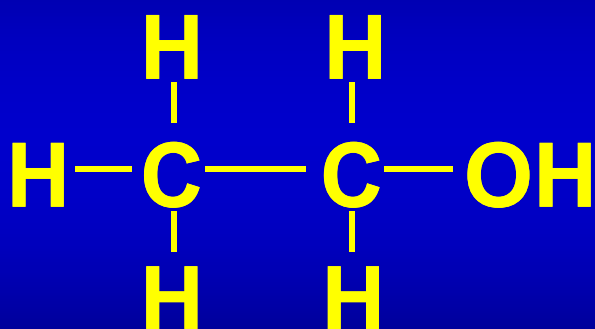


51. Интоксикация с немедикаментозни средства – алкохоли (етанол, метанол, етиленгликол). Токсикокинетика, токсикодинамика. Никотин – тютюнопушене. Подходи за лечение. Взаимодействие с лекарства – токсични аспекти

Доц. д-р М. Мичева дм

51.1.

Ethanol  
(Ethyl alcohol; "Alcohol")



51.2.

## Разпределение

- Разпределя се в цялата водна среда на организма
  - Преминава плацентата и се екскретира в млякото

51.3.

## Метаболизъм на етанола

- Кинетика от нулев порядък
  - 2% - 10% се екскретира непроменен през бял дроб, урина и пот
  - Етанолът се елиминира със скорост = 7g за час
  - Етанолът се метаболизира ензимно и неензимно
  - Причинява изявена индукция

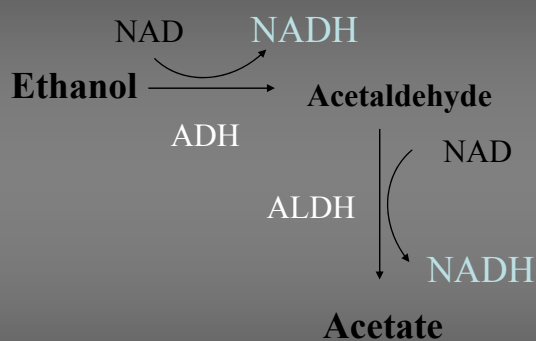
51.4.

## Метаболизъм на етанола

- Етанолът се окислява до ацеталдехид чрез няколко ензимни пътища:
  - Alcohol dehydrogenase
    - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADH} + \text{H}^+$
  - Catalase
    - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO} + 2 \text{H}_2\text{O}$
  - Cytochrome P-450
    - The “Microsomal Ethanol Oxidizing System” (MEOS)
    - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO} + 2 \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}^+$

51.5.

## Промяна в съотношението NADH/NAD в черния дроб



ADH = Alcohol Dehydrogenase  
ALDH = Aldehyde Dehydrogenase

51.6.

## Алкохолна токсичност

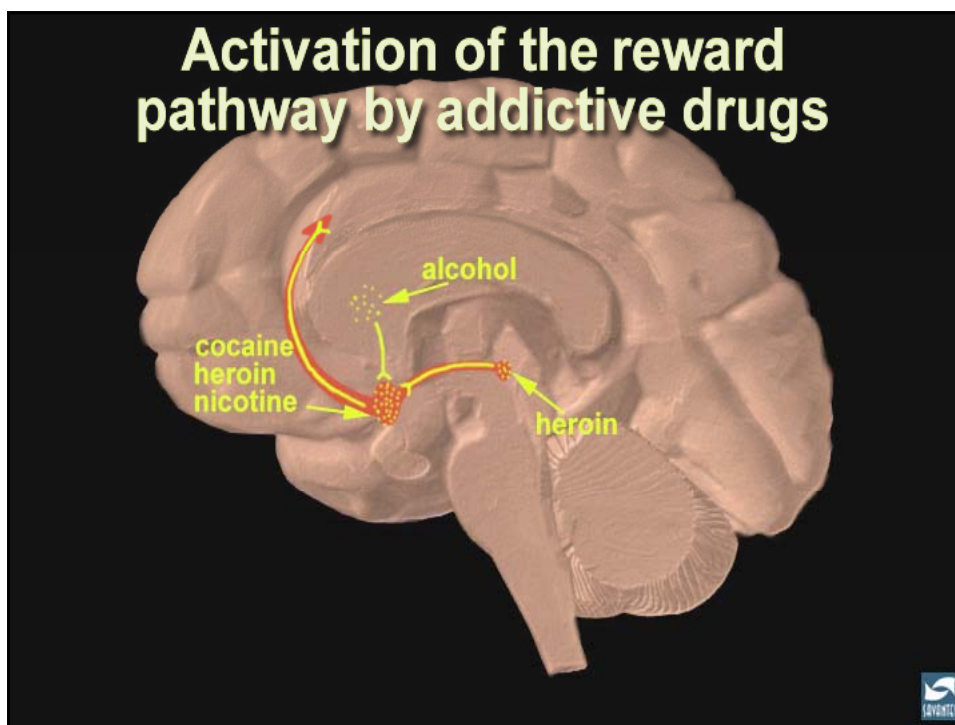
- Острото свръхдозирание води до: ступор, гърчове, кома и респираторен “арест”
- Хроничната злоупотреба води до значителни увреждания, вкл.: цирроза, мозъчни увреждания, тератогенеза и фетален алкохолен синдром

