

Farmakologie periferního nervového systému

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

Periferní nervový systém

```
graph TD; A[Periferní nervový systém] --> B[Vegetativní]; A --> C[Somatický];
```

Vegetativní

- autonomní
- regulace fce vnitřních orgánů a systémů (viscerální)
- součást neurohumorální regulace organismu

Somatický

- ovlivnitelný vůlí
- inervuje kosterní svaly

Vegetativní nervový systém

```
graph TD; A[Vegetativní nervový systém] --> B[Aferentní nervová vlákna]; A --> C[Centrální část VNS]; A --> D[Eferentní část VNS];
```

Aferentní nervová vlákna

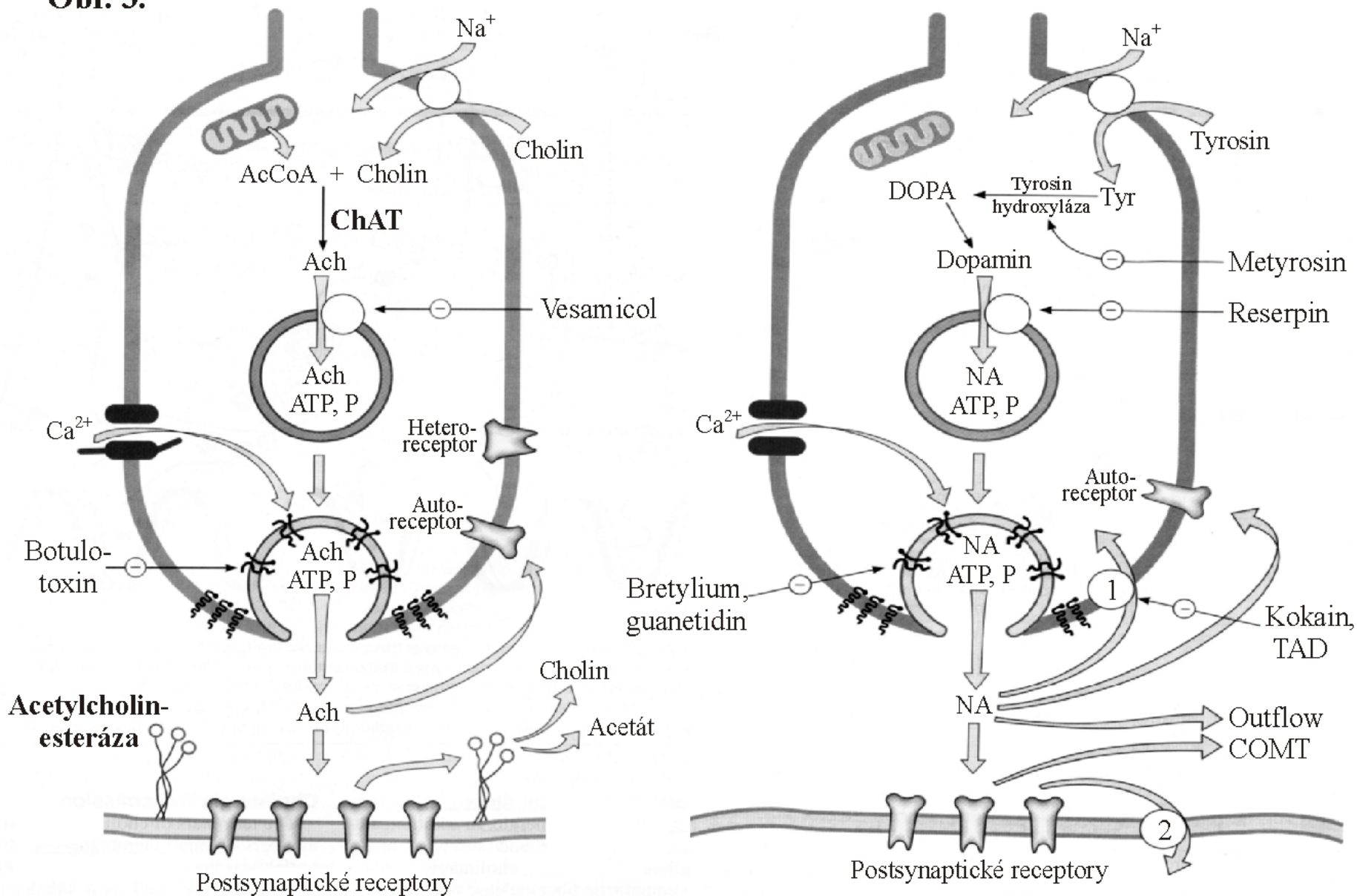
- nemyelinizovaná
- vnímání bolesti
- viscerální vnímání
- řízení TK
- dýchání
- srdeční frekvence

Centrální část VNS

- prodloužená mícha a hypotalamus
- integrace fcí VNS

Eferentní část VNS

- vegetativní nervy a ganglia
- sympatikus
- parasympatikus

Obr. 3.

