвужувальною дією, проте значно меншим стимулюючим впливом на скорочення серця, слабкою дією на гладку мускулатуру бронхів і кишечника, слабким впливом на обмін речовин. Норадреналін в меншій мірі підвищує потреба міокарда та інших тканин у кисні, ніж адреналін.

Норадреналін бере участь в регуляції артеріального тиску та периферичного судинного опору. Наприклад, при переході з лежачого положення в стояче або сидяче рівень норадреналіну в плазмі крові в нормі вже через хвилину зростає в кілька разів.

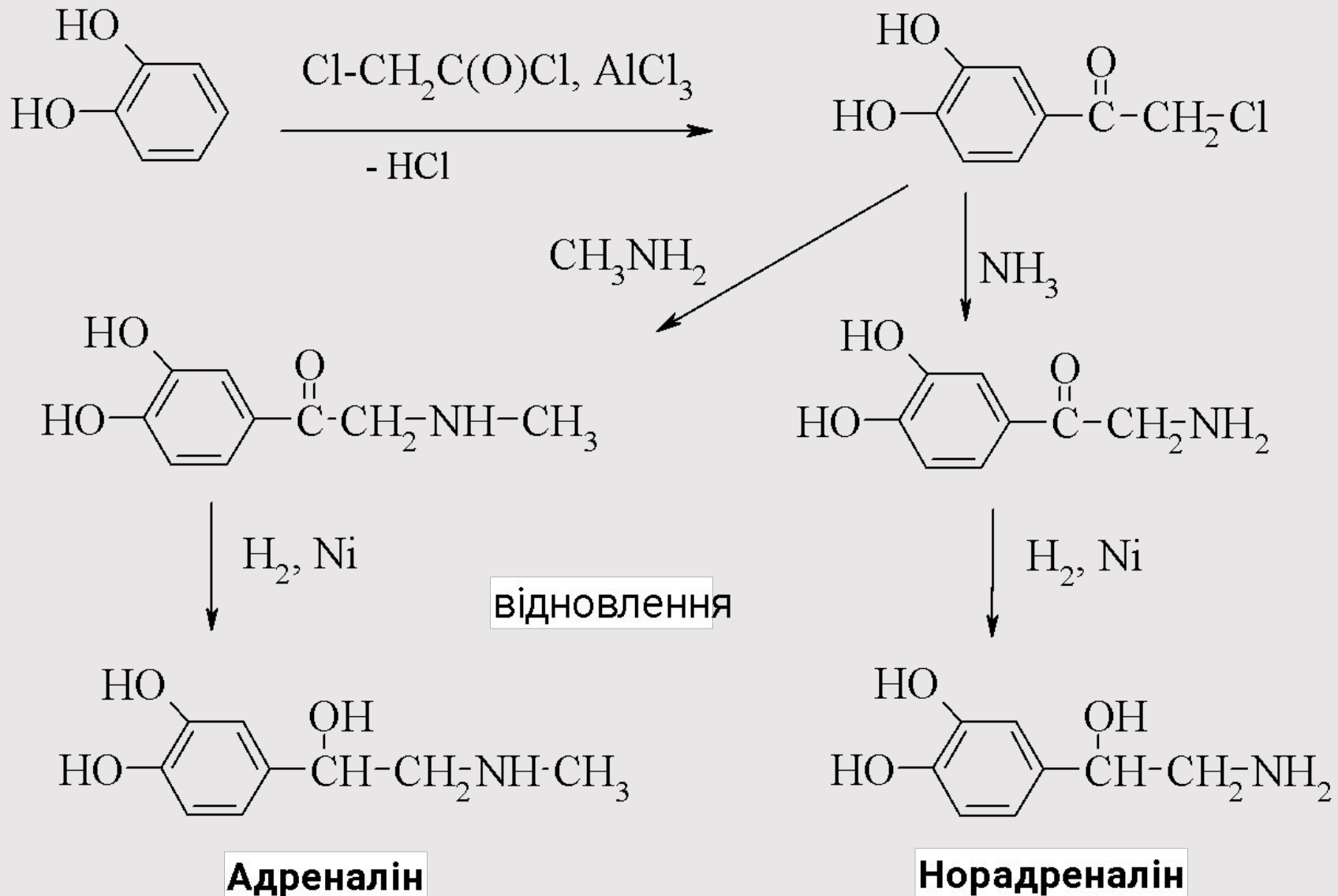
У медичній практиці може використовуватися норадреналін (норепінефрин) для підвищення АТ при його різкому зниженні внаслідок хірургічних втручань, травм, отруєнь, а також для стабілізації АТ при оперативних втручаннях.

