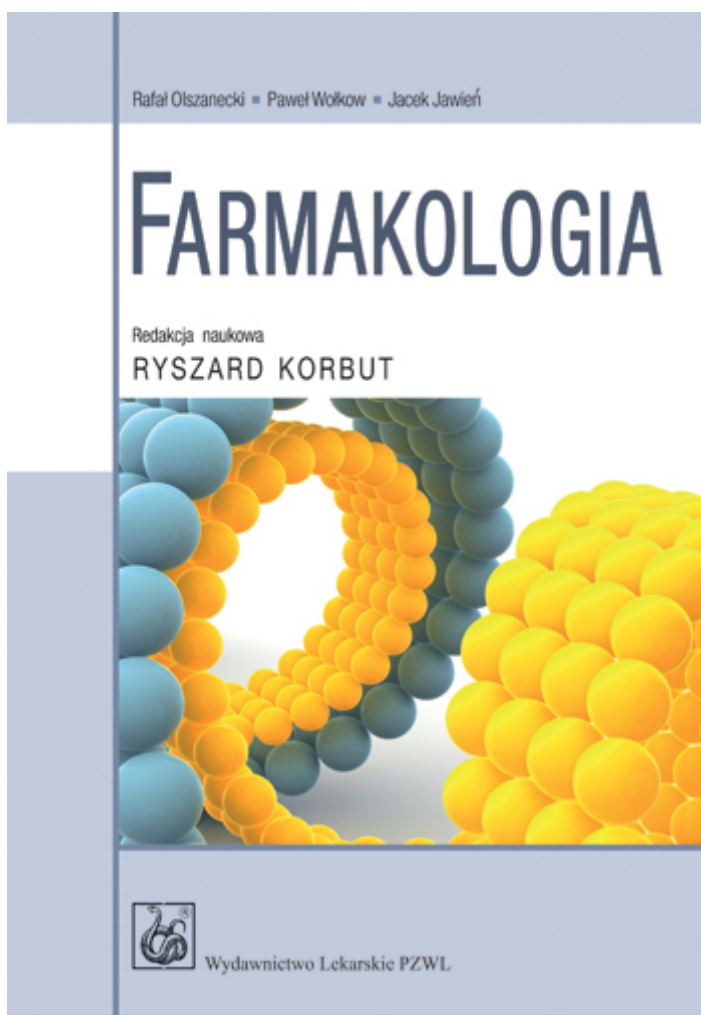


mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)



*Tekst pochodzi z książki: "Farmakologia" Autor podręcznika: Ryszard Korbut
Pigułkę przygotował: Wojciech Szczepański*

Dlaczego powstała ta pigułka?

Leki autonomicznego układu nerwowego i mechanizmy ich działania, a także budowa i wpływ poszczególnych typów receptorów to tematy szczegółowo analizowane na zajęciach z farmakologii. Ich opanowanie pomaga również w późniejszych latach nauki, m.in. na zajęciach z farmakologii klinicznej, anestezjologii czy interny.

Po przeczytaniu będziesz wiedział:

- Jakie efekty i przez jakie receptory wywiera autonomiczny układ nerwowy na poszczególne narządy?
 - Które leki wpływają na przewodnictwo cholinergiczne i jakie wywierają efekty w organizmie?
 - Jakie są typy receptorów muskarynowych?
 - Jak rozpoznać zatrucie inhibitorami acetylocholinoesterazy i jak je leczyć?
 - Jakie są najbardziej charakterystyczne objawy zatrucia atropiną?
 - Jak zbudowane są receptory nikotynowe?
 - Które leki wpływają na złącze nerwowo-mięśniowe?
-
-

1. Autonomiczny układ nerwowy

Efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego

- Autonomiczny układ nerwowy obejmuje wszystkie drogi zstępujące z ośrodkowego układu nerwowego z wyjątkiem ruchowego unerwienia mięśni szkieletowych. Kontroluje: mięśnie gładkie (trzewne i naczyniowe), wydzielanie egzokrynne (a także częściowo endokrynne), częstość akcji i siłę skurczu serca oraz niektóre procesy metaboliczne.
- W większości przypadków (ale nie we wszystkich) układy współczulny i przywspółczulny mają przeciwstawne działanie. Aktywność tego pierwszego zwiększa się w sytuacjach stresowych (*fight or flight*), drugiego dominuje zaś w stanach nasycenia i wypoczynku (*rest or digest*).

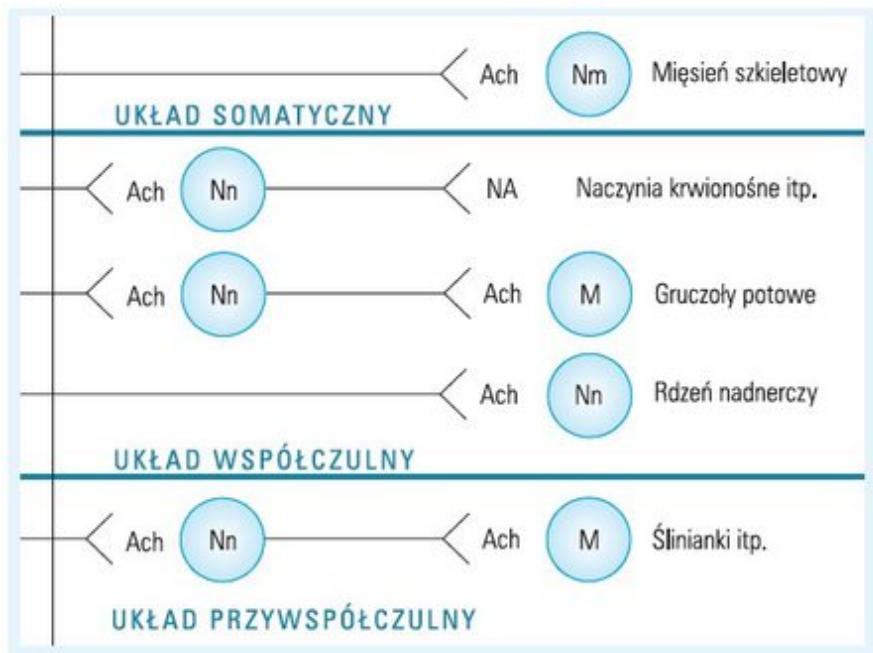
Tabela II-1. Główne efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego

