

LÁTKY OVlivňující VEGETATIVNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ VEGETATIVNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

PARASYMPATOTROPNÍ

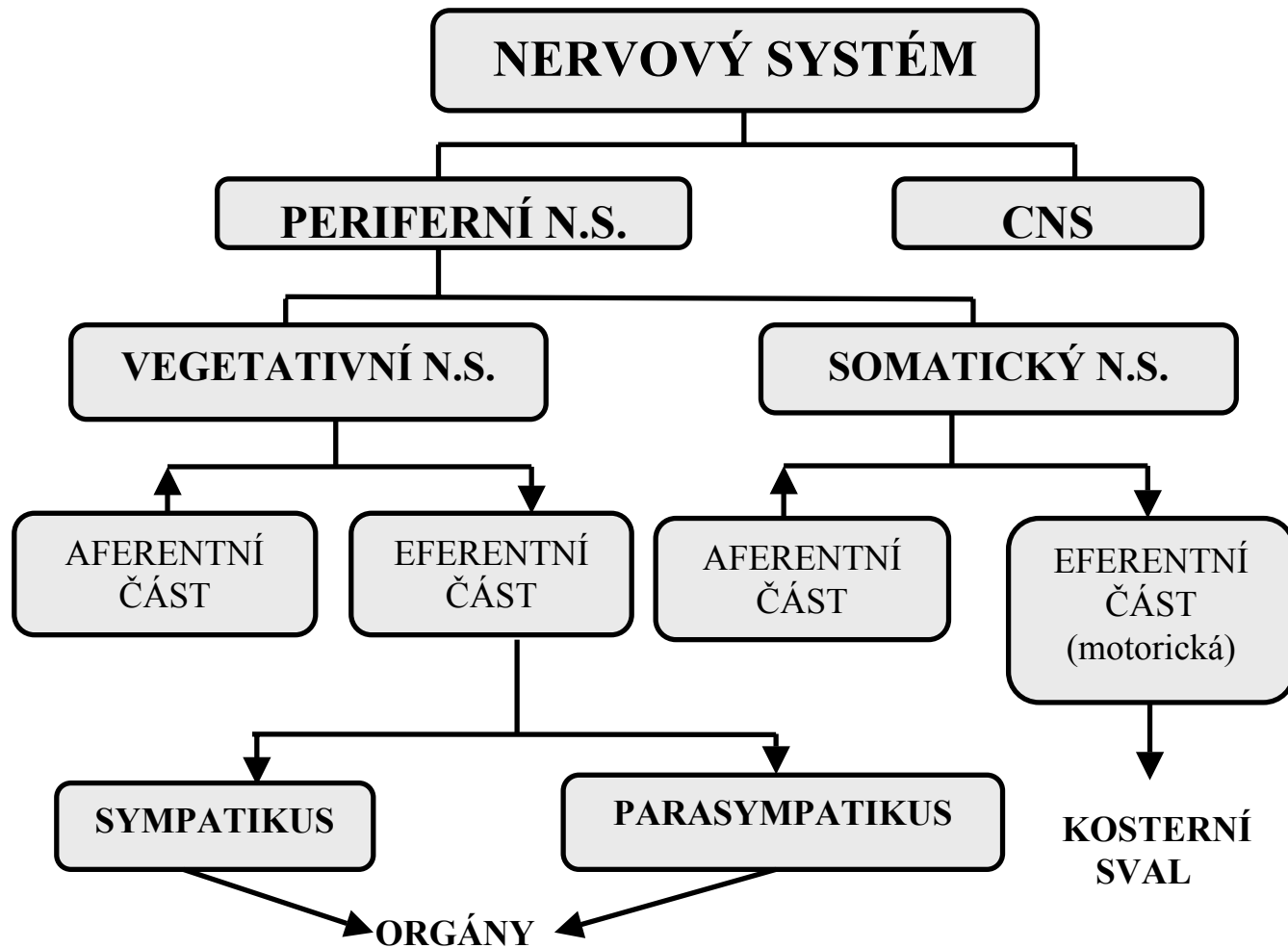
PARASYMPATOMIMETIKA

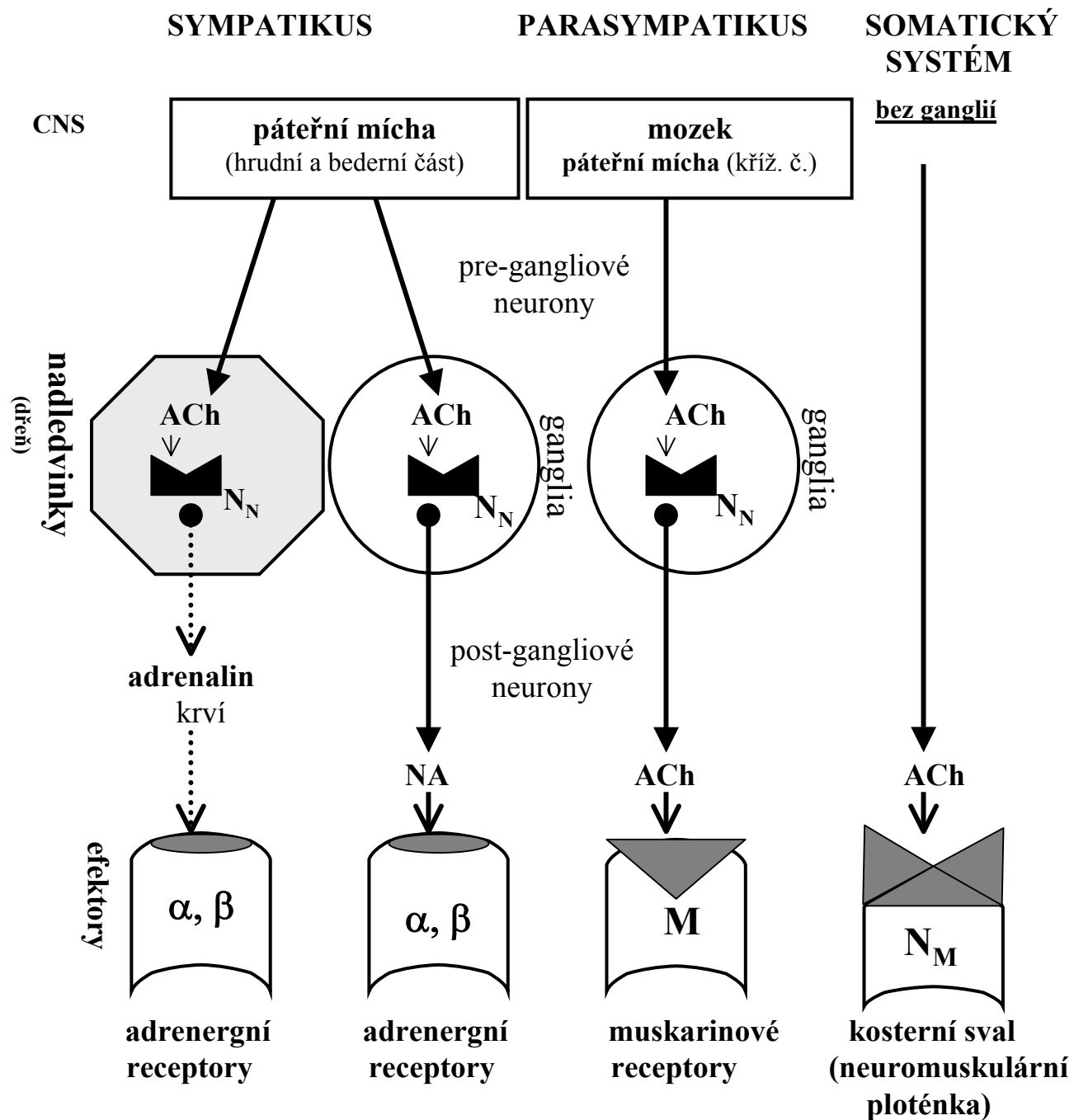
PARASYMPATOLYTIKA

SYMPATOTROPNÍ

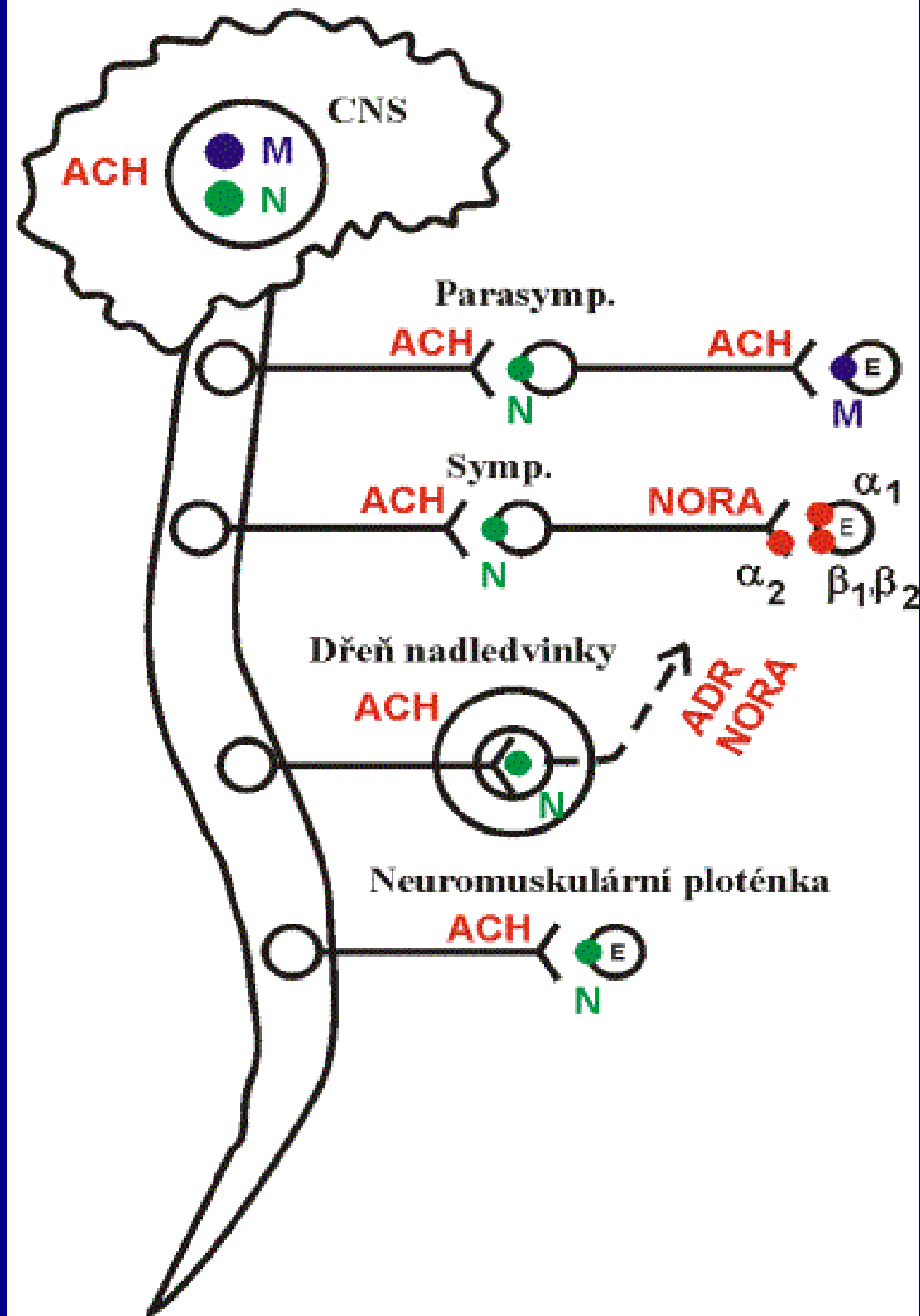
SYMPATOMIMETIKA

SYMPATOLYTIKA





