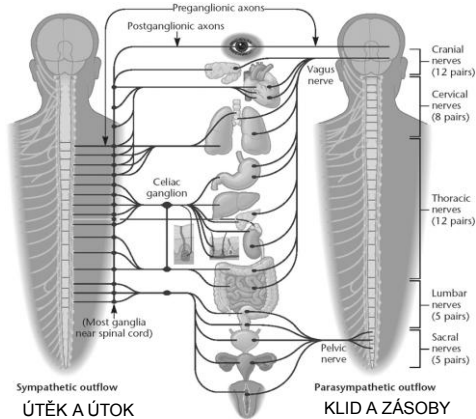


Farmakologické ovlivnění vegetativního nervového systému

Tyto podklady nejsou oficiálním studijním materiálem.

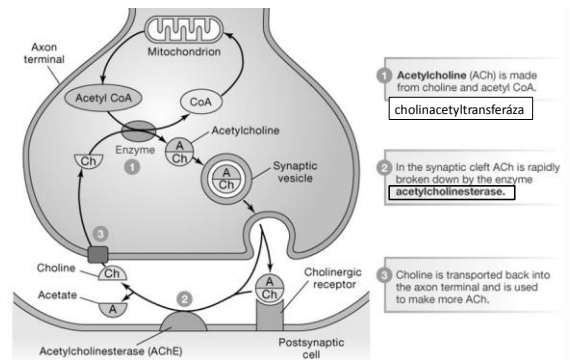
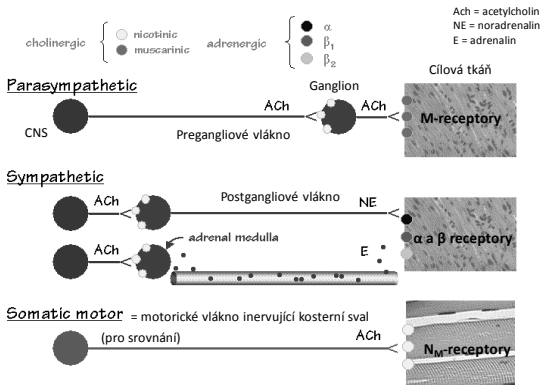
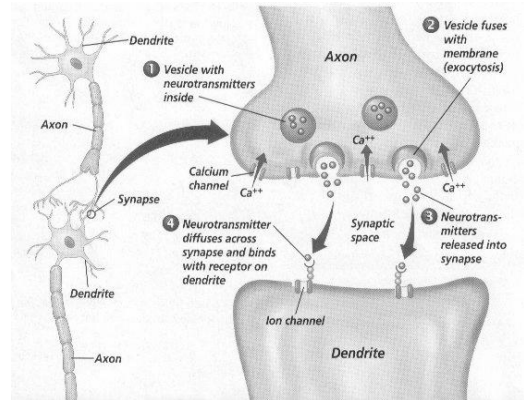
CVIČENÍ všeobecná sestra
Mgr. Jana Merhautová
jmerhaut@med.muni.cz
PS 2014

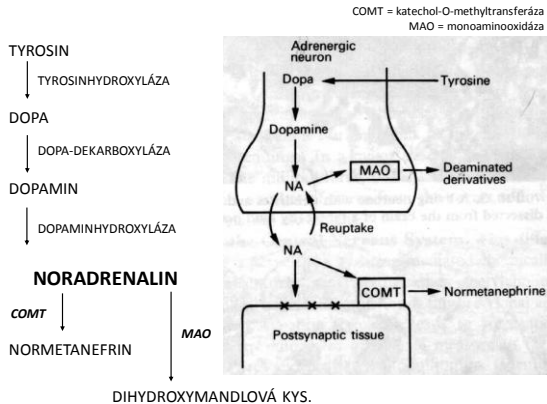


Periferní nervový systém

- Vegetativní**
 - autonomní (neovlivnitelný vůlí)
 - regulace funkce vnitřních orgánů
 - součást **neuroimunoendokrinní regulace organismu**
- Somatický**
 - ovlivnitelný vůlí
 - inervuje kosterní svaly

