

## Úvod do farmakologie VNS. Parasympatikus a sympatikus – farmakologické ovlivnění.

### 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, útek  
mediátor noradrenalin  
 $\alpha$  a  $\beta$  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 ADRENERGNÍ RECEPTORY ( $\alpha$ , $\beta$ ):

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

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

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

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

### Farmakologické ovlivnění parasympatiku

CHOLINOTROPNÍ LÁTKY = CHOLINOMIMETIKA + CHOLINOLYTIKA

#### CHOLINOMIMETIKA

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

## **PARASYMPATOMIMETIKA + DERIVÁTY ACETYLCHOLINU**

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** postoperační atonie GIT, retence moči, neurogenní 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
- **Parasympatomimetika:** pilokarpin (využití v očním lékařství), muskarin (toxikologický význam – v *Amanita muscaria*)
- **Deriváty acetylcholinu:** karchol, 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 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**

- PARASYMPATOLYTIKA**
- GANGLIOPLEGIKA**
- MYORELAXANCIA**

## **PARASYMPATOLYTIKA**

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** premedikace před CA, ↓ sekrece HCl v žaludku, ↓ aktivity dráždivého tračníku, spasmolytika hladkých svalů GIT a močových cest, antiemetika, prevence kinetózy, 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, 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 M<sub>3</sub>-receptorů):** darifenacin, solifenacin, oxybutinin (syndrom hyperaktivního močového měchýře)

## **GANGLIOPLEGIKA**

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

## **Farmakologické ovlivnění sympatiku**

### **Sympatomimetika**

#### **Účinky a indikace**

- $\alpha_1$  – místní vazokonstrikce (s lokálními anestetiky), dekongesce sliznic (nos, spojivka), mydriáza a ↓ NOT
- $\alpha_2$  – snížení krevního tlaku (zpětnou vazbou)
- $\beta_1$  – stimulace převodního systému srdečního a myokardu
- $\beta_2$  – bronchodilatancia, 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  $\beta_1$  a  $\alpha$ ) - vazokonstrikce, při lokálním podání až ischemické nekrózy
- **adrenalin** ( $\alpha$  i  $\beta$  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  $\beta_1$ -rec.
    - Vysoké dávky – vazokonstrikce přes  $\alpha_1$ -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)
- **methylfenidát** – selektivně zvyšuje NA v urč. oblastech mozkové kůry, které řídí soustředění (terapie ADHD)

#### 3.) *Přímá selektivní $\alpha_1$ -sympatomimetika*

- Vazokonstringencia, mydriatika, dekonjescencia
- **fenylefrin, nafazolin, tetrazylin, xylomethazolin, oxymethazol, midodrin**

#### 4.) *Přímá selektivní $\alpha_2$ -sympatomimetika*

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

#### 5.) *Přímá neselektivní $\beta$ -sympatomimetika*

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

#### 6.) *Přímá selektivní $\beta_2$ -sympatomimetika*

TOKOLYTIKA - **MÚ:** Selektivní agonisté  $\beta_2$ -receptorů **dělohy**

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

BRONCHODILATANCIA - **MÚ:** agonisté  $\beta_2$ -receptorů **bronchů**

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

## Sympatolytika

### 1.) *Neselektivní $\alpha$ -sympatolytika*

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

- **MÚ:** komplexní; adrenergní, serotoninergní, dopaminergní receptory
  - 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** – vazodilatancia při poruchách prokrvení

#### b) **fentolamin** – antagonist $\alpha$ - a H-receptorů, terapie feochromocytomu

### 2.) *Selektivní $\alpha_1$ -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 $\alpha_2$ -sympatolytika* – yohimbin

### 4.) *$\beta$ -sympatolytika*

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

#### *Vnitřní sympatomimetická aktivita*

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

#### *Rozdělení $\beta$ -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 ( $\beta$  a  $\alpha$  receptory) – **labetalol, karvedilol**