**II M Ü H A Z İ R Ə**

EFFERENT İNNERVASİYAYA TƏSİR GÖSTƏRƏN DƏRMAN MADDƏLƏRİ MÖVZUSUNDA I MÜHAZİRƏ: EFFERENT SİNİR SİSTEMİ HAQQINDA ANLAYIŞ. XOLİNERGİK SİSTEMƏ TƏSİR GÖSTƏRƏN DƏRMAN MADDƏLƏRİNİN FARMAKOLOGİYASI

MSS-nə afferent (mərkəzəqaçan, sentripetal) sinir lifləri vasitəsi ilə daxil olan müxtəlif qıcıqlar baş beyinin müvafiq şöbələri tərəfindən təhlil olunaraq, işçi orqanlara efferent (mərkəzdənqaçan) sinir lifləri vasitəsilə ötürülür. Efferent və ya hərəki sinirlər somatik və vegetativ olmaqla iki qrupa bölünür. Somatik sinirlər öz başlanğıcını onurğa beyninin ön buynuzlarından götürür və skelet əzələlərində qurtarır. Bu sistemin fəaliyyətini orqanizm müstəqil (iradi olaraq) idarə edir. Vegetativ sinirlər daxili orqanları (ürək, mədə-bağırsaq traktı, miometrium, bronxlar, qüzehli qişa və s.), qan damarlarını və vəzləri (tüpürcək, tər, mədə, bağırsaq, göz yaşı və s.) innervasiya edir. Bu sistem qeyri-iradi idarə olunur. Odur ki, vegetativ sinirləri «avtonom» sinirlər də adlandırırlar. MSS-dən periferiyaya inteqrasiya olunan sinir impulsları bütün hallarda müvafiq orqan və sistemlərə xüsusi kimyəvi maddələr (mediatorlar) vasitəsilə ötürülür.

XX əsrin ən böyük kəşflərindən biri olan sinir impulslarının ötürülməsində kimyəvi maddələrin rolunun müəyyən edilməsi 1920-1950-ci illərdə müxtəlif elmi metodik müayinələrin (kimyəvi, histoloji, radioizotop və s.) köməyilə aparılan tədqiqatlar nəticəsində öz təsdiqini tapdı. Müəyyən edildi ki, vegetativ innervasiya neyroeffektor sinapslarda sinir impulsunu ötürən maddənin xarakterindən asılı olaraq, iki yerə bölünür: adrenergik (simpatik, mediatoru norepinefrindir) və xolinergik (parasimpatik, mediatoru asetilxolindir). İstər simpatik, istərsə də parasimpatik sinir sistemi iki neyronlu (pre- və postqanqlionar) quruluşa malikdir.

Adrenergik sistemdə preqanqlionar sinir lifləri öz başlanğıcını onurğa beyinin torakolyumbal şöbəsinin (C8, TH1-L3) yan buynuzlarından götürür. Simpatik sinir lifləri bədənin bütün orqanlarını innervasiya edir (orqanizmdə simpatik innervasiya almayan orqan və sistem yoxdur).

Xolinergik sinirlər topoqrafiyasına görə 2 hissəyə ayrılır- kranial və sakral hissə. Kranial hissə neyronları öz başlanğıclarını orta və uzunsov beyindən götürür, gözün qüzehli qişası, tüpürcək vəzləri, dilin damarları, ürək, ağciyərlər, mədə və nazik bağırsaqları innervasiya edir.

Sakral hissədə preqanlionar neyronlar öz başlanğıclarını onurğa beyinin sakral seqmentindən (onurğa beyinin boz maddəsinin yan buynuzlarından) götürərək, yoğun bağırsaq, sidik kisəsi və cinsiyyət orqanlarını innervasiya edir. Sinir impulsları istər simpatik, istərsə də parasimpatik liflərdən vegetativ qanqlionlara asetilxolin (ASX) vasitəsilə ötürülür. Başqa sözlə, qanqlionlara qədər bu iki sistem, sinir keçiricisi- yəni mediatoruna görə bir-birindən fərqlənmir. Neyrotransmitter səviyyəsində onların arasında əsas fərq qanqlionlardan sonra baş verir. Xolinergik sinapslarda sinir impulsları postqanqlionar liflərdən işçi orqanlara yenə də asetilxolin, adrenergik sistemdə isə norepinefrin (NE) vasitəsilə ötürülür. Xolinergik və adrenergik sinir sistemləri arasındakı əsas farmakoloji fərq bundan ibarətdir.

Qey etməklazımdır ki, orqanların (o cümlədən, MSS-nin) fizioloji funksiyalarının icra və tənzimində adrenergik və xolinergik sistemlərlə yanaşı, digər neyromediator və neyromodulyator sistemlər də mühüm rol oynayır. Bunlara dofaminergik, serotoninergik, purinergik, nitrergik (nitroksidergik), histaminergik sistemlər, aminturşu mediatorları (QAYT-ergik, taurinergik, qlisinergik, qlutamatergik, aspartatergik), eləcə də, müxtəlif- peptid təbiətli endogen bioloji fəal maddələri də aid edilir. Bu sistemlər içərisində xolinergik (parasimpatik) və adrenergik (simpatik) sistemlər daha klassik, əhatəli tədqiq olunmuş və modulyatorlarından tibbi praktikada geniş istifadə olunan sistemlərdir. Odur ki, Biz ardıcıl növbələşən mühazirələrdə xolinergik və adrenergik sistemə təsir göstərən dərman maddələrinin farmakoloji təhlili qzərində dayanacayıq.