- SYMPATIKUS
- PARASYMPATIKUS





Parasympatikus

Vliv parasympatiku na orgány:

srdce a KVS	↓ frekvence, ↓ síly stahu, ↓ krevního tlaku
bronchy	bronchokonstrikce, ↑ sekrece žláz
GIT	↑ sekrece a motility, ↓ tonu sfinkterů, kontrakce žlučníku, syntéza glykogenu v játrech
UGT	↓ tonu sfinkterů, ↑ tonu stěn (mikce), erekce
Žlázy	↑ sekrece, sliny tekuté a hojné
Oko	mióza, akomodace do blízka, ↓ NOT

= anabolický stav organismu, tvorba zásob, klidový stav

Cholinergní receptory

N_M	nervosvalová ploténka	} otevření iontového kanálu = depolarizace, excitace
N_N	ganglia, CNS, nerv. zakončení	
M₁	CNS a parietální buňky žaludku	
	• aktivace fosfolipasy C = ↑ intracelulárního Ca ²⁺ = excitace	
	• paměť a učení, sekrece HCl, ↑ motility GIT	
M₂	srdce a presynaptické zakončení neuronu	
	• inhibice adenylátcyklasy = ↓ cAMP, ↓ Ca ²⁺ , ↑ K ⁺	
	• inhibice srdeční činnosti; zpětnou vazbou inhibice vylučování ACh	
M₃	hladké svaly orgánů, žláz, endotel cév	
	• aktivace fosfolipasy C = ↑ intracelulárního Ca ²⁺ = excitace	
	• sekrece, kontrakce; vazodilatace (přes NO)	

Farmakologické ovlivnění PS

-MIMETIKA: přímá = stimulace receptorů
nepřímá = blok acetylcholinesterasy
↓ srdeční frekvence, ↓ síly stahu, zpomalení vedení vzruchu,
↓ spotřeby kyslíku myokardem; vazodilatace cév (často reflexně spuštěn S); sekrece v dých. cestách, bronchokonstrikce; mikce, ↑ peristaltiky a sekrece GIT; ↑ kognitivních funkcí, tremor; mióza, uvolnění Schlemmova kanálu = ↓ nitroočního tlaku

-LYTIKA: prostupující HEB (terciární N)
neprostupující HEB (kvartérní N)
zrychlení srdeční akce; bronchodilatace, ↓ funkce řasinek; relaxace hladkých svalů, ↓ motility GIT, ↓ HCl; ↓ kognitivních funkcí; cykloplegie, mydriáza, uzavření Schlemmova kanálu = ↑ nitroočního tlaku

Terminologie

Cholinotropní látky:

Cholinomimetika (+)

Cholinolytika (-)

Receptory N i M

Parasympatotropní látky:

Parasympatomimetika (+)

Parasympatolytika (-)

M receptory

Přímí agonisté receptorů PS

Cholinomimetika = **agonisté N- i M-receptorů**

- **acetylcholin** – endogenní látka, i.v. rychlý rozklad (5-20 s)
- **karbachol, betanechol** – nepronikají HEB = účinek na GIT nebo v oku → terapie pooperační atonie GIT a glaukomu

Parasympatomimetika = **agonisté pouze M-receptorů**

- alkaloidy: *antidotum při intoxikaci – atropin*
- muskarin – *Amanita muscaria*
- **pilocarpin** – terapie glaukomu (oční kapky, gely), *Pilocarpus jaborandi*
- arekolin – prostupuje HEB → stimulace CNS, *Areca catechu* = betel (žvýkání)
- **nikotin** – prostupuje HEB, stimulace CNS a GIT, závislost, *Nicotiana tabacum*