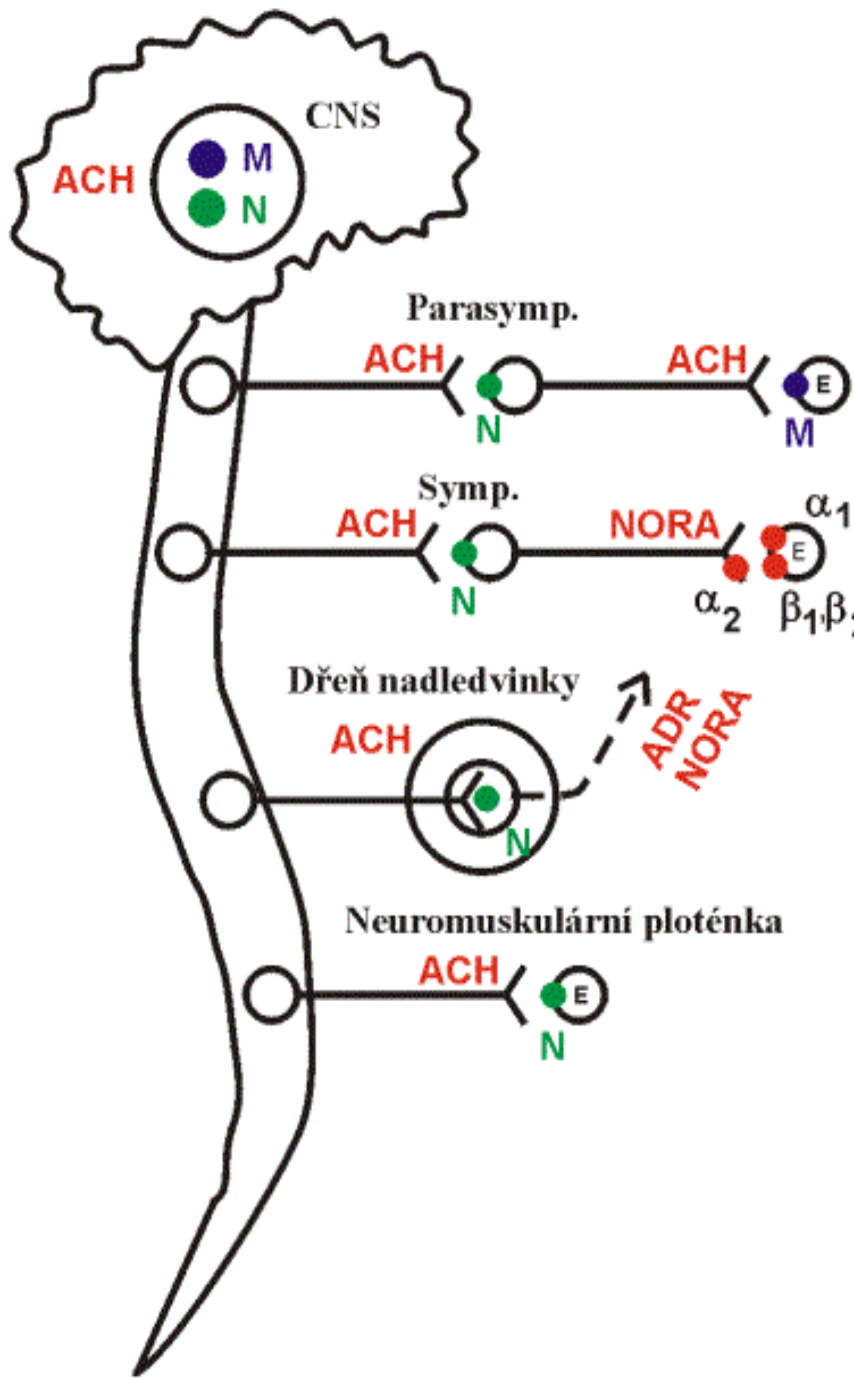
Použité zkratky - Ach - acetylcholin, ChAT - cholin acetyltransferáza, AcCoA- acetyl koenzymA, ATP - adenosin trifosfát, P - substance P, NA - noradrenalin, COMT -katechol-O-metyltransferáza, 1 - uptake 1 = reuptake, 2 - uptake 2, TAD - tricyklická antidepresiva

Vegetativní nervový systém

Eferentní část VNS

- 2 sériově uspořádané neurony
 - - pregangliový
 - - postgangliový
- chemický přenos vzruchu - vegetativní ganglia
- vlákna vytváří pleteně (plexy) – překrytí inervovaných oblastí
- pracují ve funkční jednotě

