

AŽS

PARASIMPATIKUS

ANATOMIJA AŽS

simpatički dio

strukture glave
i vrata:

oko
krvne žile
žlijezde
slinovnice
itd.

srce

pluća

srž nadbubrežne
žlijezde

prevertebralni
gangliji
(središnji)

jetra

probavni sustav

mokraćni mjehur

spolni organi

krvne žile

žlijezde znojnice
itd.

segmentna
 aferentna vlakna

paravertebralni
simpatički
gangliji
(obostrani)

parasimpatički dio

oko

suzna žlijezda

žlijezde
slinovnice

srce

pluća

gornji dio PS-a

nervi
erigentes

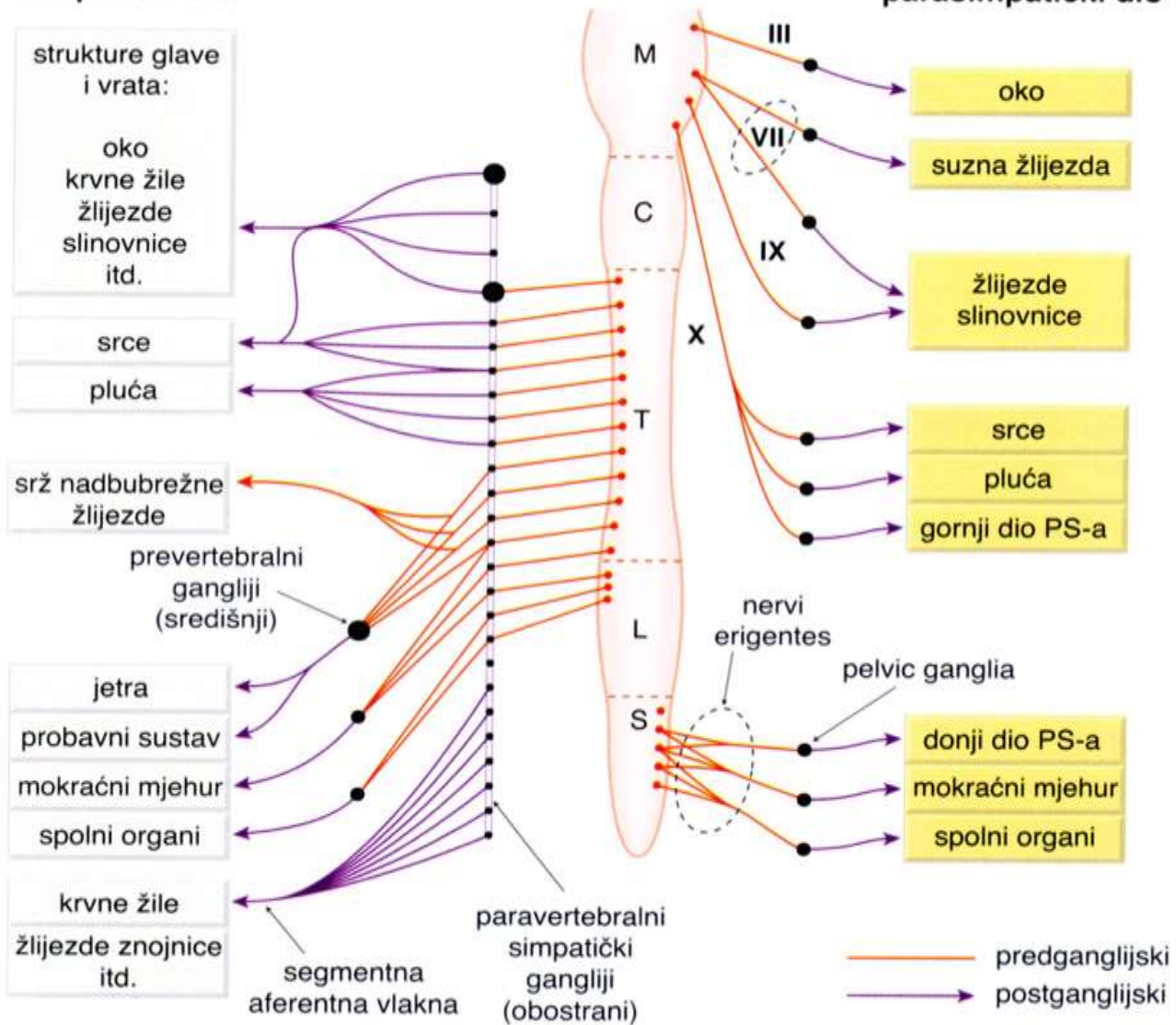