Obr. 1. Vegetativní nervový systém



Kotransmise a neuromodulace

Neuromodulace: pre- i postsynaptický účinek řady látek (např. substance P, neuropeptid Y, řada dalších peptidů, glutamáty).

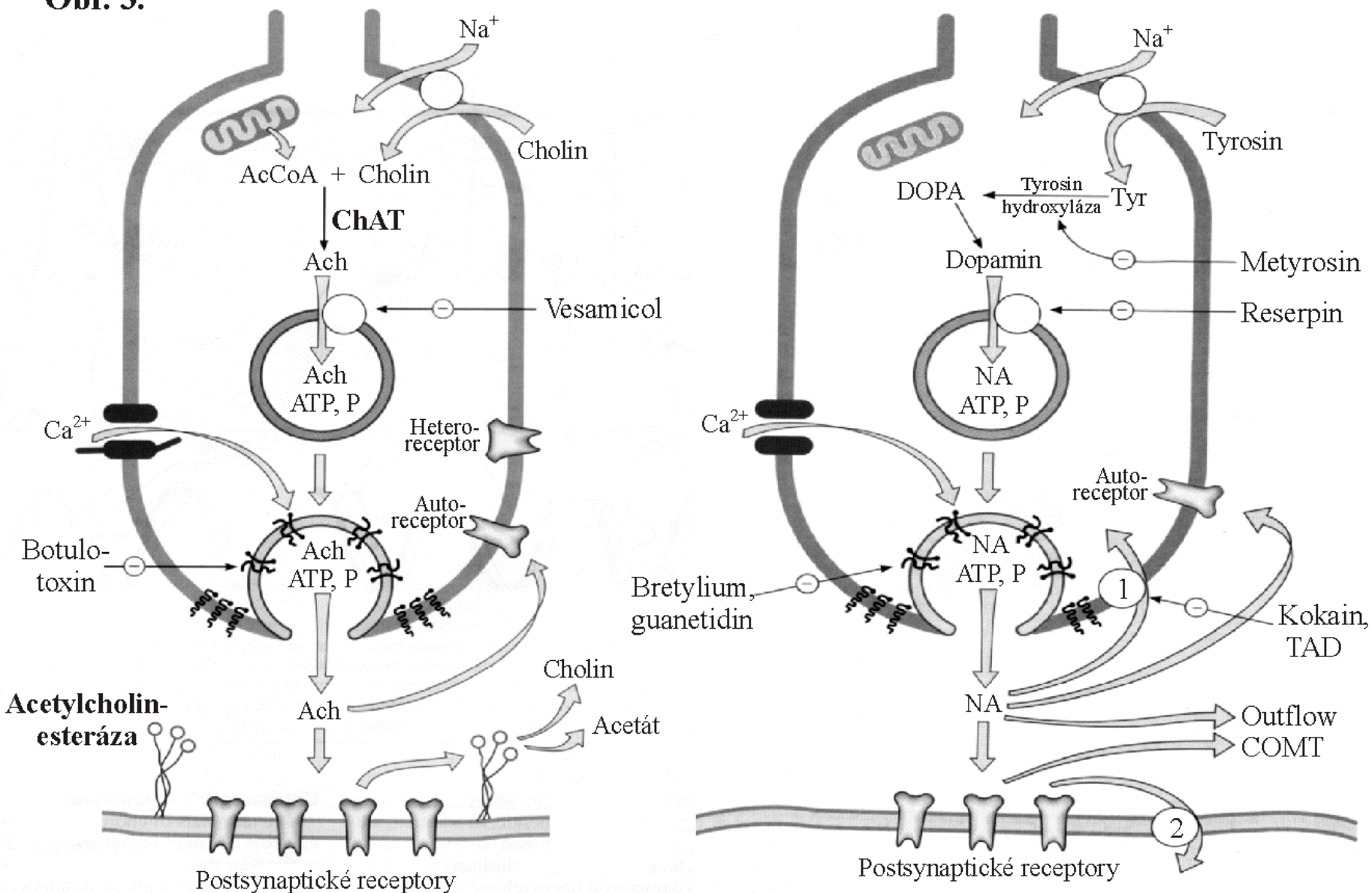
Kotransmise: neurony uvolňují více než jeden neurotransmitter či modulátor. - často polypeptidy (např. neuropeptid Y, substance P, VIP) či např. ATP a NO.

