

Rozvoj a internacionalizace chemických a biologických studijních programů na Univerzitě Palackého v Olomouci

CZ.1.07/2.2.00/28.0066



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Farmakologie vegetativního nervového systému

PharmDr. Ivona Pávková, Ph.D.

Investice do rozvoje vzdělávání



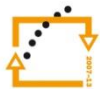
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



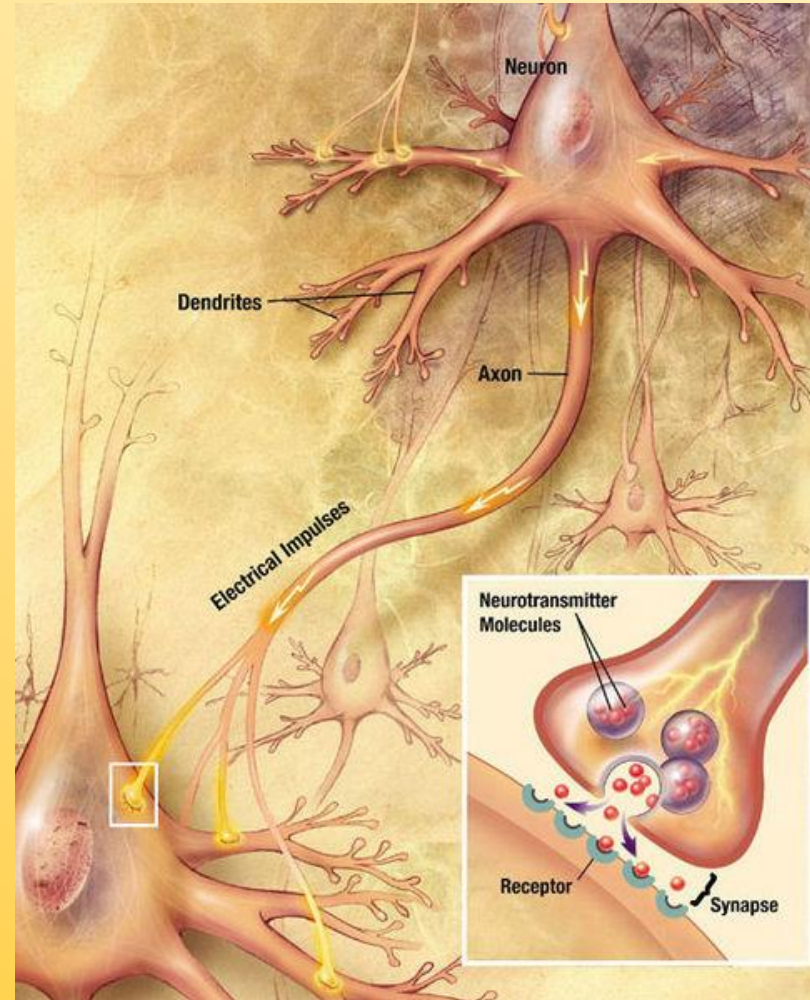
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Nervový systém

- přenos informace prostřednictvím rychlého **elektrického** přenosu signálu nervovými vlákny
- mezi neurony a efektorovými buňkami přenos chemický – uvolněním **neurotransmitterů** z nervových zakončení do synapse (difúzí přechází přes synaptickou štěrbinu a vazbou na specifické receptory aktivují/inhibují postsynaptické buňky)



Nervový systém – funkční dělení:

Somatický

- ovládá vědomě kontrolované funkce (pohyby těla, poloha, dýchání)
- eferentní dráhy – 1 motoneuron z CNS do kosterního svalstva

Vegetativní (=autonomní)

- řízení funkcí vnitřních orgánů, kontrola vnitřního prostředí organismu (srdeční výdej, průtok krve, trávení, vylučování) – mimo volní kontrolu
- eferentní dráhy – dvouneuronové: pregangliové neurony synapticky přepojována v gangliích na n. postgangliová

Vegetativní nervový systém - anatomie

2 celky: **sympatický** a **parasympatický**

- ústředí v jádrech CNS
- pregangliová eferentní vlákna vychází z mozkového kmene nebo spinální míchy a končí v **motorických gangliích**

Sympatikus (S)

- pregangliová vlákna vystupují z torakální a lumbální části páteřní míchy (thorakolumbální systém)
- ganglia (22) situována paravertebrálně (většina), tvoří *truncus sympaticus* (2 řetězce na každé straně páteře)
- pregangliová vlákna krátká a postgangliová dlouhá

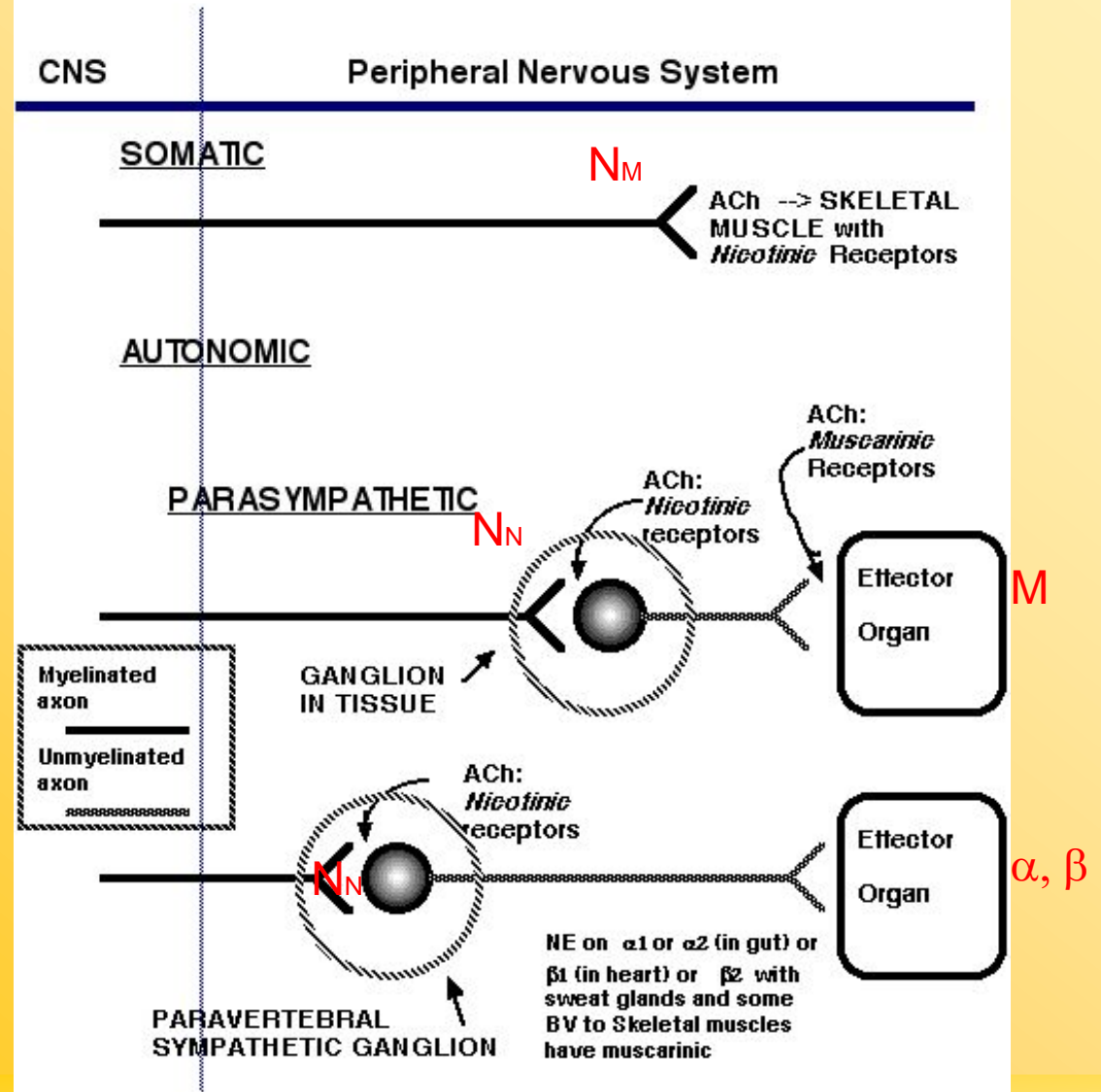
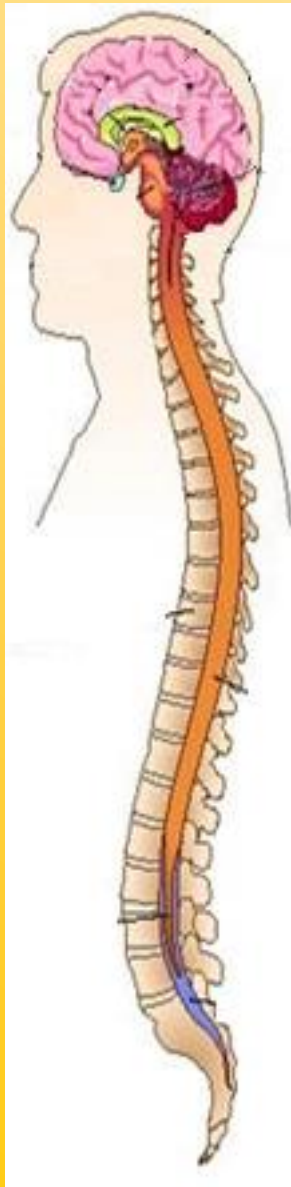
Parasympatikus (PS):

- pregangliová vlákna vystupují z mozkového kmene (nervus vagus 75% vláken) a sakrální míchy (kraniosakrální systém)
- ganglia (většina) ve stěně / v blízkosti inervovaného orgánu
- pregangliová vlákna dlouhá a postgangliová krátká

Enterický nervový systém

- řídí motoriku, sekreci a absorpci v gastrointestinálním traktu (GIT)

PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM: STRUCTURE AND PHARMACOLOGY



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Fyziologie VNS

- regulace funkce
 - hladké svaloviny (včetně svaloviny cév)
 - žláz (s vnitřní i vnější sekrecí)
 - srdce
 - některých metabolických dějů

Vždy nezávisle na vůli !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

Většina orgánů inervována vlákny S i PS

účinek souhlasný (slinné žlázy) / protichůdný (srdeční činnosti, svalovina GIT)

Některé orgány inervovány jen S (potní žlázy, krevní cévy) / PS (hladká svalovina bronchů)

Investice do rozvoje vzdělávání



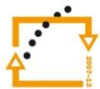
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



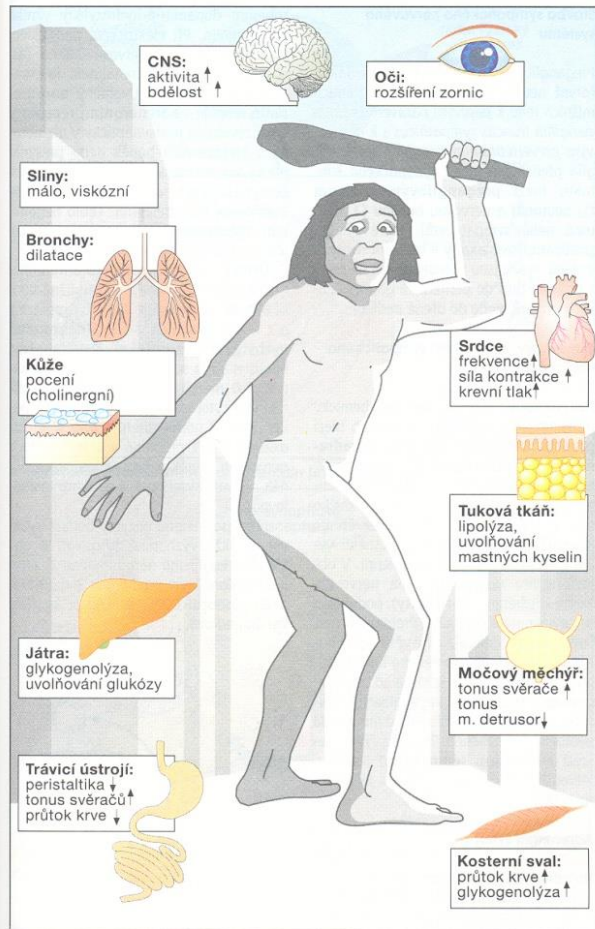
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Sympatikus

Léčiva ovlivňující sympatický nervový systém 81



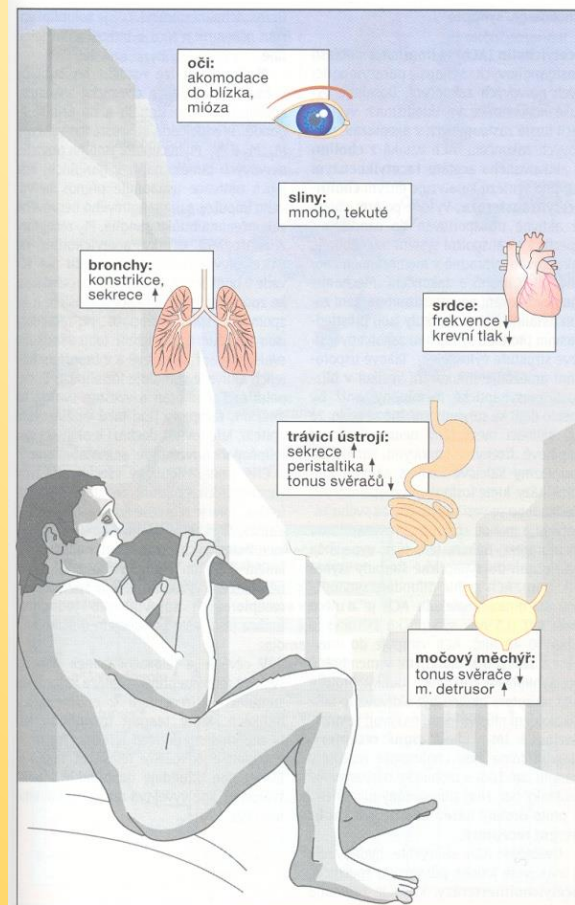
A. Reakce po podráždění sympatiku

sympatikus

- aktivace jako odpověď na BOJ nebo STRES
- aktivace katabolických procesů

Parasympatikus

Léčiva ovlivňující parasympatický nervový systém 99



A. Účinky aktivace parasympatiku

parasympatikus

- aktivace při odpočinku nebo příjmu potravy
- aktivace anabolických procesů

Lüllmann H. Atlas farmakologie

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



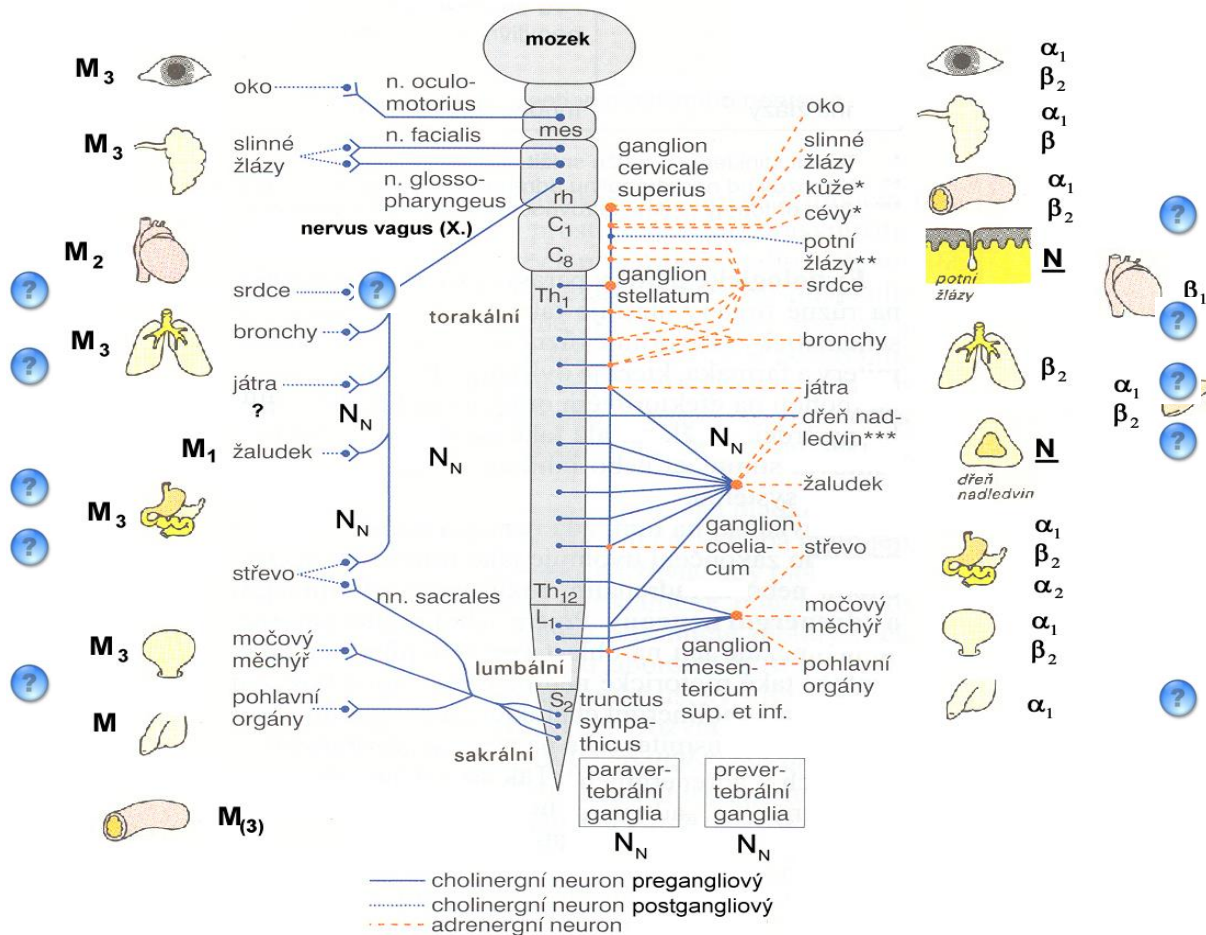
OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

parasympatikus

sympatikus



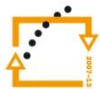
receptory:
 nikotinového typu
 — všechny autonomní postgangliové neurony, resp. dendrity;
 — dřeň nadledvin;
 — neuromuskulární přenos;
 muskarinového typu
 — všechny cílové orgány inervované autonomními postgangliovými cholinergními vlákny

receptory:
 α β₁ β₂ - synapse postgangliových vláken sympatiku

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Neurotransmise

- 1) uptake prekurzorů transmitteru
- 2) syntéza transmitteru
- 3) uskladnění transmitteru do vezikul
- 4) degradace neuskladněného transmitteru
- 5) depolarizace membrány akčním potenciálem
- 6) vtok Ca^{2+} iontů vápníkovými kanály
- 7) exocytóza transmitteru
- 8) difúze k postsynaptické membráně
- 9) interakce s postsynaptickým receptorem efektorového systému
- 10) inaktivace a degradace některých transmitterů (ACh)
- 11) Reuptake transmitteru (NA) nebo degradačních produktů
- 12) Interakce transmitteru s presynaptickým receptorem

Všechny kroky vyjma 8 mohou být ovlivněny lékem !!

