

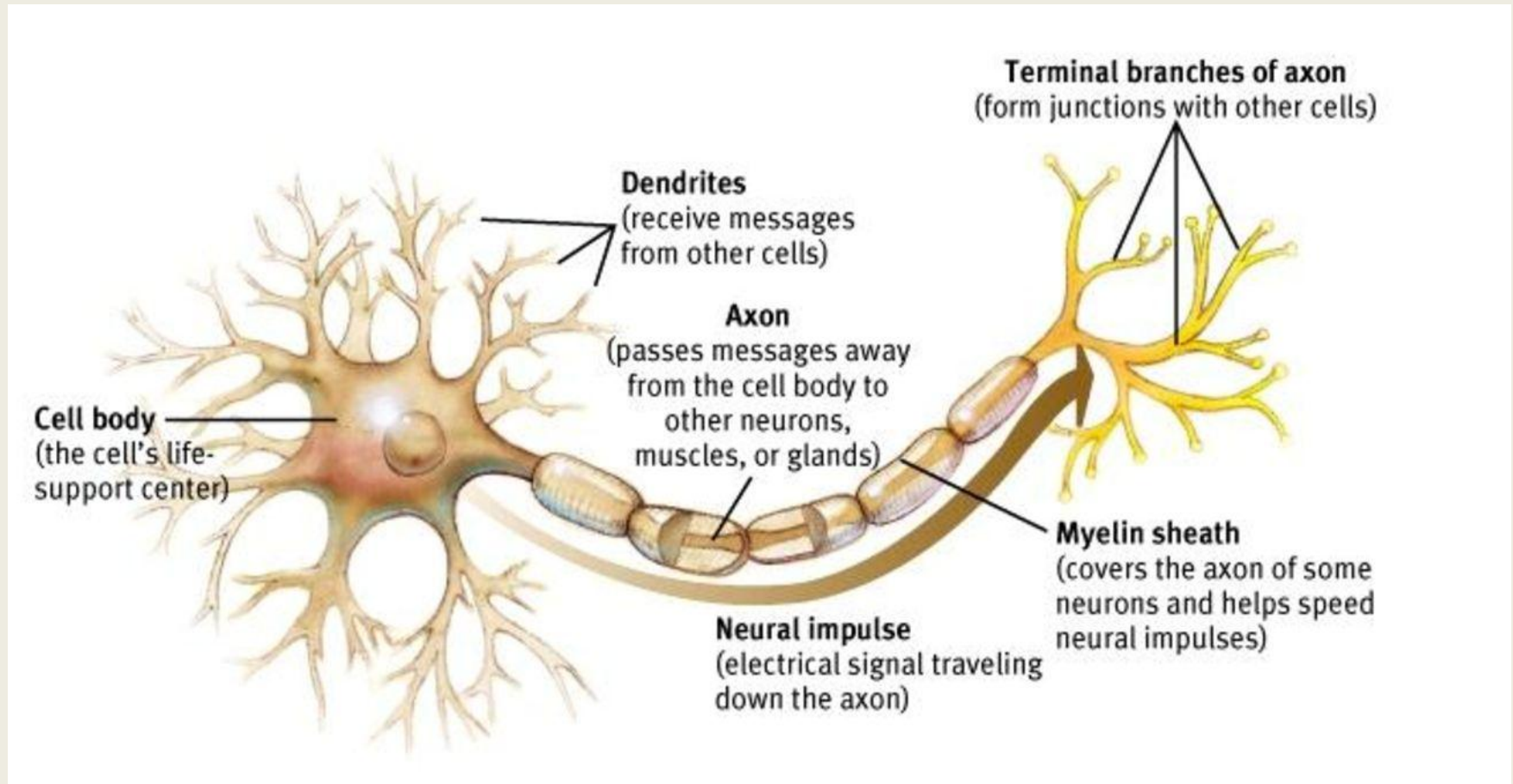
Farmakologie vegetativního nervového systému I.

Plán

- Neuron, neurotransmise
- Organizace NS, anatomie a funkce PNS
- Typy neurotransmiterů ve VNS
- Funkční vztah sympatikus – parasympatikus
- Základní účinky VNS v cílových tkáních

- Parasympatikus a možnosti jeho farmakologického ovlivnění
- Neuromuskulární blokátory