PARASYMPATOTROPNÍ LÁTKY

PARASYMPATOMIMETIKA

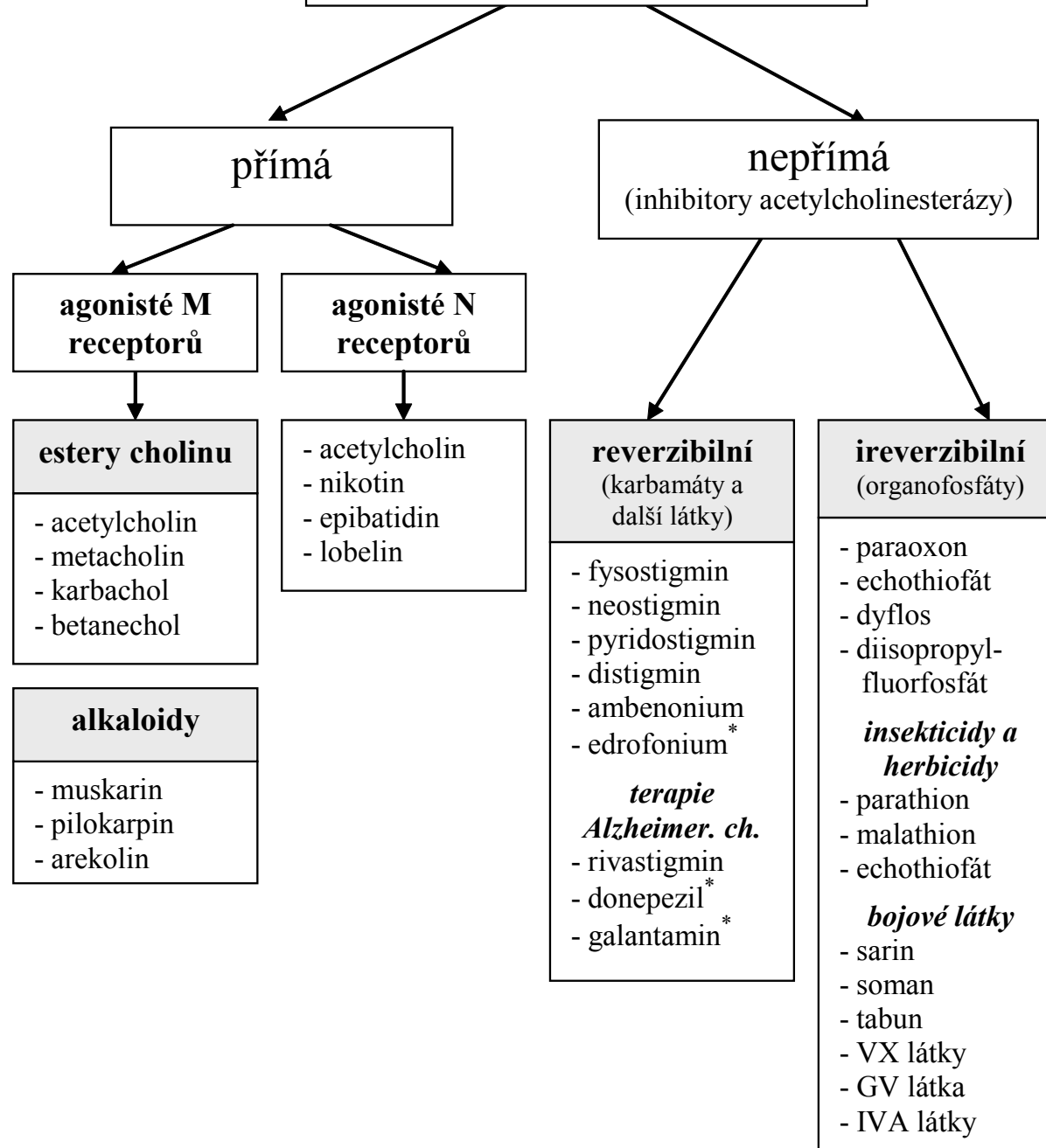
PARASYMPATOLYTIKA

Obr. 3.



Použité zkratky - Ach - acetylcholin, ChAT - cholin acetyltransferáza, AcCoA- acetyl koenzymA, ATP - adenosin trifosfát, P - substance P, NA - noradrenalin, COMT -katechol-O-metyltransferáza, 1 - uptake 1 = reuptake, 2 - uptake 2, TAD - tricyklická antidepresiva

CHOLINOMIMETIKA



Parasympatomimetika - cholinomimetika

1. přímá - působí na receptory M a N

prototyp: ACH

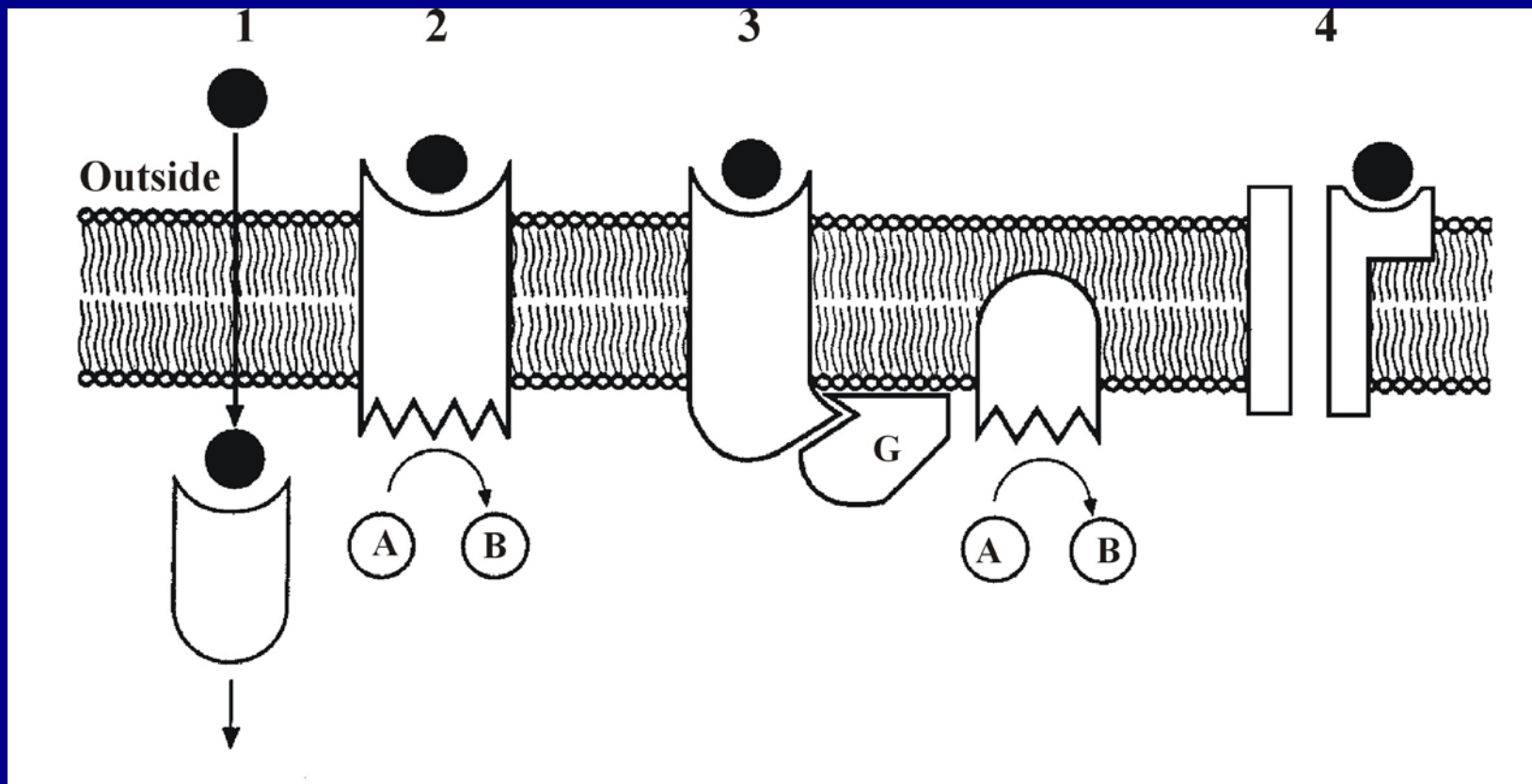
2. nepřímá – neovlivňují receptor
blokátory ACHE

