



# **Молекулярная фармакология средств, действующих в области окончания чувствительных нервов.**

**Медико-биологический факультет**

# Афферентная иннервация

- **Аксоны первичных афферентных нейронов входят в состав периферической нервной системы и служат связующим звеном, с одной стороны, между окружающей средой и ЦНС, с другой стороны – между внутренней средой организма и ЦНС. Их окончания выполняют роль сенсорных рецепторов: экстеро-, интеро- и проприорецепторов.**

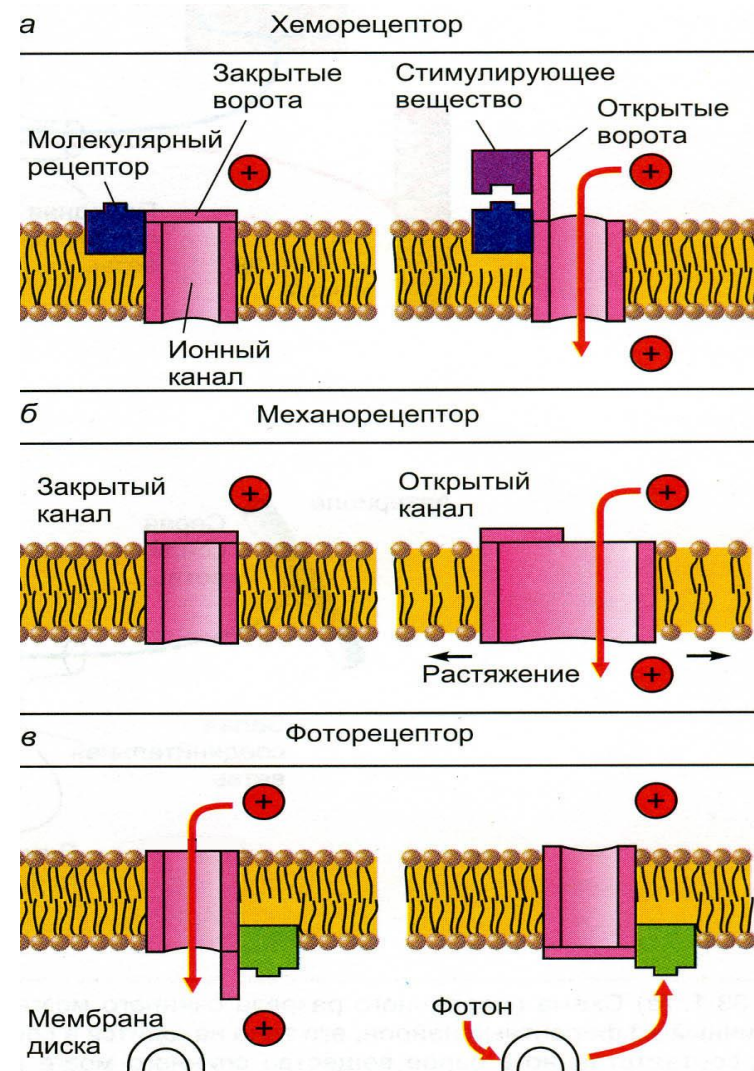
# Сенсорные рецепторы

|                                  |                                                                                        |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Специальный вид чувствительности | Зрение, слух, вкус, обоняние, равновесие                                               |
| Поверхностная чувствительность   | Прикосновение, давление, дрожание, вибрация, щекотание, тепло, холод, зуд, <b>боль</b> |
| Глубокая чувствительность        | Поза тела, кинестезия, глубокое давление, <b>глубокая боль</b>                         |
| Висцеральная чувствительность    | Голод, тошнота, наполнение, <b>висцеральная боль</b>                                   |