Obr. 1. Vegetativní nervový systém



Sympatikus

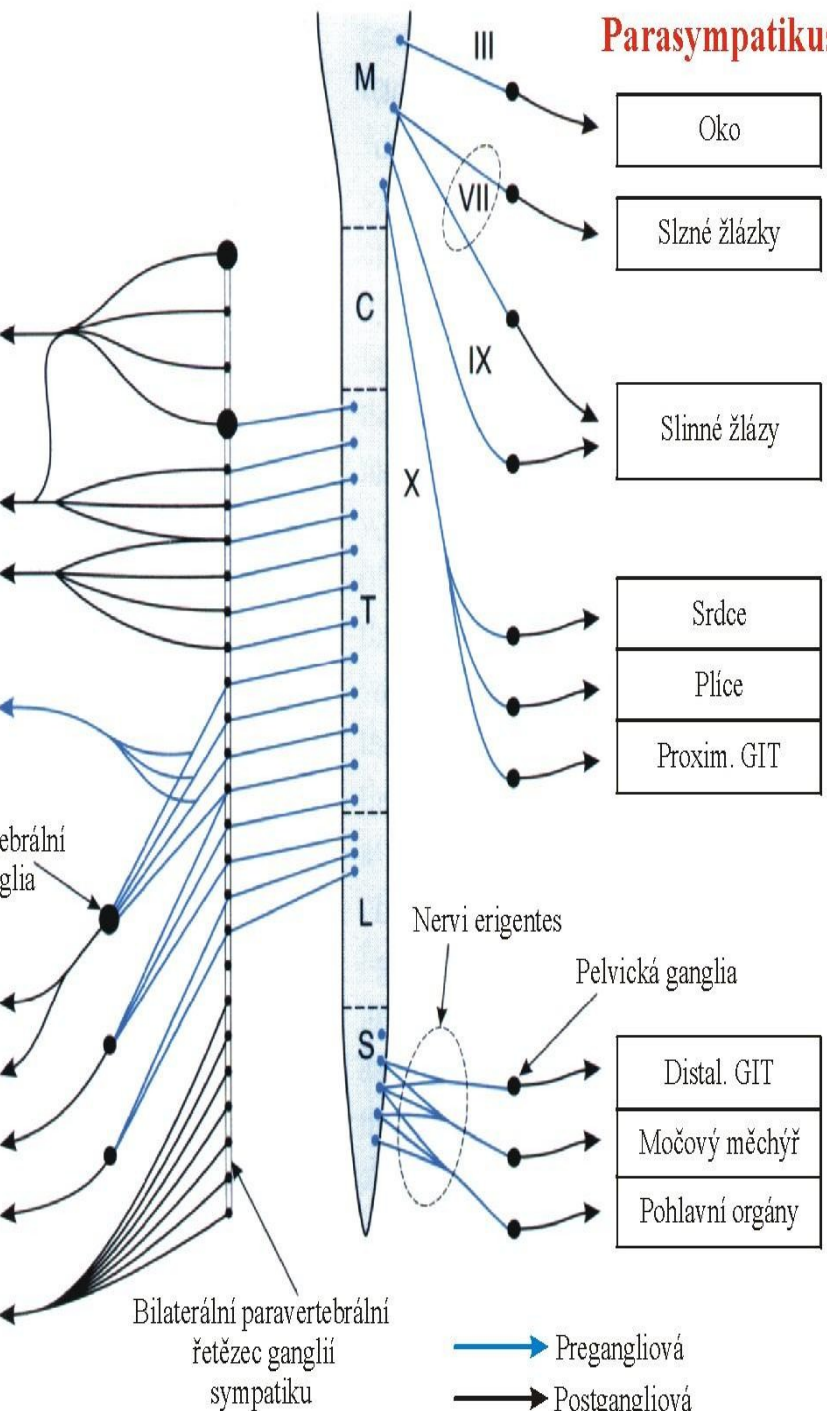
Oblast hlavy a krku:
Oko, cévy, slinné žlázy atd

Srdce
Plice

Dřeň nadledvinky

Játra
GIT
Močový měchýř
Pohlavní orgány

Cévy
Potné žlázy



Vegetativní nervový systém

Sympatikus

= adrenergní systém

- thorakolumbální
- boj, útěk
- noradrenalin(NA),
acetylcholin, (AcChol)
- α a β receptory

Parasympatikus

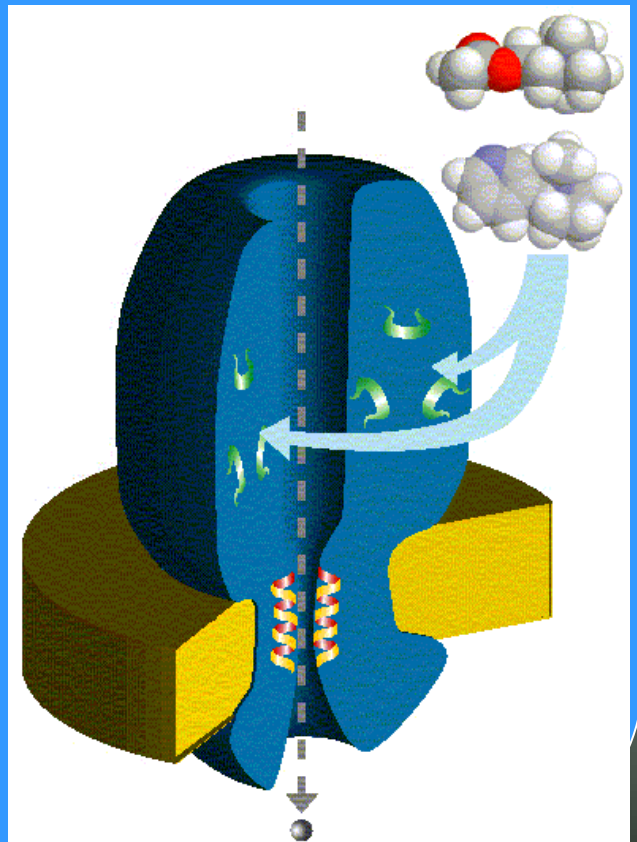
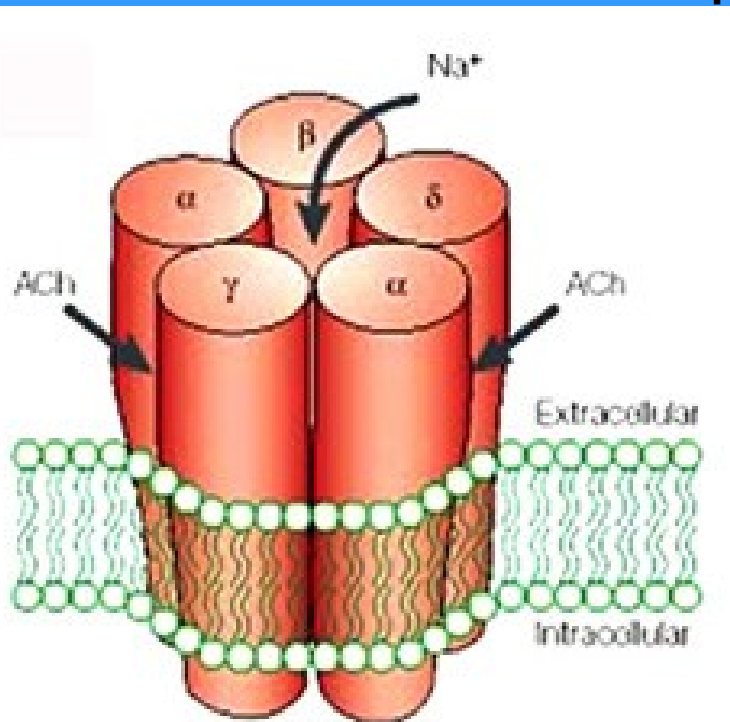
= cholinergní systém

