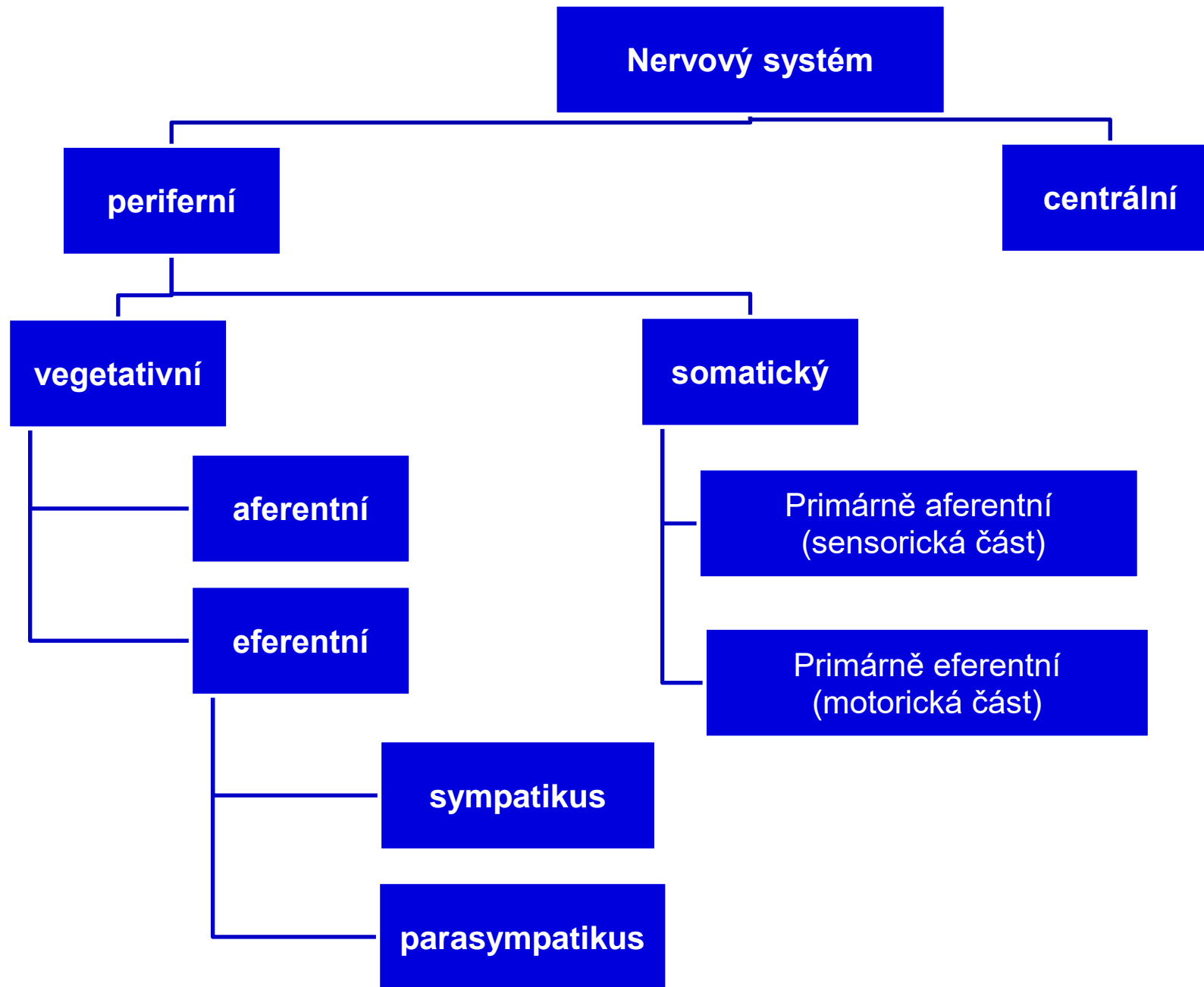


M U N I
M E D

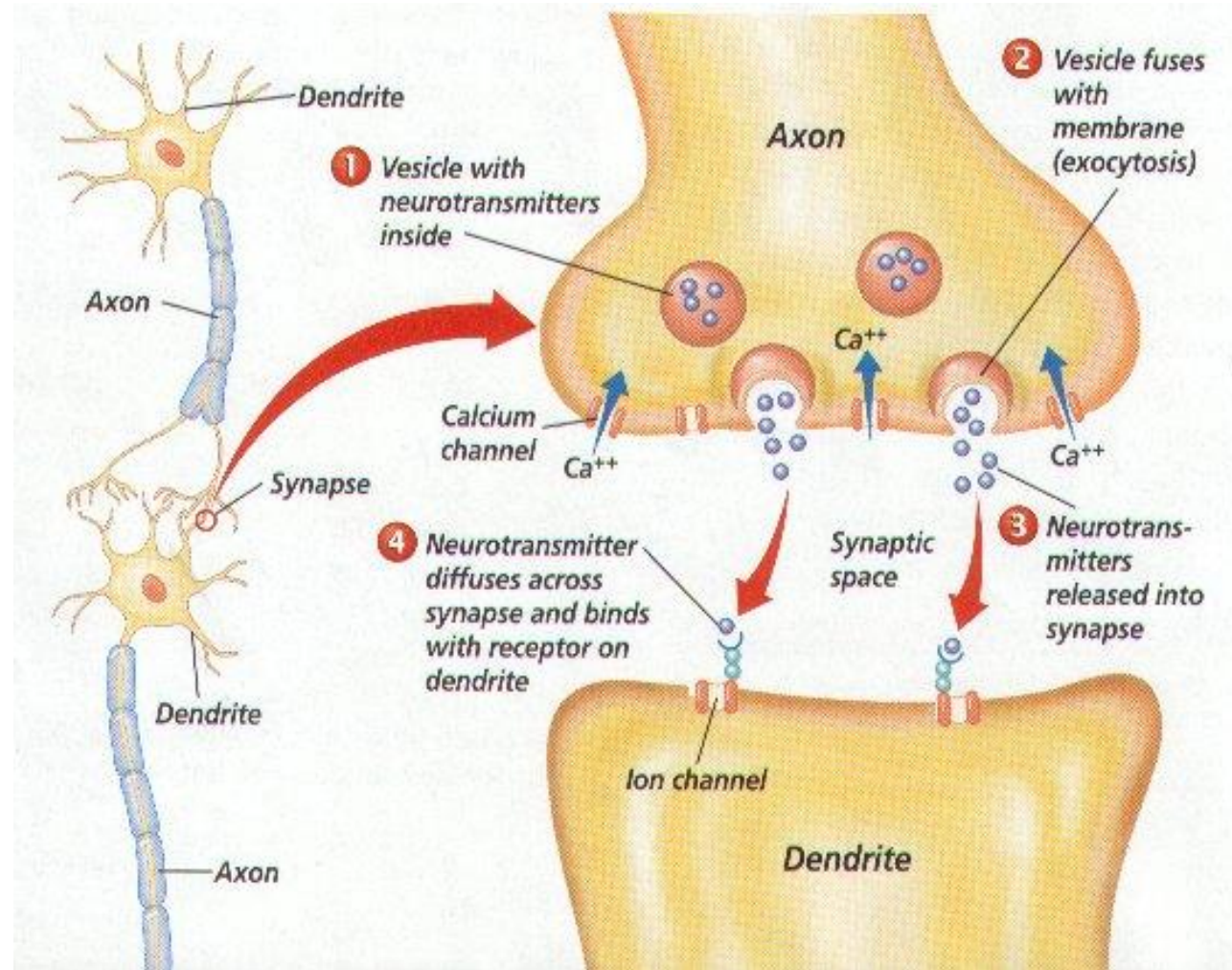
Farmakologický úvod do VNS



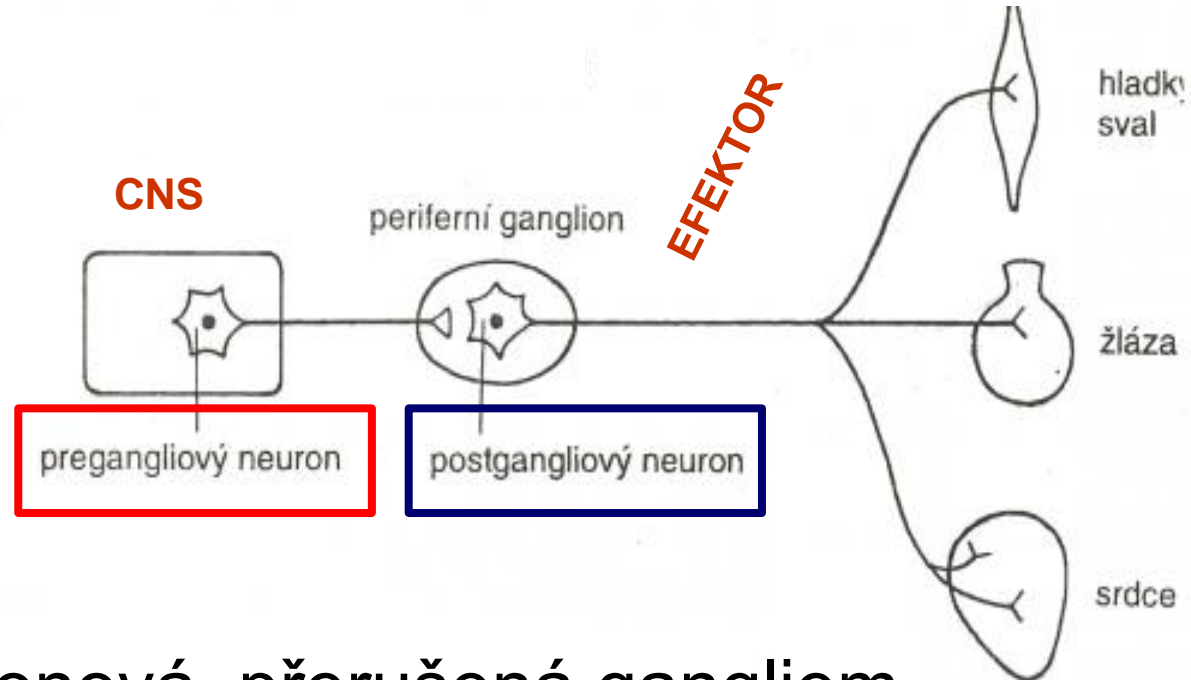
Neurotransmission