51.7.

## Взаимодействия на етанола

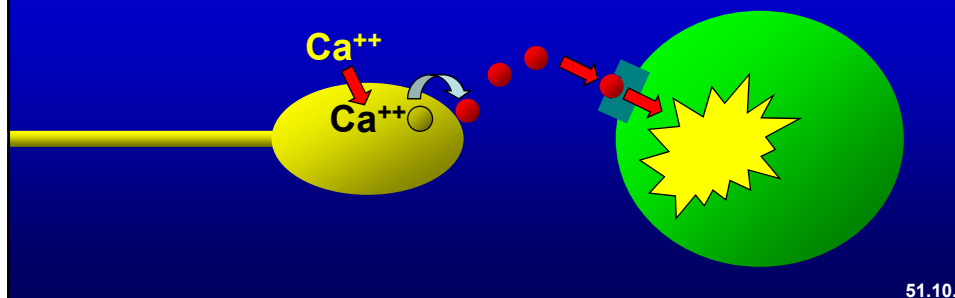
- Anesthetics
- Anticoagulants
- Antihistamines
- Antiseizure drugs
- Analgesics (narcotic and non-narcotic)
- Cardiovascular drugs NSAIDs
- Oral hypoglycemics
- Antibiotics
- Antidepressants
- Antipsychotics
- Anxiolytics

51.8.

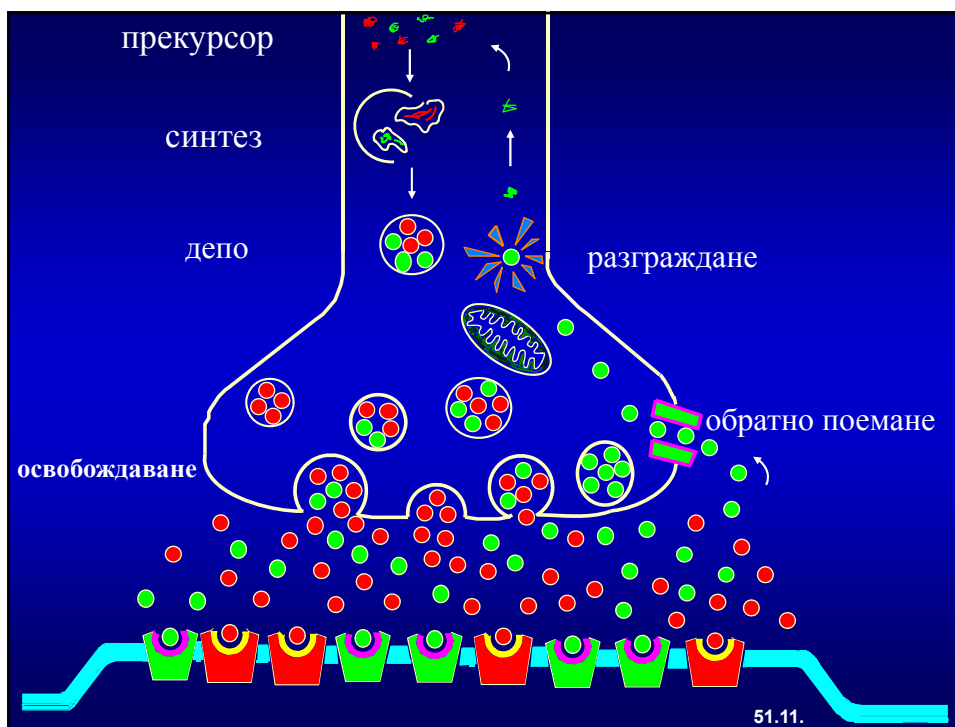


### Ключови нива в невротрансмисията:

- Синтез и съхраняване на невротрансмитери
- $\text{Ca}^{2+}$  зависимо освобождаване при стимулиране
- Активиране на постсинаптичните рецептори
- Инактивиране чрез повлияване на реуптаке или метаболизъм