NARZĄD	UNERWIENIE WSPÓŁCZULNE	TYP RECEPTORA	UNERWIENIE PRZYWSPÓŁCZULNE	TYP RECEPTORA
SERCE	Wzrost: częstości i siły skurczów, automatyzmu układu przewodzącego	β_1	Spadek: częstości i siły skurczów, przewodnictwa układu przewodzącego	M_2
NACZYNIA KRWIONOŚNE MIĘŚNI SZKIELETOWYCH	Rozkurcz	β_2	Brak działania	—
GRUCZOŁY POTOWE SKÓRY	Wydzielanie potu (unerwienie poprzez sympatyczne włókna cholinergiczne)	M_3	Brak działania	—
MIĘŚNIE PRZYWŁOSOWE SKÓRY	Piloerekcja	α_1	Brak działania	—
POZOSTAŁE NACZYNIA KRWIONOŚNE ORGANIZMU	Skurcz	α_1	Brak działania	—
OSKRZELA	Rozkurcz, brak działania na gruczoły	β_2	Skurcz, wzrost wydzielania gruczołów	M_3
PRZEWÓD POKARMOWY	Spadek perystaltyki, skurcz zwieraczy, brak działania na gruczoły	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Wzrost perystaltyki	M_3
			Rozkurcz zwieraczy, wzrost wydzielania gruczołów	M_1 (wydzielanie soku żołądkowego)

Neurony cholinergiczne i adrenergiczne autonomicznego układu nerwowego

- *Nerwami cholinergicznymi* nazywamy nerwy, których zakończenia wydzielają acetylocholinę, *nerwami adrenergicznymi* zaś nerwy, których zakończenia wydzielają noradrenalinę.
- Cholinergiczne są wszystkie przedzwojowe włókna autonomicznego układu nerwowego, a także wszystkie pozazwojowe włókna układu przywspółczulnego.
- W obrębie układu współczulnego ma się do czynienia z trzema możliwościami:
 - W większości przypadków włókna pozazwojowe są adrenergiczne.
 - Jeśli chodzi o unerwienie gruczołów potowych, włókna pozazwojowe są włóknami cholinergicznymi.
 - W przypadku rdzenia nadnerczy komórki chromochłonne (gromadzące w swych pęcherzykach aminy katecholowe) zachowują się tak, jakby były *komórkami zwojowymi pozbawionymi aksonów*. Odpowiadają bowiem na przekazane im przez przedzwojowe cholinergiczne włókno współczulne pobudzenie uwolnieniem adrenaliny i noradrenaliny do krwiobiegu zamiast wytworzeniem bodźca elektrycznego w nieistniejącym

włóknie pozazwojowym. Ich podobieństwo do komórek zwojowych podkreśla również fakt posiadania na powierzchni cholinergicznym receptorów typu Nn.



Rycina II-1. Acetylocholina (Ach) i noradrenalina (NA) jako przekaźniki obwodowego układu nerwowego. Nm – receptor nikotynowy, podtyp płytki nerwowo-mięśniowej; Nn – receptor nikotynowy, podtyp zwojowy; M – receptor muskarynowy.

· Z kolei w obrębie układu somatycznego włók-na nerwowe uwalniają na swych zakończeniach acetylocholinę, działającą na płytkę nerwowo-mięśniową (receptory cholinergiczne typu Nm), pobudzającą mięsień szkieletowy do skurczu.

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przekaźnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe)

2. Muskarynowe receptory cholinergiczne

· Wszystkie receptory muskarynowe są receptorami metabotropowymi (związanymi z białkiem G).

· Receptor M_1 :

- zwany „neuronalnym”,
- występuje w neuronach ośrodkowego układu nerwowego, zwojach (jelitowych, autonomicznych) oraz komórkach okładzinowych żołądka,
- transdukcja sygnału następuje poprzez białko G_q , a następnie wzrost trifosforanu inozytolu (IP3) i diacyloglicerolu (DAG),
- aktywacja receptora wywołuje: pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, zwiększenie wydzielania soku żołądkowego, wzrost perystaltyki przewodu pokarmowego,
- selektywnym antagonistą jest pirenzepina.

· Receptor M_2 :

- zwany „sercowym”,
- występuje w sercu (przedsionki, tkanka przewodząca) oraz zakończeniach presynaptycznych neuronów,
- transdukcja sygnału następuje poprzez białko G_i , a następnie spadek wewnątrzkomórkowej produkcji cyklicznego adenozymonofosforanu (cykliczny AMP, cAMP),
- aktywacja receptora wywołuje spadek częstości skurczów serca oraz hamowanie presynaptyczne, a co za tym idzie – spadek czynności neuronów.