Parasympatomimetika (cholinomimetika)

1. **přímá** působí na receptory M, N
prototyp: ACH

*typy receptorů, struktura,
postreceptorové děje
účinky M a N*

Muskarinové (3) a nikotinové (cholinergní) (4) receptory



Parasympatomimetika (cholinomimetika)

Muskarinové a nikotinové (cholinergní) receptory

Receptor	Lokalizace	G protein	Děje aktivované stimulací receptoru (postreceptorové)
M ₁	Nervy	+	↑IP ₃ , kaskáda DAG
M ₂	Srdce, nervy, hladké svaly	+	↓ tvorby cAMP
M ₃	Žlázy, hladké svaly	+	↑IP ₃ , kaskáda DAG
M ₄	CNS?	+	↓ tvorby cAMP
M ₅	CNS?	+	↑IP ₃ , kaskáda DAG
N _M	Nervosvalová ploténka	-	Otevření Na ⁺ /K ⁺ kanálu a depolarizace
N _M	Receptory v gangliích	-	Otevření Na ⁺ /K ⁺ kanálu a depolarizace

M-účinky - muskarinové

Orgán

Účinek

- **Oko**

- m. sphincter pupillae
- m. ciliaris

kontrakce –mióza

kontrakce- akomodace,
vidění do blízka

- **Srdce**

- SA uzel
- Síně
- AV uzel
- Komory

↓ frekvence (negativně chronotropní)

↓ kontraktility (negativně inotropní)

Snížená rychlost vedení (negativně
dromotropní), refrakterní perioda

↓ kontraktility (negativně inotropní)

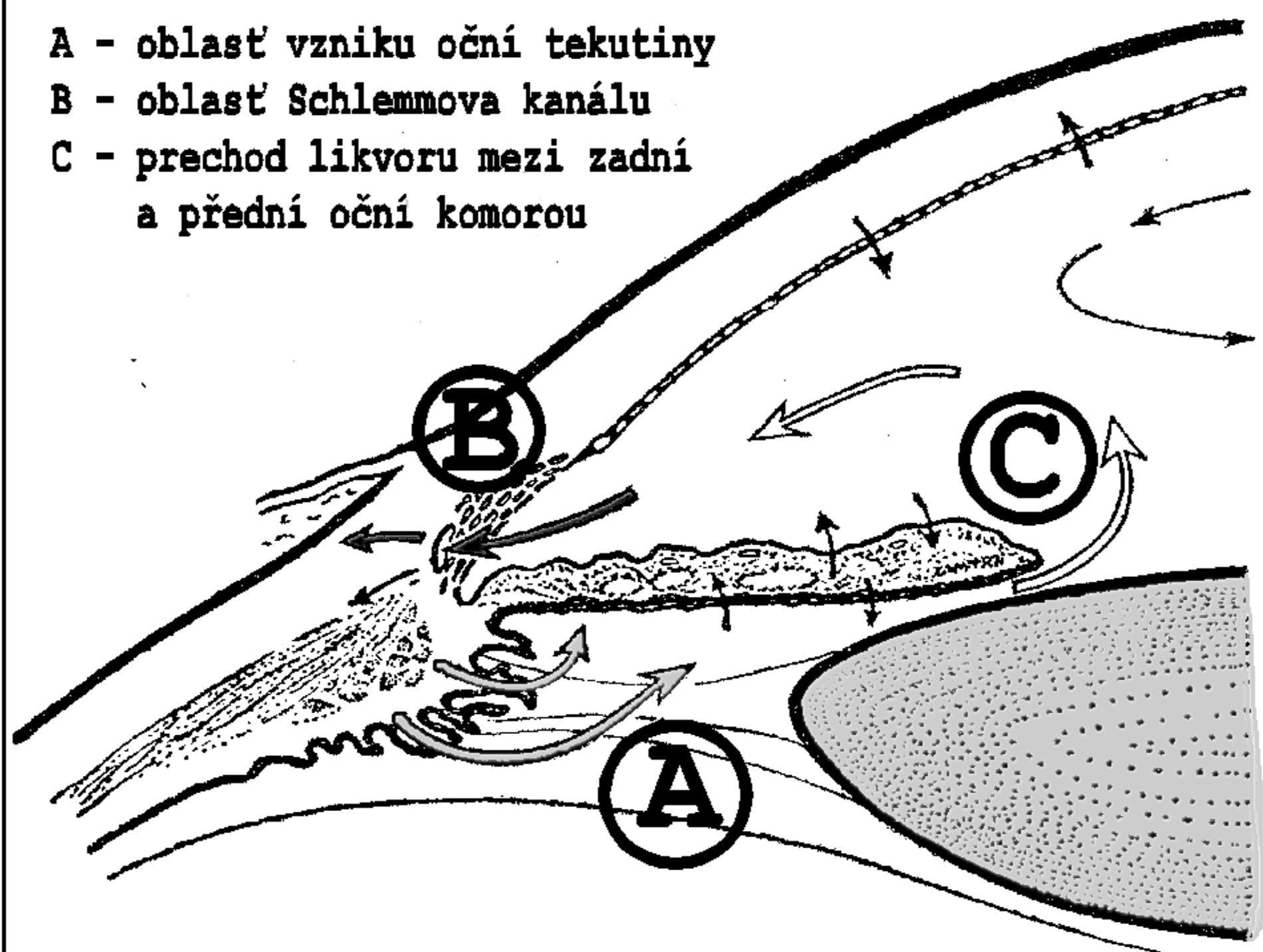
- **Cévy**

Dilatace (EDRF) – NO

M-účinky - muskarinové

Orgán	Účinek
• Dýchací cesty : <ul style="list-style-type: none">– svaly bronchů– žlázy	bronchokonstrikce ↑ sekrece
• GIT Stimulace <ul style="list-style-type: none">– Sfinktery– Žlázy	↑ motility uvolnění ↑ sekrece
• Močový měchýř <ul style="list-style-type: none">– Detrusor– Trigonum a sfinkter	kontrakce uvolnění
• Žlázy potní, slinné, slzné,	↑ sekrece

- A - oblast vzniku oční tekutiny
B - oblast Schlemmova kanálu
C - prechod likvoru mezi zadní
a přední oční komorou



N-účinky - nikotinové

závisí na převládající inervaci daného orgánu

Cévy (arterioly) – sympatikus - α_1 -receptory:

 **zvýšení TK**

GIT - parasympatikus:

 **zvýšená motilita GIT**

Stimulace sekrečních vláken dřeně nadledvin:

 **uvolnění adrenalinu a NA**

Neuromuskulární ploténka:

 **depolarizace**

Parasympatomimetika- cholinomimetika

**Látky stimulující muskarinové (M)
a nikotinové (N) receptory parasimpatiku,
CNS i nervosvalové ploténky**



cholinomimetika

Parasympatomimetika- cholinomimetika

1. přímá působí na receptory M, N

ACH, estery cholinu, alkaloidy

2. nepřímá – neovlivňují receptory M,N

blokátory ACHE

Přímá parasymptomimetika - cholinomimetika

ACh se uvolňuje:

- **v gangliích parasymptatiku a symptatiku (N-účinky)**
- **v postgangliové synapsi parasymptatiku (M účinky na efektoru)**
- **na neuromuskulární ploténce (N-účinky)**
- **v sekrečních vláknech dřeně nadledvin (N-účinky, sekrece adrenalinu)**
- **v CNS (M i N-účinky)**

Rozkládán acetylcholinesterázou - účinek krátkodobý (sek)

Acetylcholin

- **špatná absorpce** p.o. i s.c., neprochází HE bariérou
- **rychlá hydrolýza** AChE
- **dilatace cév** uvolnění EDRF (NO), pokles TK, bradykardie, až zástava srdce
- zčervenání, pocení, salivace, slzení, mukózní sekrece
- nauzea, kašel, dyspnoe

Přímá parasymphatomimetika - cholinomimetika

Pro praxi:

- **syntetické estery cholinu** (odolné vůči ACHE)
- **přirozené alkaloidy**
 - liší se **kinetikou** (odolnost k ACHE)
 - a **farmakodynamikou** (afinita k M a N receptorům).