Základní funkční a strukturální jednotka NS = NEURON



NEURON

- propagace a šíření akčního potenciálu - vedení vzruchu axonem

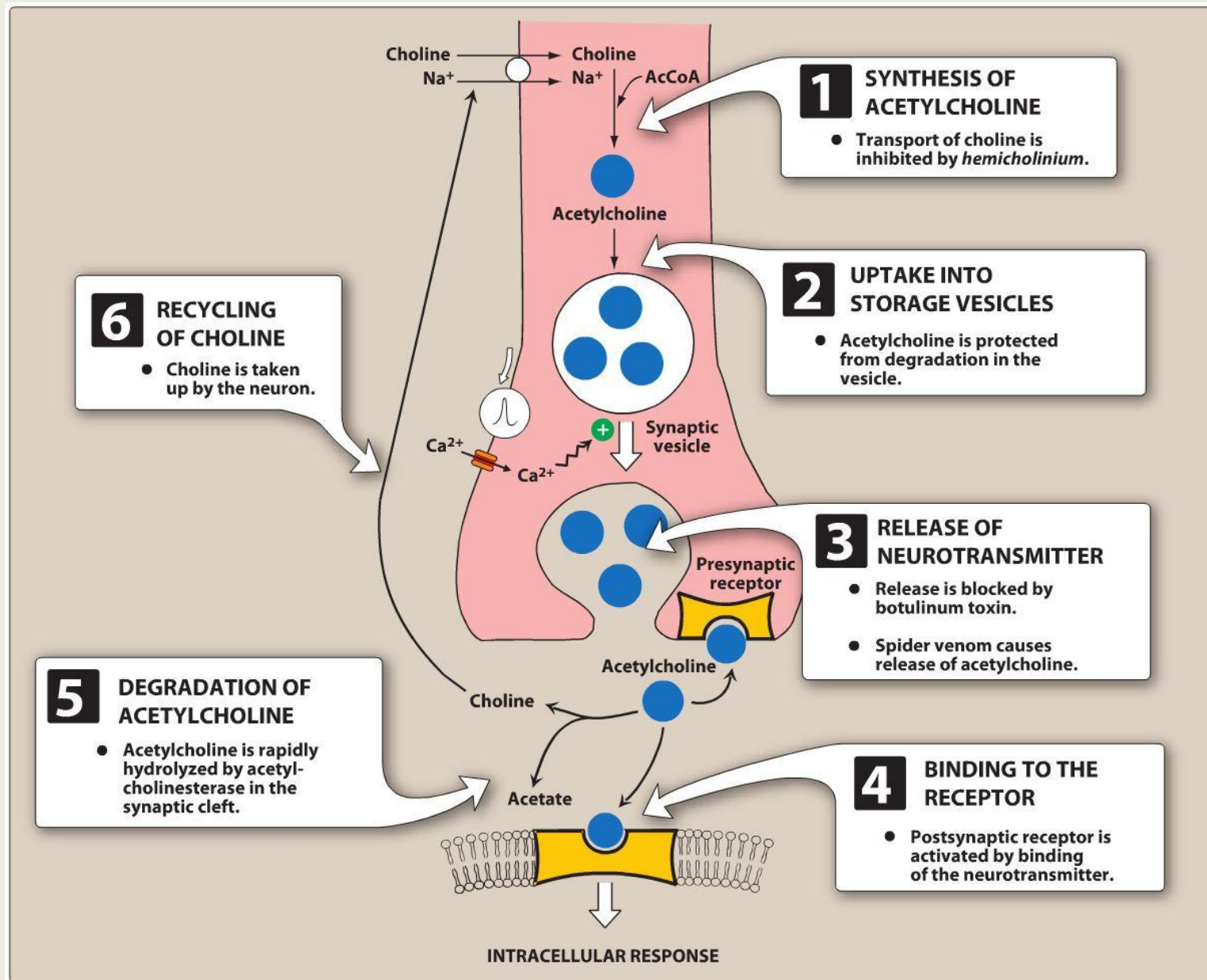
má elektrický charakter

- přenos podráždění na další neuron(y), resp. cílovou strukturu

má chemickou povahu

NEUROTRANSMISE

- přenos signálu na další neuron/cílovou tkáň prostřednictvím chemických látek
= neurotransmitery (mediátory)
- neurotransmise
 - syntéza NT
 - skladování NT
 - uvolňování NT
 - interakce NT s receptory
 - ukončení působení NT →



Do průběhu neurotransmise je možné farmakologicky zasahovat na různých úrovních (syntéza, skladování, uvolňování, interakce NT s receptory, degradace NT)

terapeuticky jsou látky zasahující do průběhu neurotransmise velmi často využívány k ovlivnění funkce periferního i centrálního nervového systému

Organizace nervového systému

- Centrální nervový systém
- **Periferní nervový systém**
 - SOMATICKÝ NS
 - prim. aferentní část (senzorická) a prim. eferentní část (motorická)
 - **VEGETATIVNÍ NS**
 - aferentní část
 - eferentní část
 - **sympatikus**
 - **parasympatikus**
 - (enterický NS)

Periferní nervový systém

- VEGETATIVNÍ NS
 - regulace funkce všech vnitřních orgánů a systémů
 - autonomní – nepodléhá volní kontrole
 - součást neurohumorální regulace organismu
- SOMATICKÝ NS
 - ovlivnitelný vůlí
 - inervace kosterního svalstva

Anatomie VNS

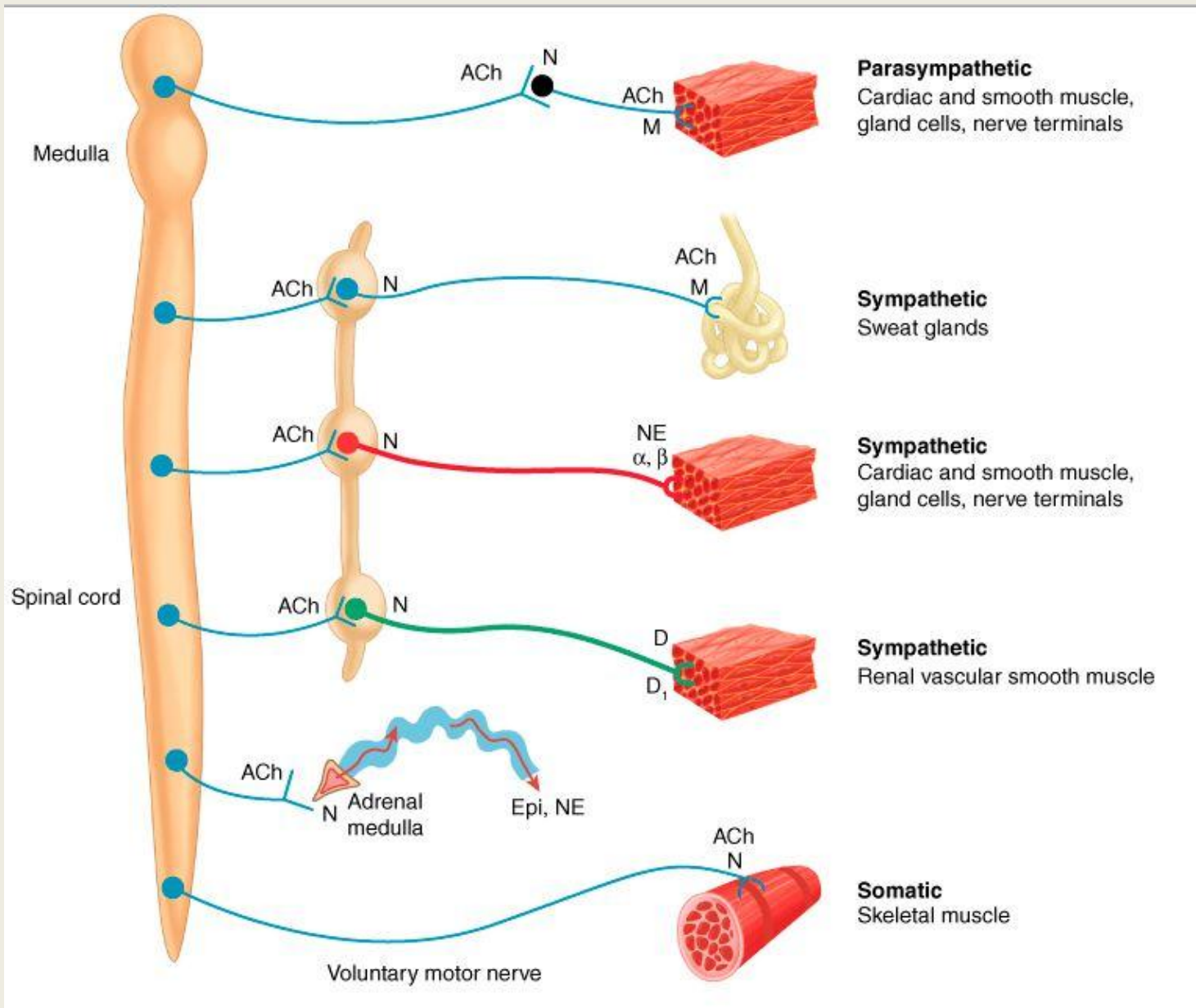
- **AFERENTNÍ NERVOVÁ VLÁKNA**
 - vedou impulzy z periferie do centrální části VNS
 - vnímání bolesti, viscerální vnímání
 - regulace TK, dýchání, srdeční frekvence
- **CENTRÁLNÍ ČÁST VNS**
 - integrace funkcí VNS
 - prodloužená mícha, hypotalamus
- **EFERENTNÍ NERVOVÁ VLÁKNA**
 - vedou impulzy z centrální části VNS k efektorovým orgánům
 - vegetativní nervy a ganglia
 - SYMPATICKÝ (ADRENERGní) NS
 - PARASYMPATICKÝ (CHOLINERGní) NS
 - (enterický NS)

