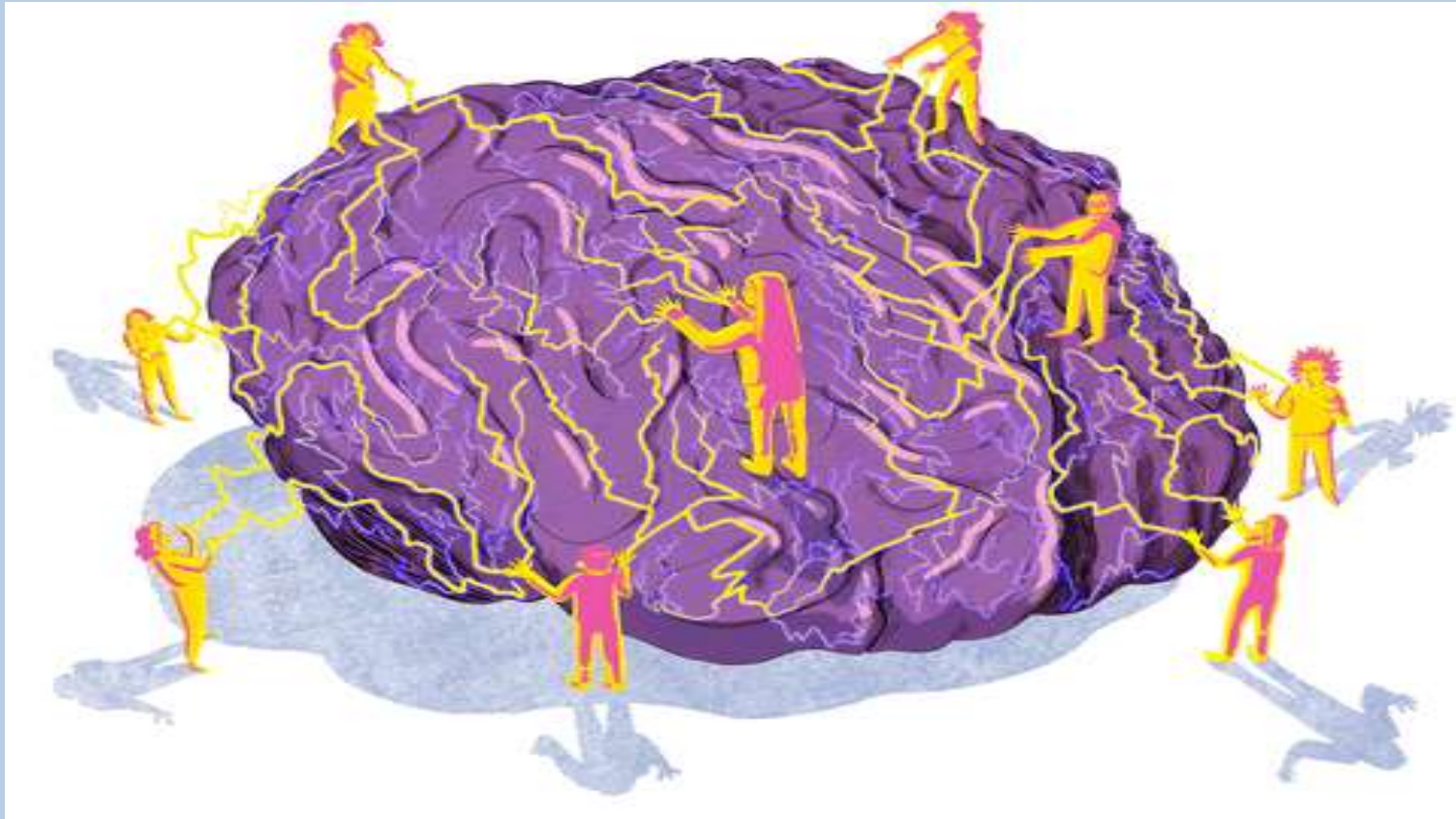


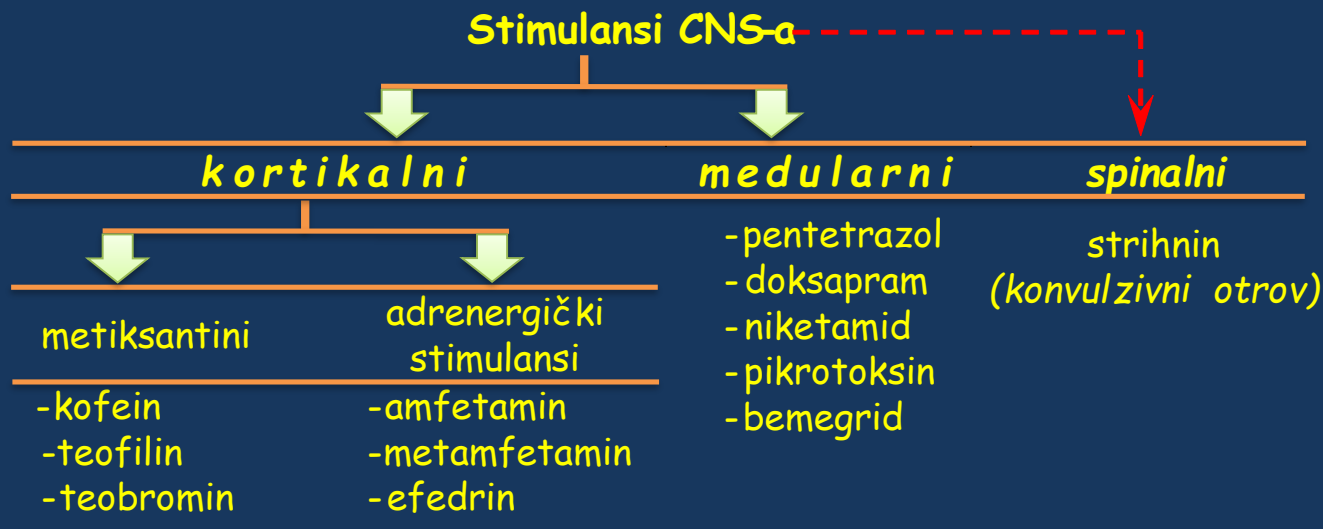
# EKSCITANSI CNS-a



Stimulansi CNS-a su prirodne i sintetske supstance (lekovi ili otrovi), koje prouzrokuju stimulaciju CNS-a.