PROCESY:

1. syntéza NT
2. skladování
3. uvolňování
4. interakce s Rc
5. ukončení působení

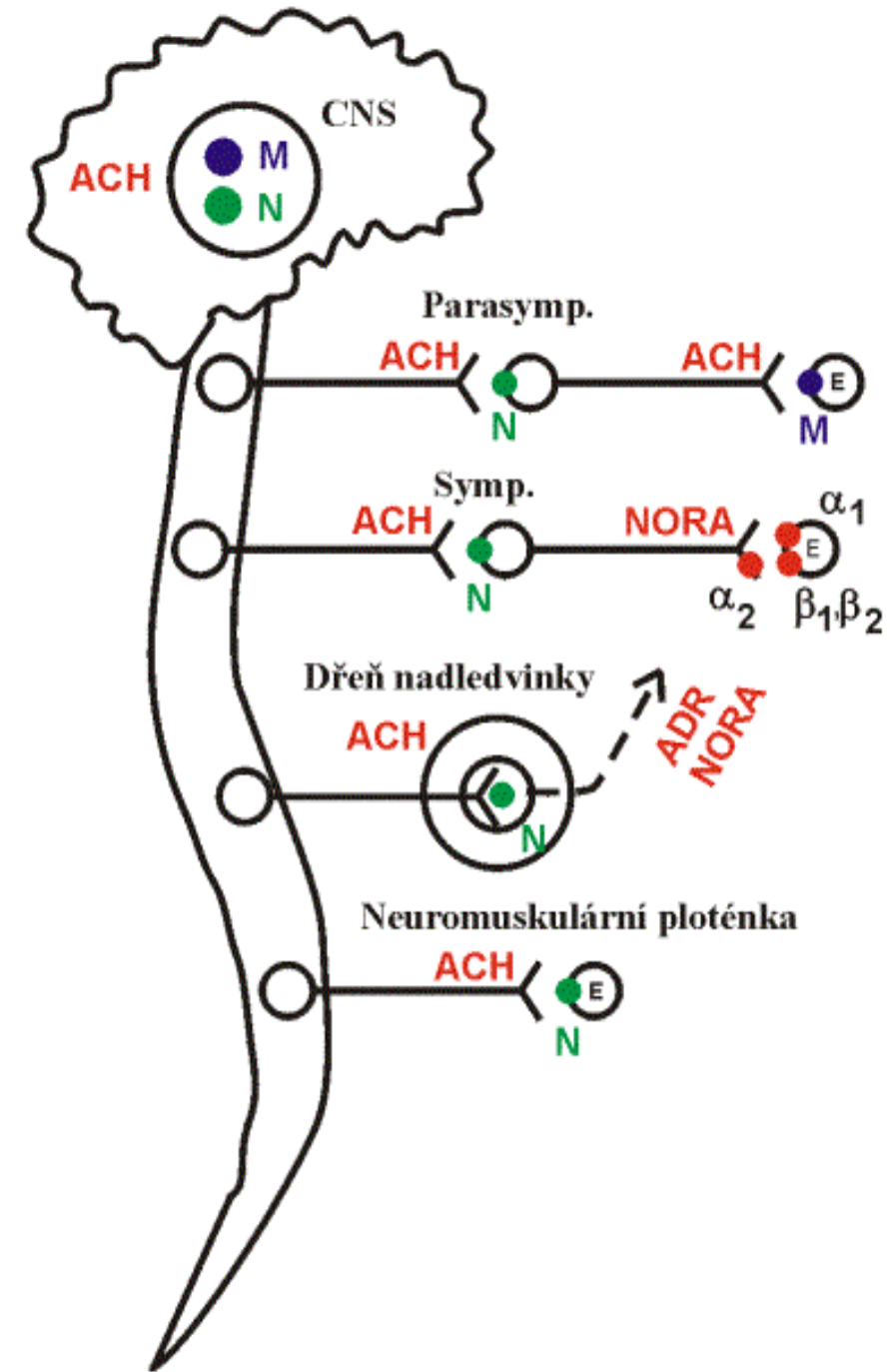
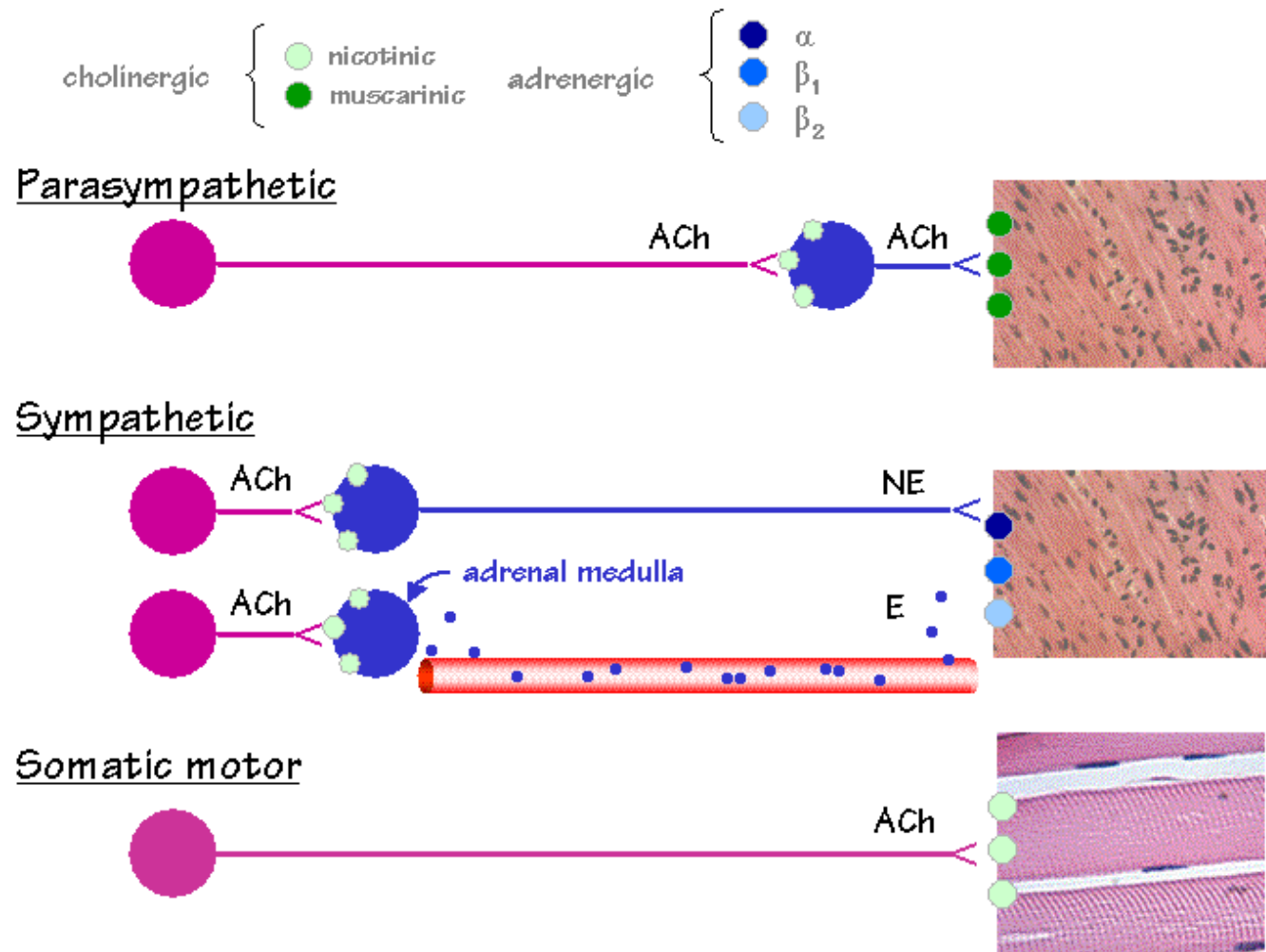


