

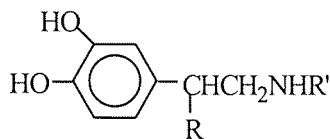
Neurotransmitori u simpatikusu

BRANKA ZORC i NATALIJA KNEŽEVIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb

Simpatikus je dio perifernog živčanog sustava, koji omogućava visceralne funkcije organizma i njegovu interakciju s okolinom. Simpatički sustav možemo podijeliti na simpatičke živce i simpatoadrenalni sustav (1). Simpatički živci izlaze iz središnjeg živčanog sustava i odmah se prekapčaju s drugim živcem preko sinapsa, u kojima je neurotransmitor acetilkolin. Iz sinapsa izlaze postsinaptički živci, na čijim se okončinama izlučuje drugi neurotransmitor noradrenalin (norepinefrin). Noradrenalin aktivira receptore na efektornim organima i uzrokuje određeni učinak. Simpatoadrenalni sustav čine nadbubrežna žlijezda i živci, koji je izravno (bez sinapse) povezuju sa središnjim živčanim sustavom. Na okončinama tih živaca izlučuje se acetilkolin, koji aktivira žlijezdu na izlučivanje adrenalina (epinefrina) i noradrenalina, koji krvotokom dopijevaju do odgovarajućih receptora.

Noradrenalin, adrenalin i dopamin kemijski su srodni spojevi, derivati feniletilamina. Budući da na benzenskoj jezgri imaju dvije fenolne skupine u *meta* i *para* položaju kao katehol, zovemo ih kateholamini (Slika 1).

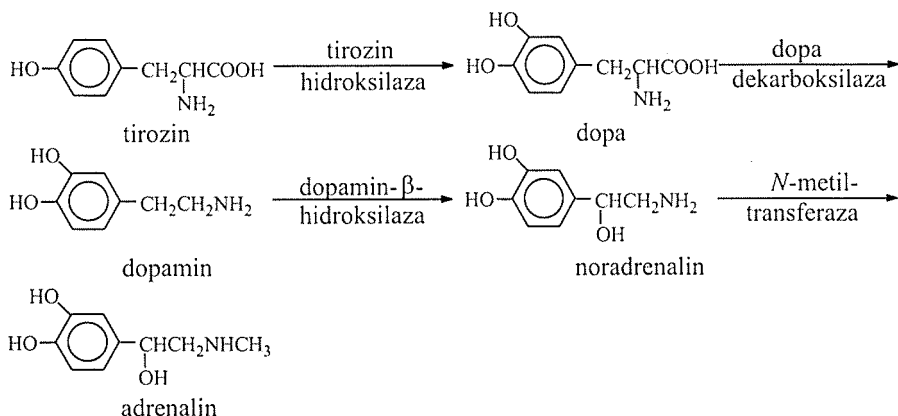


noradrenalin	R = OH, R' = H
adrenalin	R = OH, R' = CH ₃
dopamin	R = H, R' = H

Slika 1. Noradrenalin, adrenalin i dopamin

Biosinteza i metabolizam kateholamina

Biosinteza kateholamina polazi iz tirozina, koji nastaje hidrosilacijom fenilalanina u jetri (1). Tirozin se dalje hidroksilira u dopu (dihidroksifenilalanin) koja dekarboksilacijom prelazi u dopamin (Slika 2). Dopamin se aktivnim transportom prenosi iz citoplazme u skladišne vezikule i hidroksilira u noradrenalin. Za nastanak adrenalina potrebna je *N*-metiltransferaza, koja je prisutna u srži nadbubrežne žlijezde i mozgu, a odsutna u simpatičkim živčanim okončinama. Zbog toga nadbubrežna žlijezda izlučuje i adrenalin i noradrenalin, a adrenergički živci samo noradrenalin.