Xolinergik sistemin farmakoloji aspektlərinin öyrənilməsində çox böyük xidmətləri olan alimlərdən biri Otta Levi olmuşdur. Onun apardığı tədqiqatlar nəticəsində xolinergik sistemdə sinir impulsu daşıyıcılarının (mediator) asetilxolin olduğu müəyyən olundu. Asetilxolin xolinergik sinirlərin sitoplazmasında xolinasetiltransferaza fermentinin iştirakı ilə xolin və mitoxondrial mənşəli asetilkoenzim A-dan sintez olunur. O, xolinergik sinirlərin uclarındakı vezikullarda toplanır (depolaşır). Sinir impulslarının təsiri fonunda sinaptik boşluğa tökülərək (ekzositoz yolu ilə), müvafiq lokalizasiyalı xolinoreseptorları oyadır. Xolino-reseptorları muskarin (M)- və nikotinə (N) həssas olmaqla iki qrupa ayrılır.

M-xolinoreseptorlar postqanqlionar sinir liflərinin sonu, işçi- effektor orqanların postsinaptik membranında, beyin qabığı, retikulyar formasiya, eləcə də vegetativ qanqlion neyronlarında da (sinapsxarici) lokalpzasiya olunur. Bu xolinoreseptorlar M1, M2, M3, M4 və M5 yarımtipindən olan xolinoreseptorlara bölünür. M-xolinoreseptorların hər bir yarımtipinin 7 transmembranal seqmenti vardır. Bu reseptorlar G proteinlə əlaqəli reseptorlar qrupuna aid edilir. M1, M2 və M3 xolinoreseptorlar heterogen təbiətli olduğundan onların özlərinin də yarımtipləri vardır.

N-xolinoreseptorlar preqanqlionar sinir liflərinin sonu, simpatik və parasimpatik qanqlionların postsinaptik membranında, böyrəküstü vəzin beyin maddəsində, sinokarotid zonada, skelet əzələlərinin sinirlənən postsinaptik membranında və MSS-də (neyrohipofiz, Renşou hüceyrələri və s.) lokalizasiya olunur. N-xolinore­septorların praktik maraq kəsb edən Nm (əzələ) və NG (qanqlion) tipi vardır.

Nm xolinoreseptorlar kurareyəbənzər maddələr, NG xolinoreseptorlar isə, qanqlioblokatorlar vasitəsilə selektiv şəkildə blokada olunur.

Xolinergik innervasiyaya tropluq göstərən dərman maddələri içərisində praktik istifadə nöqteyi nəzərindən əsas əhəmiyyət kəsb edənləri, postsinaptik lokalizasiyalı xolinoreseptorlara təsir göstərən, eləcə də asetilxolinesteraza fermentini inaktivləşdirən preparatlardır. Təsir effektinin göstərilən tropluq prinsipi əsas götürülməklə, xolinergik sistemi oyadan və ya blokada edən dərman maddələri aşağıdakı şəkildə təsnif olunur:

1. M- və N-xolinoreseptorlara təsir göstərən maddələr.

a) M- və N-xolinomimetiklər

Asetilxolin, Karbaxolin

b) M- və N-xolinoblokatorlar

b1) Mərkəzi təsirli M- və N-xolinoblokatorlar

Siklodol, Norakin, Biperiden, Amizil

b2) Mərkəzi və periferik təsirli M- və N-xolinoblokatorlar

Spazmolitin, Tropasin, Etpenal, Didepil, Aprofen, Arpenal,

2. M- xolinoreseptorlara təsir göstərən maddələr.

a) M- xolinomimetiklər

Pilokarpin hidroxlorid, Aseklidin

b) M-xolinoblokatorlar

Atropin sulfat, Platifillin hidrotartrat, Skopolamin hidrobromid, Metasin

b1) M1-xolinoreseptorları blokada edən maddələr

Pirenzepin, Telenzepin

3. N-xolinoreseptorlara təsir göstərən maddələr.

a) N-xolinomimetiklər

Nikotin, Sitizin, Lobelin hidroxlorid

b) N-xolinoblokatorlar

b1) Qanqlioblokatorlar

Benzoheksonium, Pentamin, Hiqronium, Pirilen, İmexin,

Dimekolin, Kvateron, Paxikarpin hidroyodid, Temexin

b2) Kurareyəbənzər maddələr

Tubokurarin xlorid, Pankuronium bromid, Pipekuronium bromid, Suksinilxolin (Ditilin), Diplasin, Dioksonium, Melliktin, Kvalidil, Vekuronium bromid, Atrakurium

4. Antixolinesteraz maddələr.

Fizostiqmin salisilat, Neostiqmin salisilat, Pridostiqmin bromid, Distiqmin bromid, Qalantamin hidrobromid, Prozerin, Oksazil (Ambenonium xlorid), Edrofonyum, Xinotilin, Armin