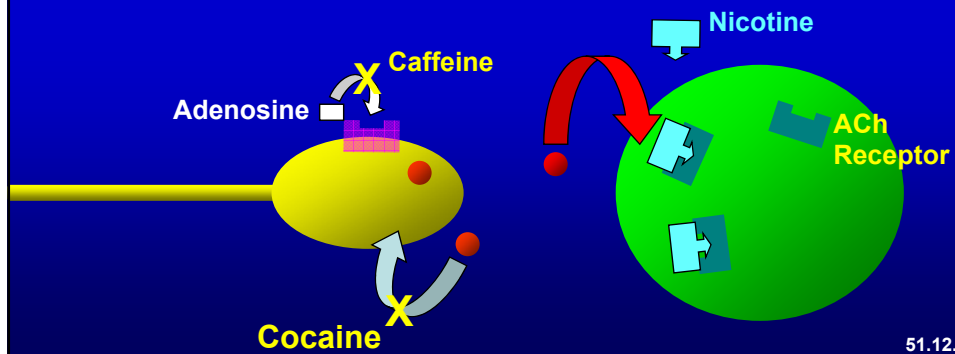


51.10.



## Синапс – важна прицелна система на психоактивни вещества

- **Caffeine**: инхибира аденозин-рецептори
- **Nicotine**: активира ацетилхолин-рецептори
- **Cocaine**: инхибира uptake на DA, NE, 5HT
- **Етанол?**



## **Синапс – важна прицелна система на лекарства, повлияващи ЦНС**

- Антидепресанти - SSRI
- Аналгетици - опиятни агонисти (morphine)
- Антипсихотични-DA рецепторни антагонисти
- Антikonвулсанти - GABA<sub>A</sub> модулатори
- Анксиолитици - GABA<sub>A</sub> модулатори

51.13.

- Алкохолът е вещество, притежаващо психоактивни ефекти, което води до психическа и физическа зависимост
- Повечето от психичните ефекти са желани, което повишава вероятността за повторна и съответно многократна употреба

51.14.

## **Въпроси:**

- **Как алкохолът повлиява мозъчната функция на клетъчно ниво?**
- **Прицелна ли е невромедиаторната система в мозъка на действието на алкохола?**
- **Има ли други системи, прицелни на неговото действие?**

51.15.

## **Алкохол – синтез и депониране на невромедиатори**

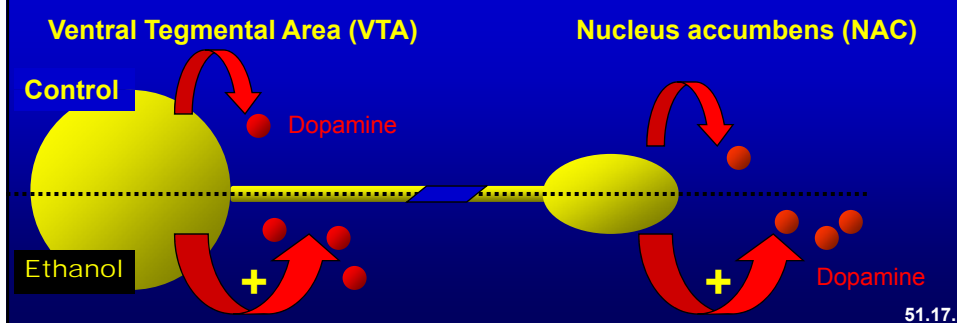
- **Алкохолната експозиция може да доведе до промяна в синтеза на медиатори (невротрансмитери) и в тяхното депониране**
- **Тези ефекти се свързват с адитивния отговор на хроничното въздействие на алкохола (толерантност и зависимост)**

51.16.