Vegetativní nervová vlákna



- jsou dvouneronová, přerušena gangliem.
- vedou nervový vzruch z CNS (míchy) k jednotlivým orgánům.
- šíření nervového vzruchu je pomalejší

Synaptické spojení v somatických a vegetativních nervech



Vegetativní NS

ÚLOHA:

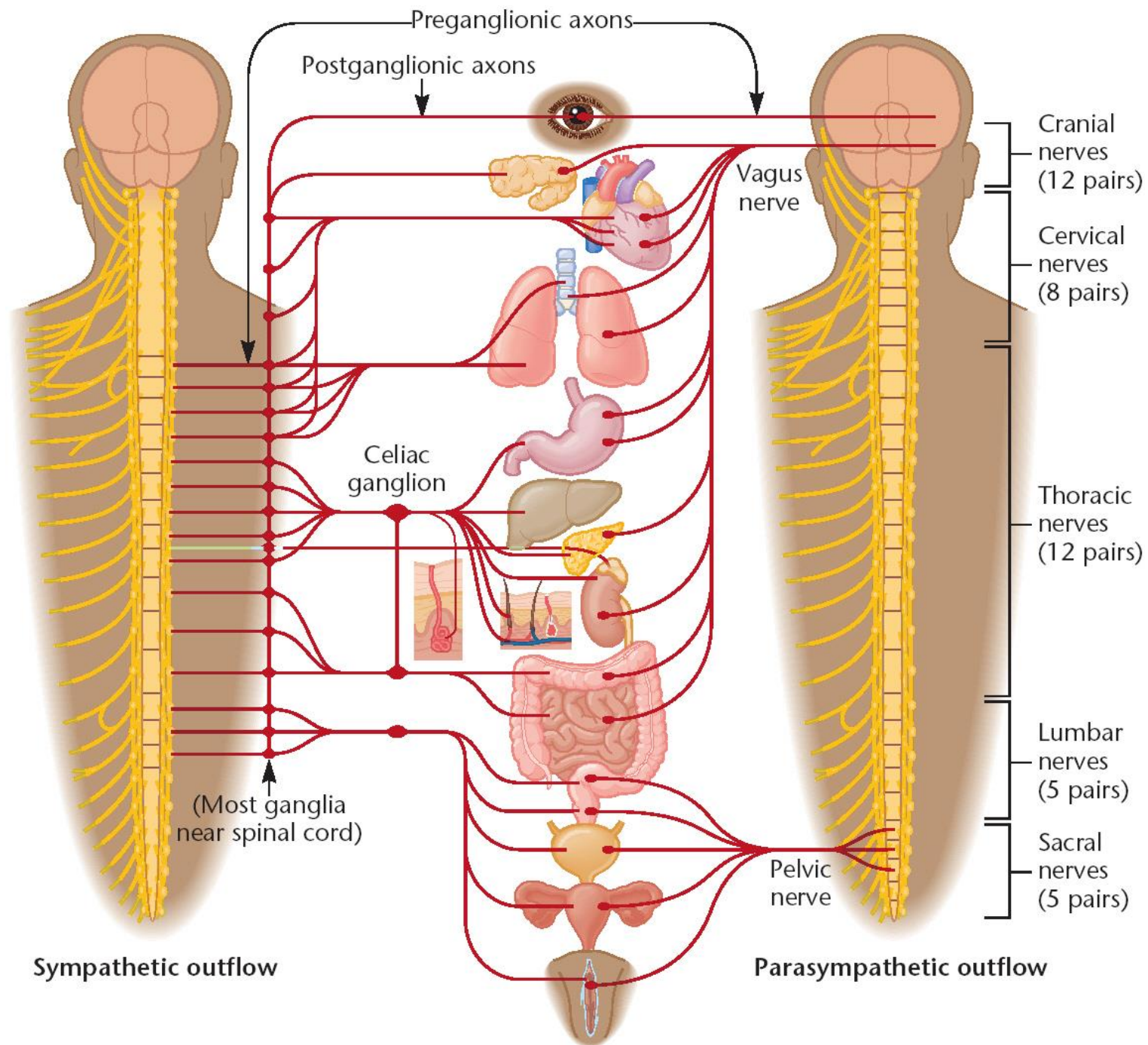
udržovat homeostázu životně důležitých vegetativních funkcí

BEZ činnosti CNS a BEZ vědomé činnosti jedince

- činnost srdce, dýchání, trávení, pocení, močení, tvorba slin, regulace zornice i akomodace čočky (na blízko, na dálku), pohlavní vzrušivost
- inervace hladkého svalstva, vnitřních orgánů, cév, žlázových buněk

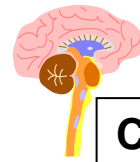
Činnost S a PS je vzájemně regulována

- heterotropní interakce (Ach x NA)
- homotropní interakce – presynapt.R (autoreceptory)



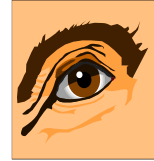
Některé orgánové soustavy preferenčně inervovány sympatikem, jiné parasympatikem.

SYMPATIKUS

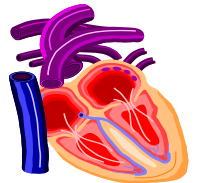


CNS:
↑aktivita
↑bdělost

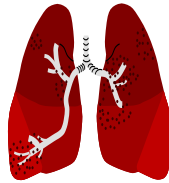
Oči:
rozšíření zornic (mydriáza)
a akomodace na dálku



Srdce:
↑frekvence, excitabilita
↑ síla kontrakce....
↑ TK

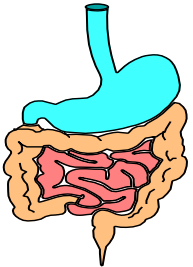


Bronchy:
dilatace



Kůže:
Pocení,
vzpřímení
chlupů

Sliny:
málo, viskózní



Trávicí ústrojí:
↓ peristaltika
↑tonus svěračů
↓ průtok krve

Játra:
glykogenolýza
uvolňování glukózy

Tuková tkáň:
lipolýza
uvolňování MK

Močový měchýř:
↑tonus m.sfincter
↓tonus m. detrusor

Kosterní sval:
↑průtok krve
↑glykogenolýza

**CENTRALIZACE
KREVNIHO OBĚHU**
konstrikce hladkého
svalstva cév na periférii
a cév renálních

Dilatace cév
koronárních,
mozkových,
plicních a cév v
kosterních svalech

Krví přednostně zásobováno: **srdce, mozek, játra, plíce**
Minimum krve: **periférie, GIT, ledviny**

Adrenergní receptory

Označení receptoru	Typická lokalizace	Způsob přenosu signálu po vazbě ligandu
Alfa₁	Hladké svaly	Tvorba IP3 a DAG, ↑ intracelulárního Ca
Alfa₂	Presynaptická adrenergní zakončení, trombocyty, lipocyty, hladké svaly.	Inhibice adenylylcyklázy, ↓ koncentrace cAMP.
Beta₁	Postsynaptické efektorové buňky, zvláště v srdci; lipocyty, mozek, presynaptická adrenergní zakončení, juxtaglomerulární buňky v ledvinách.	Stimul. adenylylcyklázy, ↑ koncentrace cAMP
Beta₂	Postsynaptické efektorové buňky, zvláště hladké svaly, plíce	----- -----
Beta₃	Postsynaptické efektorové buňky, zvláště lipocyty.	----- -----

Léčiva ovlivňující **sympatikus**



Sympatomimetika **přímá**

aktivace adrenergních receptorů (α , β)
(selektivní, neselektivní)

Sympatomimetika **nepřímá**

- zásah do metabolismu neuromediátorů
- ovlivnění MAO, COMT nebo re-uptaku, stimulace vyplavování neuromediátoru



