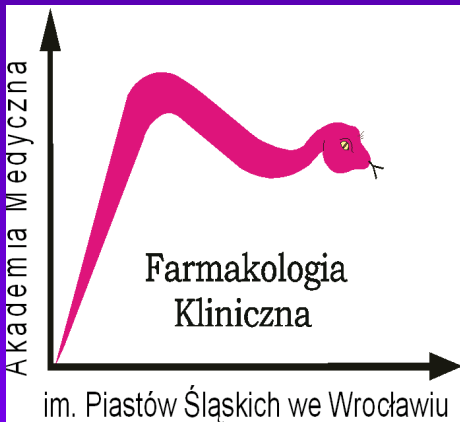


# Leki autonomicznego układu nerwowego- przywspółczulnego



# Obwodowy układ nerwowy

- 1) Neurony aferentne (czuciowe)
- 2) Neurony eferentne (ruchowe):
  - somatyczny (zależny od woli)- unerwia mięśnie szkieletowe
  - autonomiczny (niezależny od woli)- unerwia mięśnie gładki, mięsień sercowy i gruczoły

# Układ autonomiczny



część współczulna  
(pars sympathica)

Pobudzany w celu wzmożenia  
aktywności

- Serce i naczynia krwionośne
- Układ oddechowy

Jego przewaga to sympatykonía

część przywspółczulna  
(pars parasympathica)

Przewaga w okresie snu,  
trawienia, odpoczynku

- Układ pokarmowy

Jego przewaga to parasympatykonía  
(wagotonia)

# Objawy pobudzenia układu autonomicznego

Układ współczulny	Narząd	Układ przywspółczulny
Rozszerzenie źrenicy	oko	Zwężenie źrenicy, akomodacja na krótką odległość
Wzrost ciśnienia śródgałkowego	oko	Łzawienie, otwiera kanał Schlamma
Wysuszenie błon śluzowych	nos	Zwiększenie wydzielania śluzu
Zwiększenie częstości i siły skurczów	serce	Zmniejszenie częstości skurczów i szybkości przewodzenia
Rozszerzenie oskrzeli	oskrzela	Skurcz oskrzeli
Zahamowanie wydzielania śluzu	oskrzela	zwiększenie wydzielania śluzu

# Objawy pobudzenia układu autonomicznego

Układ współczulny	Narząd	Układ przywspółczulny
Hamowanie perystaltyki i wydzielania, skurcz zwieraczy	przewód pokarmowy	Pobudzenie perystaltyki i wydzielania, skurcz okrężnicy i zwieraczy
Skurcz	naczynia krwionośne	Rozkurcz (poprzez EDRF > NO)
Pocenie		-----
Rozkurcz pęcherza moczowego	układ moczowy	Skurcz pęcherza moczowego
Skurcz pęcherzyków nasiennych i macicy	układ płciowy	Erekcja
Pobudzeni wydzielania (włókna cholinergiczne)	nadnercza	-----
-----	ślinianki	Wydzielanie