## Алкохол –и невромедиатори

- Алкохолът повишава освобождаването на DA в “Системата на възнаграждение” - VTA и NAC
- Алкохолът освобождава допамин от VTA и NAC чрез взаимодействие с невротрансмитерните рецептори
- Алкохолът има директно възбудно действие върху допамин съдържащите неврони в VTA

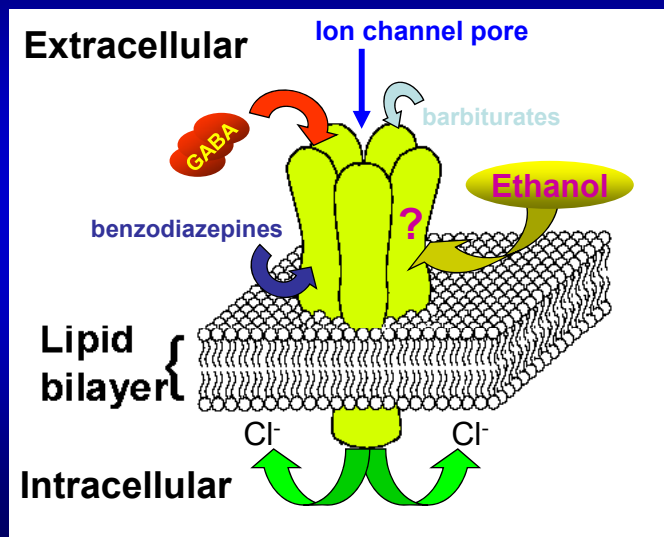


## Алкохол – взаимодействие с медиаторни транспортери

- *Аденозинов транспортер*  
Алкохолът инхибира аденозиновия транспорт чрез специфичен субтип на аденозиновия транспортер
- *Други транспортери*  
NA транспортер – инхибира се от алкохола  
DA транспортер – улеснява се от алкохола  
Serotonin транспортер – улеснява се от алкохола

51.18.

## Лиганд- свързани йонни канали:



51.19.

## Алкохол – взаимодействие с невромедиаторни рецептори (пост-синаптични ефекти)

### Синапсите имат два вида пост-синаптични рецептори

- **Лиганд- йонни канали** (бърза трансмисия)
  - глутамат
  - глицин
  - GABA<sub>A</sub>
  - ацетилхолин (nicotinic)
- **Метаботропни рецептори** (бавна трансмисия, невромодуляция)
  - NA
  - допамин
  - GABA<sub>B</sub>
  - ацетилхолин (muscarinic)
  - серотонин
  - пуриергичен (adenosine)

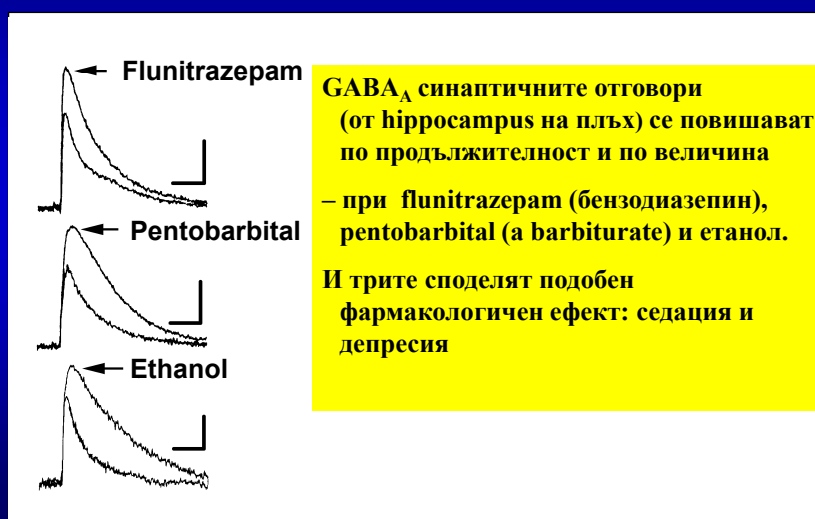
51.20.

## Алкохол – директно взаимодействие с лиганд-свързаните йонни канали

- Алкохолът може да потенцира ефектите на някои медиатори върху техните пост-синаптични рецептори
- Синаптичните отговори са често с по-голяма амплитуда или са по-продължителни
- Алкохолът действа подобно на фармакологичните агенти, известни като алостерични модулатори

51.21.

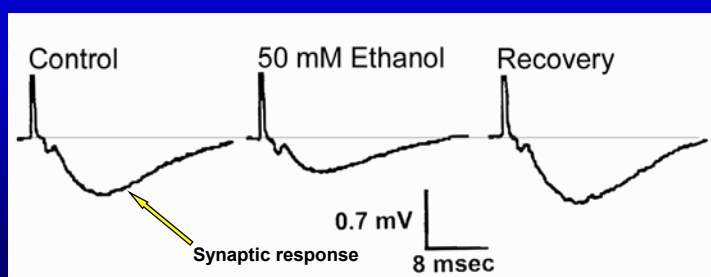
## Алкохолът повишава отговора, медиран от $GABA_A$ рецепторите: алостерично повишаване?