- kraniosakrální
- odpočinek
- acetylcholin
- N a M receptory

Cholinergní receptory

Nikotinový receptor

- všechny typy pentamerová struktura
- dvě vazná místa pro AcChol



Cholinergní receptory

Nikotinové receptory

- 3 typy: svalový(N_M), ganglionární(N_G) and CNS (N_B)
- ligandem řízené iont. kanály

Svalový Rc

- nervosvalová ploténka

Ganglionární Rc

- přenos v gangliích

CNS Rc

- v mozku

Cholinergní receptory

Nikotinové receptory

Charakteristika	Svalový	Ganglionální	CNS
hlavní lokalizace	nervosvalová ploténka	ganglia VNS	mozek pre i postsynaptická lokalizace
membránová odpověď	excitace zvýšení prostupnosti pro ionty	excitace zvýšení prostupnosti pro ionty	pre a postsynaptická excitace

Cholinergní receptory

Muskarinové receptory

- 5 typů M1-M5, G-protein
- M1-M3 dobře charakterizované

M1

- neurální – CNS a PNS
- excitační efekt (pomalá muskarinová excitace)
- depolarizace membrány
- nedostatek v mozku se projeví jako demence
- spojený se sekrecí HCl v žaludku

Cholinergní receptory

M2

- srdeční Rc
- autoreceptory
- inhibiční vliv

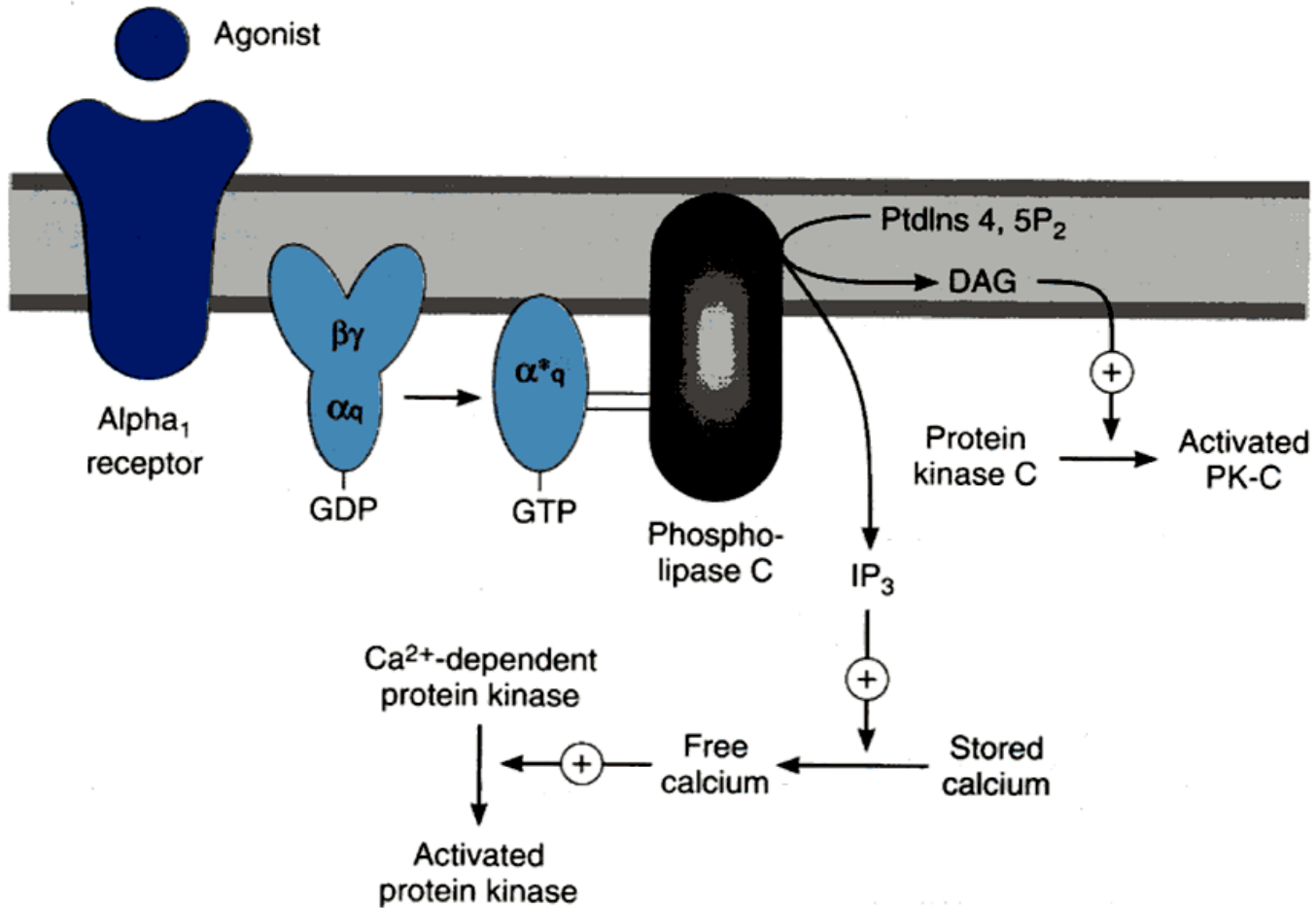
M3

- glandulární/hladký sval
- excitační účinky
- stimulace sekrece a kontrakce/relaxace hladkých svalů

