

Farmakologie vegetativního nervového systému

OVLIVNĚNÍ SYMPATIKU A PARASYMPATIKU

FARMAKOLOGICKÝ ÚSTAV LF MU BRNO

Tato prezentace je autorským dílem vytvořeným zaměstnanci Masarykovy univerzity.
Studenti mají právo pořídit si kopii prezentace pro potřeby vlastního studia.
Jakékoliv další šíření prezentace nebo její části bez svolení
Masarykovy univerzity je v rozporu se zákonem.

Přednášky: pátek 15.30-17.10 h (2h) UKB B11/114

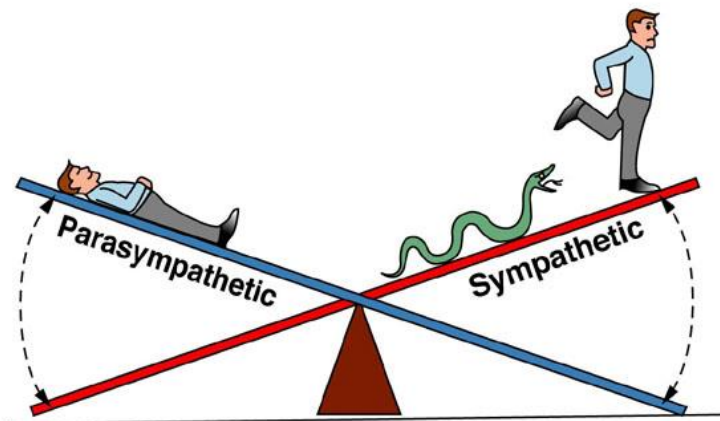
– 3. PŘEDNÁŠKA (6. 10.)

Farmakologie vegetativního nervového systému.

Receptory sympatiku a parasympatiku a možnosti jejich ovlivnění.

– 4. PŘEDNÁŠKA (13. 10.)

Anestetika. Periferní svalová relaxancia.



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

3

MUNI
MED

Periferní nervový systém

Vegetativní

- autonomní
- regulace funkce vnitřních orgánů
- **neuroimunoendokrinní regulace organismu**

