MEDICAŢIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV PARASIMPATIC

- **Generalităţi**
- Domeniul colinergic are ca mediator chimic: Acetilcolina (Ach).
- Acetilcolina = amină biogenă sintetizată în organism din coline şi acetilcoenzima A sub acţiunea colinacetil-transferazei.
- Ach, eliberată din terminaţia presinaptică se poate fixa de:

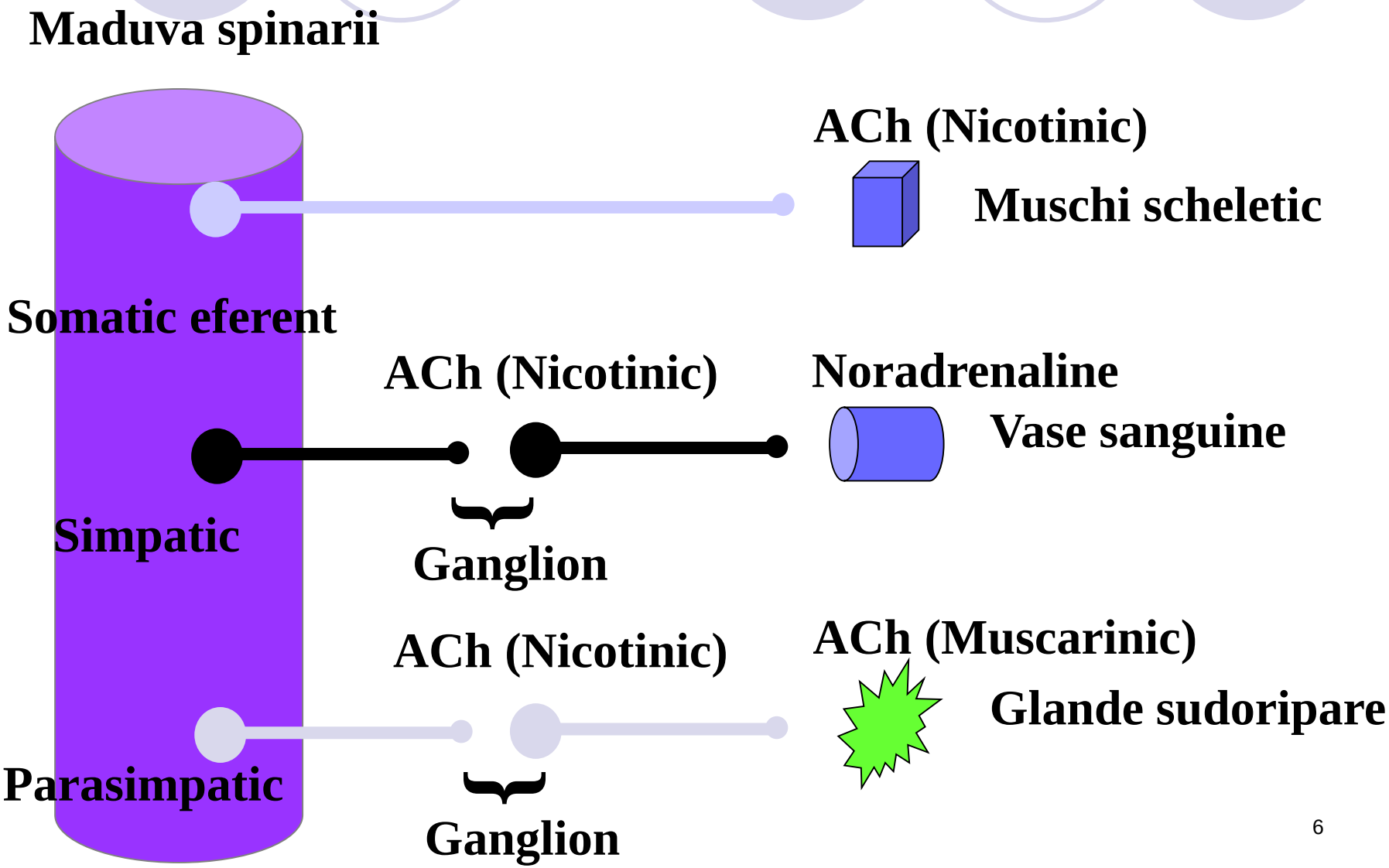
  - receptorii colinergici → îi activează; - acetilcolinesteraza → inactivarea Ach.