· Receptor M_3 :

- zwany „gruczołowym”,
- występuje w gruczołach egzokrynych, mięśniówce gładkiej oraz na śródbłonku naczyniowym,

- transdukcja sygnału następuje poprzez białko Gq, a następnie wzrost IP3,
 - aktywacja receptora wywołuje wzrost wydzielania gruczołów, skurcz mięśni gładkich oraz rozkurcz naczyń krwionośnych (*poprzez działanie tlenku azotu syntetyzowanego w śródbłonku*).
 - Leki pobudzające muskarynowy receptor cholinergiczny nazywamy lekami **cholinomimetycznymi**, a hamujące go – **cholinolitycznymi**.
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

3. Leki cholinomimetyczne - agoniści muskarynowi

- Są to leki cholinomimetyczne działające *bezpośrednio* na receptory muskarynowe w błonie postsynaptycznej obwodowej synapsy parasympatycznej.
- *Efekty sercowo-naczyniowe* tych leków polegają na zwolnieniu akcji serca (bradykardia) oraz na zmniejszeniu objętości wyrzutowej serca. Zachodzi także uogólnione rozszerzenie naczyń (zależne od śródbłonna naczyń i wywołwane przez tlenek azotu), a te dwa wspólne efekty wywołują spadek ciśnienia tętniczego krwi.
- *Mięśnie gładkie* (odmiennie od naczyniowych mięśni gładkich) kurczą się w odpowiedzi na agonistów muskarynowych. Aktywność perystaltyczna przewodu pokarmowego zwiększa się, co może powodować ból o charakterze kolki. Ponadto kurczą się mięśnie gładkie pęcherza i oskrzeli.
- *Z pobudzenia gruczołów egzokrynych* wynika pocenie się, łzawienie, ślinienie i sekrecja oskrzelowa. Jednocześnie wzrost wydzielania w oskrzelach oraz ich skurcz mogą utrudnić oddychanie.
- Nerwy przywspółczulne zaopatrują biegnący wokół tęczówki *mięsień zwieracz źrenicy* oraz wpływający na kształt soczewki *mięsień rzęskowy*. Skurcz mięśnia rzęskowego w odpowiedzi na pobudzenie receptorów muskarynowych pociąga ciało rzęskowe, zmniejszając w ten sposób napięcie więzadła podtrzymującego soczewkę, co zwiększa grubość soczewki i zmniejsza jej ogniskową. Ten odruch przywspółczulny ma znaczenie w akomodacji do bliskiego widzenia. *Mięsień zwieracz źrenicy* nie tylko się kurczy, **zwężając źrenicę** (*miosis*), ale także moduluje ciśnienie wewnątrz gałki ocznej.
- W jaskrze (*glaucoma*) odpływ cieczy wodnistej ulega osłabieniu, gdy źrenica jest rozszerzona z powodu zmiany kształtu tęczówki zamykającej kąt przesączania, co powoduje wzrost ciśnienia śródgałkowego. Pobudzenie mięśnia zwieracza źrenicy przez agonistów muskarynowych zmniejsza w tych okolicznościach ciśnienie śródgałkowe.

· **Wskazania:**

- atonia przewodu pokarmowego,
- hipotonia pęcherza moczowego,
- jaskra z zamkniętym kątem przesączania,
- próby prowokacyjne w diagnostyce astmy oskrzelowej,

- zatrucie atropiną.

· **Przeciwwskazania:**

- astma oskrzelowa,
- czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy,
- stany skurczowe przewodu pokarmowego,
- niedrożność dróg moczowych i dróg żółciowych,
- choroba Parkinsona,
- ciężkie niedociśnienie,
- zaburzenia przewodzenia w sercu,
- zawał mięśnia sercowego,
- nadczynność tarczycy (niebezpieczeństwo migotania przedsionków i innych zaburzeń rytmu).

· **Działania niepożądane:**

- nudności, wymioty,
- biegunka,
- zwężenie źrenic (*miosis*), łzawienie, zaburzenia widzenia,
- ślinotok,
- pocenie się,
- bradykardia

Acetylocholina (ACh)

· Dostępna jako środek pomocniczy przy zabiegach przeprowadzanych na oku w celu uzyskania szybkiego zwężenia źrenicy. Jest syntetyzowana w neuronach cholinergicznym z cholicy i acetylokoenzymu A przy udziale enzymu acetylotransferazy cholinowej. Z kolei jest rozkładana przez acetylocholinoesterazę.

· Istnieją dwa główne rodzaje cholinoesterazy: acetylocholinoesteraza (esteraza acetylocholinowa, AchE) – związana przeważnie z błoną neuronu, swoista wobec acetylocholicy i odpowiedzialna za jej rozkład w synapsie cholinergicznym, a także butyrylocholinoesteraza (pseudocholinoesteraza, BchE), która jest względnie nieselektywna i występuje w osoczu oraz wielu tkankach.

Karbachol

· Ester cholicy z kwasem karbaminowym (NH₂-COOH). Działa podobnie jak acetylocholina, lecz dłużej, gdyż bardzo wolno podlega hydrolizie przez acetylocholinoesterazę. Stosowany w leczeniu pooperacyjnej atonii jelit i pęcherza moczowego, a także miejscowo do worka spojówkowego w celu obniżenia ciśnienia śródgałkowego w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania pilokarpiny w jaskrze pierwotnej zamykającego się kąta.

Betanechol

· Ester β -metylocholiny z kwasem karbaminowym. Stosowany w pooperacyjnej hipotonii pęcherza moczowego lub przewodu pokarmowego.

Metacholina

· Ester β -metylocholiny z kwasem octowym. Lek stosowany w badaniach nadmiernej reaktywności oskrzeli w diagnostyce astmy.

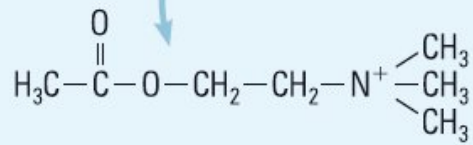
Muskaryna

· Alkaloid pochodzenia roślinnego (z grzybów *Amanita muscaria*), od którego wzięła się nazwa receptorów muskarynowych. Lek stosowany w farmakologii eksperymentalnej.

