

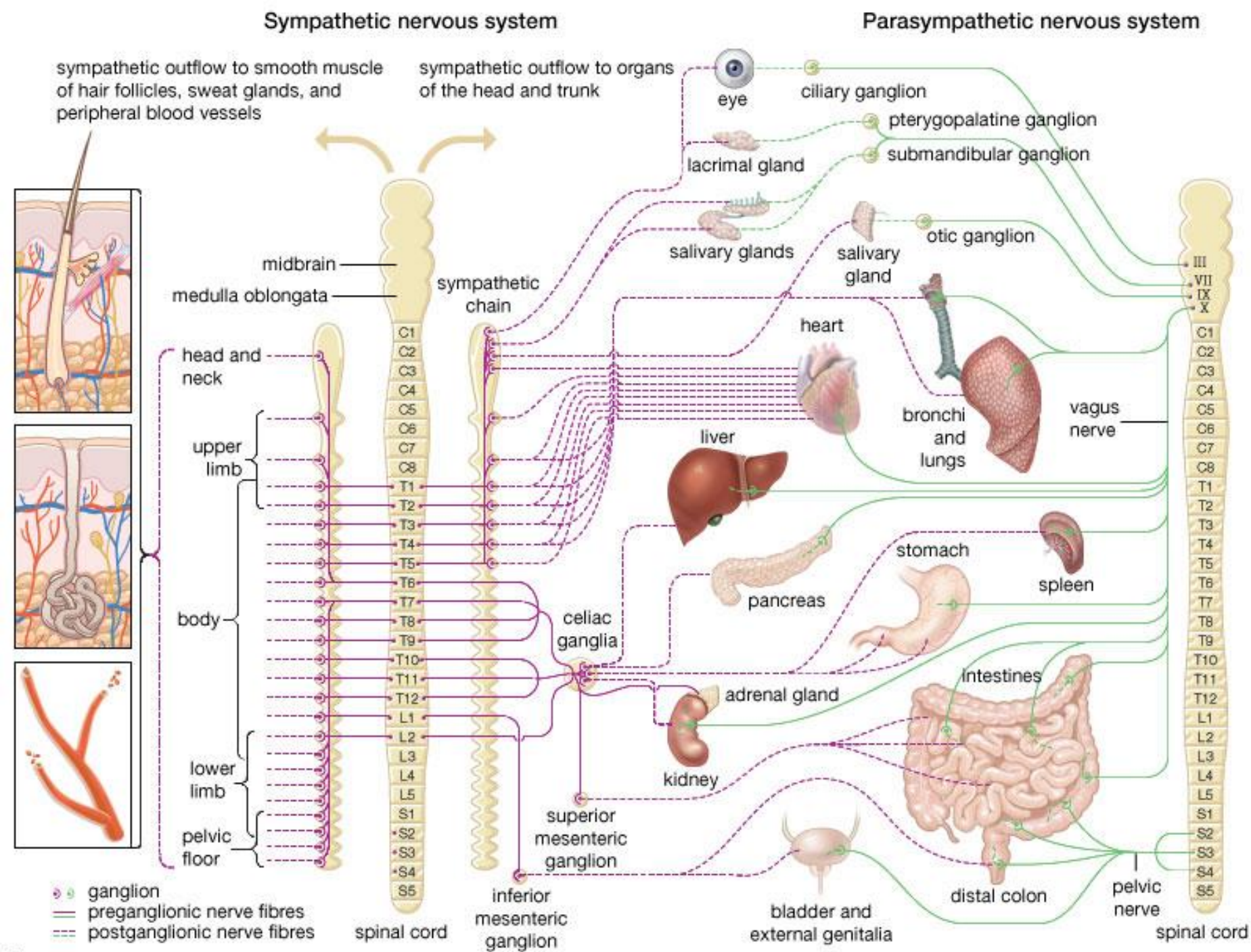
Farmakologie CNS a
periferního nervového
systému. Farmakologie
endokrinního systému.