51.22.

## Взаимодействие на алкохола с лиганд-свързаните йонни канали - антагонизъм

- Алкохолът може да антагонизира ефекта на някои медиатори върху постсинаптичните им рецептори
- Отговорът на глутамата на ниво NMDA рецептори се инхибира некомпетитивно от алкохола

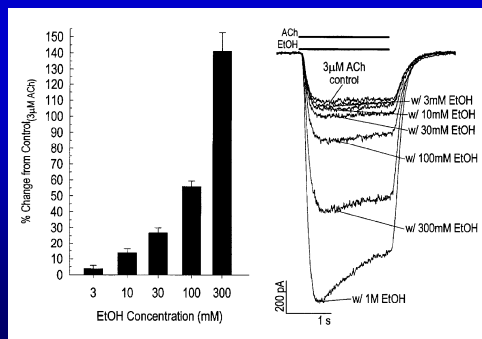


Lovinger et al, J. Neurosci. 10:1372, 1990

51.23.

## Активността на някои лиганд-йонни канали се повишава от етанола

- Serotonin (5-HT<sub>3</sub> receptors)
- Glycine
- Acetylcholine (nicotinic receptors)



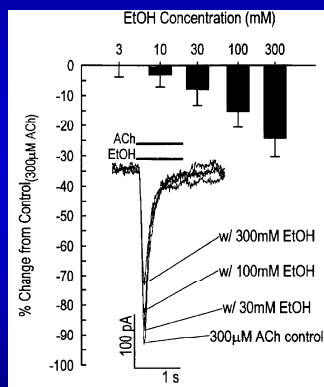
Acetylcholine  
Nicotinic receptors  
Cultured cortical neurons

Aistrup et al, Mol. Pharm.  
55:39, 1999

51.24.

## Активността и на други лиганди на йонни канали се антагонизират от алкохола

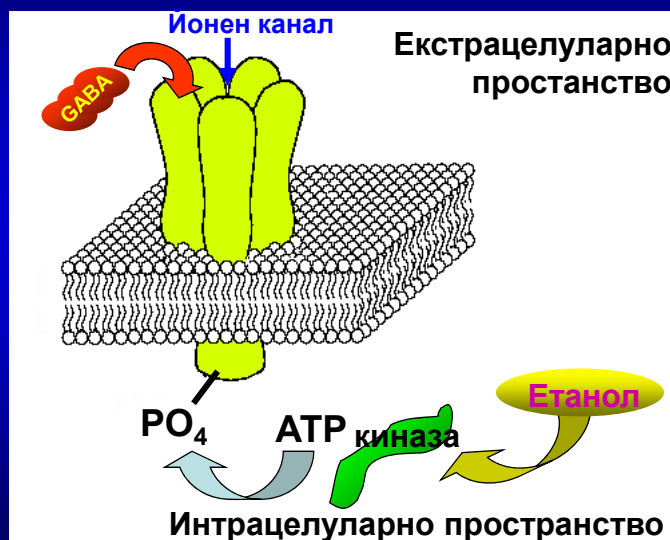
- **Glutamate**  
Kainate  $\geq$  NMDA  
>  
AMPA
- **Acetylcholine**  
(some nicotinic receptors)
- **ATP** (P<sub>2X</sub> receptors)



$\alpha_7$  nicotinic receptors  
Cultured cortical neurons  
Aistrup et al, Mol. Pharm. 55:39, 1999

51.25.

## Възможен индиректен механизъм на алкохол върху лиганд-свързания йонен канал



51.26.

## Взаимодействие на алкохола с други клетъчни мишени

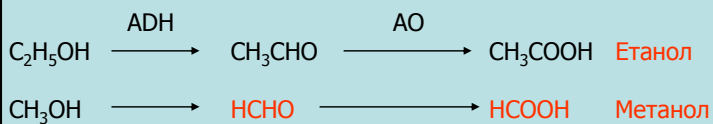
- Метаботропни (G protein coupled) рецептори: на ниво рецептор или на ниво трансдукция (e.g., G proteins, adenylyl cyclase)
- Много от ефектите на алкохола са свързани както с влиянието върху постсинаптичните рецептори, така и върху синаптичната трансмисия (e.g., voltage gated ion channels)

51.27.

