

Фармацевтична Химия

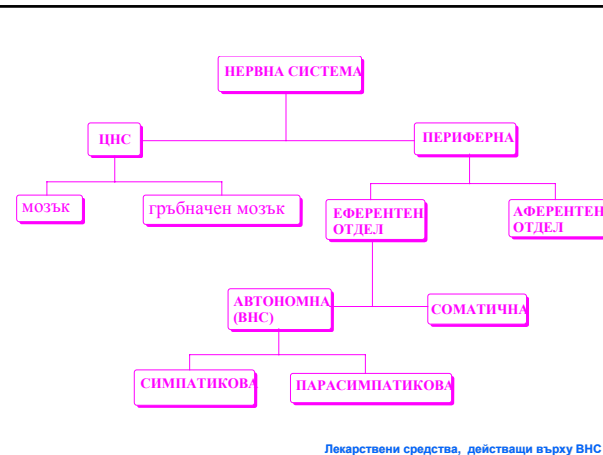
Тема 9

Холиномиметици & Холинолитици



Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Лекарствени средства, действащи върху ВНС



Лекарствени средства, действащи върху ВНС

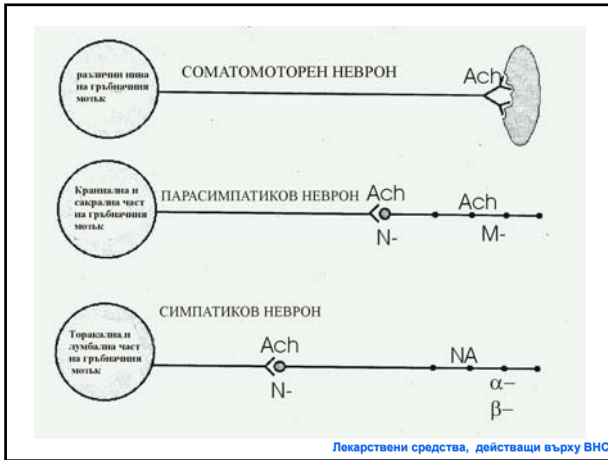
Еферентен отдел – сигнали от ЦНС към периферните тъкани и вътрешни органи.

Аферентен отдел – обратно.

Соматична НС – контролира органите под волеви контрол, главно напречно-набраздените мусколи.

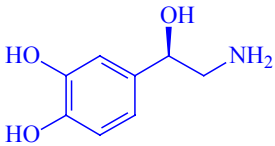
Автономна НС – предава импулси от ЦНС към периферните органи, регулира функциите на органите и жлезите (осигурява вътрешната хомеостаза), не се поддава на волеви контрол.

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

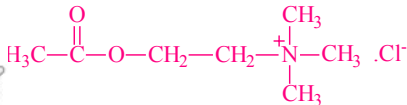
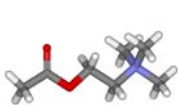
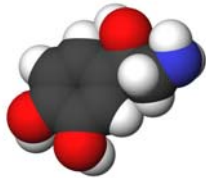


Лекарствени средства, действащи върху ВНС

ОСНОВНИ МЕДИАТОРИ ВЪВ ВНС:



NORADRENALINE

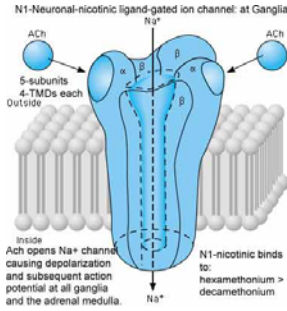


ACETYLCHOLINE

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Парасимпатиков дял

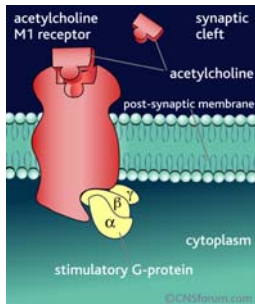
Преганглионарните неврони са холинергични (ганглионарната невромедиация се осъществява чрез никотинов тип рецептори).



Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs).

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Постганглионарните неврони са също холинергични, но рецепторите в органите и жлезите са мускаринови

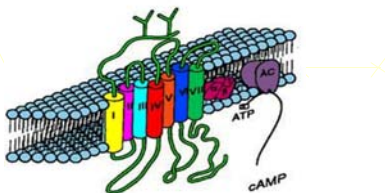


Muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs).

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

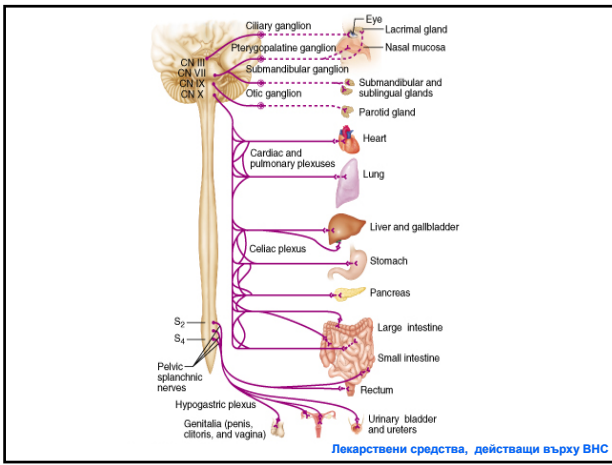
Симпатиков дял

Преганглионарните неврони са холинергични (никотинов тип рецептори).