pelvic ganglia

donji dio PS-a

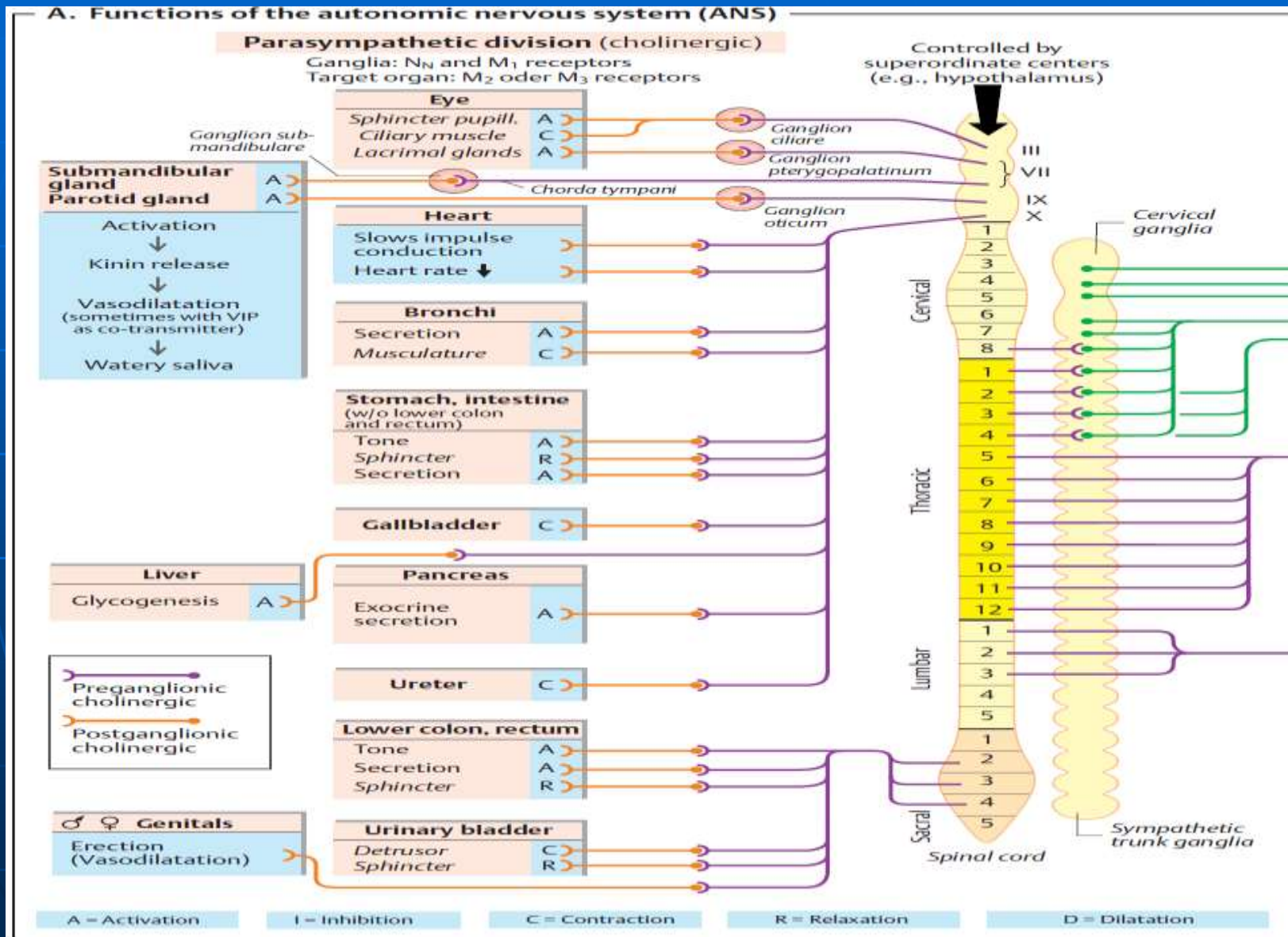
mokraćni mjehur

spolni organi

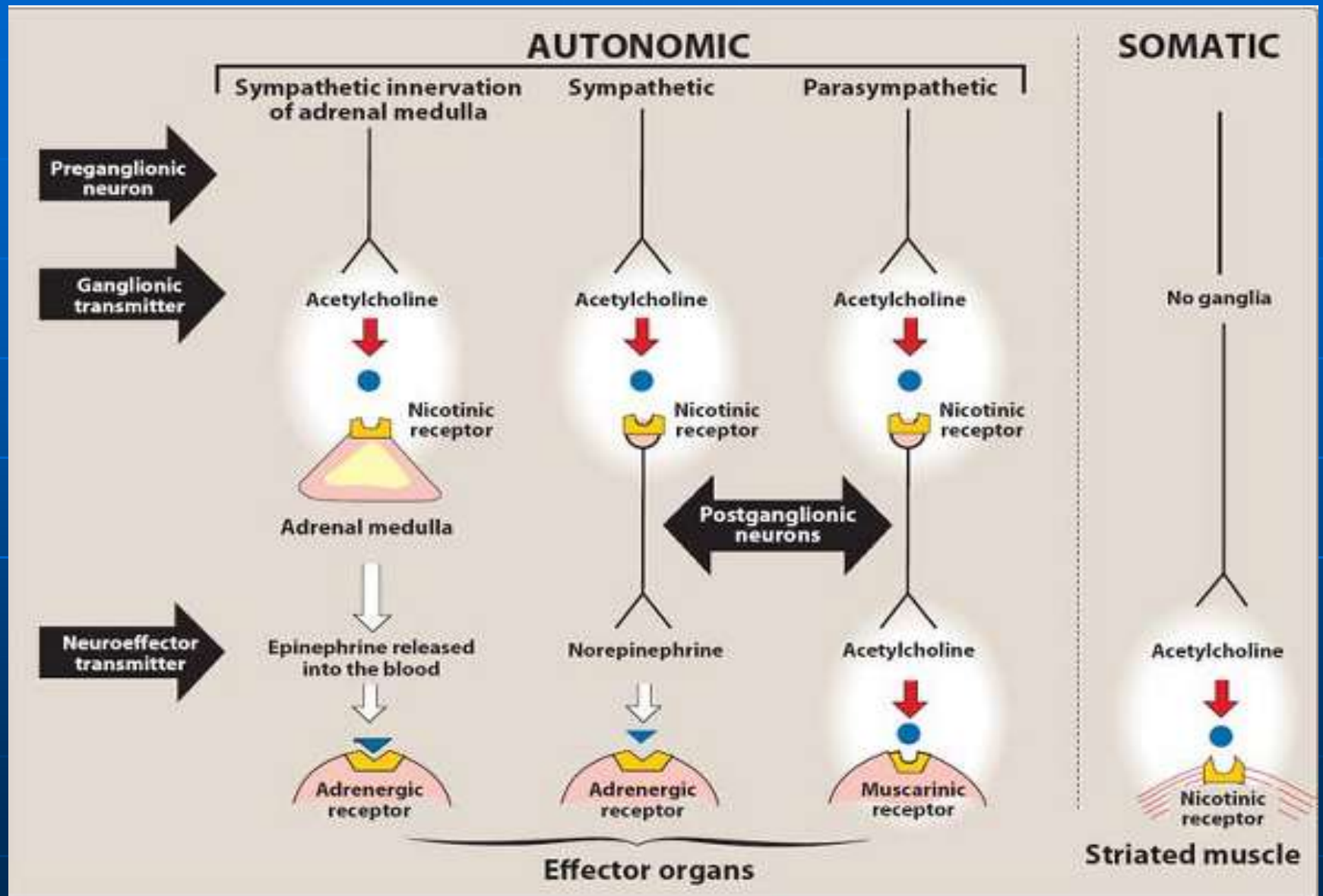
— predganglijski
— postganglijski



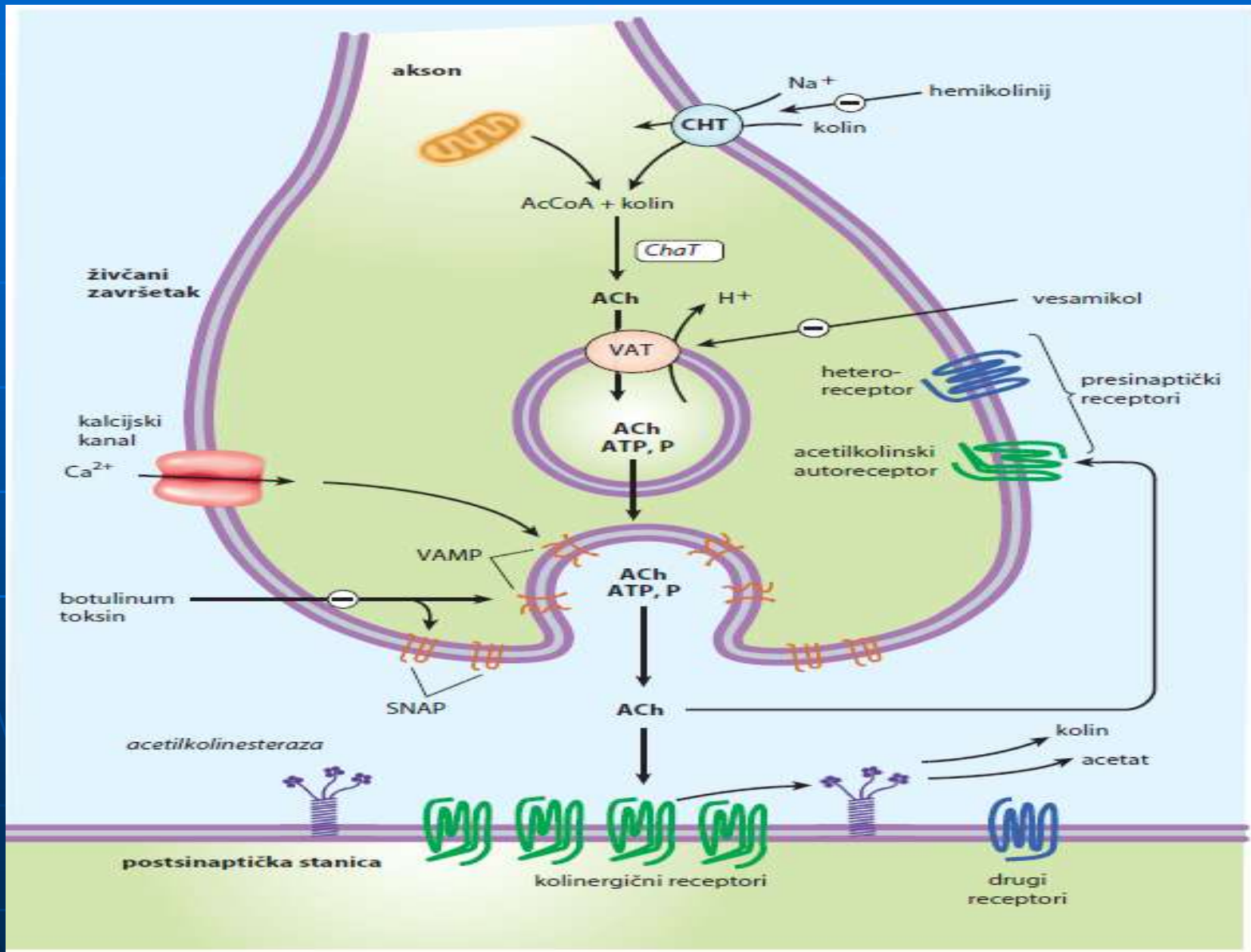
FIZIOLOGIJA PARASIMPATIKUSA



AŽS



KOLINERGIČKA NEUROTRANSMISIJA



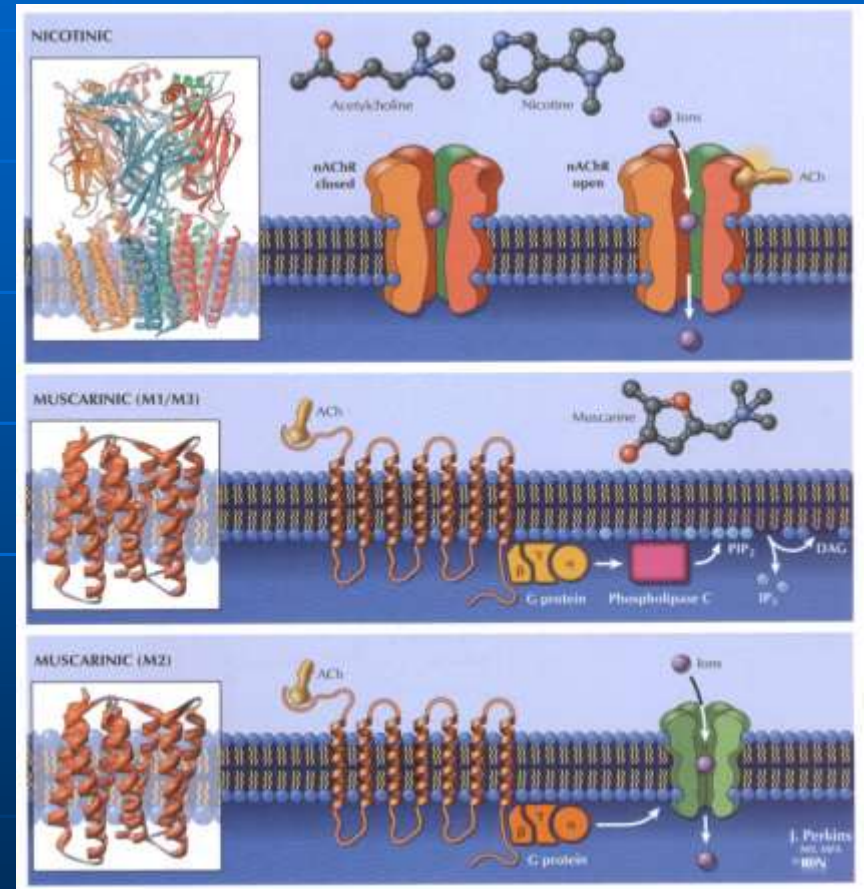
RECEPTORI - PARASIMPATIKUS

■ Nikotinski

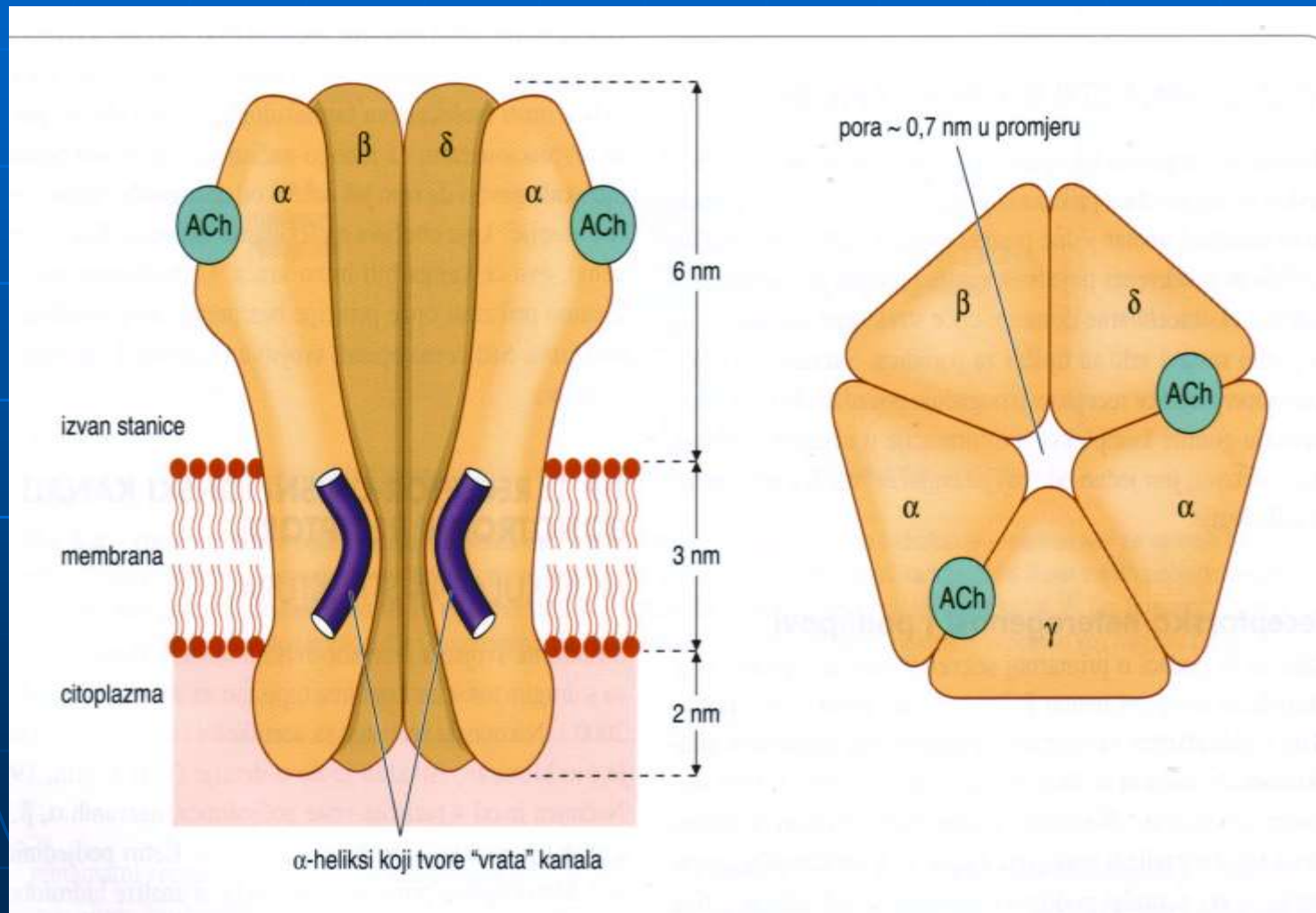
- neuromišićna spojnica
- vegetativni gangliji
- nadbubrežna žlijezda