M və N xolinoreseptorları oyadan dərman maddələri

Bu qrupa asetilxolin və onun analoqları aid edilir. Asetilxolin xolinergik sinir sisteminin mediatoru olmaqla, sinir mənşəli biogen aminlərə, yəni orqanizmdə əmələ gələn endogen maddələrə aid edilir. Kimyəvi quruluşuna görə o, xolin və sirkə turşusunun mürəkkəb efiri olmaqla, tək dördlü ammoniumlu birləşmədir. Endogen asetilxolin orqanizmdə müxtəlif həyati funksiyaların yerinə yetirilməsini, ilk növbədə, baş beyin, vegetativ qanqlionlar və parasimpatik sinir sisteminin postqanqlionar liflərində sinir impulslarının ötürülməsini təmin edir. Asetilxolin xolinergik sistemin hər iki reseptoruna (M və N) birbaşa stimuləedici təsir göstərir. Preparatın göstərilən reseptorlara təsiri zamanı M-xolinomimetik təsir dominantlıq təşkil edir. Odur ki, ilk növbədə bu reseptorun oyanmasının nəticəsi kimi meydana çıxan fizioloji effektlər müşahidə olunur. Məsələn, asetilxolinin 20-100 mq dozada venadaxili yeridilməsi zamanı bradikardiya, damarların genişlənməsi, bronx və həzm traktı əzələlərinin tonus və yığılma aktivliyinin artması, atrioventrikulyar keçiriciliyin zəifləməsi, mioz, gözdaxili təzyiqin düşməsi və s. kimi əlamətlər baş verir. Hərgah preparatın M-xolinoreseptorlara təsirini blokada etsək (M-xolinoblokatorlarla), bu zaman asetilxolinin N-xolinoreseptorlara təsirindən törənən effektlər meydana çıxacaqdır, yəni qan təzyiqi düşmək əvəzinə qalxacaq, (simpatik qanqlionlarda və böyrəküstü vəzin beyin maddəsində N-xolinoreseptorların oyanması səbəbindən), skelet əzələlərində və MSS-də sinir keçiriciliyi yaxşılaşacaqdır.

Preparatın daxilə təyini zamanı sürətlə hidrolizə məruz qaldığı üçün praktik olaraq təsir göstərmir. Parenteral inyeksiya zamanı isə tez, güclü və qısa müddətli effekt törədir. Odur ki, dərman maddəsi kimi praktik təbabətdə çox nadir hallarda istifadə olunur. Bəzən periferik damarların spazmında (endoartrit və trofik pozğunluq), gözün torlu qişa arteriyasının spazmı, təsadüfi hallarda isə sidik kisəsi və bağırsaq atoniyasında, habelə rentgenodiaqnostik müayinələri asanlaşdırmaq üçün, yemək borusunun axalaziyasında (spazmında) təyin edilir. Kataraktanın ekstraksiyası və gözün ön seqmentində aparılan digər əməliyyatlar zamanı təcili mioz halı almaq üçün, onun 3%-li mannitolda 1%-li məhlulunu gözün içinə inyeksiya edirlər. Dördlü ammoniumlu birləşmə olduğu üçün HEB-i keçmir və baş beyinə praktiki olaraq təsir göstərmir. Parenteral təyini zamanı, yalnız iynənin venaya düşmədiyinə qəti əmin olduqdan sonra, dərman maddəsi xəstəyə vurulmalıdır. Əks halda, qan təzyiqinin kəskin düşməsi və ürəyin dayanması baş verə bilər. Bilavasitə istifadədən əvvəl (ex tempore) hazırlanır. Hazır məhlulu qaynatmaq və uzun müddət saxlamaq olmaz.

Tibbdə bəzən asetilxolinin analoqları olan karbaxolin, betanexolin və metaxolindən də istifadə olunur.

Antixolinesteraz maddələr

Parasimpatik sinir uclarından sinaptik boşluğa ifraz olunan asetilxolin asetilxolinesteraza fermentinin təsirindən sürətlə enzimatik parçalanmaya məruz qalıb, xolin və sirkə turşusuna çevrilməklə, mediator funksiyasını itirir. Xolinesteraza fermentinin iki tipi vardır: həqiqi və yalançı (psevdo) xolinesteraza. Asetilxolinin hidrolizini təmin edən ferment həqiqi xolinesterazadır. Sinapsdaxili lokalizasiya olunur. Xolin efirləri içərisində ən sürətlə asetilxolini parçalayır. O, metaxolini də hidroliz edir, benzoilxolinə isə təsir göstərmir. Asetilxolinin hidrolizi aşağıdakı mexanizmlə baş verir: asetilxolin polyar birləşmədir, tərkibində müsbət yüklənmiş kation (trimetilammonium qrupu) və mənfi yüklənmiş anion (karboksil qrupu) nüvəsi saxlayır. Müsbət- esteraz (serin, histidin və tirozindən təşkil olunmuşdur) və mənfi (aspargin turşusundan ibarətdir) yüklü sahələr, həmçinin, xolinesteraza fermentinin aktiv mərkəzində də vardır. Asetilxolinesteraza fermenti asetilxolinlə molekulunun iki əsas hissəsi- anion və esteraz mərkəzləri vasitəsilə qarşılıqlı təsirdə olur. Başqa sözlə, fermentin anion mərkəzi elektrostatik qüvvələr hesabına asetilxolinin müsbət yüklənmiş dördlü azot atomu ilə, esteraz mərkəzində isə ferment mediatorun karbonil qrupunun tərkibinə daxil olan karbon atomu ilə kovalent rabitə yaradır. Nəticədə, asetilxolinin molekulunda efir əlaqələri qırılır və mediator (asetilxolin) ''inaktivləşir''.

Antixolinesteraz dərman maddələri asetilxolinin parçalanmasının qarşısını alır. Odur ki, sinaptik boşluqda asetilxolinin miqdarı çoxalır. Nəticədə xolinoreseptorların daha güclü və uzunmüddətli oyanması təmin olunur, orqan və toxumalara olan parasimpatik təsirlər qüvvətlənir və müvafiq fizioloji effektlər meydana çıxır. Antixolinesteraz maddələrin asetilxolinesteraza fermentilə qarşılıqlı təsirinin xarakterindən asılı olaraq bu maddələri iki əsas qrupa bölmək olar.