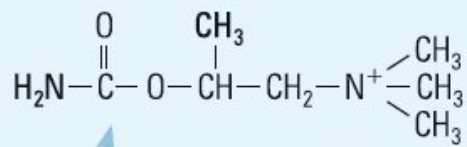
Pilokarpina

· Alkaloid pochodzenia roślinnego, z liści krzewu potoślinu (*Pilocarpus jaborandi*). Lek stosowany w jaskrze z zamkniętym kątem przesączania, w przypadku zatruc atropiną i innymi cholinolitykami, do pobudzenia czynności gruczołów ślinowych po radioterapii oraz w zespole Sjögrena w celu zwiększenia wydzielania łez i śliny. Wykorzystywany także w *próbie potowej* (jako lek napotny) w diagnostyce mukowiscydozy.

Wiązanie rozbijane przez acetylocholinoesterazę

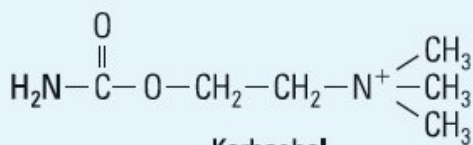


Acetylocholina

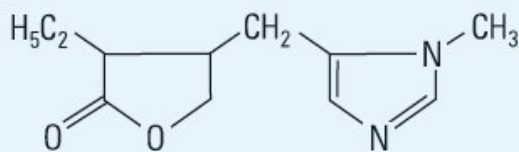


Betanechol
(pochodna acetylocholinyl)

Ester kwasu karbaminowego, opiera się hydrolizie poprzez acetylocholinoesterazę



Karbachol
(pochodna acetylocholinyl)



Pilokarpina
(produkt naturalny)

Rycina II-2. Agoniści muskarynowi.

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przekaźnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe)

4. Leki cholinomimetyczne - inhibitory acetylocholinoesterazy

· Są to leki cholinomimetyczne (parasympatykomimetyczne) działające *pośrednio*, tzn. za pośrednictwem endogennej acetylocholinoesterazy, której rozkład został zahamowany.

· Jak już wspomniano, w ustroju istnieją dwa rodzaje cholinoesterazy: acetylocholinoesteraza właściwa, odpowiedzialna za rozkład acetylocholinoesterazy w synapsie cholinergiczej, związana z błoną synaptyczną neuronu i swoista wobec acetylocholinoesterazy, oraz butyrylocholinoesteraza, względnie nieselektywna, występująca w osoczu i wielu tkankach. Acetylocholinoesteraza podana dożylnie działa bardzo krótko, co wynika z jej szybkiej hydrolizy w osoczu. Inhibitory acetylocholinoesterazy hamują enzymatyczny rozkład acetylocholinoesterazy i powodują gromadzenie się tego przekaźnika we wszystkich synapsach cholinergiczych.

· Wśród inhibitorów acetylocholinoesterazy znajdują się: leki, trucizny stosowane jako środki owadobójcze w rolnictwie (pestycydy) oraz gazy bojowe. Zasadnicza różnica między lekami a truciznami w tej grupie inhibitorów polega na tym, że leki są powoli hydrolizowane przez enzym, natomiast trucizny łączą się w sposób *nieodwracalny* z cząsteczką acetylocholinoesterazy.

· **Wskazania:**

- jaskra z zamkniętym kątem przesączania,
- diagnostyka i leczenie miastonii,
- zatrucia lekami cholinolitycznymi,
- odwrócenie bloku nerwowo-mięśniowego,
- choroba Alzheimera.

· **Przeciwwskazania** - jak w wypadku agonistów muskarynowych.

· **Działania niepożądane** - jak w wypadku agonistów muskarynowych.

Edrofonium

- Ma zbyt krótki czas działania do stosowania terapeutycznego, używany jest zatem w diagnostyce miastonii.

Fizostygmina

- Alkaloid bobu kalabarskiego (*Physostigma venenosum*) o dobrej przenikalności do ośrodkowego układu nerwowego. Substancja stosowana w leczeniu ciężkich zatruc lekami parasympatykolitycznymi.

Neostygmina

- Jako czwartorzędowy związek amoniowy nie jest w stanie przeniknąć przez barierę krew-mózg. Stosowana w leczeniu miastonii, w pooperacyjnej atonii jelit i pęcherza moczowego, jako antidotum w przypadku zatruc atropiną lub innymi lekami cholinolitycznymi oraz do odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego w zatruciu lekami zwiotczającymi niedepolaryzującymi.

Pirydostygmina

- Lepiej się wchłania i dłużej działa niż neostygmina. Lek stosowany w leczeniu miastonii.

Ekotiopat

- Ma długi czas działania. Stosowany w kroplach do oczu do leczenia jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

Dyflos - jak wyżej.

Donepezyl

- Przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Zalecany w leczeniu objawowym łagodnej-średnio ciężkiej postaci demencji w chorobie Alzheimera.

Galantamina - jak wyżej.

Rywastygmina - jak wyżej.

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przekaźnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe)

5. Zatrucie inhibitorami acetylocholinoesterazy

· Estry kwasu fosforowego, tiofosforowego, pirofosforowego i fosfonowego, podobnie jak estry kwasu karbaminowego, znalazły szerokie zastosowanie w rolnictwie jako środki ochrony roślin – ze względu na bardzo dobre przenikanie przez osłonki chitynowe (przenikają też dobrze przez skórę). Wszystkie te związki należą do grupy toksycznych substancji, wywołujących zatrucia u ludzi. Ich działanie związane jest z obecnością reszt dialkylfosforanowej i dialkylkarbaminianowej, które wiążąc się z wieloma enzymami typu hydrolaz, inaktywują je. Najważniejsze z punktu widzenia praktycznego jest wybiórcze wiązanie się tych grup z seryną esterazowego centrum butyrylocholinoesterazy surowiczej i acetylocholinoesterazy w synapsach nerwowych.