## В заключение :

- Предишни хипотези – предполагат, че етанолът води до генерализиране на специфично действие върху много невронални системи
- В токсични концентрации етанолът има специфично действие върху някои мембранни протеини
- Някои от лиганд-свързаните йонни канали (i.e., postsynaptic receptors) са вероятно важна мишена на етаноловото действие
- Проучванията продължават...

51.28.

**Метанол**

Интоксикация: Опиянение, повръщане, зрителни смущения до слепота.  
**Увреда на очния нерв** в резултат на образувания формалдехид и мравчена киселина, които са продукт на метаболизма на метанола.

Лечение:

предизвикване на повръщане, стомашна промивка, хемодиализа,  
 Na-бикарбонат за неутрализиране настъпилата ацидоза,  
 етанол (5%)

**Етиленгликол** (Ethylene glycol) – антифриз

Интоксикация: Метаболизира се от алкохолдехидрогеназата и от каталазата.  
 Образува гликолов алдехид, оксалова и мравчена киселина. В бъбрека образува кристали от калциев оксалат и води до увредата му.

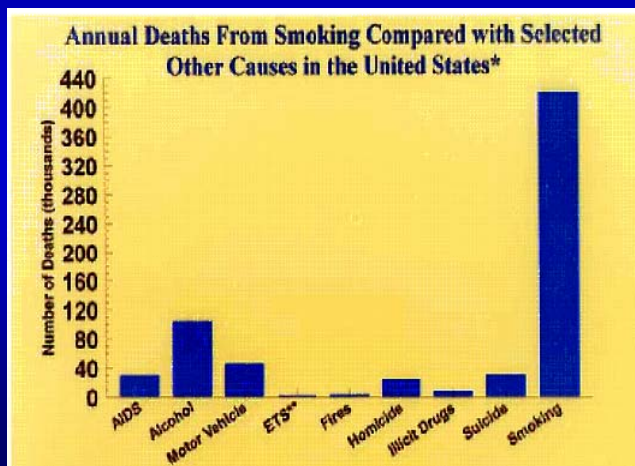
Лечение: хемодиализа, въвеждане на етанол (5%), Na-бикарбонат

51.29.

**НИКОТИН**

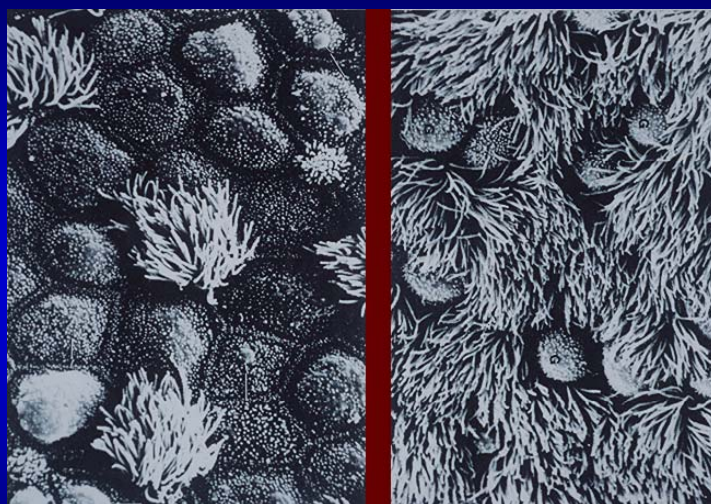
51.30.

# НИКОТИН



51.31.

## Ефект на тютюнопушенето върху белодробни епителиални клетки



Пушач

Непушач

51.32.



## НИКОТИН

### А. Фармакология

- Едно от най-широко използваните токсични вещества.
- Никотинът се намира предимно в тютюна (*Nicotiana tabacum*, един природен пестицид), който се отглежда и обработва за пушене – цигари, пури, тютюн за лула и т.н.
- Никотинът се абсорбира най-добре през белия дроб и оттам се разпределя бързо в целия организъм.
- T<sub>1/2</sub> около 30 min.
- Високо липофилен:  
Преминава КМБ и плацентарната бариера.

51.33.

## НИКОТИН

### В. Зависимост

### С. Абстиненция

- Нервност, притеснение, безпокойство, безсъние, тремор, намаляване възможността за концентрация, умора, раздразнителност, непреодолимо желание за пушене.
- Други – гадене, главоболие, констипация, повишен апетит, повишаване на телесната маса.