1. Dönən təsirli antixolinesteraz maddələr.

Fizostiqmin salisilat (Ezerin), Neostiqmin salisilat, Pridostiqmin bromid, Distiqmin bromid, Qalantamin hidrobromid, Prozerin, Oksazil (Ambenonium xlorid), Edrofonyum, Xinotilin

2. Dönməyən təsirli antixolinesteraz maddələr.

Armin

Antixolinesteraz maddələr asetilxolinin hidrolizinin qarşısını almaqla, mediatorun muskarinə-(M-xoli¬noreseptorlar) və nikotinəbənzər (N-xolinoreseptorlar) təsirlərini qüvvətləndirir və uzadır. M-xolinomimetik təsir özünü müxtəlif saya əzələli orqanların, ilk növbədə gözün dairəvi və kirpikli əzələləri, bronx əzələləri, həzm traktı əzələləri, sidik kisəsi və öd yollarının tonus və yığılma aktivliyinin artmasında göstərir. N-xolinoreseptorlara təsir isə, özünü sinir-əzələ sinapslarında və vegetativ qanqlionlarda oyanma prosesinin qüvvətlənməsilə göstərir.

Antixolinesteraz maddələr terapevtik dozalarda ürək fəaliyyətini zəiflədir, ürəyin keçirici sistemində impulsların ötürülmə sürətini aşağı salır, arterial təzyiqi endirir, vəzlərin sekresiyasını artırır. Kiçik dozalarda, baş beyinə oyandırıcı təsir göstərir və elektroensefaloqrammada (EEQ) desinxronizasiya törədir. Böyük dozalarda, ürək fəaliyyətini artırmaqla taxikardiya törədir (N-xolinoreseptorlara təsir). Onlar göz bəbəklərini daraldır (mioz) və gözdaxili təzyiqi azaldır. Bu aşağıdakı mexanizmlə baş verir: antixolinesteraz maddələr göz bəbəyi dairəvi əzələlərinin M-xolinoreseptorlarını dolayı olaraq oyadır. Nəticədə gözün dairəvi əzələləri yığılır. Bu əzələlərin yığılması Şlemm kanalı (skleranın venoz sinusu) və Fontan boşluğunun genişlənməsinə səbəb olur. Göz daxili mayenin adekvat axını təmin olunur və gözdaxili təzyiq aşağı düşür. Bu maddələrin istifadəsi zamanı akkomodasiyanın spazmı baş verə bilər. Buna səbəb, gözün kirpikli əzələsinin M-xolinoreseptorlarının oyanması hesabına, bu əzələlərin yığılması nəticəsində, Sinn bağlarının (kirpik kəməri) boşalması və büllurun qabarıqlığının artmasıdır. Bu halda yaxından görmə baş verir.

Antixolinesteraz maddələrdən əsasən, bağlıuclu qlaukoma, miasteniya eləcə də antidepolyarizasiyaedici kurareyəbənzər maddələrlə zəhərlənmələrdə antaqonist maddə kimi istifadə edilir. Qlaukomanın müalicəsində, əsasən, fizostiqmin və prozerin təyin olunur. Bu məqsədlə, qalantaminin istifadəsi əks göstərişdir, çünki o, konyunktivanın ödemini törədir. Miasteniyanın müalicəsində piridostiqmin, distiqmin və oksazil kimi preparatların istifadəsi məsləhət görülür. Fizostiqmin salisilat Alzheymer xəstəliyi və bu tipli demensiya zamanı yaddaşı yaxşılaşdırır. Hazırda bu arzuolunmaz və müalicəyəyatımsız xəstəliyin zəif və orta dərəcəli klinik formalarının farmakoloji korreksiyasında donezepil, qalantamin, rivastiqmin kimi antixolinesteraz maddələrdən geniş istifadə olunur. Antixolinesteraz maddələr bəzi ruhi pozğunluqlarda ajiotaj, halyusinasiya kimi simptomları azaldır, eləcə də "Levi cisimcikli demensiya" (ing. “Lewy bodies dementia”) zamanı müsbət təsir göstərir.

Antixolinesteraz maddələrdən istifadə zamanı dozalanmanın pozulması, təcili tibbi müdaxilə tələb edən kəskin zəhərlənməyə səbəb ola bilər. Bu ən çox lipofil xüsusiyyətli, dönməyən təsirli preparatlardan- fosfor üzvi birləşmələrdən (FÜB) istifadə etdikdə baş verir. FÜB-lə kəskin zəhərlənmələr zamanı təcili və təxirəsalınmaz detoksikasiya tədbirləri həyata keçirilməlidir. İlk növbədə FÜB orqanizmdən kənarlaşdırılmalıdır. İlkin yardım məqsədilə xolinoblokatorların istifadəsi göstəriş sayılır. FÜB orqanizmə dəri və selikli qişalardan daxil olmuşdursa, həmin nahiyəni natrium hidrokarbonatın (NaHCO3) 3-5%-li məhlulu ilə təmiz yumaq lazımdır. Daxilə qəbuldə mədə yuyulur, adsorb¬siyaedici və işlədici maddələr, habelə, yüksək sifon imalələr təyin edilir. Maddə artıq qana sorulmuşsa, sürətləndirilmiş diurez, ağır hallarda isə, hemosorbsiya, hemodializ və peritoneal dializ metodlarından istifadə olunur. M-xolinoblokatorlar və xolinesterazanın reaktivatorlarının təyini, mütləq göstərişdir. Reaktivatorların tərkibində oksim qrupu (-NOH) vardır. Odur ki, bu preparatlar blokada olunmuş fermentin defosforlaşmasını törətməklə, onu təkrar aktivləşdirir. Xolinesteraza fermentinin reaktivatoru kimi ən çox Dipiroksim, Dietiksim, Alloksim, İzonitrazin preparatlardan istifadə olunur.