Somatický

- ovlivnitelný vůlí
- inervuje kosterní svaly

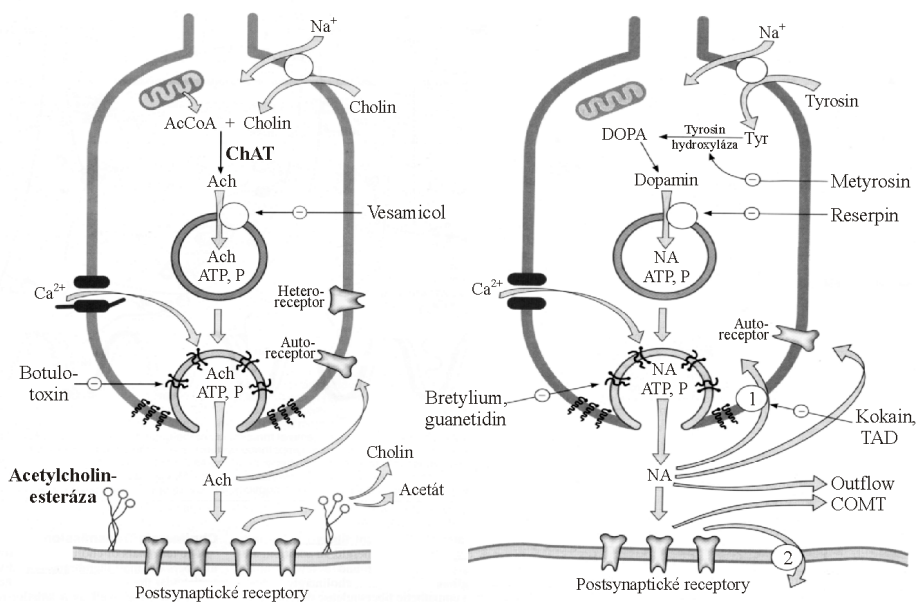
MUNI
MED

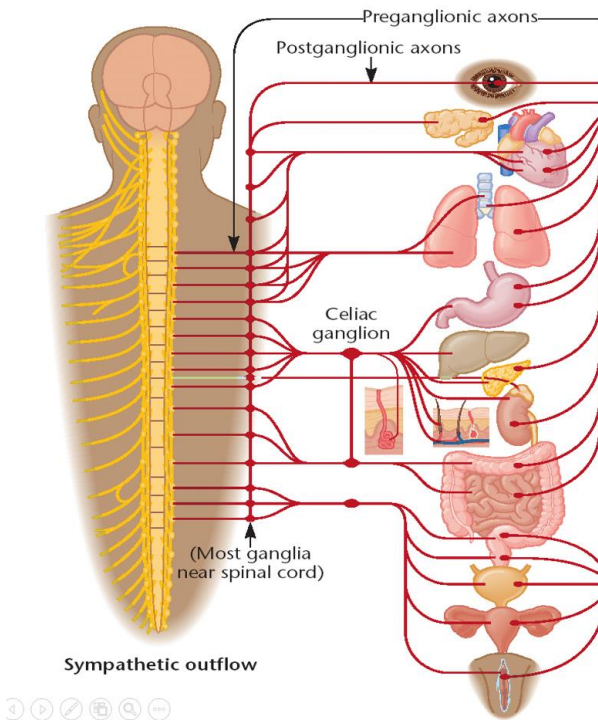
Farmakologie sympatického nervového systému

RECEPTORY SYMPATIKU
SYMPATOMIMETIKA
SYMPATOLYTIKA

adrenergní

FARMAKOLOGICKÝ ÚSTAV LF MU BRNO





CNS: stimulace, bdělost
oko: akom. do dálky, mydriáza
žlázy: ↓ sekrece
KVS: + inotropie, chronotropie, bathmotropie, dromotropie
bronchy: dilatace, ↓ sekrece

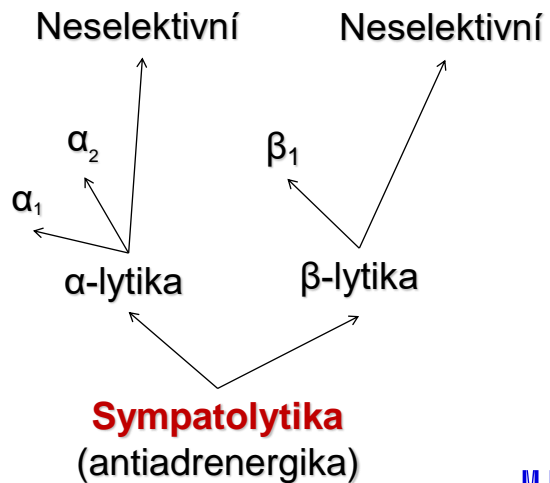
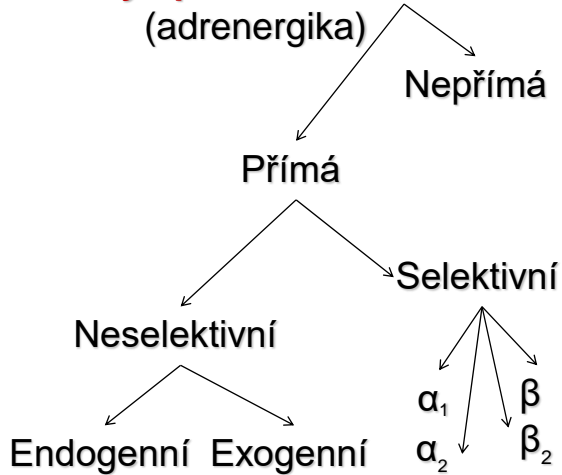
MTB: lipolýza, glykogenolýza
GIT: ↓ peristaltiky a sekrece, ↑ tonu sfinkterů