Investice do rozvoje vzdělávání



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Interakce

Postsynaptické

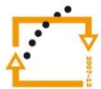
Presynaptické:

-*Heterotropní:* neurotransmitter ovlivňuje uvolňování jiného neurotransmitteru z nervového zakončení (A, NA ve střevě inhibují uvolňování Ach z postgangliových nervových zakončení PS, v srdci NA inhibuje uvolňování Ach a Ach inhibuje uvolňování NA)

-*Homotropní:* uvolněný neurotransmitter se váže na presynaptické autoreceptory a ovlivní své další uvolňování = autoinhibiční „feedback“ (vazba NA na alfa2 receptory)



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

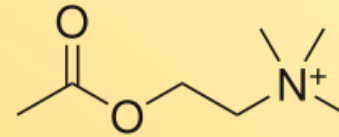
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

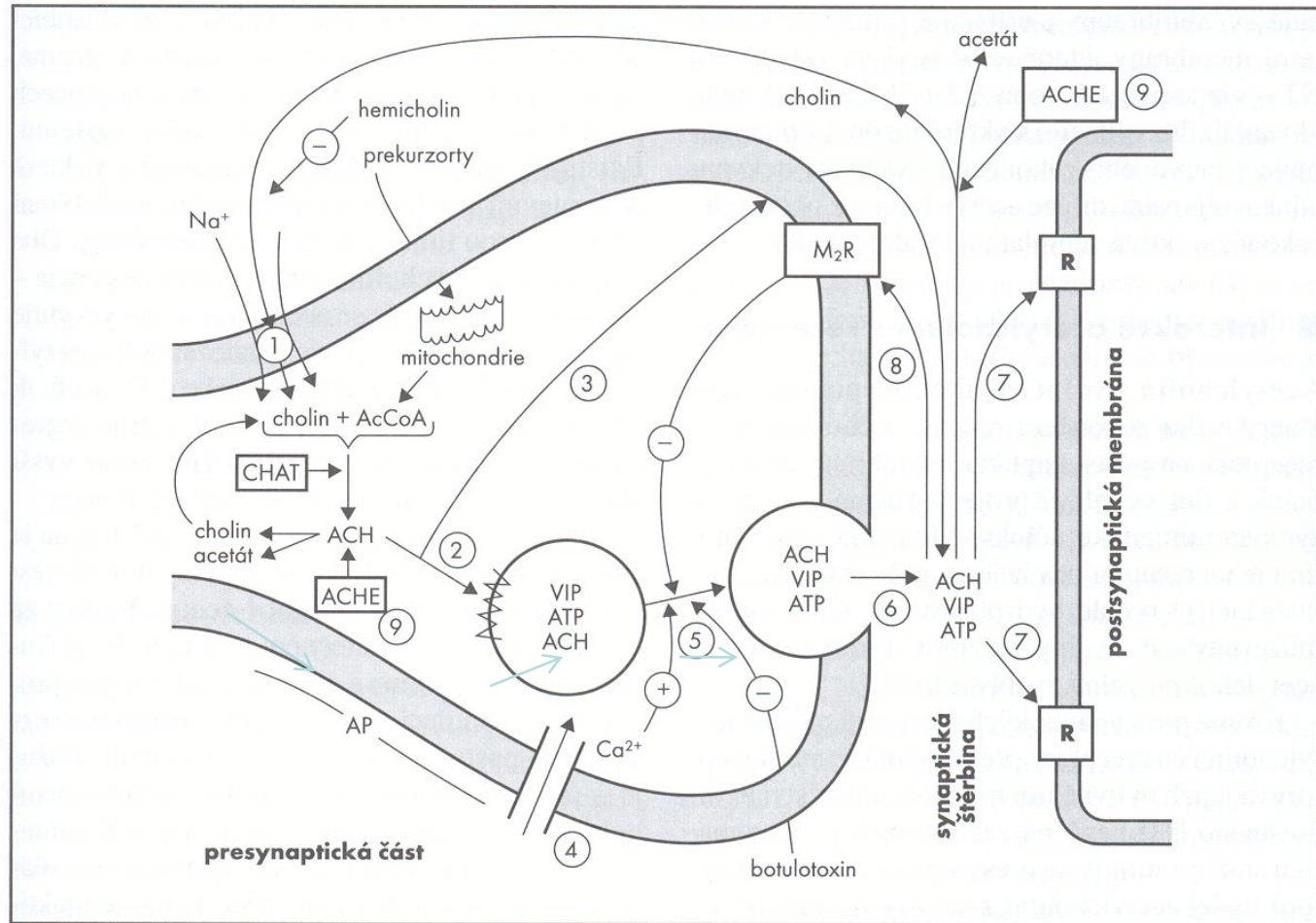
Neurotransmitery VNS

Acetylcholin (Ach)



- **pregangliová zakončení**
- **všechna PS** postgangliová nervová zakončení
- **některá S** postgangliová nervová zakončení (potní žlázy)
- **neuromuskulární přenos**
- **některé synapse v CNS**

Cholinergní synapse



ACETYLCHOLIN

Katzung BG, Základní a klinická farmakologie

Investice do rozvoje vzdělávání

- interakce s cholinergními receptory na postsynaptické membráně působí i na presynaptické receptory, tím moduluje množství uvolňovaného neurotransmiteru
- po disociaci je ACh rychle hydrolyzován na cholin a acetát, proto je jeho účinek rychlý a krátký
- rozklad **acetylcholinesterázou** (cholinergní neurony a okolí cholinergních synapsí)

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Cholinergní receptory

- na různých synapsích – různé receptory -> heterogenita účinku
- dva základní typy ACh receptorů

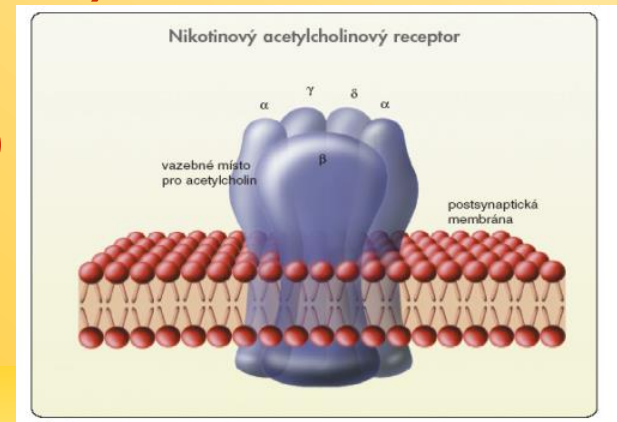
Nikotinové receptory – spjaté s iontovým kanálem, aktivace vede k depolarizaci postsynaptické membrány

N_M (nikotinové receptory muskulární)

- nervosvalová ploténka- somatomotorická inervace příčně pruhovaných svalů vůlí !!
- 5 proteinových jednotek ($\alpha_2, \beta, \gamma, \delta$)

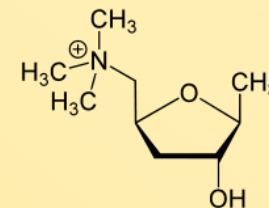
N_N (nikotinové receptory neuronální)

- vegetativní ganglia
- 4 proteinové jednotky (α_2, β_2)



Muskarinové receptory

– spřaženy s G-proteinem



M₁ (neurální)

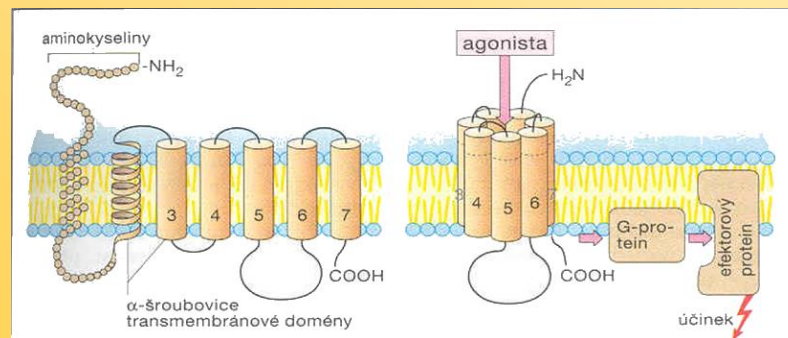
- CNS, periferní neurony, parietální buňky žaludku
- typ G_q (tvorba IP₃+DAG) – vzestup i.c. Ca²⁺
- pomalá excitace CNS, zvýšená sekrece HCl, GIT motilita

M₂ (kardiální)

- srdce, neuronální tkáň
- typ G_i (inhibice AC) – otevření K⁺ kanálu
- účinky vagu na srdce

M₃ (glandulární)

- žlázy, cévy (endotel)
- sekrece, udržení tonu hladké svaloviny, uvolnění NO v cévním endotelu (vazodilatace)



Látky ovlivňující parasymptikus

Cholinomimetika		Cholinolytika	
1. Přímo působící cholinomimetika		1. Přímo působící cholinolytika	
M-receptory <i>parasymptomimetika</i>	N-receptory ganglia (Nn), nervosvalová spojení (Nm)	M-receptory <i>parasymptomolytika</i>	N-receptory gangliopletika (blokátory Nn) periferní myorelaxancia (blokátory Nm)
2. Nepřímo působící cholinomimetika (inhibitory ACHE)		2. Nepřímo působící cholinolytika	
Reverzibilní inhibitory ACHE	Ireverzibilní inhibitory ACHE	-----	

ACHE = acetylcholinesteráza

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Investice do rozvoje vzdělávání



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

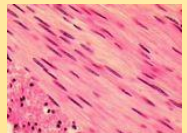
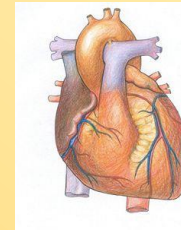
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

PARASYMPATOMIMETIKA (cholinomimetika) - účinky přímých PSM

Přímá stimulace M receptorů - účinky lze vyvodit z projevů stimulace PS a z rozmístění M-receptorů:

- **KVS** ♥

- Zvýšení propustnosti K⁺ přes membrány buněk síňové svaloviny, SA a AV uzlu = *zpomalení srdeční frekvence* (SA uzel), *pokles kontraktility* (síně), *↓ rychlost vedení* (AV uzel)
- *vazodilatace* cév (nepřímo přes NO)