Kəskin zəhərlənmələr zamanı bütün hallarda simptomatik müalicə aparılır. Hərgah psixomotor oyanıqlıq baş verərsə, xlorpromazin, sibazon, natrum oksibutirat və s. kimi MSS-nə tormozlayıcı təsir göstərən dərman preparatlarından istifadə olunur.

M-xolinoreseptorları oyadan dərman maddələri

M-xolinomimetik və ya muskarinomimetiklər (mimetik- yamsılamaq deməkdir) müxtəlif lokalizasiyalı M-xolinoreseptorları oyatmaqla, endogen asetilxolinin və ya muskarinin törətdiyi effektlərə uyğun effektlər törədir.

Muskarin bu sıranın etalon nümayəndəsi hesab olunur. Alkoloiddir, kimyəvi quruluşca dördlü amindir. Güclü toksiki təsirə malik olduğuna görə, dərman maddəsi kimi istifadə olunmur.

M-xolinomimetiklərin terapevtik dozada təyini arterial təzyiqin enməsi mədə-bağırsaq traktı saya əzələlərinin tonusunun yüksəlməsi, bağırsaqların peristaltikasının artması, mədənin motor funksiyasının yüksəlməsi, vəz sekresiyasının artması kimi əlamətlərlə müşahidə olunur. M-xolinomimetiklərin farmakoterapevtik təsir spektrində praktik əhəmiyyət kəsb edən cəhət, gözə təsiridir. Onlardan göz damcısı şəklində istifadə etdikdə, kəskin mioz törətməklə, göz daxili təzyiqi aşağı salır və akkomodasiyanın iflicini törədir.

M-xolinomimetiklərin iki nümayəndəsi- pilokarpin və aseklidindən istifadə olunur. Hər iki maddə kimyəvi quruluşca üçlü amindir.

Pilokarpin bitki mənşəli preparatdır. Sintetik yolla da alınmışdır. Pilokarpin tər vəzlərin sekresiyasına daha güclü təsir göstərir. Preparatın yetkin şəxslərə 10-15 mq dozada dərialtı inyeksiyası 2-3 saat müddətinə 1 litrə qədər tüpürcək və 3-4 litrə qədər tər ifrazına səbəb olur. Paralel olaraq bronxial və göz yaşı vəzlərinin də fəaliyyəti əhəmiyyətli dərəcədə artır. Ondan, əsasən, göz damcısı şəklində, bağlıuclu qlaukomanın müalicəsində istifadə olunur. Sistem təsirli dərman maddəsi kimi praktik əhəmiyyəti olmasa da, M-xolinoblokatorlar və qanqlioblokatorların törətdiyi əlavə effektləri aradan qaldırmaq üçün, bəzən, 5-10 mq dozalarda daxilə və ya dərialtı təyin oluna bilər.

Aseklidin sintetik preparatdır. Kimyəvi quruluşca 3-oksixinuklidin törəməsidir. Qlaukomanın müalicəsində yerli təsirli, sidik kisəsi, mədə-bağırsaq traktı və uşaqlıq atoniyaları zamanı isə, sistem təsirli maddə kimi istifadə olunur. M-xolinomimetik təsir arexolin və oksotremorin kimi preparatlarda da vardır.

N-xolinoreseptorları oyadan dərman maddələri

Bu sıranın tipik və etalon nümayəndəsi nikotindir. O, tütün yarpağından alınan alkaloiddir. Nikotinin farmakoterapevtik əhəmiyyəti yoxdur və dərman maddəsi kimi istifadə olunmur. Əhali arasında tütün (papiros, siqaret) çəkilməsinin geniş yayılması ilə əlaqədar olaraq, yalnız toksikoloji aspekti sosioloji əhəmiyyət kəsb edir. İstifadə dozasından asılı olaraq, nikotinin N-xolinoreseptorlara təsiri ikifazalıdır: kiçik dozalarda sti¬muləedici, böyük dozalarda isə iflicedici təsir göstərir. Nikotin orqanizmə daxil olduqda, adətən, aşağıdakı fizioloji effektlərin meydana çıxmasına səbəb olur: yuxu cibi xemoreseptorlarının oyanması hesabına tənəffüs və damar hərəki mərkəzləri stimulə olunur. Preparatın təyini fonunda əvvəlcə (I faza) ürək yığılmalarının sayı zəifləyir. Buna səbəb azan sinirin və intramural parasimpatik qanqlionların oyanmasıdır. II fazada simpatik qanqlionların oyanması və epinefrin ifrazının artması hesabına ürək yığılmalarının sayı artır. Bağırsaqların motorikası, vəzlərin sekresiyası artırır, öyümə və qusma törənə bilir. Onun antidiuretik təsiri vardır. Bu təsirin əsasında vazopressinin ifrazının artması durur. Preparat təkrari qəbulda öyrəşmə, uzunmüddətli qəbul zamanı isə psixi asılılıq (eyni zamanda zəif fiziki asılılıq da) törədir.