**Pobudzenie** układu *współczulnego* lub  
**porażenie** *przywspółczulnego* wywołuje  
obraz **sympatykotonii**

**Pobudzenie** układu *przywspółczulnego* lub  
**porażenie** *współczulnego* wywołuje objawy  
**parasympatykotonii**

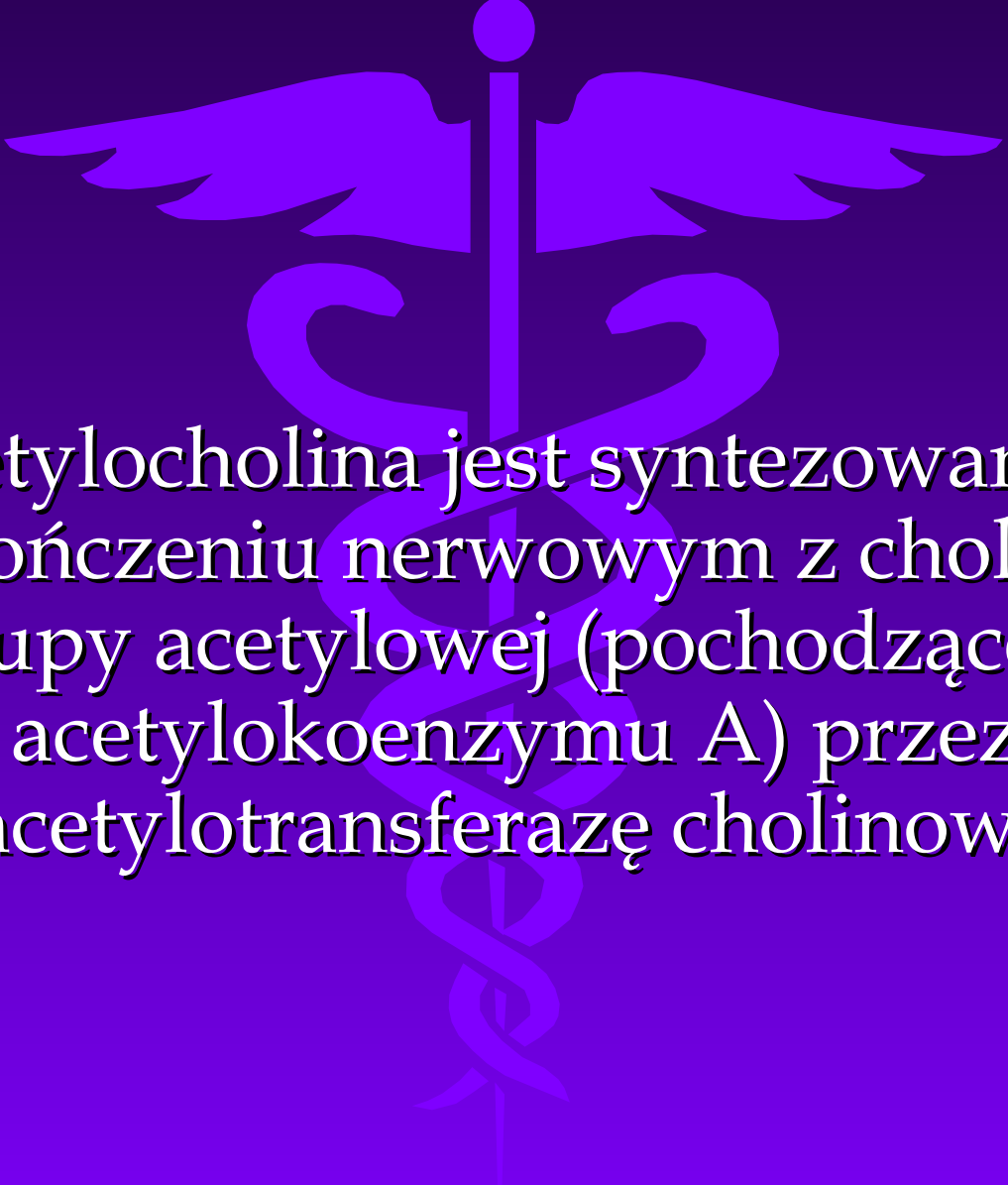
# Neuroprzekazniki układu autonomicznego

- w zwojach współczulnych i przywspółczulnych, w płycie ruchowej (!) oraz w zazwojowych zakończeniach przywspółczulnych (także OUN)