■ Muskarinski

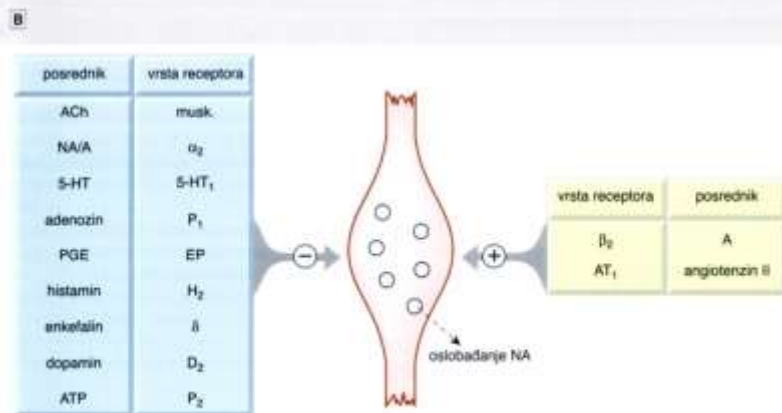
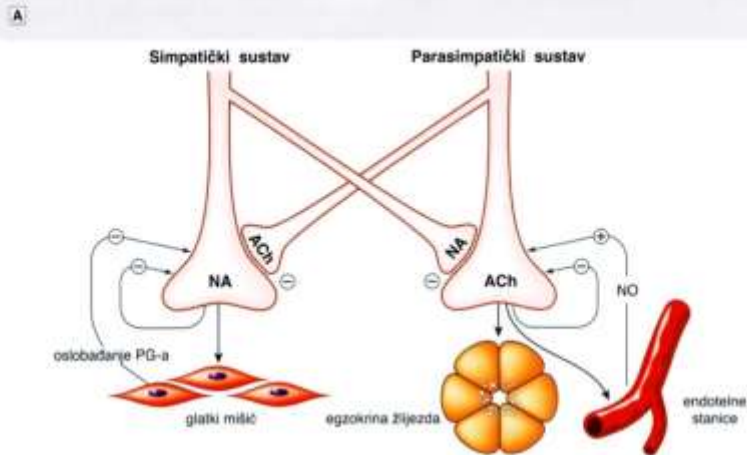
- M1 – SŽS, želučane žlijezde
- M2 – SŽS, PŽS, srce
- M3 – glatki mišići, egzokrine žlijezde
- M4 – SŽS
- M5 – SŽS