Постганглионарните неврони са нор-адренергични, рецепторите са α и β .

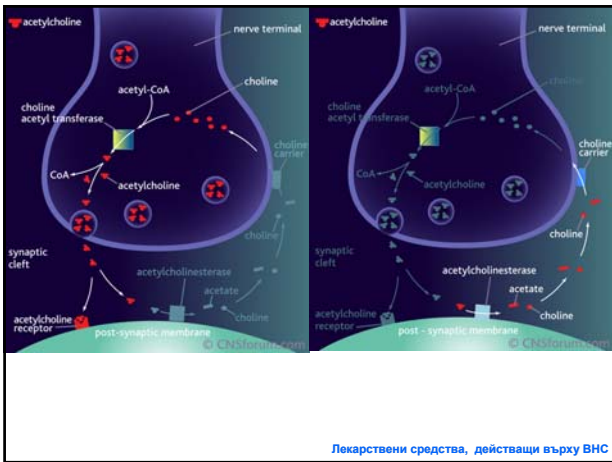
Лекарствени средства, действащи върху ВНС



Химична теория за предаването на нервния импулс - етапи:

- Синтез, натрупване и освобождаване на медиатор
- Взаимодействие на медиатора с рецептора
- Преустановяване действието на медиатора

Лекарствени средства, действащи върху ВНС



Лекарствените продукти могат да оказват влияние на всеки един от етапите чрез:

- Повлияване на синтеза, образуване на фалшив медиатор, нарушаване натрупването на медиатор, стимулиране или потискане на освобождаването му.
- Директно взаимодействие с рецепторите – стимулират ефектите на медиатора (*миметици*) или ги блокират (*литици*)
- Косвен път – затруднено разграждане на медиатора или блокиране на обратното му поемане към неврона

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ДЕЙСТВАЩИ ВЪРХУ ПАРАСИМПАТИКОВАТА НЕРВНА СИСТЕМА

1. ХОЛИНОМИМЕТИЦИ

- С пряко действие
- С косвено действие

2. ХОЛИНОЛИТИЦИ

3. ГАНГЛИОБЛОКЕРИ

4. ПЕРИФЕРНИ МИОРЕЛАКСАНТИ

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

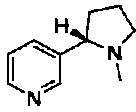
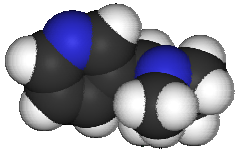
Cholinergic receptors:

- Muscarinic receptors: Heterotrimeric G protein-coupled
 - ✓ CNS, gastric mucosa: M1
 - ✓ Cardiac: M2
 - ✓ Glandular/Smooth muscle: M3
- Nicotinic receptors: Ion channel-coupled
 - ✓ Muscle type (motor endplate)
 - ✓ Ganglion type
 - ✓ CNS type

Acetylcholine is rapidly hydrolyzed by a membrane-associated Acetylcholinesterase in the synaptic cleft

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Никотинът взаимодейства с определен тип ацетилхолинови рецептори, които в негова "чест" се наричат *N-рецептори*.



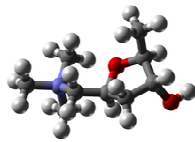
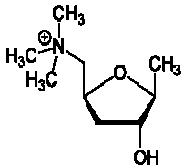
3-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]pyridine

Никотинът е агонист на никотиновите рецептори, които стимулират допаминвата секреция в някои структури на мозъка. Високите концентрации на допамина допринасят за развитието на никотиновата зависимост. Никотинът повлиява мозъка бързо като други инхаланти, предизвиквайки чувство на удоволствие, подобно на кокаина, и води до силно пристрастяване като хероина.

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Чувствителни към мускарин - мускаринови рецептори.

Мускаринът е агонист на мускариновите рецептори.



[2S(2a,4b,5a)]-тетрахидро-4-хидроксид-N,N,N,5-тетраметил-2-фуранметанамониум

[Amanita muscaria](#)

Alkaloid from the red variety of *Amanita muscaria* (L.) Pers., Agaricaceae

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Холиномиметици = Парасимпатикомиметици

Два основни класа:

Преки холиномиметици:

- Имат активност върху М (и/или N рецепторите) => ефекти на AcCholine
 - Действат предимно върху М рецепторите (не са селективни към подтипа)
- Изключение: Nicotine, (само мускулен N тип : Tubocurarine, Succinylcholine)

Непреки холиномиметици:

- инхибират активността на ацетилхолинестеразата => [AcCholine] расте

ХОЛИНОМИМЕТИЦИ С ПРЯКО И КОСВЕНО ДЕЙСТВИЕ

1. ЕСТЕРИ
2. АЛКАЛОИДИ
3. С ДРУГ СТРОЕЖ

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

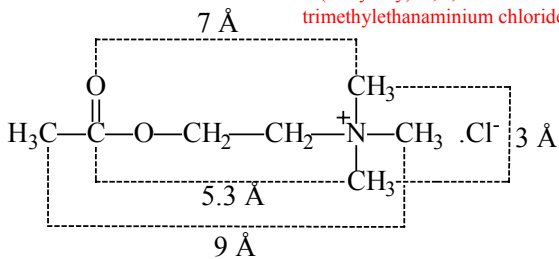
Приложение: свиват зеницата и намаляват вътреочното налягане – при глаукома; при парези – мускулни, чревни, пикочен мехур.

