

B. ŚRODKI POBUDZAJĄCE OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY (*neurostimulantia*)

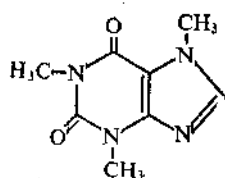
Klinika człowieka dysponuje dość szerokim asortymentem środków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy. Mechanizm ich działania jest bardzo zróżnicowany. Nie wnikając w szczegóły wpływu tych leków na organizm i ich leczniczego zastosowania u ludzi, należy chociaż wspomnieć o ich systematyce i ogólnej charakterystyce poszczególnych grup. Środki te dzieli się na: 1) leki cucące (*analeptica*) — niketamid, pentetrazol, strychnina, lobelina, pretkamid, doksapram, bemegrid i amifenazon; 2) środki pobudzające czynności psychiczne (*psychotonica s. psychoanaleptica*) — amfetamina, metamfetamina, kofeina. Oddzielną grupę stanowią 3) środki przeciwdepresyjne (*antidepressiva s. thymoleptica*) stosowane w psychiatrii — imipramina (Imipramin^o), nialamid (Nialamide*, Nuredal), doksepina (Doxepin*, Sinequan^o).

Psychotoniki skracają reakcję psychiczną, a tym samym usprawniają procesy myślowe, znoszą uczucie zmęczenia i senności. Ponadto zmniejszają lub znoszą uczucie głodu i zmęczenia. W większych dawkach wywołują bezsenność i gonitwę myśli, a czasem błądostan; mogą działać odurzająco (euforycznie) i często są nadużywane podobnie jak morfina i in. narkotyki. Są to głównie fenyloetyloaminy (amfetaminy — str. 199), którym w pierścieniu brak jest grup hydroksylowych; w związku z tym łatwo przenikają przez barierę krew/mózg. Do tej grupy leków można zaliczyć środki psychoergizujące określane jako *cerebroneurotonica*, do których należy meklofenoksat (Meclofenoxate* hydrochloride, Centrophe-noxin^o). Lek ten pobudza ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy przez ułatwienie transportu glukozy przez błony komórkowe i przyspieszenie jej spalania oraz pobudzenie przemiany elektrolitowej. Stosowany jest w neurochirurgii i traumatologii, w zaburzeniach świadomości.

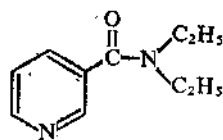
Leki przeciwdepresyjne stosuje się w psychozach depresyjnych u ludzi. Środki te poprawiają nastrój psychiczny, usuwają stan przygnębienia, apatii i lęku.

Spośród związków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy tylko niektóre interesują weterynarię. Są to leki o działaniu cucącym (analeptycznym), które polega głównie na pobudzeniu ośrodków krążenia i oddychania. W dawkach leczniczych skracają one okres refrakcji w neuronach i zmniejszają opory w złączach (synapsach) nerwowych rdzenia i mózgu, a zwłaszcza w ośrodkach naczynioruchowym i oddechowym. Usprawniają w ten sposób przewodnictwo nerwowe w rdzeniu i po przedawkowaniu mogą prowadzić do drgawek toniczno-klonicznych, jak pentetrazol, lub do skurczów tężcowych mięśni szkieletowych, jak strychnina. Celem wzmocnienia i uzupełnienia działania analeptyków na ośrodki mózgowe podaje się je często razem z psychoanaleptykami — kofeiną lub innymi. Wszystkie te leki wywierające pobudzający wpływ na ośrodkowy układ nerwowy różnią się pomiędzy sobą mechanizmem działania.

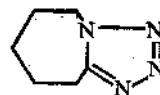
Do najczęściej stosowanych u zwierząt środków cucących należy pentetrazol (Pentetrazol*, *Cardiazolum*, Cortetrazol W) — pentametyleno-1,5-tetrazol — i niketamid (Nikethamide*, *Cardiamidum*^o, Coramin) — dietyloamid kwasu pirydyno- β -karboksylowego (nikotynowego). Obydwa