NIKOTINSKI RECEPTOR



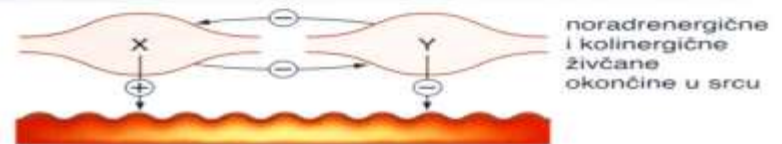
PRESINAPTIČKA REGULACIJA



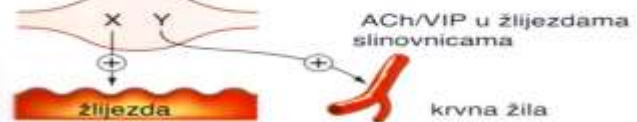
A presinaptička inhibicija

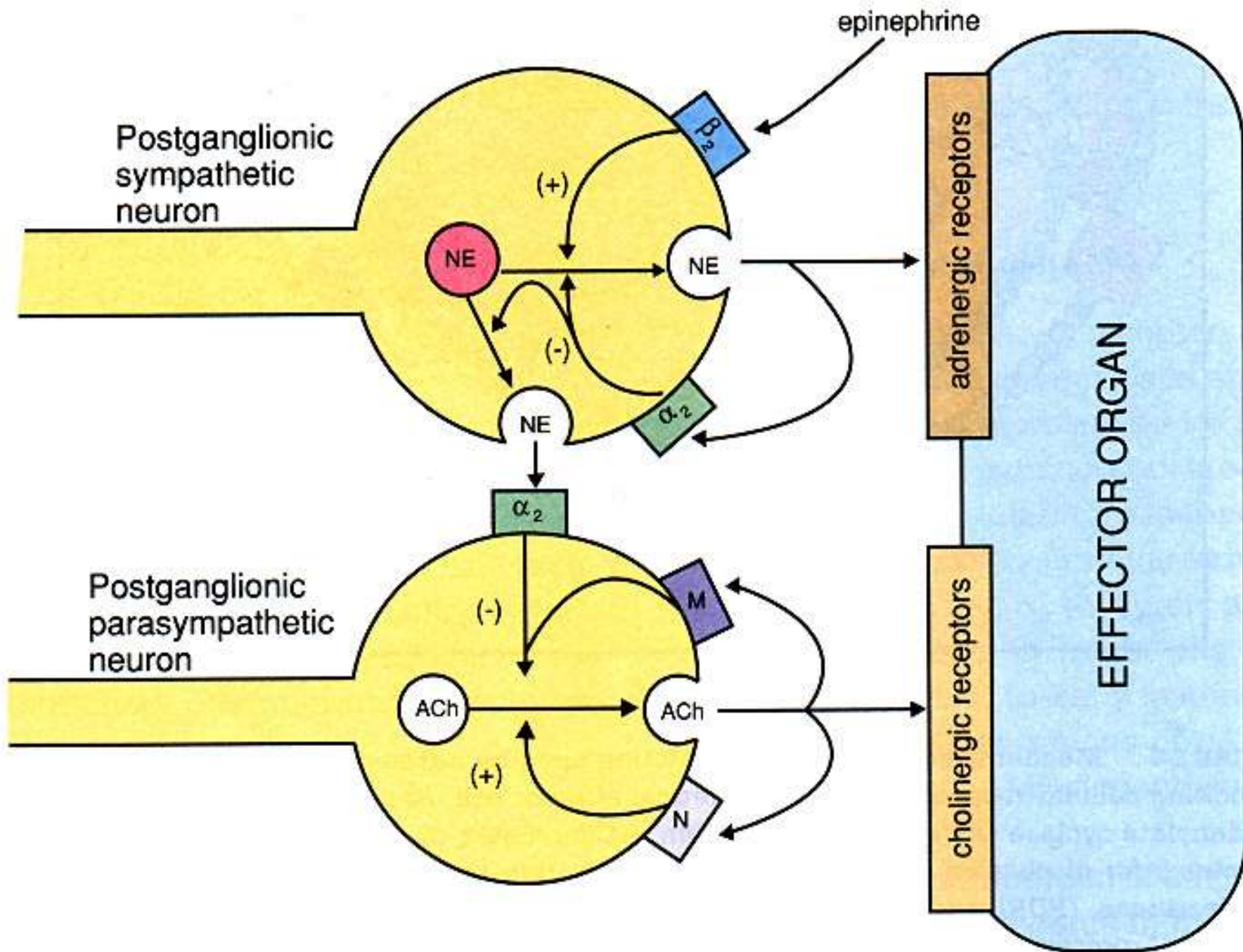


B heterotropna presinaptička inhibicija



C postsinaptički sinergizam

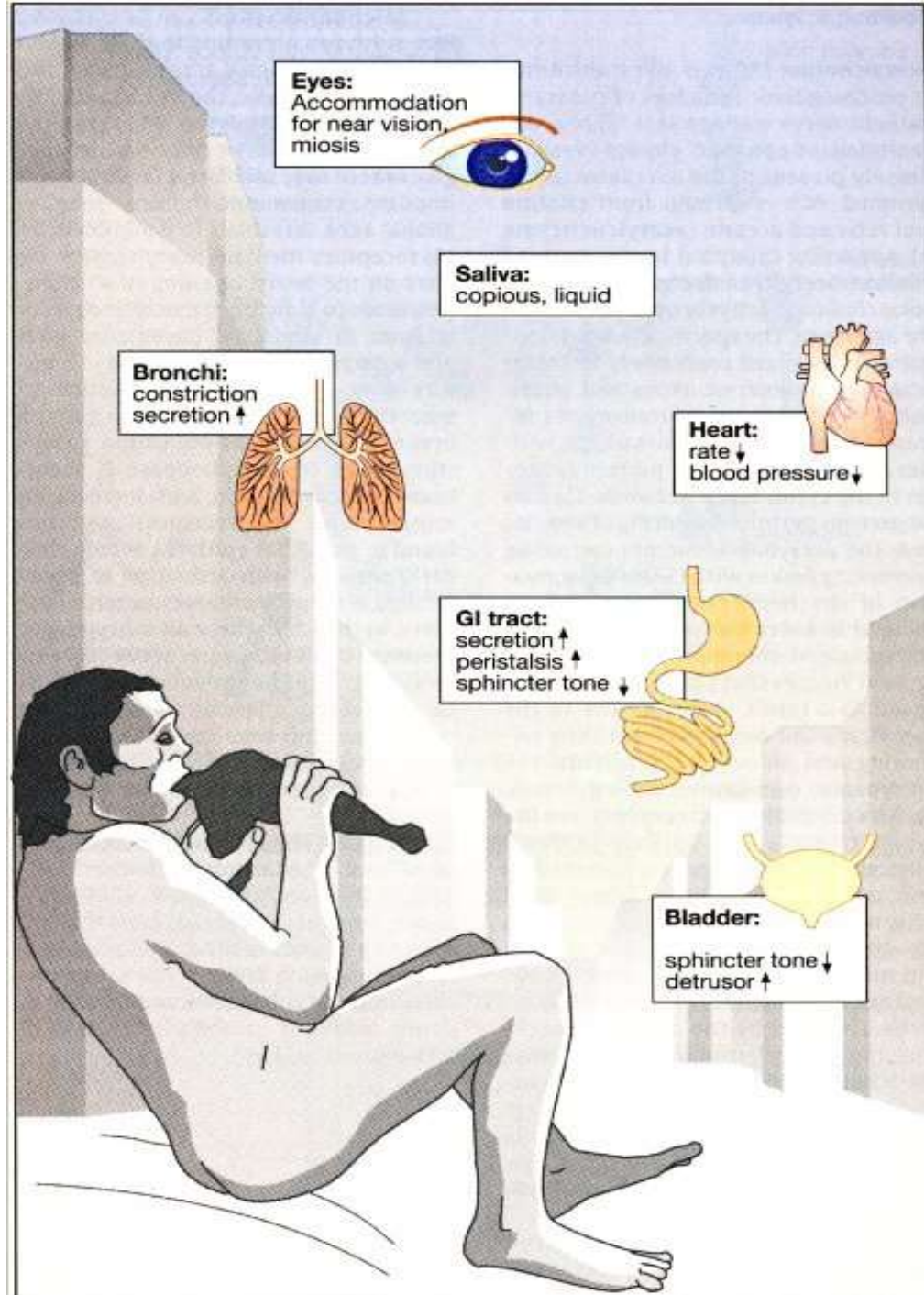




Organ	Učinak
Oko	
mišić sfinkter zjenice	kontrakcija (mioza)
cilijarni mišić	kontrakcija (akomodacija za gledanje na blizinu)
Srce	
sinusatrijski čvor	usporenje frekvencije (negativni kronotropni)
atriji	smanjena snaga kontrakcije (negativni inotropni); skraćen refraktorni period
atrioventrikularni čvor	usporeno provođenje (negativni dromotropni); produljen refraktorni period
ventrikuli	blago smanjena snaga kontrakcije
Krvne žile	
arterije	dilatacija (putem NO); kontrakcija (izravan učinak visokih doza)
vene	dilatacija (putem NO); kontrakcija (izravan učinak visokih doza)
Pluća	
glatki bronhalni mišići	kontrakcija (bronhokonstrikcija)
bronhalne žlijezde	pojačana sekrecija
Probavni trakt	
motilitet	pojačanje
sfinkteri	relaksacija
egzokrine žlijezde	pojačana sekrecija
Mokraćni mjehur	
detruzor	kontrakcija
trigonum i sfinkter	relaksacija
Egzokrine žlijezde	
znojnice, slinovnice, suzna žlijezda i žlijezde nazofarinksa	pojačana sekrecija

NO – dušikov oksid

*Prikazani su samo izravni učinci. Homeostatski mehanizmi koji se aktiviraju posljedično tim učincima mogu biti važni (v. tekst).

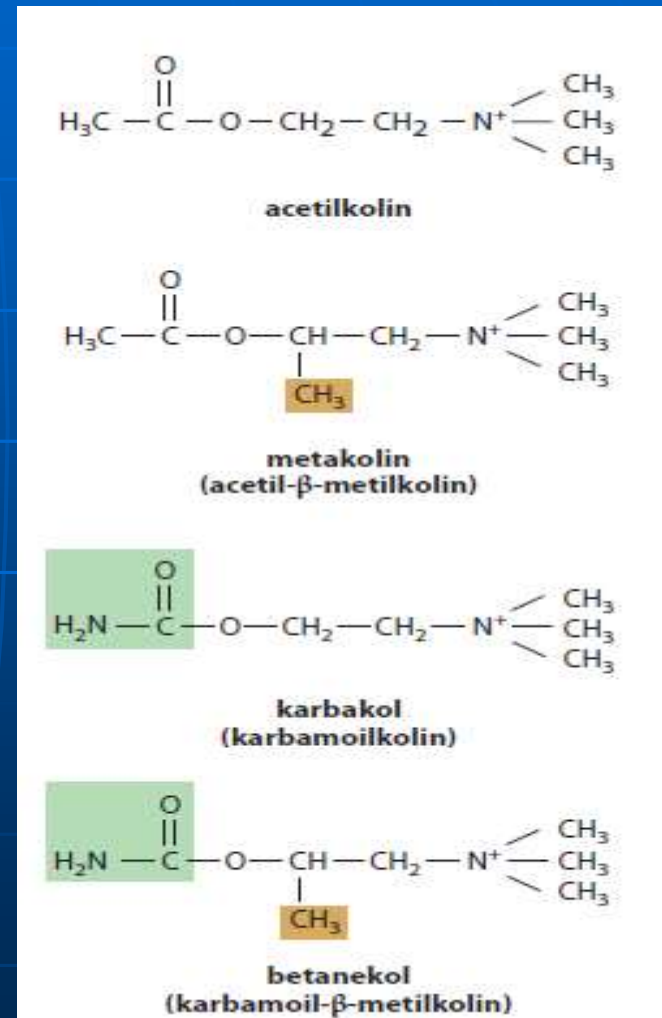


LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA PARASIMPATIKUS

- Kolinomimetici – parasimpatomimetici
 - Neposredeni
 - Posredni
- Antikolinergici - parasimpatolitici

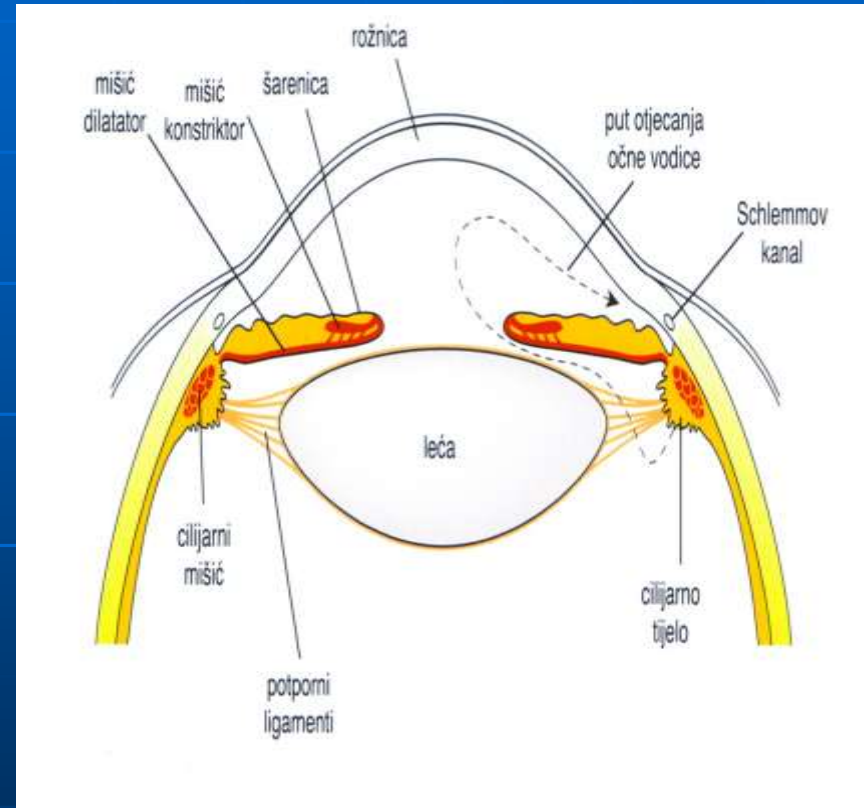
MUSKARINSKI AGONISTI

- NEPOSREDNI KOLINOMIMETICI
- ESTERI KOLINA I PRIRODNI ALKALOIDI
- Esteri kolina
 - Acetilkolin, metakolin, karbakol, betanekol
 - Brza razgradnja
- Betanekol – postojan na hidrolizu i selektivan za muskarinske receptore (M3)
- Indikacije: pražnjene mjehura, hipotonija GI – paralitički ileus



MUSKARINSKI AGONISTI

- **Prirodni alkaloidi** – muskarin, arekolin, pilokarpin
 - **Pilokarpin** – parcijalni agonist, selektivnost za receptore na egzokrinim žlijezdama, mioza – kapi za oči - **GLAUKOM**



UČINCI MUSKARINSKIH AGONISTA

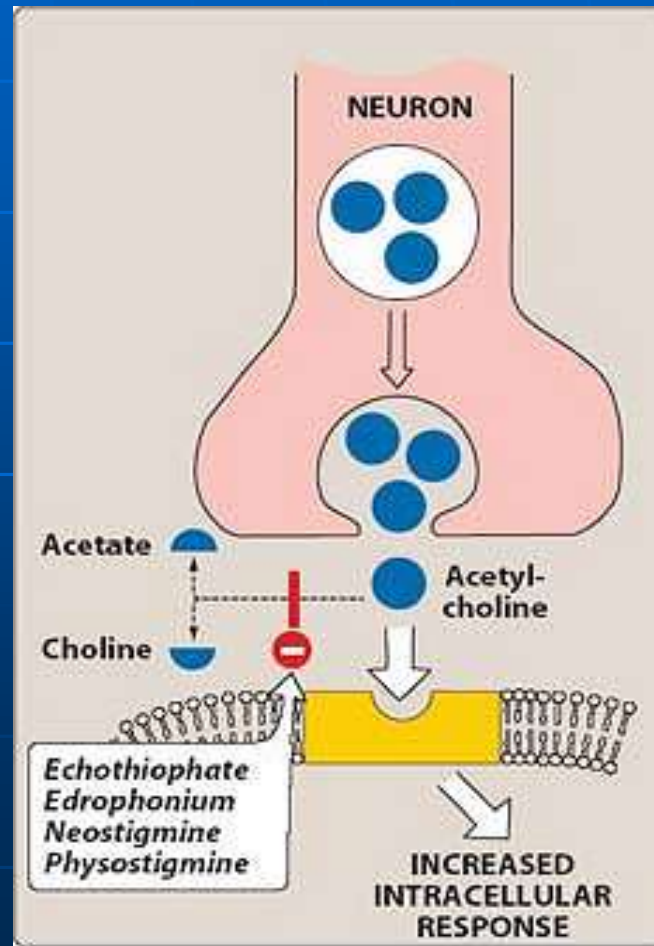
- KVS – usporavaju frekvenciju, smanjuju minutni volumen, vazodilatacija
- GLATKI MIŠIĆI – kontrakcija (osim k.ž), pojačana peristaltika, opušta sfinktere kontrakcija glatkih mišića bronha i mjehura
- Pojačavaju lučenje žlijezda, znojenje, mokrenje
- Smanjuju očni tlak
- Aktivacija SŽS – drhtavica, tremor, hipotermija, povećana aktivnost