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

1. ЕСТЕРИ

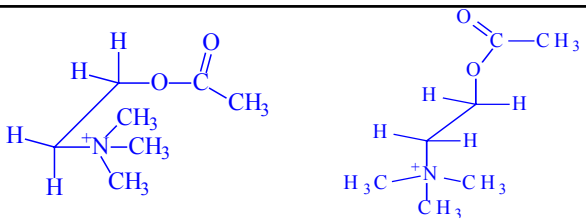
ACETYLCHOLINE CHLORIDE (Ph Eur)

2-(acetyloxy)-N,N,N-trimethylethanaminium chloride



2-(ацетилокси)-N,N,N-триметилетиламониев хлорид

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

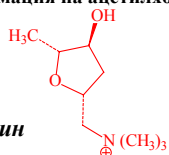


“цисоидна” (квазициклена) конформация на ацетилхолина

“трансоидна” (разтегната) конформация на ацетилхолина

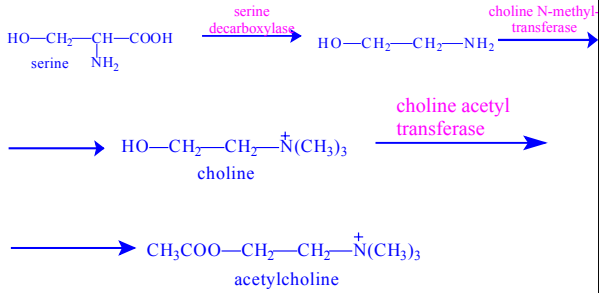


мускарин



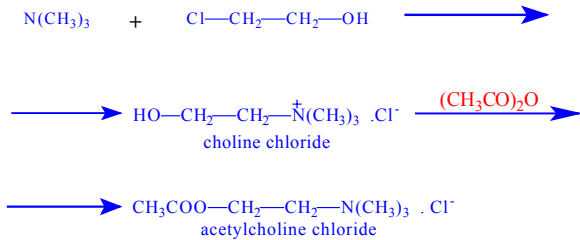
Лекарствени средства, действащи върху ВНС

БИОСИНТЕЗ НА ACETYLCHOLINE:



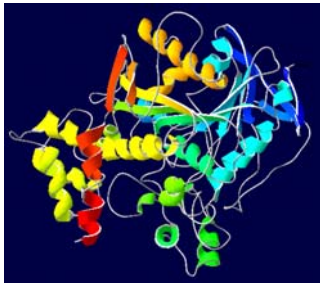
Лекарствени средства, действащи върху ВНС

ПОЛУЧАВАНЕ НА ACETYLCHOLINE:

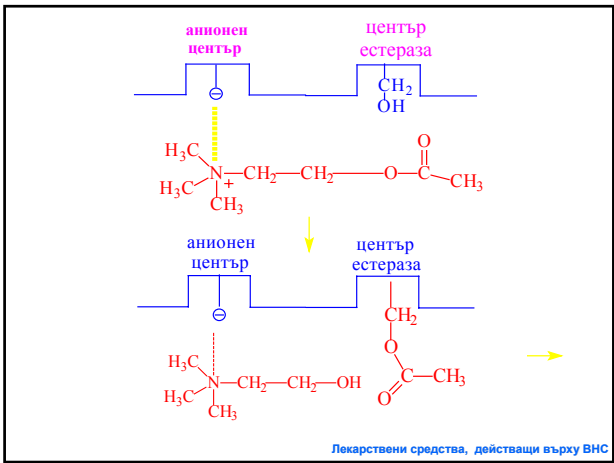


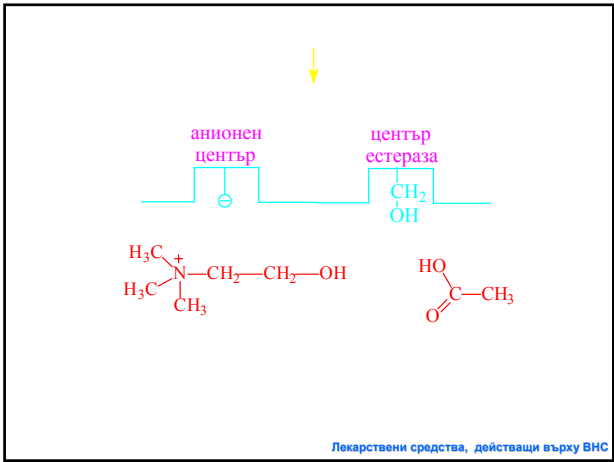
Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Ацетилхолинът се метаболизира от ензима ацетилхолин естераза.