**ACETYLOCHOLINA (ACh)**

- w zakończeniach współczulnych

**NORADRENALINA (NA)**

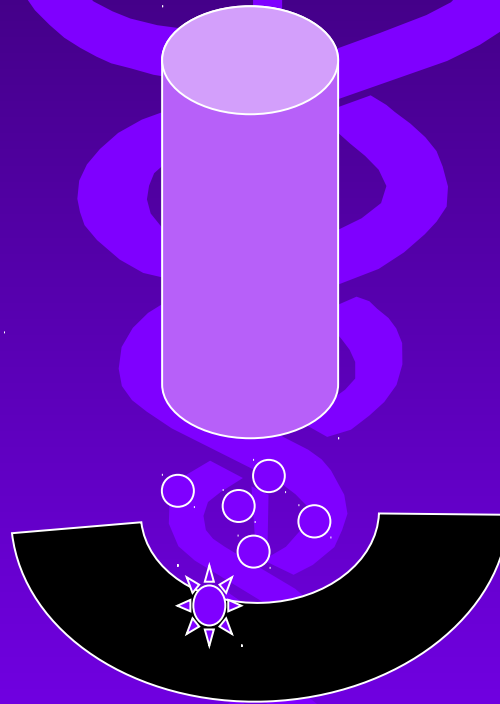


Acetylocholina jest syntezowana w zakończeniu nerwowym z choliny i grupy acetylowej (pochodzącej z acetylokoenzymu A) przez acetylotransferazę cholinową



# Chemiczne przekazywanie w synapsach

Zakończenie nerwowe



efektor



Połączenie neuroprzekaźników z receptorami jest krótkotrwałe, trwa kilka tysięcznych sekundy

Następnie neuroprzekaźniki zostają częściowo rozłożone przez swoje enzymy (acetylocholina przez AChE, noradrenalina przez COMT lub MAO), a częściowo wchłaniane zwrotnie przez błonę presynaptyczną



**Gęstość unerwienia NIE JEST  
jednakowa w poszczególnych  
układach**

**serce, naczynia krwionośne- przeważa układ  
współczulny**

**mięśnie gładkie przewodu pokarmowego- przeważa  
układ przywspółczulny**

# Typy receptorów cholinergicznyc

podział na podstawie powinowactwa do  
agonistów i antagonistów

- Receptor cholinergiczn M (muskarynowy)-metabotropowy
- Receptor cholinergiczn N (nikotynowy)-jonotropowy

# Podtypy receptora cholinergicznego M



- **M<sub>1</sub>**  
OUN, neurony obwodowe, komórki okładzinowe żołądka
- **M<sub>2</sub>**  
mięsień sercowy, zakończenia presynaptyczne neuronów w OUN i na obwodzie
- **M<sub>3</sub>**  
gruczoły wydzielnicze (ślinowe, potowe, oskrzelowe), mięśnie gładkie narządów wewnętrznych oraz naczyń krwionośnych
- **M<sub>4</sub>**  
OUN
- **M<sub>5</sub>**  
OUN

# Podtypy receptora cholinergicznego N

- Podtyp neuronalny ( $N_n$ )  
(neurony pozazwojowe, rdzeń nadnerczy, OUN)
- Podtyp mięśniowy ( $N_m$ )  
(połączenia nerwowo-mięśniowe)



Leki pobudzające zakończenia przywspółczulne  
to  
**leki parasymatykotoniczne,  
parasympatykomimetyczne, cholinergiczne**

Leki porażające zakończenia przywspółczulne  
to  
**leki parasympatykolityczne, cholinolityczne,  
atropinowe**

# Leki pobudzające układ przywspółczulny

receptory M lub M i N

- **bezpośrednio** (rzadko stosowane)
- **pośrednio- *inhibitory acetylocholinoesterazy***  
(*Odwracalne i nieodwracalne*)





**Acetylocholina nie jest stosowana w medycynie**

**Jej wadą jest krótki czas działania  
(jest rozkładana przez cholinesterazę (ChE)  
i acetylocholinoesterazę (AChE))**

**oraz brak selektywności działania  
(liczne działania niepożądane)**

# Enzymy rozkładające ACh

- **acetylocholinoesteraza**  
znajduje się w OUN, złączach nerwowo-mięśniowych, błonie postsynaptycznej, krwinkach czerwonych
- **cholinoesteraza (butyrylocholinoesteraza)-**  
znajduje się w mózgu, skórze, osoczu, wątrobie, trzustce, mięśniach gładkich przewodu pokarmowego

Częściej stosuje się leki syntetyczne o podobnej budowie chemicznej i zbliżonym działaniu do ACh, np.