UGT: ↑ tonu sfinkterů, ↓ tonu stěny tokolýza

MUNI
MED

Sympatotropní látky

Sympatomimetika



MUNI
MED

Receptor sympatiku	Typická lokalizace	Způsob přenosu signálu po vazbě ligandu
α_1	hladké svaly oka, cév, dělohy, GIT, slinné žlázy	aktivace fosfolipázy C, tvorba IP3 a DAG, \uparrow Ca
α_2	presynapticky	inhibice adenylátcyklázy
β_1	srdce ; β -buňky pankreatu, juxtaglomerulární buňky ledvin	stimulace adenylátcyklázy
β_2	hladké svaly oka, cév, dělohy, bronchiální	----- -----
β_3	adipocyty	----- -----

Sympatomimetika - indikace

- α_1 – místní **vazokonstrikce** (použ. s lokálními anestetiky), dekongesce sliznic (nos, spojivka), mydriáza a \downarrow NOT
- α_2 – **snížení krevního tlaku** (zpětnou vazbou v CNS), centrálně navozená myorelaxace
- β_1 – **stimulace** převodního systému \heartsuit a myokardu
- β_2 – **bronchodilatace, tokolýza**
- **Nepřímá sympatomimetika** – **psychostimulace**

– Nežádoucí účinky

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

Neselektivní přímá SP-mimetika

- **noradrenalin** (stimuluje adrenergní receptory)
 - vazokonstrikce, při lokálním podání až ischemické nekrózy
- **adrenalin** (α i β rec. podobně)
 - stresový hormon dřeně nadledvin
 - kardiostimulans, antialergikum
 - (blok vyplavování HIS, bronchodilatace) – EPIPEN s.c.
- **dopamin**
 - Endogenní hlavně v CNS
 - Exogenně podaný:
 - Nízké dávky – dilatace cév mezenteria, ledvin
 - Střední dávky – stimulace srdce přes β_1 -rec.
 - Vysoké dávky se neužívají – vazokonstrikce přes α_1 -rec.



MUNI
MED

11

Neselektivní přímá mimetika – exogenní

- **efedrin a pseudoefedrin**
 - bronchodilatace, dekongesce, psychostimulace, zvýšení srdeční frekvence; riziko závislosti – výdej s omezením, Rp.
 - výroba pervitinu – 20 tbl asi 1 g = 5 dávek
 - nemoci z nachlazení – neřeší příčinu, neléčí



Nepřímá sympatomimetika

- **MÚ**: blok re-uptake NA, inhibují degradační enzymy, vyt. zásobních vezikul = **zvyšují hladinu NA v CNS**
- IMAO -A: antidepressiva – **moklobemid**, -B: antiparkinsonika – **selegilin**
- inhibitory COMT: antiparkinsonika – enta**kapon**, tol**kapon**, opi**kapon**
- **amfetaminy** (psychostimulanty, dobře pronikají HEB)
- **methyfenidát** – selektivně zvyšuje NA v oblastech mozku, které řídí soustředění (terapie ADHD)

MUNI
MED

12

Selektivní α_1 -sympatomimetika

vazokonstringencia, mydriatika, dekongescencia

– fenylefrin

- silný účinek, chybí centrální účinek
- dekongescence nosní a spojivkové sliznice, mydriatikum

– tetrazylin, xylometazolin, oxymetazolin, nafazolin

- oční a nosní kapky, nosní spreje
- dlouhodobé podávání → down-regulace receptorů
 - medikamentózní rýma („sanorinismus“)
 - nekrózy, narušení funkce řasinek

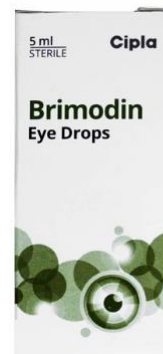


MUNI
MED

13

Selektivní α_2 -sympatomimetika

- MÚ: zpětnou vazbou snižují aktivaci sympatiku
- NÚ: sedace, spavost, únava, sucho v ústech, ortostatická hypotenze, při vysazení riziko hypertenzní krize (down-regulace receptorů)
- methyldopa – antihypertenzivum pro těhotné
- dexmedetomidin – sedace na JIP
- brimodinin, klonidin
 - 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)