Kolinomimetici ili parasimpatomimetici

- Neizravni – inhibitori Ach-esteraze

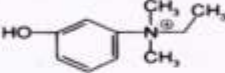
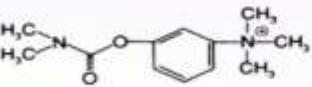
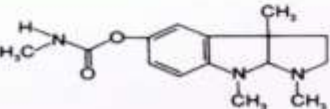
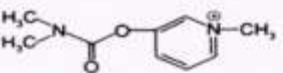
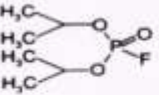

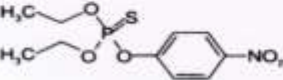
EDROFONIJ (alkohli, amini)
NEOSTIGMIN (karbamati)
FIZOSTIGMIN

ORGANOFOSFATI
bojni otrovi i pesticidi



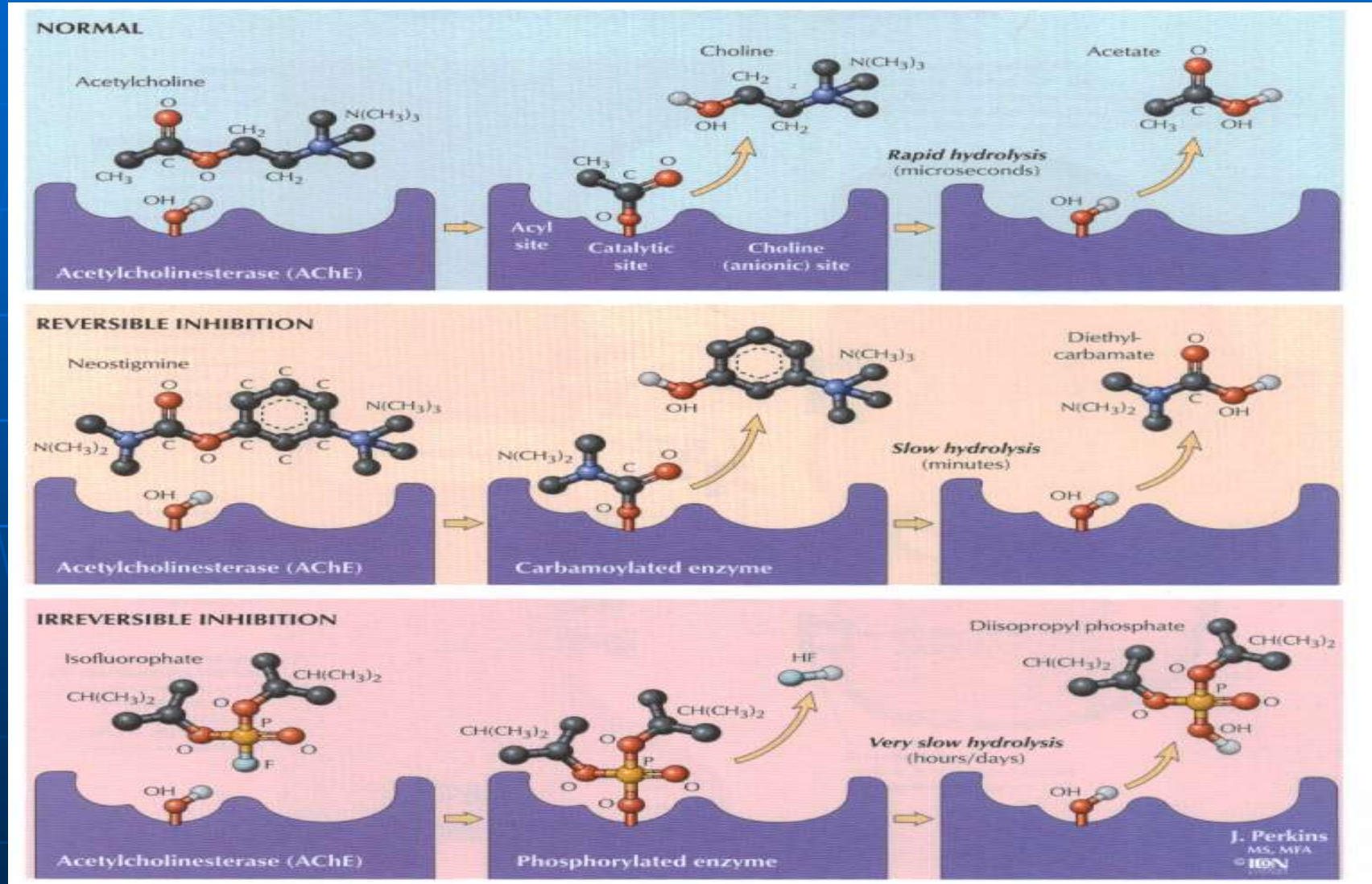
INHIBITORI KOLINESTERAZE

Tablica 10.8. Inhibitori kolinesteraze

Lijek	Struktura	Trajanje djelovanja (dugo/srednje/kratko)	Glavna mjesta djelovanja	Napomene
edrofonij		kratko	ŽMV	uglavnom se upotrebljava za dijagnozu miastenije gravis; prekratko djelovanje za primjenu u terapiji
neostigmin		srednje	ŽMV	daje se i.v. za poništavanje živčano-mišićne blokade; oralna primjena u liječenju miastenije gravis; visceralne nuspojave
fizostigmin		srednje	P	upotrebljava se u obliku kapi za oči u liječenju glaukoma
piridostigmin		srednje	ŽMV	daje se oralno u liječenju miastenije gravis; bolje se apsorbira od neostigmina i trajanje djelovanja mu je dulje
diflos		dugo	P	jako toksičan organofosfat s vrlo produljenim djelovanjem; upotrebljava se u obliku kapi za oči u liječenju glaukoma
ekotiopat		dugo	P	upotrebljava se u obliku kapi za oči u liječenju glaukoma; produljeno djelovanje može prouzročiti sistemske učinke
paration		dugo	—	pretvara se u aktivni metabolit kad se sumpor zamijeni kisikom; upotrebljava se kao insekticid, ali često uzrokuje otrovanje u ljudi

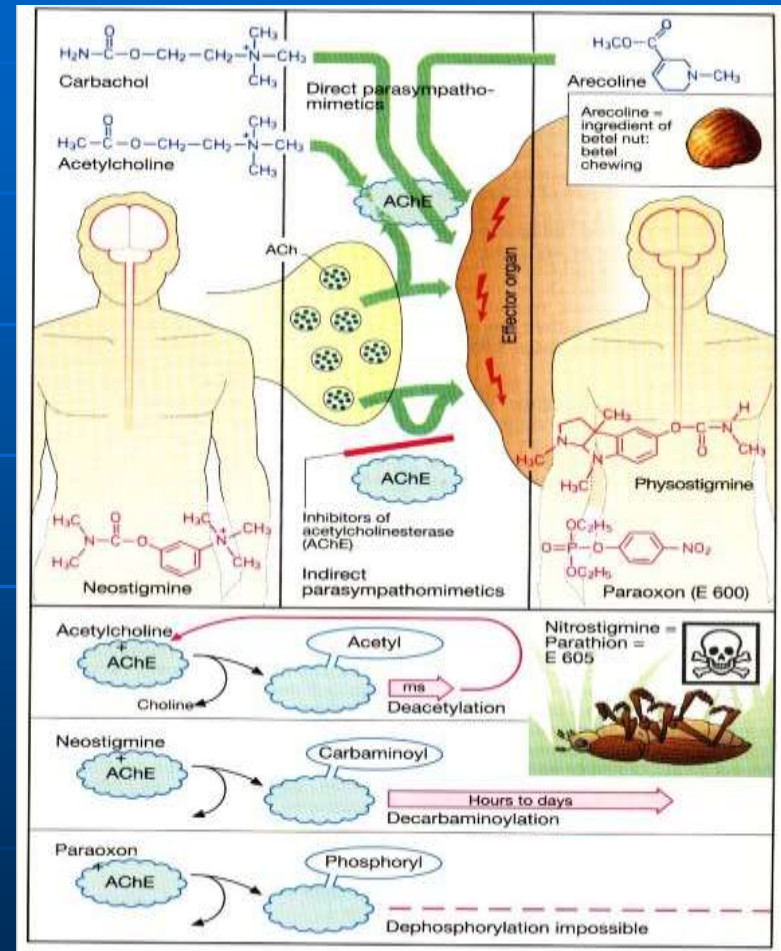
ŽMV, živčano-mišićna veza; P, postganglijska parasimpatička veza; i.v., intravenski.

MEHANIZAM DJELOVANJA



IREVERZIBILNI INHIBITORI KOLINESTERAZE

- INEKTICIDI
- BOJNI OTROVI
- Izrazito liposolubilni
- Antidoti
 - Atropin
 - Oksimi i oksooksimi – reaktivatori acetilkolin esteraze

