

A. UKŁAD ACETYLOCHOLINOWY

Acetylocholina jest estrem cholinowym kwasu octowego (wzór str. 172). Jej synteza odbywa się w mitochondriach z choliny i grupy octanowej acetylo-koenzymu A w obecności acetylotransferazy cholinowej, a magazynowanie w pęcherzykach przedsynaptycznych.

Azot czwartorzędowy acetylocholiny wykazuje powinowactwo do wszystkich receptorów acetylocholinowych — M, N₁, N₂ i do acetylocholinoesterazy. Acetylocholina, działając jednocześnie na dwa typy receptorów układu autonomicznego (M i N₁), wywołuje po wprowadzeniu do krwiobiegu pobudzenie całego układu z przewagą objawów pobudzenia układu przywspółczulnego (patrz zatrucie inhibitorami acetylocholinoesterazy — str. 179). Ze względu na ugrupowanie czwartorzędowe acetylocholina jest związkiem lipofobowym i źle przenika przez barierę krew/mózg. Stąd wniosek, że wywoływany przez iniekcję acetylocholiny stan pobudzenia wegetatywnego jest wynikiem działania na receptory obwodowe.

Działanie na organizm wstrzykniętej acetylocholiny jest krótkotrwałe. Enzymy zwane esterazami cholinowymi, rozpowszechnione w całym organizmie, rozkładają acetylocholinę z powrotem do choliny i kwasu octowego. Należy do nich acetylocholinoesteraza (AChE) oraz enzym nieswoisty — cholinoesteraza. Pierwsza znajduje się w ośrodkowym układzie nerwowym, przedzwojowych włóknach nerwowych układu autonomicznego, w mięśniach poprzecznie prążkowanych, mięśniówce oskrzeli, pęcherza, w śliniankach, nabłonkach i erytrocytach. Druga występuje głównie w wątrobie, trzustce, jelicie cienkim i zwojach czuciowych. Obydwie razem znajdują się w zwojach autonomicznego

układu nerwowego, rdzeniu nadnerczy i surowicy krwi. Metodami histochemicznymi można określić umiejscowienie enzymu w poszczególnych strukturach komórkowych. W obrębie neuronów cholinergicznym stwierdzono acetylocholinoesterazę zarówno w protoplazmie, jak i jądrach komórkowych, a ponadto w dendrytach i neurytach. Na podstawie takiego rozmieszczenia enzymu można wnioskować o miejscach wydzielania acetylocholino. Na przykład w zwojach przywspółczulnych stwierdza się obecność acetylocholino w błonie przed- i zasynaptycznej, podczas gdy we współczulnych zwojach tylko w błonie przedsynaptycznej. W płytkach ruchowych jest jej szczególnie dużo.

Farmakologia dysponuje lekami wybiórczo naśladującymi oddzielnie każdy z trzech kierunków działania acetylocholino lub wybiórczo blokującymi te działania, tj.: 1) działanie muskarynowe, czyli parasympatykomimetyczne, 2) nikotynowe zwojowe (sympatykomimetyczne), jako następstwo uwolnienia noradrenaliny i adrenaliny oraz 3) nikotynowe mięśniowe, w płycie motorycznej.

1. Środki pobudzające układ przywspółczulny (*parasympathicomimetica*)

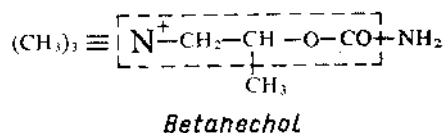
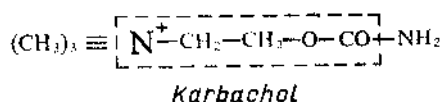
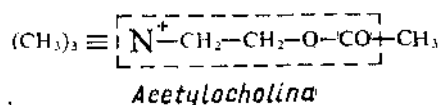
Wpływ układu przywspółczulnego (parasympatycznego) zaznacza się wzmożeniem wydzielania wszystkich gruczołów trawiennych, ślinowych, śluzowych, potowych, łzowych, wzrostem napięcia mięśni gładkich (skurcz oskrzeli i jelit) z wyjątkiem naczyń krwionośnych i nasieniowodów, osłabieniem czynności serca i tym samym zmniejszaniem zużycia przez nie energii. Objawy silnej parasympatykotonii (wagotonii) manifestują się obfitym wydzielaniem śluzu i potu, uczuciem duszności wskutek skurczu oskrzelików, biegunką przez pobudzenie perystaltyki jelitowej i parciem na mocz wywołanym przez skurcz pęcherza, spadkiem ciśnienia krwi w następstwie osłabienia czynności serca.

Układ przywspółczulny nie oddziałuje bezpośrednio na metabolizm. Może wpływać nań jedynie wtórnie (pośrednio), np. układ ten zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy w wyniku zwolnienia tętna i zmniejszenia pracy serca (str. 356). Bezpośrednie działanie na aktywność enzymatyczną wywiera adrenalina jako neurohormon układu adrenergicznego i w mniejszym zakresie noradrenalina.

Związki wpływające na receptor przywspółczulny (muskarynowy) i wywołujące w nim stan pobudzenia dzieli się na dwie grupy: 1) środki o działaniu bezpośrednim na receptory: estry choliny — karbachol, betanecol, oraz alkaloidy — pilokarpina, arekolina, 2) środki o działaniu pośrednim — inhibitory acetylocholinoesterazy — fizostygmina, neostygmina.

a. Estry choliny

Karbachol (*Carbacholinum*, Carbachol* chloride, Lentin — Carbachol 3%) jest chlorkiem estru cholinowego kwasu karbaminowego. Działa około 100 razy silniej i dłużej od acetylocholíny, gdyż jest powoli przez esterazy rozkładany. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, ale u zwierząt podaje się go podskórníe lub domięśniowo. Wykazuje wpływ muskarynowy i nikotynowy zwojowy, który trwa około godziny. Szczególnie silnie działa na mięśnie przewodu pokarmowego i gruczoły wydzielnicze —wznaga perystaltykę jelit, wywołuje parcie na pęcherz i obfite wydzielanie gruczołowe. W mniejszym stopniu wpływa na serce i naczynia.