MUNI
MED

14

Přímá neselektivní β -sympatomimetika

- **isoprenalin** – kardiostimulans, bronchodilatans, působí jako adrenalin, ale déle
- **dobutamin** – $\beta_1 > \beta_2$, \uparrow inotropie, vazodilatace (terapie šoku),
dobutaminová zátěžová echokardiografie

Přímá selektivní β_2 -sympatomimetika

1) TOKOLYTIKA

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

- **hexoprenalin**

15

MUNI
MED

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 \rightarrow down-regulace receptorů
 \rightarrow \downarrow účinku obvyklých dávek
- Krátkodobě působící: **salbutamol, fenoterol, terbutalin**
- Středně/dlouhodobě působící: **formoterol, salmeterol, indakaterol, klenbuterol**



Selektivní β_3 -sympatomimetika

- **mirabegron**

- močové spazmolytikum

16



MUNI
MED

α -sympatolytika

– NESELEKTIVNÍ α -SYMPATOLYTIKA

Námelové alkaloidy

- z *Claviceps purpurea*
- dříve intoxikace napadeným obilím – gangrény, poruchy CNS
- **MÚ**: komplexní = adrenergní, serotonergní, dopaminergní
 - alkaloidy – účinek spíše **vazokonstrikční** (angiospasmus)
 - dihydroderiváty – především **vazodilatační**
 - další deriváty – **dopaminergní** látky (bromokriptin, LSD)
 - účinek **uterotonický**
- **indikace**:
 - profylaxe migrény (5-HT receptory), čípky IPLP
 - uterotonika – využití u poporodní atonie a krvácení
 - vazodilatancia – využití při poruchách prokrvení (isch. choroba DK apod.)
 - k zástavě laktace, Parkinsonova nemoc - **bromokriptin**



MUNI
MED

17

Selektivní α -sympatolytika

1) α_1 -SYMPATOLYTIKA

- relaxace hladkých svalů (cévy, sfinktery, uretra, prostata)
- fenomén první dávky
- **terazosin**
 - antihypertenzivum, urologikum (terapie BPH)
- **tamsulosin, alfuzosin, silodosin**
 - selektivní pro receptory uretry a prostaty
 - terapie benigní hyperplazie prostaty (BPH)
- **urapidil**
 - komplexní účinek – adrenergní, serotonergní a histaminergní
 - vazodilatans, antihypertenzivum



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

MUNI
MED

18

β-sympatolytika

- **MÚ:** β-blokátory = antagonisté β-receptorů
- ↓ inotropie, ↓ vodivosti, ↓ spotřeby kyslíku myokardem
- ↓ aktivaci RAAS systému (↓ hladinu reninu)
- **NÚ:** mohou negativně ovlivnit MTB parametry (β₃-receptory), navodit bronchokonstrikci (β₂-receptory)
- **IND:**
 - Hypertenze, arytmie, angina pectoris a ICHS
 - Thyreotoxikóza
 - Psychiatrie – anxieta, abstinenční příznaky (třes, palpitace)
 - Glaukom – ↓ produkci komorové vody
- **REBOUND FENOMÉN** – vysazovat postupně!
- **MASKUJÍ PROJEVY HYPOGLYKÉMIE** – CAVE u diabetes mellitus

MUNI
MED

Rozdělení β-blokátorů

- | | |
|--|---|
| 1) NESELEKTIVNÍ BEZ ISA | 3) KARDIOSELEKTIVNÍ S ISA |
| – timolol (antiglaukomatikum) | acebutolol, celiprolol |
| – propranolol | slabší účinek na β ₂ -rec. |
| – | |
| 2) NESELEKTIVNÍ S ISA | 4) KARDIOSELEKTIVNÍ BEZ ISA |
| – karteolol (antiglaukomatikum) | metoprolol, atenolol, bisoprolol |
| – bez NÚ na MTB | betaxolol (antiglaukomatikum) |
| | esmolol (antiarytmikum) |