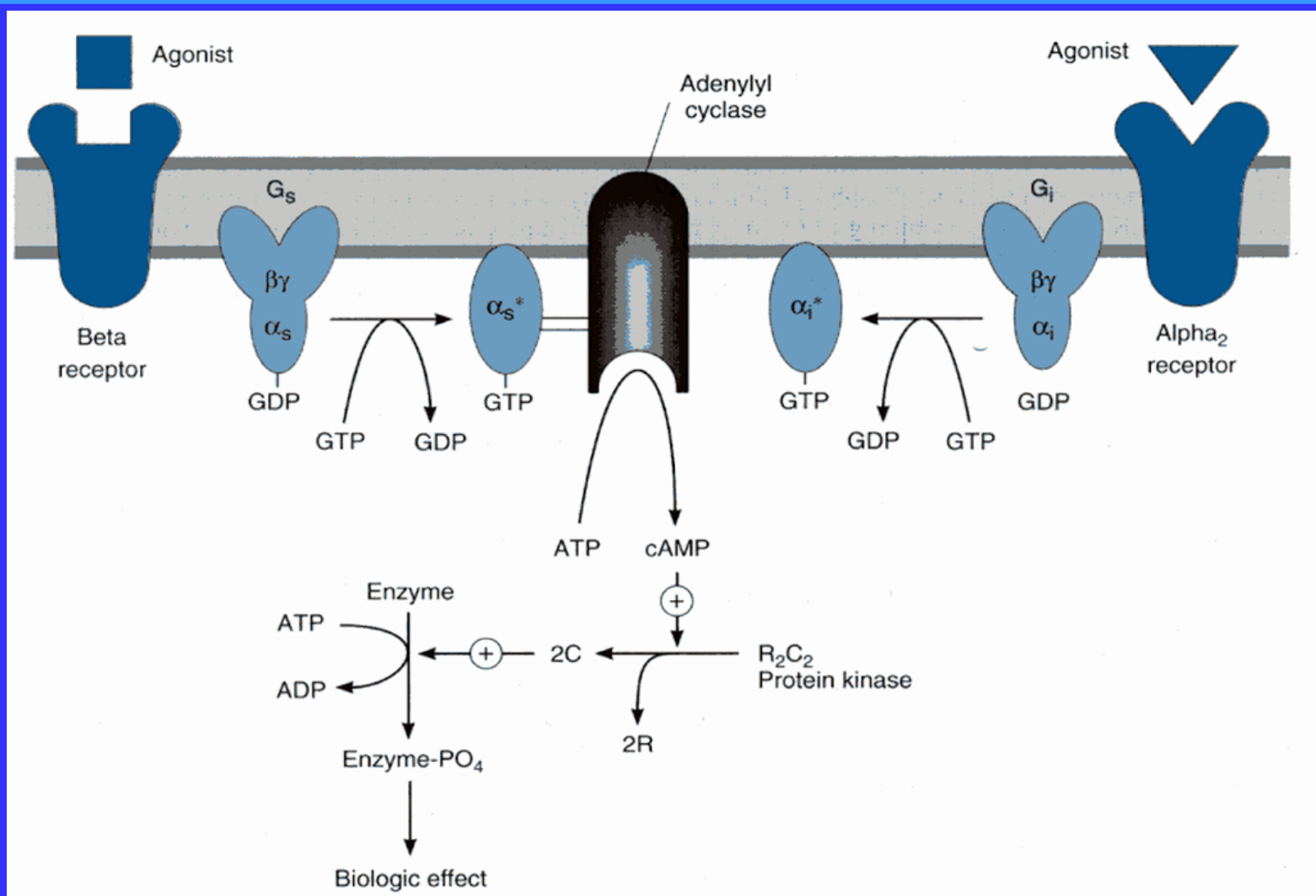
Adrenergní receptory

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.	----- -----

receptory



Receptory:



Vegetativní nervový systém

Činnost je vzájemně regulována

- heterotropní interakce
- homotropní interakce
- většina vnitřních orgánů je inervována S i PS
- působení protichůdné - bronchy, srdce, močový měchýř....
- působení obdobné - slinné žlázy
- pouze S - krevní cévy