Лекарствени средства, действащи върху ВНС





CARBACHOL

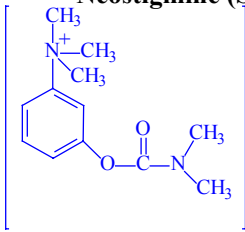
2-[(аминокарбонил)окси] -N,N,N-триметилетиламониев хлорид

Стимулира N- и M-холинергичните рецептори.
 Метаболизира се трудно от холинестеразата.

ПРЯКО ДЕЙСТВИЕ, ПРИЛАГА СЕ В ОФТАЛМОЛОГИЯТА (глаукома)

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Neostigmine (Syntostigmine)



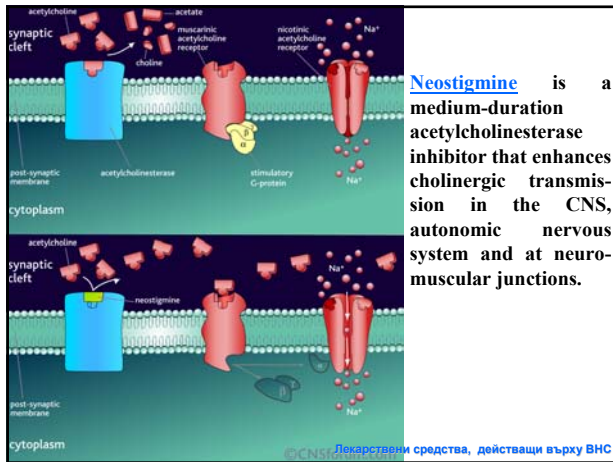
CH_3SO_4^-

Стимулира непряко N- и M-холинергичните рецептори.

3-[[диметиламино]карбонил]оксид]-N,N,N-триметилбензамониев метансулфонат

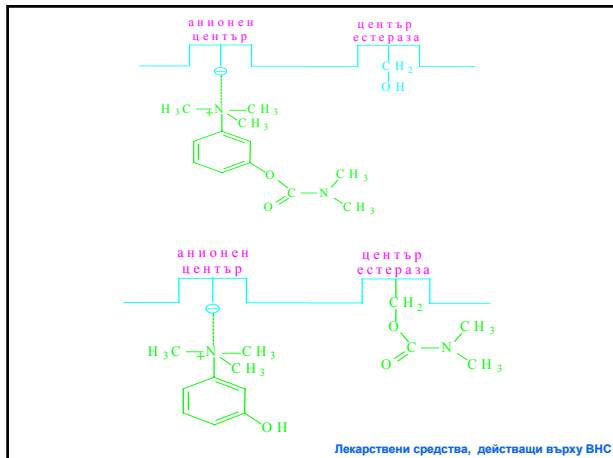
НЕПРЯКО ДЕЙСТВИЕ, МИОТИЧЕН ЕФЕКТ, АНТИДОТ НА КУРАРЕ ОБРАТЕН АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗЕН ИНХИБИТОР;

Лекарствени средства, действащи върху ВНС



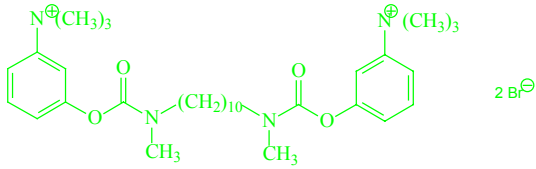
Neostigmine is a medium-duration acetylcholinesterase inhibitor that enhances cholinergic transmission in the CNS, autonomic nervous system and at neuromuscular junctions.

Лекарствени средства, действащи върху ВНС



Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Demecarium Bromide (Tosmilen)



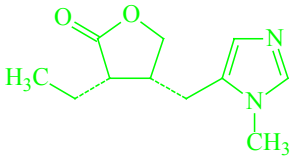
3,3'-[1,10-деканидилбис[(метиламино)карбонилокси]]-бис
[-N,N,N-триметилбензенамониев] дибромид

НЕПРЯКО ДЕЙСТВИЕ, ПРИЛАГА СЕ В ОФТАЛМОЛОГИЯТА
ОБРАТИМ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗЕН ИНХИБИТОР

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

2. АЛКАЛОИДИ

Pilocarpine hydrochloride

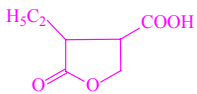


Изолиран от *Pilocarpus jaborandi*,
Holmes; Rutaceae

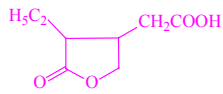
ПРЯКО ДЕЙСТВИЕ, ПРИЛАГА СЕ В ОФТАЛМОЛОГИЯТА –
ПРИ ГЛАУКОМА, ИМА МИОТИЧИН ЕФЕКТ

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Под действие на окислител се окислява до:

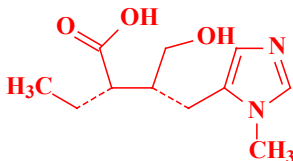


пилопова киселина



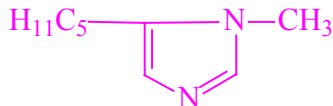
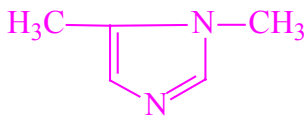
хомопилопова киселина