Prema mestu delovanja, stimulansi CNS-a se dele na: **kortikalne** i **medularne**. Selektivnost delovanja na određeni deo CNS-a postoji ukoliko se ovi lekovi primenjuju u terapijskim dozama. Nasuprot tome, posle primene visokih doza, lekovi obe grupe deluju neselektivno, prouzrokujući opšti nadražaj CNS-a i pojavu konvulzija.

Pored navedene podele na kortikalne i medularne stimulanse, postoji i stimulans kičmene moždine – **strihnin**, međutim on nema farmakološku opravdanost za terapijsku primenu, pa se zbog toga označava kao **konvulzivni otrov**.

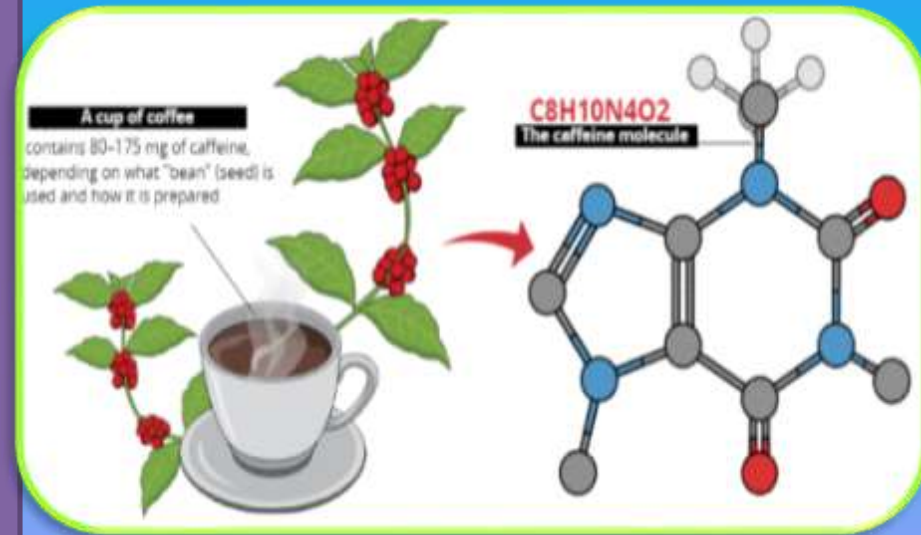


## KORTIKALNI STIMULANSI

U terapijskim dozama ovi lekovi stimulišu koru velikog mozga i time smanjuju pospanost.

*METILKSANTINI* (*kofein, teofilin, teobromin*) su prirodni alkaloidi, koji se nalaze u popularnim napicima kao što su: kafa, čaj, kakao. Pored stimulativnog dejstva na CNS (povećana budnost ili nesanica, povećana psihomotorna izdržljivost), poznato je da metilksantini stimulatивно deluju i na druge organe i organske sisteme. Neka od tih dejstava su:

- ✓ pojačana snaga srčane kontrakcije i povećana srčana frekvencija,
- ✓ relaksacija glatkih mišića krvnih sudova (vazodilatacija) i bronhija (bronhodilatacija – naročito teofilin),
- ✓ diuretičko dejstvo.