- **Адреналін** вперше виділив М.О. Цибульський в кінці ХІХ ст., а в 1903 р. було встановлено його структуру, яку підтвердили синтезом.
- Сировиною для отримання адреналіну і кортикостероїдів є наднирники забійної худоби. Проте з 45 кг наднирників отримують лише 9,5 г чистого адреналіну. Тому препарати адреналіну та норадреналіну отримують тільки **синтетичним шляхом**.

• Синтетичні препарати адреналіну та норадреналіну - **епінефрин та норепінефрин**

• Застосовують адреналін та норадреналін у вигляді **солей – гідротартратів або гідрохлоридів**.

Схема одержання норадреналіну та адреналіну



Методи аналізу адреналіну та норадреналіну

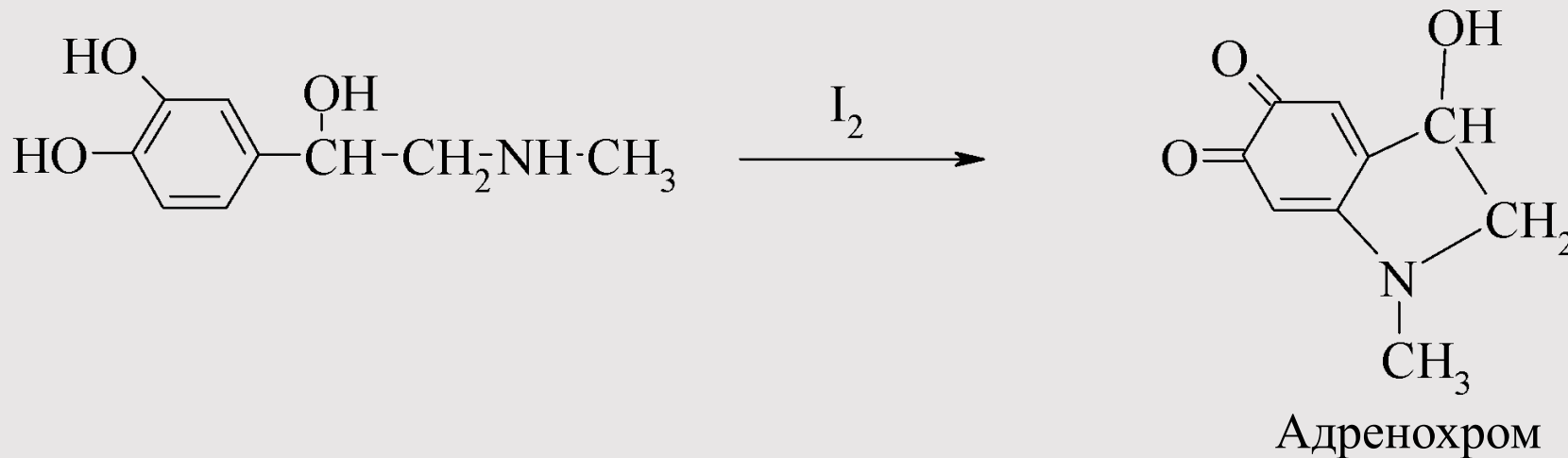
- 1. За фізичними константами* (температури плавлення, питомий кут обертання).
- 2. Фізико-хімічними методами* (УФ- та ІЧ-спектроскопія).
- 3. Хімічні реакції* визначення препаратів:
 - Субстанції дають характерні реакції на тартрат-іони.
 - Характерні реакції на фенольні гідроксили з FeCl_3 .