Co zahrnuje farmakologie CNS a periferního NS

- Látky ovlivňující vegetativní NS
- Lokální anestetika
- Myorelaxancia (centrální, periferní)
- Celková anestetika
- Psychofarmaka
- Analgetika

Látky ovlivňující vegetativní NS

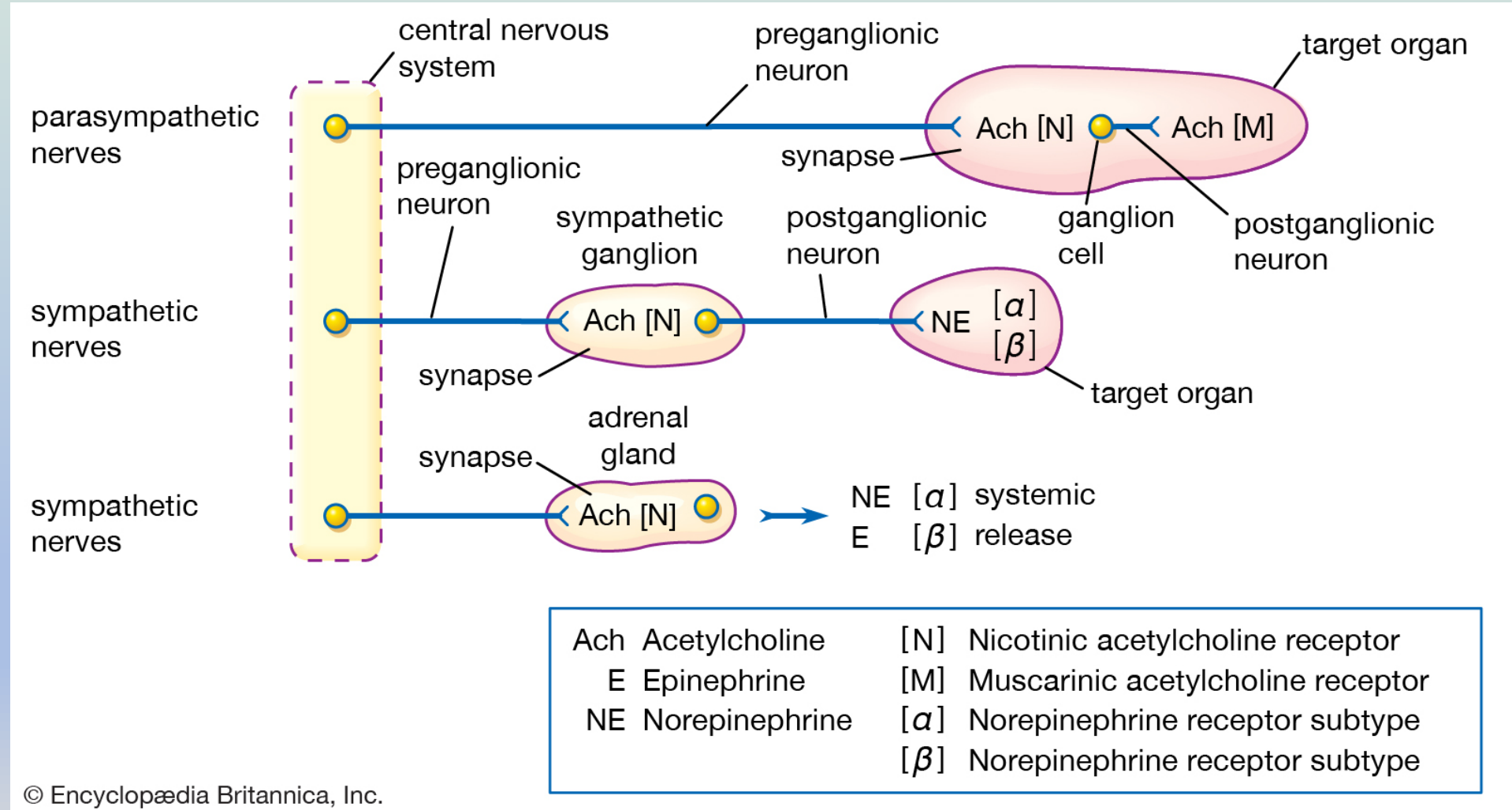
sympatikus
X
parasympatikus



Ach je hlavním mediátorem preganglionální úrovně a parasymptatiku, NA postgangliovým sympatiku

Výjimky:

- potní žlázy
- dřeň nadledvin



Funkce
sympatického NS
jsou
zprostředkovány
adrenergními
receptory funkce
parasympatického
NS cholinergními
receptory