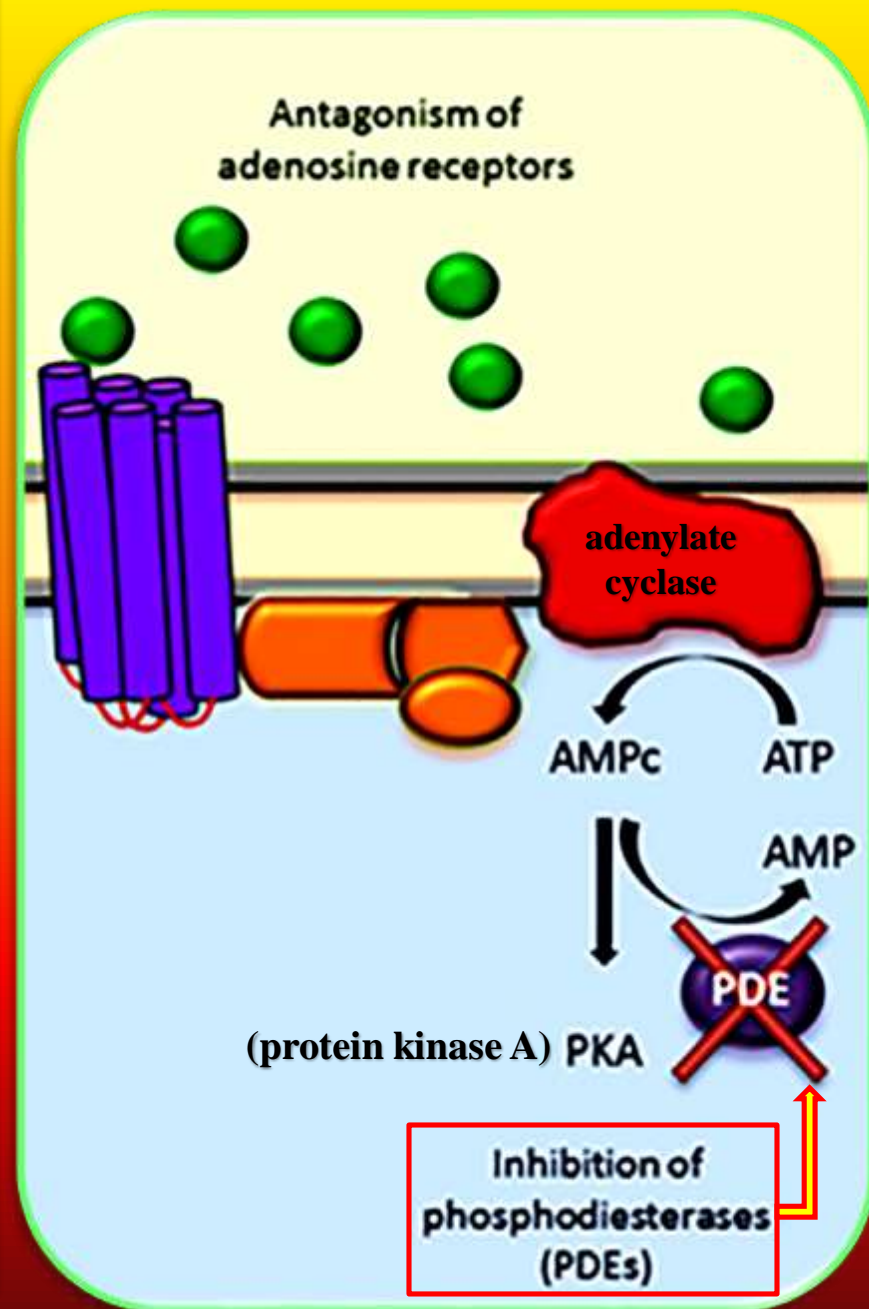
*Coffea arabica*



Metilksantini svoje efekte ostvaruju posredstvom nekoliko mehanizama delovanja.

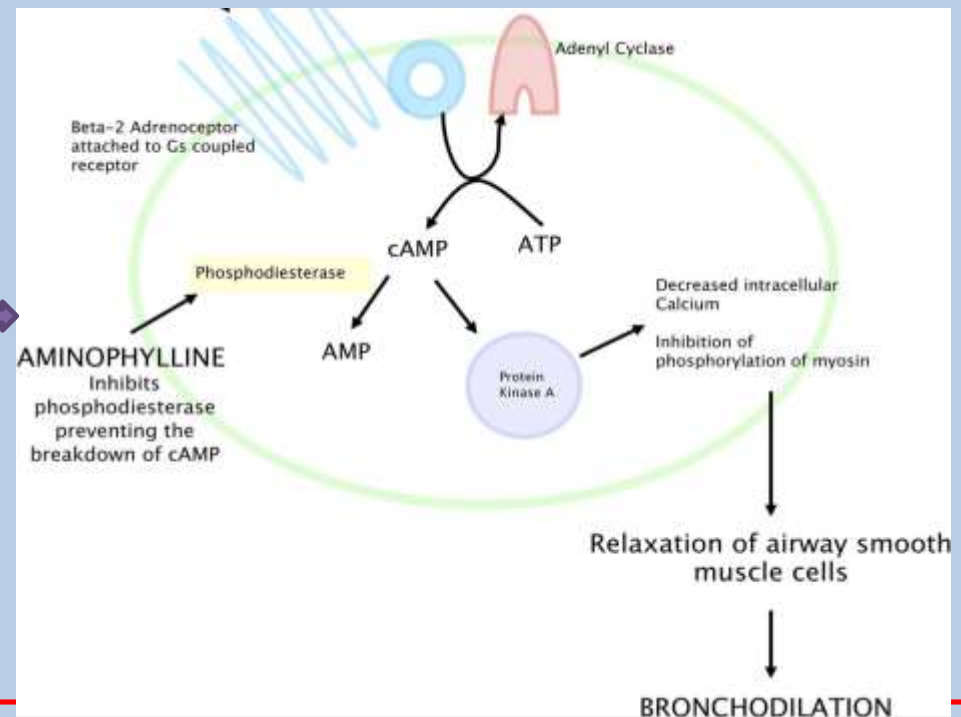
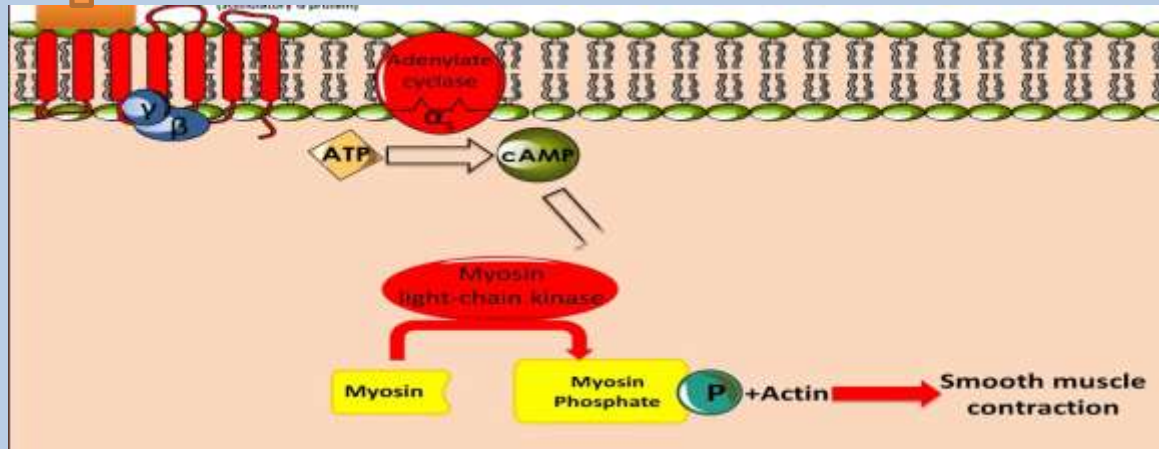
① Jedan od njih je inhibicija enzima **fosfodiesteraze**, čija je uloga da u ćeliji inaktivira ciklični adenzin-monofosfat (cAMP). Na taj način se povećava količina cAMP-a, koji ima ulogu „sekundarnog glasnika“ u odigravanju mnogih važnih procesa u organizmu.