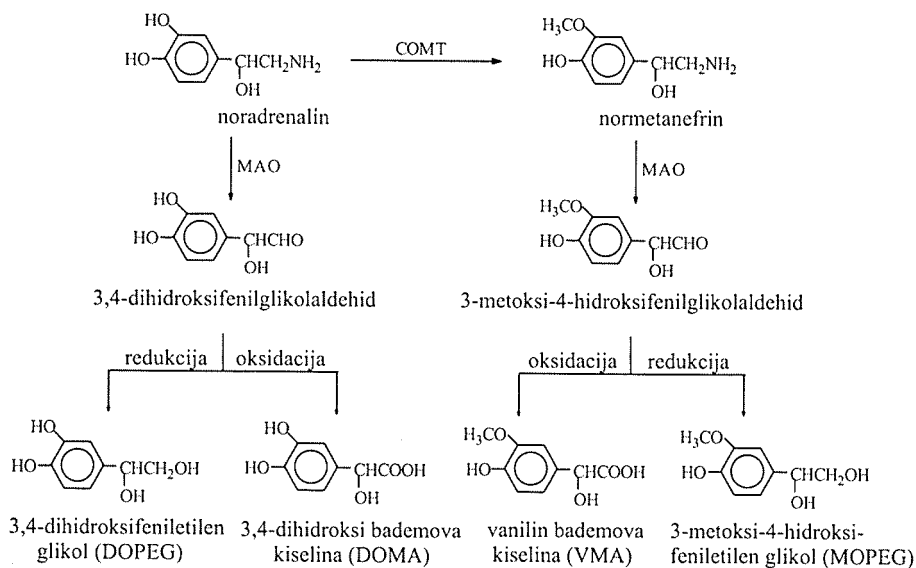
Slika 2. Biosinteza kateholamina

Noradrenalin se skladišti u sinaptičkim mjehurićima (vezikulama) živaca gdje je vezan na ATP i proteine. Depolarizacijom aksoplazmatske membrane otpušta se u sinaptičku pukotinu te aktivira receptore na postsinaptičkoj membrani. Istodobno ekscitira i presinaptičke adrenergičke receptore te mehanizmom povratne sprege blokira daljnje otpuštanje noradrenalina. Izlučeni neurotransmitor se velikim dijelom (oko 90%) apsorbira u presinaptički neuron prije nego što uopće dospije do postsinaptičkih receptora, a dio se apsorbira u ekstraneuralne stanice u području sinapse. Preostali noradrenalin brzo se inaktivira oksidativnom deaminacijom uz monoaminooksidazu (MAO) ili metilacijom na fenolnoj skupini u *meta* položaju uz katechol-*O*-metiltransferazu (COMT) i naknadnom deaminacijom (1). Nastali aldehidi se mogu dalje reducirati ili oksidirati u odgovarajuće alkohole ili kiseline (Slika 3). Inaktivacija uz COMT događa se u citosolskim frakcijama ciljnih organa i u jetri, a deaminacija uz MAO u mitohondrijima živčanih završetaka, ali i u ciljnim organima i jetri. Metaboliti se otpuštaju u krvotok i izlučuju bubrezima. Njihova koncentracija u urinu ovisi o aktivnosti simpatikusa i može se koristiti u dijagnostici.

Adrenalin prolazi vrlo slične metaboličke reakcije metilacije i deaminacije kao i noradrenalin.

Adrenergički receptori (adrenoceptori)

U simpatički inerviranim organima postoje dvije osnovne vrste receptora, α - i β -receptori, koji se dalje diferenciraju u α_1 - i α_2 -, odnosno β_1 - i β_2 -receptore. Novija istraživanja upućuju na postojanje dodatnih podvrsta receptora, ali njihova klinička važnost još nije razjašnjena. Otkriće različitih vrsta i podvrsta receptora omogućilo je razvoj lijekova sa smanjenim neželjenim učincima i selektivnijim djelovanjem. Učinci opaženi nakon stimulacije pojedinih vrsta receptora prikazani su u Tablici 1 (1).



Slika 3. Metabolizam noradrenalina

I presinaptički receptori mogu biti α i β . Spomenuta inhibicija otpuštanja noradrenalina mehanizmom povratne sprege posljedica je ekscitacije presinaptičkih α_2 -receptora. Suprotno tome, ekscitacija presinaptičkih β_2 -receptora povećava otpuštanje noradrenalina, ali taj učinak ima malu fiziološku vrijednost zbog relativno slabog utjecaja noradrenalina na β -receptore.