MUNI
MED

Receptor Name	Typical Locations	Result of Ligand Binding
Cholinoceptors		
Muscarinic M ₁	CNS neurons, sympathetic postganglionic neurons, some presynaptic sites	Formation of IP ₃ and DAG, increased intracellular calcium
Muscarinic M ₂	Myocardium, smooth muscle, some presynaptic sites; CNS neurons	Opening of potassium channels, inhibition of adenylyl cyclase
Muscarinic M ₃	Exocrine glands, vessels (smooth muscle and endothelium); CNS neurons	Like M ₁ receptor-ligand binding
Muscarinic M ₄	CNS neurons; possibly vagal nerve endings	Like M ₂ receptor-ligand binding
Muscarinic M ₅	Vascular endothelium, especially cerebral vessels; CNS neurons	Like M ₁ receptor-ligand binding
Nicotinic N _N	Postganglionic neurons, some presynaptic cholinergic terminals; receptors typically contain two α3 and one β4 type subunits in addition to γ and δ subunits	Opening of Na ⁺ , K ⁺ channels, depolarization
Nicotinic N _M	Skeletal muscle neuromuscular end plates; receptors typically contain two α1 and β1 type subunits in addition to γ and δ subunits	Opening of Na ⁺ , K ⁺ channels, depolarization
Adrenoceptors		
Alpha ₁	Postsynaptic effector cells, especially smooth muscle	Formation of IP ₃ and DAG, increased intracellular calcium
Alpha ₂	Presynaptic adrenergic nerve terminals, platelets, lipocytes, smooth muscle	Inhibition of adenylyl cyclase, decreased cAMP
Beta ₁	Postsynaptic effector cells, especially heart, lipocytes, brain; presynaptic adrenergic and cholinergic nerve terminals, juxtaglomerular apparatus of renal tubules, ciliary body epithelium	Stimulation of adenylyl cyclase, increased cAMP
Beta ₂	Postsynaptic effector cells, especially smooth muscle and cardiac muscle	Stimulation of adenylyl cyclase and increased cAMP. Activates cardiac G _i under some conditions.
Beta ₃	Postsynaptic effector cells, especially lipocytes; heart	Stimulation of adenylyl cyclase and increased cAMP ¹
Dopamine receptors		
D ₁ (DA ₁), D ₅	Brain; effector tissues, especially smooth muscle of the renal vascular bed	Stimulation of adenylyl cyclase and increased cAMP
D ₂ (DA ₂)	Brain; effector tissues, especially smooth muscle; presynaptic nerve terminals	Inhibition of adenylyl cyclase; increased potassium conductance
D ₃	Brain	Inhibition of adenylyl cyclase
D ₄	Brain, cardiovascular system	Inhibition of adenylyl cyclase

¹Cardiac β₃-receptor function is poorly understood, but activation does *not* appear to result in stimulation of rate or force.

Vliv sympatiku a parasymptatiku na vybrané orgány

Organ	Effect of			
	Sympathetic Activity		Parasympathetic Activity	
	Action ¹	Receptor ²	Action	Receptor ²
Eye				
Iris radial muscle	Contracts	α_1
Iris circular muscle	Contracts	M ₃
Ciliary muscle	[Relaxes]	β	Contracts	M ₃
Heart				
Sinoatrial node	Accelerates	β_1, β_2	Decelerates	M ₂
Ectopic pacemakers	Accelerates	β_1, β_2
Contractility	Increases	β_1, β_2	Decreases (atria)	M ₂
Blood vessels				
Skin, splanchnic vessels	Contracts	α
Skeletal muscle vessels	Relaxes	β_2
	[Contracts]	α
	Relaxes ³	M ₃
Endothelium of vessels in heart, brain, viscera	Synthesizes and releases EDRF ⁴	M ₃ , M ₅ ⁵
Bronchiolar smooth muscle	Relaxes	β_2	Contracts	M ₃
Gastrointestinal tract				
Smooth muscle				
Walls	Relaxes	α_2, β_2	Contracts	M ₃
Sphincters	Contracts	α_1	Relaxes	M ₃
Secretion	Increases	M ₃
Genitourinary smooth muscle				
Bladder wall	Relaxes	β_2	Contracts	M ₃
Sphincter	Contracts	α_1	Relaxes	M ₃
Uterus, pregnant	Relaxes	β_2
	Contracts	α	Contracts	M ₃
Penis, seminal vesicles	Ejaculation	α	Erection	M
Skin				
Pilomotor smooth muscle	Contracts	α
Sweat glands				
Eccrine	Increases	M
Apocrine (stress)	Increases	α
Metabolic functions				
Liver	Gluconeogenesis	β_2, α
Liver	Glycogenolysis	β_2, α
Fat cells	Lipolysis	β_2
Kidney	Renin release	β_1

¹Less important actions are shown in brackets.

²Specific receptor type: α , alpha; β , beta; M, muscarinic.

³Vascular smooth muscle in skeletal muscle has sympathetic cholinergic dilator fibers.

⁴The endothelium of most blood vessels releases EDRF (endothelium-derived relaxing factor), which causes marked vasodilation, in response to muscarinic stimuli. Parasympathetic fibers innervate muscarinic receptors in vessels in the viscera and brain, and sympathetic cholinergic fibers innervate skeletal muscle blood vessels. The muscarinic receptors in the other vessels of the peripheral circulation are not innervated and respond only to circulating muscarinic agonists.