· **Objawy zatrucia można podzielić na 3 grupy:**

- *muskarynowe*: obfite pocenie się, ślinienie, łzawienie, wydzielanie śluzu w oskrzelach, nudności i wymioty, bolesne kurcze jelit, wzmożona perystaltyka, biegunka, ucisk w klatce piersiowej, duszność o charakterze astmatycznym, sinica, zwężenie źrenic, bradykardia,
- *nikotynowe*: drżenie włókienkowe mięśni, drętwienie, ogólne osłabienie mięśniowe, zeszywnienie mięśni, drgawki kloniczno-toniczne o charakterze epileptycznym,
- *z ośrodkowego układu nerwowego*: wzmożenie pobudliwości nerwowej, uczucie lęku – niepokoju (majaczenie), niestałość emocjonalna, koszmary senne, apatia, zawroty i bóle głowy, zniesienie wrażliwości na ból, wreszcie zaburzenia świadomości (śpiączka).

· Zatrucia inhibitorami acetylocholinoesterazy stanowią poważny problem toksykologii klinicznej; wiążą się ze znaczną śmiertelnością, wynoszącą 10-15%.

· **Zasadniczym leczeniem** jest stosowanie atropiny, która znosi objawy muskarynowe zatrucia. Siarczan atropiny podaje się dożylnie, domięśniowo lub podskórnie w dawkach adekwatnych do ciężkości zatrucia i tak często powtarzanych, aby wystąpiły wyraźne cechy atropinizacji w postaci: poszerzenia źrenic, suchości skóry, ustąpienia wzmożonej sekrecji w drogach oddechowych oraz przyspieszenia akcji serca.

· Ważnym elementem leczenia jest także podawanie *reaktywatorów acetylocholinoesterazy* – „oksymów” (pralidoksym, obidoksym). Ma-ją one zdolność reaktywacji zablokowanego enzymu, ale tylko we wczesnym okresie i jedynie w przypadku związków fosforoorganicznych, nie zaś karbaminianów.

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

6. Leki cholinolityczne (antagoniści muskarynowi)

· Antagoniści receptorów muskarynowych zwani są także *parasympatykolitykami*, ponieważ wybiórczo blokują aktywność układu przywspółczulnego.

· **Główne ich efekty działania to:**

- hamowanie wydzielania gruczołów,
- suchość w jamie ustnej,
- tachykardia,
- rozszerzenie źrenicy i porażenie akomodacji,
- rozkurcz mięśniówki gładkiej (jelit, oskrzeli, przewodów żółciowych, pęcherza moczowego),
- hamowanie wydzielania soku żołądkowego,
- efekty ośrodkowe układu nerwowego ośrodkowego (pobudzające po atropinie i hamujące z niepamięcią po hioscynie) – m.in. działanie przeciwwymiotne oraz przeciwparkinsonowskie.

· **Wskazania:**

- skurcze mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego, dróg żółciowych i moczowych, dające często dolegliwości bólowe (kolki),
- zaburzenia rytmu serca z bradykardią,
- wyłączenie odruchów nerwu błędnego oraz zmniejszenie wydzielania śluzu w drogach oddechowych w trakcie znieczulenia ogólnego,
- przed badaniem dna oka, a także w zapaleniu tęczęwki i ciała rzęskowego – w celu rozszerzenia źrenicy (*mydriasis*),
- astma oskrzelowa, przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli,
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (leki selektywne dla receptorów M_1),

- choroba lub zespół Parkinsona,
- zatrucie inhibitorami acetylocholinoesterazy.

· **Przeciwwskazania:**

- jaskra,
- przerost gruczołu krokowego,
- niedrożność dróg moczowych,
- niedrożność przewodu pokarmowego,
- ostrożnie w chorobie niedokrwiennej serca.

· **Działania niepożądane:**

- zatrzymanie moczu,
- zaparcia,
- rozszerzenie źrenic, niewyraźne widzenie, światłowstręt,
- podwyższenie ciśnienia śródgałkowego,
- suchość w jamie ustnej,
- zmniejszenie wydzielania potu.

· Dwa naturalnie występujące związki: atropina i hioscyna (skopolamina) są alkaloidami roślinnymi, występującymi w pospolitych w Polsce roślinach psiankowatych. Pokrzyk wilcza jagoda (*Atropa belladonna*) zawiera głównie atropinę, zaś bielun dziedzierzawa (*Datura stramonium*) – hioscynę. Są to trzeciorzędowe związki amoniowe, dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, przechodzące przez barierę krew-mózg.

Atropina

· Nieselektywny antagonist receptorów M, dobrze się wchłania po podaniu doustnym, pobudza ośrodkowy układ nerwowy. Substancja stosowana w premedykacji anestetycznej, w przypadku zatruc inhibitorami cholinoesterazy, w bradykardii, stanach skurczowych dróg moczowych i żółciowych, przy zwiększonej perystaltyce jelit. Należy do leków uwalniających bezpośrednio histaminę z mastocytów (obok tubokuraryny i morfiny).

Hioscyna (skopolamina)

· Ma właściwości podobne do atropiny, ale działa *depresyjnie* na ośrodkowy układ nerwowy. Wskazania do podawania leku są analogiczne jak w przypadku atropiny. Ponadto substancja używana jest w zapobieganiu chorobie lokomocyjnej i jej leczeniu. Obecnie hioscynę zastępuje się jednak preparatami o większym bezpieczeństwie stosowania.

· Pochodna skopolaminy – butylobromek hioscyny – nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Stosowana jest w stanach skurczowych narządów trawiennych (kolki) oraz w przygotowaniu do badań diagnostycznych.

Tropikamid

- Stosowany w celu rozszerzenia źrenicy (*mydriasis*) (w okulistyce przy badaniu dna oka) i porażenia mięśni rzęskowych, co skutkuje niemożnością akomodacji oka (*cykloplegia*).