Estry choliny

Pod wpływem karbacholu następuje wzrost poziomu cukru we krwi. Mechanizm tego działania odnosi się do nikotynowych sympatykomimetycznych właściwości tego leku. Nikotynowy wpływ karbacholu na rdzeń nadnercza prowadzi do uwalniania adrenaliny, wykazującej właściwości pobudzania rozkładu glikogenu.

Wskazania do stosowania tego leku dotyczą niestrawności u koni i kolki spowodowanej zatkaniem jelita grubego, zatrzymaniem moczu oraz poporodowej atonii macicy i zatrzymania smółki u źrebiąt. U bydła, owiec i kóz karbachol podaje się w: niedowładzie ruchowym żwacza, zatkaniu jelit, zatrzymaniu moczu, zaczopowaniu przełyku, przy słabych bólach porodowych i poporodowym niedowładzie macicy. U świń — w przeładowaniu żołądka, zatkaniu jelit, zaczopowaniu przełyku, braku mleka po porodzie, zatrzymaniu moczu. U psów, kotów, lisów, norek — w zatkaniu, niestrawności, przeładowaniu żołądka, zatrzymaniu moczu, ropnym zapaleniu macicy. U królików i nutrii — we wzdęciu żołądka i jelit, słabych bólach porodowych. W okulistyce karbachol stosuje się tak jak pilokarpinę (str. 173).

Dawkowanie *i.m.* lub *s.c.*: konie 1—3 mg; bydło 4—8 mg; śwínie 3—4 mg; owce 0,1—0,2 mg; psy 0,05—0,4 mg.

Przeznaczoną dla zwierzęcia dawkę karbacholu zaleca się podzielić na 2—3 porcje i podać je w odstępach 30—60 min. Przeciwwskazania dotyczą stosowania karbacholu w niewydolności krążenia i oddychania, w zaawansowanej ciąży i ogólnym osłabieniu. Przy przedawkowaniu podaje się szybko atropinę.

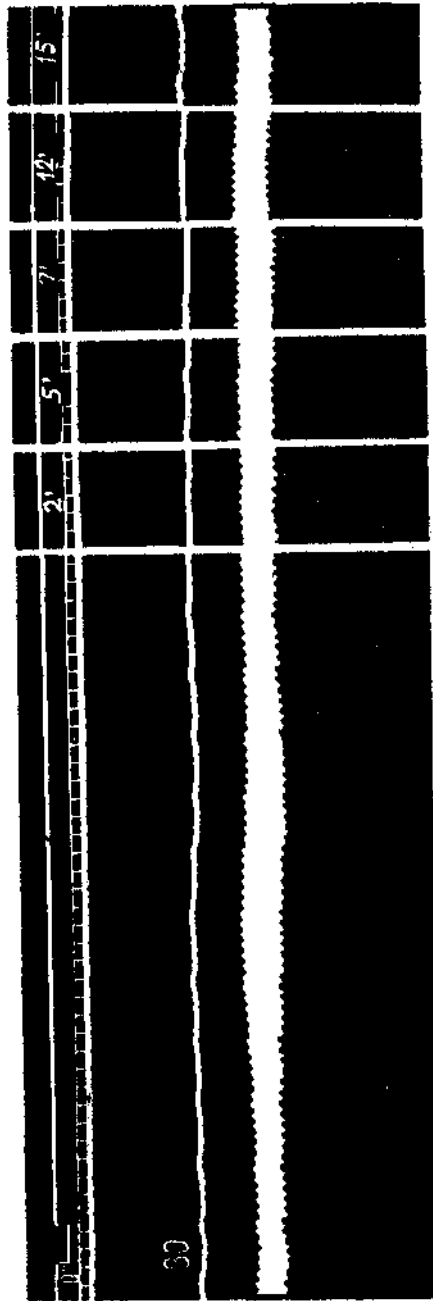
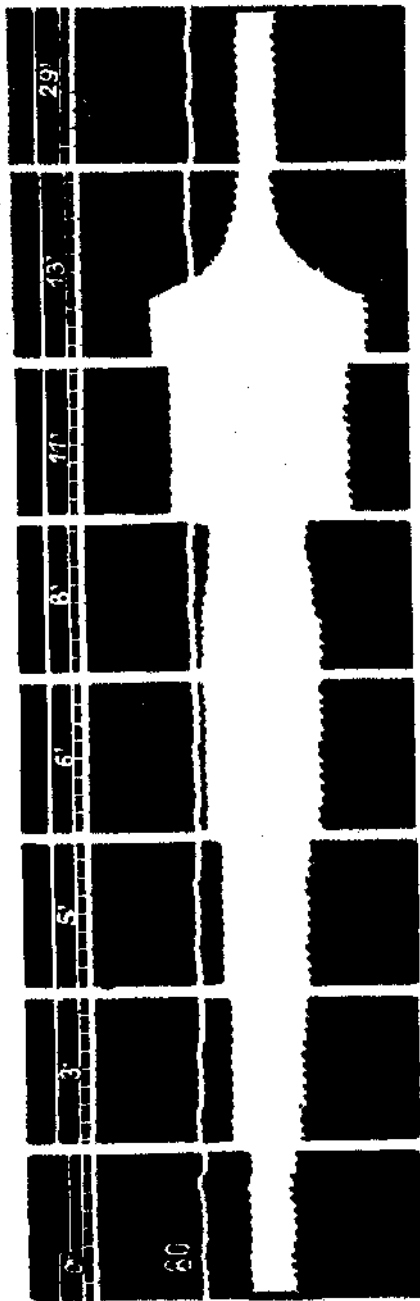
Betanechol (Bethanechol chloride, Urecholine) — chlorek (2-karbamoilohydroksypropylo)-trimetyloamoniowy — jest strukturalnie podobny do karbacholu. Działa od niego 10-krotnie słabiej i krócej, choć nie jest rozkładany przez acetylocholinoesterazę. W odróżnieniu od karbacholu betanechol działa wyłącznie muskarynowo, wykazując wybiórcze powinowactwo do receptora przywspółczulnego. Szczególnie silnie wpływa na przewod pokarmowy i drogi moczowe.

b. Alkaloidy

Spośród trzech alkaloidów wywierających działanie parasympatykomietyczne, a to — muskaryny z muchomora *Amanita Muscaria*, arekoliny z orzeszków azjatyckiej rośliny *Areca catechu* oraz pilokarpiny otrzymanej z liści brazylijskiego krzewu *Pilocarpus pennatifolius* lub *P. microphyllus*, tylko dwa ostatnie znajdują zastosowanie w leczeniu.