Розрізняють адреналін і норадреналін

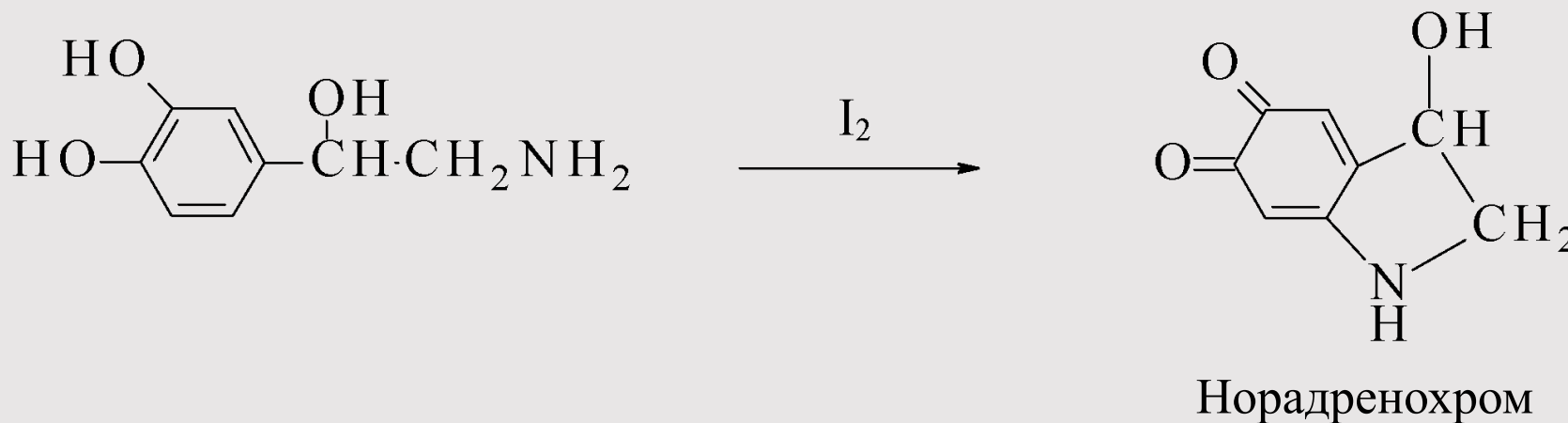
реакція окиснення йодом в буферних розчинах з *відповідним значеннями рН.*

- Адреналін у цих умовах утворює *адренохром*, котрий надає розчину **темно-червоне** (рН 3,56) або **червоно-фіолетове** (рН 6,5) забарвлення:

- Адреналін утворює *адренохром*, котрий надає розчину **темно-червоне** (рН 3,56) або **червоно-фіолетове** (рН 6,5) забарвлення:

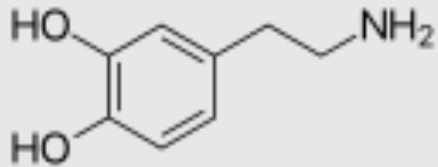


- Норадреналін утворює *норадренохром* (**червоно-фіолетового кольору**) тільки в розчинах, які мають значення рН 6,5:



Дофамін і дофамінергічні препарати

Дофамін – біогенний амін, що утворюється в організмі з L-тирозину і є попередником норадреналіну та адреналіну, а також медіатором, який взаємодіє з адренорецепторами та зі специфічними рецепторами, які отримали назву дофамінових. Відноситься до катехоламінів.