İnsanlarda nikotinə bağlılığın meydana çıxmasında əsas səbəb rolunu, onun psixoaktiv təsiri və pozitiv resaksiyalar ("kef verici" təsiri) törətmək xüsusiyyəti oynayır. Bu cür mərkəzi effektlərin meydana çıxmasını nikotinin orta beyində ventral seqmental sahəni stimulə etməsilə əlaqələndirirlər. Bu strukturun stimulyasiyası mezolimbik dofaminergik neyronları aktivləşdirdiyi üçün, nucleus accumbens və digər limbik strukturlarda dofaminergik sinir liflərinin ucundan endogen mediator- dofaminin ifrazını artırır. Limbik strukturlarda dofaminin artması, öyrəşmə və asılılığa səbəb olan müvafiq effektlər (psixoaktiv təsir və pozitiv reaksiyalar) törədir. Nikotinin metabolizmi qaraciyər, ağciyərlər və böyrəklərdə gedir. O, bu orqanlarda inaktivləşərək sidik vasitəsilə 10-15 saat müddətinə orqanizmdən tamamilə xaric olur (nikotindən əmələ gələn ikincili məhsullar orqanizmdən 2 gün müddətinə kənarlaşır).

Nikotindən istifadə zamanı kəskin və ya xroniki zəhərlənmə baş verə bilər. Preparatla kəskin zəhərlənmə ürək bulanması, qusma, hipersalivasiya, halsızlıq, dəridə solğunluq, tərləmə, diareya, görmə pozğunluğu, başgicəllənmə, tremor, qan təzyiqinin düşməsi və kollapsla müşahidə olunur. Bu halda təcili detoksikasiya tədbirləri həyata keçirilməlidir. Nikotinlə xroniki zəhərlənmə halı bir qayda olaraq tütün çəkilməsilə əlaqədar olur. Xroniki zəhərlənmə özünü, ilk növbədə yuxarı tənəffüs yollarının iltihabı, hipersalivasiya, mədə şirəsi turşuluğunun dəyişməsi, yoğun bağırsaq traktında motorikanın yüksəlməsi kimi klinik əlamətlərlə göstərir. Bu halda, ürək yığılmalarının sayı arta və aritmiyalar törənə bilər.

Praktik təbabətdə N-xolinomimetiklərin dərman maddəsi kimi istifadə olunan əsas nümayəndələri subexolin (4-lü amindir), lobelin (3-lü amindir) və sitizindir (2-li amindir). Subexolin 4-lü ammoniumlu birləşmə olduğundan HEB-i pis keçir və mərkəzi effektlər törətmir. Sitizin və lobelin siqareti tərgitmək üçün istifadə olunan Tabeks və Lobesil kimi preparatların tərkibinə daxildir.

N-xolinomimetiklərdən tənəffüs aktının reflektoru dayanmasında, uşaqlarda dəm qazı ilə zəhərlənmədə, ağciyərlərin ventilyasiyasını yüksəltmək yolu ilə cərrahi əməliyyatlardan sonra baş verə biləcək pnevmoniyanın qarşısını almaq və s. hallarda tənəffüs stimulyatoru kimi istifadə olunur. Hipertenziya, ağciyər ödemi, kəllə-beyin travması, anadangəlmə ürək qüsurları və s. bu preparatların istifadəsinə əks göstərişdir.

M-xolinoreseptorları blokada edən dərman maddələri

M-xolinoblokatorlar müxtəlif lokalizasiyalı M-xolinoreseptorları blokada edərək, xolinergik sinirlərin oyanması fonunda baş verə biləcək effektlərin qarşısını alır. Bu qrupun tipik, klassik və ən yaxşı öyrənilmiş nümayəndəsi atropindir. O, alkaloiddir. Sintetik yolla da alınmışdır. Tibbdə atropin sulfat şəkilində istifadə olunur.

Atropində güclü spazmolitik təsir vardır və saya əzələli spastik ağrıları zamanı geniş istifadə olunur. O, parasimpatik innervasiya alan bütün vəzlərin (tər, tüpürcək, mədə, bronx) sekresiyasını azaldır. Bunun nəticəsi olaraq, dəridə quruluq (anhidroz) və ağız quruluğu (kserostomi) törədir. Bəzən, danışma və udma aktı çətinləşir. Vəz sekresiyasını blokada etdiyinə görə, atropindən mədə və 12-barmaq bağırsağın xora xəstəliklərində, kəskin pankreatitdə, eləcə də Parkinson xəstəliyi və ağır metal duzları ilə zəhərlənmələr zamanı baş verən hipersalivasiyanın qarşısını almaq üçün istifadə edilir. Azan sinirin mərkəzini süstləşdirdiyinə görə, cərrahiyyədə premedi­kasiya məqsədilə də istifadə olunur.

