

Farmakologie VNS

VNS - zabezpečuje převod vzruchů mezi centrálním nervovým systémem (CNS) a efektorovými tkáněmi nezávislými na kontrole vůlí (hladká svalovina, myokard, exokrinní žlázy atd.), přizpůsobuje reakce organismu změnám zevního a vnitřního prostředí

Hlavní funkce VNS: kontrakce a relaxace hladkých svalů, funkce všech exokrinních a některých endokrinních žláz, srdeční rytmus, některé metabolické pochody, aj.

Sympatikus

adrenergní systém
thorakolumbální
boj, útěk
mediátor noradrenalin
 α a β receptory

Parasympatikus

cholinergní systém
kraniosakrální
klidový stav
mediátor acetylcholin
N a M receptory

Struktura VNS – viz Obr. 1

Neurotransmise sympatického, parasympatického a motorického neuronu – viz Obr. 2

Parasympatická a sympatická synapse – viz Obr. 3

Distribuce receptorů v jednotlivých orgánech a jejich funkce – viz Tab. 1

TERMINOLOGIE – LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ ADRENERGNI RECEPTORY (α , β):

I. VE SMYSLU (+) : sympatomimetika (adrenergika)

- přímá (agonisté receptorů)
- nepřímá (látky zvyšující koncentraci katecholaminů v synapt. štěrbině)
- selektivní } vůči jednotlivým
- neselektivní } receptorům

II. VE SMYSLU (-) : sympatolytika (antiadrenergika, blokátory receptorů)

- přímá (antagonisté receptorů)
- nepřímá (látky snižující koncentraci katecholaminů v synapt. štěrbině)
- selektivní } vůči jednotlivým
- neselektivní } receptorům

TERMINOLOGIE – LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ CHOLINERGNÍ RECEPTORY (M a N):

I. VE SMYSLU (+) : CHOLINOMIMETIKA

- a) **parasympatomimetika** (agonisté M receptorů)
- b) **deriváty acetylcholinu** (agonisté M i N receptorů)
- c) **inhibitory acetylcholinesterázy** (nepřímý mechanismus účinku → zvýšení koncentrace Ach na synapsi → stimulace M i N receptorů)

II. VE SMYSLU (-) : CHOLINOLYTIKA

- a) **parasympatolytika** (antagonisté M receptorů)
- b) **ganglioplegika** (antagonisté N receptorů ve vegetat. gangliích)
- c) **myorelaxancia** (antagonisté N receptorů na nervosvalové ploténce)

Sympatotropní farmaka

Sympatomimetika

Účinky a indikace

- α_1 – místní vazokonstrikce (s lok. anestetiky), dekongesce sliznic (nos, spojivka), mydriáza a ↓ NOT
- α_2 – snížení krevního tlaku (zpětnou vazbou)
- β_1 – stimulace převodního systému srdečního a myokardu
- β_2 – bronchodilatacia, tokolytika
- **Nepřímá S-mimetika** – psychostimulancia

Nežádoucí účinky

- při průniku do CNS: neklid, nespavost, možnost závislosti
- KVS: palpitace, tachykardie, arytmie, ischemické nekrózy, hypertenze

1.) *Neselektivní přímá sympatomimetika – endogenní*

- **noradrenalin** (všechny receptory, hlavně β_1 a α) - vazokonstrikce, při lokálním podání až ischemické nekrózy
- **adrenalin** (α i β podobně) - stresový hormon dřeně nadledvin, kardiostimulans, antialergikum (blok vyplavování HIS, bronchodilatace)
- **dopamin** - endogenní hlavně v CNS
 - Exogenně podaný:
 - Nízké dávky – dilatace cév mezenteria, srdce, ledvin
 - Střední dávky – stimulace myokardu přes β_1 -rec.
 - Vysoké dávky – vazokonstrikce přes α_1 -rec.
- **efedrin a pseudoefedrin** – stimulace dech. centra, bronchodilatace, psychostimulace, zvýšení srdeční frekvence; možnost závislosti – výdej s omezením

2.) *Nepřímá sympatomimetika*

- **MÚ:** blok re-uptake NA, inhibují degradační enzymy, vytěsňují NA ze zásobních vezikul = **zvyšují hladinu NA v CNS**
- IMAO (antidepresiva) – **moklobemid**
- **amfetaminy** (psychostimulanty, dobře pronikají HEB)
- **methyfenidát** – selektivně zvyšuje NA v urč. oblastech mozkové kůry, které řídí soustředění (terapie ADHD)