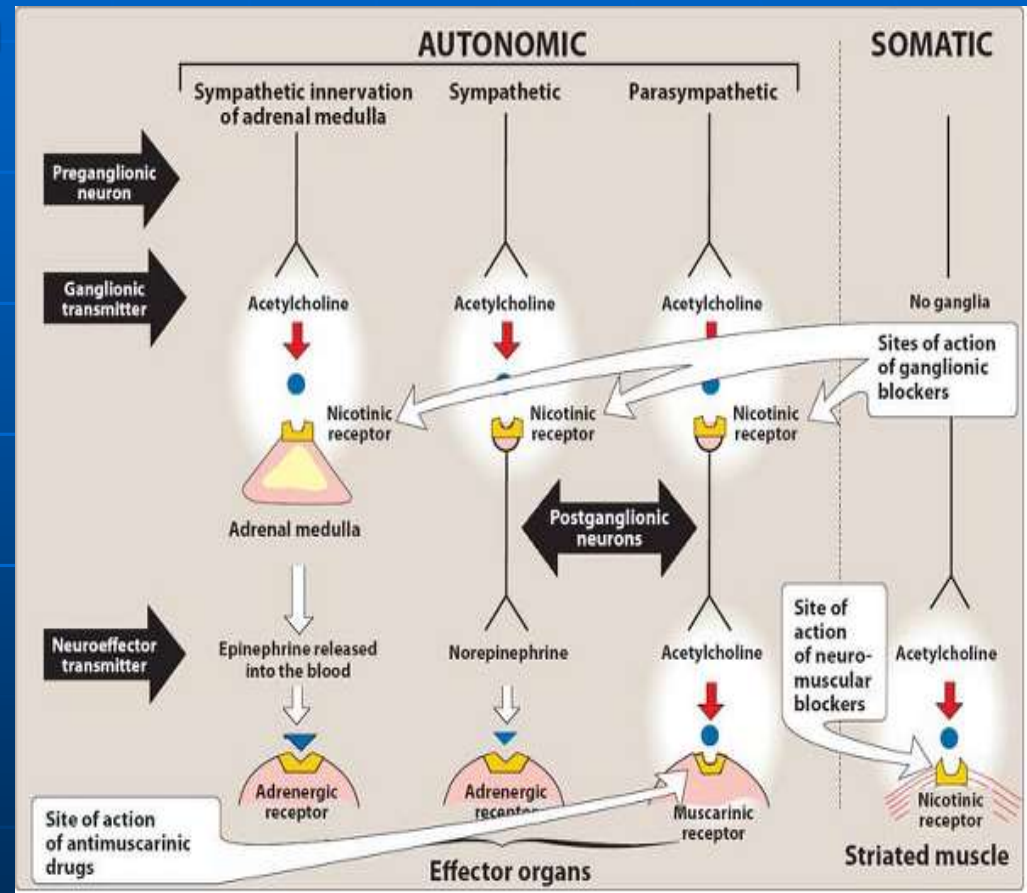


UČINCI INHIBITORA KOLINESTERAZE NA ORGANSKE SUSTAVE

- **Učinci na kolinergičke sinapse** - pojačano izlučivanje egzokrinih žlijezda, pojačana peristaltika, bronhokonstrikcija, bradikardija, hipotenzija, mioza, pad očnog tlaka
- **Učinci na NMS** – trzajna napetost mišića, paraliza zbog depolarizacijske blokade
- **Učinci na SŽS** – ekscitacija, grčevi, konvulzije, depresija SŽS
- **Učinci na PŽS** - demijelinizacija

ANTIKOLINERGICI

- Blokatori muskarinskih receptora
- Blokatori nikotinskih receptora
 - Blokatori vegetativnih ganglija
 - Blokatori NMS
- Ostali – botulinum toksin, Mg, hemikolin



BLOKATORI MUSKARINSKIH RECEPTORA

Homatropine
0.2 mg

Benzatropine
1 - 2 mg

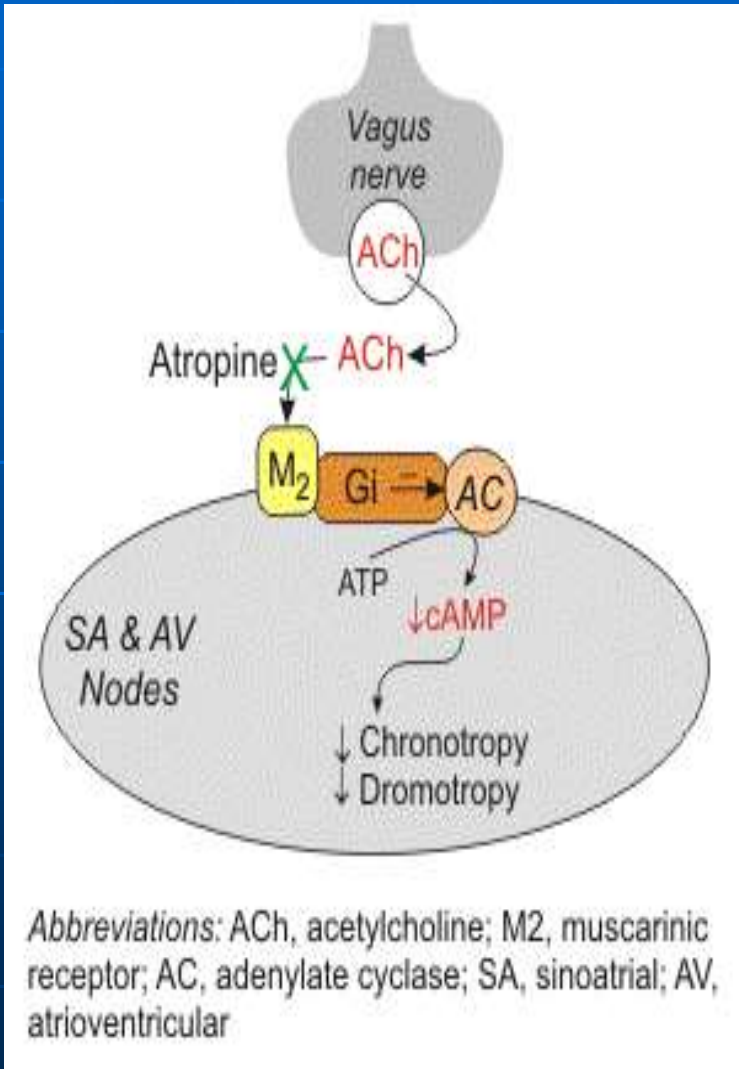
Pirenzepine
50 mg

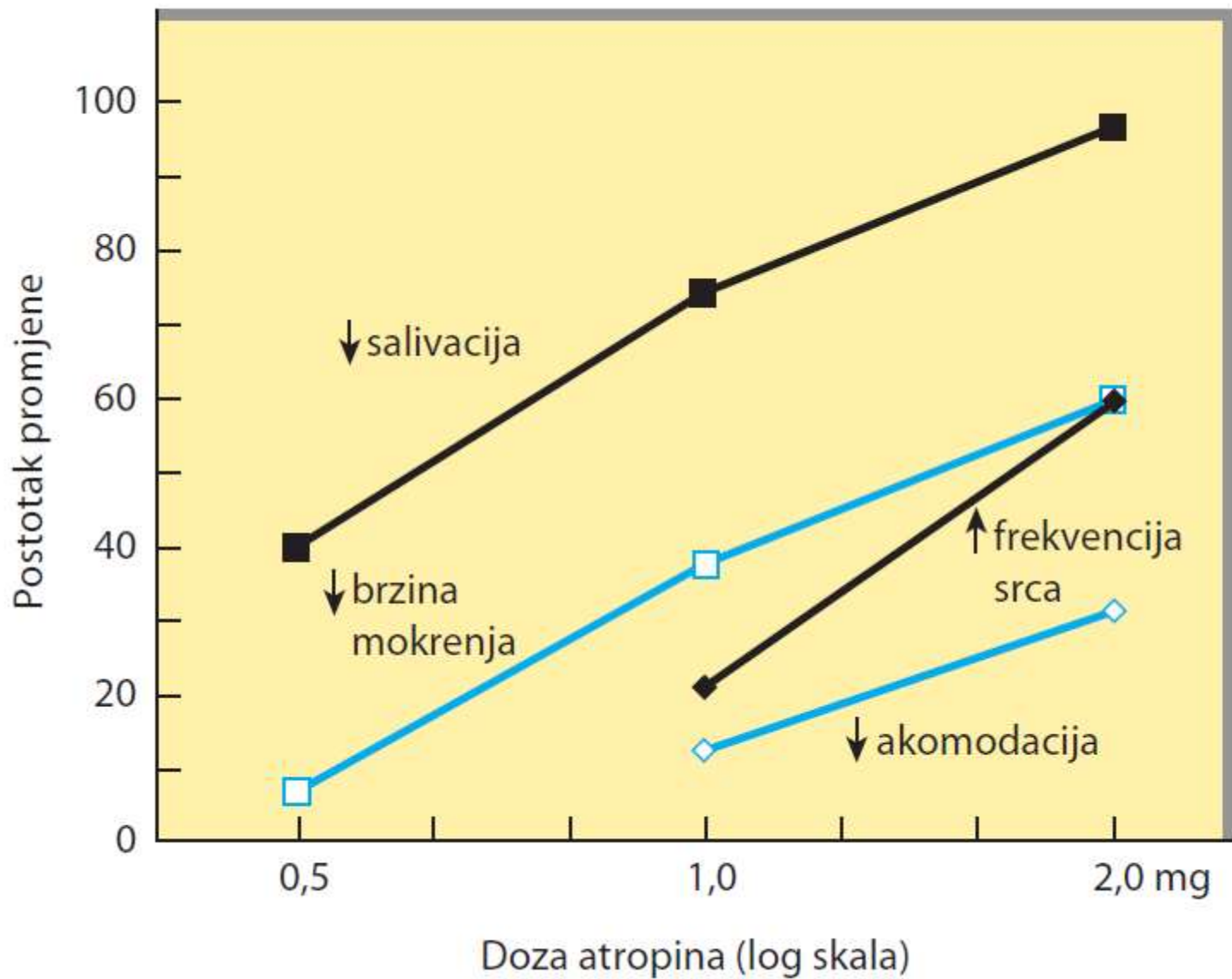
N-Butylscopolamine
10-20 mg

Atropine
(0.2 - 2 mg)