21

- 5) VAZODILATAČNÍ – **labetalol, karvedilol**

MUNI
MED

Farmakologie parasympatického nervového systému

RECEPTORY PARASYMPATIKU

cholinerní

CHOLINOMIMETIKA

CHOLINOLYTIKA

FARMAKOLOGICKÝ ÚSTAV LF MU BRNO

Parasympatikus

- **kraniosakrální systém** -) vychází z míchy s hlavovými nervy (III, VII, IX a X) a 2. - 4. sakrálního segmentu

- NT a receptory:

- pregangliový: **Ach** -) N_N receptor
- postgangliový: **Ach** -) M receptor

Terminologie

Cholinotropní látky:

Cholinomimetika (+)

Cholinolytika (-)

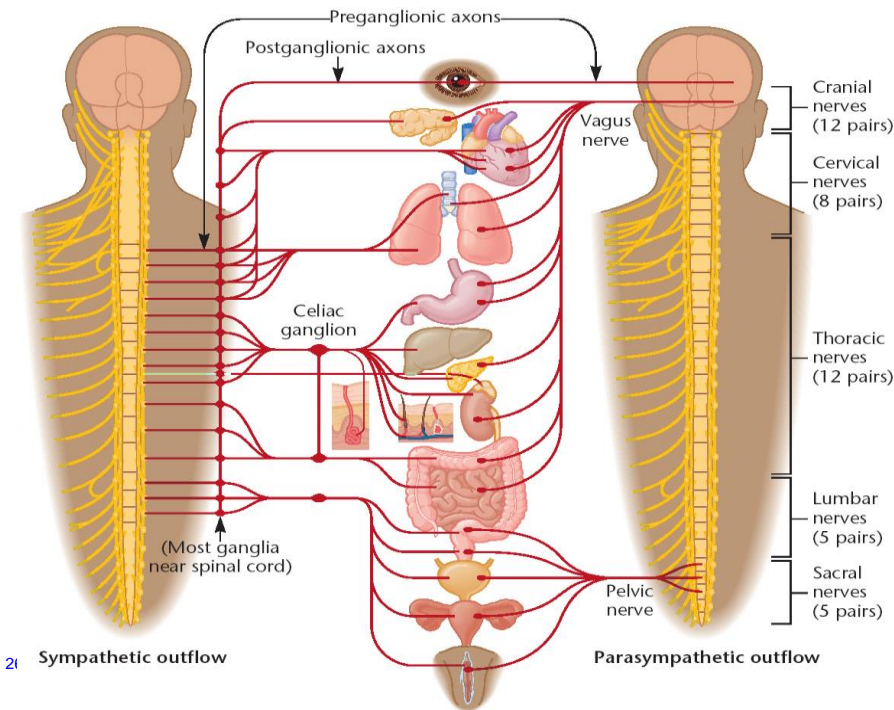
Receptory N + M

Parasympatotropní látky:

Parasympatomimetika (+)

Parasympatolytika (-)