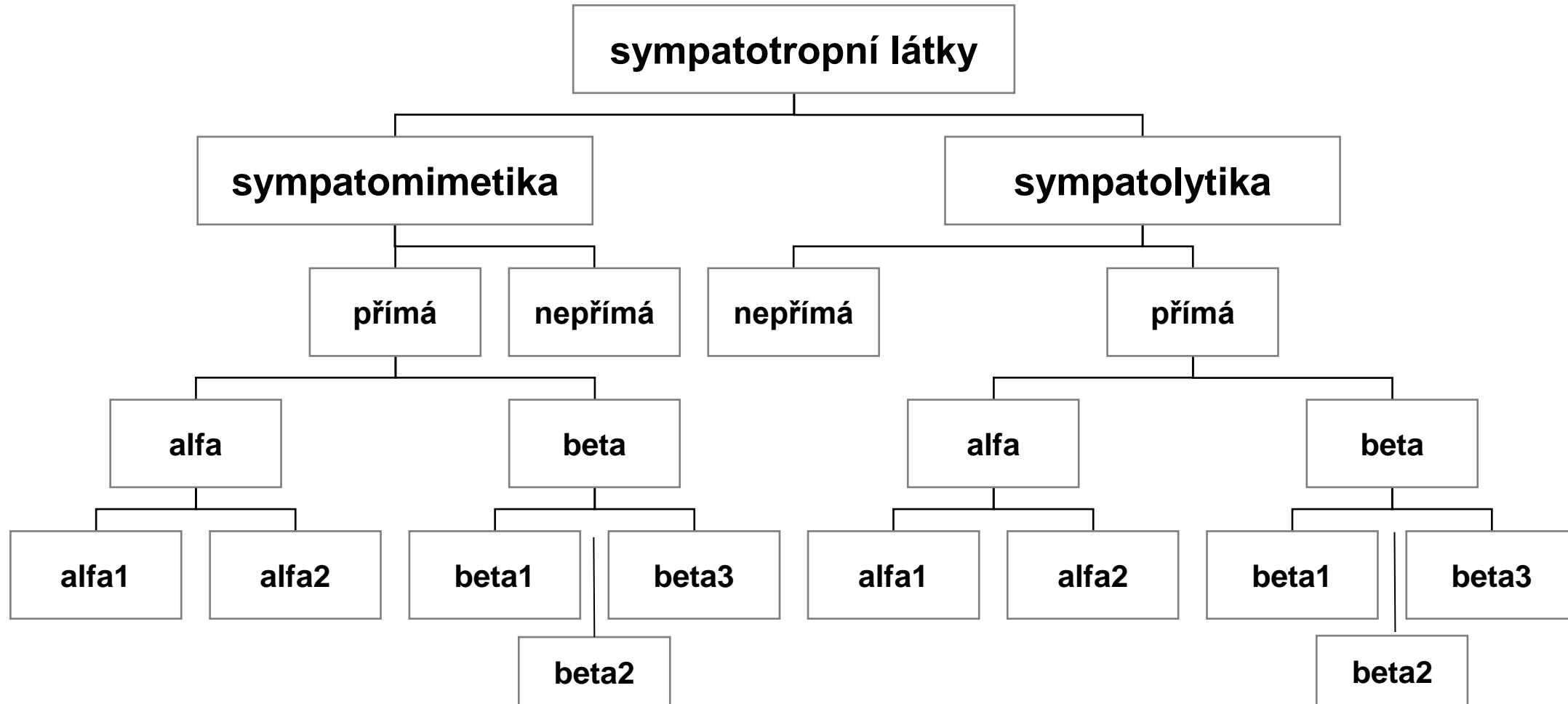
Sympatolytika **přímá**

inhibice/blokáda adrenergních receptorů
(selektivní, neselektivní SL, s/bez ISA)

Sympatolytika **nepřímá**

- zásah do metabolismu s cílem snížit množství neuromediátoru v synaptické štěrbině nebo urychlit jeho odbourávání
- falešné prekurzory

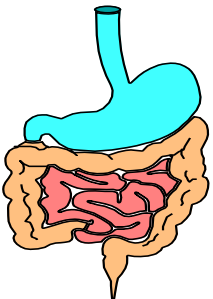
Sympatotropní látky



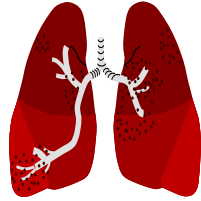
PARASYMPATIKUS

ŽLÁZY

- serózní sekrece slinných žláz (MNOHO, TEKUTÉ)
- sekrece žláz slzných a nosohltanových a
- Sekrece žláz v bronších



Trávicí ústrojí:
↑peristaltika
↑sekrece trávn. šťáv
↓tonus svěračů

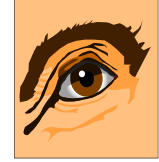


Bronchy:
konstrikce
↑sekrece

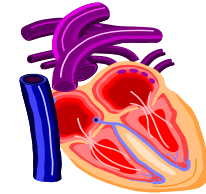


Tvorba zásob

Oči:
Mióza a akomodace do blízka



Srdce:
↓frekvence
↓TK



Močový měchýř:
↓tonus m.sfincter
↑tonus m. detrusor

Muskarinové a nikotinové R (cholinergní R)

Receptor	Lokalizace	G protein	Děje aktivované stimulací R (postreceptorové)
M₁	Nervy, žaludek	+	↑IP ₃ , kaskáda DAG
M₂	Srdce, nervy, hladké svaly	+	↓ tvorby cAMP
M₃	Žlázy, hladké svaly	+	↑IP ₃ , kaskáda DAG
M₄	CNS?	+	↓ tvorby cAMP
M₅	CNS?	+	↑IP ₃ , kaskáda DAG
N_M	Nervosvalová ploténka	-	Otevření Na ⁺ /K ⁺ kanálu a depolarizace
N_N	Receptory v gangliích	-	Otevření Na ⁺ /K ⁺ kanálu a depolarizace

Léčiva ovlivňující **parasympatikus**

+

Parasympatomimetika přímá
aktivace muskarinových receptorů

Parasympatomimetika nepřímá
zásah do metabolismu neuromediátorů
s cílem delšího setrvání neuromediátoru
v synaptické štěrbině.