Vegetativně působící farmaka

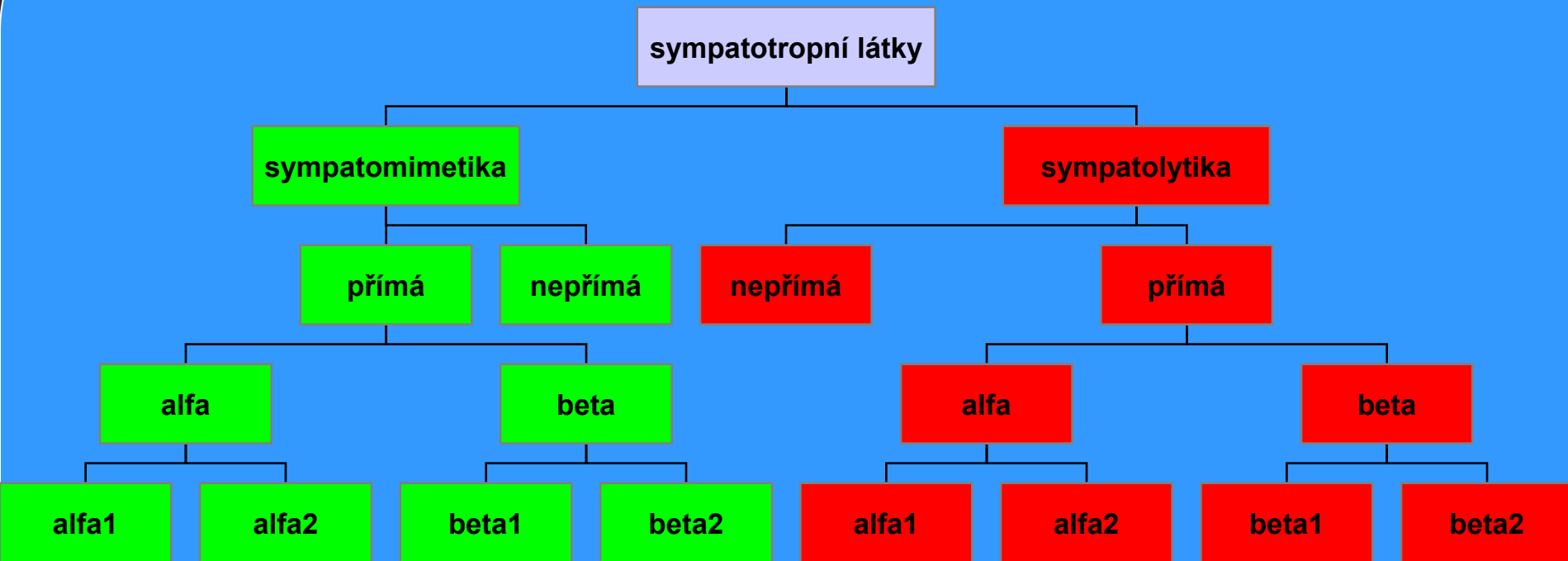
na základě MU rozdělujeme:

- I. které se vážou na receptory pro Ach anebo NA.
- spuštění reakce = agonista - **PŘÍMÉ MIMETIKUM**
- bloku receptoru = antagonist - **LYTIKUM**

-
- I. které mění synaptickou koncentraci transmiteru – zasahují do osudu Ach anebo NA (ovlivňují syntézu, ukládání v tkáních, uvolnění z nervového zakončení, inaktivaci). nevážou se přímo na receptory efektorových orgánů = **NEPŘÍMÁ PARASYMPATOMIMETIKA/SYMPATOMIMETIKA**

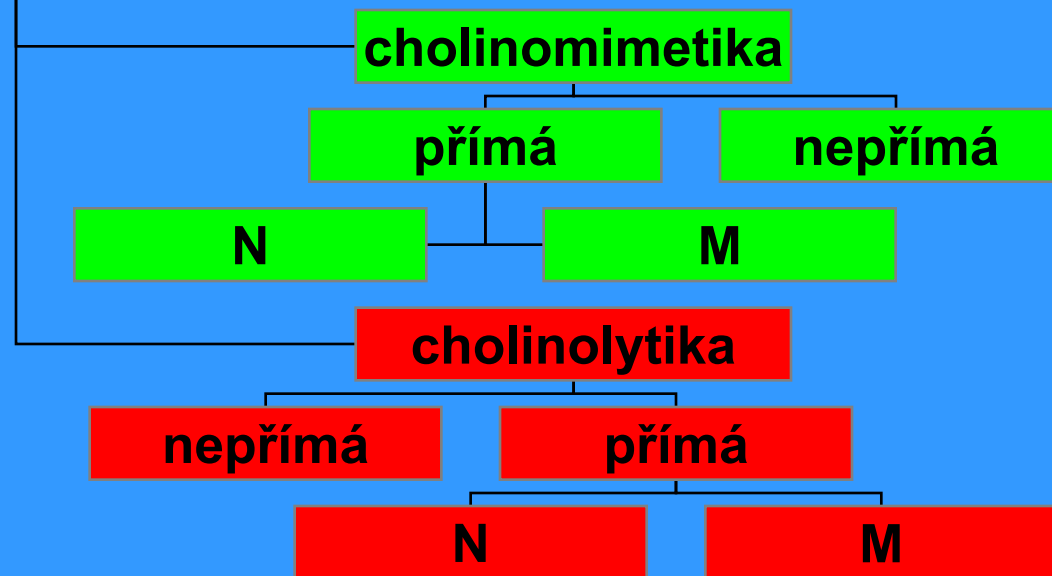
Vegetativně působící farmaka




Název diagramu



Vegetativně působící farmaka

cholinotropní látky



orgán	receptor	sympatikus	parasympatikus
	β_1 M_2	+ chrono, dromo, dromo bathmo, inotropní bathmo, inotropní	- chrono, dromo
	α_1 M_3 β_2	mydriáza akomodace do dálky	mióza akom. na blízko
	α_1 M_3 β_2	bronchokonstrikce bronchodilatace	bronchokonstrikce \uparrow sekrece
	α_1 M α_2 , β_2	vazokonstrikce dilatace dilatace	dilatace koroná konstrikce