Kateholamini takođe povećavaju količinu cAMP-a u ćeliji, s tim što se to dešava posredstvom stimulacije enzima **adenilat-ciklaza**. Dakle, metilksantini i kateholamini imaju isto ishodno delovanje preko povećane koncentracije cAMP-a. Otuda ove dve grupe lekova ostvaruju vrlo slične farmakološke efekte.



# Mehanizam delovanja SALBUTAMOLA I AMINOFILINA

Salbutamol je bronhodilatator, agonista  $\beta_2$  adrenergičkih receptora.

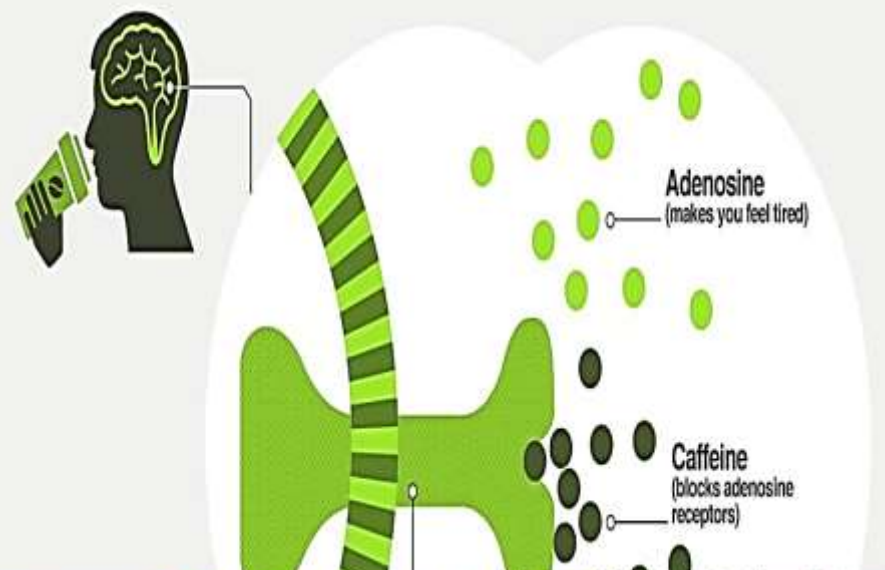


Aminofilin je smeša teofilina i etilendiamina (odnos 2:1). Terapijsko dejstvo aminofilina potiče od teofilina, dok etilendiamin poboljšava rastvorljivost teofilina. Njegova najčešća upotreba je u terapiji opstruktivnih stanja disajnih puteva. Aminofilin je inhibitor fosfodiesteraze i neselektivni antagonist receptora adenzina.

**2** U mehanizam dejstva metilksantina, takođe se ubraja njihovo svojstvo da **blokiraju receptore za adenzin**, te na taj način antagonizuju dejstva adenozina, kao što su: bronhokonstrikcija, smanjenje snage srčane kontrakcije i srčane frekvencije, depresija CNS-a.



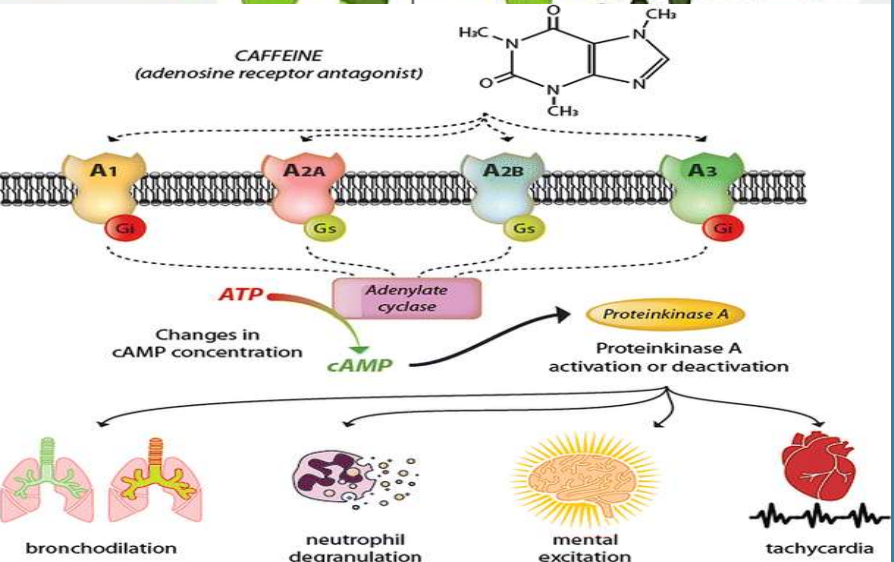
adenozinski receptori u mozgu



Kada se adenzin (purinski nukleozid) veže za svoje adenzinske receptore, inhibira neurone i signalizira mozgu da je vreme za odmor ili san



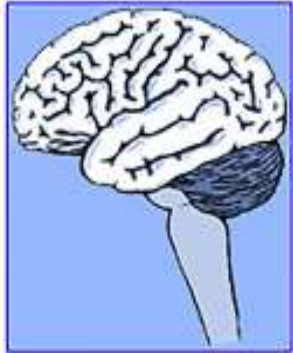
Kofein se „takmiči“ sa adenozinom za njegove receptora i blokira vezivanje adenozina za njih



Blokirajući adenzin, kofein stimuliše neurone i na taj način:

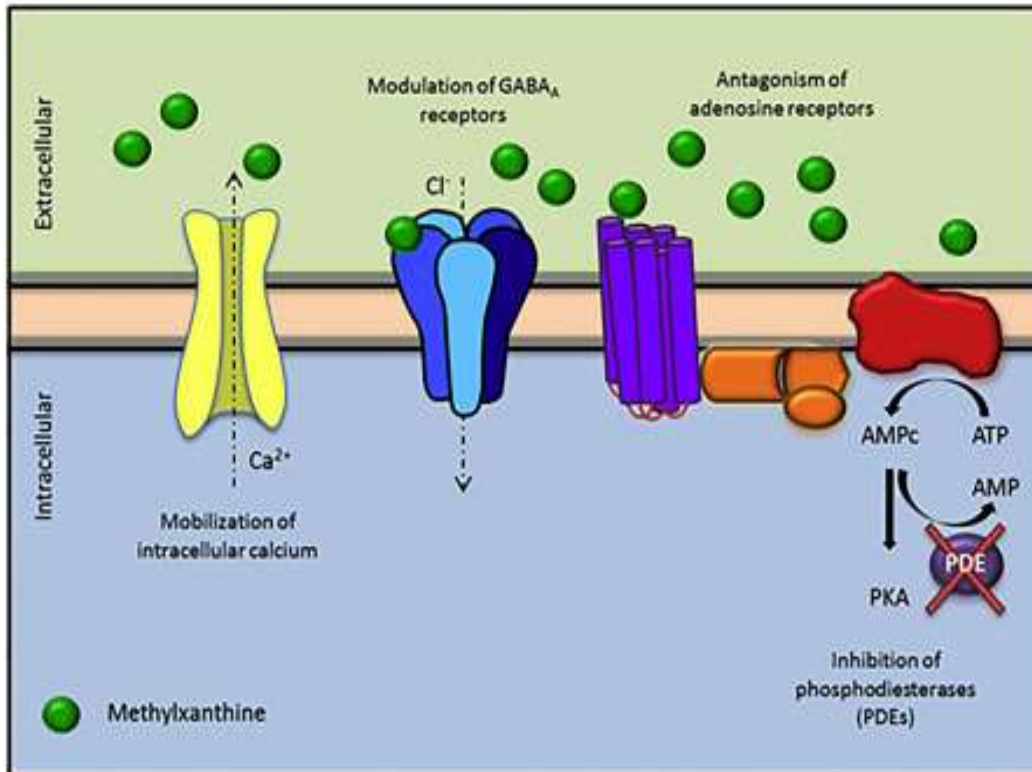
- ✓ podstiče budnost,
- ✓ poboljšava brzinu reakcije,
- ✓ poboljšava koncentraciju i motoričku koordinaciju

### 3 Metilksantini aktiviraju depoe kalcijuma u sarkoplazmatskom retikulumu.



Central control of respiratory function

- Bronchodilatation
- Decrease pulmonary arterial pressure
- Increase the airway diameter



# KORTIKALNI STIMULANSI

## ADRENERGIČKI STIMULANSI

Amfetamin i njegovi derivati imaju dve osnovne grupe farmakoloških efekata:

- ✓ stimulacija CNS-a i
- ✓ adrenergičke (simpatikomimetičke) efekte na periferiji.

→ Efekti stimulacije CNS-a su:

- nesаница,
- smanjenje osećaja umora,
- povećana lokomotorna aktivnost - hiperkinezija,
- euforija.

→ Periferni efekti amfetamina su:

- vazokonstrikcija i hipertenzija,
- povećana frekvencija srčanog rada,
- bronhodilatacija,
- povišenje bazalnog metabolizma (povišenje telesne temperature).

Za amfetamin i njegove derivate posebno je karakteristično da dovode do smanjenja apetita !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!! 😊