Sympatikus

- 2 sériově uspořádané neurony – pregangliový (krátký)+ postgangliový (dlouhý)
- vystupují z míšních segmentů T1 až L2
= systém thorakolumbální
- ganglia tvoří paravertebrálně bilaterální řetězce – tzv. sympatický kmen
- dřeň nadledvin – sekrece adrenalinu do cévního řečiště

Parasympatikus

- 2 sériově uspořádané neurony – pregangliový (dlouhý)+ postgangliový (krátký)
- vychází z míchy s hlavovými nervy (III, VII, IX a X) a 2. - 4. sakrálního segmentu
= systém kraniosakrální
- ganglia blízko cílových orgánů



Neurotransmitery VNS

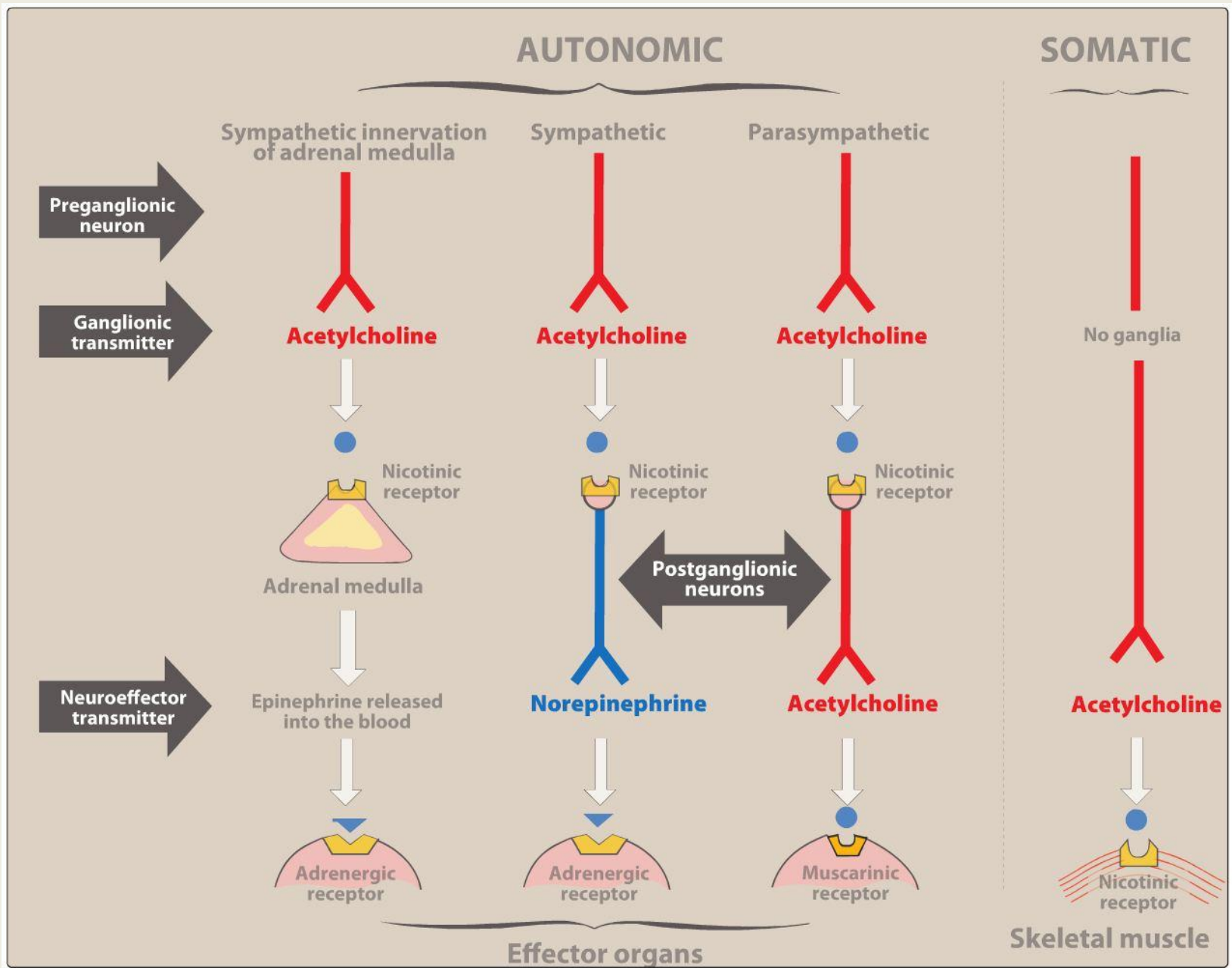
- hlavními NT eferentní části VNS jsou **noradrenalin (NA)** a **acetylcholin (ACH)**

cholinergní jsou

- pregangliová vlákna sympatiku i parasympatiku
 - ovlivňovaný receptor – *nikotinový neuronální N_N rec.*
- postgangliová vlákna parasympatiku
 - aktivovaný receptor na postsyn. mem. – *muskarinový M rec.*
- zakončení motorických nervů na NS ploténce
 - ovlivňovaný receptor – *nikotinový muskulární N_M rec.*

adrenergní jsou

- postgangliová vlákna sympatiku →
 - receptory v cílových tkáních jsou *adrenergní α a β rec.*



Vztah sympatiku a parasympatiku

- pracují ve funkční jednotě
- činnost vzájemně regulována (heterotropní a homotropní interakce)
- většina orgánů je paralelně inervována S i PS (srdce, hl. svaly žaludku, moč. měchýř) – efekt protichůdný
- funkční stav je závislý na intenzitě a charakteru působení těchto vláken
- ledviny, dřeň nadledvin, pilomotorické svaly – pouze S
- m. ciliaris v oku – pouze PS
- slinné žlázy – podobný efekt S a PS