Parasimpatik innervasiya almayan, biogen və ya hormonal mexanizmlə tənzim olunan vəzlərin sekresiyasına təsir göstərmir. Məsələn, innervasiya və sekresiyasında əsas rolu adrenergik sinir lifləri oynayan apokrin tər vəzləri (məs. qoltuqaltı tər vəzləri) və ya sekresiyası bilavasitə humoral faktorların nəzarətində olan süd vəzlərinə praktik olaraq təsir göstərmir. Terapevtik dozalarda damar tonusuna təsir göstərməsə də, damarlarda yerləşən M-xolinoreseptorları blokada edir. Odur ki, asetilxolin və digər parasimpatomimetik dərman maddələrinin inyeksiyası fonunda törənən vazodilatasiya və hipotenziyanın qarşısını alır. Parenteral inyeksiyası sedativ hal, süstlük, yorğunluq və amneziya törədir. Yüksək dozalarda (10 mq və daha çox) orqanizmə yeridilməsi halyusinasiya, kəskin oyanıqlıq ("dəlilik əlaməti") və ajiotaj halla müşahidə olunur. Yerli istifadə zamanı atropin göz bəbəklərini kəskin genişləndirir. Atropin kirpik əzələsi M-xolinoresep­torlarını blokada edir. Odur ki, kirpik əzələləri boşalır və Sinn bağları gərilir. Bu da büllurun qabarıqlığının azalmasına və akkomodasiyanın iflicinə səbəb olur. Nəticədə uzaqdan görmə baş verir. Oftalmologiyada torlu qişanın müayinəsi, gözə eynək təyini və s. məqsədlərlə istifadə olunur.

Atropindən istifadə zamanı dozalanmanın pozulması kəskin zəhərlənməyə səbəb ola bilir. Bu ən çox uşaqlar arasında müşahidə olunur. Atropinlə kəskin zəhərlənmə klinik gedişinə görə kəskin psixozu xatırladır. Bu zaman ağız və udlaqda quruluq, temperaturun yüksəlməsi, bəbəklərin genişlənməsi, fotofobiya (işıqdan qorxma), yaddaşın pozulması, hərəki oyanıqlıq, halyusinasiyalar baş verir. Dəri örtükləri qızarır, quru və isti olur. Psixi oyanıqlıq bir müddətdən sonra depressiv halla əvəz olunur. Yüngül zəhərlənmələrdə ümumi yorğunluq, əzginlik, yuxululuq, ağır zəhərlənmələr zamanı isə, koma halı meydana çıxır və tənəffüsün dayanmasından ölüm baş verir. Kəskin zəhərlənmə baş vermişsə, təcili olaraq detoksikasiya tədbirləri həyata keçirilməlidir. Xəstə işıq düşməyən otaqda yerləşdirilməli, simptomatik terapiya aparılmalıdır. Kəskin zəhərlənmənin ilk klinik əlamətləri meydana çıxandan keçən 36-48 saat müddətində ölüm baş vermirsə, adətən, proqnoz ümidvericidir və xəstənin sağalması ehtimalı yüksəlir.

M-xolinoblokatorlar qrupunun digər nümayəndələri də atropinəbənzər effektlər törətməklə, ondan yalnız təsirlərinin gücü, xarakteri, intensivliyi və tropluğuna görə fərqlənir.

N-xolinoreseptorları blokada edən dərman maddələri

N-xolinoreseptorları blokada edən dərman maddələrini şərti olaraq aşağıdakı qruplara bölürlər:

I. Qanqlioblokatorlar

II. Kurareyəbənzər maddələr (miorelaksantlar)

III. Mərkəzi xolinoblokatorlar

Qanqlioblokatorlar

Bu qrupa vegetativ qanqlionlarda (simpatik və parasimpatik) yerləşən N-xolinoreseptorları blokada edən dərman maddələri aid edilir. Kimyəvi quruluşuna görə qanqlioblokatorlar aşağıdakı qruplara bölünür:

1. Dördlü ammoniumlu birləşmələr

Benzoheksonium, Pentamin, Hiqronium

2. Üçlü aminlər

Pirilen, Paxikarpin hidroyodid

Bu preparatların təyini zamanı səthi damarların genişlənməsi, mərkəzi pressor reaksiyalarının süstləşməsi, böyrəküstü vəzin beyin maddəsinin xromaffin hüceyrələrindən simpatinin ifrazının ləngiməsi hesabına, arterial qan təzyiqi enir. Bronxlar genişlənir, həzm traktının və sidik kisəsinin motorikası zəifləyir, ürək yığılmalarının sayı artır və taxikardiya baş verir. Akkomodasiyanın pozulması da müşahidə oluna bilər.

Qanqlioblokatorlardan əvvəllər arterial hipertenziya, səthi damarların spazmı, endoartrit, diensefal sindrom, mədə və 12-barmaq bağırsağın xora xəstəliyi, bronxial astma, hiperhidroz və s. xəstəlik və patolojı proseslər zamanı geniş istifadə olunurdu. Sonralar məlum oldu ki, qanqlioblokatorlardan istifadə tez-tez ortostatik kollaps, bağırsaq və sidik kisəsinin atoniyası, paralitik ileus, dizartriya, disfagiya, anuriya və s. kimi təcili tibbi müdaxilə tələb patoloji hal və effektlərlə müşahidə oluna bilir. Odur ki, hazırda qanqlioblokatorların istifadəsi xeyli məhdudlaşdırılmışdır. Əsasən, hipertonik kriz, arterial təzyiqin yüksəlməsi fonunda baş verən ağciyər ödemi, idarə olunan hipotoniya kimi hallarda istifadə olunur. Paxikarpin hidroyodiddə miometriumun tonus və yığılma aktivliyini artırmaq xüsusiyyəti vardır. Əksər doğuş stimulyatorlarından fərqli olaraq, arterial qan təzyiqini yuksəltmir. Bu cəhəti, ondan zərurət yaranarsa, doğuşu tezləşdirən dərman vasitəsi kimi istifadə etməyə imkan verir. Cərrahiyyə praktikasında qanqlioblokatorlardan düzgün istifadə olunması şokun başvermə ehtimalını azaldır (mərkəzi adrenergik prosesləri süstləşdirdiyinə görə) və cərrahiyyə əməliyyatından sonrakı dövrü yaxşılaşdırır.