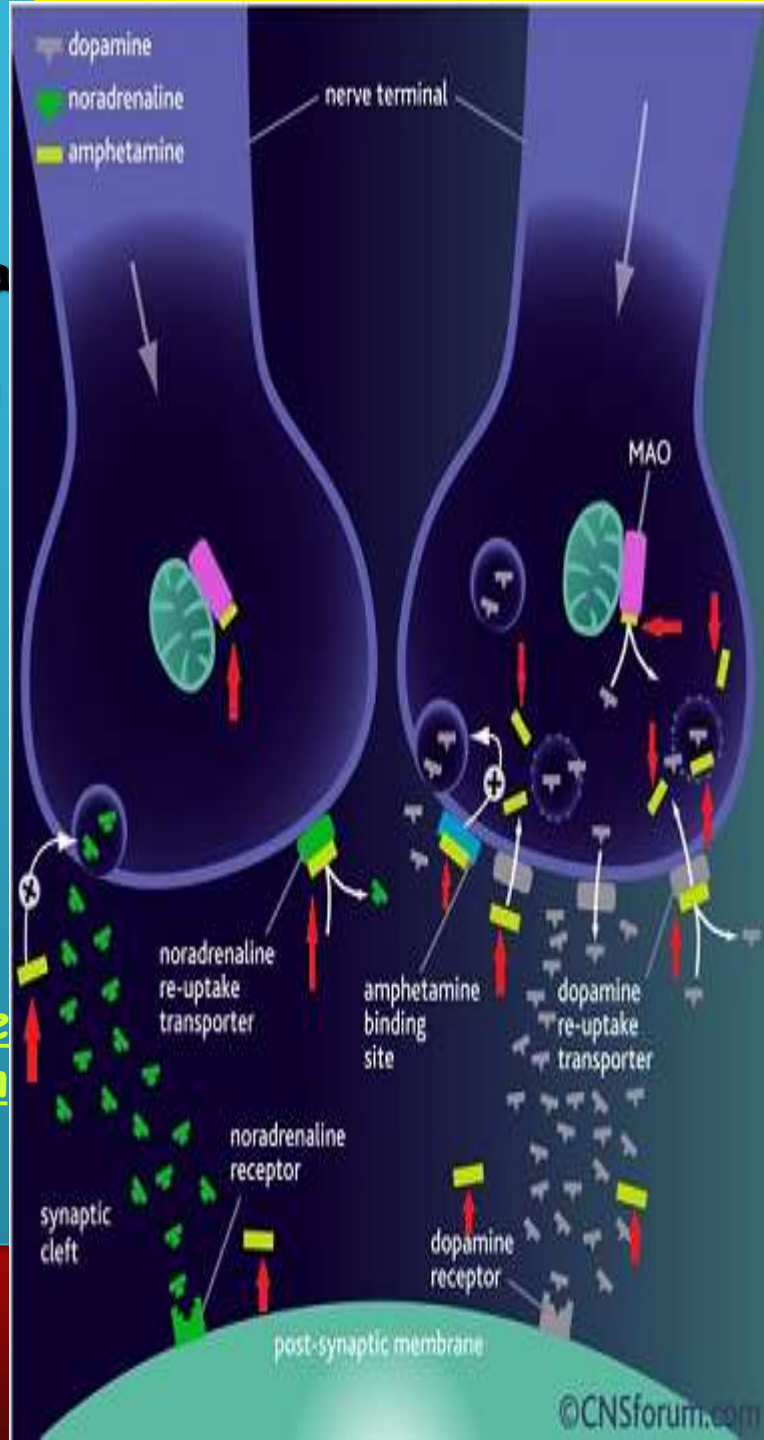


**Mehanizam delovanja.** - Ove supstance dovode do brzog oslobađanja neurotransmitera (serotonin, NOR, dopamin) iz presinaptičkih vezikula, a zatim ometaju njihovo ponovno preuzimanje u presinaptički nervni završetak, sa posledičnim pojačanjem postsinaptičkog efekta.

Amfetamin i metamfetamin najsnažnije utiču na dopaminske neurone (oslobađanje dopamina), a zatim i na adrenergičke i serotonininske.

U grupu adrenergičkih stimulanasa spada i efedrin (u adrenergičkim lekovima svrstan je u adrenergičke vazokonstriktore). Efedrin je stimulator kore velikog mozga, ali i produžene moždine. Ima slabije dejstvo od amfetamina. Retko se primenjuje u veterinarskoj praksi.

*U veterinarskoj medicini indikacije za primenu kortikalnih stimulanasa su: predoziranje opštih anestetika i drugih lekova sa depresivnim delovanjem na CNS (kofein) i opstruktivna stanja respiratornog trakta (aminofilin).*



## MEDULARNI STIMULANSI

U stimulanse produžene moždine spadaju:

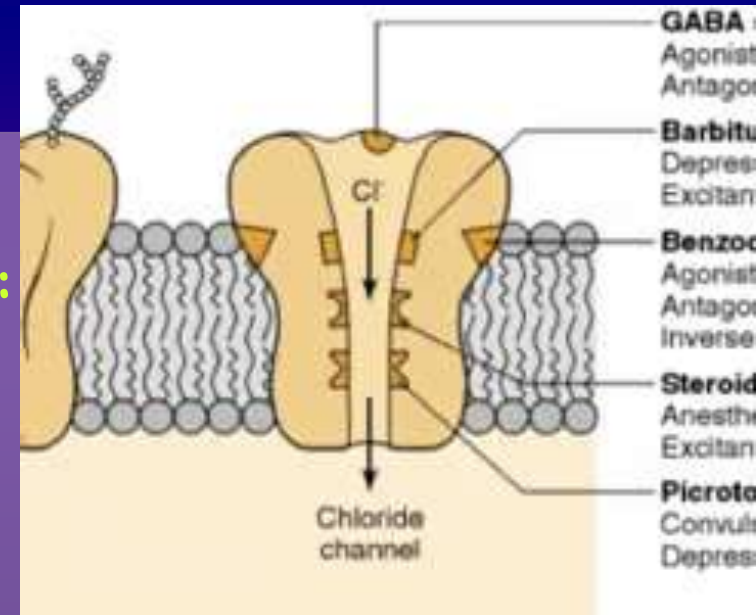
- ✓ pentetrazol (pentazol),
- ✓ doksapram,
- ✓ niketamid,
- ✓ pikrotoksin,
- ✓ bemegrid.

Medularni stimulansi deluju na vitalne centre u produženoj moždini (respiratorni, vazomotorni) i prouzrokuju povećanje respiratornog minutnog volumena, kao i povećanje arterijskog krvnog pritiska.

Jedan od mehanizama delovanja medularnih stimulanasa odigrava se na nivou  $GABA_A$  receptora (hloridni jonski kanali). Tako na primer, pikrotoksin je antagonista  $GABA_A$  receptora.

Najvažnije indikacije za primenu medularnih stimulanasa CNS-a su:

- neonatalna asfiksija i
- prekomerna depresija CNS-a izazvana opštim anestheticima.