## **pilokarpinę**

(substancja pochodzenia naturalnego z *Pilocarpus jaborandi* (Potoślin))

Stosowana dospeljówkowo

Zastosowanie:

- jaskra (**karbachol**)
- zatrucie atropiną
- zwiększenie wydzielania śliny w zespole Sjogrena, w kserostomii po radioterapii głowy i szyi

# Pozostałe wskazania do podania parasympatykotoników

- stany skurczowe obwodowych naczyń krwionośnych (choroba Buergera, choroba Raynauda)
- pooperacyjna atonia przewodu pokarmowego i pęcherza moczowego (metacholina i betanechol)

# Muskaryna

Substancja występująca w małych ilościach w:

*Amanita muscaria* (Muchomor czerwony),

*Amanita pantherina* (Muchomor plamisty).

Nie zawiera jej *Amanita phalloides* (Muchomor sromotnikowy)

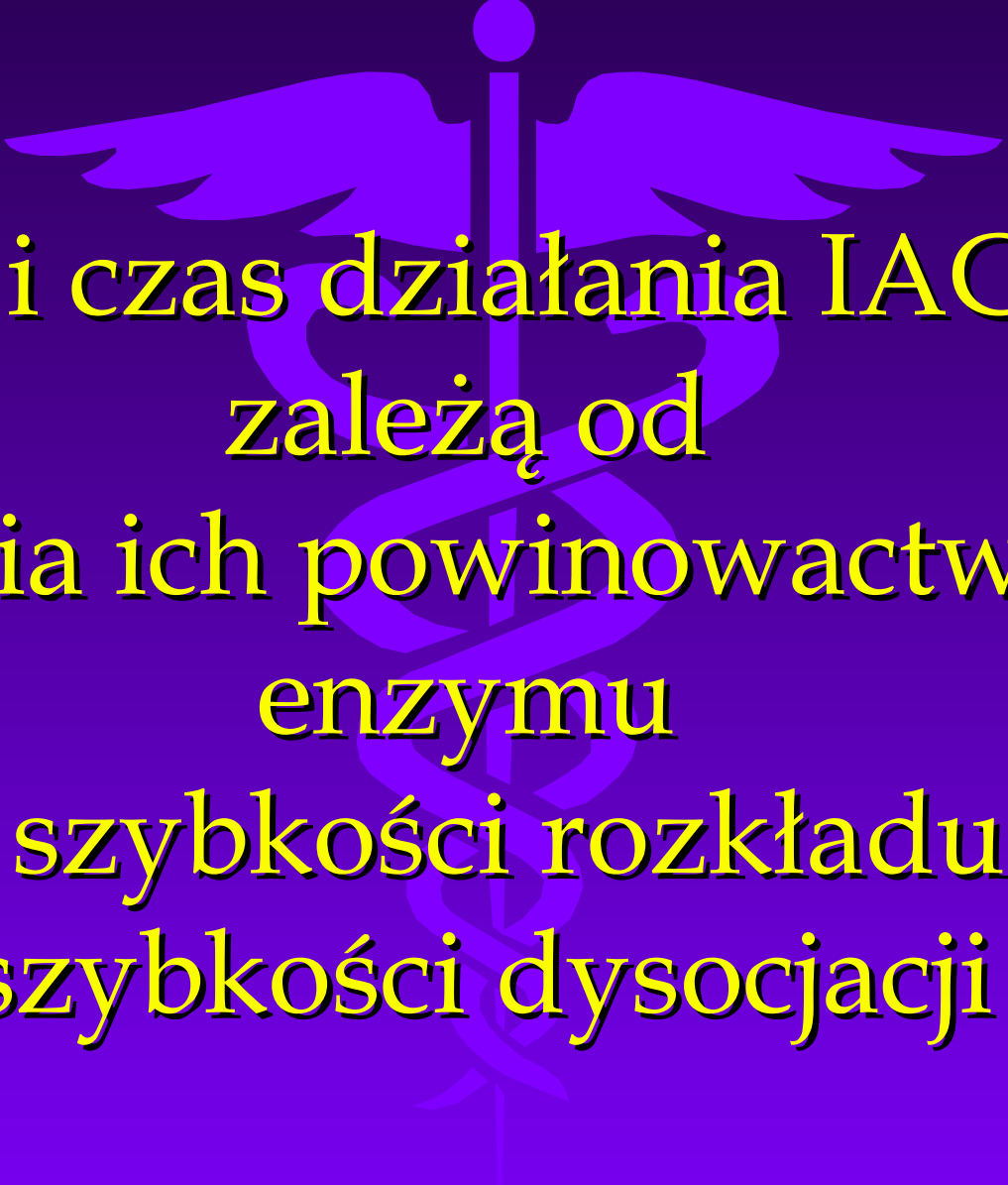
Obecnie nie jest stosowana w medycynie, ale ma znaczenie w toksykologii