Muskaryna jest trucizną wywołującą silne zatrucie. Nadaje się wyłącznie do doświadczeń, ponieważ wykazuje wybiórcze powinowactwo do receptora przywspółczulnego, stąd też i synonimowa nazwa tego receptora — receptor muskarynowy. Objawy zatrucia muskaryną występują natychmiast po jej podaniu i manifestują się silnym wydzielaniem wszystkich gruczołów, tzw. potem zlewającym, rozkurczem naczyń skórnych, spastycznym skurczem jelit i zaburzeniem akomodacji oka, zwolnieniem tętna (bradykardią) i spadkiem ciśnienia krwi; występują wymioty wskutek podrażnienia błony śluzowej żołądka; śmierć następuje z chwilą porażenia ośrodka oddychania.

Pilokarpina (*Pilocarpinum hydrochloricum*) wykazuje także duże powinowactwo do receptora przywspółczulnego. Działa silnie muskarynowo, a bardzo słabo nikotynowo (zwojowo). Jest uważana za najsilniejszy obok arekoliny środek napotny, ślinopędny i sokopędny. Ślinotok i łzawienie u bydła trwa do 4 godz. Ponadto rozszerza naczynia, zwłaszcza skórne, kurczy zaś mięśnie oskrzeli, wznaga perystaltykę przewodu pokarmowego (słabiej niż arekolina) oraz pobudza wydzielanie moczu. U bardziej wrażliwych zwierząt (kozy, owce), podobnie jak arekolina, wywołuje objawy kolkowe i wypróżnienia. Stosuje się ją podskórnie u bydła i koni w niedowładzie przewodu pokarmowego, zaparciach i porażeniach żwacza, wzdęciach, ochwacie i zatruciu atropiną oraz w okulistyce jako środek zwężający źrenice (*myoticum*). Wkroplona do worka spojówkowego powoduje skurcz mięśnia zwieracza źrenicy i zaburzenie akomodacji (skurcz mięśnia rzęskowego). Ciśnienie śródoczne początkowo się wznaga, a po-



Ryc. III.5. Wpływ ośrodkowego działania pikroloksyny na przepływ krwi przez tętnicę żwaczową owcy: górny fotogram — działanie pikroloksyny przed przecięciem nerwów błędnych (nasilające się rozszerzenie naczyń ze spontanicznym zwężeniem w 13 min.); dolny fotogram — iniekcja pikroloksyny po wagotomii (brak reakcji naczynioruchowej); na fotogramach od góry w dół: linia sygnału z zaznaczeniem momentu iniekcji pikroloksyny, linia czasu w sek. z zaznaczeniem upływu czasu w min., ciśnienie tętnicze krwi; pasmo przepływu krwi w tętnicy żwaczowej

tem opada w następstwie odpływu płynu śródocznego przewodami znajdującymi się u podstawy tęczówki. Ma to szczególne znaczenie w leczeniu jaskry, gdyż parcie płynu na siatkówkę oka związane ze wzrostem ciśnienia śródocznego grozi jej zanikiem i utratą wzroku. Ponadto zwięźlenie źrenicy rozciąga tęczówkę, w ten sposób zapobiega zrostom zapalnym z ciałkiem rzęskowym, a także zrostom wewnątrz tęczówkowym.

Przeciwwskazania dotyczą schorzeń serca i płuc, zapalenia gardła oraz ciąży. Ponadto ze względu na nadwrażliwość nie należy podawać pilokarpiny owcom i kozom. Dawkowanie s.c. w mg/zwierzę: konie, bydło 200—800, psy 5—15.

Arekolina (*Arecolinum hydrobromicum*) jest bardzo silnym środkiem parasympakotycznym. Gwałtowność działania zbliża ją do muskaryny, a różni od niej i od polikarpiny działanie pobudzające zwoje (N_1). Aktywność wewnętrzna 10-krotnie większa niż pilokarpiny.

Wpływ arekoliny na gruczoły wydzielnicze i mięśnie gładkie jest silniejszy niż pilokarpiny. Wypróżnienia następują wkrótce po podaniu leku. Może być z pewną ostrożnością stosowana w morzysku u koni, niestrawności, atonii żołądka i jelit, ochwacie, zapaleniu mózgu. Podaje się ją podskórnie.