Přímá parasymptomimetika- cholinomimetika

Účinná látka	Účinky	Farmakokinetické vlastnosti
E s t e r y c h o l i n u		
Acetylcholin	M, N	Rychle hydrolyzován ACHE, doba účinku 5-30 sek
Metacholin	M, N	Pomaleji hydrolyzován ACHE
Betanechol	M	Odolný vůči ACHE, doba účinku 0.5-2 hod
Karbachol	M, N	Podobný betanecholu
A l k a l o i d y		
Pilocarpin	M	Doba účinku 0.5-2 hod
Muskarin	M	(amanita muscaria)
Nikotin	N	Doba účinku 1-6 hod

Přímá parasymphatomimetika - cholinomimetika intoxikace

symptomy závisí *na selektivitě* látek:

M-účinky:

svalové záškuby až křeče (stimulace až excitace CNS),
mióza, vidění do blízka,
dyspnoe (bronchokonstrikce, hypersekrece bronchiálních žláz),
průjem (hypermotilita a hypersekrece v GIT), sklon k **hypotenzi**
(vazodilatace), bradykardie.

N-účinky:

svalové záškuby až křeče, dezorientace, zmatenost (vliv na
CNS),
zvýšení TK (stimulace N receptorů v gangliích a nadledvinách).

Přímá parasymptomimetika – cholinomimetika

indikace

poměrně úzké:

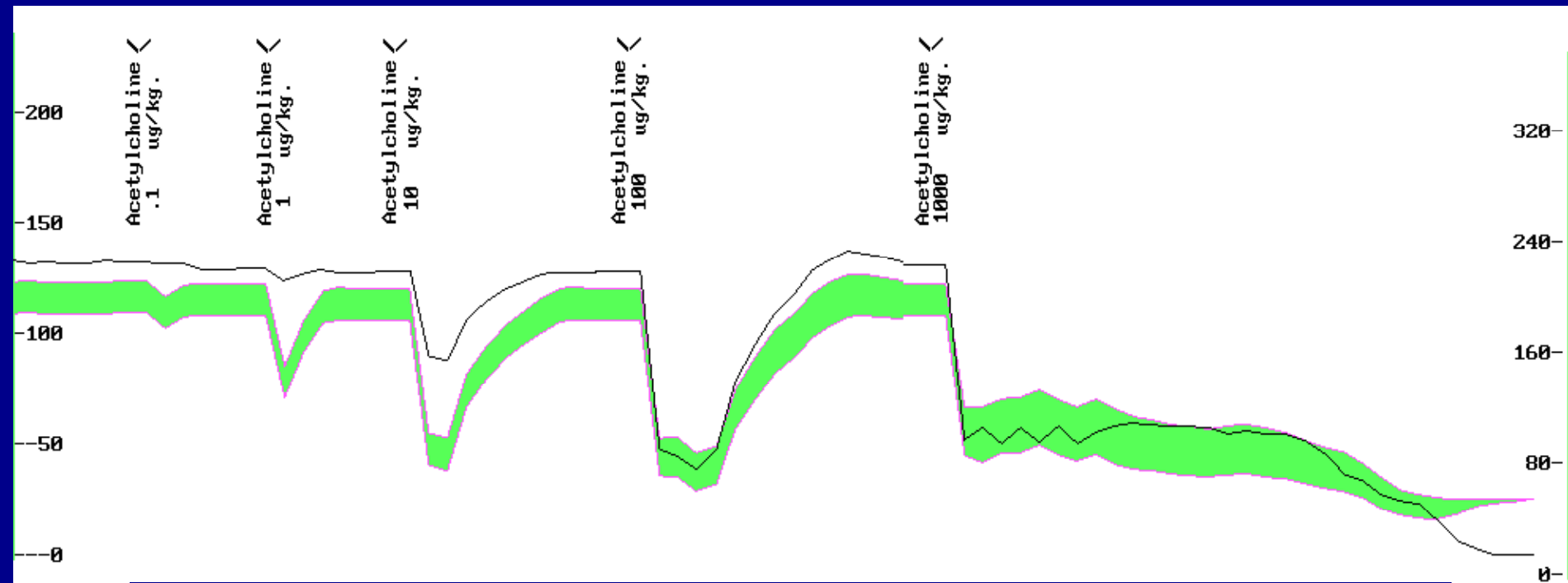
- **postoperační a neurogenní ileus**
- **retence moče**
 - **betanechol,**
- **glaukom**
 - **karbachol, pilokarpin.**

Parasympatomimetika - cholinomimetika

1. **přímá** působí na receptory M, N
ACH, estery cholinu, alkaloidy

2. nepřímá – nepůsobí na receptory
blokátory ACHE

Záznam účinků ACh na srdeční frekvenci (černá linie) a TK (zeleně) v pokusu in vivo na králíkově



Důkaz účinků blokátorů ACHE farmakologickou analýzou

in vivo i.v. podání králíkovi

neostigminu

v dávce 100 µg/kg

(blokátor ACHE v premedikaci)

acetylcholinu Br

µg/kg:

0,1

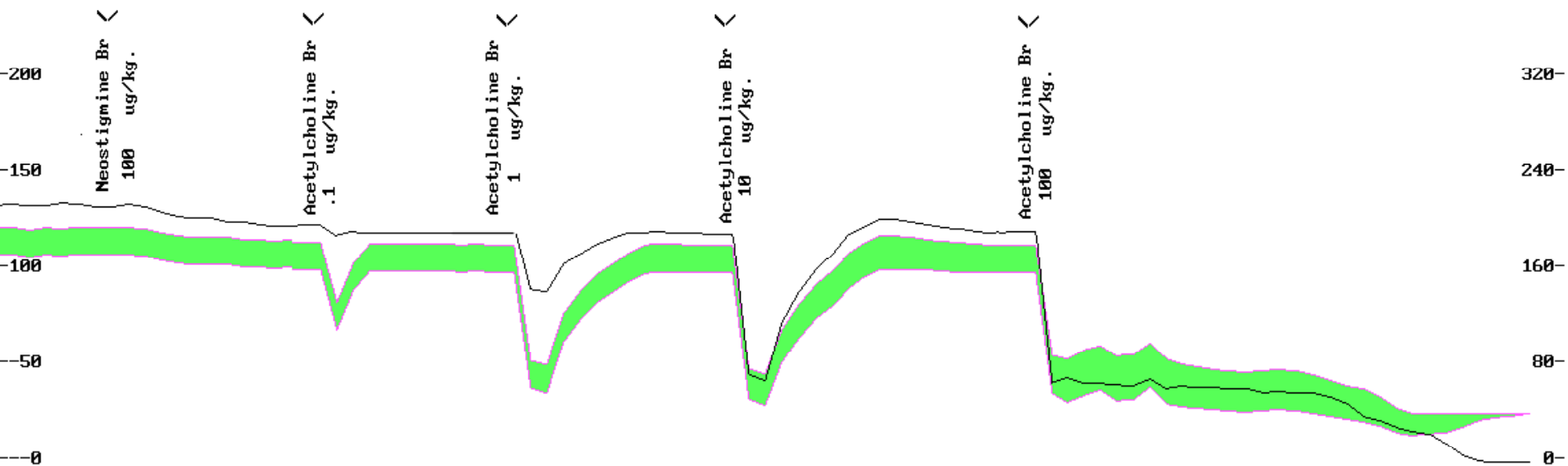
1,0

10

100

účinek: srdeční frekvence, TK

**Záznam účinků ACH na srdeční frekvenci (černá linie) a TK (zeleně)
v pokusu in vivo na králíkovi. Vliv premedikace fyzostigminem.**



Parasympatomimetika - cholinomimetika

Blokátory ACHE

- **reverzibilní**
- **ireverzibilní**

Blokátory ACHE reverzibilní

váží se na ACHE a podléhají hydrolýze.

zvýšení koncentrace ACH v blízkosti cholinergních
receptorů

➡ • $t_{1/2}$ ACH se prodlužuje

terciární aminy jsou **lipofilní**, proto snadno pronikají přes
biologické membrány (včetně CNS a absorpce z GIT).

kvarterní aminy jsou naopak více **hydrofilní**, proto je jejich
účinek spolehlivější při parenterálním podání.