- **hladký sval**

- **GIT** – zvýšená peristaltika a motilita
 - zvýšení sekrece slinných žláz a HCl v žaludku
- **respirační systém** - kontrakce hladkých svalů bronchů (astmatici pozor !)
 - zvýšená sekrece v průdušnicích a bronších
- **močový měchýř** – kontrakce detrusoru a relaxace sfinkteru (mikce)
- **oko** – kontrakce sfinkterů duhovky (*m. sphincter pupillae*) = **mióza**, kontrakce cirkulárních vláken *m. ciliaris* (akomodiace do blízka); uvolnění závěsného aparátu čočky = **snížení nitroočního tlaku**
- **exokrinní žlázy**

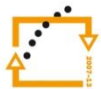
zvýšení sekrece potních, slzných, slinných a bronchiálních žláz

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

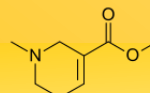
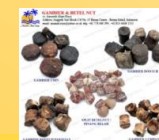
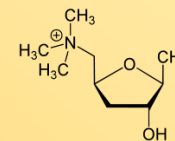
Přímá PSM

Estery cholinu

- **acetylcholin**
 - působí neselektivně (N – účinky jsou zřejmé až po podání velkých dávek)
 - krátký účinek (sekundy), rozklad plaz. AChE
 - nízká absorpce, neprochází HEB
 - terapeuticky se nevyužívá
- **karbachol**
 - rezistentní vůči AChE, M i N účinky
 - **Indikace:** antiglaukomatikum- oční kapky

Alkaloidy

- **muskarin** (*Amanita muscaria*)
 - selektivní účinek na M rec., pouze toxikologický význam
- **pilocarpin**
 - působí hlavně na M receptory, do určité míry i na N rec. v gangliích
 - **Indikace:** oční lékařství (vyvolání miózy, snížení nitroočního tlaku)
- **arekolin** (*Areca catechu*)
 - neselektivní (N i M účinky)
 - prochází HEB – stimulační účinek na CNS
 - droga betel - ořechy s betelovým listem



Nepřímá cholinomimetika

- látky zvyšující cholinergní neurotransmisi inhibicí acetylcholinesteráz = zvýšení koncentrace endogenního Ach → cholinomimetické účinky
- **acetylcholinesteráza (AChE)- „pravá“**
 - vázána na BM synaptické štěrby cholinergních synapsí
- **butyrylcholinesteráza (BChE)- „nepravá, pseudo“**
 - téměř ubikvitní výskyt, především plazma a játra
 - širší substrátová specifita (butyrylcholin, ACh, prokain, suxamethonium)

Mechanismus účinku:

- **Reverzibilní vazba na aktivní místo ACHE** (kvarterní amoniové baze: edrofonium)
- **Karbamylace ACHE** – prodloužení hydrolýzy na 30 min-6h (karbamáty: neostigmin, fyzostigmin)
- **Fosforylace ACHE** – velmi pomalá hydrolýza (stovky h) (organofosfáty: echothiofát, isofluorát, soman, parathion, malathion)

Účinky nepřímých cholinomimetik

- působí na všech úrovních
 1. postgangliová zakončení parasympatických vláken (**M** receptory)
 2. autonomní ganglia (**N** receptory): stimulace, poté depolarizační blok
 3. **Nervosvalová ploténka**: zvýšený svalový tonus, záškuby, depolarizační blok, svalová paralýza
 4. **CNS**: excitace, křeče, deprese, selhání dechu

Indikace nepřímo půs. cholinomimetik:

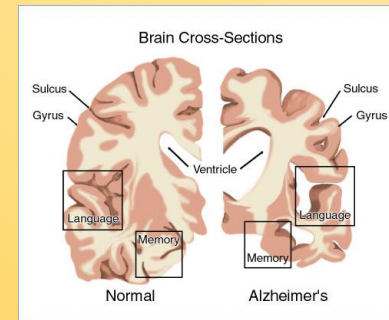
1. Myasthenia gravis

autoimunitní onemocnění vedoucí ke ztrátě nikotinových receptorů na NS ploténce (1/3 normálního počtu) - tvoří se protilátky proti Nm svalová slabost, snadná únavnost až paralýza, svaly očí (diplopia) a očních víček (asymetrická ptóza), faciální a žvýkácké svaly nejvíce postiženy
Myastenická krize - poruchy dýchání
genetická predispozice 200-400 pacientů na 1 mil. lidí



2. Alzheimerova demence

Neurodegenerativní onemocnění - atrofie mozku - tvorba β -amyloidu, formace plaku, působení volných kyslíkových radikálů (?)
m.j. ztráta cholinergních neuronů → ztráta paměti a schopnosti se učit
omezená terapie - centrálně působící inhibitory cholinesteráz **rivastigmin, donepezil, galantamin, + takrin**



3. Glaukom

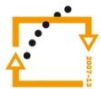
4. Atonie hladkých svalů (GIT, retence moče)

5. Antidota periferních myorelaxancií (kurare), otrava atropinem

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



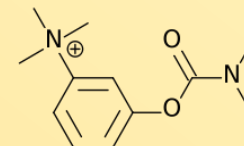
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

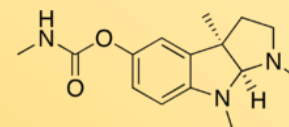
- **Neostigmin, pyridostigmin, distigmin**



Indikace: pooperační atonie GITu a moč. cest

- Myastenia gravis
- Antidotum periferních myorelaxancií
- (Syntostigmin), *p.o.* i *i.v.* aplikace

- **fysostigmin**



- alkaloid *Physostigma venenosum*
- terciární dusík → centrální účinky, lze antagonizovat centrální účinky TCA
- výrazná inhibice srdeční frekvence a stimulace střeva
- **Indikace:** oční lékařství – miotikum, glaukom



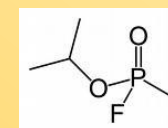
Dlouhodobé ireverzibilní iAChE:



- vysoce toxické látky bez terapeutického významu
- nervové jedy, insekticidy
- **Organofosfáty:** sloučeniny pětimocného fosforu, který labilně váže fluor nebo organickou skupinu, po uvolnění se kovalentně váže na OH skup. serinu AChE – zničení enzymu
- vysoce lipofilní
- intoxikace se rozvíjí rychle, k úmrtí může dojít během několika minut
- mióza, poruchy vidění, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, křeče GIT, zvýšená sekrece žláz, bradykardie, hypotenze, svalové záškuby až křeče, centrální útlum, apatie, bezvědomí, zástava dechu, pozdní neurotoxické komplikace (polyneuritidy, demyelinizace)
- **tabun, soman, sarin**
- **parathion, malathion, methyl parathion, chlorpyrifos, diazinon, dichlorvos, phosmet- insekticidy**

- **terapie intoxikace organofosfáty:**

- zabránit dalšímu vstřebávání látky
- zavést řízené dýchání
- protikřečová léčba (*i.v.* diazepam)
- podat vysoké látky parasymptolytik (*i.m.* **atropin**)
- **aplikace reaktivátorů AChE**
 - oximy, kvartérní dusík
 - organofosfáty k nim mají vyšší afinitu
 - nutno podat do několika hodin (stárnutí vazby)
 - **trimedoxim, pralidoxim** – *i.v.* aplikace



PARASYMPATOLYTIKA



Mechanismus účinku:

- kompetitivně a reverzibilně antagonizují účinky podráždění parasympatika a cholinomimetik na M receptorech (neselektivní)
- kvarterní látky + antinikotinové účinky (blokády veget. ganglií)

Orgán	účinek	Klinické použití
CNS	Sedace Třes při Parkinsonově ch. Prevence kinetóz Neklid, podrážděnost, halucinace	Stavy agitace (skopolamin) Parkinsonova ch. (benzatropin, procyklidin) Kinetózy (skopolamin)
Oko: sfinkter duhovky ciliární sval	Pasivní mydriáza Paralýza - cykloplegie	Vyšetření očního pozadí (homatropin, tropikamid)
Srdce: SA uzel AV uzel	Tachykardie Zlepšení vedení při blokádě	Bradykardie (ipratropium)
Cévy	Snížení uvolnění NO	
Plíce: průduškové svaly žlázy průdušek	Bronchodilatace Snížení sekrece	Astma bronchiální (ipratropium) Předoperační příprava
GIT: sekrece motilita	Snížená Snížená, spazmolýza	Peptické vředy (pirenzepin) Spazmolytika (ledvinové, žlučnickové koliky)
Urogenitál: svalstvo stěny svěrače	Relaxace Zvýšený tonus (retence moče)	
Žlázy potní, slinné, slzné	Útlum sekrece	

Investice do rozvoje vzdělávání

- otrava cholinomimetiky (insekticida, houby, nervové plyny)

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

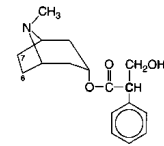


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

• látky s terciárním dusíkem:

- vyšší lipofilita, centrální účinky, průnik do předního segmentu oka
- **atropin**
 - podává se při bradyarytmích, premedikace před celkovou anestezí, při intoxikaci AChEI, spasmolytikum trávicího ústrojí a močových cest, v očním lékařství
- **skopolamin**
 - snadněji prochází do CNS, již od malých dávek vyvolává útlum
 - antiemetikum



- **Antiparkinsonika- benzatropin, biperiden, trihexyfenidyl, orfenadrin**
- **selektivní antagonisté muskarinových receptorů:**

- **pirenzepin** – M_1 -blokátor, minimálně ovlivňuje další receptory
- inhibuje sekreci parietálních buněk žaludku
- **Indikace:** vředová choroba



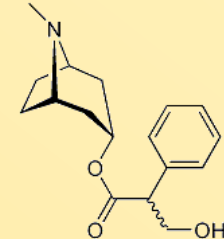
• látky s kvarterním dusíkem:

- **butylskopolamin, oxyfenon(ium), fempiverin, propiverin, oxybutynin**
- omezená absorpce a průnik do CNS
- zeslaben antimuskarinový účinek, zesílen antagonistický účinek na nikotinové receptory v autonomních gangliích
- hl. jako spasmolytika u funkčních poruch trávicího traktu a močových cest-spasmolytika
- **ipratropium bromid** – terapie a profylaxe reverzibilní obstrukce dýchacích cest a antiastmatikum, nemá nepříznivé účinky na mukociliární funkce a sekreci





Atropin



„suchý jako kost, slepý jako netopýr, červený jako červená řepa, bláznivý jako kloboučník“

- závislost na dávce
 - malá (< 0,5 mg): mírná bradykardie, částečné sucho v ústech, inhibice pocení, zácpa, rozšíření kožních cévy
 - střední (1-2 mg): úplné sucho v ústech, tachykardie, mydriáza, rychlá srdeční frekvence, palpitace
 - vyšší (5 mg): popsané příznaky výrazné, neklid, kůže suchá a horká, porucha močení, inhibice peristaltiky
 - vysoká (> 10 mg): neostré vidění, neklid až excitace, halucinace, kóma

Nežádoucí účinky PSL

- široké spektrum účinku = nežádoucí účinky při léčbě téměř vždy:
sucho v ústech, suchost kůže
poruchy akomodace, zvýšení nitroočního tlaku (KI u pacientů s glaukomem)
palpitace
obstipace, retence moči (KI u pacientů s hypertrofií prostaty)
neklid, excitace, dezorientace, delirium, komatózní stavy, útlum dechu
ortostatická hypotenze – blok N_N v gangliích kvartérními látkami

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Další látky ovlivňující cholinergní transmissi

Látky stimulující autonomní ganglia

nikotin, lobelin, dimethylphenylpiperazin (DMPP)

Účinky nikotinu na ganglia:

Ganglia: Nízké c – dráždí receptory, částečná depolarizace, mění filtrační vlastnosti gangliového přenosu

Vysoké c – viz gangioplegika

KVS : převládne aktivace sympatiku (= zvýšení tlaku krve)

Dřeň nadledvin – vyplavení adrenalinu: změny KVS, odbourání glykogenu a uvolnění MK (potlačuje pocit hladu)

GIT: zvýšení tvorby žaludečních šťáv a střevní činnosti

Zadní lalok hypofýzy: uvolnění ADH (antidiuretický účinek)

Receptory tlakové, termické, pro bolest – zvýšená citlivost

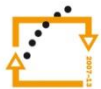
CNS: zvýšená frekvence dechu, area postrema (zvracení)

Nervosvalová ploténka: zvýšená dráždivost (svalová kocovina)

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Ganglioplegika

- blokují účinky Ach a agonistů na N-receptorech v gangliích
 - inhibice syntézy Ach (příjem cholinu) – hemicholium
 - Irreverzibilní inhibice uvolňování Ach – botulotoxin
 - Inhibice postsynaptického působení Ach – hexamethonium, trimetafan
 - Depolarizační blokáda – nikotin ve vysokých c

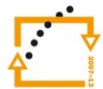
Účinky : KVS – vasodilatace (výrazný pokles TK)

hladká svalovina – zácpa, retence moče, impotence

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Periferní myorelaxancia:

- Kompetitivní inhibice účinku Ach na N-receptorech nervosvalové ploténky
- neovlivňují VNS ale SNS

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Adrenergní neurotransmise

Neurotransmitery sympatiku – katecholaminy:

Noradrenalin (NA) - ve většině postgangliových sympatických nervových zakončeních a v mnohých synapsích CNS

adrenalin (A) – dřeň nadledvin

Dopamin

- Prekurzor - tyrozin

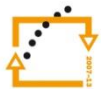
Metabolismus katecholaminů

- **monoaminoxidáza (MAO) –typ A a B**
- **katechol-O-methyltransferáza (COMT)**
 - cytosolický enzym lokalizovaný mimo neurony (extraneuronálně)

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

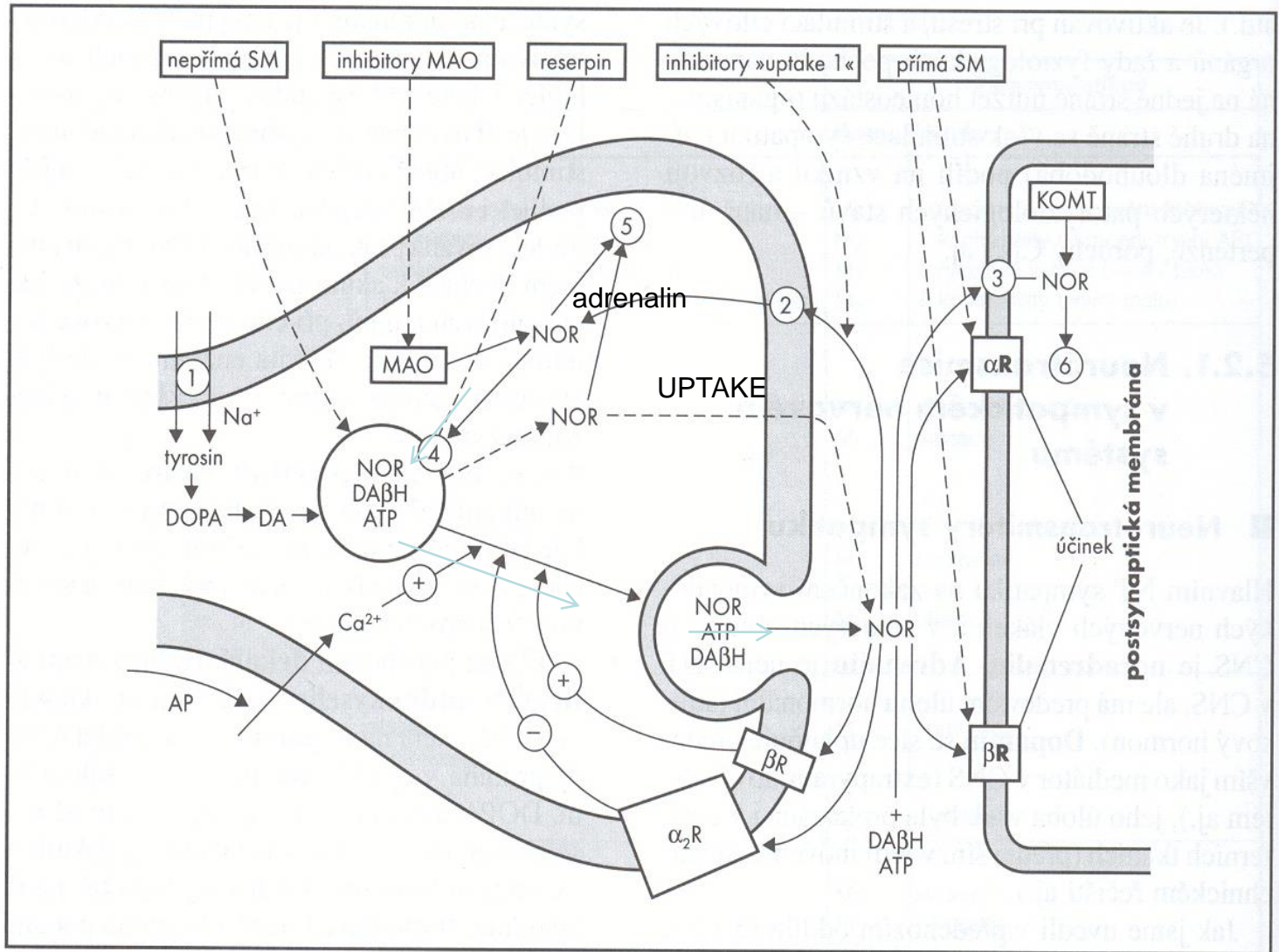


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

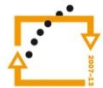
Adrenergí synapse



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Adrenergní receptory

Klasifikace dle afinity agonistů :

α -receptory: adrenalin \geq noradrenalin $>>$ isoprenalin

– α_1 NA \geq A

– α_2 A \geq NA

β -receptory: isoprenalin $>$ adrenalin \geq noradrenalin

– β_1 ISO $>$ A \geq NA

– β_2 ISO $>$ A $>>$ NA

Molekulární mechanismy působení sympatomimetik

Adrenergní receptory – spřaženy s G-proteinem (heterotrimer – podjednotky alfa, beta, gama)

Gq – aktivace fosfolipázy C = štěpení fosfatidylinositoldifosfátu na IP3 a DAG

Gs – aktivace adenylátcyklázy a zvýšení přeměny ATP na cAMP

Gi – inhibice adenylátcyklázy

Receptorová regulace:

Změny počtu a fce adrenergních receptorů vlivem katecholaminů, hormonů, léčiv, věkem aj.