- Există 2 tipuri de receptori colinergici:
- • receptori muscarinici (notaţi cu M);
- • receptori nicotinici (notaţi cu N);

- *Receptorii muscarinici*
- • sunt acţionaţi specific de muscarină (substanţă toxică extrasă din Amanita muscaria);
- • subtipuri de receptori muscarinici: M1, M2, M3, M4, M5;
- • sunt situaţi:
- - în sinapsele neuroefectoare parasimpatice din muşchii netezi, miocard, glande exocrine;
- - în sinapsele neuroefectoare simpatice din glandele sudoripare şi în creier.

- *Receptorii nicotinici*:
- • sunt acţionaţi specific de nicotină;
- • subtipuri de receptori nicotinici:
- - receptorii NM = R de tip muscular / R de placă terminală; sunt situaţi în sinapsele neuroefectoare somatice;
- - receptorii NN = R de tip neuronal / R de tip ganglionar; sunt situaţi în sinapsele interneuronale din toţi ganglionii vegetativi (parasimpatici, simpatici) şi din medulosuprarenală.

Localizarea Receptorilor Nicotinici



Clasificare

- A. Parasimpaticomimetice (colinergice, agonişti colinergici)
- 1. Cu mecanism direct:
- a) *Esterii colinei*:
  - • naturali: Acetilcolina;
  - • sintetici: Carbacol, Betanecol, Metacolina.
- b) *Alcaloizi*: Pilocarpina
- 2. Cu mecanism indirect (anticolinesterazice):
- a) *Reversibile*: Neostigmina, Fizostigmina, Piridostigmina, Edrofoniu;
- b) *Ireversibile*: Ecotiopat, Fluostigmina, Paraoxon.

- B. Parasimpaticolitice
- 1. Naturale: a) Atropina;
- b) Scopolamina.
- 2. Sintetice:
- a) Pirenzepina, Telenzepina, Propantelina, Oxifenciclimina, Butilscopolamina;
- b) Homatropina, Tropicamida, Ciclopentolat;
- c) Trihexifenidil.

- **A. Parasimpaticomimetice**
- Parasimpaticomimeticele sunt substanţe care produc efecte asemănătoare efectelor stimulării parasimpaticului şi activării sinapselor neuroefectoare colinergice muscarinice.
- Pot fi: • parasimpaticomimetice directe;
- • parasimpaticomimetice indirecte (anticolinesterazice).

- 1. PARASIMPATICOMIMETICE DIRECTE
- **Mecanism de acţiune**: acţionează direct pe receptorii colinergici în sens agonist, îi activează şi produc efecte caracteristice.
- a) **Esterii colinei**
- Prototipul: **Acetilcolina**, mediatorul chimic al parasimpaticului, este agonist puternic al R muscarinici şi nicotinici.
- **Acţiune farmacodinamică**:
- Ach introdusă în organism produce 2 tipuri de efecte:

- **1. Efecte muscarinice**
- **Sunt consecutive stimulării R colinergici de pe membrana postsinaptică a celulelor efectoare inervate de parasimpatic; se manifestă după doze mici. Sunt antagonizate de Atropină.**
- **a) aparat cardiovascular: deprimare;**
- **• deprimarea inimii: scade forţa de contracţie a atriilor (efect inotrop negativ); bradicardie prin deprimarea nodului sinusal; diminuarea conducerii prin deprimarea nodului A-V şi fasciculului Hiss.**
- **• vase: vasodilataţie (scade TA) efect datorat eliberării de către endoteliul vascular a factorului endotelial relaxant: oxidul nitric (NO).**
- **b) aparat respirator:**
- **• bronhoconstricţie;**
- **• hipersecreţia glandelor bronşice;**
- **• declanşarea crizei de dispnee expiratorie (la astmatici).**

- c) aparat digestiv:
- • stimulează musculatura netedă gastro-intestinală;
- • creşte secreţia glandelor tubului digestiv; hipersecreţie gastrică acidă;
- • relaxează sfincterele;
- • stimularea căilor biliare şi a vezicii biliare.
- d) aparat excretor renal:
- • contractă vezica urinară, relaxează sfincterul.
- e) ochi:
- • miază activă (contractă muşchiul neted circular al irisului);
- • scade presiunea intraoculară (în aplicare locală).
- f) SNC: stimulare
- g) glandele exocrine (salivare, sudoripare, lacrimale): stimulare → hipersecreţie.