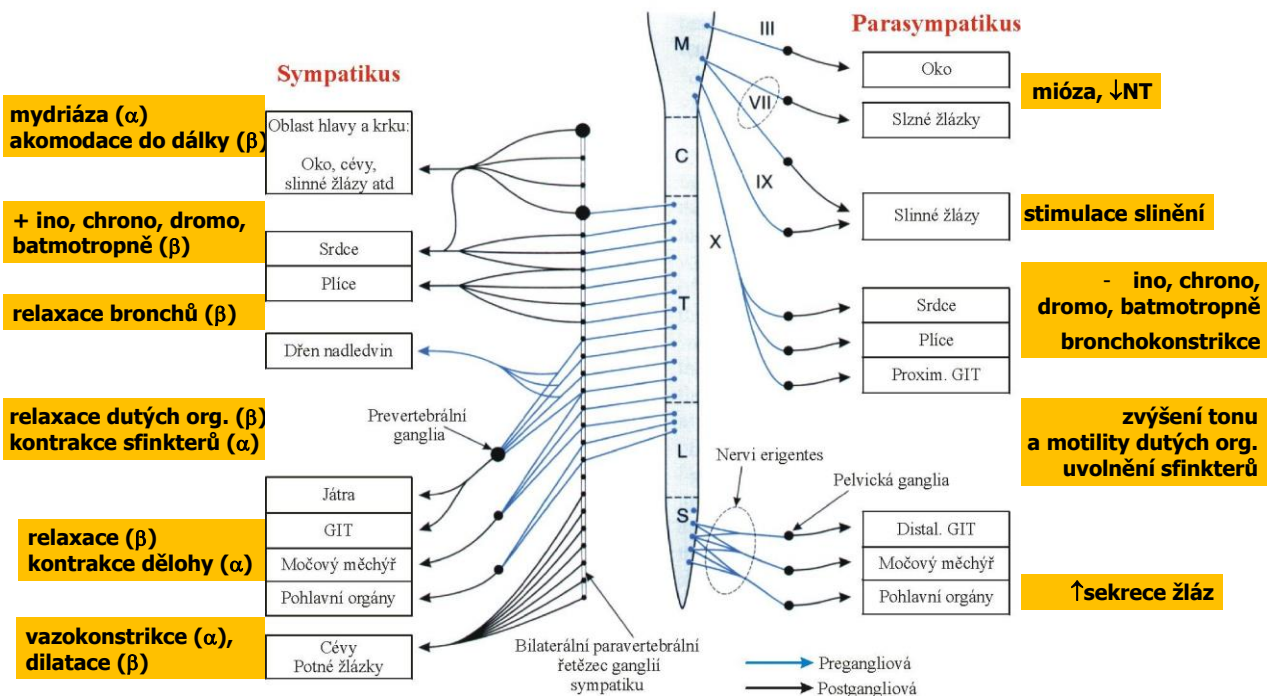
M receptory



21 Sympathetic outflow

Parasympathetic outflow

MUNI
MED



Vliv parasymptiku na orgány:

oko	mióza, akomodace do blízka, ↓ NOT
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

= anabolický stav organismu, tvorba zásob

Farmakologické ovlivnění PS

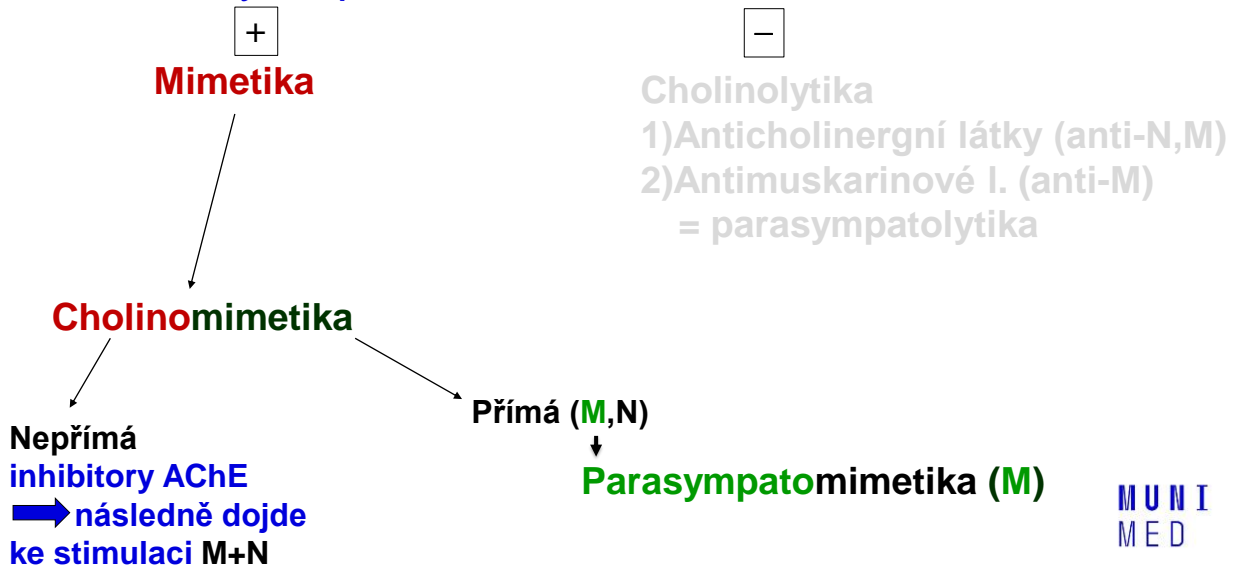
- **MIMETIKA:**
- **přímá** stimulace receptorů
 - inhibice acetylcholinesterasy (AChE)