# Сенсорное преобразование

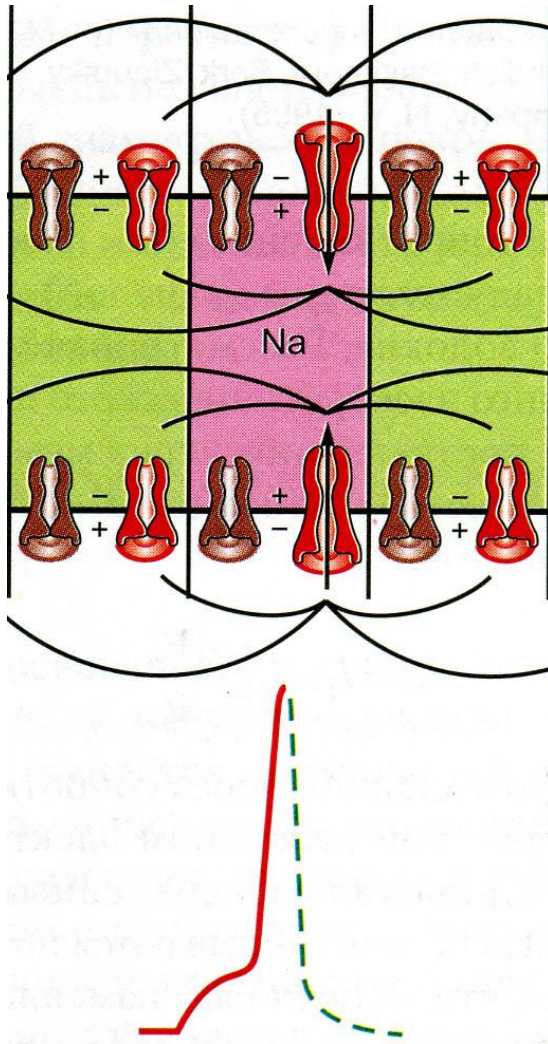
- **Первичные афферентные нейроны действуют как сенсорные преобразователи энергии (механической, тепловой, химической) в потенциал действия**

**Концептуальные модели механизмов сенсорного преобразования**



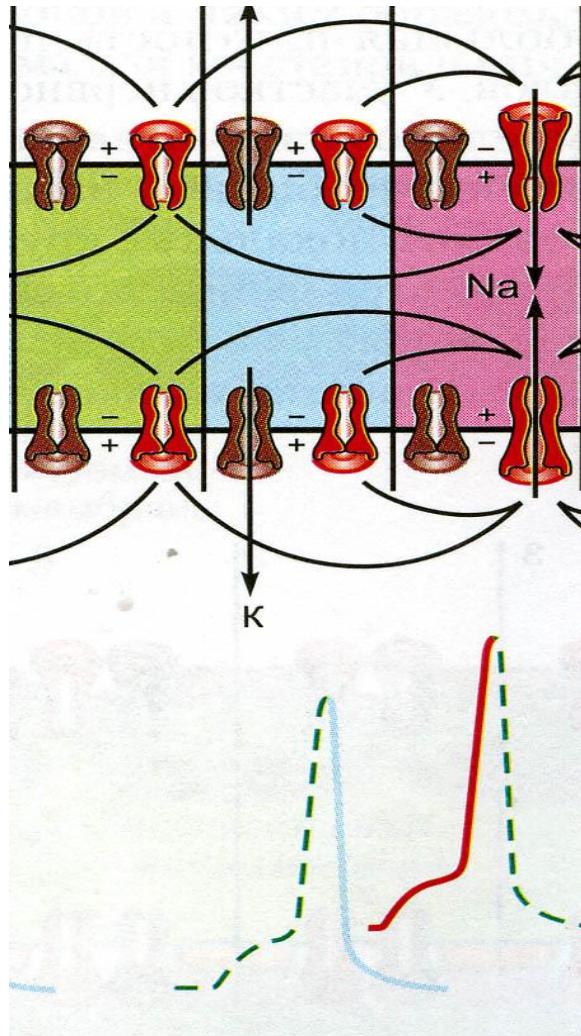


# Передача сигнала по афферентному волокну



- Мембрана афферентного волокна содержит потенциалзависимые  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ -каналы. Внешняя поверхность мембраны заряжена положительно, а внутренняя отрицательно.
- Нанесение раздражения приводит к открытию  $\text{Na}^+$ -каналов и входящему току ионов  $\text{Na}^+$ , что ведет к изменению заряда на внутренней поверхности мембраны (деполяризация) и возникновению потенциала действия.