Kofeina



Niketamid



Pentetrazol

te leki działają podobnie. Pobudzają ośrodkowy układ nerwowy (zwłaszcza śródmózgowie, ruchową część kory, opuszkę rdzenia i co najważniejsze — ośrodki krążenia i oddychania) przez wywieranie nań zarówno wpływu bezpośredniego, jak i pośredniego przez chemioreceptory *glomus caroticum*. Działanie bezpośrednie prawdopodobnie polega na skróceniu okresu refrakcji (niewrażliwości) w neuronach, szczególnie w komórkach ośrodków pobudzenia, następującej po każdorazowym wyładowaniu impulsów. Większe dawki, zwłaszcza pentetrazolu, wpływają na ośrodki rdzenia kręgowego i wywołują drgawki mięśniowe (tzw. drgawki kardiazolowe). Pentetrazol działa dwukrotnie silniej od niketamidu i jest wykorzystywany w neurologii w celach diagnostycznych jako aktywator EEG. Obydwa te związki są stosowane w zapaści i we wstrząsach różnego pochodzenia. Często w takich przypadkach podaje się je łącznie ze środkami zwężającymi naczynia (efedryną, noradrenaliną), jak i z lekami nasercowymi (uabainą), polepszając jednocześnie oddychanie inhalacją tlenu. Zaznaczyć jednak należy, iż niketamid w odróżnieniu od pentetrazolu wykazuje w swym działaniu pewne objawy wpływu depresyjnego, co zmniejsza jego wartość jako środka cucącego.

Pentetrazol podaje się domięśniowo lub podskórnie w dawce 5—10 mg/kg, a niketamid w dawce 20—40 mg/kg.

Kofeina (Coffan^o) zaliczana jest zarówno do analeptyków, jak i do psychotoników. Stosowana jest w postaci dwóch soli — *Coffeinum Natrium salicylicum* i *Coffeinum Natrium benzoicum*. Obydwie te sole sodowe kofeiny są dobrze rozpuszczalne w wodzie, natomiast czysta kofeina jako trimetyloksantyna jest trudno rozpuszczalna. W naturze występuje jako alkaloid, m. in. w ziarnach kawy i liściach herbaty. W herbacie jest jej najwięcej, ale podczas naparzania ulega połączeniu z garbnikami. Takie połączenia są nieczynne. Im dłużej trwa ekstrakcja liści herbaty, tym mniej kofeiny aktywnej pozostaje w naparze. W ziarnach kawy garbniki występują w znikomej ilości. Tym tłumaczy się większy efekt farmakologiczny po wypiciu kawy.

W dawkach leczniczych kofeina słabiej niż pentetrazol i niketamid wzmacnia czynności ośrodków oddychania i krążenia, silniej zaś od tamtych leków pobudza korę mózgową (działanie psychoanaleptyczne). Działa przede wszystkim na strefę sensoryczną oraz na podkorowe ośrodki autonomiczne, zwłaszcza współczulne. Po większych dawkach ulegają pobudzeniu jądra nerwu błędnego, i wówczas następuje zwolnienie czynności serca. W dawkach leczniczych kofeina pobudza pracę serca i oddychanie, przyspiesza przemianę materii i tym samym zwiększa zapotrzebowanie tkanek na tlen. Z tego też powodu w niedotlenieniu mięśnia sercowego deficyt tlenowy w sercu ulega po kofeinie nasileniu. Także niekorzystnie działa kofeina w ostrej niedomodze serca zwiększając niedotlenienie i skłonność do częstoskurczu przez pobudzenie węzła zatokowego.

Na serce osłabione, lecz nie chore, wpływa ona korzystnie. Przywraca sprawność odruchowego aparatu adaptacyjnego serca, podnosi wrażliwość i zwiększa napięcie toniczne mięśnia sercowego. Pod wpływem kofeiny wzrasta pojemność wyrzutowa serca, podnosi się ciśnienie tętnicze, a obniża żyłne. Te zmiany, przy rozszerzającym wpływie na naczynia krwionośne usprawniają ukrwienie narządów i prowadzą do usunięcia zastójny żylny i obrzęków, czemu też sprzyja moczopędne działanie kofeiny.

Ksantyny, do których należy kofeina, działają również bezpośrednio na mięśnie poprzecznie prążkowane. Wykazano ich wpływ na wewnątrzkomórkowy poziom i rozdział wapnia w mięśniu szkieletowym. Kofeina powoduje uwalnianie wapnia zmagazynowanego w siateczce sarkoplazmatycznej. Wzrost stężenia wolnych jonów wapnia w komórce zwiększa wewnątrzkomórkową termodynamiczną aktywność wapnia. Wywiera to wpływ pobudzający na aparat kurczliwy włókna mięśniowego (str. 256). Mięsień żaby zanurzony w 0,05% roztworze kofeiny ulega silnemu przykurcowi. Doświadczenia wykazały, że to działanie kofeiny na mięśnie hamowane jest przez środki miejscowo znieczulające.