Przy zatruciach → Atropina

# Obecnie większe zastosowanie w medycynie znalazły odwracalne inhibitory acetylocholinoesterazy (IAChE)

Są to tzw. parasympatykotoniki pośrednie

- fizostygmina (substancja pochodzenia naturalnego znajdująca się w Bobie kalabryjskim)
- neostygmina (polstygmina)
- galantamina



Siła i czas działania IAChE  
zależą od  
stopnia ich powinowactwa do  
enzymu  
oraz szybkości rozkładu lub  
szybkości dysocjacji

# Fizostygmina



- łatwo przechodzi przez barierę krew- mózg

## ZASTOSOWANIE

- zatrucie cholinolitykami, pochodnymi fenotiazyny, trójpierściniowymi lekami przeciwdepresyjnymi
- podawana dospelwkwowo w leczeniu jaskry



# Neostygmina



- Działa również częściowo bezpośrednio- zwiększa wrażliwość komórek na działanie acetylocholino
- Słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, nie działa ośrodkowo i jest względnie mało toksyczna
- Szczególnie silnie działa na mięśnie gładkie jelit i pęcherza moczowego
- W dawkach leczniczych nie wpływa na czynność serca i naczyń krwionośnych
- Wzmaga pobudliwość oraz napięcie mięśni prążkowanych (pobudzenie receptora nikotynowego)
- W leczeniu miastonii , atonii jelit i pęcherza moczowego (p.o., s.c.)

# Zastosowanie odwracalnych IAChE z wyjątkiem fizostygminy

- Pobudzenie perystaltyki jelit (atonia jelit i pęcherza moczowego)
- Jaska (zmniejsza ciśnienie śródgałkowe)
- Diagnostyka i leczenie nużliwości mięśni
- Zniesienie działania środków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe pochodnych kurary
- Choroba Alzheimera (m.in. zaburzenie funkcji podkorowych neuronów cholinergiczných):

Donepezil (Aricept), Rivastigmina (Exelon), Takryna,  
Galantamina (Nivalin)

# Działania niepożądane i przeciwwskazania agonistów receptora M

- Objawy ze strony przewodu pokarmowego (*nudności, wymioty, biegunka, ślinienie, zwiększone wydzielanie soku żołądkowego*)

**Przeciwwskazanie- choroba wrzodowa**

- Objawy ze strony układu oddechowego (*skurcz oskrzeli i duszność*)

**Przeciwwskazanie- dychawica oskrzelowa**

- Objawy ze strony układu krążenia (*rzadkoskurcz, zwolnienie czynności serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi*)

**Przeciwwskazanie- rzadkoskurcz zatokowy, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność wieńcowa**

- Wzmożone wydzielanie gruczołów łzowych, potowych
- Zwężenie źrenic, porażenie akomodacji
- Drżenie mięśni szkieletowych (głównie po IACHE)