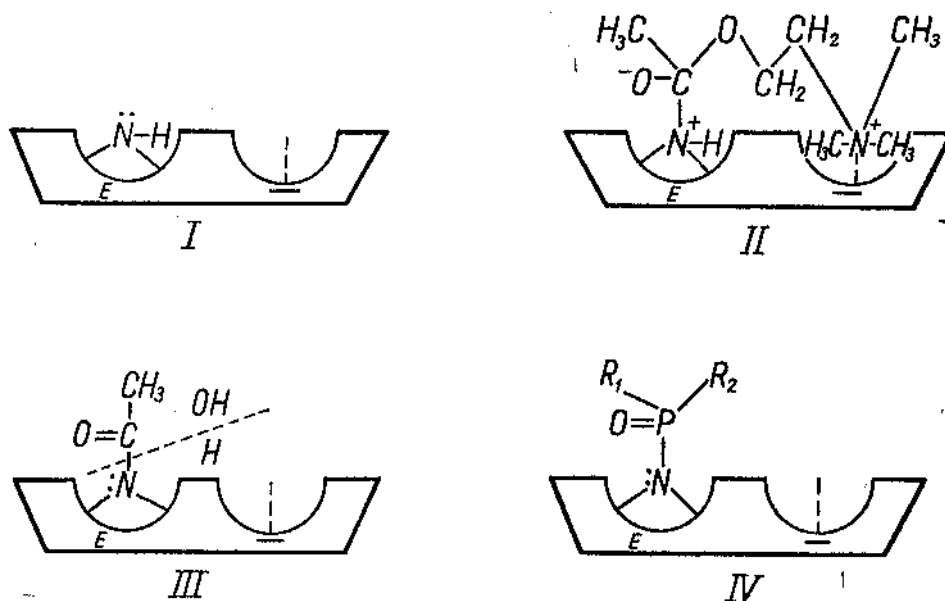
Arekolina znajduje ponadto zastosowanie jako środek do zwalczania tasiemców u psów (str. 139). Podana doustnie nie zabija, lecz poraża mięśnie robaka, przez co traci on możliwość zaczepu w śluzówce jelit żywiciela. Dawkowanie p.o.: 2—2,5 mg/kg.

Znane są jeszcze inne alkaloidy wywołujące pobudzenie układu przywspółczulnego, ale nie przez działanie na obwodowe struktury, lecz na ośrodki parasympatyczne w mózgu. Takie działanie wykazują: pikrotoksyna (str. 174), weratryna (str. 393), santonina, akonityna, które z wyjątkiem weratryny ze względu na dużą toksyczność nie mają leczniczego znaczenia.

Zatrucie alkaloidami parasympatykomimetycznymi manifestuje się: kolką, biegunką, silnie wzmożonym wydzielaniem gruczołów ślinowych i śluzowych, dusznością spowodowaną skurczem mięśni oskrzelowych i nagromadzeniem śluzu w drogach oddechowych, zwięźeniem źrenicy, silną bradykardią i spadkiem ciśnienia krwi. Jako *antidotum* podaje się atropinę.

c. Inhibitory acetylocholinoesterazy

Związki należące do tej grupy pobudzają receptory cholinergiczne w sposób pośredni. Blokują one acetylocholinoesterazę (AChE), co powoduje nagromadzenie acetylocholiny we wszystkich strukturach cholinergicznych całego organizmu, prowadzące do acetylocholinemii i acetylocholinotoksēmii. Takie działanie wywołuje pobudzenie nie tylko receptorów przywspółczulnych (muskarynowych), lecz także receptorów nikotynowych,



Ryc. III.6. Schemat reakcji acetylocholinoesterazy (AChE) z substratem: I – aktywne ośrodki enzymu (E – estrowy, „-” anionowy); II – reakcja enzymu z acetylocholiną; III – hydroliza acetylocholinyl i regeneracja enzymu; IV – trwałe zablokowanie enzymu przez związek fosforoorganiczny

tak zwojowych (N_1), jak i w płytkach ruchowych (N_2). Na pierwszy plan wybijają się jednakże objawy pobudzenia przywspółczulnego (str. 171).

Acetylocholinoesteraza ma w swej budowie chemicznej dwa aktywne centra – ośrodek anionowy (decydujący o swoistości) i estrowy (hydrolizujący), zwane inaczej zaczepami – anionowym i estrowym. W ośrodku estrowym stwierdzono obecność seryny i histydyny, natomiast w ośrodku anionowym znajduje się prawdopodobnie grupa karboksylowa. Azot acetylocholinyl reaguje z ośrodkiem anionowym, węgiel zaś i tlen grupy karboksylowej acetylocholinyl reagują z ośrodkiem estrowym, przy czym węgiel reaguje z grupą nukleofilną, a tlen z elektrofilną. Połączenie to ulega szybko rozpadowi na cholinę i acetylowany enzym, który następnie hydrolizuje na kwas octowy i wolny enzym (ryc. III.6).

Inhibitory acetylocholinoesterazy w zależności od tego, z którym aktywnym ośrodkiem enzymu wchodzi w reakcję, można podzielić na 3 grupy, przy czym z trucizn tych niektóre tylko znalazły zastosowanie lecznicze.

1. Inhibitory przyłączające się do ośrodka anionowego enzymu. Należą tu cholinyl i większość czwartorzędowych soli amoniowych. Atom azotu takiego związku blokuje ośrodek anionowy AChE i unieczynnia enzym w sposób odwracalny. Połączenie jest nietrwałe i leki tego typu działają krótkotrwale. Należy tu **edrofonium** (Tensilon), który jest wykorzystywany jako *antidotum* w przedawkowaniu tubokuraryny lub galaminyl jako środków porażających płytkę ruchową (str. 258).

2. Inhibitory o powinowactwie do ośrodka estrowego enzymu. Są to organiczne estry kwasu fosforowego stosowane jako: a) insektycydy w ochronie roślin (paration, systoks), b) gazy bojowe (tabun, sarin, soman) i c) leki — fluostygmina w leczeniu jaskry i środki przeciwwrobacze, jak halokson (str. 137). Związki te łączą się wybiórczo z zaczepem estrowym enzymu (fosforylują enzym) i unieczynniają go w sposób nieodwracalny lub bardzo trudno odwracalny. Połączenia takie bardzo powoli hydrolizują.

3. Inhibitory przyłączające się do obydwóch zaczepów enzymu — ośrodka anionowego i estrowego. Należą tu karbaminiany, takie jak neostygmina, i inne leki zawierające w swej strukturze atom trzeciorzędowego lub czwartorzędowego azotu oraz wiązanie estrowe z kwasem karbaminowym (str. 147). Taka budowa chemiczna podobna do struktury acetylocholiny wykazuje powinowactwo do obydwóch zaczepów AChE. Ponieważ wiązanie estrowe neostygminy z enzymem jest znacznie trwalsze niż podobne wiązanie acetylocholiny, przeto enzymatyczny rozkład neostygminy jest bardzo powolny — około miliona razy wolniejszy niż rozkład acetylocholiny. W ten sposób na pewien czas enzym zostaje unieczynniony, co doprowadza do nagromadzenia się acetylocholiny w zakończeniach nerwowych.