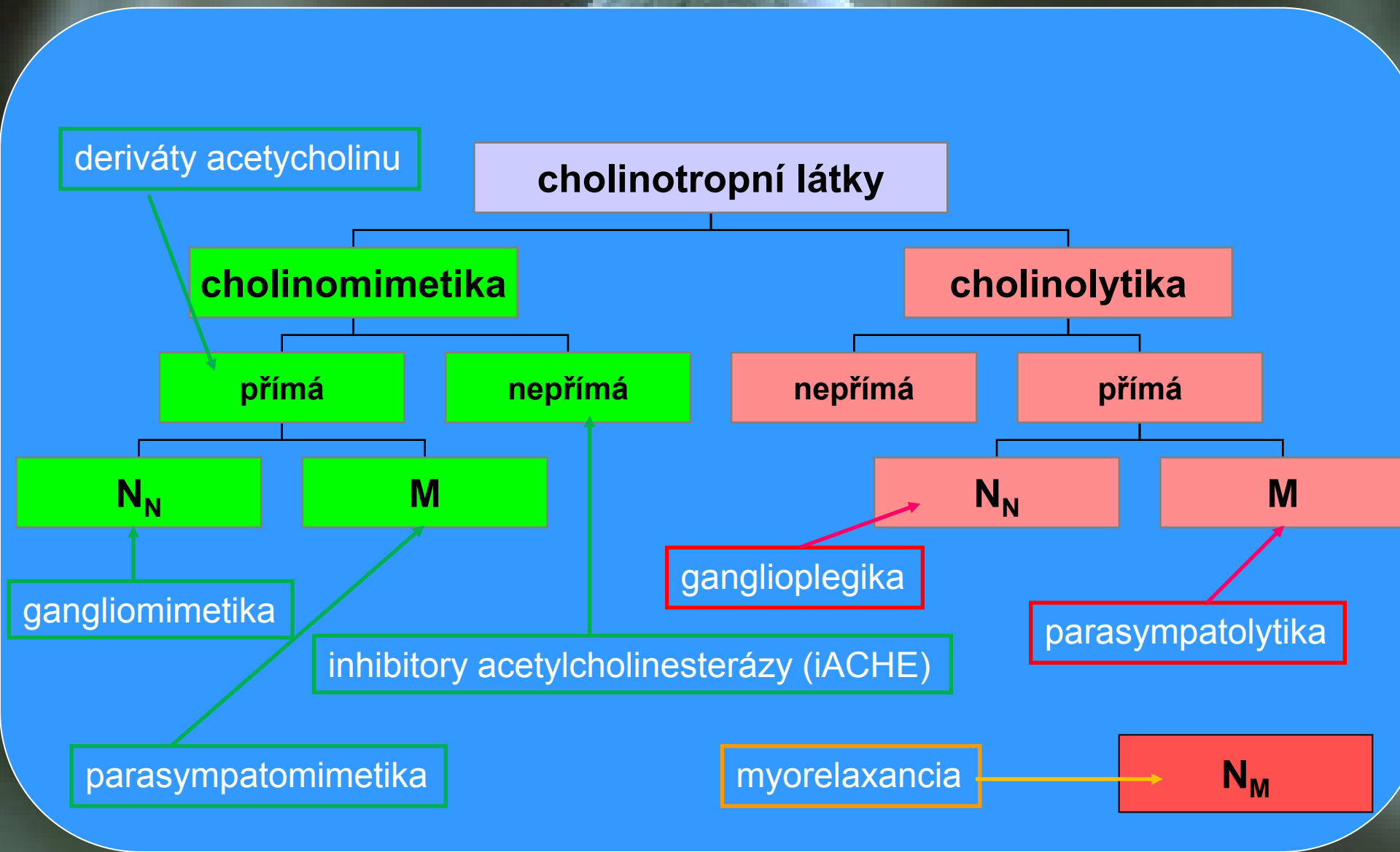
orgán	receptor	sympatikus	parasymphatikus
 <p>Gastrointestinal tract: stomach, small intestine, large intestine.</p>	<p>□ M₃</p> <p>□ β₂</p> <p>□ M₁</p>	<p>snížení motility</p> <p>kontrakce sfinkterů</p> <p>inhibice sekrece</p>	<p>zvýšení motility</p> <p>relaxace sfinkterů</p> <p>stimulace sekrece</p>
 <p>Bladder</p> <p>Urethra</p>	<p>□ M₃</p> <p>□</p>	<p>kontrakce sfinkteru</p>	<p>relaxace sfinkteru a stěny</p>
 <p>Anatomy of the Kidney</p>	<p>□ > □</p>	<p>zvýšení sekrece reninu</p>	
	<p>□</p> <p>□</p>	<p>kontrakce</p> <p>dilatace</p>	

orgán	receptor	sympatikus	parasympatikus
	<input type="checkbox"/> β_2	glykogenolýza glukoneogeneze	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sekrece inzulínu <input type="checkbox"/> sekrece inzulínu	
	<input type="checkbox"/> > <input type="checkbox"/> M_3	ejakulace	erekce
	<input type="checkbox"/> M_3 <input type="checkbox"/>	zvýšení sekrece zvýšení	výrazné

Farmakologie periferního nervového systému III.