# Nieodwracalne IAChE

Łatwo wchłaniają się przez błony śluzowe i skórę

Związki o silnym działaniu toksycznym

- Pestycydy- organiczne estry kwasu ortofosforowego, np. Systox, Azofos
- Insektycydy- pochodne kwasu karbaminowego, w porównaniu do pestycydów szybciej hydrolizują i działają około 8 h np. Paration, Karbaryl
- Środki bojowe- lotne estry kwasu ortofosforowego, np. Tabun, Sarin, Soman
- Leki- stosowane w leczeniu jaskry, np. Paraoksan (aktywny metabolit Parationu)

# Objawy zatrucia nieodwracalnymi IACHÉ



1. Pobudzenia receptorów M- zespół objawów muskarynowych:
  - silne zwężenie źrenic
  - wzmożone wydzielanie śluzu z nosa i śliny, nadmierne wydzielanie gruczołów w oskrzelach i przewodzie pokarmowym
  - skurcz oskrzeli
  - zwolnienie czynności serca
  - bóle brzucha z powodu skurczu mięśni gładkich jelit
  - nudności i wymioty

# Objawy zatrucia nieodwracalnymi IACHE



2. Pobudzenia receptorów N- zespół objawów nikotynowych:

- wzmożone napięcie mięśni szkieletowych
- drżenie mięśni szkieletowych

3. Pobudzenie OUN:

- niepokój, bezsenność, bezład ruchowy, drgawki kloniczotoniczne
- porażenie oddechu i zapaść krążeniowa

# Leczenie zatruc nieodwracalnymi

## IACHe

- Atropina
  - Serum Cholinesterase
  - Reaktywatory AChE (kwasy hydroksymowe, oksymy)
    - obidoksym, pralidoksym, DAM, MINA
- związki te mają powinowactwo do części anionowej AChE, reagują z estrami fosforoorganicznymi i odszczepiają je od cząsteczki AChE

# Leki hamujące układ przywspółczulny



## 1) Alkaloidy tropanowe i ich pochodne:

- atropina
- hioscyna, metylobromek hioscyny, butylobromek hioscyny

## 2) Syntetyczne związki o działaniu atropinopodobnym:

- pirenzepina i telenzepina
- ipratropinum



# Atropina



- Znajduje się w roślinach rodziny *Solanaceae* (Psiankowate) jak *Atropa belladonna* (pokrzyk wilcza jagoda), *Hyoscyamus niger* (lulek czarny), *Datura stramonium* (bieluń dziedzierzawa), *Scopolia carniolica* (Lulecznica odurzająca)
- Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego
- Przechodzi do mleka matki, OUN

# Działanie farmakologiczne i zastosowanie atropiny



- Hamuje czynność gruczołów wydzielania zewnętrznego, w niewielkim stopniu przyspiesza akcję serca i kurczy naczynia krwionośne

## Choroba wrzodowa

W żołądku hamuje głównie wydzielanie śluzu i pepsyny, w nieznacznym stopniu hamuje wydzielanie kwasu solnego (musi być podawana łącznie z lekami neutralizującymi kwas solny)

- W **premedykacji** przed znieczuleniem ogólnym (zapobiega odruchowemu zatrzymaniu czynności serca oraz zmniejsza wydzielanie śluzu w drogach oddechowych)

# Działanie farmakologiczne i zastosowanie atropiny



- Działa rozluźniająco na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego (nie znosi prawidłowej perystaltyki, nie działa na jelito grube), dróg żółciowych, miedniczek nerkowych, moczowodów i pęcherza moczowego

## **Kolka żółciowa, jelitowa i nerkowa**

Często podaje się atropinę łącznie z lekami zwiotczającymi mięśnie gładki (np. papaweryna) oraz lekami przeciwbólowymi (np. metamizol)