Z praktycznego punktu widzenia inhibitory AChE dzieli się na dwie grupy — inhibitory o odwracalnym i o nieodwracalnym działaniu. Inhibitorami o działaniu nieodwracalnym są wspomniane już trucizny owadobójcze stosowane przede wszystkim w ochronie roślin i gazy bojowe, rzadziej leki.

Fizostygmina (*Physostigminum salicylicum*, Eserin) — indolowy alkaloid nasion bobu kalabarskiego — *Physostigma venenosum* — jest trzeciorzędową aminą. Słabo działa na AChE w obwodowych synapsach układu acetylocholinowego, a przy tym jest dość niebezpieczna z powodu małej różnicy pomiędzy dawką leczniczą a toksyczną. Łatwo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i wywołuje pobudzenie ośrodkowe, co kwalifikuje ją jako odtrutkę w zatruciu atropiną (str. 182). Z uwagi na dobrą wchłaniałość z powierzchni błon śluzowych fizostygmina używana jest w okulistyce jako *myoticum*.

Silniejsze w działaniu i mniej toksyczne od fizostygminy są syntetyczne czwartorzędowe aminy. Należy do nich najczęściej stosowana neostygmina.

Neostygmina (Neostygmine* methylsulfate, Prostigmin, *Polstigminum*^o) — metylosiarczan dimetylokarbaminianu m-hydroksyfenylotrimetyloamonionowego — nie wywiera działania ośrodkowego, ponieważ będąc czwartorzędową aminą nie przenika przez barierę krew/mózg. Metylosiarczan neostygminy wchłania się gorzej z przewodu pokarmowego niż bromek i jest stosowany przeważnie parenteralnie — najczęściej podskórnie. Neostygmina jest powoli rozkładana przez AChE (wolniej niż fizostygmina) i działa około 4 godz. Stosuje się ją podobnie jak edrofo-

nium jako *antidotum* w zatruciu tubokuraryną lub galaminą — związkami wywołującymi blok polaryzacyjny w płycie ruchowej (str. 176 i 258). Ponadto jest stosowana w jaskrze celem obniżenia ciśnienia śródocznego.

Działanie kurczące fizostygminy i neostygminy na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i pęcherza jest silniejsze niż pilokarpiny, ale nadmierna wrażliwość zwierząt (zwłaszcza psów i kotów) na te związki nie zachęca do ich stosowania. Inhibitory AChE, działając na organizm za pośrednictwem acetylocholin, wywierają wpływ zarówno muskarynowy, jak i nikotynowy. Takie uogólnione działanie acetylocholinowe nie jest korzystne (str. 179).

2. Reaktywatory acetylocholinoesterazy

W przypadku inhibitorów AChE o odwracalnym działaniu dochodzi do połączenia inhibitora z enzymem za pomocą wiązania addycyjnego, inhibitory zaś nieodwracalnie blokujące ten enzym (pestycydy fosforoorganiczne) łączą się z nim w reakcji substytucji.

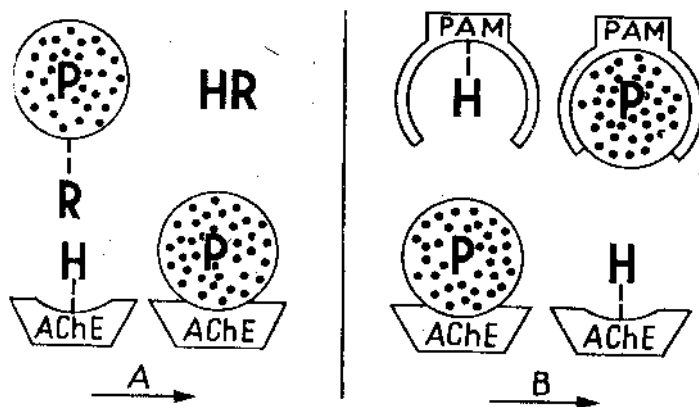
Ufosforylowany enzym może zostać reaktywowany przez związki wykazujące silniejsze powinowactwo do inhibitora niż acetylocholinoesteraza. Takie działanie wykazują — hydroksylamina (H_2N-OH), kwasy hydroksamowe o wzorze ogólnym $R-CO-NHOH$ i oksymy $R_1R_2C=NOH$: pralidoksym (2-PAM) i obidoksym (Obidoxime* chloride, Toxogonin, Toxobidin^o) będący dwuchlorkiem dihydroksy-eteru-bis-4-hydroksyiminometylo-1-metylopirydyny oraz oksooksymy. Związki te zawierają w cząsteczce ugrupowanie amoniowe, działające podobnie jak analogiczne ugrupowanie acetylocholinu w stosunku do ośrodka anionowego acetylocholinoesterazy, oraz ugrupowanie nukleofilne o silnym powinowactwie do atomu fosforu. Ostatecznie reaktywacja enzymu następuje wskutek defosforylacji według schematu, który obrazuje ryc. III.7.

Namienić należy, że oksymy zawierając ugrupowania o powinowactwie do ośrodków aktywnych AChE podane w większej dawce blokują także ten enzym. Dlatego w terapii zatruc związkami fosforoorganicznymi znaczenie podstawowe ma dobranie takiej dawki optymalnej oksymu jako *antidotum*, która byłaby zużyta głównie na związanie trucizny, a nie enzymu.

Reaktywatory AChE mają zatem następujące właściwości:

- a) reaktywują esterazy cholinowe zablokowane przez inhibitory typu związków fosforoorganicznych;
- b) reagują z wolnymi cząsteczkami związków fosforoorganicznych znajdującymi się we krwi i płynach ustrojowych;
- c) blokują esterazy cholinowe, co ma ujemne następstwa wtedy, kiedy podane są w ilości przewyższającej dawkę leczniczą.