Funkční význam S a PS

sympatikus

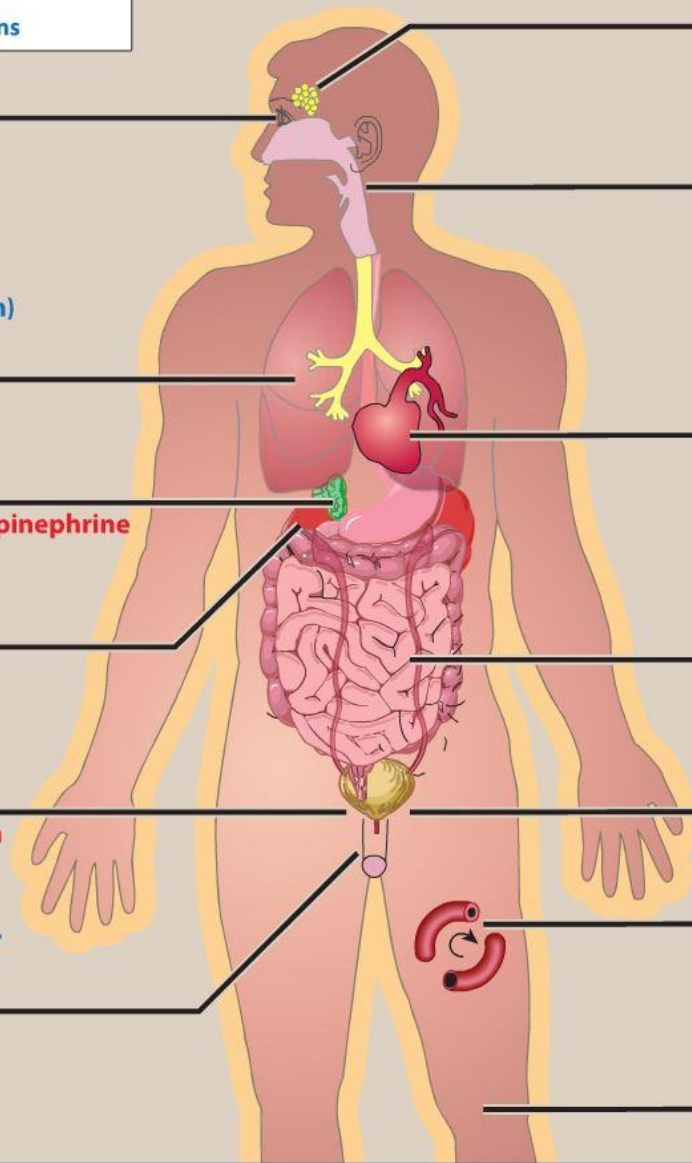
- aktivován při zátěži (př. trauma, strach, hypoglykémie, chlad, fyzická zátěž)
- stimulací cílových tkání - ↑TK, TF, ↑dod. energie
→ „fight or flight“

parasympatikus

- převládá v anabolickém funkčním stavu
- udržení homeostázy, hromadění energetických zásob, trávení, vylučování
→ „rest and digest“



Red = sympathetic actions
Blue = parasympathetic actions



EYE

Contraction of iris radial muscle (pupil dilates)

Contraction of iris sphincter muscle (pupil contracts)
Contraction of ciliary muscle (lens accommodates for near vision)

TRACHEA AND BRONCHIOLES

Dilation
Constriction, increased secretions

ADRENAL MEDULLA

Secretion of epinephrine and norepinephrine

KIDNEY

Secretion of renin (β_1 increases; α_1 decreases)

URETERS AND BLADDER

Relaxation of detrusor; contraction of trigone and sphincter

Contraction of detrusor; relaxation of trigone and sphincter

GENITALIA (male)

Stimulation of ejaculation
Stimulation of erection

LACRIMAL GLANDS

Stimulation of tears

SALIVARY GLANDS

Thick, viscous secretion
Copious, watery secretion

HEART

Increased rate; increased contractility
Decreased rate; decreased contractility

GASTROINTESTINAL SYSTEM

Decreased muscle motility and tone; contraction of sphincters

Increased muscle motility and tone

GENITALIA (female)

Relaxation of uterus

BLOOD VESSELS (skeletal muscle)

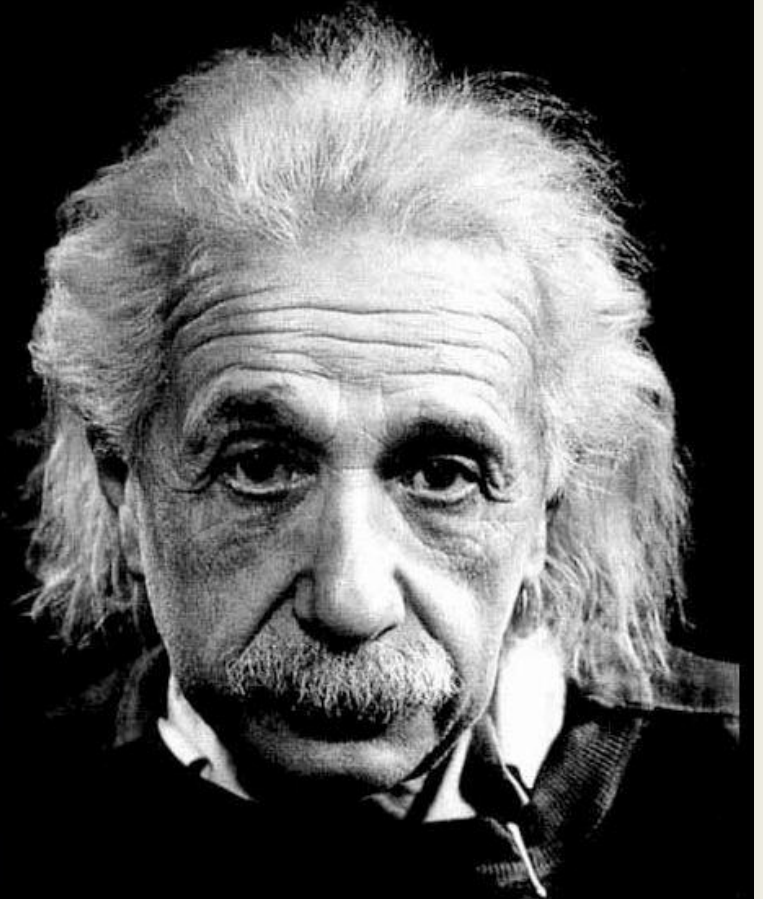
Dilation

BLOOD VESSELS (skin, mucous membranes, and splanchnic area)

Constriction

“Everything should be made
as simple as possible,
but not simpler.”