- 2. Efecte nicotinice
- Sunt consecutive stimulării R nicotinici şi implicit a ganglionilor vegetativi şi plăcii terminale motorii. Sunt evidente numai după doze mari (şi în condiţii experimentale).
- **Prezentare**: Miochol, sol. oftalmică 1%
- **Utilizări terapeutice**: local în oftalmologie

- **Esterii sintetici ai colinei**
- Reprezentanţi: Carbacol, Metacolina, Betanecol
- **Farmacocinetica**:
- Esterii colinei hidrolizează:
- • foarte rapid: Acetilcolina (puţin utilă ca medicament);
- • mult mai lent: Metacolina;
- • nu hidrolizează în organism (Carbacol, Betanecol) → efect mai persistent.
- **Mecanism de acţiune**: asemănător cu Ach.

- ***Carbacol***
- **Acţiune farmacodinamică**
- • efecte muscarinice dar şi nicotinice;
- • predomină acţiunea pe: tub digestiv, vezica urinară şi ochi (şi este mai persistentă decât a Ach).
- **Utilizări terapeutice**: limitat; ca miotic în tratamentul glaucomului (aplicat local); atonie intestinală şi atonie vezicală postoperatorie.
- **Efecte adverse**: hipersecreţie gastrică puternică.
- **Prezentare**: ISOPTO CARBACHOL, sol. oftalmică 3%.
- ***Metacolina***
- Are o durată de acţiune mai mare decât Ach (se hidrolizează mai lent).
- **Acţiune farmacodinamică**: predomină acţiunea pe aparatul cardiovascular.
- **Utilizări terapeutice**: tahicardie paroxistică; arterită; sindrom Raynaud.

- ***Betanecol***
- **Acţiune farmacodinamică**:
- Numai efecte muscarinice, predominant la nivelul aparatului digestiv şi urinar. Durata de acţiune este relativ prelungită (rezistent la colinesterază).
- **Utilizări terapeutice**: atonie intestinală şi vezicală (oral sau s.c)
- **Efecte adverse**: relativ frecvent (colici abdominale, sudoraţie, dispnee, hTA).
- **CI**.: intramuscular şi i.v.; nu se administrează în obstrucţia mecanică a tractului digestiv sau a căilor urinare.
- **Prezentare**: URECHOLINE, f., cpr.

- b. **Pilocarpina**
- Este un alcaloid din frunze de Pilocarpus jaborandi.
- **Acţiune farmacodinamică**:
- **Efecte muscarinice** cu predominanţă:
- • la nivelul ochiului produce mioză activă (contractă muşchiul circular al irisului şi determină scăderea presiunii intracelulare; contractă muşchiul ciliar şi favorizează vederea de aproape). Mioza şi contracţia muşchiului ciliar favorizează creşterea drenării umorii apoase prin canalul Schlemm → scade presiunea intraoculară.
- • hipersecreţia glandelor exocrine (salivare şi sudorale mai ales)

Utilizări terapeutice:

- • glaucom (local în sacul conjunctival); efectul durează
- 4 - 6 ore; irite şi irido-ciclite;
- • intoxicaţia cu Atropină (în administrare i.v.); antagonizează numai efectele periferice. Se utilizează limitat pe cale sistemică deoarece are I.T. mic.
- • sialogog în litiaza glandelor salivare.
- **Efecte adverse**:
- • dureri în regiunea sprâncenelor (la începutul tratamentului în glaucom);
- • poate dezvolta toleranţă la efectele oculare.
- **Prezentare**: DROPIL sol. oft. 2%; ISOPTO CARPINE sol. oft. 1%, 2%;
- PILOGEL gel oft., Unguent cu pilocarpină nitrică, ung. oft.
- OCUSERT PILO-20, OCUSERT PILO-40 insert oftalmic(sistem terapeutic de tip rezervor cu cedare locală controlată; efectul durează 7 zile).