Látky s nepřímým MÚ

- **MÚ: inhibice acetylcholinesterasy**
acetylcholin → octová kys. + cholin
- inhibice **reverzibilní** nebo **ireverzibilní**
- ovlivňují **přenos na nervosvalové ploténce** = zvyšují sílu svalové kontrakce, intoxikace → fascikulace, křeče, paralýza svalů
- **IND:** pooperační atonie GIT a močových cest, miotika, antiglaukomatika, antidota periferních myorelaxancií (tubokurarin a deriváty), terapie *myasthenia gravis*, terapie Alzheimerovy choroby – úprava nedostatku ACh
- **NÚ:** předávkování → **cholinerní krize:**
 - depolarizační blokáda ganglií a nervosvalových plotének
 - generalizovaná svalová slabost, průjmy, zvracení, bradykardie, hypersekrece bronchů, hypersalivace, poruchy polykání...

1.B) REVERZIBILNÍ INHIBITORY AChE – N⁺ LÁTKY

- kvartérní dusík = neprochází HEB = pouze periferní účinky
- terapie a diagnostika MG
- **ambedonium, edrofonium**

2.) IREVERZIBILNÍ INHIBITORY AChE – ORGANOFOSFÁTY

- lipofilní = rychle prostupují HEB = kontaktní nervové jedy
- sarin, soman, tabun, VX (bojové plyny) + insekticidy
- obnova AChE trvá měsíce, smrt paralýzou dýchacích svalů
- terapie: atropin, diazepam + řízená ventilace
- reaktivátory AChE = OXIMY (pralidoxim) i.v., i.m.
 - podat co nejrychleji, než dojde k vazbě toxinu a enzymu
- Sýrie 8/2013 – 305 L sarinu, asi 400 mrtvých, 4000 zasažených

Rozdělení a indikace parasymptolytik

1.) PS-LYTIKA S CENTRÁLNÍMI ÚČINKY

- atropin a skopolamin
- oftalmologika – homatropin, tropikamid, cyklopentolát
- antiparkinsonika – benztropin, procyklidin, biperiden

2.) PS-LYTIKA S PŘEVAHOU PERIFERNÍCH ÚČINKŮ

- spasmolytika GIT – butylskopolamin, trospium, fempiverin, propiverin, otilonium
- spasmolytika moč. měchýře – solifenacin, oxybutinin, tolterodin
- bronchodilatancia – ipratropium, tiotropium

3.) SELEKTIVNÍ M₁-ANTAGONISTÉ – pirenzepin (vřed. choroba)

1.A) REVERZIBILNÍ INHIBITORY AChE

- účinky a indikace – viz předchozí přehled
- **KI:** bradykardie, obstrukce GIT a UGT, vředová choroba

fyzostigmin

- alkaloid *Physostigma venenosum*, prochází HEB
- dnes v terapii glaukomu (lokální podání)

pyridostigmin – lék volby pro myasthenia gravis (MG)

distigmin, neostigmin

- doplňková terapie MG
- distigmin – dlouhodobý účinek, vysoké riziko cholinerní krize
- neostigmin – krátkodobý účinek, podávání před zátěží

rivastigmin, galanthamin

- dobře pronikají HEB → centrální účinky = terapie Alzheimerovy choroby

Parasympatolytika

- **MÚ: kompetitivní antagonisté M-receptorů**
- účinky viz přechodí přehled
- **IND:**
 - spasmolytika – dráždivý tračník, hyperaktivní moč. měchýř
 - kinetózy – skopolamin
 - bronchodilatancia při astmatu
 - premedikace před celk. anestezií (↓ sekrece GIT a žláz)
 - úprava bradykardií – atropin, ipratropium
 - mydriatika pro diagnostické účely (vyš. očního pozadí)
 - terapie Parkinsonovy choroby – úprava nadbytku ACh
- **KI:** glaukom, benigní hyperplazie prostaty, tachyarytmie, paralytický ileus, relativní KI u geriatrických pacientů

Anticholinerní účinky jiných léčiv

- Některá léčiva se také mohou vázat na cholinerní receptory, přestože to není jejich hlavní mechanismus účinku
- Výsledkem jsou typické anticholinerní nežádoucí účinky léčby

- H₁-antihistaminika 1. generace – bisulepin apod.
- Tricyklická antidepressiva – imipramin apod.
- Některá antipsychotika (neuroleptika) – chlorpromazin apod.