↓ 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 = ↑ NOT

Látky ovlivňující cholinergní systém ve smyslu plus



Cholinomimetika přímá

- agonisté na M a N rec.
- **nikotin** – prostupuje HEB, stimulace CNS a GIT, závislost
- **acetylcholin (ACh)**
 - špatná absorpce p.o. i s.c., neprochází HEB
 - po i.v. rychle rozkládán -) hydrolýza AChE
 - pokles TK, bradykardie, srdeční blokáda až zástava
 - zčervenání, pocení, salivace, slzení, mukózní sekrece
 - nauzea, kašel, dyspnoe
 - dilatace cév: uvolnění NO
- estery ACh: **karbachol**
 - kvartérní N, neprochází do CNS, vyšší odolnost vůči AChE
 - stimuluje žláзовou sekreci + GI trakt
 - miotikum
 - KI - obstrukce GIT



Parasympatomimetika

- **muskarin** (*Amanita muscaria*)
 - M-rec.
 - toxikologický význam
- **pilokarpin** (*Pilocarpus iaborandi*)
 - M-rec.
 - terciální N atom - zvýšená lipofilita, dobře prochází do CNS i do rohovky
 - oftalmologie - miotikum - antiglaukomatikum (snižuje nitrooční tlak)



Symptomy intoxikace parasympatomimetiky

- mióza, slinění, slzení, pocení, bradykardie, sklon k hypotenzi
- ztížené dýchání (bronchokonstrikce, bronchiální hypersekrece)
- průjem (hypermotilita a hypersekrece v GIT)
- antidotum: **ATROPIN**

MUNI
MED

Cholinomimetika nepřímá

- blokují AChE
 - reverzibilně
 - ireverzibilně

Reverzibilní blokátory AChE

- **fyzostigmin** (prostup HEB), **neostigmin**, **pyridostigmin**

! glaukom, myasthenia gravis, ileus

Dlouhodobé blokátory AChE

- organofosfáty: **sarin**, **tabun**, **soman**
- rozpustnost v tucích umožňuje rychlý vstup do org., prostup HEB
- antidotum: **obidoxim** (reaktivátory AChE)



MUNI
MED

Látky ovlivňující cholinergní systém ve smyslu mínus

[-]

Cholinolytika

- Anticholinergní látky (anti-N,M)
- Antimuskarinové I. (anti-M)
= parasymptolytika

[+]