- 2. **Parasimpaticomimetice cu acţiune indirectă**
- **(Anticolinesterazice)**
- **Clasificare**
- În funcţie de reversibilitatea acţiunii:
- a) reversibile: Neostigmina, Fizostigmina, Piridostimina, Edrofoniu;
- b) ireversibile: derivaţi organo- fosforici (Ecotiopat, Fluostigmina, Paraoxon).
- **Mecanism de acţiune**:
- Anticolinesterazicele sunt substanţe care formează un complex cu acetilcolinesteraza şi astfel îi blochează (inhibă) activitatea de hidroliză a Ach. În consecinţă se acumulează Ach şi apar efectele Ach mai puternice şi mai prelungite.

- a) **Parasimpaticomimetice indirecte reversibile**
- ***Neostigmina***
- Este un compus cuaternar de amoniu.
- **Farmacocinetica**:
- • traversează dificil membranele biologice;
- • absorbţia intestinală este redusă şi variabilă; doza orală este cu mult mai mare decât cea injectabilă (x 15).
- **Mecanism de acţiune**: specific grupei (blochează moderat reversibil colinesterazele).
- **Acţiune farmacodinamică**: asemănătoare cu Ach.
- • efecte muscarinice: predomină acţiunea pe tubul digestiv şi vezica urinară (stimulează motilitatea tractului digestiv şi a vezicii urinare).
- • efecte nicotinice: contractă selectiv musculatura striată (doze mici).

- **Utilizări terapeutice**:
- • atonie intestinală şi retenţie urinară (postoperatorie);
- • *miastenia gravă* (diagnostic şi tratament);
- • *antidot* în intoxicaţia cu curarizante antidepolarizante (tip d-tubocurarina)
- • glaucom (rar).
- **Efecte nedorite** (în supradozaj): greaţă, vomă, hipersalivaţie, hipersecreţie bronşică, sudorală, colici abdominale.
- **C.I.**:
- • astm, boala Parkinson;
- • obstrucţia mecanică a tractului digestiv/căilor urinare;
- • de evitat la gravide.
- **Prezentare**: MIOSTIN cpr. 15 mg, f, 0,5‰.

- ***Fizostigmina (Ezerina)***
- **Mecanism de acţiune**: specific grupei (blochează moderat reversibil colinesterazele).
- **Acţiune farmacodinamică**: asemănătoare cu Ach cu predominanţă:
- • efecte muscarinice la nivelul ochiului → miază şi scade presiunea intraoculară; efectul se menţine 24 - 48 h.
- • efecte nicotinice stimulatoare somatice → contractă musculatura striată.
- **Utilizări terapeutice**:
- • aplicată local în glaucom, ulcer cornean;
- • administrată i.v. lent antidot în supradozarea medicamentelor cu proprietăţi anticolinergice (Atropina, fenotiazine, antidepresive triciclice).
- **Efecte adverse**:
- • iritaţie locală după administrare în cură prelungită.
- **Prezentare**: colir 0,5% şi 1% (4 - 6 x 1 pic/zi).

- ***Piridostigmina***
- Are acţiune asemănătoare cu Fizostigmina, dar mai intensă şi mai prelungită.
- **Utilizări terapeutice**:
- • atonie intestinală postoperatorie;
- • miastenia gravis.
- ***Edrofoniu***
- **Acţiune farmacodinamică**:
- • este predominantă pe muşchii striaţi şi de scurtă durată.
- **Utilizări terapeutice**:
- • diagnosticul miasteniei gravis;
- • antidont anticurarizant (tip d-tubocurarină).

- b) **Parasimpaticomimetice indirecte ireversibile** (compuşi organofosforici)
- În funcţie de compus au efecte muscarinice şi nicotinice cu teritoriu de acţiune diferit.
- **Mecanism de acţiune**:
- Compuşii organofosforici se fixează ireversibil prin legături covalente greu disociabile pe centrul esterazic al colinesterazelor şi le blochează (fosforilează hidoxilul serinei din structura acestora); desprinderea din acest complex este foarte lentă, spontan ireversibilă → anticolinesterazice ireversibile. Eliberarea enzimei blocate se realizează cu *reactivatori ai colinesterazei* (Obidoxima).