= sucho v ústech, suchá kůže, zácpa, retence moči, tachykardie, kognitivní poruchy, zmatenost, světloplachost, cykloplegie...

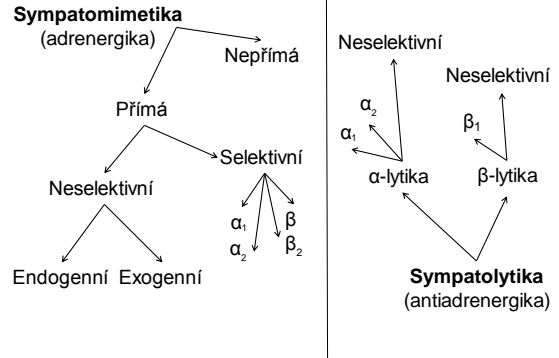
Sympatikus

- Vliv sympatiku na orgány:

CNS	stimulace, bdělost
Oko	akomodace do dálky, mydriáza
Žlázy	↓ sekrece
KVS	+ inotropie, chronotropie, bathmotropie, dromotropie
Bronchy	bronchodilatace, ↓ sekrece bronchiálních žláz
MTB	aktivace lipolýzy, glykogenolýzy = ↑ glykémie
GIT	↓ peristaltiky a sekrece, ↑ tonu sfinkterů
UGT	↑ tonu sfinkterů, ↓ tonu stěny močového měchýře, tokolýza

= katabolický stav organismu, odbourávání zásob, stav aktivace

SYMPATOTROPNÍ FARMAKA



RECEPTORY SYMPATIKU

Označení receptoru	Typická lokalizace	Způsob přenosu signálu po vazbě ligandu
α_1	cévy, oko, slinné žlázy, děloha, GIT	aktivace fosfolipázy C, tvorba IP3 a DAG, ↑Ca
α_2	presynaptický, cévy, GIT, pankreas, CNS, trombocyty	inhibice adenylátcyklázy, ↓ koncentrace cAMP
β_1	srdce; CNS, β-buňky pankreatu, juxtglomerulární buňky ledvin	stimulace adenylátcyklázy, ↑ koncentrace cAMP
β_2	hladké svaly (bronchiální, cévní, děložní), oko	----- -----
β_3	adipocyty	----- -----

SYMPATOMIMETIKA – ÚČINKY, INDIKACE, NÚ

- α_1 – místní vazokonstrikce (používají se ve směsi s lokálními anestetiky), dekongesce sliznic (nos, spojivka), mydriáza a ↓ NOT
- α_2 – snížení krevního tlaku (zpětnou vazbou v CNS), centrálně navozená myorelaxace
- β_1 – stimulace převodního systému ♥ a myokardu
- β_2 – bronchodilatace, tokolýza
- Nepřímá sympatomimetika** – psychostimulace

Nežádoucí účinky

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

NESELEKTIVNÍ PŘÍMÁ MIMETIKA – 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) – s.c., i.v., intrakardiální podání

Dopamin

- Endogenní hlavně v CNS
- Exogenně podaný:
 - Nízké dávky – dilatace cév mezenteria, srdce, ledvin (terapie šokových stavů)
 - Střední dávky – stimulace myokardu přes β_1 -rec.
 - Vysoké dávky – vazokonstrikce přes α_1 -rec.

NESELEKTIVNÍ PŘÍMÁ MIMETIKA – EXOGENNÍ

Efedrin a pseudoefedrin

- Bronchodilatace, dekongesce, psychostimulace, zvýšení srdeční frekvence; možnost závislosti – výdej s omezením, Rp.
- Výroba pervitinu – 20 tbl asi 1 g = 5 dávek
- Nemoci z nachlazení – neřeší příčinu, neléčí, pro mnoho pacientů nevhodné (kardiaci, vysoký TK, pacienti s psychickým onemocněním.)