Ipratropium
10 mg

+ ganglioplegic
+ direct muscle relaxant



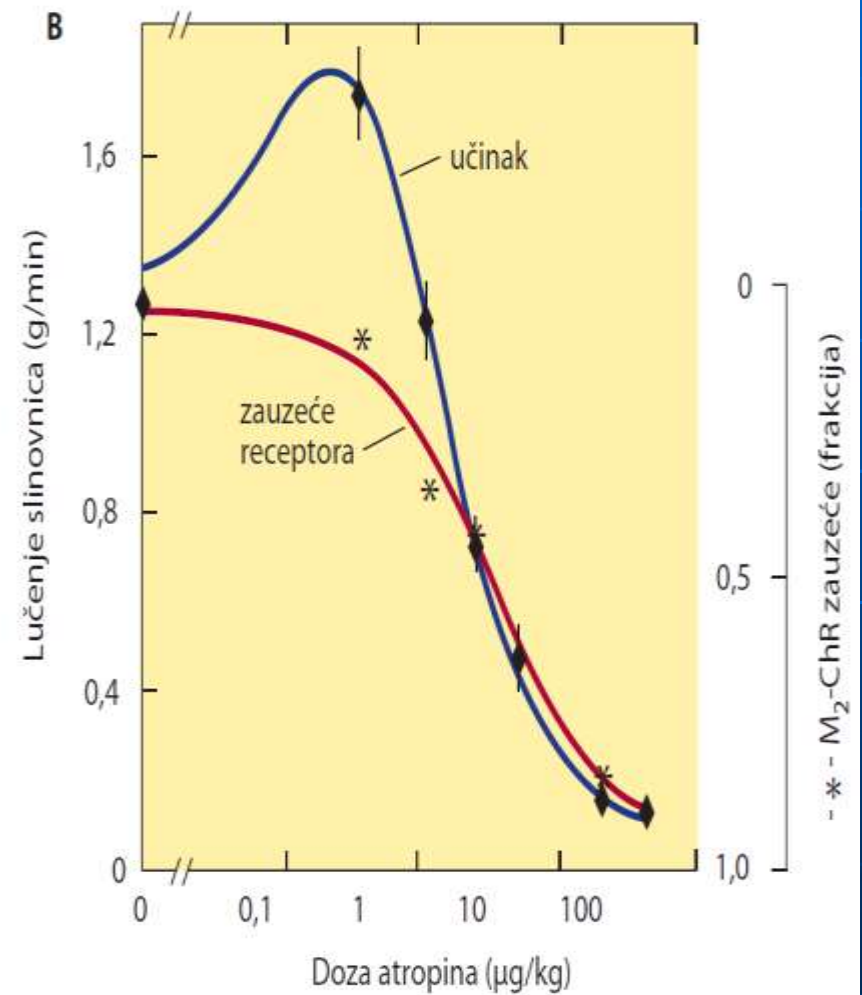
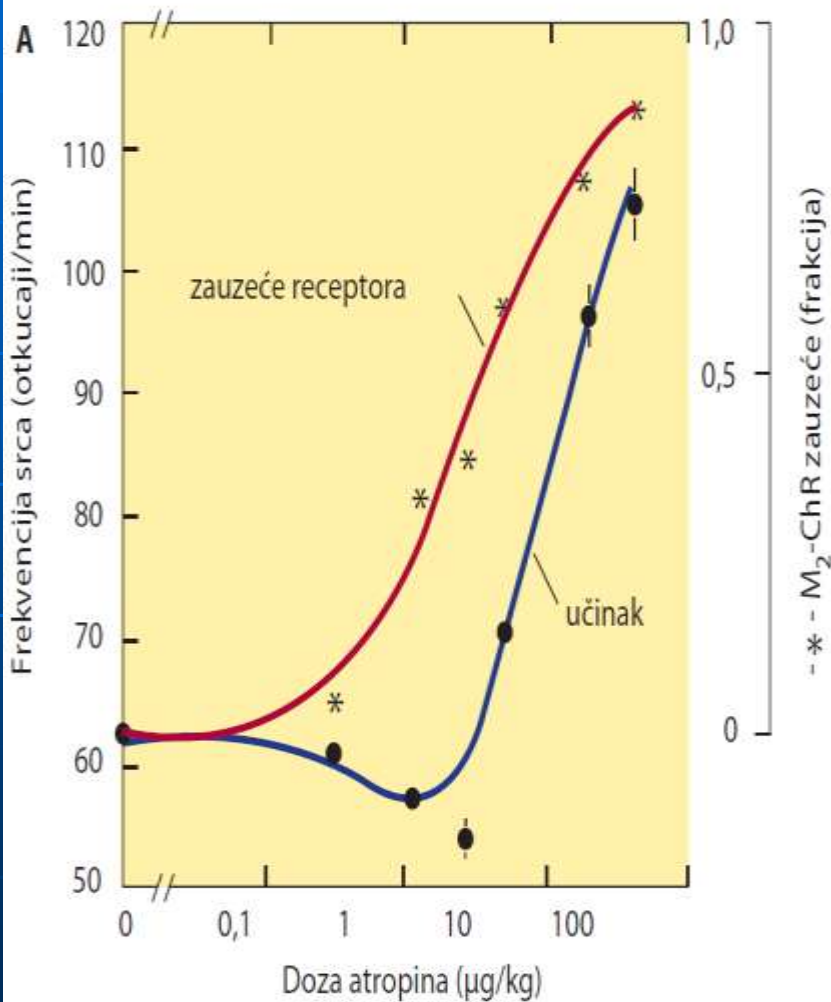


BLOKATORI MUSKARINSKIH RECEPTORA

Tablica 10.5. Muskarinski antagonisti

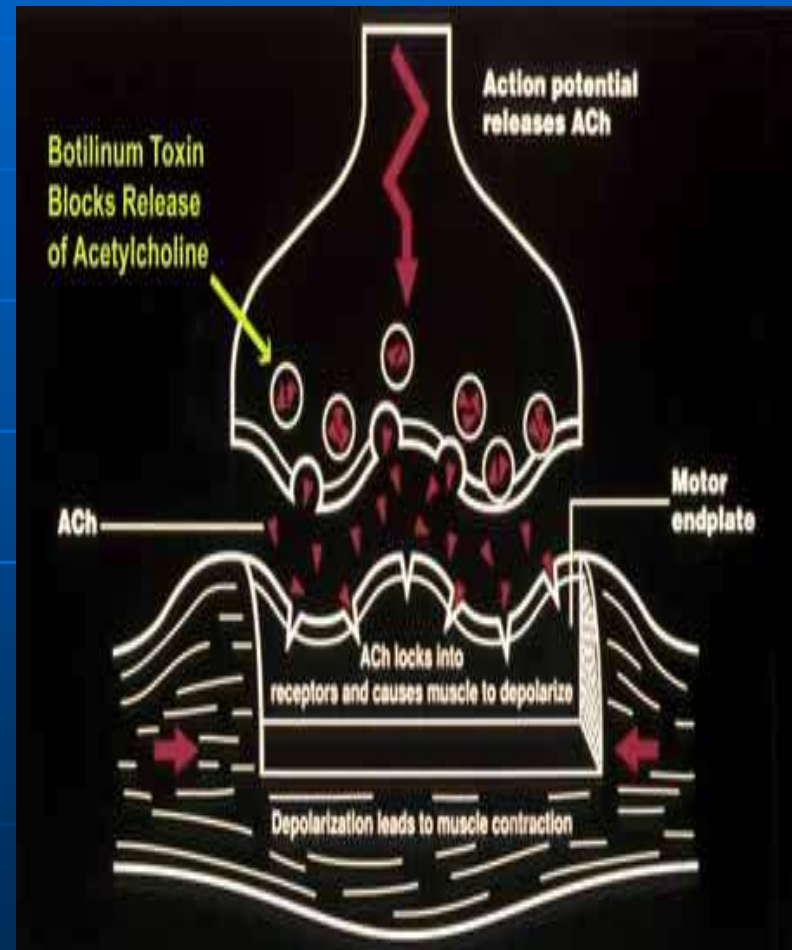
Spoj	Farmakološka svojstva	Klinička primjena	Napomene
atropin	neselektivni antagonist; oralno se dobro apsorbira; podražuje SŽS	<ul style="list-style-type: none"> • dodatak anesteziji (smanjeno izlučivanje, bronhodilatacija) • otrovanje antikolinesteraznim lijekom • bradikardija • hipermotilitet GI (spazmolitik) 	belladonna alkaloid; glavne nuspojave: <ul style="list-style-type: none"> • retencija mokraće • suha usta • zamućen vid dicikloverin (diciklomin) je sličan i rabi se uglavnom kao sredstvo protiv grčeva
hioscin (skopolamin)	sličan atropinu; djeluje depresivno na SŽS	kao atropin <ul style="list-style-type: none"> • bolest kretanja 	belladonna alkaloid; uzrokuje sedaciju; ostale nuspojave kao i atropin
atropin metonitrat	sličan atropinu, ali se slabo apsorbira i ne djeluje na SŽS; znatno djeluje na blokadu ganglija	uglavnom za hipermotilitet GI	kvarterni derivat amonija; među sličnim lijekovima su hioscin butilbromid, propantelin
ipratropij	sličan atropinu metonitratu; ne priječi izlučivanje sluzi i pokretljivost cilija u bronhima	inhalacije za astmu, bronhitis	kvarterni derivat amonija
tropikamid	sličan atropinu; može prouzročiti povišenje očnog tlaka	u oftalmologiji za postizanje midrijaze i cikloplegije (u obliku očnih kapi); kratkotrajno djelovanje	
ciklopentolat	sličan tropikamidu	kao i tropikamid (dugotrajno djelovanje)	
pirenzepin	selektivan za M ₁ -receptore; priječi želučano izlučivanje djelovanjem na ganglijske stanice; mali učinak na glatke mišiće ili SŽS	čir na želucu i dvanaesniku	manje nuspojava od drugih muskarinskih antagonista; većinom zamijenjen drugim lijekovima protiv čira (pogl. 24)

ATROPIN



LIJEKOVI KOJI UTJEČU NA VEGETATIVNE GANGLIJE

- Blokatori ganglija – botulinum toksin, TEA, heksametonij, **trimetafan**
- Učinci na dominantni dio AŽS
- Pad arterijskog tlaka i blokada kardiovaskularnih refleksa, inhibicija lučenja žlijezda, GI paraliza, otežano mokrenje
- Primjena u anesteziologiji i liječenju hipertenzije

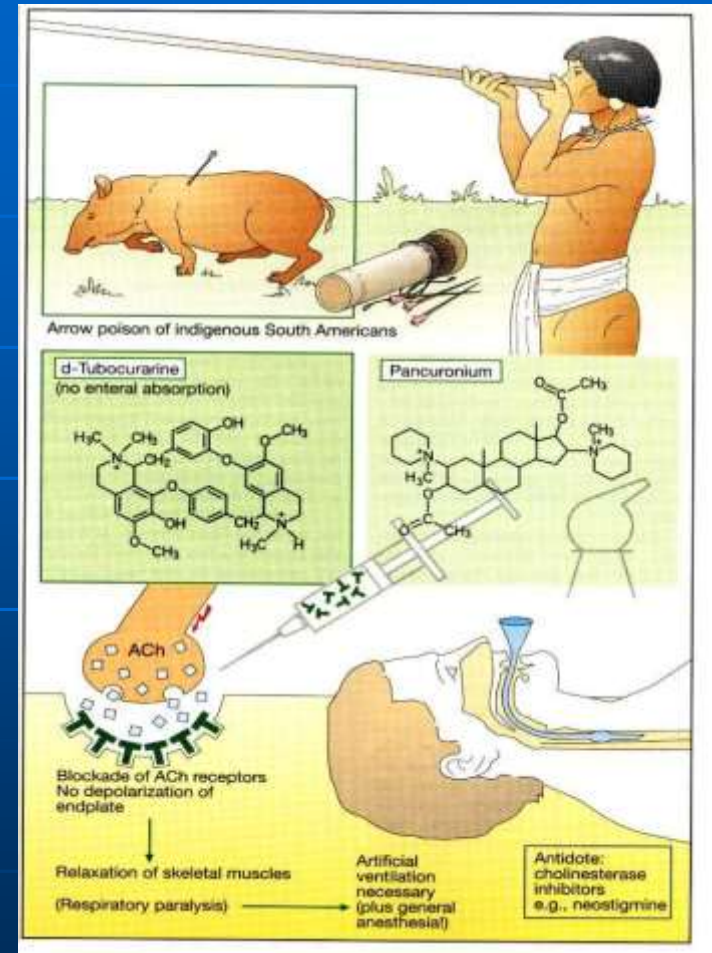


BLOKATORI NEUROMIŠIČNE SPOJNICE

- Hemikolin, trietilkolín
- Postsinaptičkí blokátóri NMS –
 - nedepolarizirajući blokátóri NMS (blokátóri N₂ receptora)
 - depolarizirajući blokátóri NMS