Desenzitizace (tolerance, refrakterita, tachyfylaxe) – snížení citlivost tkáně na další stimuly po předchozím působení katecholaminy / sympatomimetiky

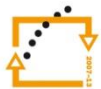
Mechanismy vzniku:

- sekvestrace receptorů (receptory dočasně nedostupné pro aktivaci agonistou)
- down regulace (snížení počtu receptorů)
- fosforylace receptorů (snížená interakce s G proteinem)

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



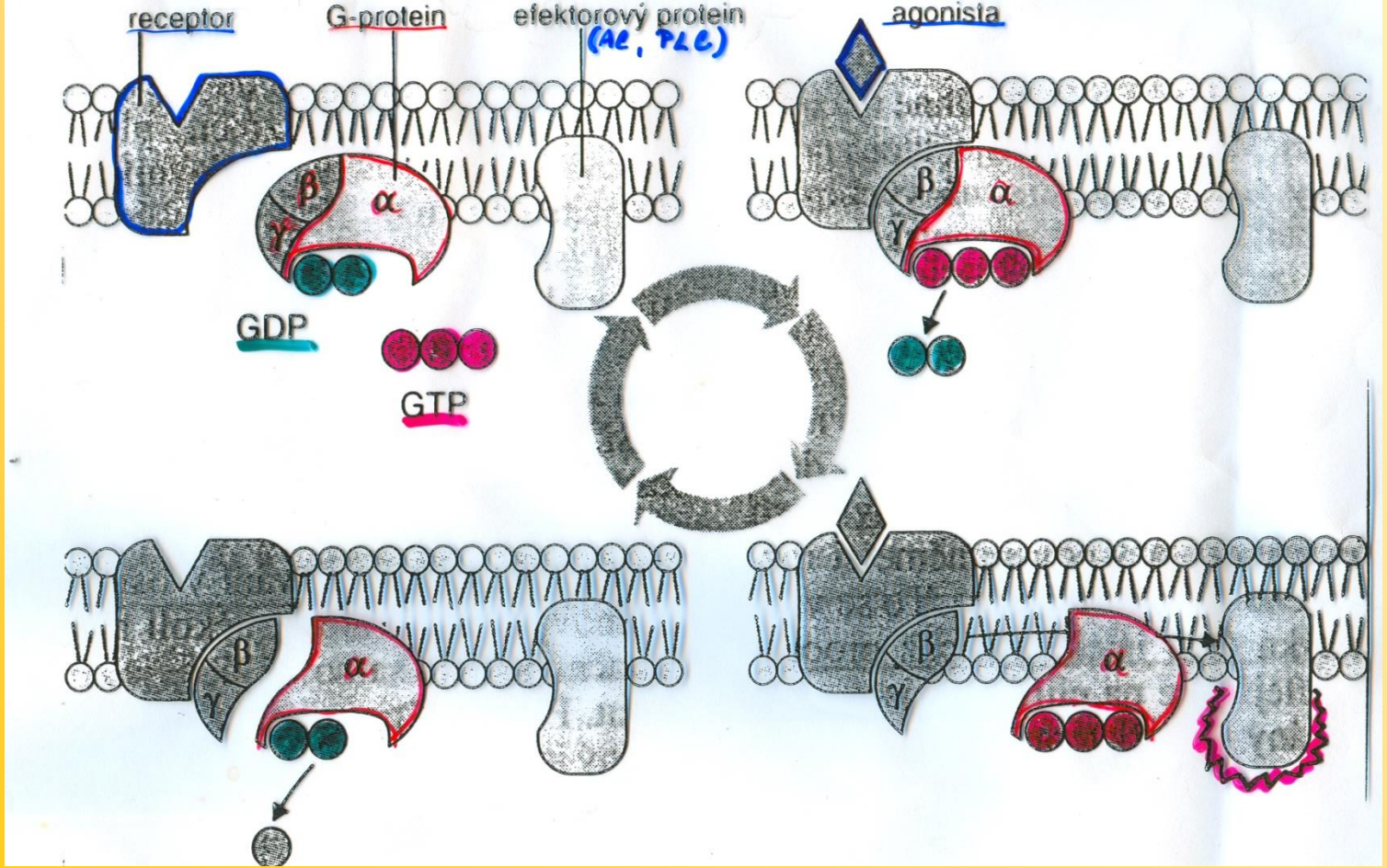
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání



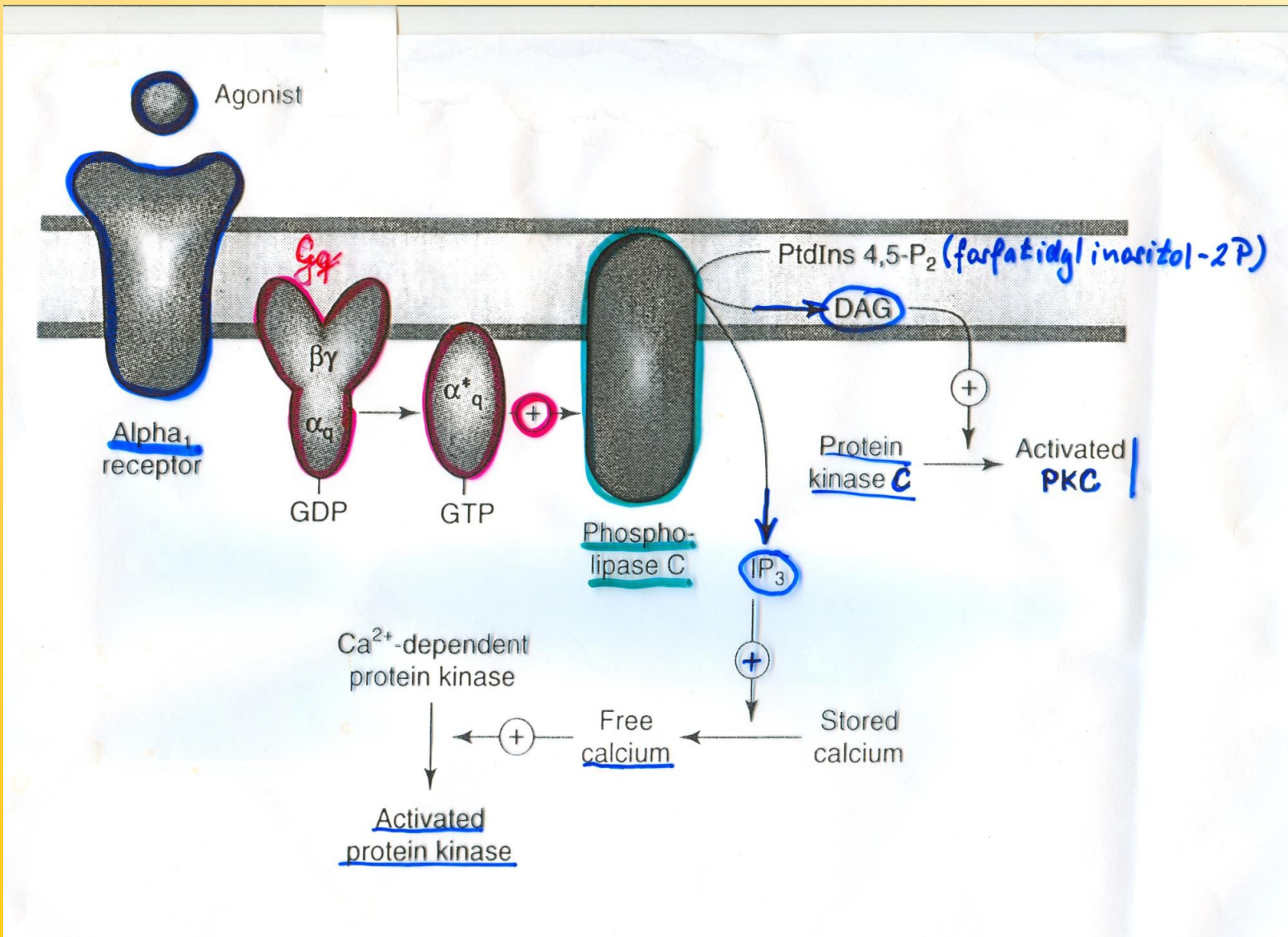
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

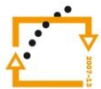
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Investice do rozvoje vzdělávání



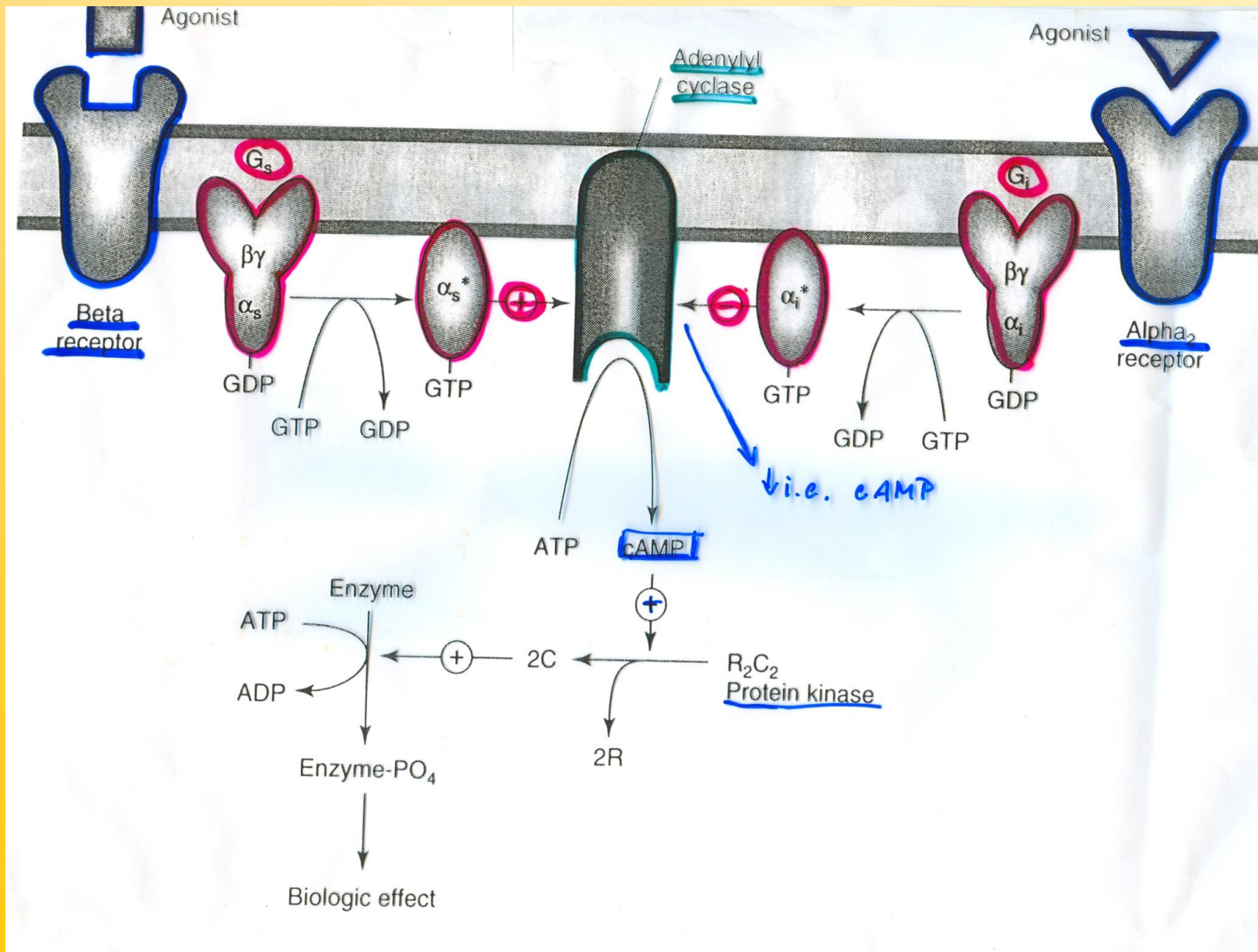
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