## **Biegunka, wymioty**

# Działanie farmakologiczne i zastosowanie atropiny

- Rozszerzenie źrenic (*mydriasis*), porażenie akomodacji (*cycloplegicum*), wzrost ciśnienia śródgałkowego  
W okulistyce w celach diagnostycznych  
obiektywna ocena ostrości wzroku, ułatwienie wziernikowania dna oka
- W dużych dawkach działa na OUN:
  - pobudzenie oddechu i podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi
  - pobudzenie kory mózgu- niepokój, pobudzenie ruchowe oraz podniecenie psychiczne z euforią
  - na ośrodki układu pozapiramidowego działa hamująco- znosi nadmierne napięcie mięśni- działanie przeciwparkinsonowe)

Uwalnia endogenną histaminę- rozszerzenie naczyń krwionośnych skóry

# Działania niepożądane i przeciwwskazania do podania atropiny

- Skurcz zwieracza pęcherza moczowego i utrudnienie odpływu moczu (przeciwwskazanie- przerost gruczołu krokowego)
- Częstoskurcz
- Suchość w ustach
- Zaleganie treści pokarmowej w żołądku i jelitach (przeciwwskazanie- zwężenie odźwiernika)
- Długotrwałe porażenie akomodacji (światłowstręt, przeciwwskazanie- jaskra)- po podaniu do worka spojówkowego działa przez 4-7 dni.

# Zatrucia atropiną

Śmiertelne zatrucia po przyjęciu przez dzieci 10 mg atropiny, a osoby dorosłe powyżej 100 mg

OBJAWY (oprócz objawów podanych przy działaniu niepożądanym atropiny)

- podwyższenie temperatury ciała (zahamowanie wydzielania potu i pobudzenie ośrodka termoregulacji)
- zaczerwienienie skóry
- powyżej 5 mg podniecenie psychoruchowe, następnie uczucie zmęczenia i omamy
- powyżej 30 mg śpiączka, śmierć następuje wskutek porażenia ośrodka oddechowego

# Leczenie zatruc atropiną



- Leki pobudzające układ przywspółczulny (fizostygmina, neostygmina, pilokarpina)
- w celu zniesienia pobudzenia psychicznego podaje się dożylnie krótko działające pochodne kwasu barbiturowego, diazepam, haloperidol
- przy utracie przytomności- intubacja
- przy porażeniu oddychania- sztuczna wentylacja płuc

# Butylobromek hioscyny

## Scopolan, Buscopan

- Pozbawiony działania ośrodkowego
- Blokuje receptory M- i N-cholinergiczne
- Zastosowanie- *spasmolyticum* w kolce wątrobowej, nerkowej, w bolesnym miesiączkowaniu, rzadziej w choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

UWAGA!!! Blokuje zwoje układu autonomicznego, może powodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi



# Pirenzepina i telenzepina

- Duże powinowactwo do receptora  $M_1$ , a małe do receptora  $M_2$
- Hamują wydzielanie kwasu solnego w żołądku i zmniejszają ogólną objętość soku żołądkowego
- Działania niepożądane (suchość w ustach, zaburzenia widzenia) są znacznie mniej nasilone niż po innych lekach tej grupy
- Stosowane w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy, przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli

# Ipratropinum



- Względnie selektywnie działa na receptor  $M_2$  w oskrzelach
- Wywołuje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, ale nie zagęszcza wydzieliny oskrzeli i nie utrudnia jej wydalania

Preparat handlowy- Atrovent

preparat złożony - Berodual (+fenoterol)

# Leki o dodatkowym działaniu parasympatykolitycznym

- **Właściwości parasympatykolityczne** ma wiele grup leków, m.in. niektóre leki przeciwbólowe (petydyna), neuroleptyczne (pochodne fenotiazyny), anksjolityczne (hydroksyzyna), przeciwparkinsonowe
- **Działanie niepożądane** wiąże się z ich działaniem atropinopodobnym - mogą powodować suchość w jamie ustnej, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia widzenia, tachykardię, bezsenność i nadmierne napięcie nerwowe
- **Przeciwwskazania**- jaskra, częstoskurcz, przerost gruczołu krokowego, niedrożność porażenna i atonia jelit