# Передача сигнала по афферентному волокну



- Вследствие возникновения тока между деполяризованной и недеполяризованными частями мембраны происходит открытие Na-каналов в сопряженных областях и распространение потенциала действия.
- На участке, где первоначально возникла деполяризация открываются K-каналы и возникает выходящий ток ионов K<sup>+</sup> (реполяризация).

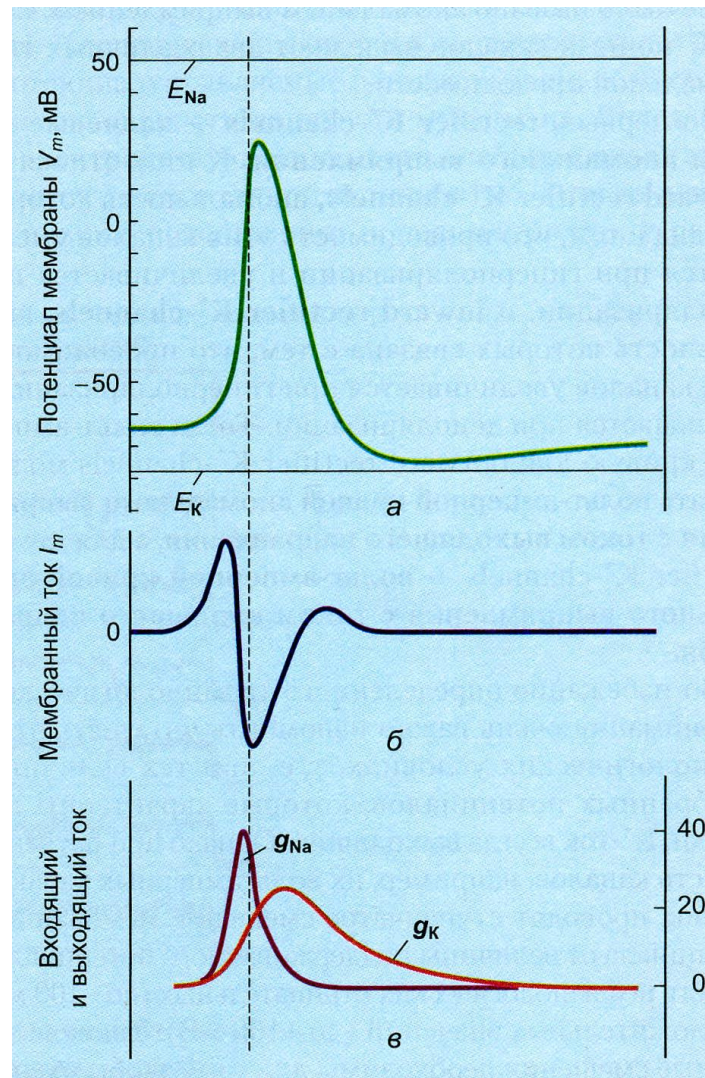
# Электрофизиологические аспекты генерации и проведения возбуждения

**Связь одиночного потенциала действия нервной клетки с ионными токами.**

**а - Потенциал действия**

**б - Суммарный мембранный ток**

**в - Две компоненты ионных токов**





# **Подходы к фармакологическому воздействию на афферентную иннервацию**

- **Угнетение образования и передачи импульсов по афферентной системе**
  - **механическая защита окончаний чувствительных нервов**
  - **модуляция трансмембранных токов в афферентном окончании и/или волокне**
  
- **Стимуляция образования и передачи импульсов в афферентной системе**
  - **раздражение окончаний афферентных волокон**