Reverzibilní (kompetitivní) blokátory ACHE

Účinná látka	Účinky	Farmakokinetické vlastnosti
Edrofonium	M, N	Kvarterní amín, podání parenterální doba účinku 5-15 min
		K a r b a m á t y
Fyzostigmin	M, N	Terciární amín, účinný per os, doba účinku 0.5-2 hod
Neostigmin	M, N	Kvarterní amín, doba účinku 0.5-3 hod
Pyridostigmin	M, N	Podobný neost., doba účinku 4-8 hod

Blokátory ACHE

indikace

- **postoperační a neurogenní ileus, retence moče** – neostigmin
- **glaukom-** fyzostigmin
- **myastenia gravis** – neostigmin, pyridostigmin, edrophonium
- **zvrát neuromuskulární blokády** (pachykurarové látky, antiacetylcholinové)
- **demence Alzheimerova typu**
 - rivastigmin, donezepil

Parasympatomimetika - cholinomimetika

Blokátory ACHE

- reverzibilní
- ireverzibilní

Ireverzibilní inhibitory ACHE - organofosfáty

fosforylace ACE - aging

M a N účinky



pokles aktivity ACHE na :

70% - mírná intoxikace

≤ 30% - závažná intoxikace

Irreverzibilní inhibitory ACHE - organofosfáty

Význam v toxikologii

- přípravky *využívané v zemědělství* (herbicidní, pesticidní př.) **malathion, parathion, echothiofát**
- *bojové chemické látky*: **tabun, sarin, soman**,
(dobrý průnik kůží a mukózními membránami)
- **intoxikace**: - 1. fáze: nauzea, zvracení, pocení, slinění, bradykardie, ztížené dýchání až zástava dechu, zmatenost, desorientace, svalové křeče,
- 2. fáze- (po 2 týdnech) děje vedoucí k degenerativním změnám : paraplegie, atrofie nervů a svalů.

Ireverzibilní inhibitory AChE - organofosfáty

Terapie intoxikace

- zamezit vstřebávání
- **atropin** - blokuje muskarinové účinky
- umělá ventilace
- **reaktivátory AChE - pralidoxim**
- krátkodobé bAChE - ochrana ještě neblokované AChE

Ireverzibilní inhibitory ACHE – organofosfáty

Indikace

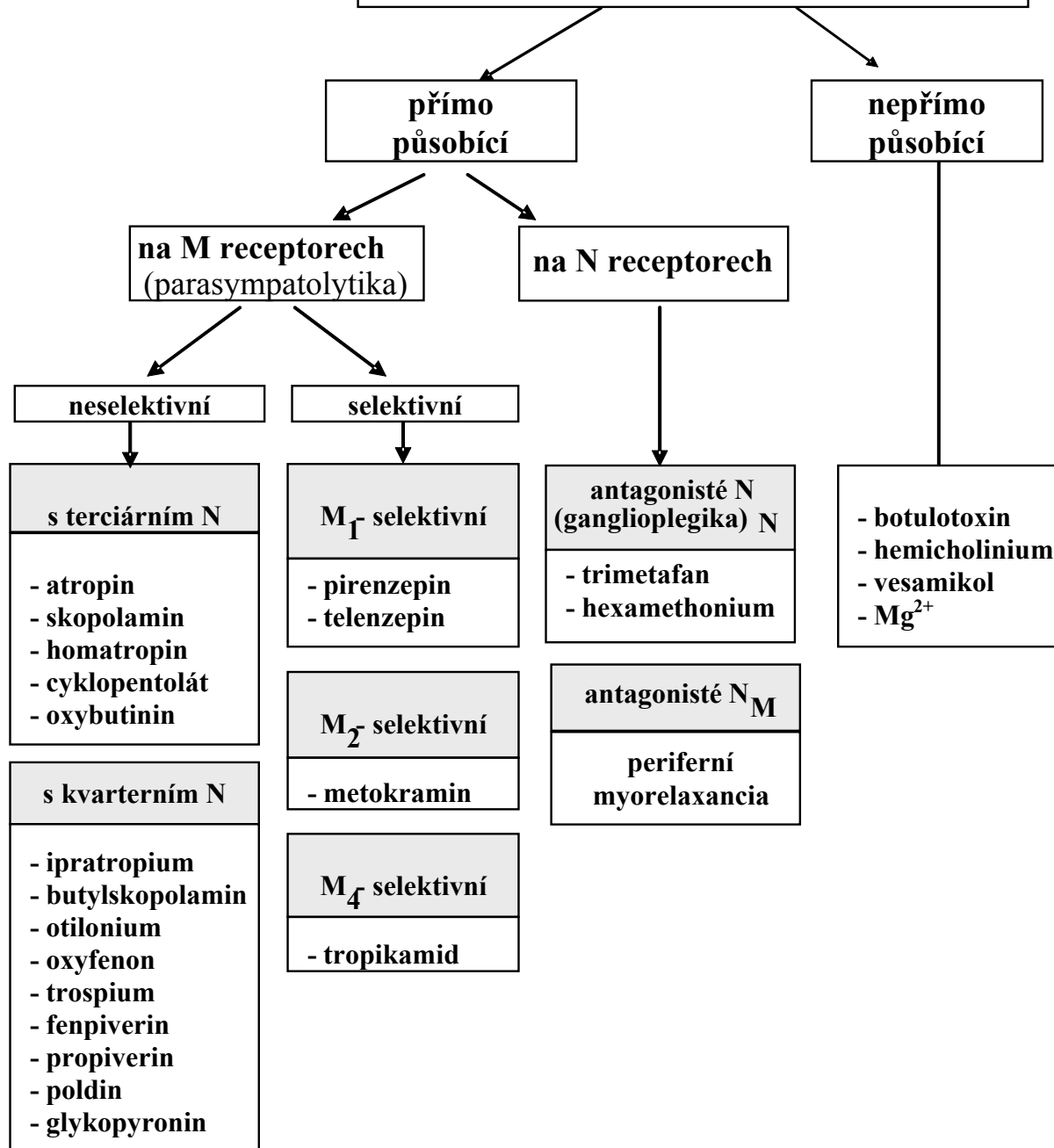
málo časté:

glaukom: echothiofát

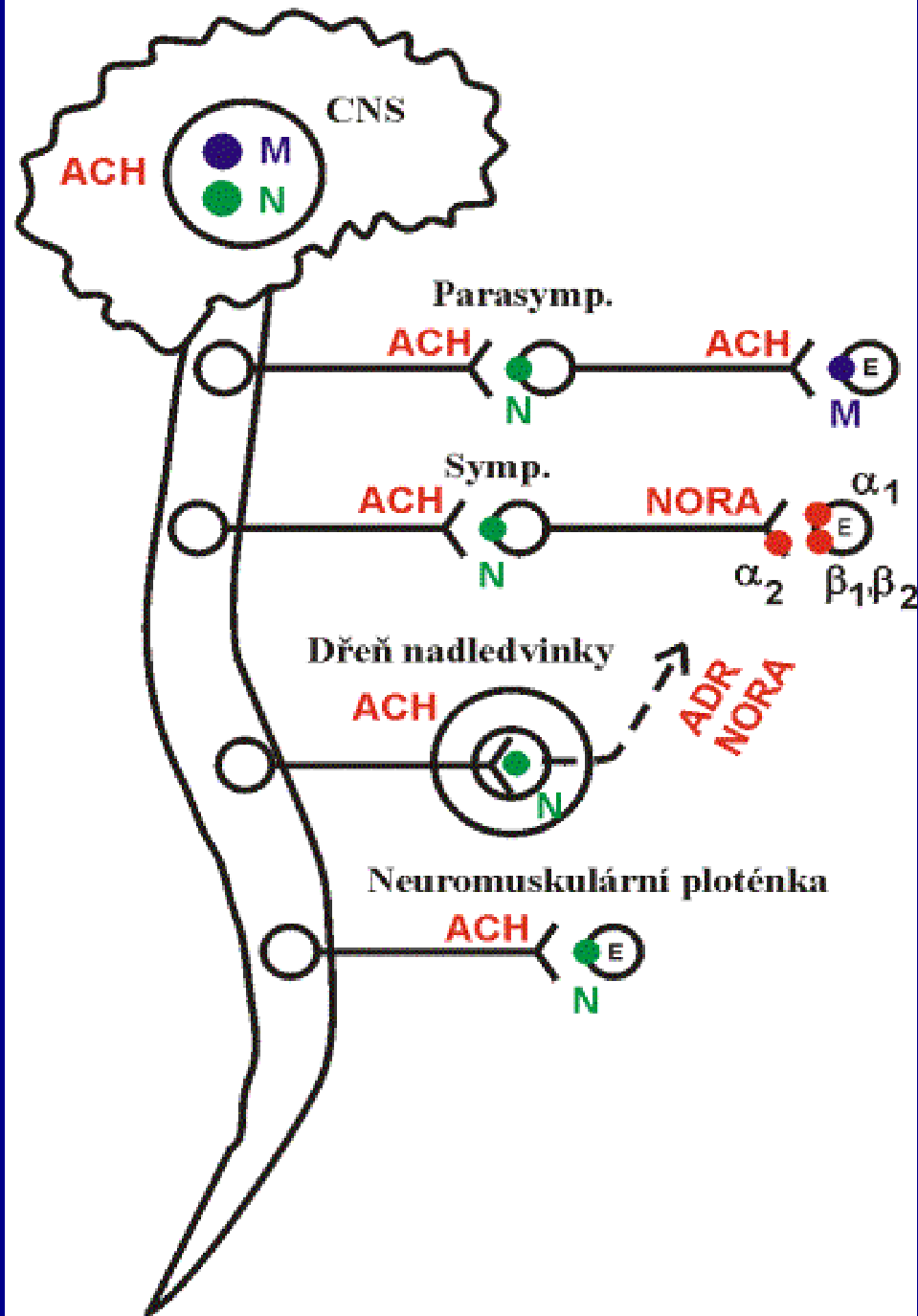
**scabies: malathion (pro člověka
netoxický)**

PARASYMPATOTROPNÍ
PARASYMPATOMIMETIKA
PARASYMPATOLYTIKA

CHOLINERGNÍ ANTAGONISTÉ



Obr. 1. Vegetativní nervový systém



PARASYMPATOLYTIKA

- terciární
- kvarterní amoniové (oniové) báze

PARASYMPATOLYTIKA

- terciární amoniové báze
 - **přirozené alkaloidy**, vyskytují v rostlinách z čeledě lilkovitých (solanaceae).
 - Patří sem **atropin** z rulíku zlomocného (Atropa belladonna) nebo durmanu obecného (Datura stramonium) a
 - **skopolamin** vyskytující se v blínu černém (Hyosciamus niger).
 - **polosyntetické deriváty** – **homatropin**, **ipratropium**, **cyklopentolát**

•

PARASYMPATOLYTIKA

farmakokinetika - farmakodynamika

terciární amoniové báze tj. *přírodní alkaloidy a jejich polosyntetické deriváty* se **dobře vstřebávají z GIT**

kvarterní amoniové báze, nízká rozpustnost v tucích vstřebání z GIT **pouze z 10-30%** (jsou disociovány a tudíž více polární)

distribuce: *přírodní alkaloidy a jejich polosyntetické deriváty* se široce distribuují (spojivkový vak). Pronikají přes hematoencefalickou membránu do CNS již během 0.5-1h po podání, takže jejich centrální účinky mohou dokonce nežádoucím způsobem konkurovat terapeutickým účinkům periferním.

PARASYMPATOLYTIKA

m e c h a n i z m u s účinku

antimuskarinový- reverzibilní kompetitivní blokáda muskarinových receptorů (není selektivní při působení na jednotlivé podskupiny M receptorů)

intenzita účinku antimuskarinových látek závisí na citlivosti, proto závislost účinku atropinu na dávce:

Účinky atropinu v závislosti na dávce (citlivosti cílové tkáně)

dávka (mg)	účinek
0,5	zpomalení srdeční frekvence, snížení slinění (suchost v ústech) a pocení
1,0	zrychlení srdeční frekvence, mírná mydriáza, zástava sekrece slin
2,0	tachykardie, mydriáza a snížená schopnost oka akomodovat vidění na blízko
5,0	předchozí účinky dále zesíleny, poruchy polykání, únava, bolest hlavy, poruchy mikce, snížení střevní peristaltiky (zácpa), kůže suchá a horká
>10,0	další zesílení účinku, tep rychlý a slabý, neostré vidění, kůže šarlachově červená, horká, suchá. Ataxie, neklid, excitace CNS(halucinace, delirium), koma

PARASYMPATOLYTIKA

účinky na CNS:

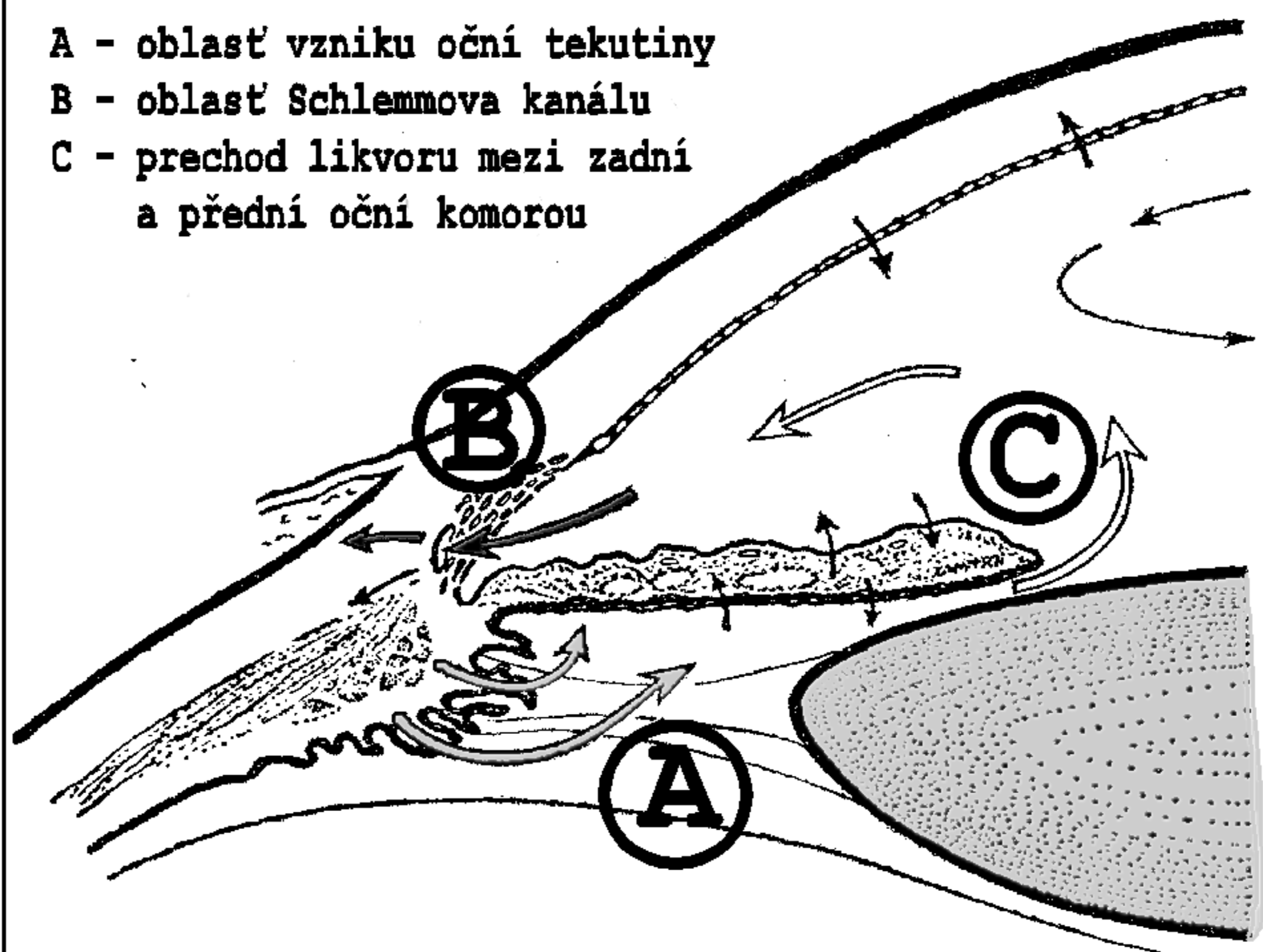
- sedace a antiemetický účinek skopolaminu
- potlačení třesu při Parkinsonově chorobě.
 - Třes je považován za následek nedostatečné dopaminergní aktivity a převahy cholinergní aktivity v CNS (extrapyramid. systém),
- stimulace vagových center v míše
 - (bradykardie po nízkých dávkách i.v.), jež je při zvyšování dávky vystřídána přímým antimuskarinovým účinkem na sinoatriální uzel (tachykardie).