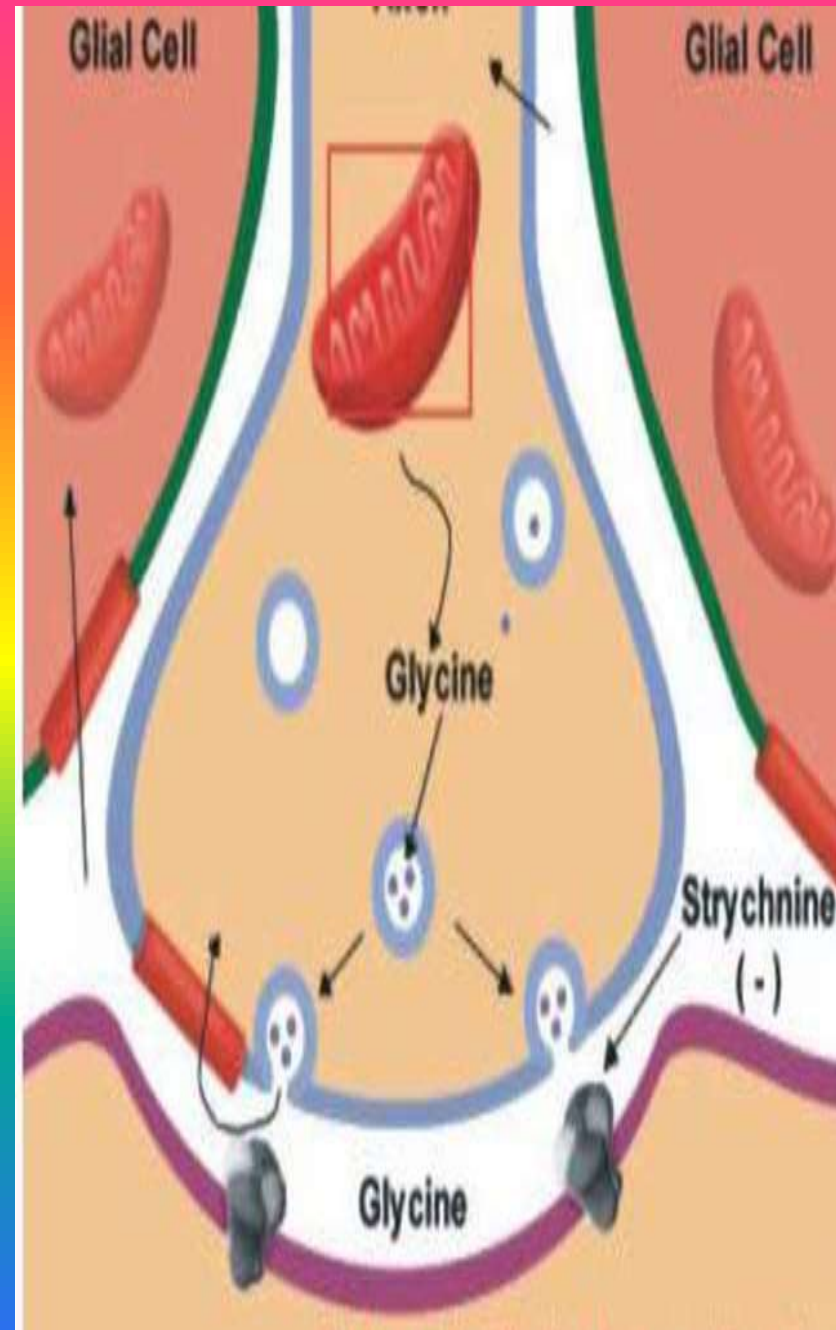


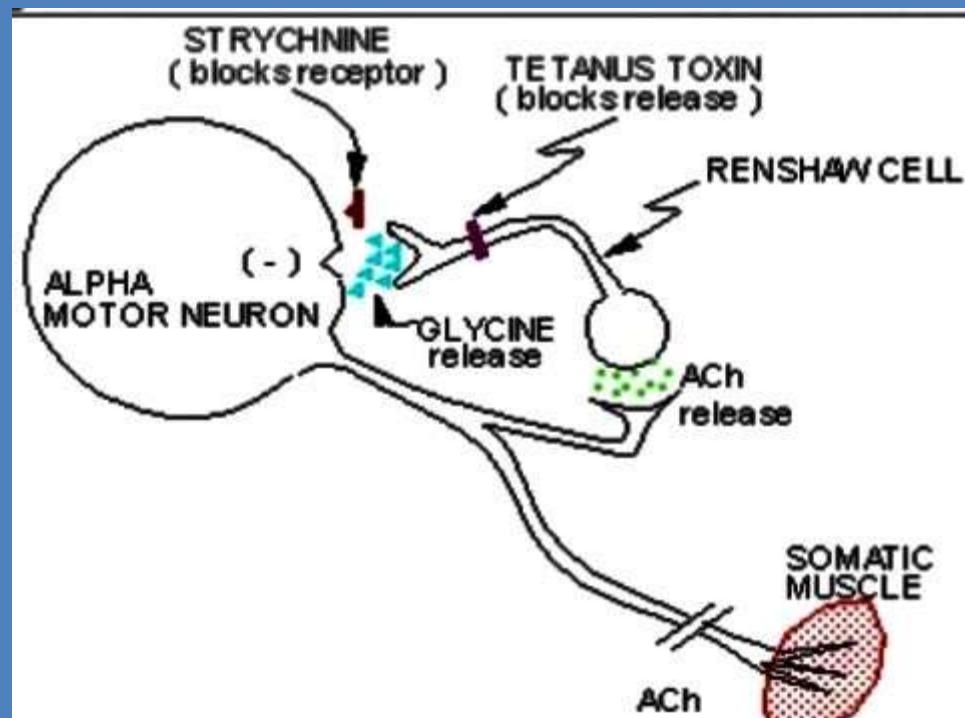
## SPINALNI STIMULANSI

Konvulzivni otrov strihnin (alkaloid biljke *Strychnos nux-vomica*), nema primenu u terapiji, već se koristi isključivo u eksperimentalne svrhe.

Strihnin deluje na kičmenu moždinu, na nivou sinapse između Renshaw ćelija i motornih neurona. U ovim sinapsama strihnin blokira receptore za aminokiselinu glicin, koja ima ulogu inhibitornog neurotransmitera.

Zbog izostanka inhibitornog delovanja glicina, najpre se povećava refleksna razdražljivost kičmene moždine, do te mere da i slabi senzorni nadražaji (svetlost, zvuk), dovode do napada konvulzija. Tonične konvulzije zatim zahvataju svu poprečno-prugastu muskulaturu, a smrt nastaje gušenjem – usled grča dijafragme. Trovanje strihninom leči se intravenskom primenom barbiturata.