# **Классификация средств, действующих в области окончаний афферентных нервов**

**Угнетающие - вещества, подавляющие возбуждение рецептора и блокирующие проведение импульса по нервному стволу:**

- **Анестетики (местно-анестезирующие средства)**

**Прокаин\*, Артикаин\*, и др.**

- **Препараты, создающие механическую защиту рецепторов:**

- **обволакивающие - слизи из крахмала, из семян льна**
- **вяжущие (органические - Танин, Отвар коры дуба и др., неорганические - Ацетат свинца, Висмута нитрат основной, Цинка окись, Цинка сульфат, Меди сульфат)**
- **адсорбирующие (Кремния диоксид коллоидный\* (Полисорб), Уголь активированный, Полиметилсилоксана полигидрат\* (Энтеросгель))**

# **Классификация средств, действующих в области окончаний афферентных нервов**

- **Стимулирующие - вещества, вызывающие возбуждение рецепторов:**
  - **Раздражающие - Горчичная бумага, Масло терпентинное очищенное или скипидар, Ментол, Раствор аммиака**
  - **Стимуляторы дыхания рефлекторного действия – Цитизин\***
  - **Отхаркиваркивающие средства рефлекторного действия - препараты ипекакуаны и термопсиса**
  - **Горечи - Настойка полыни, слабительные и желчегонные средств рефлекторного действия - магния сульфат\***

# Местные анестетики

**Вещества, подавляющие возбудимость окончаний чувствительных нервов и блокирующие проведение импульсов по нервным волокнам (от греч. anaesthesia - нечувствительность)**

- **Применяются для анестезии - обратимой утраты чувствительности тканей (в первую очередь болевой) на ограниченном участке тела**



# Строение молекул местных анестетиков (анестезиофорные группы)

| Ароматическая группа                                                                                                                                                                  | Промежуточная цепочка                                                                                                                   | Аминогруппа                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A </p> <p>B </p> | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—O—C—R—} \end{array}$<br>$\text{—NH—R—}$                                               | $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{—N—} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$<br>$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{—N—} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$ |
| <p><b>Отвечает за:</b></p> <p>1) Силу и избирательность местно-анестезирующего действия;</p> <p>2) Липоидотропность</p> <p>3) Взаимодействие с мембранами</p>                         | <p><b>Отвечает за:</b></p> <p>1) Стойкость</p> <p>2) Продолжительность действия (чем меньше радикалов у C, тем длительнее действие)</p> | <p><b>Отвечает за:</b></p> <p>1) Гидрофильность (растворимость в воде)</p>                                                                                                                     |

# Классификация местных анестетиков по химической структуре

## Эфиры

| Бензойной кислоты             | Мета-амино-бензойной кислоты        | Пара-амино-бензойной кислоты                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Кокаин<br>Бенкаин<br>Бутакаин | Проксиметакаин*<br>Метобутоксикаин* | Прокаин*<br>(Новокаин)<br>Бензокаин*<br>(Анестезин)<br>Тетракаин * |