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

Vegetativně působící farmaka



Obecné účinky acetylcholinu

- zvyšuje přenos postganglionickými autonomními neurony
- zvyšuje funkci parasymptikem inervovaných orgánů
- zvyšuje přenos na nervosvalové ploténce
- zvyšuje uvolňování adrenalinu a noradrenalinu z dřene nadledvin
- zvyšuje sympatické termoregulační pocení

Parasympatomimetika

- cholinergní účinek zprostředkován:
 1. agonistickou akcí na MRc – přímá
 2. zvýšení AcChol syntézy a uvolňování – nepřímá
 3. inhibice AcChol metabolismu - nepřímá

Přímá parasymptomimetika

Klinické použití

- glaukom
- stimulace GIT motility
- usnadnění močení
- selektivní M2 - arytmie

Přímá parasymptomimetika

Acetylcholin a estery

acetylcholin : rychlá biodegradace
nepoužívá se klinicky
účinek 5-20 s po vysoké
dávce i.v.

ostatní estery cholinu: **metacholin,**
karbachol, betanechol

Přímá parasymptomimetika

Estery acetylcholinu

Karbachol

- nerozkládá se v GIT
- špatný průchod membránami
- pouze oční lék. 1-3% roztok

Metacholin a betanechol

- v současnosti bez registrace

Léčivo	Sensitivita k AcCholE	M Rc	N Rc
acetylcholin	+++	+++	+++
metacholin	++	+++	+
karbachol	0	++	+++
betanechol	0	+++	0

Přímá parasymptomimetika

Alkaloidy

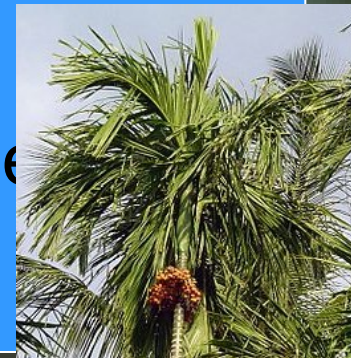
pilocarpin : dobrá absorpce z GIT
dobrý prostup přes membrány
v oftalmologii 1-3%
excitace CNS

muskarin : působí pouze na M R_c, kvarter. N

arekolin : stimulace CNS, terc. N, M i N R_c

Další

oxotremorin – vyvolává symptomy podobné Parkinsonově chorobě



Nepřímá parasymptomimetika

Inhibitory AcCholE

- zvyšují konc. AcChol v synaptických štěrbinách a v blízkosti M receptorů
- indikace: glaukom, myasthenia gravis, toxikologie
- rozdíly v délce, respektive reverzibilitě účinku

A) krátkodobé - farmakologie

B) dlouhodobé - toxikologie

Nepřímá parasymptomimetika

- parasymptomimetické i cholinomimetické účinky
- krátkodobé inhibitory ACHE
- účinky podobné přímým PSM
- srdce - ↓
- nervosvalový přenos – zesílení kontrakcí až depolarizační blok
- CNS – stimulace následovaná útlumem

Nepřímá parasymptomimetika

Použití:

- atonie GIT
- glaukom
- antidota myorelaxancií
- Alzheimerova choroba
- myasthenia gravis

Nepřímá parasymptomimetika

A) krátkodobé

NÚ:

- mióza
- zvýšená sekrece
- nevolnosti, průjmy
- excitace
- předávkování = riziko **cholinergní krize** – depolarizační blok
 - svalová paralýza

Nepřímá parasymptomimetika

A) krátkodobé

edrofonium – krátký účinek, diagnostika MG ●

neostigmin – MG, atonie, antag. myorelax.

pyridostigmin

distigmin

ambenonium – účinek 5-6 h., MG ●

demecarium

fyzostigmin – alkaloid, terc. N ●

galantamin - alkaloid

Nepřímá parasymptomimetika

A) dlouhodobé

- účinky: nausea, vomitus, pocení, kolaps KVS a zástava dechu
- ireverzibilní interakce s AcCholE
- toxikologický význam
- používání jako insekticidy (malathion, parathion)
- a bojové látky-kontaktní nervové jedy (sarin, soman, tabun)
- protijedy: trimedoxim, pralidoxim ●

Přímá parasimpatolytika (antimuskarinika)

- reverzibilní antagonisté M receptorů
- účinky:
- inhibice sekrece
 - KVS
 - oko
 - GIT
 - hladký sval – plíce
 - CNS

Přímá parasymphatolytika

- reverzibilní antagonisté M receptorů

Indikace:

- spazmolytika
- bronchodilatancia
- antiarytmika
- mydriatika
- premedikace před celk. anestezií
- antiemetika
- antiparkinsonika
- antidota při intoxikaci inhibitory AcCholE

Přímá parasimpatolytika

- reverzibilní antagonisté M receptorů

NÚ:

- sucho v ústech
- poruchy akomodace
- palpitate
- obstipace + retence moči
- neklid, excitace, útlum CNS

Přímá parasimpatolytika

Alkaloidy a látky s terciálním dusíkem **atropin a hyosciamin**

v lilkovitých rostlinách (rulík zlomocný, blín černý)

- prochází h-e bariérou
- další: **homatropin, skopolamin,**
 - **cyklopentolát, tropikamid**
 - **oxybutynin**
 - **benzatropin, procyklidin, biperiden, trihexyfenidyl, orfenadrin**

Přímá parasymphatolytika

Alkaloidy a látky s kvarterním dusíkem

neprocháží h-e bariérou!

spazmolytické indikace: N-butylskopolamin,
otilonium, fenpiverin, oxyfenonium, poldin,

bronchodilatans: ipratropium, tiotropium

hyperaktivní moč. měchýř: tolterodin, trospium

Přímá parasimpatolytika

Selektivní antimuskarinové látky

pirenzepin

- selektivní pro gastrické M₁ R_c
- indikace: gastroduodenální vředy

darinefacin, solifenacin

- M₃ selektivní antagonisté
- symptomatická terapie hyperaktivního moč. měchýře