Дофамін

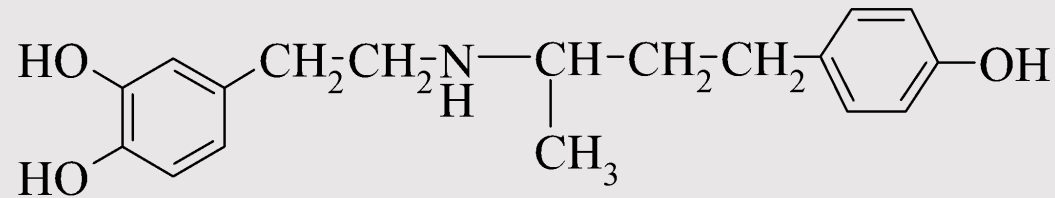
Дофамінові рецептори розташовані в різних місцях організму. Багато дофамінових рецепторів знаходиться в ЦНС та ПНС. **Дофамін** – стимулятор прямої дії: підвищує силу серцевих скорочень і рівень артеріального тиску, збільшує серцевий викид, зменшує опір ниркових судин, збільшуючи в них кровообіг, а також діурез. Останнім часом в якості лікарського препарату знаходить застосування **синтетичний дофамін (у вигляді хлоргідрату)**. Дофамін не проходить через гематоенцефалічний бар'єр і не діє на ЦНС. Використовують його при різних шоківих станах (наприклад, кардіогенний, травматичний, післяопераційний шок), а також, для покращення гемодинаміки при гострій серцевій та судинній недостатності.

Вважається, що *дофамін* є одним з хімічних факторів внутрішнього підкріплення (ФВП) і служить важливою частиною «системи винагороди» мозку. Останні дослідження показують, що дофамін безпосередньо не викликає почуття задоволення, а створює сильне «передчуття» від його очікування. Дофамін виробляється під час позитивного досвіду - наприклад: сексу, прийому смачної їжі, іншої насолоди. Нейробіологічні експерименти показали, що навіть приємні спогади можуть збільшити рівень дофаміну.

Дофамін (а також окситоцин) має важливе значення для формування почуття любові, в тому числі материнської. В експериментах було показано, що дофамін (зокрема, чутливі до нього рецептори) лежить в основі почуття прихильності до партнера і подружньої вірності.

Дофамін відіграє важливу роль в забезпеченні когнітивної діяльності людини. Активація дофамінергічної передачі необхідна у процесах перемикання уваги людини з одного етапу когнітивної діяльності на інший. Дофамін бере участь в процесах навчання; як показали німецькі нейробіологи (Klein та ін., 2007) в експерименті на людях, дофамін забезпечує можливість ефективно навчатися на своїх помилках, і нестача дофаміну може призводити до ігнорування негативного досвіду.

За аналогією з іншими засобами, що впливають на периферичні нейромедіаторні процеси, речовини, що стимулюють дофамінові рецептори, називаються **дофаміноміметиками**. Одним з таких препаратів є **добутамін**, який застосовують при гострій серцевій недостатності.



Добутамін

Речовини, що блокують дофамінові рецептори – **дофамінолітики**, є антагоністами дофамінових рецепторів, діють у ЦНС.

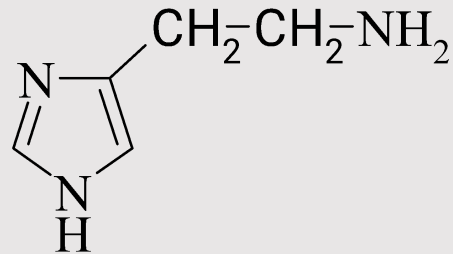
Гістамін та антигістамінні препарати

Гістамін – біогенний амін, у фізіологічних концентраціях необхідний для підтримання нормального функціонування організму.

Якщо концентрація гістаміну перевищує норму, він викликає розширення капілярів і підвищує їх проникливість, що призводить до зменшення кількості циркулюючої крові та зниження артеріального тиску.