PARASYMPATOLYTIKA

účinky na oko

- inhibován m. sphincter pupillae uspořádaný koncentricky převaha m. dilatator pupillae uspořádaného radiálně- **mydriáza (pasivní)**,
- inhibován m. ciliaris - až **cykloplegie**.
 - Oko ztrácí schopnost akomodovat na blízko, vidění se stává neostré,
- **zvýšení nitroočního tlaku**
- **snížení sekrece slz**,
 - což nemocný vnímá jako “suché oči

- A - oblast vzniku oční tekutiny
B - oblast Schlemmova kanálu
C - prechod likvoru mezi zadní
a přední oční komorou



PARASYMPATOLYTIKA

Mydriatika (antimuskarinová)

Mydriatika (antimuskarinová)

krátkodobě a dlouhodobě působící
pro diagnostickou a terapeutickou mydriázu

doba účinku

tropikamid	3-6 hod
cyklopentolát	24 hod
homatropin	1-3 dny
skopolamin	3-7 dní
atropin	7-10 dní

diagnostická mydriáza: vyšetření očního pozadí

terapeutická mydriáza: záněty v přední oční komoře
(uveitidy)

PARASYMPATOLYTIKA

účinky na kardiovaskulární systém

⇒ **SA uzel** — tachykardie (vlivem nízké dávky i.v. stimulace n.vagus)

⇒ **TK** bez výrazného vlivu

⇒ **účinky na bronchy** - bronchodilatace a snížení sekrece

⇒ **účinky na GIT** potlačuje motilitu GIT, méně pak sekreci žláz.

⇒ . Tonus sfinkterů se naopak zvyšuje. Dochází k **obstipaci**. Tato “paralýza” je však přechodná. Obnovení peristaltiky se projeví za 1-3 dny.

⇒ **žaludeční sekrece** na rozdíl od sekrece slinných žláz je potlačena až vlivem vyšších dávek

PARASYMPATOLYTIKA

termoregulace

- atropin významně **potlačuje pocení** -
- U dětí se však může projevit “**atropinová horečka**” již po dávkách nižších.

PARASYMPATOLYTIKA

indikace

- Parkinsonismus,
 - pomocná terapie vedle látek ovlivňujících aktivně dopaminergní systém.
- kinetózy.
 - Používá se skopolamin, nověji jako trandermální léková forma udržující plazmatickou hladinu účinné látky po dobu 24-48 hod.
- ke zvýšení srdeční frekvence
 - při bradykardii, AV blok navozený farmakologicky

PARASYMPATOLYTIKA

indikace

- **oční lékařství**

- k navození **mydriázy** pro diagnostické účely (vyšetření očního pozadí). K tomuto účelu se používají místně látky s krátkodobým účinkem
- k **prevenci synechií** při zánětech v přední oční komoře (uveitis, iritis). Používají se látky s dlouhodobějším účinkem.

PARASYMPATOLYTIKA

indikace

k ovlivnění střevní **hypermotility** (průjem cestovatelů),

zřejmě nejsilnější protiprůjmovou kombinací

parasympatolytikum s opioidem. (př.
atropin s difenoxylátem)

PARASYMPATOLYTIKA

indikace

- pro navození **bronchodilatace** a snížení sekrece v bronchiálním systému:
 - k léčbě astmatu: **ipratropium** nebo v kombinaci s fenoterolem
- **premedikace** před narkózou
 - pro nebezpečí laryngospasmu, bronchospasmu, bronchiální hypersekrece, jež mohou vyústit v pooperační atelektázu. Prevence rizika vagové zástavy srdce.
- Ale: **riziko retence moče a střevní hypomotility.**
- **nadměrné pocení**

léčba otrav inhibitory ACHE (organofosfáty). Atropinsulfát se podává ve vysokých dávkách (1-2 mg) i.v. po 5-15 min. dokud se neobjeví známky antimuskarinového účinku (sucho v ústech, mióza)

otrava houbami - mycetismus nervosus (odlišný od m.

choleriformis způsobený *Amanita phalloides*, která obsahuje faloidin - s hepatotoxickým a nefrotoxickým účinkem. Pozdní nástup příznaků, atropin neúčinný.

Mycetismus nervosus - charakteristika:

*rychlý nástup příznaků otravy (15-30min po požití),
příznaky muskarinového typu : nauzea, zvracení, průjem,
bradykardie, pocení, slinění až známky bronchokonstrikce.
Po požití plodnic **Amanita muscaria** (muchomůrka
červená), obsahující alkaloid **muskarin**. Antidotem
atropin (1-2 mg parenterálně)*

PARASYMPATOLYTIKA

Nežádoucí účinky terciálních parasympatolytik, intoxikace

periferní účinky (suchost kůže a sliznic, tachykardie, mydriáza a cyklopegie)

simulace až excitace CNS (halucinace, obluženost, křeče až koma).

kůže je příznačně teplá, suchá a šarlatově červená

Kontraindikace:

- **glaukom (uzavřeného úhlu)**
- **hypertrofie prostaty**

PARASYMPATOLYTIKA

- terciární
- a kvarterní amoniové (oniové) báze

PARASYMPATOLYTIKA

a kvarterní amoniové (oniové) báze

účinky: **antimuskarinové**
antinikotinové (antagonisté na N receptorech
veget.ganglií GIT)

spasmolytika GIT

**butylbromid skopolaminu, oxyphenonium,
tropenzilin, piperylon, fenpiverin, glykopyrolát,
pirenzepin**

pro vyšší rozpustnost ve vodě hůře pronikají biomembránami :

- nízká distribuce do CNS a do oka (snížené nebezpečí NÚ a toxických účinků)
- nespolehlivá absorpce, pro rychlý a intenzivní účinek volba parenterálního podání

PARASYMPATOLYTIKA

a kvarterní amoniové (oniové) báze

indikace

spasmolytika GIT – symptomatická léčba
bolestivých spazmů trávicí trubice, biliárního a
močového systému vyvolané organickými
chorobami (cholelithiaza) a funkčními
poruchami GIT.

léčba peptického vředu (nepoužívá se)

pirenzepin