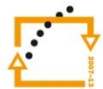
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Charakteristika adrenergických a dopaminergních receptorů

Typ receptoru (MÚ)	Orgán/tkáň	účinek
$\alpha 1$ (Gq- IP3, DAG)	Hladké svaly cév (arterioly) Bronchy GIT GIT sfinktery Detruzor Sfinkter močového měchýře Děloha m. dilatator pupillae játra	kontrakce (zvýšení TK) bronchodilatace uvolnění kontrakce uvolnění kontrakce kontrakce kontrakce – aktivní mydriáza glykogenolýza
$\alpha 2$ (Gi -cAMP pokles)	presynaptická zakončení trombocyty	inhibice uvolnění NA stimulace agregace destiček
$\beta 1$ (Gs-cAMP vzestup)	srdce juxtaglomerulární aparát beta buňky pankreatu	zvýšení frekvence, síly stahu, automaticity, zrychlení vodivosti uvolnění reninu sekrece inzulínu
$\beta 2$ (Gs-cAMP vzestup)	hladké svaly cév kosterního svalstva (NO) hladké svaly bronchů děloha příčně pruhovaný sval	uvolnění (pokles diastolického TK) bronchodilatace uterorelaxace třes
$\beta 3$ (Gs-cAMP vzestup)	lipocyty	lipolýza
D1 (Gs-cAMP vzestup)	hladké svalstvo	dilatace cév GIT, pokles rezistence
D2 (K+-kanál)	nervová zakončení	regulace uvolnění mediátoru
D3	Limbický systém	

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Rozdělení sympatotropních látek

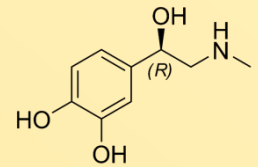
- **Sympatomimetika**

- **Přímo působící:** agonisté adrenoreceptorů selektivní či neselektivní
- **nepřímo působící:**
 - vytěsňují **NA** z vezikul (**amfetaminy**, efedrin)
 - inhibují MAO -selektivní k A – **moklobemid** -antidepressivum
 - selektivní k B – **selegilin** - antiparkinsonika
 - reverz. inhibitory **COMT** v periférii– **tolcapon, entacapon** - antiparkinsonika
 - látky blokující (re)uptake „1“ – **tricyklická antideresiva, kokain, antidepressiva SNRI (venlafaxin), NDRI (bupropion)**

- **Sympatolytika**

- **přímo působící:** antagonisté adrenoreceptorů selektivní či neselektivní
- **nepřímo působící:** inhibují syntézu, uskladňování, uvolňování NA

Přímá sympatomimetika



- **Neselektivní sympatomimetika**

Adrenalin (epinefrin)

- nižší dávky – aktivace β_1 → vzestup systolického tlaku krve, aktivace β_2 → pokles diastolického tlaku
- vyšší dávky – stimulace α_1 -receptorů cév → vzestup diastolického tlaku krve, může vést k reflexní bradykardii podrážděním baroreceptorů

Indikace: -antiastmatikum a bronchodilatans -anafylaktický šok, astma (s.c., i.v.) (β)

Noradrenalin (norepinefrin)

- vyšší afinita k α_1 -rec. → vasokonstrikce, zvýšení tlaku krve, reflexní bradykardie
- vazokonstrikční přísada k lokálním anestetikům

Dopamin

- střední dávky – stimulace β_1
- **Indikace:** -kardiostimulans – u srdečního selhávání, po operacích



Amfetamin

- Převažují nepřímé účinky, navíc blokuje uptake 1 a MAO
- stimulace psychomotoriky, psychostimulace, anorektický úč., periferně analeptické úč.
- riziko závislosti
- psychostimulace- psychózy, neklid, nespavost, tremor, podrážděnost

Efedrin

- přímé (α i β) i nepřímé působení, psychostimulační účinky (nepř. úč. V CNS) -závislost
- **Indikace:** - centrální stimulans při narkolepsii, analeptikum

Pseudoefedrin- S,S stereoizomer efedrinu

Při nachlazení- snížení prokrvení sliznic - především nosní (dekongesce), stimulační účinky – surovina pro PERVITIN !!!

Tussilen®, Mucoseptonex®

Pseudoefedrin – Paralen Plus® , Modafen®



Agonisté α_1 -receptorů

Indikace:

- vazokonstrikční přísada – pro snížení resorpce lokálních anestetik
- dekongesce nosní sliznice

fenylefrin

- dekongesce sliznic (Vibrocil, Ophthamo-Evercil, Paralen Hot Drink, Coldrex)

nafazolin, xylometazolin, oxymetazolin, tetrazylin, tramazolin

- imidazolové deriváty
- lokální dekongesce sliznic
- (Sanorin, Olynth, Otrivin, Oxamet, Nasivin, Visine)
- **Rebound fenomén (sanorinizmus)** – po dlouhodobém podávání dojde po náhlém vysazení k zduření sliznic

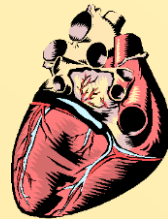


Agonisté α_2 -receptorů

Stimulací prexynaptických α_2 -receptorů snižují uvolňování NA = nepřímě působící sympatolytika

Zástupci: methyldopa, klonidin, guanfacin, guanabenz

β -sympatomimetika



Agonisté β_1

– *Dobutamin*

- klin. využití: kardiostimulans - *i.v.* u kardiogenního šoku, srdeční selhání

Agonisté β_2

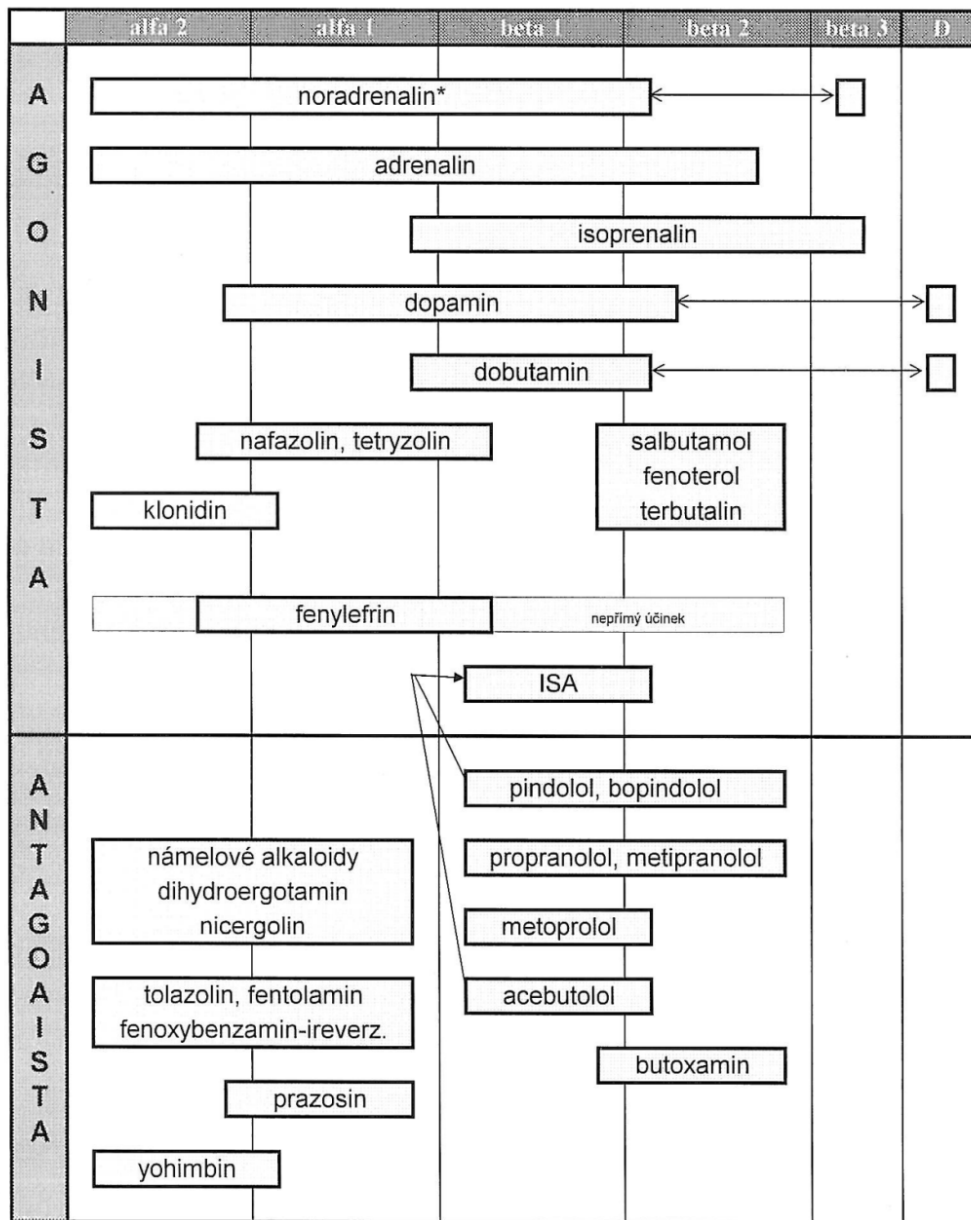
- významné klinické využití při asthma bronchiale, obstrukční bronchitidy, tokolytika
- - ve vyšších dávkách nastupují β_1 NÚ- takykardie, anginózní bolesti, až iktus, plicní edém
 - - aplikace *p.o.*, inhalačně, *i.v.*

Antiastmatika:

- *salbutamol, terbutalin*
- *fenoterol* (tokolytikum - zmírňuje předčasné stahy děložní svaloviny)
 - krátkodobě působící
- *klenbuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol*
 - dlouhodobě působící- perzistující astma



SYMPATOLYTIKA



* prostřednictvím noradrenalinu působí nepřímo působící sympatomimetika

Žádné léčivo není 100% selektivní k určitému typu receptoru !