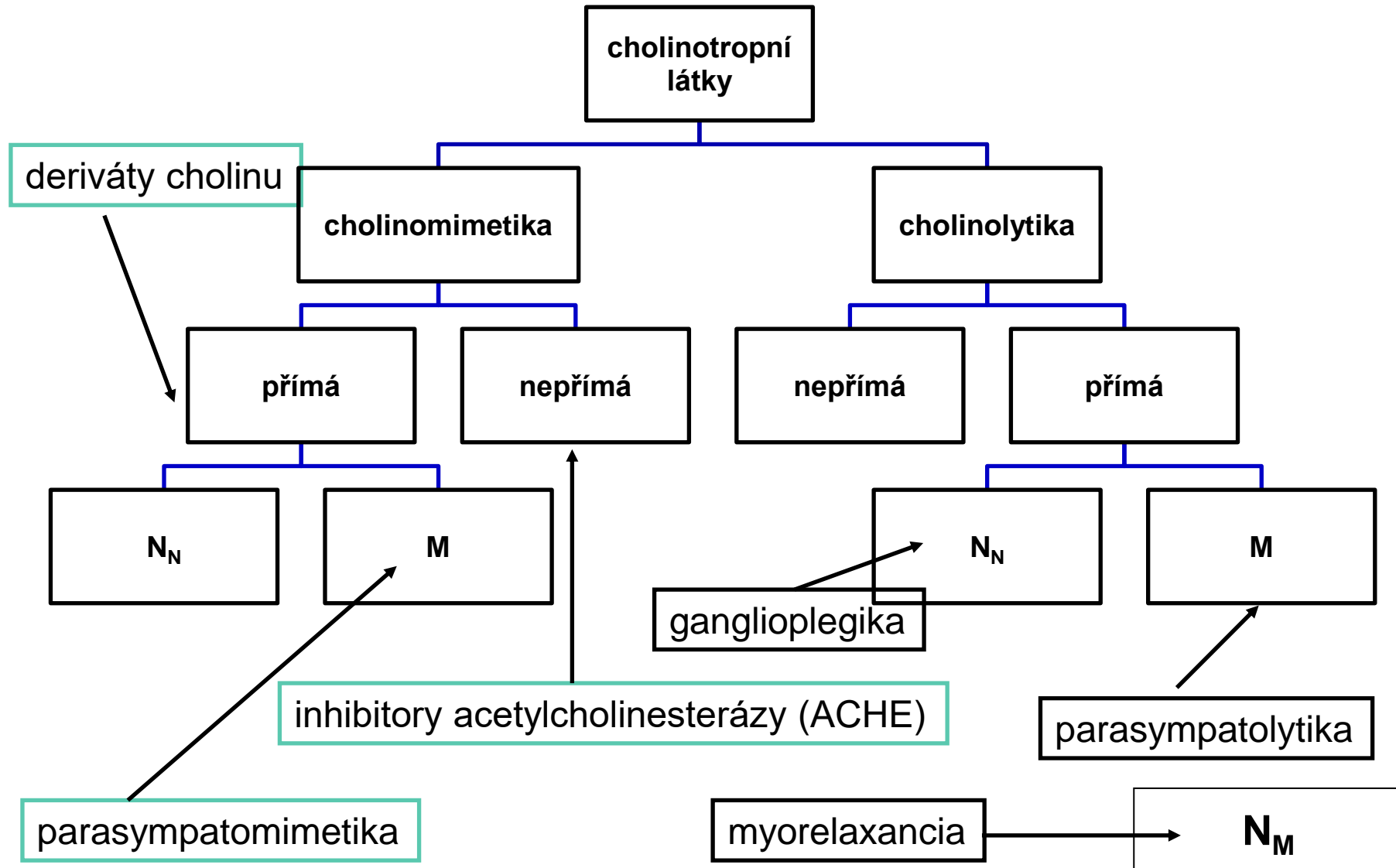
Acetylcholinesteráza

-

Parasympatolytika přímá
inhibice/blokáda muskarinových receptorů

Parasympatolytika nepřímá

Cholinotropní látky



Sympatomimetika přímá

adrenalin (neselektivní)
dobutamin (neselektivní)
xylometazolin
salbutamol

Sympatomimetika nepřímá

methylnfenidát
moklobemid
efedrin

Sympatolytika přímá

methylergometrin (neselektivní)
tamsulosin
metoprolol

Sympatolytika nepřímá

metyldopa (falešný prekurzor)

Parasympatomimetika přímá

acetylcholin (neselektivní)
karbachol (neselektivní)
pilocarpin

Parasympatomimetika nepřímá

neostigmin
donepezil

Parasympatolytika přímá

atropin
ipratropium
butylskopolamin } neurotropní
fenpiverin } spasmolytika

Parasympatolytika nepřímá

botulotoxin

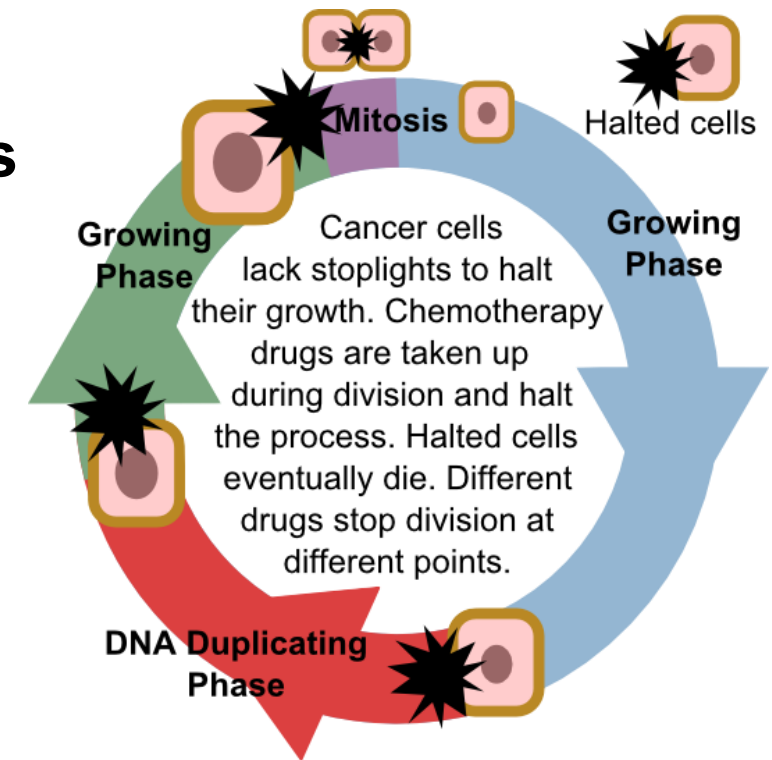
M U N I
M E D

Protinádorová terapie

Čím se liší nádorová buňka od zdravé?

- Získala patologické, maligní vlastnosti:

- Soběstačnost v produkci **růstových faktorů**
- Necitlivost k signálům zastavujícím **buněčný cyklus**
- Poškození **apoptózy**
- Neomezený **replikační potenciál**
- Iniciacce/posílení **angiogeneze**
- Schopnost uniknout **imunitní kontrole** organismu
- Invazivita - vorba **metastáz**



Protinádorová léčba

- Farmakologická léčba:
 - Cytostatika – potlačení proliferace
 - Hormonální léčba – rc pro hormony
 - Cílená terapie – monoklonální protilátky/inh.tyrozinkináz
- Chirurgická léčba
- Radioterapie
- Podpůrná léčba: řešení NÚ, nutrice, psychoterapie, paliativní léčba

Chemoterapie

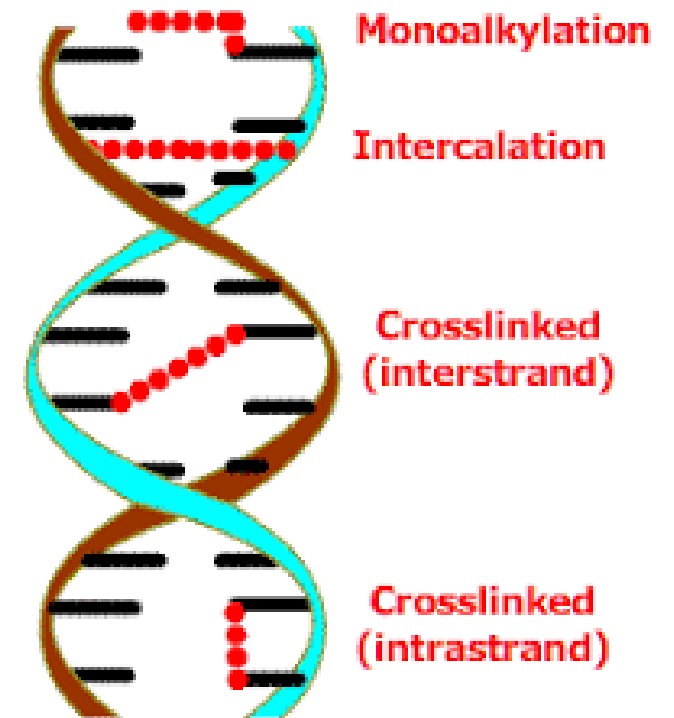
- Monoterapie nebo kombinace cytostatik
 - FOLFOX (5-fluorouracil, oxaliplatina, leukovorin)
 - BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)
- Per os/i.v infuzí
- Hospitalizace/ ambulantní stacionář (kratší infuze)

Klasifikace cytostatik

1) Léčiva poškozující strukturu DNA

- Alkylační cytostatika
- Platinové deriváty
- Interkalační cytostatika
- Radiomimetika - bleomycin

Alkylated DNA



Klasifikace cytostatik

2) Léčiva inhibující enzymy metabolismu DNA

- antimetabolity:

- analoga purinových bází
- analoga pyrimidinových bází
- analoga kyseliny listové

- Inhibitory topoizomeráz:

- Inhibitory topoizomerázy I
- Inhibitory topoizomerázy II

Klasifikace cytostatik

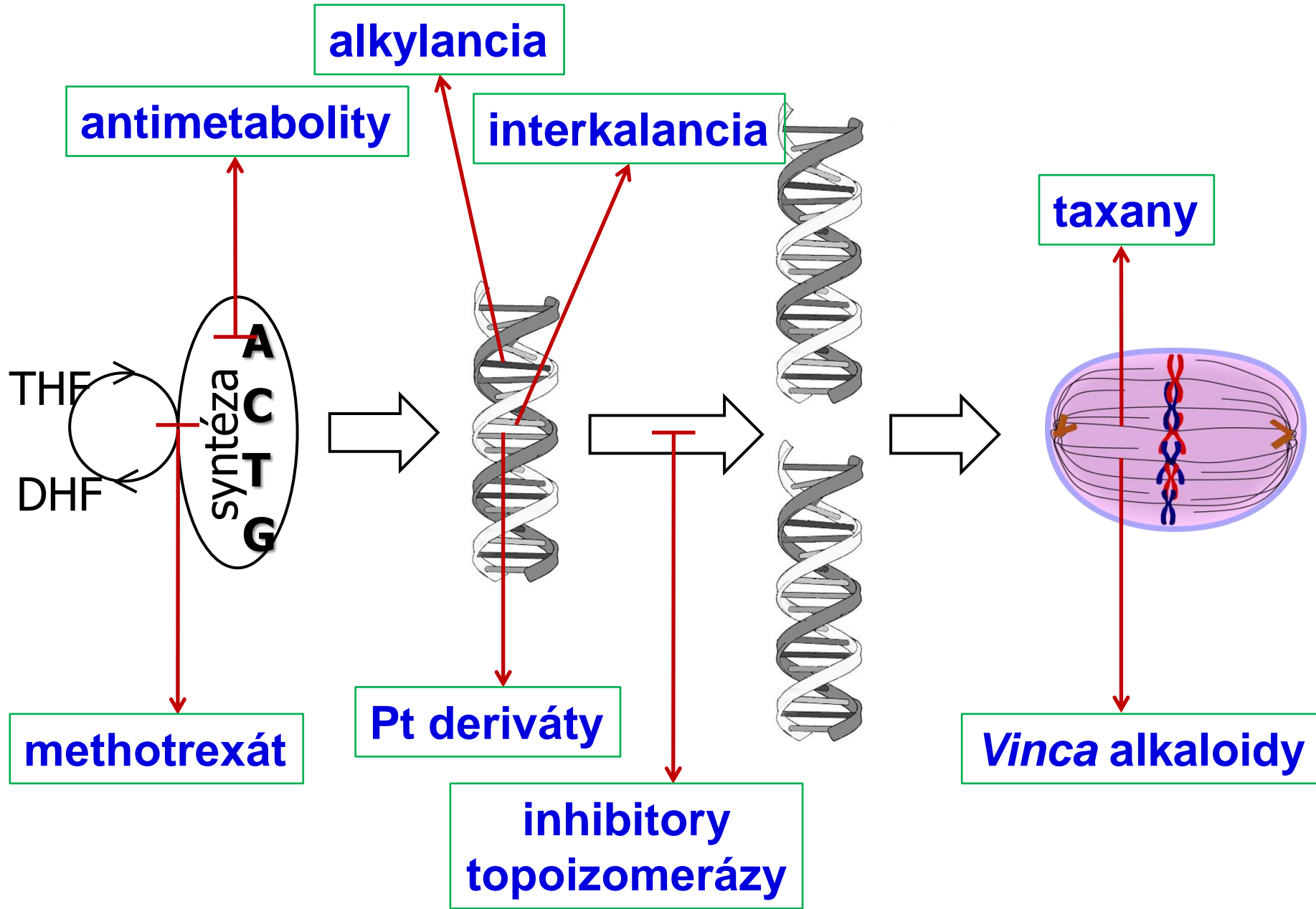
3) Léčiva narušující funkci mikrotubulů

- Inhibitory polymerizace tubulinu - Vinca alkaloidy
- Inhibitory depolymerizace – taxany

4) Ostatní

- Deriváty vit.A - tretinoin
- Léčiva narušující proteosyntézu – L-asparaginóza

Místa zásahu cytostatik



Toxicita cytostatik

- **Myelotoxicita** – leukopenie, trombocytopenie, anemie
- **GIT toxicita** – nauzea, zvracení, průjem, zácpa, slizniční toxicita
- **Nefro- a urotoxicita** – tubulární patologie, hemoragická cystitida
- **Neurotoxicita** – periferní, centrální, autonomní neuropatie (poruchy hmatu, zraku, motoriky, zácpa, křeče)
- **Kardiotoxicita** – oxidativní stres, srdeční dekompenzace
- **Reprodukční toxicita a teratogenita**
- **Sekundární malignity** – mutagenní účinek
- **Alopecie** – poškození vlasových folikulů

Prevence a terapie NÚ cytostatik

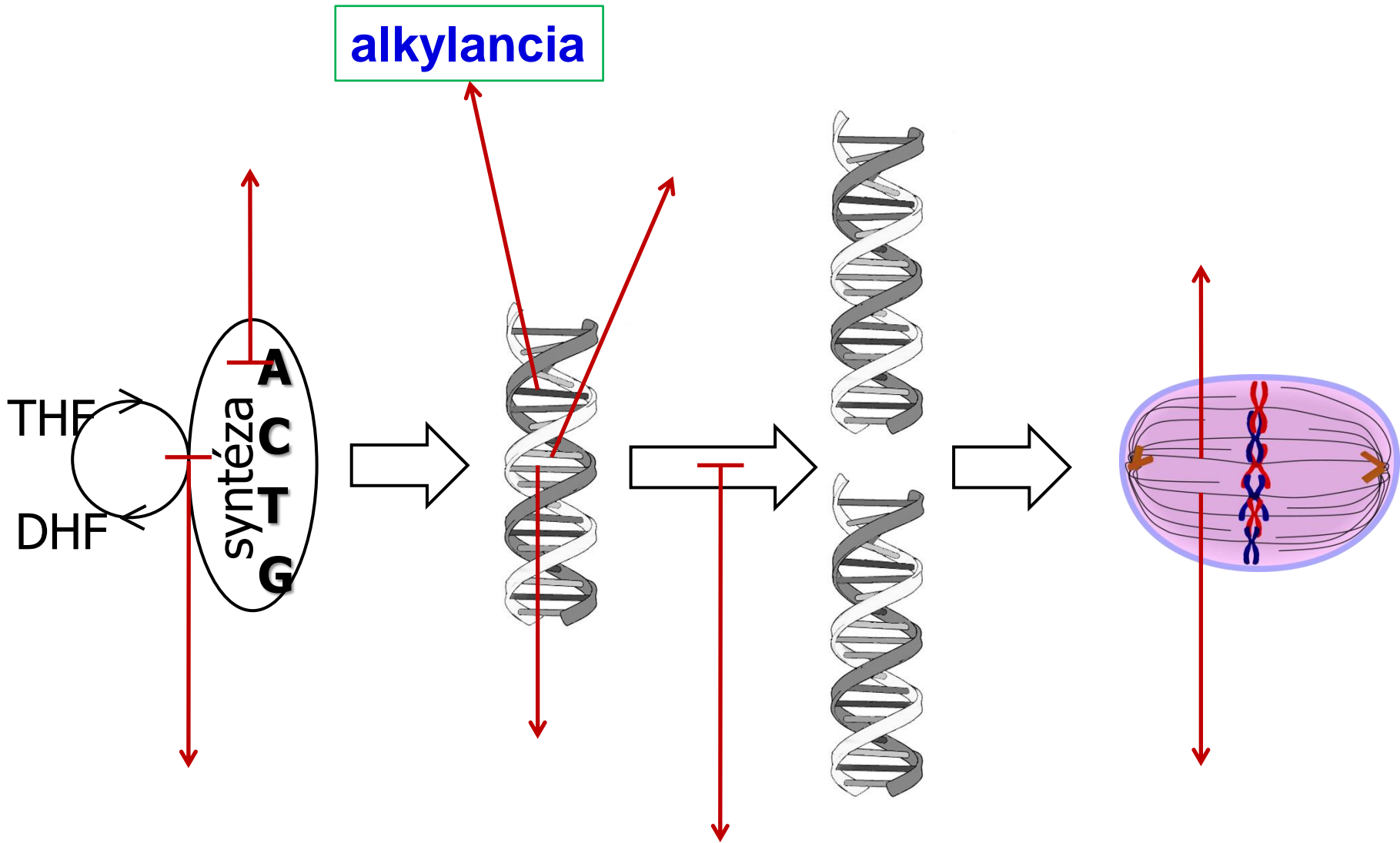
- **GIT toxicita** – antiemetika, laxativa/antidiarhoika
- **Urotoxicita** – preventivně hydratace, mesna
- **Kardiotoxicita** – dexrazoxan, léčba následků
- **Lokální toxicita** – pečlivá i.v. aplikace

NÚ bez specifické terapie:

- **Reprodukční toxicita a teratogenita**
- **Sekundární malignity** – častější kontroly
- **Alopecie**