Cholinomimetika

Nepřímá
inhibitory AChE
→ následně dojde
ke stimulaci M+N

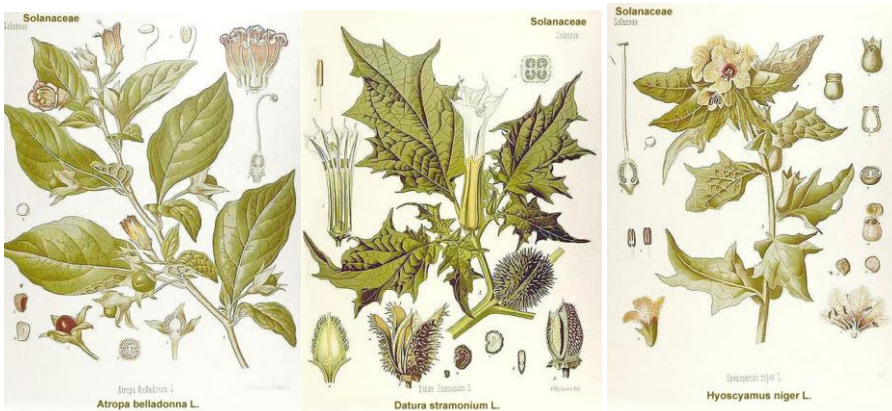
Přímá (M,N)

↓
Parasympatomimetika (M)

MUNI
MED

Parasympatolytika

- kompetitivní antagonisté ACh na M rec.
atropin, skopolamin



MUNI
MED

Účinky atropinu

žlázy > oko + srdce > hl. svalovina > CNS



dávka (mg)	účinek
0,5	bradykardie, snížení slinění (suchost v ústech) a pocení
1,0	zrychlení srdeční frekvence, mírná mydriáza, zástava sekrece slin
2,0	tachykardie, mydriáza a snížená schopnost oka akomodovat (vidění na blízko)
5,0	předchozí účinky dále zesíleny, poruchy polykání, únava, bolest hlavy, poruchy mikce, snížení střevní peristaltiky (zácpa), kůže suchá a horká
≥10,0	další zesílení účinku, tep rychlý a slabý, neostře vidění, kůže červená, horká, suchá. Ataxie, neklid, excitace CNS (halucinace, delirium), kóma

MUNI
MED

Parasympatolytika

- **MÚ:** kompetitivní antagonisté M-receptorů
- **IND:** spazmolytika – 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

Parasympatolytika

S TERCIÁRNÍM

N V MOLEKULE

(blok. M receptory)

atropin

homatropin (synt.)

skopolamin

tropikamid

orfenadrin

S KVARTÉRNÍM N

V MOLEKULE

blok. M, N receptory

butylskopolamin

fempiverin

propiverin

solifenacin (M3)

darifenacin (M3)

trospium

oxybutynin

ipratropium

tiotropium

MUNI
MED

1. PS-LYTIKA S CENTRÁLNÍMI ÚČINKY

- **atropin**, skopolamin
- oftalmologika – mydriatika: **tropikamid**, **cyklopentolát**, **homatropin**
- antiparkinsonika – **biperiden**, **procyklidin**
- centrální myorelaxans – **orfenadrin** (antimuskarinové, antihistaminové úč.)

2. PS-LYTIKA S PŘEVAHOU PERIFERNÍCH ÚČINKŮ

- spazmolytika GIT – **butylskopolamin**, **fempiverin**, **otilonium**
- spazmolytika moč. měchýře – **solifenacin**, **propiverin**, **trospium**, **oxybutynin**, **fesoterodin**, **tolterodin**
- bronchodilatancia – **ipratropium**, **tiotropium**, **aklidinium**, **umeklidinium**, **glykopyronium**

Anticholinergní účinky jiných léčiv

- H₁-antihistaminika 1. generace – bisulepin apod.
- antidepressiva 1. generace – dosulepin, amitriptylin, klomipramin, apod.
- antipsychotika 1. generace – chlorpromazin apod.

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

Kontraindikace anticholinergik

- glaukom, zejména typ s uzavřeným úhlem
- hypertrofie prostaty (zesílené nebezpečí retence moče)
- paralytický ileus
- tachyarytmie

41 Farmakologie VNS pro bakalářské obory / Farmakologický ústav LF MU

MUNI
MED

Kontakt:

Jana Pistovčáková: piana@mail.muni.cz



Příští přednáška:
Anestetika a periferní svalová relaxancia

MUNI
MED