Nepřímá sympatomimetika

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

SELEKTIVNÍ α_1 -SYMPATOMIMETIKA

- Vazokonstringencia, mydriatika, dekongescencia
- **Fenylefrin**
 - Silný účinek, chybí centrální účinek
 - Dekongescens nosní a spojivkové sliznice, mydriatikum
- **Midodrin**
 - Látka s prodlouženým účinkem pro p.o. a inj. podání
 - **IND:** hypotenze, nykturie
- **Nafazolin, tetrazylin, xylomethazolin, oxymethazolin**
 - Nosní a oční kapky, nosní spreje
 - Dlouhodobé podávání → down-regulace receptorů – **medikamentózní rýma** („sanorinismus“) → nekrózy, narušení funkce řasinek
 - Max. 1 týden, u dětí 4-5 dní

PŘÍMÁ NESELEKTIVNÍ β -SYMPATOMIMETIKA

Dobutamin – $\beta_1 > \beta_2$, ↑ inotropie, vazodilatace (terapie šoku)

PŘÍMÁ SELEKTIVNÍ β_2 -SYMPATOMIMETIKA**1.) TOKOLYTIKA**

- **MÚ:** selektivní agonisté β_2 -receptorů **dělohy**
 - Navozují relaxaci hladké svaloviny
 - **IND:** hrozící předčasný porod po 20. TT
 - **NÚ:** tachykardie, arytmie, ischemie myokardu
 - Vždy monitoring KVS matky i plodu (ovlivnění β_1 receptorů)
- Ritodrin, fenoterol, hexoprenalin, terbutalin...**

NESELEKTIVNÍ α -SYMPATOLYTIKA**a) Námelové alkaloidy**

- Produkty *Claviceps purpurea*
- Dříve intoxikace napadeným obilím – gangrény, poruchy CNS
- **MÚ:** komplexní = adrenergní, serotonergní, dopaminergní
 - Původní alkaloidy – účinek spíše **vazokonstrikční** (angiospasmus)
 - **Dihydroderiváty** – účinek především **vazodilatační**
 - **Další deriváty** – **dopaminergní** látky (bromokriptin, pergolid; LSD)
 - Účinek **uterotonický** – mohutný stah děložní svaloviny

ergotamin – profylaxe migrény (5-HT receptory), IPLP čípky

ergometrin – uterotonikum (poporodní atonie a krvácení)

dihydroergokristin, dihydroergotoxin – vazodilatans, při poruchách

prokrvení (isch. choroba DK apod.)

bromokriptin – zástava laktace

pergolid, tergurid – terapie Parkinsonovy choroby (nedostatek DA)

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

SELEKTIVNÍ α_2 -SYMPATOMIMETIKA

- **MÚ:** zpětnou vazbou snižují aktivaci sympatiku
- **NÚ:** sedace, spavost, únava, sucho v ústech, ortostatická hypotenze, při vysazení hypertenzní krize (down-regulace receptorů)
- **guanfacin**
- **methylodopa** – antihypertenzivum pro těhotné
- **klonidin, brimodinin**
 - antiglaukomatika (oční kapky a gely)
 - snižují tvorbu komorové oční vody a zvyšují její odtok
- **tizanidin** – centrální myorelaxans
 - mícha a supraspinální struktury
 - blokuje uvolňování aspartátu a glutamátu (excitační AMK)

SELEKTIVNÍ β_2 -SYMPATOMIMETIKA**2.) BRONCHODILATANCIA**

- **MÚ:** agonisté β_2 -receptorů **bronchů**
- Selektivita není absolutní – možnost KVS **NÚ** (p.o.)
- Relaxace hladké svaloviny bronchů
- **Úlevové léky** při astmatickém záchvatu (inh., p.o.)
- Dlouhodobé podávání → down-regulace receptorů → ↓ účinku obvyklých dávek
- Krátkodobě působící: **salbutamol, terbutalin**
- Střednědobě působící: **formoterol**
- Dlouhodobě působící: **salmeterol, klenbuterol, bambuterol...**