Należy zaznaczyć, że są dane doświadczalne, iż obidoksym przenika



Ryc. III.7. Schemat inaktywacji i reaktywacji acetylocholinoesterazy: A — inaktywacja enzymu (AChE) przez związek fosforoorganiczny (P); B — reaktywacja enzymu przez pralidoksym (PAM)

z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego. Nie dotyczy to jednak wszystkich oksymów o budowie czwartorzędowej zasady amoniowej. W przeciwieństwie do oksymów, oksooksymy — diizonitrozoacetone (DINA), monoizonitrozoacetone (MINA) oraz diacetylomonooksym przenikają przez barierę krew/płyn mózgowo-rdzeniowy i reaktywują AChE w ośrodkowym układzie nerwowym.

Zatrucie pestycydami fosforoorganicznymi wywołuje acetylocholinotoksemię z objawami charakterystycznymi dla muskarynowego i nikotynowego wpływu nagromadzonej w tkankach acetylocholino oraz odczynami anafilaktoidalnymi w tkankach (str. 207) w wyniku uwalniania autokoidów (histaminy i in.).

Objawy muskarynowe: silne zwięźnienie źrenicy (*miosis*) i zaburzenia akomodacji oka, obfite łzawienie i wydzielanie śliny oraz potu, wzmożona sekrecja gruczołów śluzowych, skurcz oskrzeli (duszność), skurcze w obrębie jamy brzusznej, nudności, wymioty, mimowolne oddawanie kału i moczu, rzadkoskurcz serca, rozszerzenie naczyń i spadek ciśnienia krwi.

Objawy nikotynowe z pobudzenia receptora N_2 : drżenie mięśni, niezdolność do ruchów i porażenia.

Pobudzenie receptorów nikotynowych N_1 w zwojach nerwowych podczas acetylocholinotoksenu zapewne ma również miejsce i uwalniane katecholaminy mogą wzmacniać metabolizm tkankowy. Nie obserwuje się jednakże objawów klinicznych ze strony pobudzonego układu adrenergicznego, gdyż są one maskowane przez silniejsze pobudzenie struktur układu przywspółczulnego, tzn. przez objawy muskarynowe.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego: najpierw niepokój, potem apatia i senność.

Kliniczny przebieg zatrucia jest szybki. Śmierć następuje wskutek porażenia oddechu.

Leczenie polega w zasadzie na zablokowaniu receptorów przywspółczulnych za pomocą atropiny (str. 180) oraz podaniu dożylnym reaktora w postaci obidoksymu lub pralidoksymu (10—20 mg/kg). Atropina działa objawowo, oksym zaś przyczynowo. Istnieją doświadczalne dane wskazujące na możliwość rozszerzenia asortymentu leków działających objawowo. Zamiast atropiny, która wywołuje niepożądane pobudzenie ze strony ośrodkowego układu nerwowego, można użyć spazmolityków o obwodowym działaniu atropinowym i jednocześnie papawerynowym, jak adyfenina (str. 249). Stwierdzono też, że skurcz oskrzeli występujący w zatruciu jest skutecznie hamowany przez β -adrenomimetyki (orcyprenalinę). Ponadto w terapii tego zatrucia winno się uwzględnić postulaty terapii przeciwwstrząsowej (przeciwodczynowej) m. in. glikokortykosteroidy (str. 236).

3. Środki porażające układ przywspółczulny (*parasympatholytica*)

Tę grupę leków tworzą środki blokujące przywspółczulny (muskarynowy) receptor acetylocholinowy (*M-cholinolytica*). Są one antagonistami środków parasympatykomimetycznych.

Zablokowanie układu przywspółczulnego prowadzi do przewagi układu współczulnego. Wyraża się to osłabieniem lub zahamowaniem wydzielania wszystkich gruczołów (skóra i błony śluzowe, suche, utrudnione przełykanie), upośledzeniem ruchów narządów zbudowanych z mięśni gładkich (utrudnione przesuwanie treści pokarmowej), obniżeniem napięcia mięśni oskrzelowych (ułatwienie oddychania), zwiotczeniem pęcherzyka żółciowego, pęcherza moczowego i moczowodu, rozszerzeniem źrenicy, przyspieszeniem tętna i tachykardią.

Prototypami tych leków są alkaloidy tropinowe — atropina i skopolamina — obecne w roślinach psiankowatych (*Atropa belladonna* — wilcza jagoda, *Datura stramonium* — białucha, *Hyoscyamus niger* — lulek czarny).

Atropina (*Atropinum sulfuricum*, Atropine* sulfate) — siarczan atropiny — jest racemiczną mieszaniną dwóch optycznie czynnych form alkaloidu zwanego hioscyjamina. L-hioscyjamina działa około 40-krotnie silniej niż D-hioscyjamina.

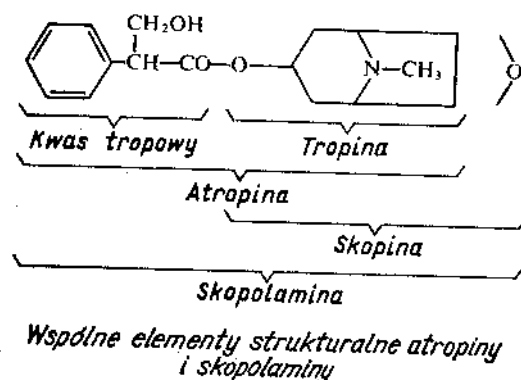
Atropina nie wpływa na produkcję i uwalnianie acetylocholinoz z zakończeń nerwowych. Jako lek o wybiórczym działaniu blokującym receptor muskarynowy nie hamuje przewodnictwa nerwowego w zwojach i zakończeniach nerwów ruchowych, a w dawkach leczniczych nie wykazuje działania nikotynowego. Przypuszcza się, że receptory nikotynowe (N_1 i N_2) różnią się od muskarynowego (M) tym, że nie ma w ich struktu-

rze oparcia dla aromatycznego pierścienia kwasu tropowego cząsteczki atropiny, które znajduje się we wspomnianym receptorze.