Под действие на основи се отваря лактонният пръстен (пило-
карпова киселина):



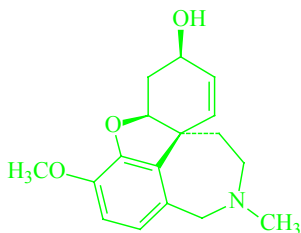
Лекарствени средства, действащи върху ВНС

а в последствие търпи разпадане до имидазолони производни:



Лекарствени средства, действащи върху ВНС

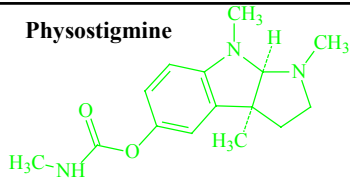
Galantamine hydrobromide (Nivalin)



НЕПРЯКО ДЕЙСТВИЕ, ПРИ ПАРЕЗИ НА ЛИЦЕВИЯ НЕРВ, СЕЛЕКТИВЕН ОБРАТИМ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗЕН ИНХИБИТОР; ПОДОБРЯВА ФУНКЦИТЕ НА ПАМЕТТА ПРИ БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Physostigmine



3aR,8aS)-1,3a,8-trimethyl-1H,2H,3H,3aH,8H,8aH-pyrrolo [2,3-b] indol-5-yl N-methylcarbamate

Съществуват 71 синтетични схеми от които при 33 се получава рацемична смес, а при 38 – хирално чист продукт. Първият тотален синтез на physostigmine е осъществен от Julian и Piki през 1935 от phenacetin.

Изолиран от *Physostigma venenosum* Balf., *Leguminosae*

НЕПРЯКО ДЕЙСТВИЕ, ОБРАТИМ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗЕН ИНХИБИТОР

МИОТИЧЕН ЕФЕКТ, ПОДОБРЯВА ФУНКЦИТЕ НА ПАМЕТТА ПРИ БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

3. С ДРУГ СТРОЕЖ

Ambenonium chloride (Oxazy)



N,N' - [(1,2-диоксо-1,2-етандил)бис(имино-2,1-етандил)]бис[2-хлоро- N,N-диетилбензиламониев] дихлорид

**НЕПРЯКО ДЕЙСТВИЕ, ОБРАТИМ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗЕН
ИНХИБИТОР, ПРИ ПАРЕЗИ НА ЛИЦЕВИЯ НЕРВ, МИАСТЕНИЯ**

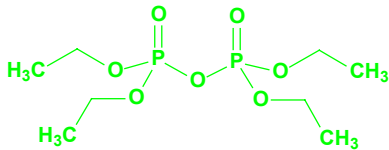
Лекарствени средства, действащи върху ВНС

НЕОБРАТИМИ ХОЛИНЕСТЕРАЗНИ ИНХИБИТОРИ

ФОСФОРГАНИЧНИ СЪДИНЕНИЯ

ИНСЕКТИЦИДИ

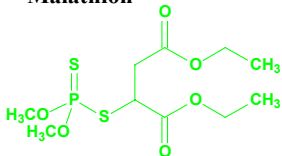
ТЕРР



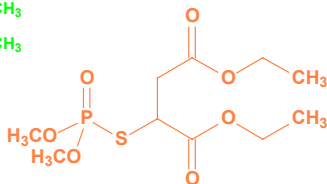
И при лечение на глаукома и миастения гравис

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

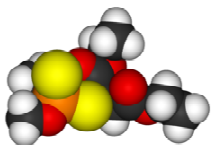
Malathion



Malaoxon

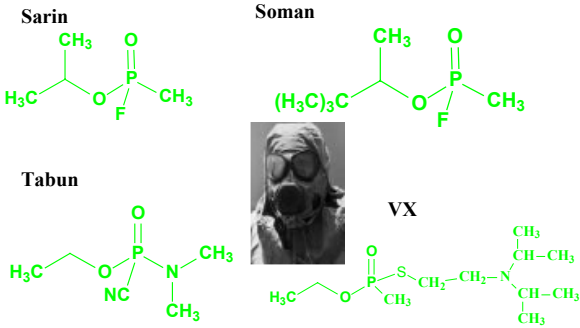


Метаболит – около 60 пъти по-токсичен



Лекарствени средства, действащи върху ВНС

НЕРВНО ПАРАЛИТИЧНИ БОЙНИ ОТРОВИ



Лекарствени средства, действащи върху ВНС

ПАРАСИМПАТИКОЛИТИЦИ

(холинолитици, М-холинорецепторни антагонисти, невротропни спазмолитици, антиму斯卡ринови лекарства)

Алкалоиди и техни полусинтетични производни

ДЕЙСТВИЕ:

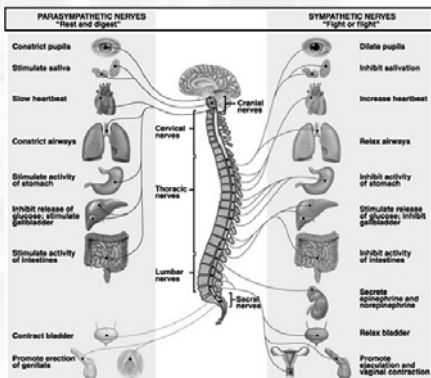
- Блокират относително селективно мускариновите синапси
- Не предизвикват рецептор – медирани ефекти

СЛЕДСТВИЕ:

“прекъсване” на парасимпатиковата инервация и остава да действа симпатиковата

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Autonomic Nervous System



Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Atropine sulfate

8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил
(±)-α-(хидроксиметил)фенилацетат

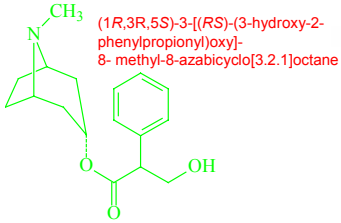


Рисунок 3079. Atropa belladonna (Drosera, Solanaceae) (L'Herminier, 1828)

ВИСОК АФИНИТЕТ КЪМ МУСКАРИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ

ПРИЛАГА СЕ КАТО:

- СПАЗМОЛИТИК
- АНТИДОТ ПРИ ОТРАВЯНЕ С ФОС И НЯКОИ ГЪБИ

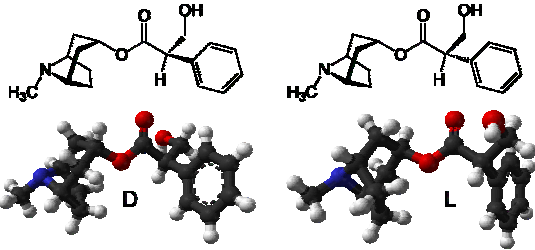
CNS-стимулант

листата са били ползвани за пушене - "asthma cigarettes"

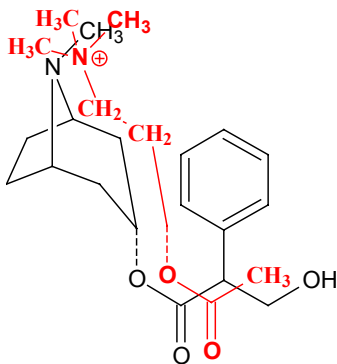
Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Рацемична смес от:

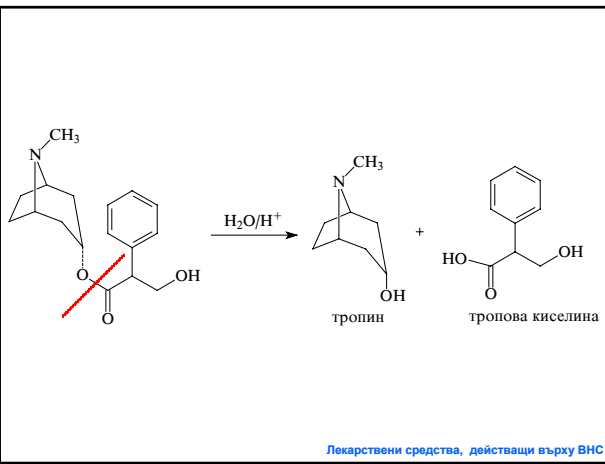
D- hyosiamine и L-hyosiamine (по-активен)



Лекарствени средства, действащи върху ВНС



Лекарствени средства, действащи върху ВНС



Hyoscyamine (l-Hyoscyamine)

Сулфат
ХИДРОБРОМИД
АНТИХОЛИНЕРГИЧЕН
HYOSCIAMUS NIGER L.
ATROPA BELLADONA L.
DATURA STRAMONIUM L.
И ДР. ОТ SOLANACEAE

bis[(1R,3R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoate] sulphate dihydrate

Hyoscyamine Sulphate

Ph Eur

Спазмолитик, по-активен от Atropine.

[[1R,3R,5S)-3-[(S)-(3-hydroxy-2-phenylpropionyl)oxy]-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane]

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Hyosine hydrobromide (Scopolamine)

[7(S)-(1a,2b,4b,5a,7b)]-9-Butyl-7-(3-hydroxy-1-oxo-2-phenylpropoxy)-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide

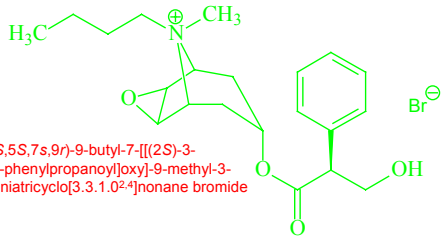
ВИСОК АФИНИТЕТ КЪМ МУСКАРИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ

CNS-депресант

ПРИЛОЖЕНИЕ: В ОФТАЛМОЛОГИЯТА
- ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА "БОЛЕСТТА НА ПЪТУВАНЕТО"

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Hyoscine-N-butylbromide (Buscolysin)



(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-9-butyl-7-[[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide

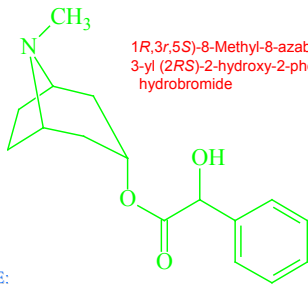
БЛОКИРА ПЕРИФЕРНИТЕ ПРЕ- И ПОСТСИНАПТИЧНИ МУСКАРИНОВИ РЕЦЕПТОРИ

ПРИЛОЖЕНИЕ:

- СПАЗМОЛИТИК

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Homatropine hydrobromide



1*R*,3*r*,5*S*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2*RS*)-2-hydroxy-2-phenylacetate hydrobromide

ПРИЛОЖЕНИЕ:

- В ОФТАЛМОЛОГИЯТА

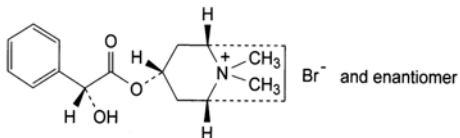
inhibits muscarinic acetylcholine receptors

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Homatropine Methylbromide

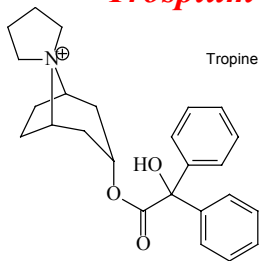
Ph Eur

(1*R*,3*r*,5*S*)-3-[[[(2*RS*)-2-hydroxy-2-phenylacetyl]oxy]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo [3.2.1]octane bromide



Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Tropium Chloride



Tropine derivative with anticholinergic activity

Antispasmodic



(1R,3r,5S)-3-[[hydroxydiphenylacetyl]oxy]spiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]

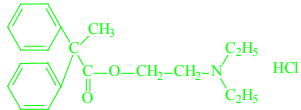
octane-8,1-pyrrolidinium] chloride

Спазмолитик и при заболяване на вените

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

СИНТЕТИЧНИ ХОЛИНОЛИТИЦИ

Aprofene

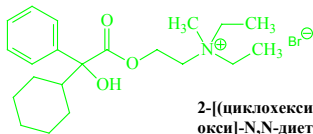


N,N-диетиламиноетилов естер на 2,2-дифенилпропановата киселина

ПРИЛОЖЕНИЕ:

- СПАЗМОЛИТИК

Oxyphenonium bromide (Antispasmin)

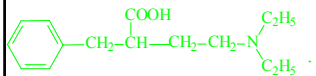


2-[(циклохексилхидроксифенилацетил)-окси]-N,N-диетил-N-метилетиламониев бромид

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Spasmocalm

2-бензил-4-(диетиламино)-бутанова киселина оксалат



ПРИЛОЖЕНИЕ:

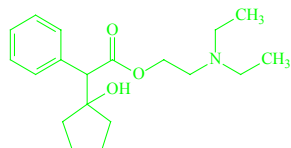
- СПАЗМОЛИТИК

Cyclodrine hydrochloride (Cyclopt)

ПРИЛОЖЕНИЕ:

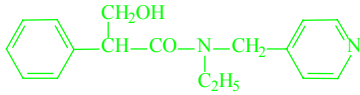
- В ОФТАЛМОЛОГИЯТА

2-диетиламиноетил 1-хидрокси- α -фенилциклопентанацетат



Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Tropicamide (Mydrum)



N-етил-α-(хидроксиметил)-N-(4-пиридинилметил)фенилоцетна киселина

ПРИЛОЖЕНИЕ:

- В ОФТАЛМОЛОГИЯТА

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

3. ГАНГЛИОБЛОКЕРИ

• БЛОКИРАТ **НИКОТИНОВИТЕ** РЕЦЕПТОРИ НА ВЕГЕТАТИВНИТЕ ГАНГЛИИ ЧРЕЗ БЛОКИРАНЕ НА ЙОННИТЕ КАНАЛИ

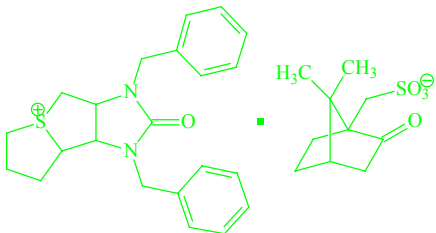
• БЛОКИРАТ ВЕГЕТАТИВНИТЕ ГАНГЛИИ НА СИМПАТИКОВИЯ И ПАРАСИМПАТИКОВИЯ ДЯЛ НА ВНС.