Albert Einstein

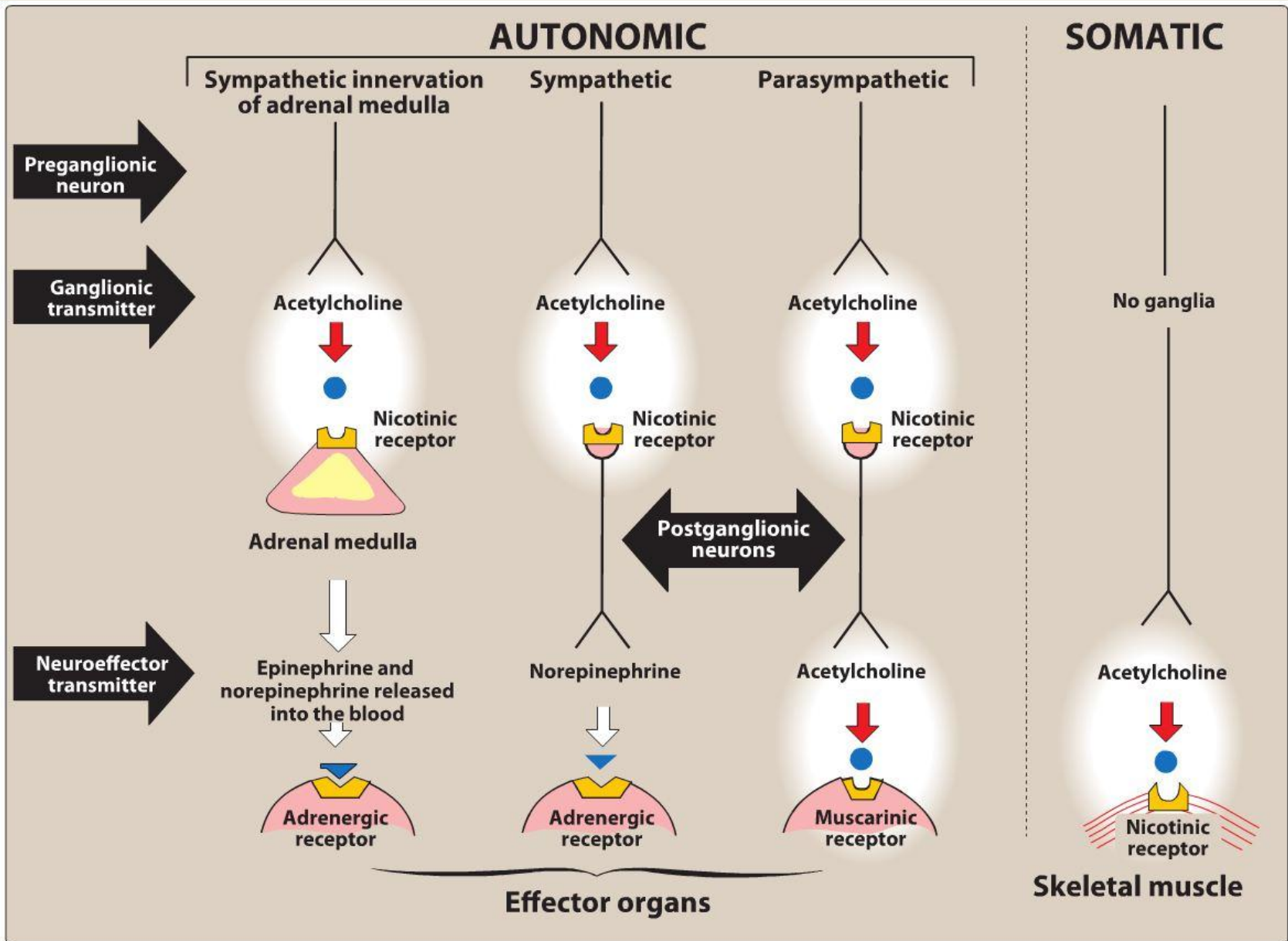


CHOLINERGNÍ SYSTÉM

vlákna, která syntetizují a uvolňují acetylcholin:

- **synapse parasimpatiku**
- synapse vegetativních ganglií
- synapse nervosvalové ploténky
- synapse v CNS





Cholinergní receptory

1. NIKOTINOVÉ (N) RECEPTORY

typ receptoru	lokalizace
N_M (N-muskulární) receptory	příčně pruhovaný sval
N_N (N-neuronální) receptory	veget. ganglia nadledviny CNS senzorická nervová zakončení

Cholinergní receptory

2. MUSKARINOVÉ (M) RECEPTORY

typ receptoru	lokalizace
M₁ („nervové“)	CNS, perif. neurony, parietální buňky žaludku
M₂ („srdeční“)	srdce, hl. svaly GIT
M₃ (hladké svaly/žlázy)	exokrinní žlázy, hladké svaly, endotel

Základní účinky parasimpatiku v cílových tkáních

SRDCE - opozice sympatiku; vyznačen zejména efekt

- ↓ frekvence (neg. chronotropní)
- ↓ rychlost vedení (neg. dromotropní)
- ↓ TK

CÉVY - dilatace (kosterní sv. – nepřímý efekt)

BRONCHY - bronchokonstrikce, zvýšení bronch. sekrece

SLINNÉ ŽLÁZY - viskózní sekrece

Základní účinky parasimpatiku v cílových tkáních

GIT (střevo, žlučník)

zvýšení tonu hl. svalů stěny

uvolnění sfinkterů

evakuace obsahu

ŽALUDEK - zvýšení tvorby a sekrece HCl

MOČOVÝ MĚCHÝŘ - kontrakce hl. svalů stěny, relaxace sfinkterů (usnadnění močení)