Kurareyəbənzər maddələr (miorelaksantlar)

Kurareyəbənzər maddələri xarakterizə edən əsas cəhət, skelet əzələlərini relaksasiya etmək xüsusiyyətidir. Sklet əzələlərinin relaksasiyası, sinir-əzələ keçiriciliyinin postsinaptik membran səviyyəsində N-xolinoreseptorların blokada olunması nəticəsində meydana çıxır. Sklet əzələlərində sinir-əzələ keçiriciliyini blokada etmək xüsusiyyəti ilk dəfə kuraredə aşkar edilmişdir. Odur ki, bu qrupdan olan maddələri kurareyəbənzər maddələr adlandırırlar. Bu maddələri təsir mexanizminə görə aşağıdakı qruplara bölmək olar:

1) Antidepolyarizasiyaedici kurareyəbənzər maddələr.

Tubokurarin xlorid, Diplasin, Arduan (pipekuronium bromid),

Pavulon (pankuronium bromid), Norkuron (vekuronium bromid), Kvalidil, Atrakurium

2) Depolyarizasiyaedici kurareyəbənzər maddələr

Suksinilxolin

3) Qarışıq təsirli kurareyəbənzər maddələr

Dioksonium

Birinci qrupa daxil olan dərman maddələri N-xolinoreseptorları blokada etməklə, asetilxolinin bu reseptorlara göstərdiyi depolyarizasiyaedici təsirin qarşısını alır. Suksinilxolinin törətdiyi əzələ relaksasiyası isə, postsinaptik hüceyrə membranının depolyarizasiyası fonunda baş verir. Bu hal N-xolinoreseptorların ifrat oyanmasının nəticəsi kimi meydana çıxır. Belə ki, suksinilxolin kimyəvi quruluşuna görə iki asetilxolin molekulundan təşkil olunmuşdur, başqa sözlə, diasetilxolindir. Odur ki, suksinilxolinin təsir effekti, ikiləşmiş asetilxolin molekulunun təsirinə müvafiqdir. Bu xüsusiyyətinə görə də suksinilxolinin təyini postsinaptik hüceyrə membranının kəskin depolyarizasiyasını törədir. Prosesin əvvəlində sinir-əzələ keçiriciliyinin qısa müddətli yaxşılaşması (fassikulyasiya- əzələ səyrimələri şəkilində) müşahidə olunsa da, preparatın təsirinin dərinləşməsi son nəticədə mioparalitik effektin meydana çıxmasına səbəb olur (postsinaptik reseptorun kəskin və uzunmüddətli oyanması bütün hallarda əks paralitik effekt- blokada törədir).

Kurareyəbənzər maddələr əzələ relaksasiyasını müəyyən ardıcıllıqla törədir. İlk əvvəl ən həssas əzələ qrupu, sonda isə, tənəffüs aktı əzələləri iflic olur¬. Bu da, tənəffüsün dayanması və ölümlə nəti¬cələnir. Əzələ qrupları, əsasən, aşağıdakı ardıcıllıqla blokada olunur: əl barmağı əzələləri- göz - ətraf - boyun - çiyin - qabırğaarası əzələlər və nəhayət diafraqma əzələsi. Hərgah bu proses zamanı xəstə süni tənəffüsə keçirilərsə, əzələlərin fizioloji funksiyalarının bərpası əks ardıcıllıqla baş verir.

Praktik istifadə nöqteyi-nəzərindən kurareyəbənzər maddələr üçün prinsipal əhəmiyyət kəsb edən cəhət onların mioparalitik genişliyidir. Mioparalitik genişlik kurareyəbənzər maddələrin ən həssas əzələləri iflic edən dozası ilə, diafraqma əzələsini iflic edən dozası arasındakı diapazonu (fərqi) xarakterizə edən əmsaldır. Kurareyəbənzər maddənin mioparalitik genişliyi nə qədər böyük olarsa, o, bir o qədər təhlükəsiz dərman maddəsi hesab olunur və əksinə.

Antidepolyarizəedici kurareyəbənzər maddələrin antaqonistləri antixolinesteraz maddələrdir. Depolyarizəedici təsirli suksinilxolinin aktiv antaqonisti yoxdur. Onun fonunda kəskin zəhərlənmə baş verərsə, təzə sitratlaşdırılmış qandan istifadə olunur. Bu halda, qanın tərkibində olan plazma xolinesterazası (psevdoxolinesteraza) suksinilxolinin hidrolizini törədir.

Praktik təbabətdə kurareyəbənzər maddələrdən cərrahiyyədə bronxoskopiya, traxeyanın intubasiyası, sınıq və çıxıqların yerinə salınması, habelə tetanus və bu kimi qıcolma tutmaları ilə gedən patologiyalarda istifadə olunur. Əlavə effekt kimi qan təzyiqinin enməsi (məs. tubokurarin) və ya qalxması (suksinilxolin), aritmiya, bronxospazm, gözdaxili təzyiqin yüksəlməsi, əzələ ağrıları və s. baş verə bilər. Tənəffüs aktına blokadaedici (iflic) təsir bu preparatlara xarakter xüsusiyyət olduğundan, onlardan istifadə zamanı ilk və ən zəruri şərt, müvafiq antaqonistin və süni tənəffüs üçün zəruri şəraitin olmasıdır.