- **Farmacotoxicologie**:
- Când nivelul colinesterazelor libere scade sub 30% din valoarea normală apare intoxicaţia, prin acumulare şi exces de Ach în SNC.
- Criza colinergică se manifestă prin: mioză; hipersecreţie salivară şi bronşică; greţuri, vărsături, diaree; bronhospasm cu tulburări respiratorii → asfixie; contracţii fasciculare ale musculaturii striate, convulsii; bradicardie, hipertensiune apoi hipotensiune.
- *Dozele mari* prin deprimarea respiraţiei produc decesul.

- **Tratamentul intoxicaţiei cu compuşi organofosforici**
- Se utilizează ca antidot:
- • Atropina i.v. 2 → 4 fiole;
- • Reactivatori de colinesterază: TOXOGONINA (obidoxima) i.v.
- **Utilizări terapeutice**:
- • exclusiv local în *glaucom* datorită toxicităţii crescute;
- *Ecotiopatul*
- Are efect de scădere a presiunii oculare intens şi durabil cu o durată de 1 - 2 săptămâni.
- **Efecte adverse**: cataractă specifică după un tratament îndelungat, cu doze mari.
- **Prezentare**: colir 0,03 - 0,25% de 1 - 2 x /zi.
- *Fluostigmina*
- Are proprietăţi asemănătoare ecotiopatului. Durata efectului de scădere a presiunii oculare 1 săptămână.
- **Prezentare**: unguent, sol. oftalmică.

B. Parasimpaticolitice

- Parasimpaticoliticele sunt substanţe care se opun efectelor muscarinice ale Ach şi efectelor excitării parasimpaticului.
- 1. **Parasimpaticolitice naturale**
- a) **Atropina**
- Este un alcaloid extras din frunzele şi rădăcina de *Atropa belladona* şi alte solanacee.
- **Farmacocinetica**:
- • se absoarbe rapid după administrare injectabil sau oral;
- • difuzează bine în toate organele şi ţesuturile;
- • metabolizare hepatică → metaboliţi inactivi;
- • eliminare urinară (60% nemetabolizată)
- **Mecanism de acţiune**:
- Atropina este un antagonist competitiv al efectelor muscarinice ale Ach. Se fixează pe receptorii colinergici muscarinici, îi blochează şi împiedică formarea complexului
- R-Ach → se opune apariţiei efectelor caracteristice ale substanţelor cu acţiune de tip parasimpaticomimetic.

- **Acţiune farmacodinamică**:
- a) aparat cardiovascular
- • doza mică şi tonus vagal normal → bradicardie şi hTA (slabă);
- • doza uzuală → *tahicardie*;
- • tonus vagal crescut → tahicardie şi HTA (slabă).
- b) *aparat digestiv*
- • diminuă secreţia salivară (acţiunea cea mai intensă) şi hiposecreţie gastrică slabă;
- • relaxează musculatura netedă gastro-intestinală → acţiune antispastică;
- • antispastic moderat la nivelul aparatului biliar.
- c) aparatul excretor renal
- • diminuă tonusul şi amplitudinea contracţiilor fibrelor netede ureterale şi vezicale → efect antispastic moderat.
- d) aparatul respirator
- • diminuă secreţiile bronşice;
- • efect bronhodilatator (relaxează musculatura bronşică);
- • efect antibronhoconstrictor (prin inhibiţia componentei vagale a bronhospasmului);
- • stimulează respiraţia prin stimularea centrului respirator bulbar.

- e) ochiul
- Aplicată local în sacul conjunctival Atropina are efecte puternice şi produce:
- • midriază pasivă prin paralizia fibrelor circulare ale irisului;
- • cicloplegie = paralizia acomodării pentru vederea de aproape, prin relaxarea muşchiului corpului ciliar;
- • creşterea presiunii intraoculare;
- • scade secreţia lacrimală.
- f) SNC
- În funcţie de doză:
- • în doze mari, stimulează SNC (stare de agitaţie, halucinaţii, delir, paralizie bulbară şi deces);
- • în doze uzuale, Atropina prin blocarea receptorilor colinergici ai sistemului nigro-striat poate restabili un echilibru între Dopamină şi Ach (efect favorabil în boala Parkinson).