Cyklopentolat

- Jak wyżej; lek długo działający.

Ipratropium

- Jest to czwartorzędowa pochodna amoniowa, dlatego słabo wchłania się przez błony biologiczne. Wykorzystano ten fakt w podawaniu tego związku w postaci inhalacji – jako lek rozszerzający oskrzela. Zastosowanie kliniczne: przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz astma oskrzelowa.

Tiotropium

- Pochodna ipratropium o 10-krotnie silniejszym działaniu.

Pirenzepina

- Selektywny antagonist receptorów M_1 , stosowany w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Benzatropina

- Stosowana w chorobie Parkinsona i w zespołach parkinsonowskich na różnym tle (także polekowych).

· Udział układu nerwu błędnego w reakcji oskrzelowej jest duży i przejawia się fizjologicznym napięciem mięśni oskrzeli (zmniejsza to przestrzeń martwą), a także działaniem licznych receptorów, których pobudzenie wywołuje skurcz oskrzeli na zasadzie odruchu aksonowego. Korzystne jest hamowanie receptorów muskarynowych typu M_1 (ze zwojów autonomicznych, potęgujące transmisję cholinergiczną) oraz M_3 (z mięśni gładkich oskrzeli), niekorzystne zaś hamowanie receptorów typu M_2 (autoreceptory na zakończeniach presynaptycznych, osłabiające transmisję cholinergiczną).

· Atropina była jednym z najstarszych leków stosowanych w leczeniu astmy, ale wywoływała mukostazę (ze względu na hamowanie czynności układu śluzowo-rzęskowego), dlatego wyszła z użycia. Do leków antycholinergicznych wrócono z chwilą zsyntetyzowania pochodnych atropiny i hioscyny, które prawie były pozbawione ubocznych działań atropiny. W połowie lat 70. XX wieku wyprodukowano pochodną atropiny – ipratropium, które nie wywoływało typowych dla atropiny objawów niepożądanych.

· Ipratropium znalazło szczególne zastosowanie w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, gdzie niwelując wzmożone napięcie cholinergiczne, może poprawić czynność wentylacyjną płuc. W przypadku tej choroby wykazuje większe działanie bronchodylatacyjne niż β_2 -agoniści.

· Stosuje się go również w astmie oskrzelowej. Jest w tym wypadku głównie lekiem wspomagającym, uzupełniającym i używanym doraźnie, poprawiającym wentylację płuc. Zaczyna działać później niż β_2 -agonista krótko działający. Receptory M_3 , na które działa ipratropium, są rozmieszczone w dużych oskrzelach, natomiast receptory β -adrenergiczne są usytuowane głównie w małych obwodowych oskrzelach. Stąd łączenie obu leków,

np. ipratropium z fenoterolem. Biorąc pod uwagę różny ich punkt działania, podanie obu razem daje lepszy efekt rozkurczający oskrzela.

· Mankamentem ipratropium jest brak swoistości działania. Chociaż lek ten wpływa głównie na receptory M_3 , bywa, że hamuje również autoreceptory M_2 . Następstwem tego może być paradoksalny bronchospazm po inhalacji leku.

· Najnowszy lek z tej grupy – tiotropium – w porównaniu z ipratropium bardzo wolno odłącza się od receptorów M_1 i M_3 , a szybciej od M_2 . Dlatego siła działania tiotropium jest około 10-krotnie większa niż ipratropium.

Zatrucie atropiną

· Pacjent (zazwyczaj dziecko) po przypadkowym spożyciu „jagód” (owoce wilczej jagody, nasiona lulka czarnego, bielunia dziędzierzawy) jest:

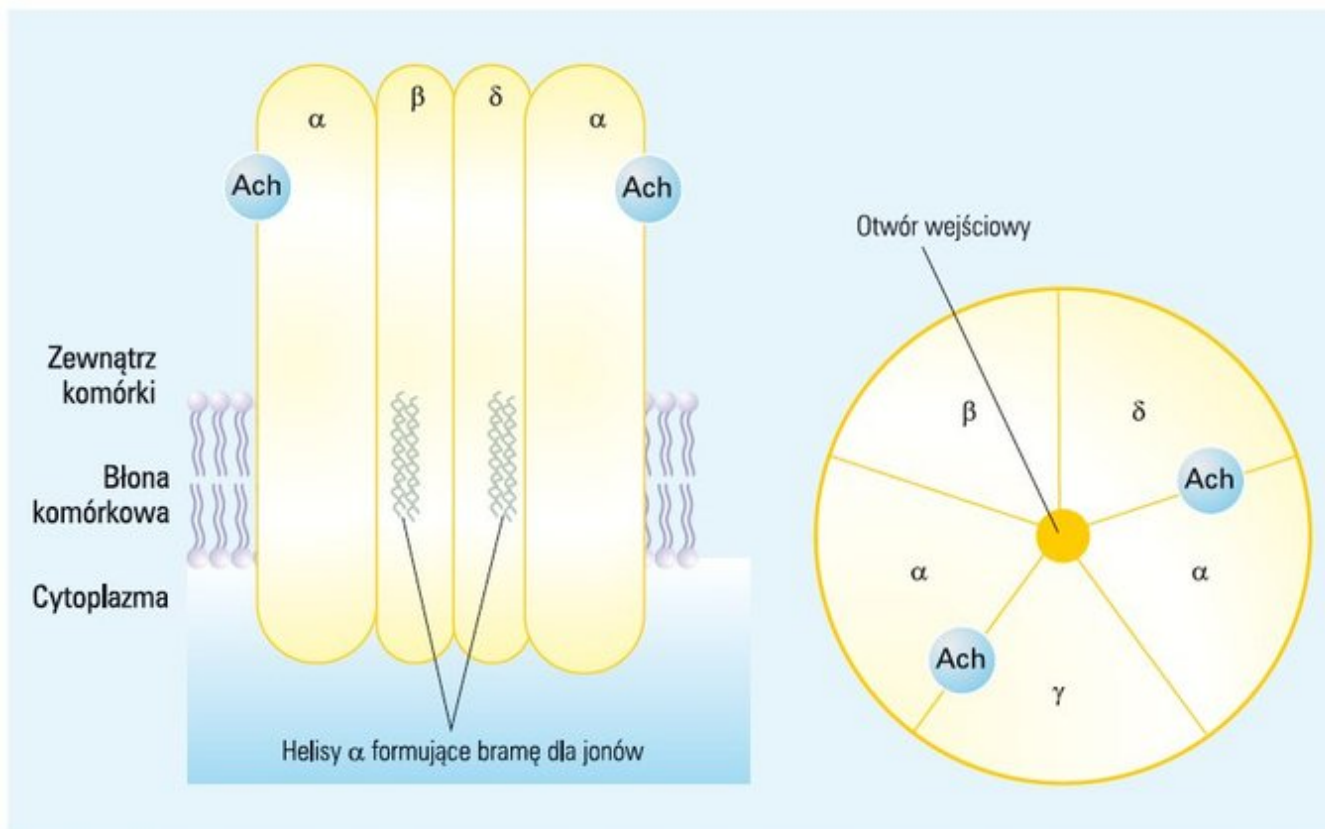
- *rozpalony jak piec* (pobudzenie ośrodka termoregulacyjnego),
 - *ślepy jak nietoperz* (rozszerzone źrenice),
 - *suchy jak pieprz* (porażenie wydzielania gruczołów potowych),
 - *czerwony jak burak* (uwolnienie histaminy z mastocytów i rozszerzenie naczyń skórnych),
 - *niespokojny jak tygrys w klatce* (pobudzenie psychomotoryczne ośrodkowego układu nerwowego).
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przekaźnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe)