# Классификация местных анестетиков по химической структуре

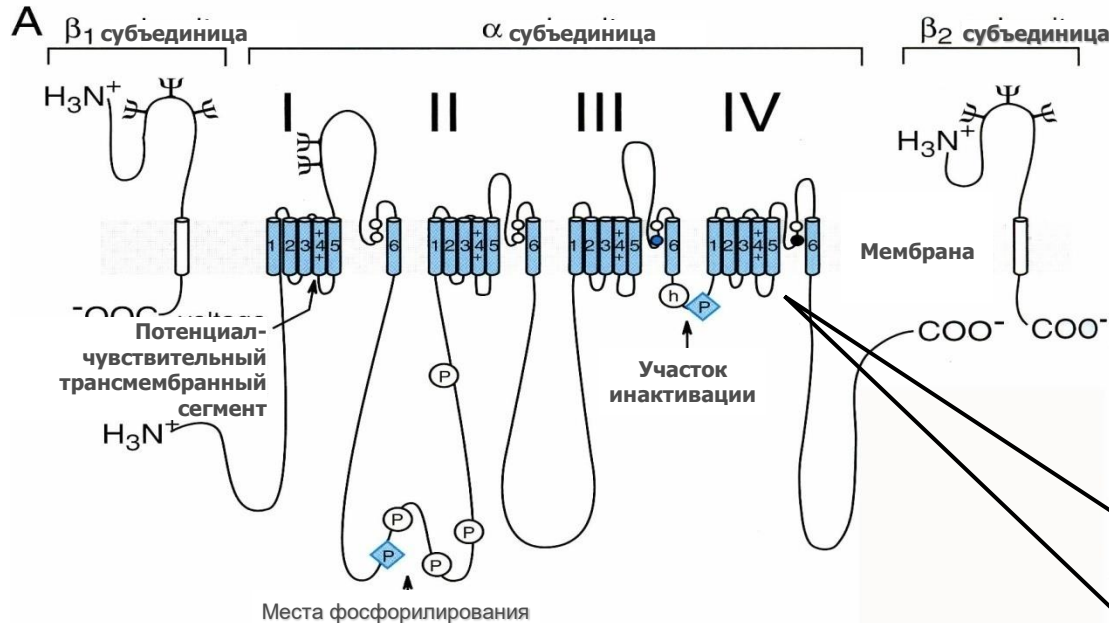
## Амиды

| Производные ксилидина (ацетанилиды)                                                                                                                          | Производные толуидина        | Производные тиюфена           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| <b>Лидокаин*</b> (Ксикаин)<br><b>Тримекаин*</b> (Мезокаин)<br><b>Мепивикаин*</b> (Карбокаин)<br><b>Бупивакаин*</b> (Маркаин)<br><b>Ропивакаин*</b> (Наропин) | <b>Прилокаин*</b> (Цитонест) | <b>Артикаин*</b> (Ультракаин) |

# Механизм действия

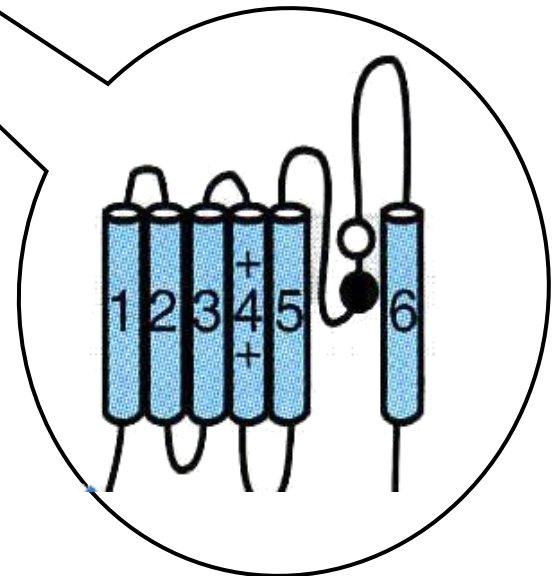
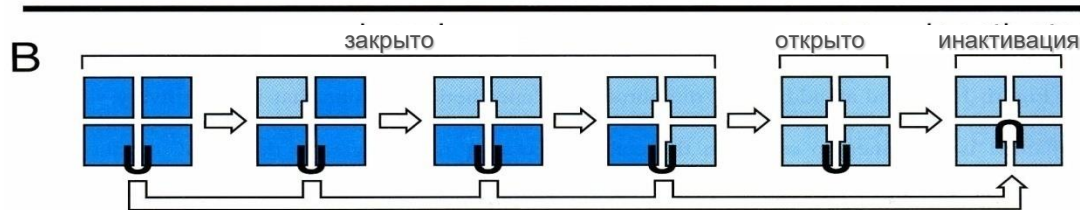
- **Заключается в блокаде генерации и проведения нервного импульса за счет блокирования потенциалзависимых  $\text{Na}^+$  каналов.**
- **Существуют два пути блокирования анестетиком канала: гидрофобный - через мембрану и гидрофильный - через внутреннюю пору канала, для препаратов с большей или меньшей липофильностью, соответственно.**