SELEKTIVNÍ α -SYMPATOLYTIKA**1.) α_1 -SYMPATOLYTIKA**

- Relaxace hladkých svalů (cévy, sfinktery, uretra, prostata)
- Fenomén první dávky (po 1. dávce výrazné snížení TK – podání vleže, před spaním, prevence pádu, s dalšími dávkami problém odeznívá)
- Antihypertenze – **prazosin, terazosin**
- **tamsulosin**
 - Selektivní pro receptory uretry a prostaty
 - Řeší potíže se zhoršeným odtokem moči, zadržováním moči
 - Terapie benigní hyperplazie prostaty
- **urapidil**
 - Komplexní účinek – adrenergní, serotonergní a histaminergní
 - Vazodilatans, mírné antihypertenzivum (senioři)
 - Poruchy prokrvení končetin

2.) α_2 -SYMPATOLYTIKA – yohimbin (vazodilatace pánevní oblasti)

β-SYMPATOLYTIKA

- **MÚ:** β-blokátory = antagonisté β-receptorů
- ↓ inotropie, ↓ vodivosti, ↓ spotřeby kyslíku myokardem
- ↓ aktivaci RAAS systému (↓ hladinu reninu)
- **NÚ:** mohou negativně ovlivnit MTB parametry (antagonistickým působením na β₃-receptorech), navodit bronchokonstrikci (antagonistickým působením na β₂-receptorech)
- **IND:**
 - Hypertenze, arytmie, angina pectoris a ICHS
 - Thyreotoxikóza – blokují přeměnu tyroxinu a trijodtyronin
 - Psychiatrie – anxieta, abstinenční příznaky (třes, palpitace)
 - Glaukom – ↓ produkci komorové vody
- **REBOUND FENOMÉN** – vysazovat postupně!
 - Při dlouhodobém podávání dochází k up-regulaci receptorů, při náhlém vysazení hrozí hypertenzní krize!
- **MASKUJÍ PROJEVY HYPOGLYKÉMIE** – pozor u diabetiků!

VNITŘNÍ SYMPATOMIMETICKÁ AKTIVITA

- β-blokátor s ISA má zároveň mírnou β-mimetickou aktivitu = **kompetitivní dualismus**
 - V klidu: málo katecholaminů → uplatní se β-mimetická aktivita
 - Při zátěži: kompetice s katecholaminy – β-blokátor obsazuje receptory a působí jako antagonistista
 - ISA: vhodná pro mladší, aktivní pacienty – zlepšuje toleranci zátěže, **nižší tendence ke klidové bradykardii**
 - Příznivý efekt na MTB parametry
 - Nevhodná po IM, CMP
-
- **KI β-blokátorů:** AV-blokády, bradykardie, těhotenství
 - Opatrnost u diabetiků, astmatiků, pacientů s hyperlipidémií
 - **Kardioprotektivní účinek** = při ICHS, AP a post IM zlepšují prognózu až o 30 % (snižují riziko náhlé smrti post IM)

ROZDĚLENÍ β-BLOKÁTORŮ

- | | |
|--|---|
| 1.) NESELEKTIVNÍ BEZ ISA
metipranolol, propranolol
timolol (glaukom) | 3.) KARDIOSELEKTIVNÍ S ISA
acebutolol, celiprolol
Slabší účinek na β ₂ -rec. |
| 2.) NESELEKTIVNÍ S ISA
pindolol, bopindolol
karteolol (glaukom)
Nemají MTB NÚ | 4.) KARDIOSELEKTIVNÍ BEZ ISA
metoprolol, atenolol, bisoprolol
betaxolol (glaukom)
esmolol (antiarytmikum) |
- 5.) VAZODILATAČNÍ – **labetalol, karvedilol**