7. Receptor nikotynowy, antagoniści i agoniści receptora Nn

- Jonotropowy receptor nikotynowy składa się z dwóch typów:
 - **neuronalnego (Nn)**, znajdującego się w zwojach autonomicznych oraz w ośrodkowym układzie nerwowym,
 - **mięśniowego (Nm)**, znajdującego się w płytce nerwowo-mięśniowej.
- Typ Nn jest odpowiedzialny za przewodnictwo zwojowe, typ Nm - za przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w mięśniach szkieletowych.



Rycina II-3. Budowa receptora nikotynowego.

Antagoniści receptora Nn

· **Trimetafan** - obniża ciśnienie tętnicze krwi. Do niedawna lek był stosowany w stanach nagłych (przełom nadciśnieniowy, nadciśnienie złośliwe) oraz w zabiegach chirurgicznych. Trimetafan podawany był dożylnie. Ma gwałtowne, silne działanie; szybko rozwija się tolerancja na lek. Jego objawy niepożądane są związane z zahamowaniem układu przywspółczulnego: suchość w jamie ustnej, zablokowanie wydzielania soku żołądkowego, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji. Obserwowana jest wyraźna hipotonia ortostatyczna.

Agoniści receptora Nn

· **Nikotyna** - prototyp substancji o działaniu zwojowym, alkaloid pirydynowy, znajdujący się w liściach tytoniu (*Nicotiana tabacum*). W małych dawkach pobudza, a w dużych poraża receptory Nn w zwojach wegetatywnych.

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

8. Leki wpływające na złącze nerwowo-mięśniowe

· Są to związki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane, działające na receptor Nm w płycie nerwowo-mięśniowej mięśni szkieletowych.

Związki niedepolaryzujące

· Wykazują powinowactwo do receptorów Nm, *nie mają jednak aktywności wewnętrznej*, toteż w sposób kompetytywny wypierają acetylocholiny z miejsca wiązania, zapobiegając w ten sposób depolaryzacji, a tym samym również skurczowi mięśnia (dawna nazwa: *leki pachykurarowe*).

· Stosowane są w anestezjologii jako środki zwiotczające. Prototypem tych związków jest **kurara**, używana przez Indian południowoamerykańskich do zatruwania strzał do łuków i dmuchawek.

· Związki niedepolaryzujące wywołują wiotkie porażenie mięśni poprzecznie prążkowanych u wszystkich gatunków zwierząt.

· **Tubokuraryna** – w związku z występowaniem działań niepożądanych związanych z uwalnianiem histaminy z mastocytów (patrz atropina), m.in. skurczu oskrzeli i spadku ciśnienia krwi, została zastąpiona nowszymi substancjami.

· **Pankuronium** – pierwszy związek tego typu o budowie steroidowej. Cechuje się krótkim okresem od podania do wystąpienia efektu i średnio długim czasem działania.

· **Wekuronium** – cechuje się 3-krotnie krótszym niż pankuronium okresem działania.

· **Rokuronium** – cechuje się 6-krotnie słabszą siłą działania niż wekuronium.

· **Atrakurium** – ma nietypowy mechanizm eliminacji z ustroju (spontaniczna nieenzymatyczna degradacja w osoczu).

- **Cisatrakurium** – czysty izomer atrakurium, powodujący mniejszy wyrzut histaminy i mający 3-krotnie silniejsze działanie.

- **Miwakurium** – nowy lek, o budowie zbliżonej do atrakurium, szybko inaktywowany przez cholinesterazę osoczną.

- Za pomocą inhibitorów acetylocholinoesterazy (neostygminy) można odwrócić blok niedepolarizacyjny.