Atropina, działając na receptor muskarynowy konkurencyjnie w stosunku do acetylocholin, wywołuje blok polaryzacyjny w błonie komórek efektorowych. Mechanizm tego działania jest podobny do wpływu tubokuraryny na płytkę ruchową (str. 258). Działa ona najsilniej na receptory M mięśni gładkich oka. Wywołuje rozszerzenie źrenicy (*mydriasis*) oraz poraża akomodację (*cycloplegia*), przy czym w przeciwieństwie do pilokarpiny powoduje wzrost ciśnienia śródocznego, co jest szkodliwe w jaskrze.

Atropina bardzo silnie ogranicza wydzielanie śliny, śluzu i potu. Znacznie słabsze są efekty rozkurczające mięśnie gładkie w obrębie przewodu pokarmowego, pęcherza i oskrzeli. Alkaloid ten wywiera też wpływ na częstość tętna, przy czym małe dawki zwalniają tętno, duże przyspieszają. Zwolnienie tętna ma być następstwem działania na węzeł zatokowy w sercu lub pobudzającego wpływu na jądra nerwu błędnego, na ogół jednak w dawkach leczniczych działanie ośrodkowe atropiny jest znikome. Przyspieszenie tętna wynika z hamowania przewodnictwa w sercu. Ciśnienie krwi po atropinie nieco wzrasta wskutek przewagi układu adrenergicznego.

Atropina znajduje w weterynarii zastosowanie do łagodzenia objawów silnej parasympatykotonii w zatruciu arekolina, pilokarpina, insektycydami fosforoorganicznymi, grzybami. Jest pomocniczym lekiem rozkurczającym w spastycznych stanach przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, moczowych i oskrzeli (dychawica oskrzelowa); najczęściej bywa podawana razem z papaweryną. Ponadto używana jest w chirurgii do blokady wpływu nerwu błędnego (*wagoliza*) w przygotowaniu do narkozy (str. 316) oraz w okulistyce przy zapaleniach tęczówki. Nie należy atropiny podawać łącznie z tanina, która z alkaloidami tworzy nierozpuszczalne połączenia. Toteż taninę stosuje się w zatruciu atropiną. Dawkowanie atropiny w mg/zwierzę s.c.: konie, bydło 15—30, owce 4—8, świnie 2—4, psy 0,3—1, koty 0,2—0,3. Przeciwwskazaniem do stosowania atropiny są schorzenia układu krążenia i jaskra.



Pokrewnym atropinie alkaloidem zawartym w roślinach psiankowatych jest skopolamina (*Hyoscine hydrobromide*). Działa ona silniej ośrodkowo od atropiny, wywołując u zwierząt pobudzenie w ośrodkach mózgowych. Różni się od atropiny obecnością mostka tlenowego w pierścieniu aminoalkoholu, który w strukturze obydwu alkaloidów tropinowych (atropinie i skopolaminie) jest estrowo związany z kwasem tropowym. Wspomniany aminoalkohol w cząsteczce atropiny (bez mostka tlenowego) nosi nazwę tropiny, natomiast w cząsteczce skopolaminy (z mostkiem tlenowym) nazywany jest skopiną.

Drogą syntezy przez zastąpienie kwasu tropowego w cząsteczce atropiny kwasem migdałowym otrzymano homatropinę i metylohomatropinę. Zmiana trzeciorzędowego azotu na czwartorzędowy w tych alkaloidach (metyloatropina) powoduje utratę ośrodkowego działania. W podobny sposób powstało szereg związków o działaniu atropinopodobnym, np. metantelina, propantelina, oksyfenonium (Spasmophen, str. 249), adyfenina (Vegantin, str. 249). Różnią się one pomiędzy sobą oczywiście również innymi szczegółami budowy chemicznej, które nadają im oprócz cech atropinowych właściwości ganglioplegiczne (porażenie zwojów nerwowych) lub papawerynowe, tzn. zdolność rozkurczania mięśni gładkich (str. 248).

Skopolamina działa na zwierzęta bardzo różnie. Małe dawki wywołują u psa stan depresji, większe działają pobudzająco. Objawami tego ośrodkowego działania jest niepokój, niezborność ruchów, niekiedy wymioty. Konie ulegają silnemu podnieceniu. Skopolaminy nie stosuje się w leczeniu zwierząt. U ludzi działa narkotycznie, wywołuje euforyczny półsen, utratę pamięci, omamy.

W zatruciu tymi lekami lub roślinami zawierającymi alkaloidy tropinowe występuje silne pobudzenie ruchowe. Ponieważ do tego pobudzenia dochodzi wskutek porażenia ośrodków hamowania, nie należy podawać jako *antidotum* leków o działaniu depresyjnym, gdyż wzmogłyby one wpływ trucizny. Stosuje się natomiast takie środki pobudzające, jak kofeina (str. 334) w większych dawkach lub amfetamina, które są zdolne pobudzić porażone atropiną ośrodki hamowania w korze mózgowej. Leki parasympatykotoniczne, z wyjątkiem fizostygminy działającej obwodowo i ośrodkowo, nie są skuteczne jako *antidotum* w zatruciu alkaloidami tropinowymi.

4. Środki działające na zwoje nerwowe

Niektóre leki i trucizny wykazują szczególne powinowactwo do acetylocholinowego N_1 -receptora w zwojach współczulnych i przywspółczulnych, umiejscowionego na błonie zasynaptycznej synaps zwojowych, tj. na błonie zwojowych komórek nerwowych. Przeważnie związki te w małych

dawkach działają na zwoje pobudzająco, w dużych zaś wywołują ich porażenie — stan określany jako *ganglioplegia*. W jednym i drugim przypadku jest to działanie konkurencyjne w stosunku do acetylocholin, która w zwojach nerwowych pełni rolę neuromediatora.

a. Środki pobudzające zwoje (*gangliostimulantia*)