Kofeinie i innym metyloksantynom — teofilinie i teobrominie —

przypisuje się zdolność hamowania czynności enzymatycznych fosfodiesterazy, która przekształca cAMP w nieczynny 5'-AMP, a tym samym do aktywacji metabolizmu komórkowego (str. 429). To działanie zbiega się z ośrodkowym wpływem kofeiny, w wyniku którego dochodzi m. in. do pobudzenia ośrodków układu współczulnego i do uwolnienia dużej ilości adrenaliny odpowiedzialnej za pobudzenie cyklicznej adenylowej i wzmożenie biosyntezy cAMP (str. 196). Filizanka czarnej kawy wywołuje stan charakterystyczny dla reakcji alarmowej podczas stresu, której wyrazem jest wzrost poziomu adrenaliny we krwi do 200%. Tak więc kofeina prowadzi dwiema drogami do wzrostu poziomu cAMP w komórce — bezpośrednio przez hamowanie aktywności fosfodiesterazy oraz pośrednio przez pobudzenie układu współczulnego. To oddziaływanie kofeiny na metabolizm oraz jej wpływ psychoanaleptyczny podnosi wydolność fizyczną, a ponadto u człowieka usprawnia pracę umysłową.

Dzięki swemu mechanizmowi działania kofeina wzmacnia reakcje w ustroju zapoczątkowane przez różne czynniki pobudzające powstawanie cAMP, a zatem te wszystkie naturalne procesy pobudzenia i hamowania, których natężenie zależy od tego związku. Kofeina nie zawsze prowadzi do nasilenia lub podtrzymania aktywności fizycznej czy umysłowej. W chwili, gdy np. nadmierne zmęczenie uruchomiło już w mózgu serotoninowy mechanizm odpowiedzialny za sen, wówczas podanie kofeiny (czarnej kawy) może ułatwić zaśnięcie. Można to też tłumaczyć pobudzeniem ośrodków hamowania, gdy próg ich pobudliwości jest niższy od progu pobudliwości ośrodków odpowiedzialnych za stan aktywności psychicznej. Tak właśnie uzasadnia się leczenie zatrucia atropiną za pomocą kofeiny (str. 182). Przeważnie jednak uczula receptory dopaminy na działanie tej aminy odpowiedzialnej za stan pobudzenia w niektórych obszarach mózgu (str. 282). Wrażliwość osobnicza na ośrodkowe działanie kofeiny nie jest jednakowa. U osób bardziej wrażliwych na kofeinę — o niskim progu pobudliwości w ośrodkach pobudzania — nawet po niewielkich już ilościach przetworów zawierających metyloksantyny występuje niepokój psychiczny i ruchowy, bezsenność, drżenie kończyn i nudności. Podobne, lecz tylko bardziej nasilone są objawy zatrucia kofeiną, które leczy się przy użyciu środków nasennych.

Zjawisko potęgowania wpływu niektórych leków i trucizn przez kofeinę, a także procesów patologicznych, wydaje się pozostawać w ścisłym związku z opisanym mechanizmem jej działania.

Kofeinę u zwierząt stosuje się jako środek tonizujący układ nerwowy. W połączeniu z innymi analeptykami jest ona podawana celem pobudzenia czynności serca i oddychania, rzadziej natomiast jako środek moczopędny i odwadniający w obrzękach pochodzenia nerkowego i wątrobowego. Stosowanie kofeiny w zatruciach nie jest wskazane, gdyż większa ona zapotrzebowanie na tlen i może spotęgować działanie tru-

cizny. Toczące się w organizmie procesy zapalne mogą też ulegać zastrzeżeniu po kofeinie.

Dawkowanie s.c. lub i.v.: konie, bydło 1,0—4,0; owce, świnię 0,3—1,5; psy 0,05—0,15; koty 0,01—0,1.

Amfetamina (Amphetamine* sulfate, *Psychedrinum*^o) i jej metylowa pochodna metamfetamina (Methamphetamine* hydrochloride, Pervitin) należą razem z kofeiną do leków działających psychoanaleptycznie. Amfetaminy działają na receptory dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. Antagonizują działanie leków neurodepresyjnych, jak neuroleptyki (str. 281), środki narkotyczne i in. Podawanie ich zalecane jest w *encephalomyelitis* u koni. Amfetaminy, będąc pochodnymi efedryny, wywierają słabe działanie sympatykomimetyczne (str. 199 i tab. III.1). Dawkowanie s.c.: konie, bydło 0,1—0,3; psy, koty 1—2 mg.

Strychnina (*Strychninum nitricum* W) jest alkaloidem. Bywa stosowana w osłabieniach pochodzenia nerwowego (niedowłady ruchowe). Zmniejsza opory w pomiędzyneuronowych synapsach rdzeniowych blokując hamowanie zasynaptyczne, wskutek czego ułatwia przenoszenie się impulsu nerwowego z dróg czuciowych na neurony ruchowe. W ten sposób lek ten usprawnia odruchy rdzeniowe. Działając w analogiczny sposób na wzgórze, ułatwia percepcję wrażeń wzrokowych i słuchowych. Jej uczące działanie jest znikome.