Noradrenalin

Farmakološko djelovanje – Farmakološko je djelovanje noradrenalina i adrenalina slično, ali ne i isto: dok adrenalin djeluje na sve adrenergičke receptore (ali ipak jače na β -receptore), noradrenalin praktički djeluje samo na α - i β_1 -receptore. Noradrenalin uzrokuje opću vazokonstrikciju, osim koronarnih arterija, pa zbog toga povećava sistolički i dijastolički krvni tlak. Kod izoliranog srca ubrzava srčani ritam i povećava minutni volumen. *In vivo* dovodi do bradikardije, jer povećanjem krvnog tlaka stimulira baroreceptore, koji refleksnim mehanizmom povratne sprege dovode do parasimpatičkog odgovora na srce. Ako je taj povratni mehanizam inhibiran (npr. parasimpatoliticima), noradrenalin povećava minutni volumen i brzinu rada srca.

Noradrenalin ima slab učinak na β_2 -receptore glatke muskulature pa zanemarivo opušta intestinalne i bronhijalne mišiće. Za razliku od adrenalina, zanemarivo povisuje koncentraciju glukoze u krvi.

Upotreba – Zbog vazokonstriktivnog djelovanja noradrenalin se upotrebljava lokalno u kombinaciji s lokalnim anestheticima za zaustavljanje difuznog krvarenja, u akutnim hipotenzivnim stanjima ili šoku i kao dodatak u

Tablica 1.
Učinci parasimpatikusa i simpatikusa na pojedine organe

Efektorni organ	Učinci parasimpatikusa	Učinci simpatikusa	Vrsta adrenergičkog receptora
Oko			
radijalni mišić, zjenica sfinkter	∅	kontrakcija (midrijaza)	α ₁
cilijarni mišić	kontrakcija (mioza)	∅	
suzna žlijezda	kontrakcija za bliske objekte	∅	
	sekrecija ↑	∅	
Srce			
SA čvor	frekvencija ↓	frekvencija ↑	β ₁
atriji	kontraktilnost ↓	kontraktilnost ↑	β ₁
AV čvor	brzina provođenja ↓	brzina provođenja ↑	β ₁
ventrikuli	∅	kontraktilnost ↑	β ₁
Krvne žile			
koža, sluznica	∅	vazokonstrukcija	α ₁
skeletni mišići	∅	vazokonstrukcija	α ₁
		vazodilatacija	β ₂
abdomen	∅	vazokonstrukcija	α ₁
koronarne	∅	vazokonstrukcija	α ₁
		vazodilatacija	β ₂
mozak	∅	vazokonstrukcija	α ₁
genitalije	vazodilatacija	∅	
bubreg	∅	vazokonstrukcija	α ₁
vene	∅	vazokonstrukcija	α ₁
Gastrointestinalni trakt			
žlijezde slinovnice	jaka serozna sekrecija	slaba mukozna sekrecija	α ₁
intestinalno izlučivanje	sekrecija ↑	aktivnost amilaze ↑	β ₁
žučovod	kontrakcija	relaksacija	β ₂
motilitet i tonus	pojačan	smanjen	α ₂ , β ₂
sfinkter	relaksacija	kontrakcija	α ₁
Gušterača			
endokrina aktivnost	∅	sekrecija inzulina ↓	α ₂
		sekrecija inzulina ↑	β ₂
Bronhijalni sustav			
mišići	kontrakcija	relaksacija	β ₂
žlijezde	relaksacija	?	
Koža			
žlijezde znojnice	∅	sekrecija	kolinergički
Bubrezi i urinarni trakt			
izlučivanje renina	∅	pojačano	β ₁
detruzor mokraćnog mjehura	kontrakcija	relaksacija	β ₂
sfinkter	relaksacija	kontrakcija	α ₁
Reprodukcijski organi			
uterus	∅	kontrakcija	α ₁
		relaksacija	β ₂
Metabolizam			
jetra	glikogeneza	glikogenoliza ↑	β ₂
		glukoneogeneza ↑	β ₂
masne stanice	∅	lipoliza ↑	β ₁
skeletni mišići	∅	glikogenoliza ↑	β ₂

teškim hipotenzijama i zatajenju srca (1, 2). Upotrebljava se kao noradrenalin-tartarat ili noradrenalin-klorid. Peroralno primijenjen gotovo uopće ne djeluje, a injekcijski dan djeluje vrlo kratko (2). Zbog toga se daje kao infuzija konstantne brzine. Pri upotrebi valja izbjeći ekstravazaciju, jer može uzrokovati teški flebitis i ljuštenje kože. Te simptome moguće je ukloniti infiltracijom fentolamina. Hipertenzivni učinak noradrenalina može se suzbiti α -blokatorima (npr. fentolamin-mesilatom).