MUNI
MED

Vybraná cytostatika



alkylancia

Cyklofosfamid

MÚ: alkylace bazí NK → zástava buněčného cyklu, smrt buňky

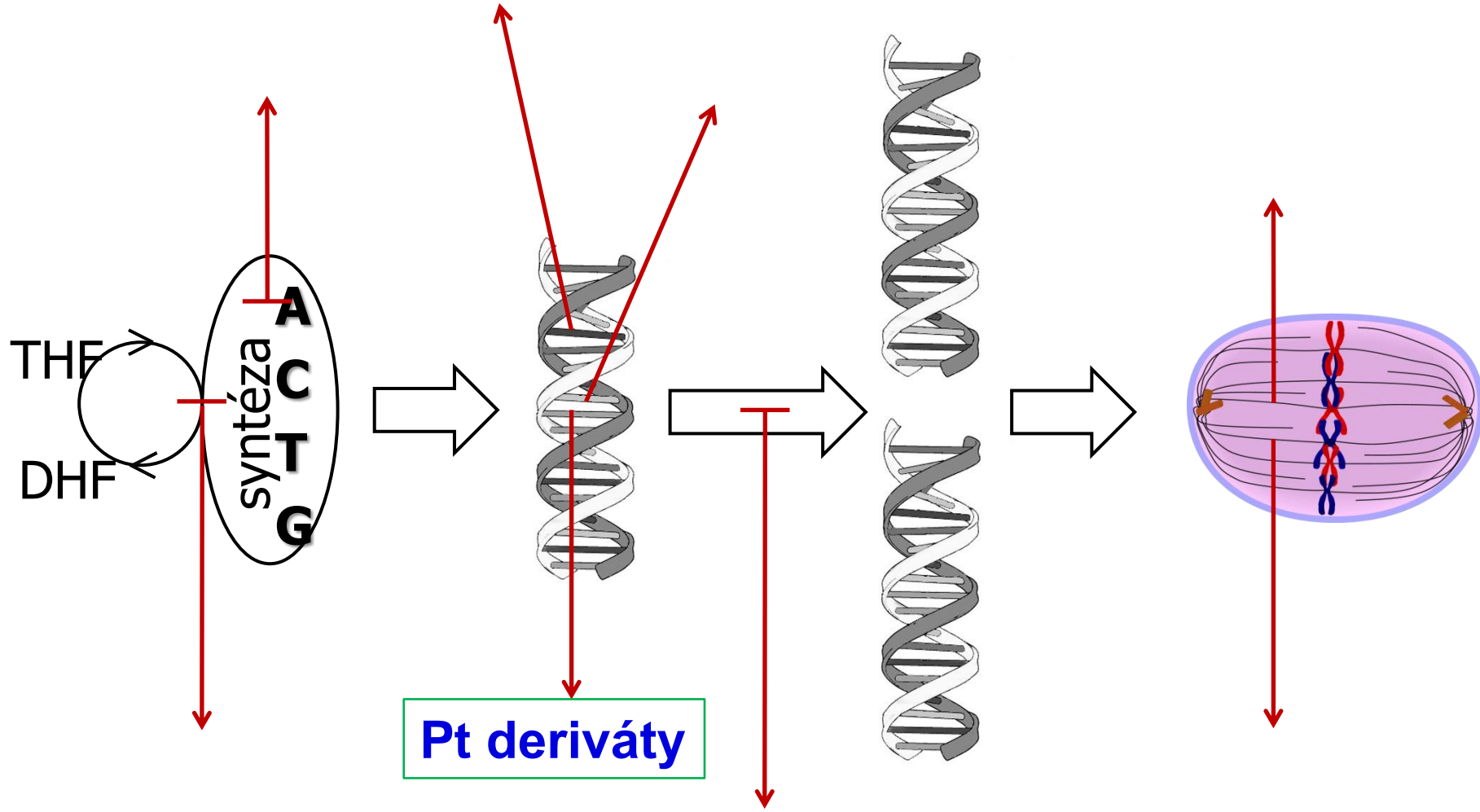
NÚ: myelotoxicita, GIT toxicita, sekundární malignity, emetogenní

– Proléčivo, toxický metabolit akrolein – **urotoxicita**

Antidotum: **mesna**
(reakce s akroleinem)

I: hematologické malignity, solidní nádory

Místa zásahu cytostatik



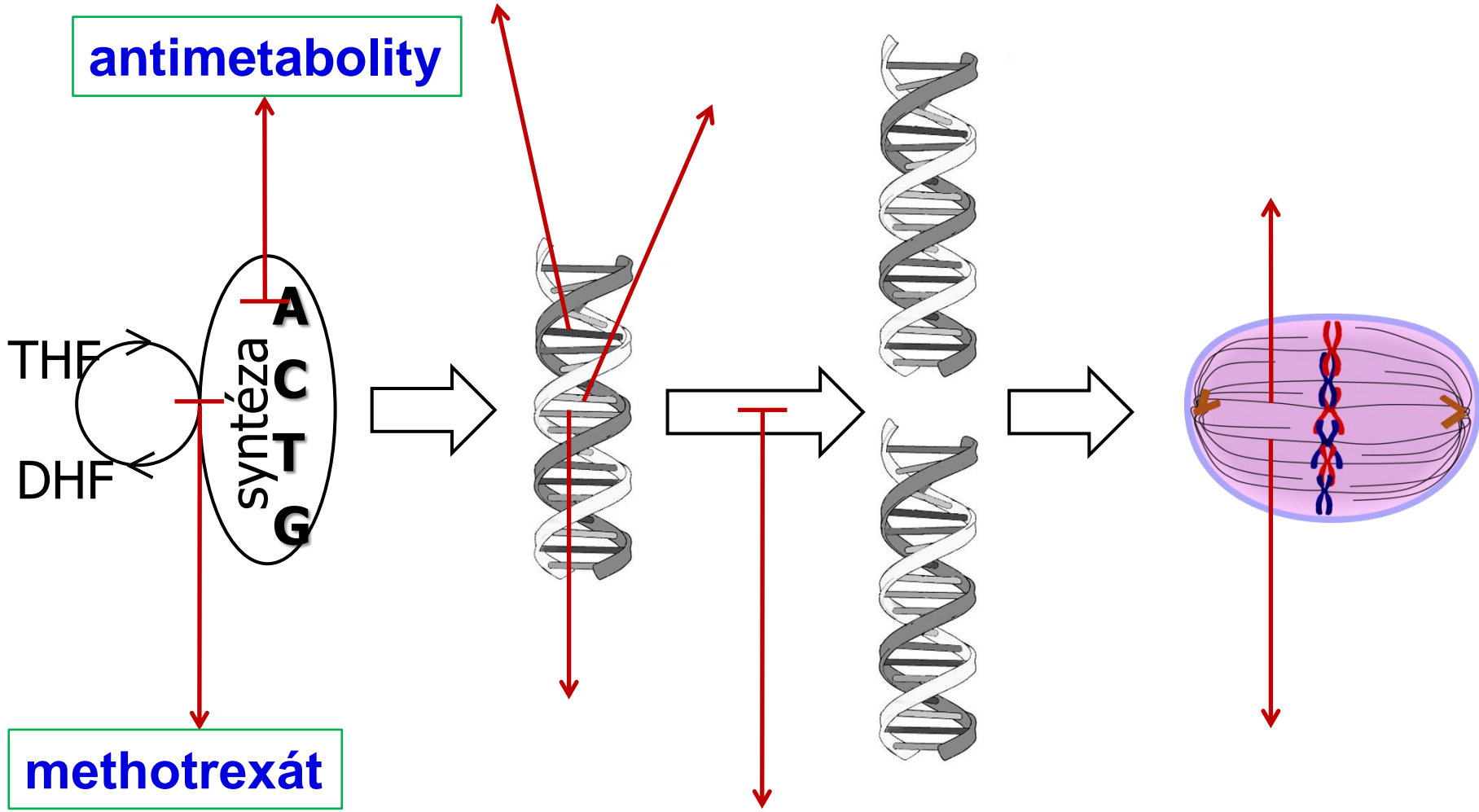
Cisplatina

MÚ: vazba na báze NK → porucha funkce

NÚ: nejvíc emetogenní, nefrotoxicita -> i.v., hydratace

I: solidní nádory v oblasti pánve (moč.měchýř, varlata, vaječníky)

Místa zásahu cytotatik



5-fluorouracil

MÚ: falešný substrát – zabudování se místo uracilu do RNA + inhibice thymidylátsyntetázy

– Vyšší účinnost v kombinaci s kys.folinovou (leukovorin)

