

IV. VAJA: KOMPETITIVNI ANTAGONIZEM MED ACETILHOLINOM IN ATROPINOM

NALOGA

Na modelu izoliranega organa videti kakšni so učinki kompetitivnega antagonizma in razlikovati holinergične in histaminske receptorje glede na kontrakcijo.

OSNOVE

Agonisti

so zdravila, ki se vežejo na receptor in izzovejo farmakološki učinek.

Antagonisti

so zdravila, ki so po strukturi podobna agonistom, vendar nimajo fiziološke funkcije. Vežejo se na isti receptor kot agonisti, s tem blokirajo vezavo le-teh zato se imenujejo tudi blokatorji fiziološke funkcije.

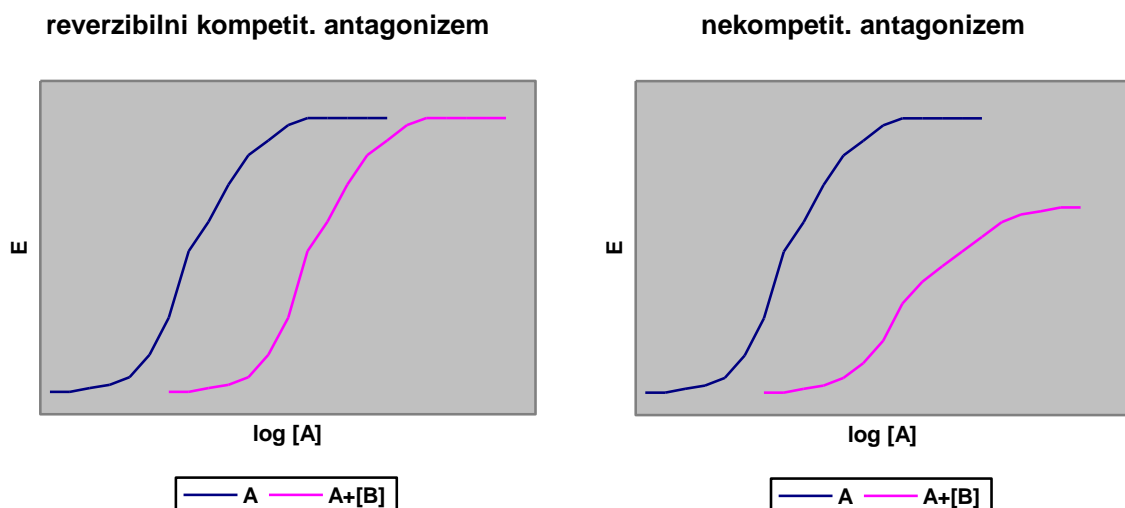
Antagonizmov je več vrst:

- **kemični**: dve spojini reagirata med seboj, njuna učinka se izničita
- **farmakokinetični**: antagonist zniža konc. agonista na vezavnem mestu
- **receptorska blokada**: obe snovi se vežeta na isto vezavno mesto
- **nekompetitivni**
- **fiziološki**: prevlada tisti učinek snovi, katere koncentracija snovi je povečana

Princip delovanja:

- **Kompetitivni antagonizem**: gre za tekmovanje antagonista in agonista za isti receptor. Ima lastnosti reverzibilne reakcije. Skupni učinek je odvisen od njunega razmerja ob receptorju.
- **Nekompetitivni antagonist**: se vežejo na receptor naravnega agonista, vendar se lahko receptor spremeni pri vezavi nekompetitivne snovi. Antagonizem je lahko reverzibilen in ireverzibilen.

A je agonist, [B] je antagonist



Acetilholin

Se lahko veže na dve vrsti receptorjev:

- **muskarinski receptorji:**
 - M1 (parietalne cel. želodca),
 - M2 (gladke in srčne mišične cel.),
 - M3 (gladke mišične in cel. eksokrinih žlez),
 - M4, M5
- **nikotinski receptorji:**
 - avtonomni gangliji,
 - SŽS, OŽS
 - prebavila, skeletna mišičnina

Atropin

Je alkaloid volčje češnje – *Atropa belladonna*. Je podoben acetilholinu, in sicer je kompetitivni antagonist M receptorjev. Prehaja skozi črevesno steno, očesno veznico in skozi krvno-možgansko bariero.