OKO - mióza, akomodace (na blízko), snížení nitroočního tlaku

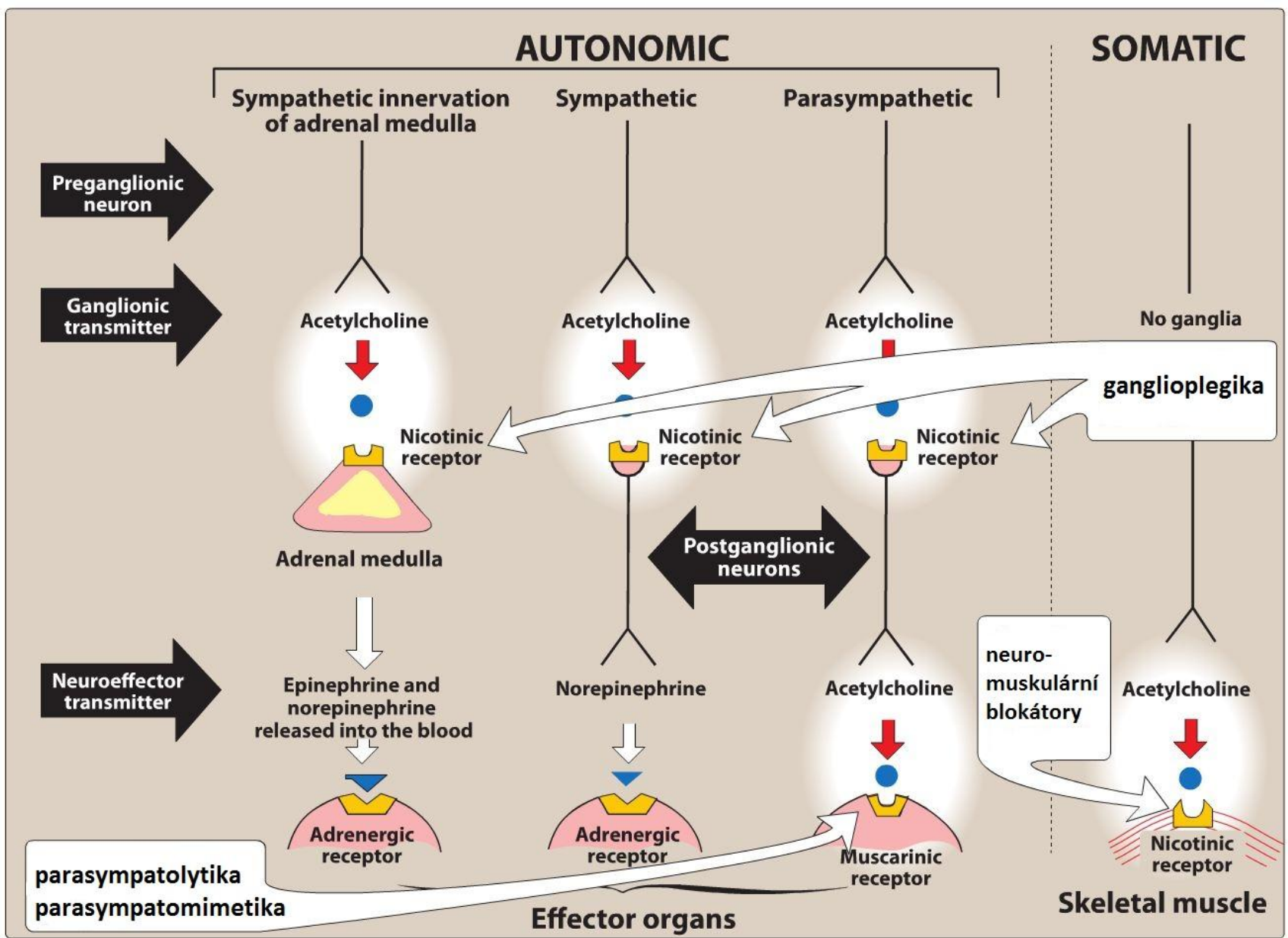
Ovlivnění cholinergních receptorů

VE SMYSLU plus (→CHOLINOMIMETIKA)

- přímo působící (parasymptomimetika)
- nepřímo působící (inhibitory AChE)

VE SMYSLU mínus (→ CHOLINOLYTIKA)

- parasymptomolytika
- (ganglioplegika)
- neuromuskulární blokátory



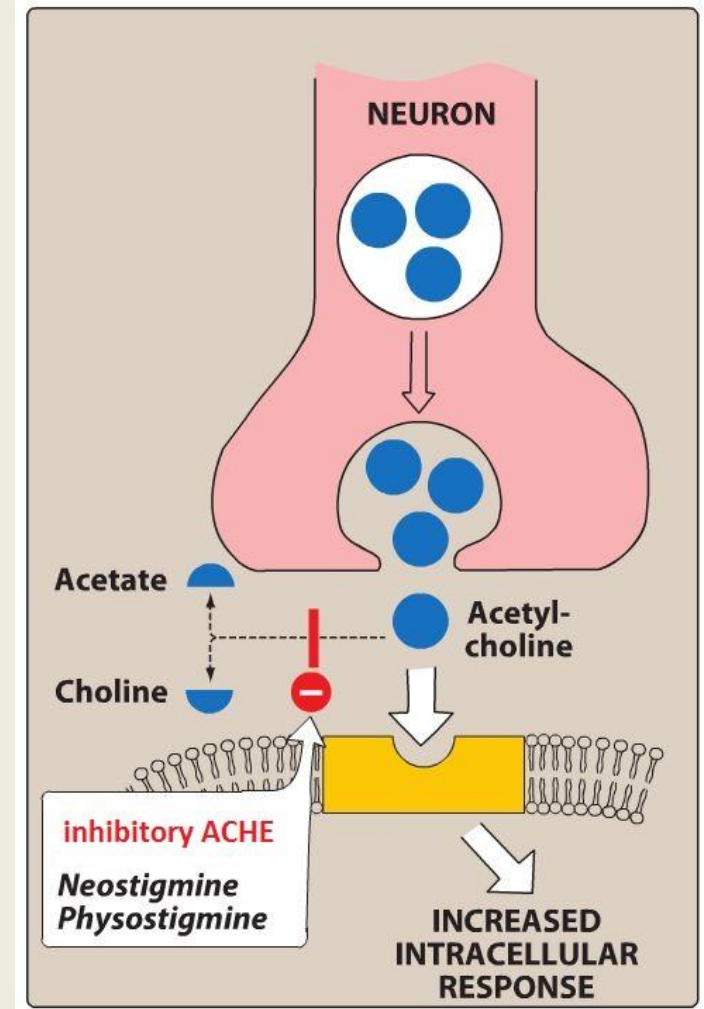
PARASYMPATOMIMETIKA

(látky působící přímo na M a N receptory cholinergního systému. Označují se také jako tzv. přímá parasympatomimetika)

LÁTKA	VLASTNOSTI	TERAP. VYUŽITÍ
DERIVÁTY CHOLINU		
acetylcholin	NT, rec. M+N, krátký poločas, rychle hydrolyzován ACHE, kvarterní amin – neprochází membránami	-
karbachol, betanechol, metacholin	synt., oproti Ach delší poločas, rec. M+N	metacholin – diagnosticky
PŘIROZENÉ ALKALOIDY		
muskarin, nikotin, arekolin		- (toxikologický význam)
pilocarpin	rec. M, terc.amin, proniká do CNS, silně ↑sekreci slz, potu, slin, bronch. sekr. (syst. podání) v oku – mioza, akomodace na blízko, ↑odtok kom. vody	oční lékařství - (oční kapky) léčba glaukomu, vyvolání miozy

Inhibitory acetylcholinesterázy (AChE)

- AChE štěpí Ach a ukončuje jeho efekt
- inhibitory AChE prodlužují setrvání Ach na synapsi → kumulace → účinek
- inhibitory AChE tedy působí prostřednictvím endogenního Ach na *všech* cholinergních receptorech (VNS, nervosval. ploténka, CNS)
- reverzibilní vs. ireverzibilní

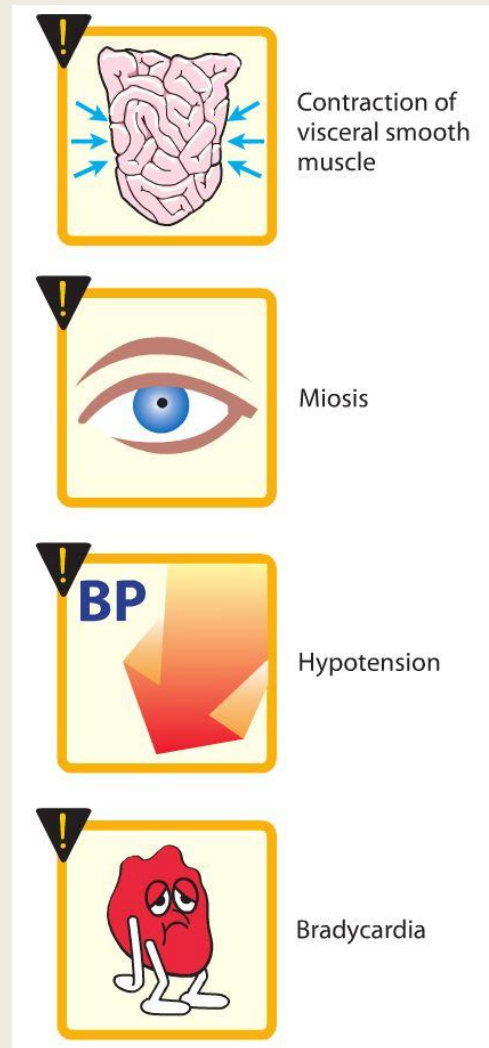


INHIBITORY ACETYLCHOLINESTERÁZY

(látky působí cestou endogenního Ach - zvyšují jeho dostupnost v synaptické štěrbině tím, že blokují jeho odbourávání; léčebně se využívají pouze *reverzibilní* inhibitory AChE. Označují se také jako tzv. nepřímá parasymptomimetika)