⁵Cerebral blood vessels dilate in response to M₅ receptor activation.

⁶Probably through presynaptic inhibition of parasympathetic activity.

Vliv sympatiku na vybrané orgány

Alpha Receptors		Beta Receptors	
1. Vasoconstriction of <ol style="list-style-type: none"> Coronary arteries Veins 2. ↓motility of GIT smooth muscle cells			
α1 (postsynaptic)	α2 (presynaptic)	β1 (postsynaptic)	β2 (postsynaptic)
Gq protein coupled Activates Phospholipase C PIP2 → IP3 + DAG	Gi protein coupled Inhibits Adenyl Cyclase ATP → X → cAMP	Gs protein coupled Activates Adenyl Cyclase ATP → cAMP	
1. Vasoconstriction of blood vessels of <ol style="list-style-type: none"> Skin GIT Kidney Brain 2. Contraction of smooth muscles of <ol style="list-style-type: none"> Ureter Vas deferens Urethral sphincter Uterus Ciliary body (mydriasis) 3. Glucose metabolism <ol style="list-style-type: none"> Gluconeogenesis Glucolysis 	1. Glucose metabolism <ol style="list-style-type: none"> Inhibits insulin release Stimulates glucagon release 2. Contraction of anal sphincter 3. Inhibits release of Norepinephrine	1. The heart <ol style="list-style-type: none"> ↑heart rate (+ chronotropic) ↑impulse conduction (+dromotropic) ↑contraction (+ inotropic) ↑ejection fraction 2. ↑renin release by Juxtaglomerular cells 3. ↑hunger <ol style="list-style-type: none"> ↑ghrelin release by stomach 	1. Smooth muscle relaxation of <ol style="list-style-type: none"> Bronchus Bronchioles Detrusor muscle Uterine muscle 2. Contraction of urethral sphincter 3. ↑renin release by Juxtaglomerular cells 4. Glucose metabolism <ol style="list-style-type: none"> Inhibits insulin release Stimulate <ol style="list-style-type: none"> Gluconeogenesis Glucolysis 5. Lipolysis 6. Thickened salivary secretion

Sympatomimetika

- Přímá neselektivní (adrenalin, dopamin, noradrenalin)
- Selektivní α_1 (fenylefrin, midodrin, nafazolin, oxymetazolin, tetrazylin, tramazolin, xylometazolin)
- Selektivní α_2 (brimonidin, dexmedetomidin, klonidin, methyldopa, moxonidin, rilmenidin, tizanidin)
- Selektivní β_1 (dobutamin, prenalterol)
- Selektivní β_2 (fenoterol, formoterol, indakaterol, klenbuterol, olodaterol, salbutamol, salmeterol, terbutalin, vilanterol)
- Nepřímá (efedrin, pseudoefedrin, amfetamin, metamfetamin, tyramin)

Účinky sympatomimetik

- Stimulační na některé hladké svaly
 - α_1
 - Vazokonstrikce (cévy kožní, slizniční, splachnické)
- Inhibiční na některé hladké svaly
 - zejména β_2
 - vazodilatace – bronchy, GIT, cévy kosterního svalstva, děloha
 - U jiných minimální účinek (jiné mechanismy)
- Stimulační vliv na srdce
 - zejména β_1 , částečně i β_1 a α_1
 - chromotropní, dromotropní, inotropní, batmotropní účinek (zvýšená zátěž myokardu)
- Účinky metabolické
 - zejména β_2 , částečně i α_1 – glykogenolýza
 - β_3 – lipolýza
 - Zvýšení glykémie

Účinky sympatomimetik

- Endokrinní účinky
 - β_2 a α_2
 - Stimulace sekrece inzulínu
 - Stimulace sekrece reninu (β_2)
- CNS účinky
 - Psychostimulancia, analeptické a anorektické účinky
- Presynaptická modulace uvolňování mediátorů
 - zejména α_2 a β

Sympatomimetika a kardiovaskulár

- Vliv dávky – afinita k receptorům
- NOR
 - α_1 – vazokonstrikce (zvýšení systolického, diastolického i středního TK), snížení SF (vliv baroreflexu)
- ADR
 - V malých dávkách mírná vazodilatace (β_2), ve větších vazokonstrikce (α_1)
 - Pokles – vzestup TK
- ISOPRENALIN
 - Agonista β_1 i β_2
 - Vazodilatace a tachykardie
 - Vzestup systolického TK, pokles diastolického TK
- DOP
 - D1 – vazodilatace – ledviny, koronární arterie, mesenterické a.
 - β_1 – střední dávky
 - α_1 – vyšší dávky
 - Vzestup systolického TK bez vlivu na diastolický TK