3.) *Přímá selektivní α_1 -sympatomimetika*

- Vazokonstringencia, mydriatika, dekongescencia
- **fenylefrin, nafazolin, tetrazyolin, xylomethazolin, oxymethazol, midodrin**

4.) *Přímá selektivní α_2 -sympatomimetika*

- **MÚ:** vazba na presynaptické receptory, zpětnou vazbou snižují aktivaci sympatiku
- **NÚ:** sedace, ortostatická hypotenze, při vysazení hypertenzní krize (down-regulace receptorů)
- **guanfacin, methyldopa** – antihypertenzivum pro těhotné
- **klonidin, brimodinin** – antiglaukomatika

5.) *Přímá neselektivní β -sympatomimetika*

- **izoprenalin** – kardiostimulans, působí jako adrenalin, ale déle
- **dobutamin** – $\beta_1 > \beta_2$, ↑ inotropie, vazodilatace (terapie šoku)

6.) *Přímá selektivní β_2 -sympatomimetika*

TOKOLYTIKA - **MÚ:** Selektivní agonisté β_2 -receptorů **dělohy**

- Navozují relaxaci hladké svaloviny těhotné dělohy
- I: předčasný porod
- **fenoterol, ritodrin**

BRONCHODILATANCIA - MÚ: agonisté β_2 -receptorů **bronchů**

- Úlevové léky při astmatickém záchvatu
- Krátkodobě působící: **salbutamol, fenoterol, terbutalin, hexoprenalin**
- Dlouhodobě působící: **salmeterol, formoterol, bambuterol, klenbuterol...**

Sympatolytika

1.) *Neselektivní α -sympatolytika*

a) **Námelové alkaloidy** – produkty *Claviceps purpurea*

- **MÚ**: komplexní; adrenergní, serotoninergní, dopaminergní receptory
 - o Původní alkaloidy – účinek spíše **vazokonstrikční** (angiospasmy)
 - o Dihydroderiváty – účinek především **vazodilatační**
 - o Další deriváty – **dopaminergní** látky (bromokriptin, pergolid; LSD)
 - o Účinek **uterotonický** – mohutný stah děložní svaloviny
- **ergotamin** – profylaxe migrény (5-HT receptory), IPLP čípky
- **ergometrin** – uterotonikum (poporodní atonie a krvácení)
- **dihydroergokristin, dihydroergotoxin** – vazodilatancia při poruchách prokrvení

b) **fentolamin** – antagonist α - a H-receptorů, terapie feochromocytomu

2.) *Selektivní α_1 -sympatolytika*

- Relaxace hladkých svalů (cévy, sfinktery, uretra, prostata)
- Antihypertenziva – **prazosin, terazosin**
- Uroselektivní – **tamsulosin** (benigní hyperplazie prostaty)
- **urapidil** – komplexní účinek přes adrenergní, serotoninergní a histaminové receptory, vazodilatans, mírné antihypertenzivum

3.) *Selektivní α_2 -sympatolytika* – yohimbin

4.) *β -sympatolytika*

- **MÚ**: β -blokátory = antagonisté β -receptorů
- \downarrow síly stahu myokardu, \downarrow vodivosti, \downarrow spotřeby kyslíku myokardem, \downarrow aktivaci RAAS systému (\downarrow hladinu reninu)
- **NÚ**: negativní ovlivnění metabolických parametrů, bronchokonstrikce, bradykardie, u diabetiků mohou maskovat projevy hypoglykémie
- **I**: hypertenze, arytmie, angina pectoris a ICHS, thyreotoxikóza, anxieta, abstinční příznaky (třes, palpitace), glaukom
- **REBOUND FENOMÉN** – vysazovat postupně!
- **KI**: AV-blokády, bradykardie, těhotenství; opatrnost u DM, astmatu, hyperlipidemií

Vnitřní sympatomimetická aktivita

- V klidu aktivace β -receptorů (agonistické působení), při zátěži a vyšších hladinách katecholaminů inhibice β -receptorů (antagonistické působení)
- Vhodná pro mladší, aktivní pacienty – zlepšuje toleranci zátěže, nižší tendence k bradykardii, nevhodná po IM, CMP