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Klasifikace sympatolytik

- **Přímá**
 - **α -sympatolytika** (kompetitivní a ireverzibilní)
 - *neselektivní* (α_1 i jiné receptory)-námelové alkaloidy, fentolanin aj.)
 - α_1 sympatolytika
 - **β -blokátory**
 - *kardioselektivní* β_1 -blokátory
 - *neselektivní* - β_1 i β_2 blokátory
 - sympatolytika s kombinovaným účinkem (α i β)
 - β -blokátory s VSA (ISA)- *parciální agonisté na β receptorech*



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Farmakologické působení



- projevy inhibice sympatiku

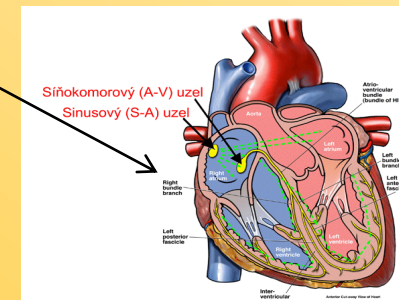
• hladký sval

- vasodilatace (inhibice α_1 , zablokování vazokonstrikce) → pokles TK
- relaxace sfinkterů močové měchýře, kapsuly prostaty a prostatické části uretry (α_{1A})
- bronchokonstrikce (inhibicí β_2) – u zdravých jedinců nevýznamná, u astmatiků až život ohrožující!

• srdce

- blok β receptorů - převáží účinek *n. vagus*

- ↓ ♥ frekvence (negativně chronotropní) a ↓ ♥ kontraktility (negativně inotropní) efekt → ↓ srdečního výdeje, ↓ spotřeba kyslíku myokardem
- ↓ systolického TK → až srdeční selhání
- ↓ vedení vzruchu v ♥ (negativně dromotropní účinek) → AV bloky atrio-ventrikulární-arytmie



Zdroj: <http://ebsco.smartimagebase.com>

Alfa sympatolytika

Látka	Receptor	Indikace	Vedlejší účinky
Neselektivní:			
Fenoxybenzamin	$\alpha_1 \geq \alpha_2$	Periferní vasospazmy feochromocytom	Posturální hypotenze tachykardie poruchy ejakulace
Fentolamin	$\alpha_1 = \alpha_2$	Vasospazmy impotence feochromocytom	Tachykardie Arytmie Průjem
Tolazolin	$\alpha_1 = \alpha_2$	Periferní vasospazmy	Viz fentolamin
α_1 selektivní:			
Prazosin, doxazosin, Metazosin, terazosin	α_1	Hypertenze Benigní hyperplazie prostaty	Posturální hypotenze (efekt první dávky) Reflexní tachykardie Sexuální poruchy, závratě, ospalost
Urapidil	$\alpha_1, 5\text{-HT}_{1A}$	Hypertenze hypertenzní krize	Nízký výskyt (viz prazosin)
Alfuzosin tamsulosin	α_{1A} (specif. prostat. receptor)	Benigní hyperplazie prostaty	Viz prazosin
α_2 selektivní:			
Yohimbin (alkaloid)	α_2	(afrodiziakum, diab.neuropatie)	hypertenze

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Neselektivní α -sympatolytika



- **námelové alkaloidy** (obsažené v *Secale cornutum*)
 - deriváty kyseliny lysergové
 - komplexní farmakologické působení- blokáda α rec. a zároveň
 - α sympatomimet úč. → **parciální agonisté**
 - ovlivňují i D a 5-HT receptory, + uterotonický účinek
 - **methylergometrin**
 - poporodní krvácení z atonické dělohy (uterotonický úč.)
 - **dihydroergokristin, dihydroergokornin, dihydroergokryptin**
 - α -adrenolytické účinky- zlepšení prokrvení CNS, ICHDK
 - **ergotamin, dihydroergotamin** - antimigrenika
 - -parc. agonista na α i **5-HT** rec.



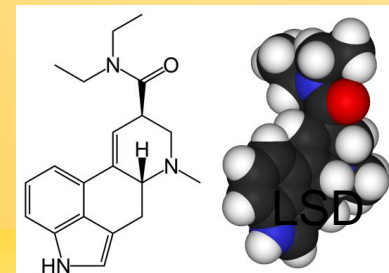
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

β-blokátory



Účinky na srdce a terapeutické použití

- *Blok β receptorů - převáží účinek n. vagus*
 - Snížení frekvence a stažlivosti myokardu (negativně chronotropní a inotropní efekt) → ↓srdečního výdeje, ↓spotřeba kyslíku myokardem
 - ↓systolického TK → až srdeční selhání
 - zpomalení vedení v AV uzlu- až AV bloky (negativně dromotropní účinek)
 - antidysrhythmický efekt (II. třída **antiarytmik, antidysrhythmik**)
- *míra účinku závisí na aktuální aktivaci sympatiku (stresu a zátěži) - β-blokátory chrání srdce před zátěží !*
- - ↓ spotřeby O₂ ♥
- **Indikace u Ischemické choroby srdeční (ISCH), prevence Infarktu Myokardu (IM) a anginy pectoris**

antihypertenzní působení β-sympatolytik:

- přesný mechanismus hypotenzivního působení je neznámý, předpokládá se:
 - ↓ sekrece reninu z JGA (β_1)
 - ↓ periferní rezistence -pouze po dlouhodobém podávání
 - celkové snížení aktivity sympatiku centrálním mechanismem
 - po dlouhodobém podání snížení hypertrofie levé srdeční komory
 - β -blokátory nesnižují normální tlak a výdej, ale snižují ↑ KT, nezpůsobují ortostatickou hypotenzi

chronické srdeční selhávání (nikoli akutní!)

- paradoxní aplikace, β-blokátory snižují morbiditu a mortalitu
- komplexní mechanismus účinku

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

β -blokátory

- Neselektivní β -blokátory
 - bez VSA (*propranolol, metipranolol, nadolol*)
 - s VSA (*pindolol, bopindolol*)VSA (vnitřní sympatomimetická aktivita = parciální agonisté)
- Kardioselektivní β_1 -blokátory
 - bez VSA (*betaxolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol*)
 - s VSA (*acebutolol, celiprolol*) (s vazodilatačními β_2 agonist. úč.)
- β -blokátory s kombinovanými účinky (blok α_1 receptorů)
 - (*labetalol, karvedilol*)

Kardioselektivní β_1 -blokátory

- selektivní účinek na \heartsuit , méně NÚ spojených s blokadou β_2 (bronchokonstrikce, vazokonstrikce, ovlivnění glykémie)

β -blokátory s VSA

- menší riziko silné bradykardie v klidu než u neselektivních BB bez ISA
- stejný účinek na potlačení tachykardie při námaze jako BB bez VSA-menší riziko bronchokonstrikce

β -blokátory bez VSA

- snižují mortalitu IM lépe než BB s VSA

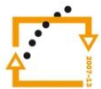
β_1 -blokátory s VSA (s vazodilatačními účinky)

-VSA stimuluje cévní β_2 receptory – vazodilatace- prohloubení antihypertenzního účinku

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Nežádoucí účinky β -blokátorů

- bradykardie, hypotenze
 - chladné končetiny, \downarrow prokrvení dolních končetin
- neselektivní β -blokátory-bronchokonstrikce, bronchospasmus, bronchokonstrikce -zhoršení ventilace u astmatiků
- neselektivní β -blokátory- zpomalená kompenzace hypoglykémie u labilních diabetiků, navíc je blokována tachykardie jako projev hypoglykémie
- neselektivní β -blokátory- \downarrow HDL, \uparrow plazm. TG
- Hyperkalémie

Absolutní kontraindikace:

- astma bronchiale (pokud možno)
- Bradykardie



Relativní kontraindikace: DM, CHOCHBP – kardioselektivní BB

Rebound fenomén !- prudké zvýšení KT po vysazení β -blokátorů

β -blokátory s α_1 -antagonistickým působením

- také označovány jako β -blokátory II. generace
- významný vazodilatační úč. (α_1 antagonismus) + β -blokáda

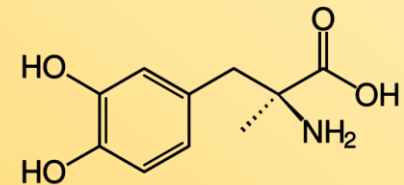
Labetalol

Karvedilol

Indikace: terapie hypertenze v monoterapii i kombinaci, ICHS

Nepřímá sympatolytika

- látky ovlivňující syntézu NA
 - **methyldopa** (α_2 -sympatomimetikum)
 - prekurzor (prodrug) methylnoradrenalinu – vyšší afinita k presynatickým α_2 - autoreceptorům než NA – centrální snížení aktivity sympatiku



- Děkuju



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.