Učinki se kažejo:

- inhibicija sekrecije slinskih in solznih žlez
- srce: tahikardija
- oko: midriaza, povečanje očesnega pritiska
- prebavila: zaviranje peristaltike
- gladke mišične celice: sprostitvev
- OŽS: stimulacija

Histamin

Je bazični amin, ki nastaja iz histidina s histidin-dekarboksilazo. Je mediator vnetja, transmitter in ima več receptorjev:

- H1: skrčenje gladkih mišičnih celic v dihalih, prebavilih, maternici; sprostitvev gladkih mišičnih celic v žilah, povečana prepustnost postkapilarnih venul
- H2: povečanje sekrecije v želodcu
- H3

Defenhidramin

Je antagonist H₁ in M receptorjev; presnavlja se v jetrih in izloča z urinom.

Interakcije: so zaviralci OŽS in MAO

Znaki pri akutni zastrupitvi: vzbujenost, ataksija, koma, kolaps

POTREBŠČINE

Raztopine zdravil:

- | | | |
|------------------|--------------|-----------|
| - Acetilholin: | Ach I. | 0,001g/l |
| | Ach II. | 0,01 g/l |
| | Ach III. | 0,10 g/l |
| | Ach IV. | 1,0 g/l |
| | Ach V. I | 10,0 g/l |
| - atropin: | Atropin I. | 0,05 g/l |
| | Atropin II. | 0,005 g/l |
| - Histamin: | Histamin I. | 0,03 g/l |
| | Histamin II. | 0.30 g/l |
| - Difenhidramin: | | 0,10 g/ml |

Pribor:

- Brizgalke in igle
- kopel za izolirane organe
- kimograf
- kapalke, škarjice, pincete
- ileum podgane

DELO

Iz podgane izoliramo ileum in ga položimo v kopel za izolirane organe, ki ima stalno temperaturo 38°C. Ileum prelijemo s Tyrodejevo raztopino, povežemo s kimografom in skrbimo, da je dotok kisika konstanten. Ileum med posameznimi odmerki 2x speremo s fiziološko raztopino in ga nato pred vsako aplikacijo odmerka zopet popolnoma prelijemo s Tyrodejevo raztopino.

□ Vezava acetilholina in atropina na holinergične receptorje v ileumu podgane

Najprej izzovemo najmanj dve različni kontrakciji z različnimi volumni acetilholina I. Nato dodamo v kopel 1 ml atropina I in tiste odmerke acetilholina, ki so prej izzvale kontrakcije. Povečujemo odmerke acetilholina in opazujemo kdaj bomo dobili enako kontrakcijo kot smo jo imeli na začetku, ko atropin ni bil prisoten.

□ Razlikovanje holinergičnih in histaminskih receptorjev

V kopel dodamo atropin II in nato poskušamo izvati kontrakcijo z večanjem odmerkov acetilholina II, nato pa še z histaminom II.

V kopel damo antihistaminik in nato poskušamo izvati kontrakcijo s histaminom, nato pa še z acetilholinom.

MERITVE

Substanca	Odmerek (ml)	učinek
Ach I	0,2	Samo spontane kontrakcije
	0,6	Blage kontrakcije
	1,0	Blage kontrakcije
Atropin I + Ach I	1,0 + 1,0	Samo spontane kontrakcije
Atropin I + Ach II	1,0 + 0,2	Samo spontane kontrakcije
Atropin I + Ach II	1,0 + 0,6	Samo spontane kontrakcije
Atropin I + Ach II	1,0 + 1,0	Samo spontane kontrakcije
Atropin I + Ach III	1,0 + 1,0	Samo spontane kontrakcije
Atropin I + Ach IV	1,0 + 1,0	Blage kontrakcije
Atropin I + Ach V	1,0 + 1,0	močna kontrakcija
Atropin II + Ach IV	1,0 + 1,0	močna kontrakcija

REZULTAT

□ Vezava acetilholina in atropina na holinergične receptorje v ileumu podgane

Acetilholin je agonist, veže se s holinergičnimi receptorji in izzove kontrakcijo, medtem ko je atropin njegov kompetitivni antagonist in ne izzove učinka pri vezavi na receptorje. Ta reakcija je reverzibilna, saj pri večji količini agonista zopet vzpostavimo acetilholinski učinek.

□ Razlikovanje holinergičnih in histaminskih receptorjev

Pojavi se izostanek acetilholinske reakcije zaradi kompetitivnega antagonista – atropina, medtem ko je histaminska kontrakcija prisotna. To nam dokazuje, da je atropin selektivni blokator samo holinergičnih receptorjev, ne pa histaminskih receptorjev.

Antihistaminik ni popolnoma selektiven, blokira histaminske receptorje in prepreči kontrakcijo. Delno ali popolno pa blokira tudi acetilholinske receptorje, tako da je kontrakcija zelo blaga ali pa je ni.