51.34.

## НИКОТИН

### Лечение

- Трансдермални системи, дъвки, Табех...

51.35.

## НИКОТИН

### D. Остра интоксикация

- ↓ Фибринолитично действие
- ↑ Свободни мастни киселини
- ↑ Освобождаване на А от адреналните жлези.
- ↑ Сипатикусова и парасимпатикусова активност.
- ↑ АСТН освобождаване от хипофизата.
- деполяризация на термо-, механо- и ноцицепторите

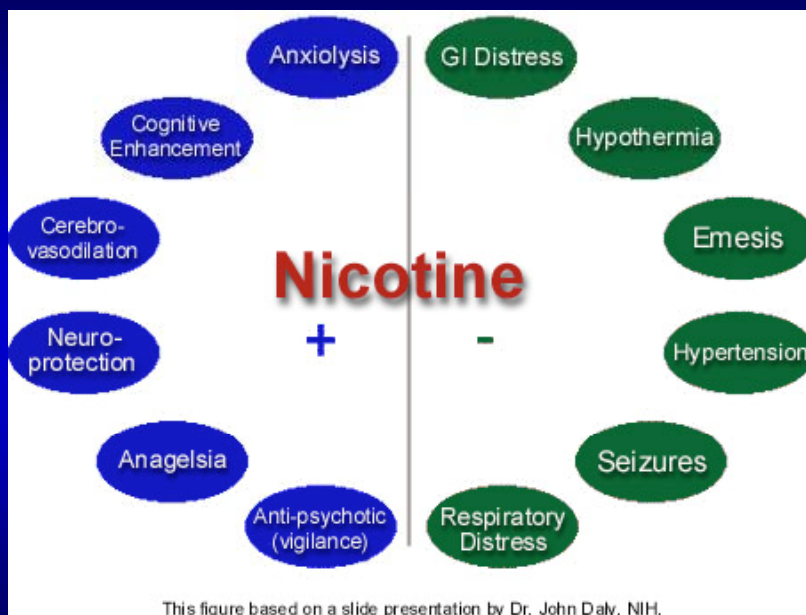
51.36.

## НИКОТИН

### D. Остра интоксикация

- деполаризация на каротидното телце.
- деполаризация на барорецепторите.
- деполаризацията на хеморецептори in area postrema => стимулиране на центъра на повръщане.

51.37.



51.38.

## НИКОТИН

### Е. Остра интоксикация

Респираторен арест поради блокиране на центъра на дишането и невромускулните връзки, контролиращи дишането.

### Ф. Хронична интоксикация

Съпровождащи заболявания: Сърдечно-съдови проблеми, белодробни, рак, новородени с малка телесна маса, астма при децата и др.

### Г. Детоксификация

Субституираща терапия => nicotine gum (Nicorette), nicotine ТТС, никотин назален шпрей.

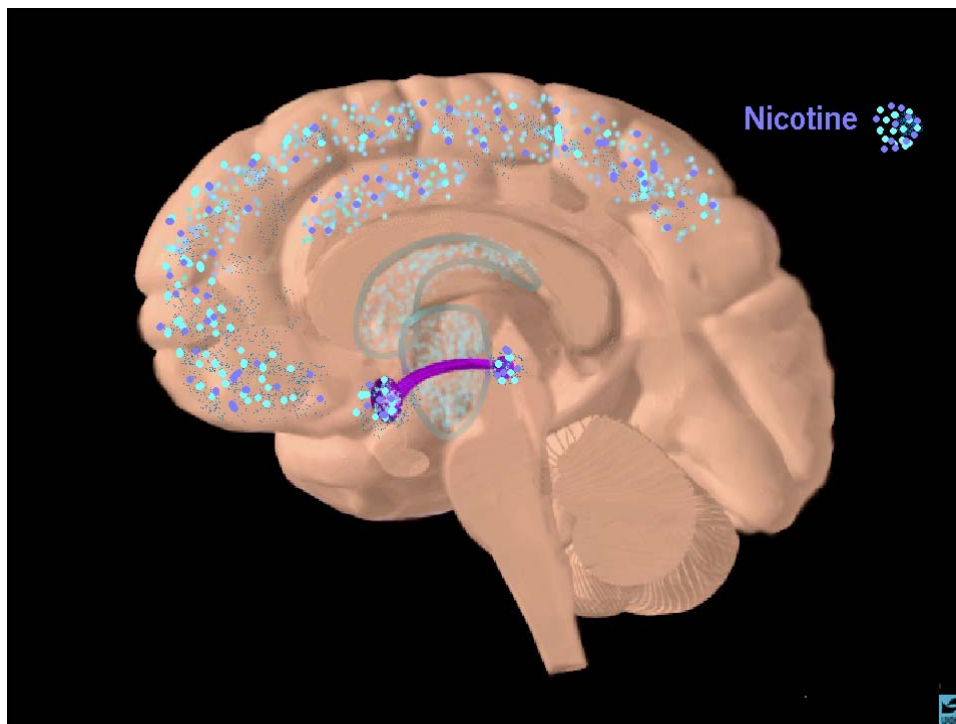
51.39.