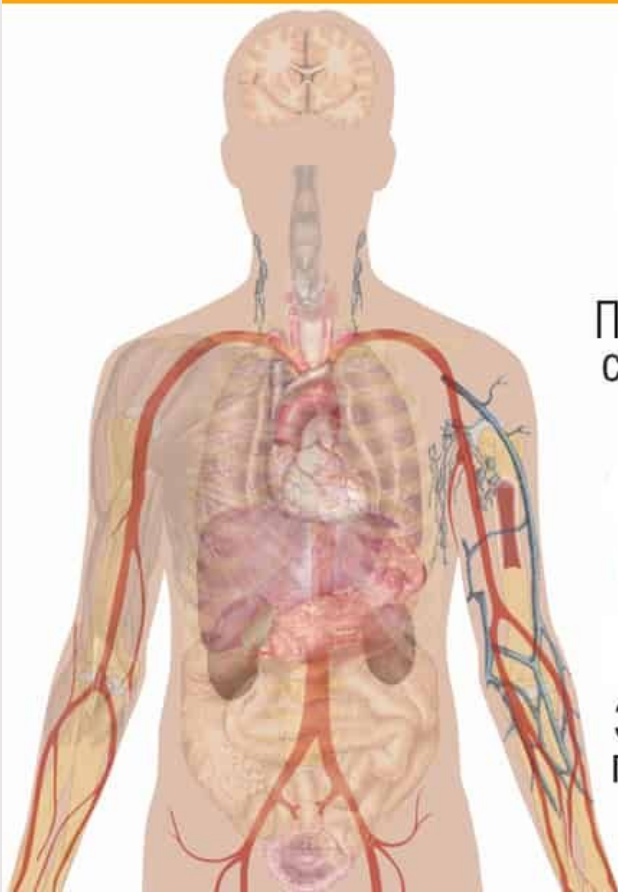
Гістамін відіграє головну роль у виникненні алергічних хвороб.

Гістамінові рецептори локалізовані в ЦНС, судинах, серці, бронхах, ШКТ, сечовому та жовчному міхурі, матці, ендокринній системі – фактично в усьому організмі.



Гістамін

Відповідь організму на вивільнення гістаміну



Прискорене серцебиття



Згущення крові



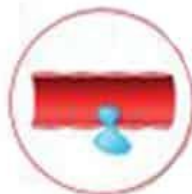
Секреція шлункової кислоти



Розширення кровоносних судин



Звуження просвіту бронхів



Збільшення проникності капілярів



Вивільнення адреналіну



Нежить

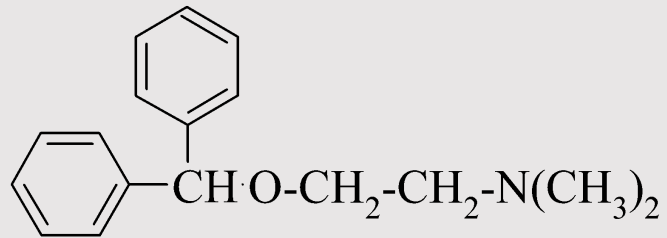


Набряк та запалення



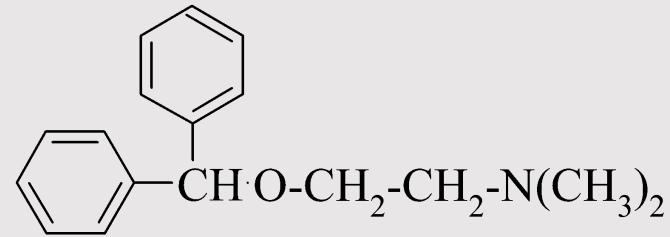
Сльозотеча

Блокатори гістамінових рецепторів зменшують реакцію організму на гістамін, знімають викликаний ним спазм гладкої мускулатури, зменшують проникність капілярів, попереджають набряки тканин, попереджають або полегшують алергічні захворювання. Більшість з таких препаратів – *димедрол (дифенгідрамін), тавегіл, супрастин, лоратадин, кларитин* – виявляють також седативну дію. Головною функцією антигістамінних препаратів є лікування алергічних захворювань.