- Przedstawicielem zupełnie nowej grupy leków jest **sugammadeks** (SRBA – *selective relaxant binding agent*). Jest to pochodna γ -cyklodekstryny, silnie i wybiórczo wiążąca się z rokuronium oraz nieco słabiej z wekuronium. Nie łączy się w znaczącym stopniu z innymi lekami. Sugammadeks stosowany jest do odwracania niedepolarizacyjnego bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego rokuronium i wekuronium oraz w przypadku przedawkowania tych leków zwiotczających.

Związki depolaryzujące

- Wykazują powinowactwo do receptorów Nm, mają także *aktywność wewnętrzną*, toteż wywołują depolaryzację płytki nerwowo-mięśniowej (dawna nazwa: *leki leptokurarowe*). Uniemożliwiają jednak natychmiastową jej repolaryzację, gdyż znacznie wolniej ulegają rozkładowi. Ponieważ w celu pobudzenia skurczowego mięśnia konieczna jest seria następujących po sobie kolejno impulsów elektrycznych, ostateczny efekt działania tych leków to blokada płytki nerwowo-mięśniowej, czego skutkiem jest zwiotczenie mięśnia.

- Związki depolaryzujące wywołują u ssaków wiotkie porażenie mięśni poprzecznie prążkowanych, natomiast u płazów i ptaków długotrwałe przykurcz mięśni.

- Za pomocą inhibitorów acetylocholinoesterazy **nie można odwrócić bloku depolarizacyjnego** – przeciwnie, w przypadku ich podania następuje nasilenie działania zwiotczającego.

- **Suksametonium** (sukcynylocholina) – jest estrem kwasu bursztynowego (*succinus*) z dwoma cząstkami choliny (stąd nazwa: sukcynylocholina) – w związku z tym ma budowę chemiczną **podwojonej cząsteczki acetylocholiny**. Jest obecnie jedynym terapeutycznie stosowanym środkiem zwiotczającym mięśnie, o działaniu depolaryzującym. **Działania niepożądane** suksametonium: bradykardia, zwiększenie stężenia we krwi jonów potasu, wzrost ciśnienia śródgałkowego, przedłużone zwiotczenie (genetycznie uwarunkowana wada, polegająca na obecności atypowej cholinesterazy), złośliwa hipertermia (wada dziedziczona autosomalnie dominująco, występująca u niektórych pacjentów).

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

9. Pytanie

Pobudzenie receptorów muskarynowych M3 powoduje:

- zwolnienie akcji serca
 - wzrost wydzielania gruczołów
 - pobudzenie OUN
 - wzrost perystaltyki przewodu pokarmowego
 - skurcz naczyń krwionośnych
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

10. Pytanie

Leki cholinomimetyczne mogą powodować:

1. tachykardię,
 2. pocenie się,
 3. łzawienie,
 4. ślinienie,
 5. skurcz oskrzeli
- tylko 1
 - tylko 5
 - tylko 1, 2 i 4
 - tylko 2, 3, 4 i 5
 - 1, 2, 3, 4, 5
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

11. Pytanie

Przeciwwskazaniem do stosowania cholinomimetyków nie jest:

- jaskra z zamkniętym kątem przesączania
 - choroba Parkinsona
 - astma oskrzelowa
 - zaburzenia przewodnictwa w sercu
 - stany skurczowe przewodu pokarmowego
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przekaźnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe)

12. Pytanie

Do inhibitorów acetylocholinoesterazy należą:

1. karbachol,
2. fizostygmina,
3. edrofonium,
4. neostygmina,
5. pilokarpina

- 1, 2, 3
 - 2, 3, 4
 - 1, 3, 5
 - 1, 5
 - 3, 5
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

13. Pytanie

Obfite pocenie się, ślinienie, łzawienie, wydzielanie śluzu w oskrzelach, bradykardia, duszność o charakterze astmatycznym, drgawki toniczno-kloniczne, majaczenie u rolnika świadczą o zatruciu:

- atropiną
 - inhibitorami acetylocholinoesterazy
 - lekami cholinolitycznymi
 - prawidłowe są odpowiedzi a) i c)
 - brak prawidłowej odpowiedzi
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

14. Pytanie

W których sytuacjach powinno się zastosować atropinę:

1. premedykacja anestezjologiczna,
2. tachykardia,
3. zatrucie inhibitorami cholinesterazy,
4. jaskra z wąskim kątem przesączania,
5. stan skurczowy dróg moczowych

- tylko 1
 - tylko 2 i 4
 - tylko 1, 3 i 5
 - tylko 1, 2, 3 i 5
 - 1, 2, 3, 4, 5
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

15. Pytanie

Dziecko po przypadkowym spożyciu owoców wilczej jagody jest:

- suche jak pieprz
 - rozpalone jak piec
 - czerwone jak burak
 - ślepe jak nietoperz
 - wszystkie odpowiedzi są prawidłowe
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przekaźnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe)

16. Pytanie

Do związków niedepolaryzujących nie należy:

- suksametonium
 - atrakurium
 - wekuronium
 - cisatrakurium
 - pankuronium
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przewodnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe)

17. Pytanie

Działania niepożądane sukcynylocholiny to:

1. bradykardia,
2. złośliwa hipotermia,
3. zmniejszenie stężenia jonów potasu we krwi,
4. zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego,
5. skrócenie zwiótczenia

- tylko 1
 - tylko 1 i 3
 - tylko 2, 4 i 5
 - tylko 2, 3, 4 i 5
 - 1, 2, 3, 4, 5
-

mediPIGUŁKI

Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 1 (efekty narządowe autonomicznego układu nerwowego, leki wpływające na przekaźnictwo cholinergiczne, leki wpływające na przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe)

18. Pytanie

W celu odwrócenia niedepolaryzacyjnego bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego rokuronium należy zastosować:

- suksametonium
 - sugammadeks
 - miwakurium
 - pankuronium
 - tubokurarynę
-