# Механизм действия



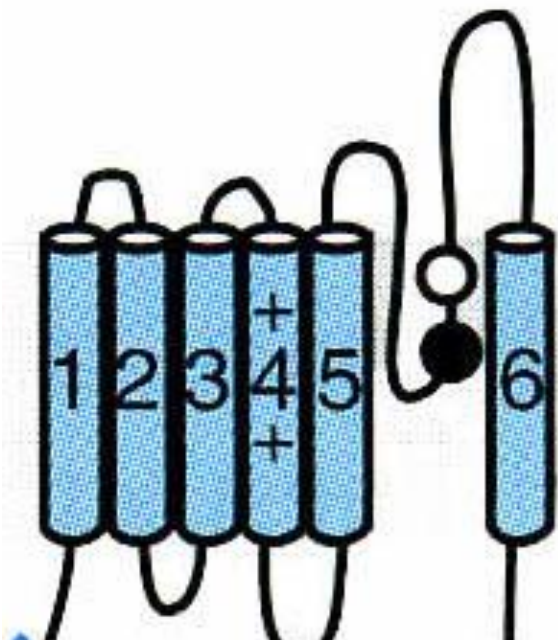
**A. Молекулярная структура потенциалзависимого натриевого канала**

**В. Принципиальная схема функционирования потенциалзависимого натриевого канала**

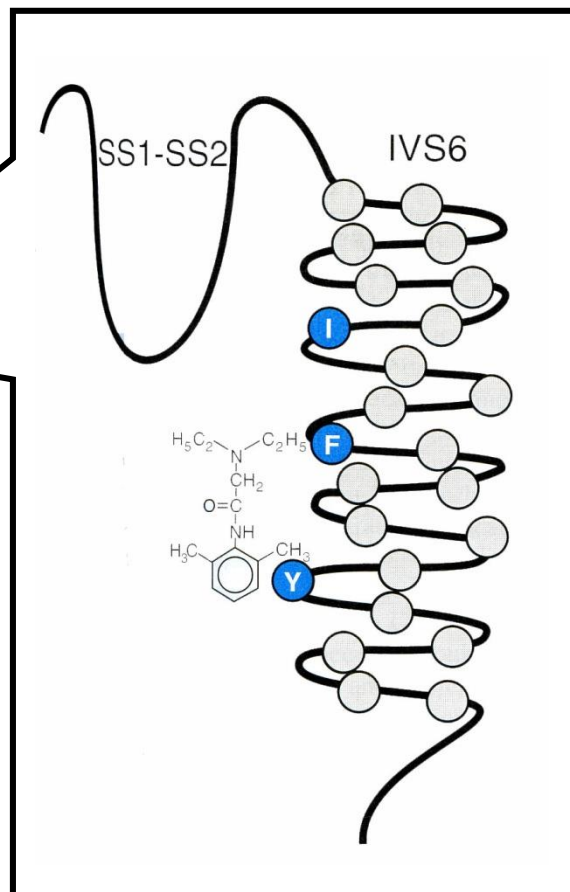




# Механизм действия



**IV трансмембранный  
домен  
потенциалзависимого  
натриевого канала**

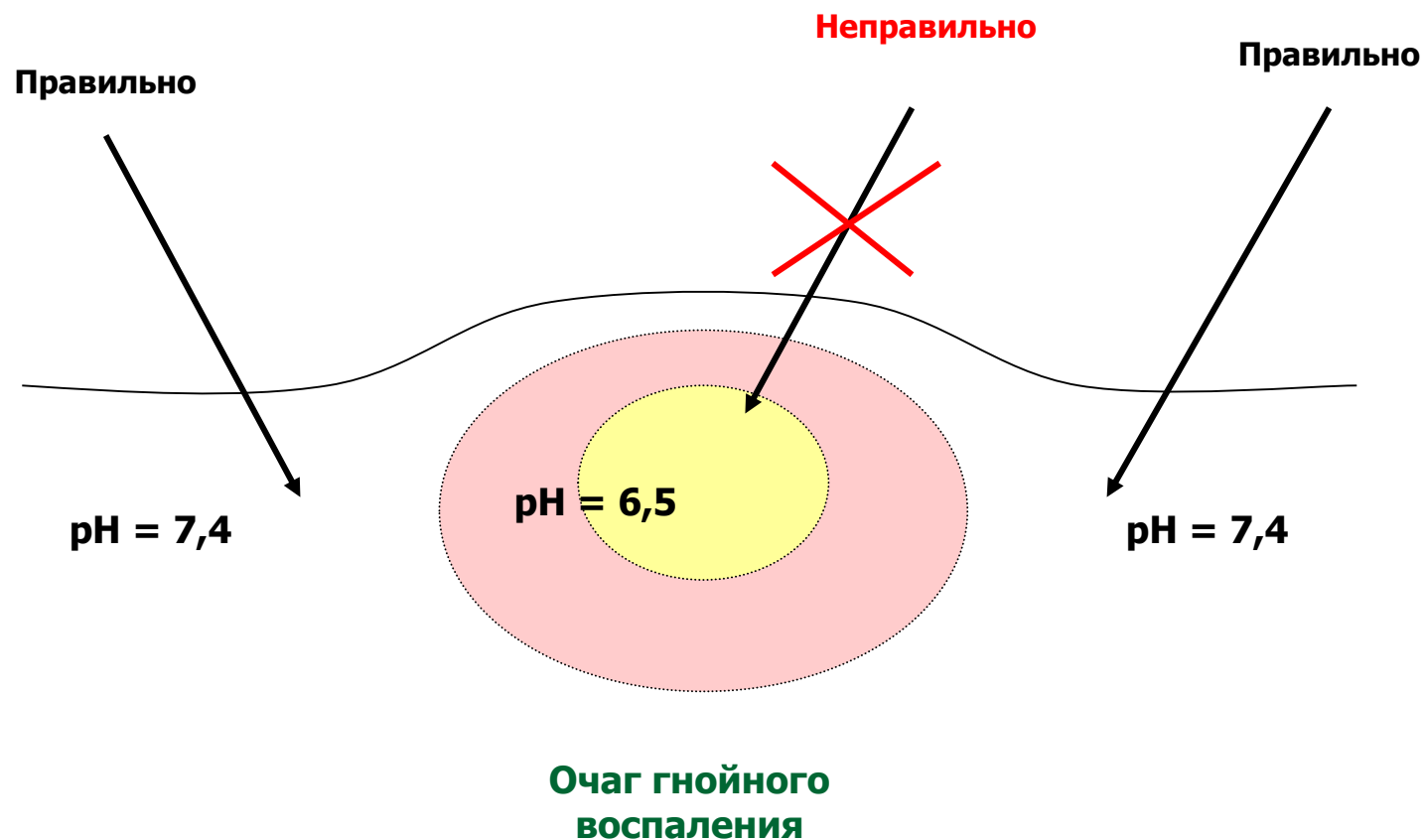


**Шестой  
трансмембранный  
сегмент IV TM  
домена**

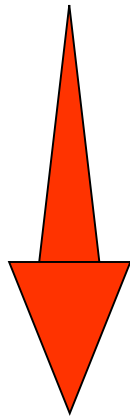
**Цветом выделены  
ключевые  
аминокислотные  
остатки,  
взаимодействующие с  
молекулами  
местных  
анестетиков**

**I – изолейцин  
F – фенилаланин  
Y – тирозин**

# Зависимость местноанестезирующего эффекта от pH тканей



# Последовательность выключения чувствительности



**болевая**  
**вкусовая**  
**температурная**  
**тактильная**

**Зависит от восприимчивости к действию местных анестетиков различных типов первичных афферентных волокон: 1) тонкие немиелинизированные волокна типа C, проводящие болевую чувствительность; 2) тактильные ощущения исчезают позже при блокаде миелинизированных волокон типа A; 3) в последнюю очередь блокада двигательных волокон.**