Noradrenalin može smanjiti placentarnu perfuziju, uzrokovati vazokonstrikciju i kontrakcije uterusa, koje rezultiraju asfiksijom kod fetusa pa ga je potrebno izbjeđavati u trudnoći.

Adrenalin

Farmakološko djelovanje – Adrenalin ima pozitivno inotropno i kronotropno djelovanje na srce: povećava frekvenciju i snagu kontrakcije pa dovodi do povećanja minutnog volumena (1). U niskim dozama uzrokuje povećanje sistoličkog (posljedica povećanja srčanog minutnog volumena uzrokovanog stimulacijom β_1 -receptora) i pad dijastoličkog krvnog tlaka (posljedica smanjenja perifernog otpora zbog stimulacije β_2 -receptora). U visokim dozama adrenalin povećava oba tlaka (zbog stimulacije perifernih α -receptora povećava se periferni otpor te raste dijastolički tlak). U niskim dozama (u fiziološkom rasponu) adrenalin kontrahira krvne žile u koži, sluzokoži i visceralnim tkivima, a dilatira krvne žile skeletnih mišića i srca, relaksira bronhijalne glatke mišiće, usporava peristaltiku, povećava potrošnju kisika, smanjuje protok krvi kroz bubrege. Adrenalin ima mali učinak na protok krvi kroz mozak. Ne može proći krvno-moždanu barijeru. Kateholamini prisutni u mozgu sintetiziraju se u moždanom tkivu, a ne dospjevaju krvotokom.

Adrenalin pospješuje glikogenolizu i aktivnost lipaze u masnom tkivu te povećava koncentraciju glukoze i masnih kiselina u krvi.

Visoke doze adrenalina mogu dovesti do palpitacije i ekstrasistola. Kod hipokalijemije, hiperkalcemije ili nedostatka kisika može nastati fibrilacija ventrikula. Adrenalin povećava potrošnju kisika i može uzrokovati napad angine pectoris, unatoč vazodilataciji koronarnih arterija (2).

Fiziološka je važnost adrenalina u regulaciji distribucije krvi, a noradrenalina u regulaciji tonusa krvožilnog sustava.

Simpatički dio autonomnog živčanog sustava nadzire fiziološku reakciju na stres. Opasnost ili percepcija opasnosti glavni je stimulans za otpuštanje adrenalina i noradrenalina. Na taj se način organizam stavlja u stanje pripravnosti: ubrzava se rad srca i disanje, povisuje krvni tlak, usmjerava protok krvi od probavnog sustava prema mišićima, povisuje koncentracija glukoze u krvi, pojačava znojenje (da bi se tijelo moglo bolje hladiti) i smanjuje osjet boli. Takva se fiziološka reakcija razvijala tijekom više od milijun godina, a funkcionira još i danas, iako se način života civiliziranog čovjek bitno promijenio.

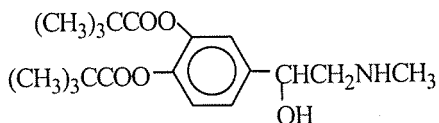
Upotreba – Najvažnija je upotreba adrenalina kod zastoja srca i akutnih alergijskih reakcija (npr. kod anafilaktičkog šoka) (2). Kod zastoja srca upo-

treba adrenalina može imati životnu važnost ako se kardiopulmonalnim oživljavanjem i defibrilacijom ne može uspostaviti rad srca. Kod anafilaktičkog šoka hitno je potrebno suzbiti edem larinksa, spazam bronha i hipotenziju. Primjena adrenalina ključni je dio terapije. Ovisno o fazi anafilaksije, daju se i ostali lijekovi: antihistaminici, teofilin, kortikosteroidi, β_2 -agonisti (salbutamol, terbutalin) te infuzije i kisik. U hitnim slučajevima ulazak kisika omogućava se traheostomijom. Izostane li učinak adrenalina, potrebna je terapija noradrenalinom.