W weterynarii strychnina ma przede wszystkim znaczenie toksykologiczne. Większe jej dawki porażają w synapsach hamowanie międzysegmentalne i międzyantagonistyczne. W związku z tym zaistniałe pobudzenie przedostaje się bez przeszkód do wszystkich neuronów ruchowych rdzenia i mózgu, i dochodzi do tępcowego skurczu mięśni antagonyzujących — w wyniku jednoczesnego przekazu podnieć zarówno do mięśni zginaczy, jak i prostowników. Zatrucie strychniną przypomina objawami tęzec. W obydwu przypadkach występują silne skurcze tępcowe wszystkich mięśni — jednoczesny skurcz zginaczy i prostowników, ale w zatruciu strychniną skurcze mają charakter napadowy. Skurcz taki jest długotrwały i kiedy obejmie mięśnie klatki piersiowej, następuje śmierć z uduszenia. Zmierzenie temperatury ciała zwierzęcia pomaga w diagnozie, gdyż w tęczu występuje gorączka, a w zatruciu strychniną ciepłota ciała jest normalna. Leczenie zatrucia polega na podawaniu leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, jak pentobarbital, oraz środków zwiotczających mięśnie (str. 261).

Lobelina (*Lobelinum hydrochloricum*) jest alkaloidem roślinnym pobudzającym ośrodek oddechowy na drodze odruchu z chemioreceptorów zatoki szyjnej, wzmożenie i przyspieszenie oddychania. Stosuje się ją w upośledzeniu oddychania w zatruciach, w zapaści i zamartwicy noworodków. U zwierząt jej działanie nie zawsze jest pewne.

Barziej skutecznym analeptykiem stosowanym w weterynarii w zamartwicy noworodków i zapaści oddechowej podczas narkozy jest pret-

kamid (Prethcamide, Pneumogen W) — mieszanina równych części krotetamidu (dimetyloamid kwasu N-krotonylo- α -propyloaminomasłowego) i krotetamidu (dimetyloamid kwasu N-krotonylo- α -etyloaminomasłowego). Lek ten stosuje się po udrożnieniu dróg oddechowych, donosowo, na nasadę języka lub podjęzykowo w ilości 0,1—0,2 ml/kg. Cielęta, źrebięta jednorazowo 5 ml; prosięta, jagnięta, psy 6—18 kropli; koty 1—3 krople. Dawkę można powtórzyć po 1—2 min. Inne: pimeklon (Pimeclone* hydrochloride) oraz **doksapram** (Doxapram* hydrochloride, Dopram) — znajdują zastosowanie w zamartwicy noworodków, w zaburzeniach oddychania w przebiegu narkozy oraz w stanach ponarkotycznych. Dawkowanie dożylnie doksapramu: pies i kot 5—10 mg/kg w zaburzeniu oddychania podczas narkozy barbiturowej, a 1 mg/kg podczas narkozy wziewnej, koń 0,5 mg/kg podczas narkozy wodzianowej i pentobarbiturowej, a 0,4 mg/kg podczas inhalacyjnej. Dawkę można powtórzyć po 15—20 min. Dawkowanie pimeklonu podobne.

Terpeny — pikrotoksyna i kamfora. **Pikrotoksyna** jest kompleksowym związkem złożonym z dwóch laktonów terpenowych. W drodze blokady procesów hamowania przedsynaptycznego pomiędzy neuronami wzmacnia pobudzenia w ruchowych ośrodkach tworzących siatkowatego (*formatio reticularis*) w rdzeniu przedłużonym oraz ośrodkach przywspółczulnych podwzgórza; jest parasympatykotonikiem działającym ośrodkowo. Praktycznie była ona do niedawna wykorzystywana jako lek cucący w zatruciach barbituranami (1—3 mg u psów), co budziło zastrzeżenia, gdyż leki cucące wzmagają zapotrzebowanie tkanek na tlen. Z kolei **kamfora** jest terpenem działającym pobudzająco, zwłaszcza na strefę psychomotoryczną mózgu i ośrodek oddechowy. Trudno rozpuszczalna w wodzie, słabo i niezupełnie wchłania się po podskórnym lub domięśniowym wstrzyknięciu i dlatego nie nadaje się do stosowania w przypadkach wymagających szybkiego działania leczniczego. Wpływa szkodliwie na mięsień sercowy i mięśnie gładkie, a ponadto przykry jej zapach przenika do tkanek, co czyni ją nieprzydatną w leczeniu zwierząt rzeźnych. Stosowanie zewnętrzne p. str. 274.