# Виды анестезии

- **Терминальная (поверхностная) - сильные анестетики наносятся на слизистую или кожу. Предотвращается генерация потенциала действия в сенсорных рецепторах.**
- **Инфильтрационная – анестетик вводится послойно: в/кожно, п/кожно, в жировую клетчатку, в/м. Предотвращается как генерация потенциала действия в сенсорных рецепторах, так и его проведение по афферентному волокну.**
- **Проводниковая - анестетик вводится в параневральное пространство - анестезия области, которую иннервирует данный афферент. Предотвращается проведение потенциала по афферентному волокну.**
- **Спинальная – введение анестетика в спинномозговой канал - эпидуральная (до dura mater), субдуральная (под dura mater) – разновидность проводниковой анестезии. Предотвращается проведение потенциала на уровне рогов спинного мозга.**
- **Региональная – введение анестетика в вену конечности при одновременном наложении жгута выше места введения.**

# **Классификация местных анестетиков по применению**

- **Препараты, применяемые для терминальной (поверхностной) анестезии: Дикаин, Пиромекаин, Кокаин**
- **Препараты, применяемые для проводниковой анестезии: Прокаин\*, Тримекаин\*, Прилокаин\* и др.**
- **Препараты, применяемые для инфильтрационной анестезии: Прокаин\*, Тримекаин\*, Прилокаин\* и др.**
- **Препараты, применяемые для спинномозговой анестезии: Лидокаин\* (5%-10%), Прокаин (5-10%), Тетракаин и др.**
- **Препараты, применяемые для всех видов анестезии (универсальные анестетики): Лидокаин**

# **Общие требования к местным анестетикам**

- Должны обладать большой широтой терапевтического действия
- Должны обладать достаточной силой и длительностью действия
- Должны быть растворимы (для парентерального введения)
- Не должны раздражать ткани в месте введения
- Раствор местного анестетика должен быть изотоничным
- Должны обладать стойкостью к стерилизации
- Должны медленно всасываться (т.к. должны действовать местно, а не резорбтивно)
- Не должны расширять кровеносные сосуды
- Должны хорошо проникать через мембраны (для терминальной анестезии)



# Вяжущие средства

- Их относят к противовоспалительным препаратам местного действия при воспалительных процессах на коже и слизистых
- На месте нанесения возникает уплотнение коллоидов (частичная коагуляция белков). При этом обр. защитная альбуминатная пленка, кот. предохраняет оконч. чувст. нервов от раздражения, чувство боли ослабевает
  - Органические – наиболее часто используются
  - Неорганические – редко (сульфат меди, висмута нитрат основной, ацетат свинца, алюминиевые квасцы)
- **Ряд Шмидеберга**
- последовательность солей металлов по изменению действия от вяжущего к прижигающему

**Pb – Bi – Al – Fe – Zn – Cu – Ag - Hg**

# Обволакивающие и адсорбирующие средства

- **Обволакивающие вещества при нанесении на ткани образуют коллоидную пленку и защищают чувствительные нервные окончания слизистой от раздражения. На крупных коллоидных частицах адсорбируются молекулы раздражающих агентов**
- **Используются в стоматологии - при лечении острых заболеваний слизистой оболочки рта, при нарушениях целостности слизистой и болевом синдроме**
- **Адсорбирующие вещества наносят на воспаленные или поврежденные ткани в виде присыпок и пудр. Покрывая тканевую поверхность тонким слоем, они фиксируют на своих мелких частицах раздражающие вещества и таким образом механически защищают ткани от повреждения**
- **В стоматологии применяются для приготовления стоматологических паст**
- **Адсорбирующие средства затрудняют всасывание токсинов и уменьшают явления общей интоксикации – применяются для лечения отравлений алкалоидами, солями тяжелых металлов и др., при метеоризме, диспепсии, пищевых интоксикациях**