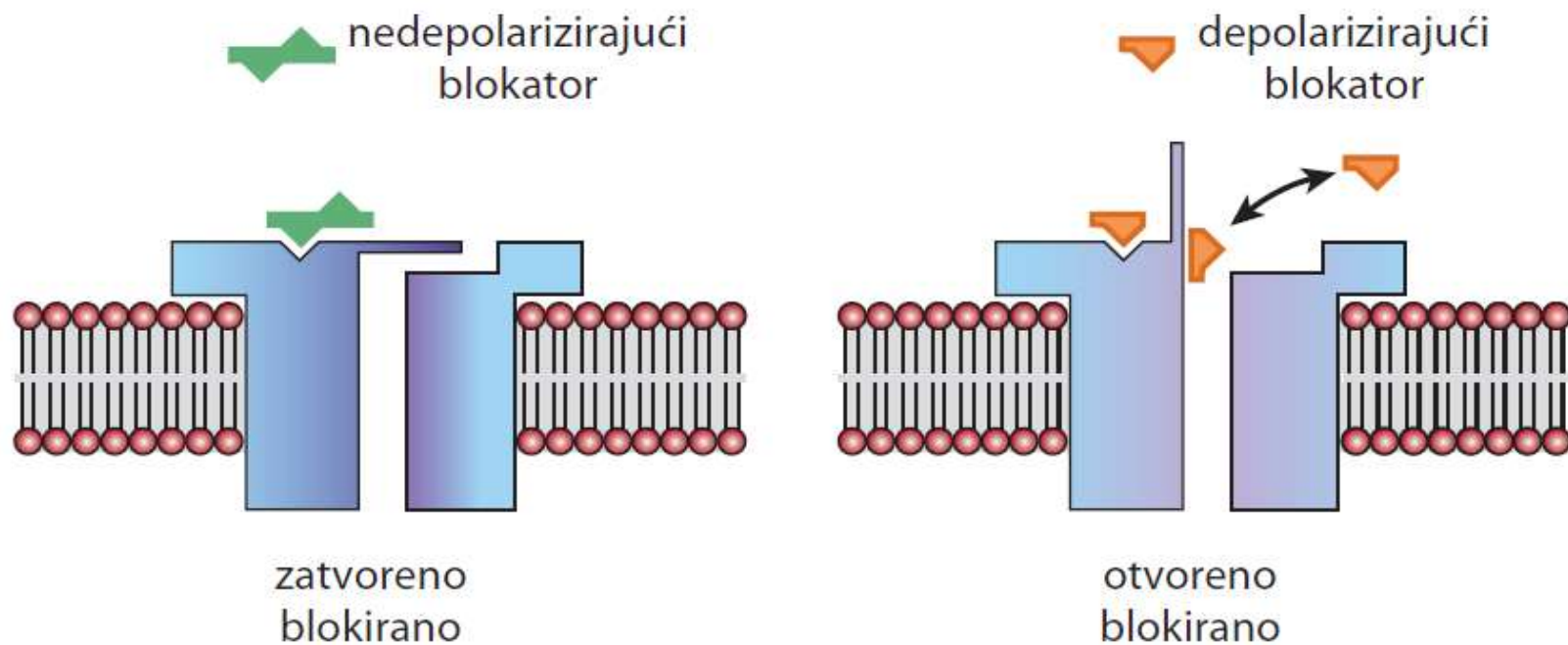
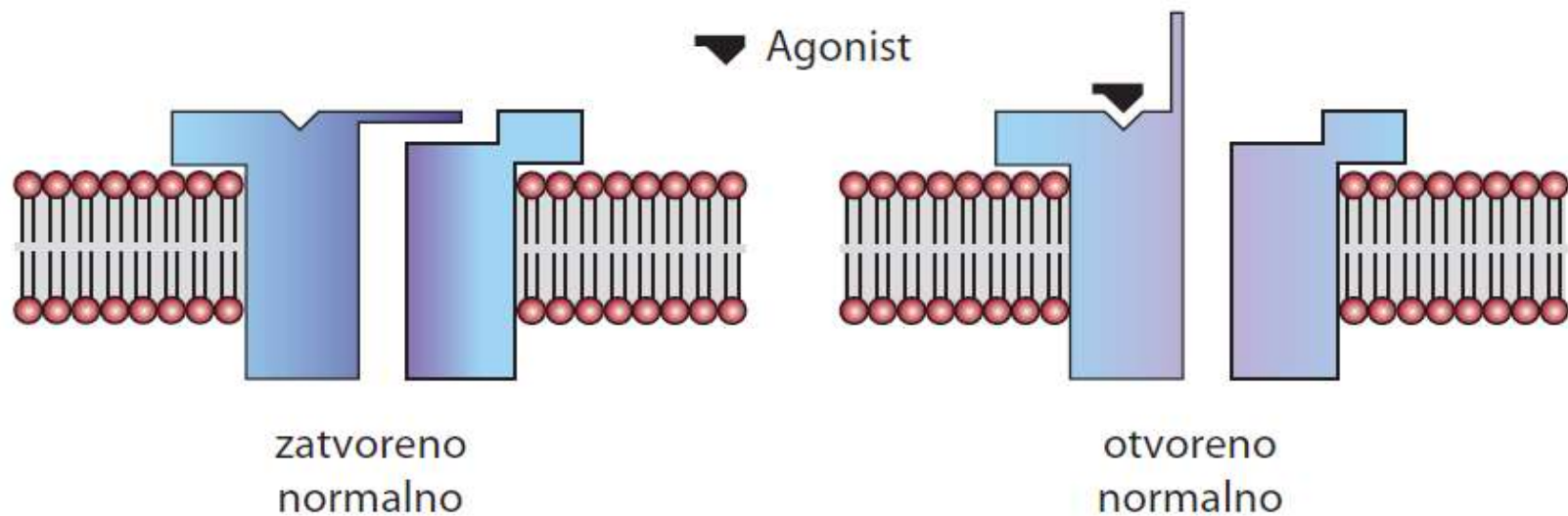
NEDEPOLARIZIRAJUĆI BLOKATORI NMS

- Tubokurarin, pankuronij, vekuronij, atrakurij, mivakurij
- Kompetitivni blokatori nikotinskih receptora
- Klinička primjena – miorelaksacija u anesteziologiji
- Ne prodiru u CNS
- Antidot – neostigmin
- Nepoželjni učinci – hipotenzija, oslobađanje histamina, bronhokonstrikcija, tahikardija



DEPOLARIZIRAJUĆI BLOKATORI NMS

- Dekametonij, **suksametonij** (sukcinilkolin)
- Uzrokuju depolarizaciju motoričke spojnice
- IV primjena
- Metabolizira se u plazmi
- Indikacije – operativni zahvati, liječenje grčevitih stanja, elektrošokovi u psihijatriji, ortopediji
- Nepoželjni učinci – bradikardija, hiperkalijemija, aritmije, glaukom, produljena paraliza, zloćudna hipertermija



BLOKATORI NMS

Tablica 10.7. Značajke blokatora živčano-mišićne veze

Lijek	Brzina nastupa	Trajanje djelovanja	Glavne nuspojave	Napomene
tubokurarin	sporo (>5 min)	dugo (1–2 h)	hipotenzija (blokada ganglija + oslobađanje histamina); bronhokonstrikcija (oslobađanje histamina)	biljni alkaloid, danas se rijetko rabi; alkuronij je polusintetski derivat sa sličnim svojstvima, ali s manje nuspojave
galamin	sporo	dugo	tahikardija (muskarinski antagonist)	100%-tna renalna eliminacija; izbjegavati je u bolesnika s lošom bubrežnom funkcijom prva sintetska alternativa tubokurarinu, danas se rijetko rabi
pankuronij	srednje (2–3 min)	dugo	blaga tahikardija; ne uzrokuje hipotenziju	prvi lijek na bazi steroida; bolja svojstva od tubokurarina kad je riječ o nuspojavama; u širokoj uporabi; pipekuronij je sličan
vekuronij	srednje	srednje (30–40 min)	neznatne nuspojave	u širokoj uporabi; katkad uzrokuje produljenu paralizu, vjerojatno zbog aktivnog metabolita; rokuronij je sličan, s bržim nastupom djelovanja
atrakurij	srednje	srednje (<30 min)	prolazna hipotenzija (oslobađanje histamina)	neobičan mehanizam izlučivanja (spontana neenzimska kemijska razgradnja u plazmi); razgradnju usporava acidoza; u širokoj uporabi doksakurij je kemijski sličan, ali stabilan u plazmi zbog čega je njegovo djelovanje dugo cisatrakurij je čisti izomerični sastojak atrakurija, sličan, ali s manjim oslobađanjem histamina
mivakurij	brzo (~2 min)	kratko (~15 min)	prolazna hipotenzija (oslobađanje histamina)	novi lijek, kemijski sličan atrakuriju, ali se brzo deaktivira kolinesterazom iz plazme; stoga djeluje dulje u bolesnika s bolešću jetre ili genetskim nedostatkom kolinesteraze (vidi str. 153.)
suksametonij	brzo	kratko (~10 min)	bradikardija (učinak muskarinskog agonista); srčane aritmije (povišena koncentracija K ⁺ u plazmi – izbjegavati u bolesnika s opeklinama ili jakom traumom); povišeni očni tlak (učinak nikotinskog agonista na vanjskim očnim mišićima); postoperativna mišićna bol	depolarizira motoričke pločice (učinak nikotinskog agonista) – jedini lijek te vrste koji se još rabi; paralizira prethodi prolazna fascikulacija mišića; kratkotrajno djelovanje zbog hidrolize pomoću kolinesteraze u plazmi (produljeno u bolesnika s bolešću jetre i genetskim nedostatkom kolinesteraze u plazmi); za kratke postupke (npr. intubacija dušnika, elektrokonvulzivna šok terapija); rokuronij ima sličnu brzinu nastupa djelovanja i oporavka s manje nepoželjnih učinaka

Kemijske strukture potražite u Hardman i sur. (2001.).

SAŽETAK