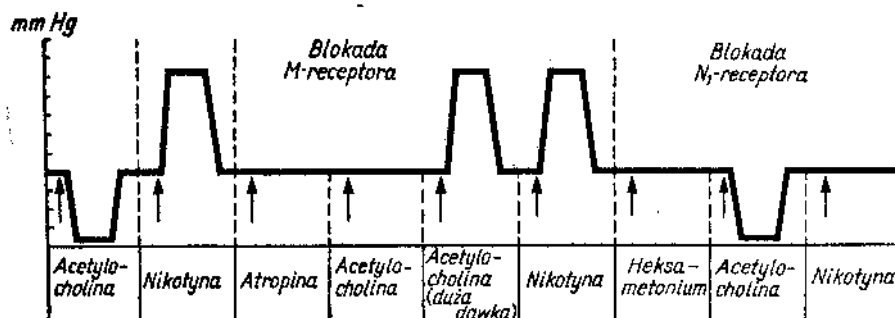
Alkaloidy takie, jak: lobelina, cytyzyna, konina, sparteina, nikotyna działają na zwoje autonomiczne acetylocholonomimetyczne, tzn. pobudzają komórki zwojowe (również adrenergiczne) i wtedy wzrasta ciśnienie krwi. Pobudzający wpływ tych alkaloidów szybko przechodzi w porażający, co z kolei wywołuje obniżenie ciśnienia.

W lecznictwie wykorzystuje się **lobelinę**, która jest stosowana jako środek wzmagający oddychanie. Dość silnie pobudza ona komórki w kłębku szyjnym (*glomus caroticum*), co z kolei na drodze nerwowej wywołuje stan pobudzenia w ośrodku oddychania. Pozostałe alkaloidy są silnymi truciznami nerwowymi i mają znaczenie toksykologiczne. Nikotyna łączy się z receptorem zwojowym (N_1) i receptorem płytki motorycznej (N_2), do których wykazuje duże powinowactwo. Syntetycznym związkiem wybiórczo pobudzającym zwoje układu autonomicznego jest DMPP — dimetylopiperazyna, która nie ma jednak zastosowania w lecznictwie.

b. Środki porażające zwoje (*ganglioplegica*)

Związki te różnią się między sobą mechanizmem działania. Niektóre wywołują blok polaryzacyjny, inne — podobnie jak duża dawka acetylocholin — wywołują blok depolaryzacyjny błony komórek zwojowych. Tak wpływa w większych dawkach nikotyna i lobelina, różnica zaś pomiędzy tymi alkaloidami a acetylocholimą polega na tym, że naturalny mediator poddaje się działaniu acetylocholinoesterazy i w wyniku tego wkrótce po pojawieniu się zostaje rozłożony, a błona komórkowa ulega repolaryzacji. Z kolei pod wpływem alkaloidów nie rozkładanych przez ten enzym stan depolaryzacji błony trwa długo, co nazywane jest potocznie blokiem depolaryzacyjnym, którego efektem jest porażenie przewodnictwa w zwoju nerwowym. Porażenie zwojów jest równoznaczne z wyłączeniem nerwowej regulacji czynności narządów wewnętrznych, co prowadzi do zwolnienia tempa metabolizmu i obniżenia temperatury ciała oraz do innych zaburzeń, jak atonia przewodu pokarmowego, atonia pęcherza moczowego, zahamowanie czynności wydzielniczej gruczołów ślinowych i potowych, wyłączenie z funkcji odruchowych mechanizmów regulacji krążenia krwi.

Środki wywołujące blok polaryzacyjny, jak: pentolonium, pempidyna, dimekamina, heksametanium, bromek pentametanium, trimetafan (Tri-



Ryc. III.8. Zmiany wpływu acetylocholino na ciśnienie krwi w warunkach farmakologicznej blokady receptorów

methaphan*, Arfonad), mają obecnie ograniczoną wartość kliniczną, natomiast stosowane są do doświadczeń. Spośród tych związków, używanych dawniej w leczeniu nadciśnienia (str. 191), wykorzystywany jest jeszcze trimetafan jako lek z wyboru w stanie ostrego zagrożenia. Lek ten wykazuje ultrakrótki czas działania i podawany jest w kroplówce dożylniej (zwykle podczas zabiegu chirurgicznego) w celu szybkiego obniżenia ciśnienia krwi.

Leki ganglioplegiczne są ponadto pomocne przy ustalaniu objętości krwi utraconej podczas krwotoku. Chodzi o to, że w ciągu kilku godzin po utracie krwi pozornie nie zmienia się liczba erytrocytów we krwi krążącej, a to na skutek skurczu małych naczyń i zgromadzenia krwi krążącej jedynie w naczyniach większych. Leki ganglioplegiczne, wywołując rozkurcz małych naczyń krwionośnych na drodze hamowania wpływu adrenergicznego przez blokadę zwojów, sprawiają, że płyny tkankowe przemieszczają się do krwiobiegu, dzięki czemu można oznaczyć objętość krwi utraconej w czasie krwotoku. Ponadto wskutek przemieszczenia się płynów tkankowych do krwiobiegu następuje uzupełnienie objętości krwi krążącej, co należy uznać za zjawisko korzystne zwłaszcza wtedy, gdy terapia przeciwwstrząsowa, polegająca przede wszystkim na transfuzji krwi lub wlewie płynów krwiozastępczych, nie została zastosowana bezpośrednio po wystąpieniu objawów wstrząsu (str. 364).

5. Środki hamujące syntezę i uwalnianie acetylocholino

Związki o wskazanych w tytule właściwościach nie przedstawiają wartości leczniczej. Syntezę acetylocholino hamuje hemicholinium, będące czwartorzędową zasadą amoniową, oraz trójetylocholino. Uwalnianie zaś acetylocholino z zakończeń cholinergicznycy blokują toksyny jadu kiełbasianego i siarczan magnezu podany dożylnie (str. 262). Związki te

z wyjątkiem $MgSO_4$ używane są wyłącznie w celach doświadczalnych (ryc. IV.2).

Środki działające na N_2 -receptor acetylocholinowy synapsy nerwo-mięśniowej nie należą do farmakologii autonomicznego układu nerwowego. Są one omówione w rozdziale o związkach zwiotczających mięśnie szkieletowe (str. 255).