- **Utilizări terapeutice**:
- • preanestezie (diminuă hipersecreţia bronşică indusă de unele anestezice generale);
- • antidot în intoxicaţiile cu anticolinesterazice (Pilocarpină şi organofosforice);
- • bradicardie sinusală , bloc A-V (stimulator cardiac);
- • în oftalmologie: midriatic pentru examenul fundului de ochi şi în tratamentul irido-ciclitelor.
- **Efecte secundare**:
- Tratamentul atropinic produce efecte secundare neplăcute: uscăciunea gurii, constipaţie, midriază cu cicloplegie, fotofobie şi retenţie urinară.
- **Intoxicaţia acută cu Atropină** (simptomatologie):
- • midriază, fotofobie, tahicardie, disfagie, constipaţie, retenţie urinară (efecte periferice);
- • agitaţie, hipertermie, halucinaţii, convulsii, comă (efecte centrale).
- **Tratamentul intoxicaţiei**:
- • specific: Fizostigmină i.v.;
- • simptomatic: benzodiazepine (Diazepam) în faza de excitaţie.
- **C.I.**: glaucom cu unghi închis, adenom de prostată, stenoza pilorică.
- **Prezentare**: SULFAT DE ATROPINĂ • f. 1‰ şi 0,25‰ (s.c., i.m., i.v. lent);
- • colir 1%;
- • inclus în preparate tipizate.

- b) ***Scopolamina***
- Este un alcaloid extras din Datura stramonium.
- **Acţiune farmacodinamică**:
- • efecte parasimpaticolitice asemănătoare Atropinei, dar de 2 ori mai intense şi de durată mai scurtă; predomină acţiunea pe glandele exocrine şi ochi;
- • efecte centrale: inhibă SNC, la doze mici → sedativ psihomotor.
- **Utilizări terapeutice**:
- • în preanestezie (în asociere cu Hidromorfon, Morfina);
- • în rău de mişcare;
- • în Parkinson (mai intensă ca Atropina pe tremor).
- **Prezentare**: BROMHIDRAT DE SCOPOLAMINĂ f.; SCOPODERM TTS plasture aplicat retroauricular, menţinut max. 3 zile, în rău de mişcare.

- 2. **Parasimpaticolitice de sinteză**
- Sunt medicamente parasimpaticolitice cu acţiuni selective.
- a) **Antisecretoare gastrice**
- Utilizarea parasimpaticoliticelor în tratamentul bolii ulceroase are ca scop diminuarea influenţelor excitosecretorii vagale.
- **Propantelina**
- Are acţiune asociată antimuscarinică şi ganglioplegică (la nivelul plexurilor intramurale) → efectele inhibitoare ale secreţiei gastrice şi motilităţii intestinale sunt mai selective.
- **Utilizări terapeutice**: gastrită hiperacidă; ulcer gastric.
- **Efecte nedorite**: de tip atropinic, dar mai reduse.
- **Prezentare**: PROPANTELINA, dg.

- **Pirenzepina**
- Are acţiune antisecretorie gastrică intensă. Selectivitatea pentru secreţia gastrică acidă se datorează probabil blocării receptorilor muscarinici M1.
- Eficacitatea terapeutică în ulcer este apropiată de a Cimetidinei.
- **Utlizări terapeutice**: ulcer gastro-duodenal; esofagita de reflux; sindrom Zollinger-Ellison (doze mari).
- Efectele nedorite atropinice sunt mai rare faţă de alte anticolinergice.
- **Prezentare**: GASTROZEPIN, cpr. (de 2 x /zi).
- **Telenzepina**
- Parasimpaticolitic cu potenţă antisecretoare gastrică de 4 - 10 ori mai mare decât Pirenzepina.
- **Oxifenciclimina**
- Acţiune antisecretoare de tip atropinic cu efect durabil (6 - 8 ore); relativ bine suportată.

- b) **Anticolinergice midriatice**
- Sunt substanţe anticolinergice cu acţiune predominant midriatică.
- **Acţiune farmacodinamică**: produc midriază şi cicloplegie mai scurtă decât Atropina.
- **Utilizări terapeutice**: în oftalmologie pentru examenul fundului de ochi şi preoperator pentru cataractă.
- ***Homatropina***, colir 1%
- Midriaza şi cicloplegia sunt rapide şi durază 1 - 3 zile.
- ***Ciclopentolatul***, colir 1%
- Midriaza şi cicloplegia durază 24 h.
- ***Tropicamida***
- Midriaza şi cicloplegia se menţin ~ 6 ore.
- **Prezentare**: MYDRUM, sol. oftalmică