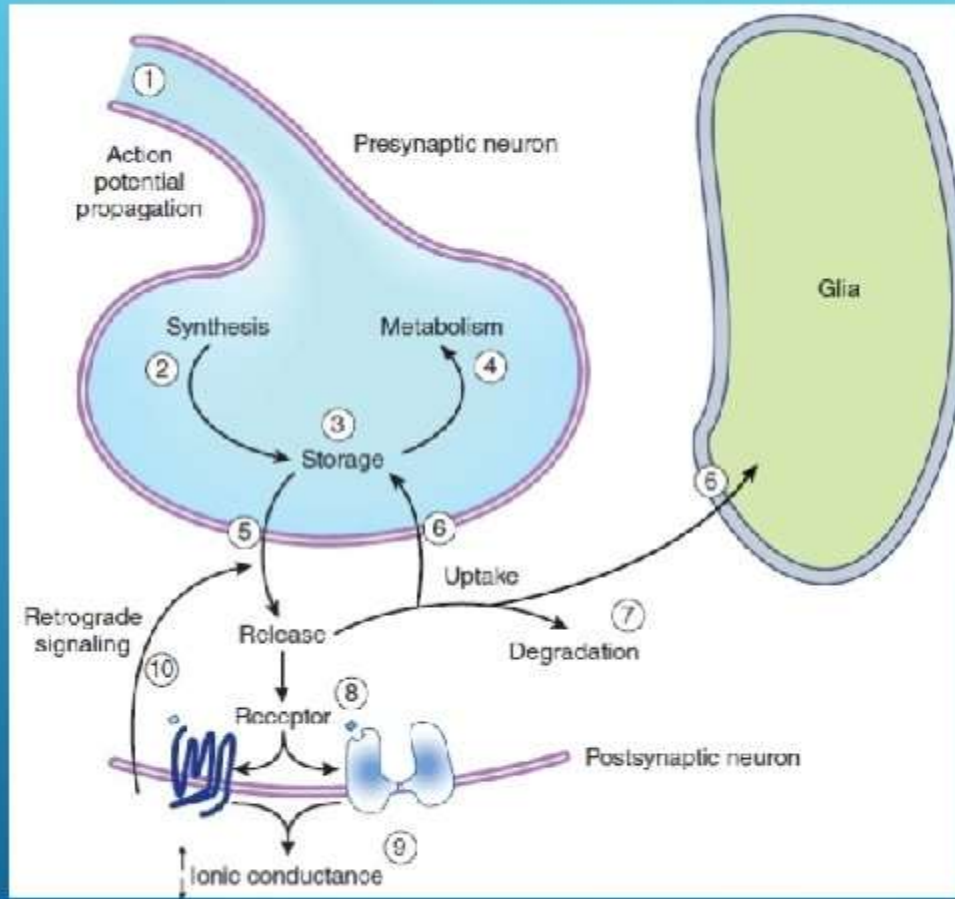




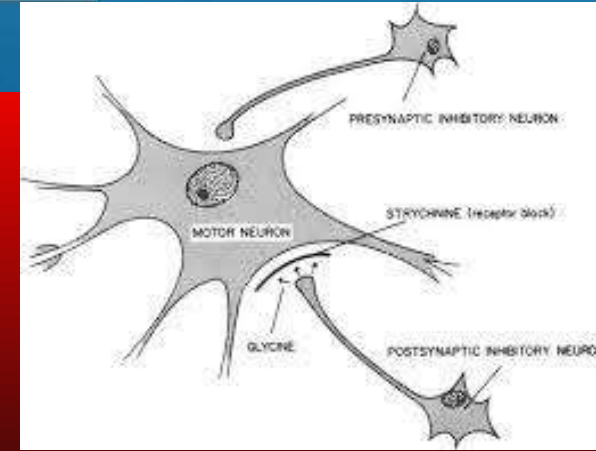
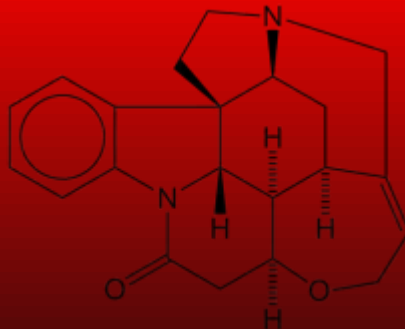
2&3 Reserpine

5 Amphetamine  
Capsaisin  
Tetanus toxin

6 Cocaine



Opioids  
Strychnine  
Ketamin 8





Opisthotonus kod pacijenta obolelog od tetanusa  
(*Sir Charles Bell, 1809.*)



# tetanus kod konja



## Eksperiment

### Konvulzije pacova izazvane pentetrazolom i antikonvulzivni efekat diazepama

Eksperimentalna životinja: pacov Wistar soja, muškog pola, t.m. = 250 g.

- Pacovu je intraperitonealno aplikovan pentetrazol u dozi od 93 mg/kg t.m., što predstavlja vrednost  $1,5 \times LD_{50}$  pentetrazola za pacove (i.p.  $LD_{50} = 62$  mg/kg t.m.).
- Zatim je praćeno pojavljivanje znakova ekscitacije CNS-a.
- Prvi znaci uznemirenosti životinje pojavljuju se za oko 50 sekundi od aplikacije.
- U narednih 10-tak sekundi razvijaju se generalizovane epileptične klonično-tonične konvulzije.
- Nakon pojave konvulzija, pacovu se intraperitonealno aplikuje diazepam u dozi od 10 mg/kg, što je  $2 \times ED_{50}$  diazepama za pacove (i.p.  $ED_{50} = 2,5-5$  mg/kg t.m.).
- Za 2–3 minuta od aplikacije diazepama počinje smirivanje životinje, što se uočava na osnovu smanjenja intenziteta epileptičnih konvulzija, odnosno smanjenja tonusa poprečno-prugaste muskulature (facijalna muskulatura, muskulatura prednjih ekstremiteta i abdomena).
- Puna sedacija se postiže za oko 10-tak minuta od i.p. aplikacije diazepama.
- Nakon ovog perioda životinja se nalazi u višečasovnom dubokom snu.