Rozdělení β -blokátorů

- NESELEKTIVNÍ BEZ ISA – **metipranolol, propranolol, timolol**
- NESELEKTIVNÍ S ISA – **pindolol, bopindolol, karteolol**
- KARDIOSELEKTIVNÍ S ISA – **acebutolol, celiprolol**
- KARDIOSELEKTIVNÍ BEZ ISA – **metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol**
- VAZODILATAČNÍ (β a α receptory) – **labetalol, karvedilol**

PARASYMPATIKUS – farmakologické ovlivnění

CHOLINOTROPNÍ LÁTKY = CHOLINOMIMETIKA + CHOLINOLYTIKA

CHOLINOMIMETIKA

- a) s přímým mechanismem účinku = parasymptomimetika + deriváty acetylcholinu
- b) s nepřímým mechanismem účinku = inhibitory acetylcholinesterázy

PARASYMPATOMIMETIKA + DERIVÁTY ACETYLCHOLINU

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** postoperační atonie GIT, retence moči, neurogení atonie žlučníku, paroxysmální tachykardie (*klinické využití velmi malé*)
- NÚ: pocení, salivace, ↓ TK, nauzea, bolesti břicha, průjem, bronchospasmus, KVS kolaps, srdeční zástava
- **ÚČINEK LOKÁLNÍ/INDIKACE:** glaukom
- NÚ: hyperémie, bolesti očí, bolesti hlavy
- **Parasymptomimetika:** pilokarpin (využití v očním lékařství), muskarin (toxikologický význam – v *Amanita muscaria*)
- **Deriváty acetylcholinu:** karbachol, betanechol, acetylcholin

INHIBITORY ACETYLCHOLINESTERÁZY

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** profylaxe a terapie atonie GIT, retence moči, myasthenia gravis, parézy, spastická mozková obrna, antidota kompetitivní myorelaxancií, Alzheimerova choroba, tachykardie (*klinické využití relativně malé*)
 - NÚ: pocení, salivace, ↓ TK, nauzea, bolesti břicha, průjem, bronchospasmus, KVS kolaps, srdeční zástava
- **ÚČINEK LOKÁLNÍ/INDIKACE:** glaukom
 - NÚ: hyperémie, bolesti očí, bolesti hlavy
- 1.) **krátkodobé (reverzibilní) inhibitory AchE:** neostigmin, fyzostigmin, donepezil, rivastigmin
- 2.) **dlouhodobé (ireverzibilní) inhibitory AchE:** parathion, malathion, tabun, sarin, soman (význam toxikologický: insekticidy a pesticidy, bojové nervově-paralytické plyny – **ORGANOFOSFÁTY**)

CHOLINOLYTIKA

- a) PARASYMPATOLYTIKA
- b) GANGLIOPLEGIKA
- c) MYORELAXANCIA

PARASYMPATOLYTIKA

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** premedikace před CA, ↓ sekrece HCl v žaludku, ↓ aktivity dráždivého tračníku, spasmolytika hladkých svalů GIT a močových cest, antiemetika, prevence kinetóz, bradykardie, antagonisté při otravě inhibitory AchE, antiparkinsonika
- NÚ: suchost kůže, sucho v ústech, žízeň, tachykardie, horečka, ospalost, zmatenost, halucinace, delirium
- **ÚČINEK LOKÁLNÍ/INDIKACE:** mydriatikum
- NÚ: fotofobie, cykloplegie
- 1.) **Parasympatolytika s terciárním N v molekule** (lipofilní, dobře přestupují přes membránové bariéry, včetně HEB → mají i centrální účinky, blokují pouze M receptory): atropin, homatropin, skopolamin, tropikamid
- 2.) **Parasympatolytika s kvartérním N v molekule** (lipofóbní, nepřestupují přes membránové bariéry, nemají centrální účinky, blokují M a v malé míře i N receptory): N-butylskopolamin, ipratropium, fenpiverin, propiverin, pitofenon, tolterodin, tropium
 - **Uroselektivní parasympatolytika (antagonisté M₃-receptorů):** darifenacin, solifenacin, oxybutinin (syndrom hyperaktivního močového měchýře)

GANGLIOPLEGIKA

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** ↓ TK (klin. využití ojedinele – v chirurgii ke ↓ TK – řízená hypotenze)
- NÚ: hypotenze, tachykardie, suchost kůže, sucho v ústech, zácpa, retence moči, cykloplegie
- trimethafan, hexamethonium