## НИКОТИН

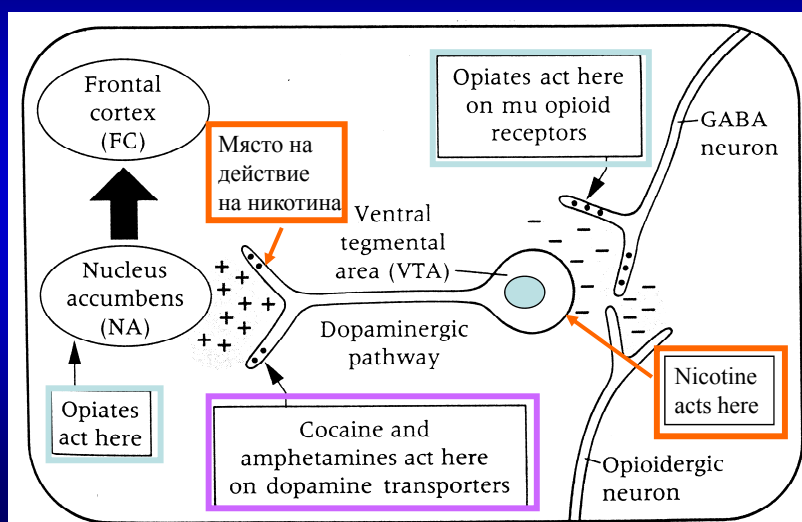
### Н. Механизъм на действие

- Основното място на действие - никотинови АСh рецептори (периферни и централни), които се стимулират в ниски дози и се блокират във високи.
- Стимулира освобождаването на DA от VTA и N. accumbens.
- Пресинаптичните рецептори регулират освобождаването на невротрансмитери:  
**NE, EPI, DA, ACh, GABA**

51.40.

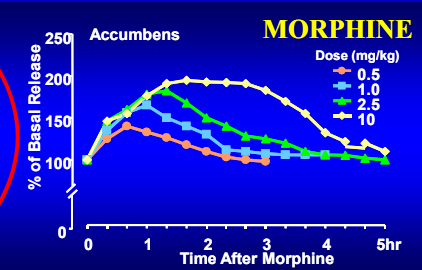
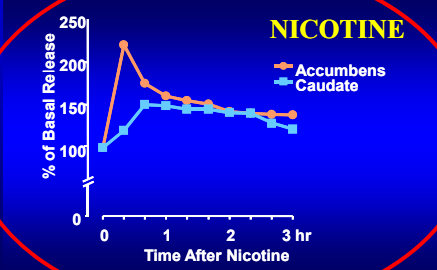
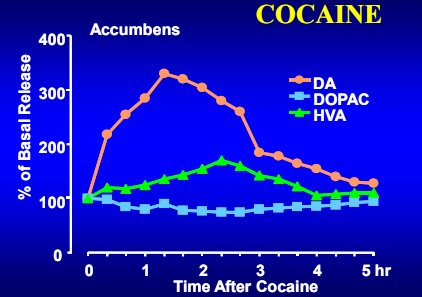
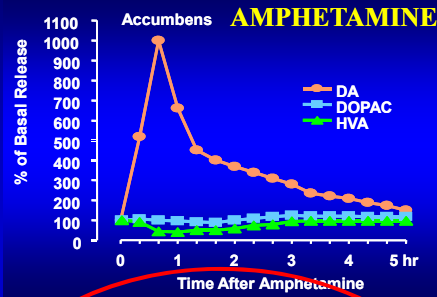


## МЯСТО НА ДЕЙСТВИЕ



51.42.

## Ефект на медикаменти върху нивото на допамин



Source: Di Chiara and Imperato

51.43.