W piołunie (*Artemisia absintum*) zawarty jest tujon — terpen o działaniu pobudzającym. Absynt (nalewka alkoholowo-eterowa z piołunu) był kiedyś nadużywany przez narkomanów.

Środki wywołujące zaburzenia psychiczne oraz środki psychozotwórcze (*psychotomimetica, psychodysleptica*), do których należą: adrenolutyna, meskalina, dietyloamid kwasu lizergowego (LSD-25), haszysz i marihuana — nie są lekami. W ich farmakologicznym działaniu wyróżnić można zarówno elementy wpływu pobudzającego, jak i porażającego, przypominającego działanie neuroleptyczne. Środki psychozotwórcze używane są do celów naukowych, do wywoływania eksperymentalnych psychoz. Meskalina jest alkaloidem występującym w meksykańskim kaktusie *Lepphora Williamsi*, którego wysuszone łodygi lub wyciągi

stanowią odurzającą używkę, zwaną z aztecka peyotlem. Chemicznie meskalina, podobnie jak adrenolutyna, jest pochodną fenyloetyloaminy. Budową przypomina aminy katecholowe. Działanie halucynogenne meskaliny, będące wynikiem intoksykacyjnej psychozy, a polegające na zaburzeniach osobowości i barwnych halucynacjach wzrokowych, można przerwać za pomocą chloropromazyny lub bursztynianu sodowego.

Dietyloamid kwasu lizergowego (LSD, Lizergid) ma budowę zbliżoną do alkaloidów sporyszu. Działa bardzo silnie halucynogenne i już w bardzo małych dawkach wywołuje toksyczną psychozę, nierzadko z objawami stanu paranoidalnego. Halucynacje szybko się zmieniają — iluzje przesładowcze i lęk przeplatają się z manią wielkości. LSD ma właściwości mutagenne i teratogenne. Płody kobiet, które zażywały LSD przed lub po zajściu w ciążę, wykazywały zniekształcenia. Ukryte psychozy można w celach diagnostycznych zaostrzyć podaniem LSD. Chloropromazyna antagonizuje również i to działanie.

Haszysz (arab.) otrzymuje się przez ekstrakcję kwiatów konopi indyjskich (*Extractum Cannabis indicae*). Wyciąg ten zawiera tetrahydrokanabinol i jego izomery o właściwościach halucynogennych. Utlenia się łatwo do nieczynnego kanabinolu.

Marihuana (rosamaria) nazwali Hiszpanie suszone liście i kwiaty konopi meksykańskich i brazylijskich — surowiec, zawierający znacznie mniej substancji czynnych niż haszysz. Narkotyk użyty w jakiegokolwiek postaci, np. przez wypalenie papierosa nasyconego marihuaną lub haszyszem, wywołuje oszołomienie, niefrasobliwy nastrój, a potem halucynacje i omamy słuchowe, także wzrokowe, a w końcu sen. Podniecenie i halucynacje są wynikiem działania porażającego na ośrodki hamowania w mózgu, zwłaszcza w obrębie *formatio reticularis*. Dodatkowymi objawami zatrucia są nudności i wymioty. Społeczna szkodliwość narkomanii jest powszechnie znana.

C. LEKI NOOTROPOWE (*nootropica*)

Niedawno odkrytymi lekami psychotropowymi są leki poprawiające bilans energetyczny komórek nerwowych, a nie mające właściwości pobudzających ani uspokajających, jak również nie wywierające wpływu na układ autonomiczny.

Wprowadzono je do leczenia (na razie w klinice człowieka) pod nazwą leków nootropowych (grec. *noos* — umysł, intelekt). Takim lekiem jest **piracetam** (Piracetam*, Nootropil^o) — amid kwasu 2-okso-1-pirolidynoocetowego, który można uważać za cykliczną pochodną kwasu γ -aminomasłowego (GABA — str. 277). Lek ten usprawnia czynność mózgu przez zwiększenie syntezy ATP i poprawę ukrwienia wskutek rozszerze-

nia naczyń. Wykazano na zwierzętach, że piracetam działając wybiórczo na kresomózgowie wpływa korzystnie na procesy kojarzenia i leczy zaburzenia pamięci powstałe u zwierząt, które zostały poddane działaniu toksycznemu bądź działaniu urazów mechanicznych lub elektrycznych. Lek ten znajduje zastosowanie w hamowaniu zespołów inwolucyjnych (zanikowych) w geriatrici.