LÁTKA	VLASTNOSTI	TERAP. VYUŽITÍ
fyzostigmin	terciární amin → průnik do CNS, ↑motilitu GIT a MM, ↓nitrooční tlak u glaukomu, mioza, schopnost zvrátit CNS a kardiální NÚ TCA a atropinu	antidotum při intoxikaci anticholinergiky (atropin, TCA, fenothiaziny)
neostigmin, pyridostigmin, ambemonium	kvarterní aminy → NE do CNS, ↑kontrakci kost. svalů, ↑motilitu GIT a MM, mioza, ev. bronchokonstr.	prevence a léčba atonie GIT a MM, retence moči, parézy, myastenia gravis, antidotum komp. NMB
rivastigmin, donepezil, galantamin	působí selektivně na ACHE v CNS	léčba 1. volby u Alzheimerovy choroby

Nežádoucí účinky cholinomimetik



Ireverzibilní inhibitory AChE

- extrémně toxické!
- chemicky - organofosfáty – jejich „použití“
 - insekticidy – *parathion, malathion*
 - nervové útočné plyny – *sarin* (1995 - útok náboženské sekty v tokijském metru), *soman, tabun*
- tvoří s AChE pevnou (kovalentní) vazbu, která postupně „stárne“
- projevy intoxikace – bronchospasmus, pocení, salivace, bradykardie, zvracení, křeče, paralýza, koma
- reaktivátor AChE – *pralidoxim* – je schopen zvrátit kovalentní vazbu, pokud je podán před „zestárnutím“ vazby

Parasympatolytika

- ovlivnění receptorů ve smyslu *minus*
 - vážou se na receptor, kde brání účinku endogenního Ach nebo cholinomimetik
- široké spektrum terapeutického využití
- dle chemické struktury
 - látky s **terciárním** dusíkem v molekule – blok M receptorů
 - př. atropin, homatropin, skopolamin
 - látky s **kvarterním** dusíkem v molekule – blok M a N receptorů
 - př. butylskopolamin, ipratropium

ATROPIN

alkaloid *Atropa belladonna*, *Datura stramonium*

- blokuje neselektivně M receptory
- účinky centrální i periferní (terciární amin – proniká do CNS)

OKO

- dlouhodobá (dny) mydriáza a cykloplegie (neschopnost akomodace)

GIT

- útlum peristaltiky, spazmolytický efekt

MOČOVÝ MĚCHÝŘ

- ↓ hypermotilitu MM, působí retenci moči

SRDCE

- nízké dávky – mírná bradykardie (ovlivněním *presynaptických* M-rec.)
- vyšší dávky – tachykardie

ŽLÁZY

- ↓ sekrece potu, slin, slz, bronchiálního sekretu

ATROPIN

- jednotlivé tkáně jsou různě citlivé na účinek atropinu → **odstupňované účinky:**

žlázy > oko + srdce > hladká svalovina > CNS

dávka	efekt
0.5 mg	sekrece slinných, potních a bronchiálních žláz, bradykardie
1 – 2 mg	sucho v ústech, žízeň, tachykardie, mydriáza, neostré vidění
5 mg	↓ žalud. sekrece, poruchy řeči, polykací potíže, neklid, bolesti hlavy, suchá horká kůže, snížení peristaltiky, retence moči
>10 mg	zrychlený slabý tep, poruchy vidění, červená horká a suchá kůže, ataxie, neklid, excitace, halucinace, delirium, kóma, selhání dechu

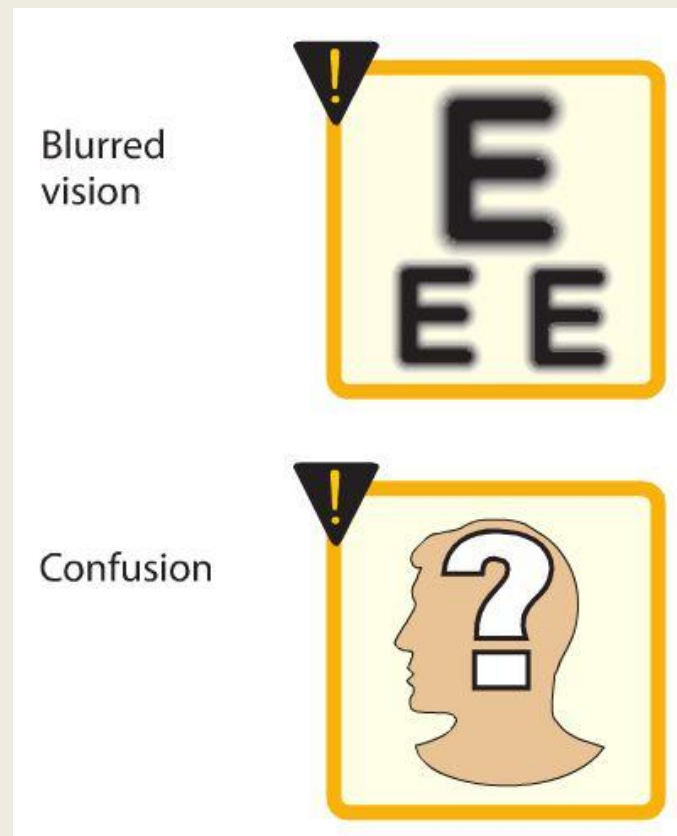
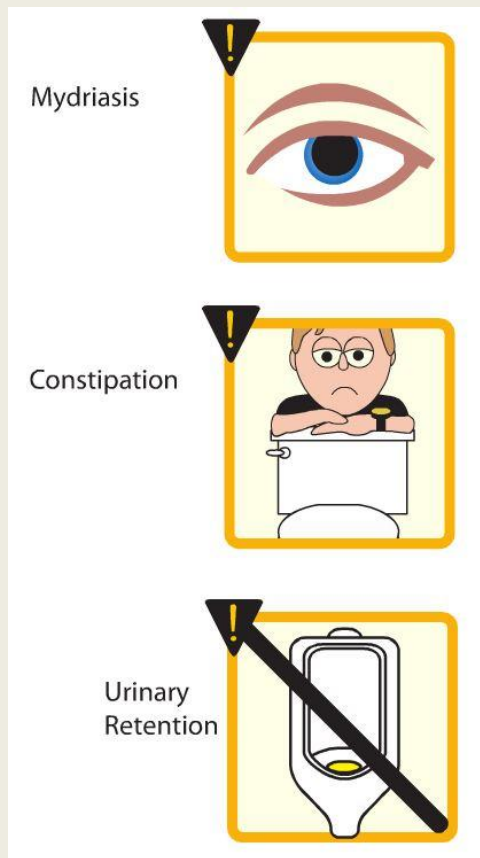
využití:

- mydriatikum
- spazmolytikum
- zvýšení srdeční frekvence - bradykardie po BB, digoxinu, FiS s pom. odp. komor
- antidotum při otravě inhibitory AChE, organofosfáty
- premedikace před CA

další parasymptolytika

látka	vlastnosti	využití
homatropin	krátkodobější efekt	oční kapky: mydriatikum
skopolamin <i>alkaloid z Hyoscyamus niger</i>	podobné atropinu, více spazmolyt., menší vliv na oko, výr. centr. účinky	oční kapky: mydriatikum syst.: kinetóza (sedace!)
benzatropin	působí centrálně	tremor u Parkinsonovy choroby, léčba EPS
butylskopolamin, fempiverin a další	kvarterní N, NE do CNS	spazmolytikum GIT, MM
ipratropium, tiotropium	kvarterní N, NE do CNS apl. inhalačně	a. bronchiale, CHOPN
trospium, oxybutinin, tolterodin, solifenacin aj.	kvarterní N, NE do CNS, působí selektivněji v MM, méně NÚ	hyperaktivní MM (↓tlak v MM, ↑kapacitu MM, ↓nucení na močení)

Nežádoucí účinky parasymptolytik



...suchost kůže a sliznic, poruchy perspirace, tachykardie, hypotenze...

Neuromuskulární blokátory (NMB)

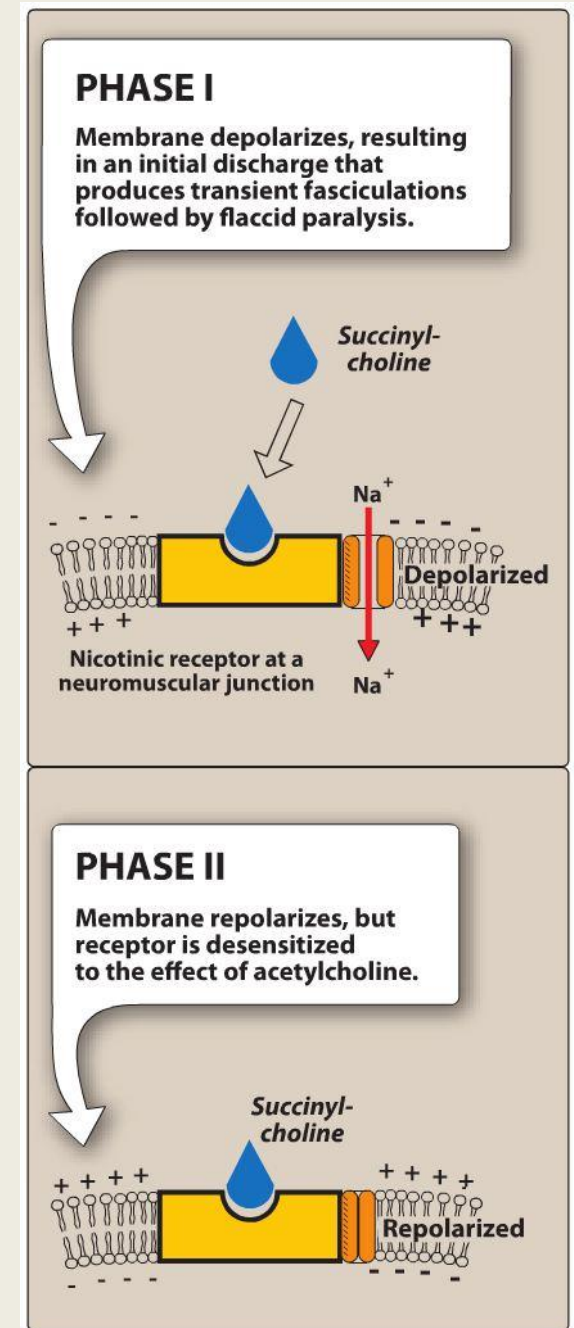
- syn. periferní myorelaxancia
- látky blokují cholinergní transmissi na nervosvalové ploténce a způsobují kompletní relaxaci kosterního svalstva (vědomí zůstává zachováno!)
- polární látky, nevstřebávají se per os, pouze i.v., nevstupují do CNS

NEDEPOLARIZUJÍCÍ NMB (syn. kompetitivní NMB)

- *modelem byla směs látek přír. původu – kurare – indiánský šípový jed*
- tato léčiva působí jako antagonisté, *kompetují* („soutěží“) o obsazení N_M receptoru nervosvalové ploténky s Ach; **nevyvolávají** depolarizaci membrány a brání svalové kontrakci
- jejich efekt může být překonán zvýšenou koncentrací Ach na synapsi podáním inhibitoru AChE, např. neostigminu; tohoto efektu se léčebně využívá v anesteziologii k cílenému zkrácení účinku NMB
- postup paralýzy: svaly obličeje, oka, prsty > končetiny, krk, hrudník > mezižební svaly > bránice (odeznívání účinku v opačném pořadí)
- **atrakurium, cisatrakurium, rokuronium a další**
 - max. účinku za několik minut, trvání desítky minut (dle konkr. látky)

DEPOLARIZUJÍCÍ NMB (nekompetitivní NMB)

- působí na N_M jako agonisté (podobně jako Ach)
- **depolarizují** ploténku a konstantně stimulují receptor, zpočátku tak působí transientní fascikulace (záškuby svalstva) – obr. PHASE I
- následuje paralýza; receptor permanentní stimulací ztrácí schopnost přenášet další impulzy - obr. PHASE II
- působí *nekompetitivně* – Ach je nemůže z vazby vytěsnit; inhibitory AChE mohou efekt naopak zesílit
- délka účinku je dána redistribucí léčiva do plazmy a následným odbouráním *plazmatickou* pseudoChE (léčiva jsou odolná proti AChE, která štěpí Ach)
- jediný zástupce – **sukcinylcholinjodid**
 - ultrakrátký účinek (max účinku do minuty, efekt několik minut)
- **klinické využití NMB:**
 - chirurgie - kompletní relaxace kosterního svalstva při operaci
 - tracheální intubace



schémata, obrázky

- Clark MA et al.: Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 5th ed. (2011)
- Katzung, BG, et al.: Basic & Clinical Pharmacology, 11th ed. (2009)



DĚKUJI ZA POZORNOST