ПРИЛОЖЕНИЕ:

- АНТИХИПЕРТЕНЗИВНО ДЕЙСТВИЕ

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Trimethaphan Camsylate (Arfonad)



Decahydro-2-oxo-1,3-bis(phenylmethyl)thieno[1',2':1,2]thieno[3,4-d]imidazol-5-ium salt with (1S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid (1:1)

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

4. ПЕРИФЕРНИ МИОРЕЛАКСАНТИ

Два класа (и двата действат като невромускулни блокери => мускулни релаксанти):

□ **Конкурентни антагонисти = недеполяризиращи блокери**

➤ конкурират АсСh при свързване с N -холинорецептора

➤ не деполаризират мембраната

➤ действието им може да се "обърне" чрез увеличаване на концентрацията на АсСh (напр. чрез АсСh-естеразни инхибитори)

□ **Агонисти = деполаризиращи блокери**

➤ АсСh миметици, които не се хидролизират от АсСh-естеразата (но се хидролизират от плазмените естерази)

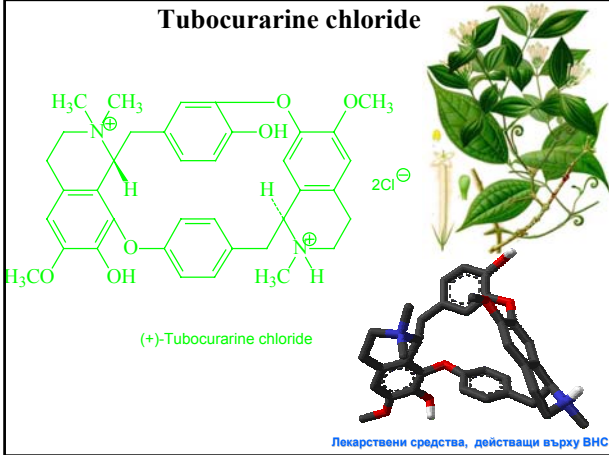
– действат чрез предизвикване на продължителна деполаризация на невромускулната мембрана

– не се генерира нов акционен потенциал

– действието им **НЕ МОЖЕ** да се "обърне" чрез увеличаване на концентрацията на АсСh (деполаризацията се задълбочава)

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Tubocurarine chloride



- Смъртта настъпва от парализа на дишането
- Tubocurarine не се резорбира при перорална употреба
- Tubocurarine се използва като мускулен релаксант в хирургията

НО:

Tubocurarine стимулира освобождаването на хистамин => спада кръвното налягане

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Нови недеполяриращи блокери

- Заместват Tubocurarine като мускулен релаксант
- ниска хистаминолиберация или липсва такава

• ОБРАТИМИ ИЛИ НЕОБРАТИМИ БЛОКЕРИ НА **НИКОТИНОВИТЕ** РЕЦЕПТОРИ.

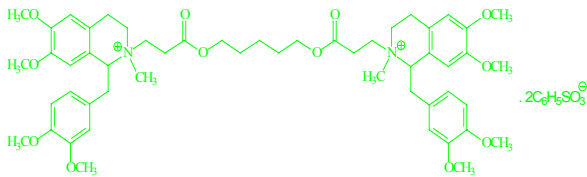
• БИС-КВАТЕРНЕРНИ АМОНИЕВИ СЪЕДИНЕНИЯ

• РАЗСТОЯНИЕ МЕЖДУ КВАТЕРНЕРНИТЕ ГРУПИ:

- 13 – 15 Å - ПЕРИФЕРНИ МИОРЕЛАКСАНТИ
- ДО 9 Å - ГАНГЛИОБЛОКЕРИ

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Atracurium Besylate

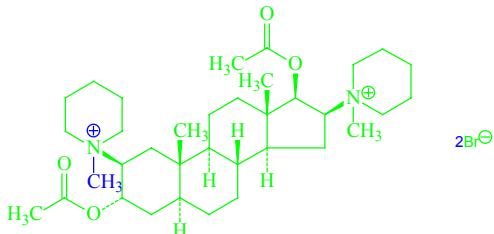


Средна продължителност на действието (<30min)

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Vecuronium bromide

Средна продължителност на действието (<30min)



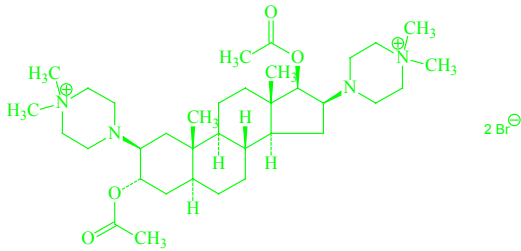
Pancuronium bromide

Продължително действие (1-2h)

Използва се в смъртоносните инжекции (заедно с барбитурат и KCl)

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

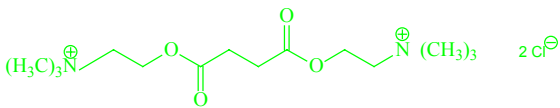
Pipecurium Bromide (Arduan)



2-4 пъти по-силен от **pancuronium bromide**
2 пъти по-дълго действие от **pancuronium bromide** в
еквивалентни дози
Neostigmine бързо антагонизира невромускулната
блокада, предизвикана от **pipecurium bromide**.

Лекарствени средства, действащи върху ВНС

Succinylcholine Chloride (Suxamethonium Chloride).



“димерен” Acetylcholine

- Действа агонистично както AcCh
- НЕ се хидролизира от AcCh-естеразата (само от плазмените естерази)
- началната деполяризация предизвиква мускулна конвулсия
- следва пълна деполяризация (~10min)
- използва се за кратки процедури (e.g. интубация; шокова терапия)

Лекарствени средства, действащи върху ВНС