NÚ: GIT toxicita, myelosuprese, neurotoxicita

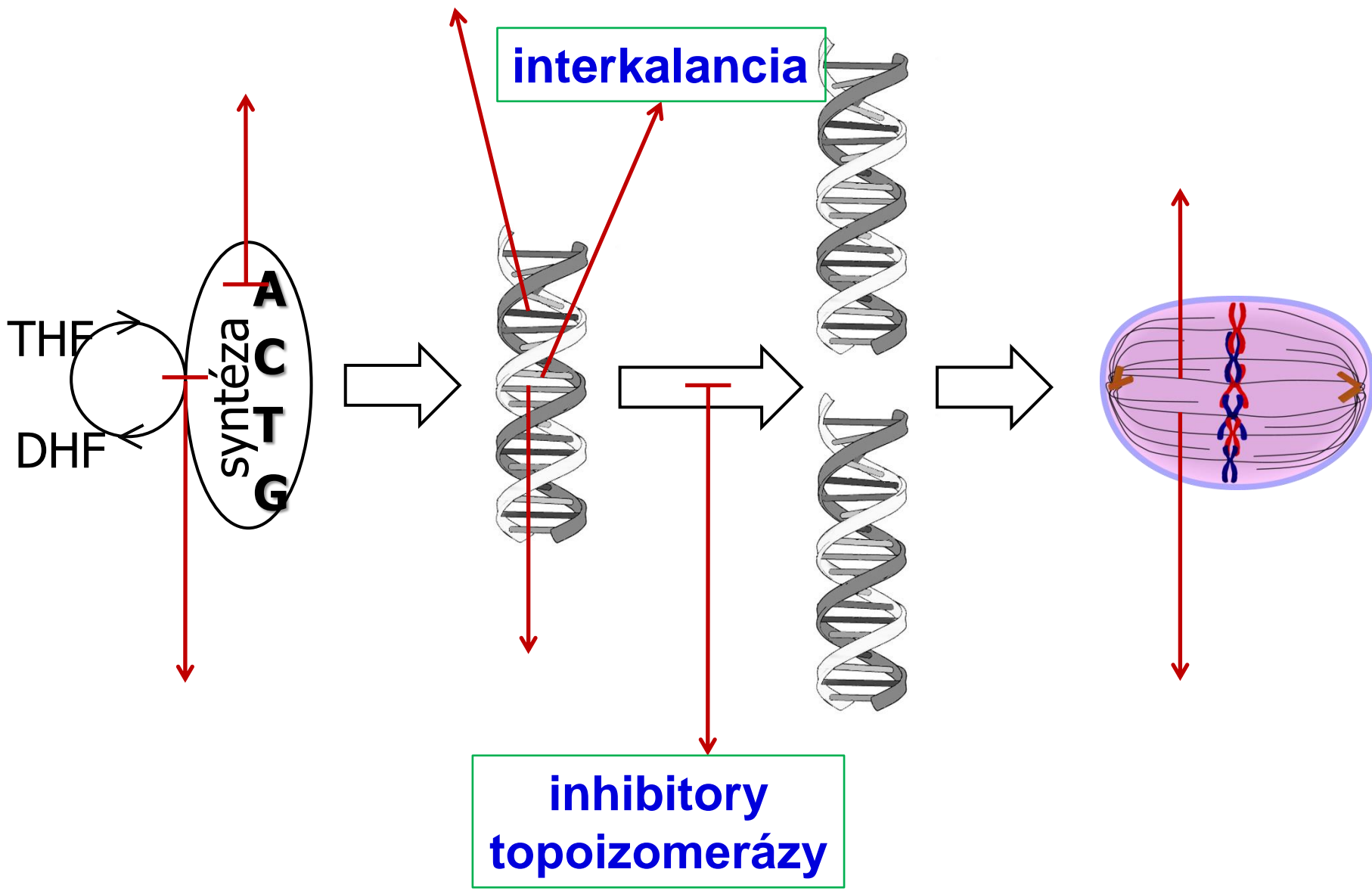
I: solidní nádory GIT, první léčivo kolorektálního Ca

Methotrexát

- MÚ:** inhibitor **dihydrofolátreduktázy** (DHFR) a **thymidylátsyntetázy** (TYMS)
- Molekula podobná THF – falešný substrát biochem.reakcí
 - **Aktivní metabolit: MTX-polyglutamát (MTXPG)**
nádorové bb = zvýšená polyglutamylace
 - **LEUKOVORIN:** cca 2 dny po infuzi MTX → záchrana zdravých buněk, volný MTX lze z bb vytěsnit
- NÚ:** nefrotoxicita (krystalizace v kyselém moči), pneumotoxicita
- Nízké dávky = **imunopresivum** x vysoké dávky = cytostatikum

Antidotum: **leukovorin**

Místa zásahu cytostatik



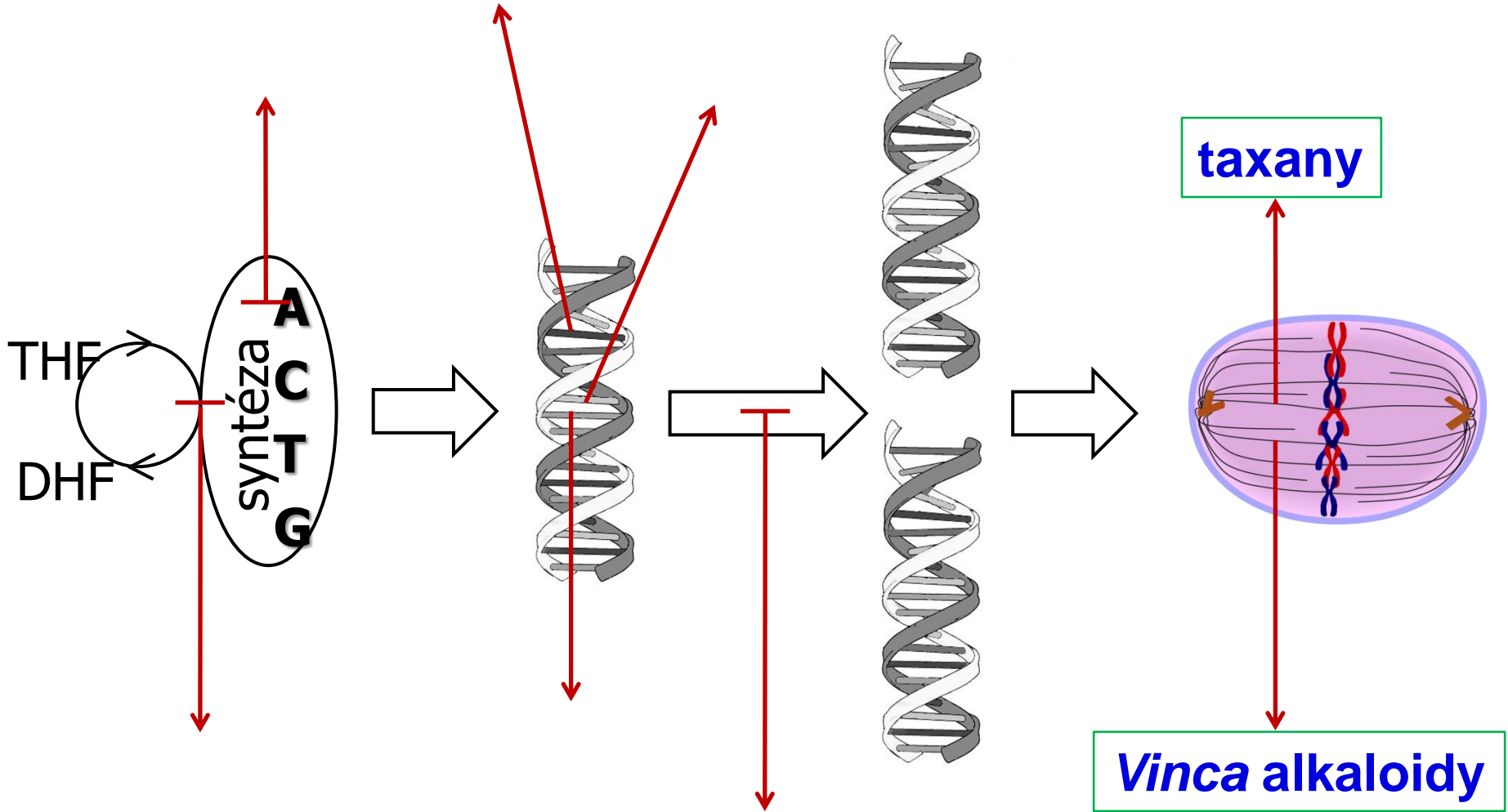
Doxorubicin

MÚ: interkalace = vmezeření mezi páry bází
+ inhibice topoizomerázy II + tvorma ROS

Antidotum: **dexrazoxan**

NÚ: kardiotoxicita (srdeční selhání), myelotoxicita

I: solidní nádory i hematologické malignity



Vinblastin

Vinca alkaloidy – barvínek menší - *Vinca minor*



MÚ: interakce s metabolismem tubulinu → porucha polymerizace → porucha tvorby dělicího vřeténka → zástava dělení buněk

NÚ: neurotoxicita, lokální toxicita, myelosuprese, GIT toxicita

I: solidní nádory (prsu, varlat), hematologické malignity

Paclitaxel

Taxany – tis evropský - *Taxus baccata*



MÚ: interakce s metabolismem tubulinu → porucha depolymerizace

NÚ: alopecie, GIT toxicita, myelosuprese, neurotoxicita

I: solidní nádory

Cílená terapie v onkologii

- Léčiva zasahují cíleně do procesů kancerogeneze
- Snaha o cílené poškození nádorových buněk, ↓ NÚ
- Cílená imunoterapie – snaha o obnovu protinádorové imunity

- Monoklonální protilátky – „-mab“
- Inhibitory tyrozinkináz – „-nib“
- Inhibitory intracelulárních signálních kaskád – „-mus“

Cílená terapie v onkologii: Anti-EGFR

EGF (epidermální růstový faktor), EGFR - receptor

EGF – buněčný růst, proliferace, ↓ apoptózy

Mutace v genu pro EGF/EGFR →

- Zvýšená produkce EGF
- Setrvalá aktivace EGFR

cetuximab – MAb proti EGFR (nádory TS, konečnicku)

erlotinib – inhibice EGFR tyrozinkinázy (ca plic, slinivky)