Димедрол

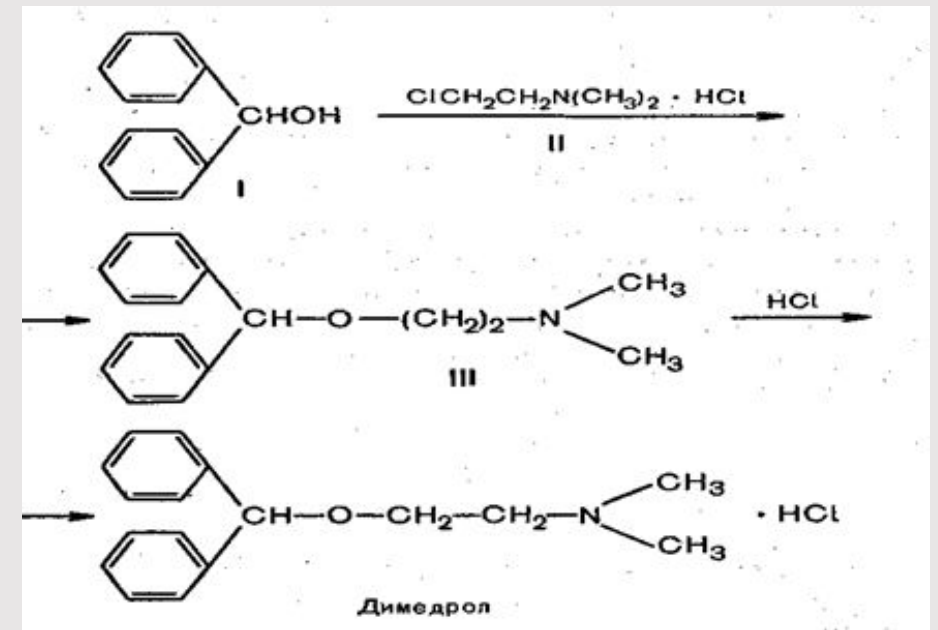




Димедрол - білий дрібнокристалічний порошок, без запаху або з ледь помітним запахом, гіркою смаку, викликає оніміння язика. Гігроскопічний.

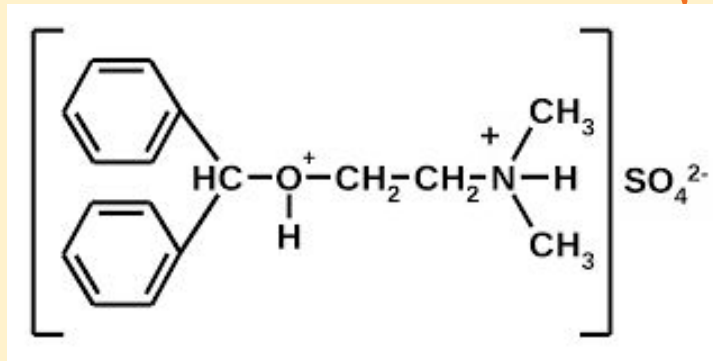
Розчинність: дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у спирті і хлороформі, дуже мало розчинний в ефірі і бензені.

Схема одержання димедролу



Методи аналізу димедролу

1. **За фізичними константами** (температура плавлення 166-168⁰С.
2. **Фізико-хімічними методами** (УФ- та ІЧ-спектроскопія).
3. **Хімічні реакції** визначення справжності:
 - Характерна реакція на хлорид-йони.
 - Утворення забарвлених оксонієвих солей з концентрованими кислотами. При дії на димедрол концентрованої сульфатної кислоти утворюється оксонієва сіль **від жовтого до цегельно-червоного кольору:**



При додаванні води колір зникає.