Adrenalin se upotrebljava i za zaustavljanje kapilarnog krvarenja (krvarenja iz nosa, površinskih rana i ogrebotina), u oftalmologiji kao midrijatik i u terapiji nekih vrsta glaukoma te kao dodatak lokalnim anestheticima. Adrenalin usporava i ograničava difuziju lokalnih anestetika, produljuje njihovo djelovanje, smanjuje toksičnost i krvarenje. U terapiji astme adrenalin je zamijenjen selektivnim β_2 -simpatomimeticima (npr. salbutamolom) koji slabe spazam bronha, a imaju manji učinak na srce.

Adrenalin se daje supkutano ili intramuskularno, a u hitnim slučajevima i vrlo sporim intravenskim injekcijama ili infuzijama (2). Više se ne preporučuje davanje adrenalina izravno u srce (intrakardijalno) nego u centralnu venu (kada postoje indikacije za taj način primjene). Adrenalin se može primijeniti lokalno, inhalacijski, intraosalno i intratrahealno. Nakon lokalne primjene (npr. kapi za oči), može doći do sistemske apsorpcije. Adrenalin prolazi kroz placentu i ulazi u cirkulaciju fetusa. Peroralno primijenjen adrenalin je praktički nedjelotvoran, jer se velikim dijelom metabolizira u crijevima i jetri. Adrenalin koji dopijeva u krvotok parenteralno ili sekrecijom nadbubrežne žlijezde, također se brzo enzimski inaktivira u jetri ili stanicama drugih organa. Najvažniji metabolit 3-metoksi-4-hidroksibademova kiselina izlučuje se urinom kao glukuronid ili eterski sulfokonjugat.

U upotrebi su soli adrenalina (adrenalin-tartarat i adrenalin-klorid) te esterski prolijek dipivefrin-klorid (Slika 4) (3). U Hrvatskoj je registriran jedan lijek s adrenalinom (Suprarenin), jedan s dipivefrinom (D'Epifrin) te nekoliko lijekova u kojima je adrenalin kombiniran s lokalnim anestheticima (Lidokain-Adrenalin, Ultracain 2% suprarenin i Ultracain DS) (4).



Slika 4. Dipivefrin

Nuspojave – Najvažnije su nuspojave kod primjene adrenalina strah, slabost, drhtavica, aritmija i napadi angine pektoris. U pacijenata s hipertireozom, koronarnom i cerebralnom sklerozom, teškom hipertenzijom, kao i nakon terapije digitalisom noradrenalin i adrenalin se mogu primijeniti uz posebne mjere opreza. Lokalna upotreba adrenalina u oftalmologiji može

uzrokovati odlaganje melanina u rožnici, spojnici i kontaktnim lećama, edem, hiperemiju i upalu očiju i opstrukciju nazo-lakrimalnog kanala.

Zbog brze inaktivacije adrenalina u organizmu nepoželjne pojave kratko traju. Kod ozbiljnih toksičnih nuspojava u hiperosjetljivih pacijenata ili nakon predoziranja mogu se dati α -blokatori brzog djelovanja (fentolamin) te β -blokatori ili vazodilatatori (gliceril-trinitrat).

Interakcije – Adrenalin i noradrenalin stupaju u interakciju s tricikličkim antidepresivima, inhibitorima monoaminoooksidaze, pa je istodobnu primjenu potrebno izbjegavati. Zbog niskih doza i načina primjene pripravci adrenalina s lokalnim anestheticima ipak se mogu nesmetano primjenjivati s MAO inhibitorima (2).

U pacijenata koji uzimaju neselektivne β -blokatore (npr. propranolol) istodobno s adrenalinom može doći do povišenja krvnog tlaka zbog stimulacije α -receptora (2). Također se mogu pojaviti refleksna bradikardija, aritmije, a bronhodilatirajući učinak adrenalina je inhibiran. Upravo suprotno, kardioselektivni β -blokatori (npr. β_1 -blokator metoprolol) ne inhibiraju adrenalinom posredovanu vazodilataciju preko β_2 -receptora pa se krvni tlak i brzina rada srca vrlo malo mijenjaju. Isto tako ne interferiraju s bronhodilatacijskim djelovanjem adrenalina.