# Związki działające na zwoje układu autonomicznego

- Związki o właściwościach agonisty: nikotyna, lobelina, cytyzyna, sparteina
- Związki o właściwościach antagonisty (leki ganglioplegiczne)

# Właściwości farmakologiczna nikotyny



- Jedna z najsilniejszych trucizn
- 0,025 g- dawka śmiertelna
- Dobrze wchłania się przez wszystkie błony śluzowe i skórę
- Działa na OUN i zwoje nerwowe układu autonomicznego

# Obwodowe działanie nikotyny

Małe dawki nikotyny:

- krótkotrwałe przyśpieszenie czynności serca i wzrost ciśnienia tętniczego krwi- usposabia to do rozwoju miażdżycy, chromania przestankowego
- zwężenie naczyń wieńcowych (dusznica bolesna)
- zwiększenie wydzielania śliny, śluzu w oskrzelach, soku żołądkowego, trzustkowego, potu
- pobudzeni perystaltyki przewodu pokarmowego (biegunka, bóle brzucha, wymioty)

# Obwodowe działanie nikotyny

Po porażeniu zwojów dochodzi do zahamowania wydzielania wszystkich gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz zniesienie ruchów jelitowych

Długotrwałe stosowanie większych dawek uszkadza nerwy obwodowe: nerw wzrokowy i słuchowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego, głównie gruczoły płciowe (zaburzenia miesiączkowania, poronienia, bezpłodność)

# Obwodowe działanie nikotyny



## Ostre zatrucie nikotyną:

- przejściowy wzrost ciśnienia tętniczego krwi (uwolnienie adrenaliny z nadnerczy)
- nasilenie czynności oddechowej (pobudzenie chemoreceptorów zatoki szyjnej)
- następnie znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i bezdech



# Ośrodkowe działanie nikotyny

- Małe dawki działają pobudzająco
- Jej działanie na korę mózgu zależy w pewnym stopniu od stanu kory, tj. w stanach zahamowania działa pobudzająco, przy podnieceniu może działać nieznacznie uspokajająco
- Większe dawki- śmierć z powodu porażenia ośrodka oddechowego

# Leczenie zależności nikotynowej



- Nicorette, Niquitine- terapia substytucyjna
- Tabex (cytyzyna)- terapia substytucyjna
- Bupropion (Zyban)

# Zyban (Bupropion)



- Nietypowy lek przeciwdepresyjny
- Wybiórczy inhibitor neuronalnego wychwytu zwrotnego amin katecholowych (NA i dopaminy), nieznaczne zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny
- Zwiększa zdolność powstrzymywania się od palenia
- Zmniejsza nasilenie objawów abstynencji tytoniowej

# Zyban (Bupropion)

- Zaleca się rozpoczęcie podawania jeszcze w okresie palenia tytoniu i zaprzestanie palenia w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii
- Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 7 tygodni- jeżeli po tym okresie nie odczuwa się wyraźnego złagodzenia objawów braku nikotyny, należy rozważyć przerwanie leczenia
- Nie jest konieczna zmiana dawkowania w razie jednoczesnego stosowania preparatów nikotyny podawanej przezskórnie

# Leki ganglioplegiczne heksametonium

Leki te blokują receptory N-cholinergiczne

Porażenie zwojów współczulnych powoduje:

- 1) Rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych
- 2) Zmniejszenie oporu obwodowego
- 3) Zmniejszenie objętości wyrzutowej serca

Porażenie zwojów przywspółczulnych powoduje zahamowanie perystaltyki przewodu pokarmowego

# Leki ganglioplegiczne



Liczne i groźne działania niepożądane np. zapaść ortostatyczna, zakrzepy naczyń mózgowych u starszych osób z miażdżycą, wzrost ciśnienia śródgałkowego i ujawnienie się jaskry, niedokrwienie nerek i ich uszkodzenie

**Wprowadzono do lecznictwa w celu  
leczeniu ciężkiego nadciśnienia**