Adrenalin se ne smije kombinirati s kokainom zbog opasnosti od srčanih aritmija.

Dopamin

Farmakološko djelovanje – Dopamin je neurotransmitor u središnjem živčanom sustavu te izravni i neizravni simpatomimetik (prekursor u biosintezi noradrenalina). Kontrahira krvne žile u koži i sluzokoži, djeluje pozitivno inotropno na srce, a za razliku od noradrenalina i adrenalina, širi krvne žile bubrega i mezenterija (1). Dopamin inhibira i oslobađanje prolaktina iz adenohipofize.

Upotreba – Dopamin se upotrebljava u terapiji hemodinamske neravnoteže kod kardijalnog i septičkog šoka, pri zatajenju srca i bubrega, infarkta miokarda te u kardijalnoj kirurgiji (2). U terapiji Parkinsonove bolesti (manjak dopamina u mozgu) ne upotrebljava se dopamin, već njegov prekursor, levodopa, jer dopamin peroralno nije aktivan i sporo prolazi krvno-moždanu barijeru. Dopamin se upotrebljava u obliku soli s kloridnom kiselinom, kao intravenska infuzija. Zbog vazokonstriktorskog djelovanja ne primjenjuje se supkutano ili intramuskularno. Inaktivan je pri peroralnoj primjeni. Ima kratko vrijeme poluživota (oko 2 minute) pa se većina nuspojava može poništiti prestankom ili smanjenjem brzine infuzije. Ako se ipak ne postignu željeni rezultati, vazokonstrikcija i hipertenzija mogu se liječiti α -blokatorima. Iako manje nego adrenalin, dopamin može uzrokovati aritmije ventrikula i treba se primjenjivati s velikim oprezom za vrijeme anestezije halogeniranim anestheticima. Pacijentima koji su pod terapijom inhibitorima monoaminoooksidaze treba smanjiti dozu dopamina.

Osim dopamin-klorida (u Hrvatskoj registriran kao Dopamin Giulini), u upotrebi su dokarpamin i ibopamin-klorid. Dokarpamin je prolijek dopamina za peroralnu upotrebu, a ibopamin prolijek epinina, perifernog agonista dopamina s pozitivnim inotropnim i vazodilatacijskim djelovanjem (2).

Neurotransmitters in sympathetic system

by **B. Zorc** and **N. Knežević**

S u m m a r y – Noradrenaline (norepinephrine) and adrenaline (epinephrine) are direct-acting sympathomimetics. Their pharmacological effects are similar, but not identical. Noradrenaline has stronger interaction with α - and β_1 -receptors and adrenaline interacts similarly with all adrenergic receptors. Noradrenaline causes general vasoconstriction with the exception of coronary arteries and, hence, increases systolic and diastolic blood pressure. It is used to provide haemodynamic support in various cardiovascular disorders. Adrenaline contracts blood vessels in the skin, mucosa and visceral tissues, but dilates blood vessels of the skeletal muscles and heart when given in low doses within the physiological range. It relaxes intestinal and bronchial muscle and has positive inotropic and chronotropic actions on the heart. Adrenaline has an important role in the management of acute allergic reactions and can be life saving in patients with anaphylactic shock. It is also used in advanced cardiac life support, for controlling of minor bleeding, in ophthalmology as a mydriatic and for the management of certain type of glaucoma. It is frequently added to local anaesthetics to prolong the duration of effect and to lessen the toxicity. Dopamine is a neurotransmitter in the brain and a precursor of noradrenaline. It is both a direct- and indirect-acting sympathomimetic agent. It is employed for its inotropic effect. In the treatment of parkinsonism its precursor levodopa is used.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia)

Literatura – References

- (1) E. Mutschler, H. Derendorf, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
- (2) Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition (Ur. J. E. F. Reynolds), The Pharmaceutical Press, London, 1993.
- (3) The Merck Index, 11th Edition (Ur. S. Budavari), Merck & Co., Inc., Rahway, 1989.
- (4) L. Bencarić, Registar lijekova u Hrvatskoj, 43. izdanje, Udruga zdravstva, Zagreb, 2000.

Primljeno 17. X. 2000.