Table 32.5: Comparative Effects of Adrenaline and Noradrenaline

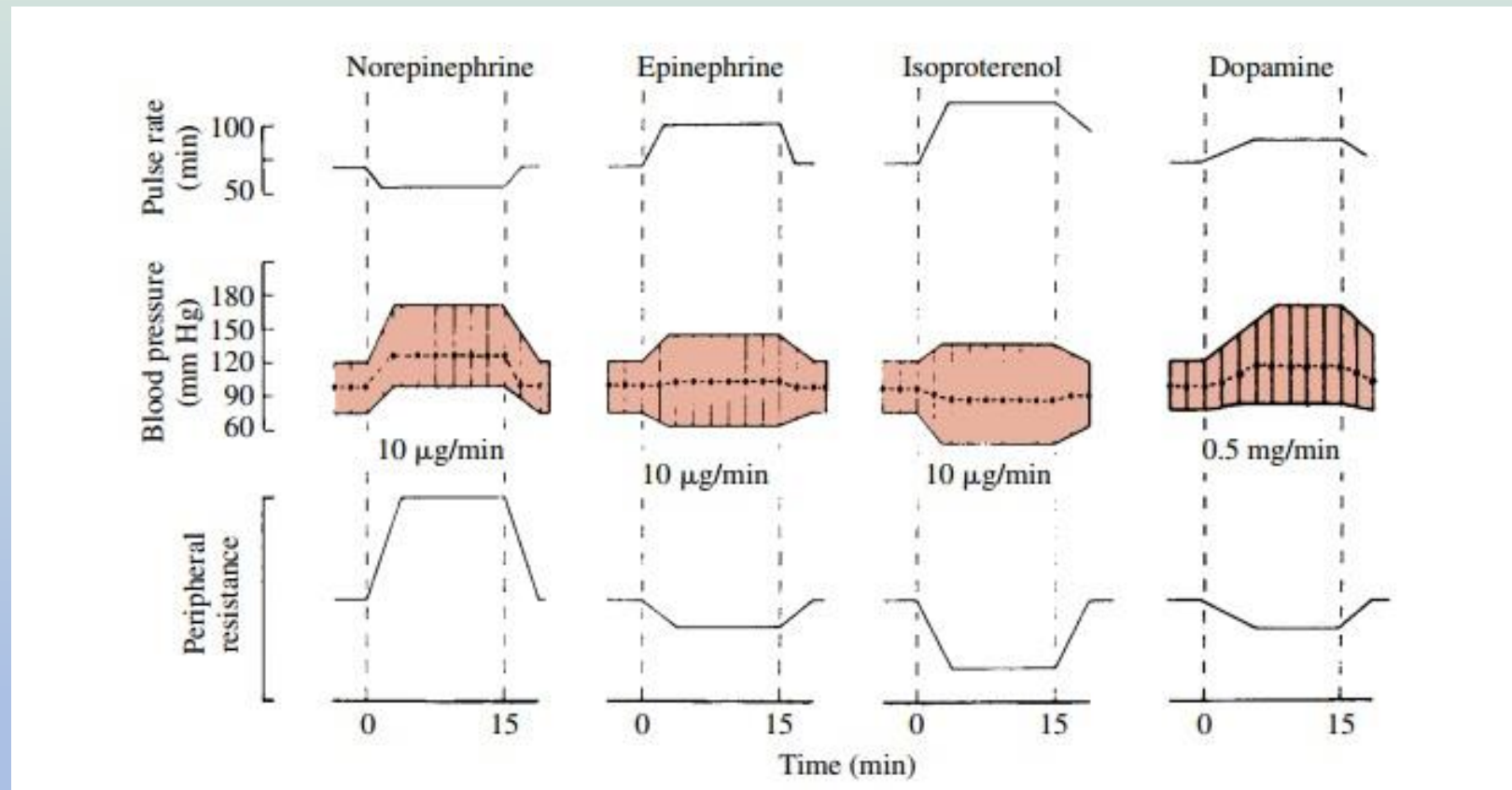
Effect	Adrenaline	Noradrenaline
Cardiac		
Heart rate	+	-
Stroke volume	++	++
Cardiac output	+++	0, -
Arrhythmias	++++	++++
Coronary blood flow	++	++
Blood pressure		
Mean arterial	+	++
Mean pulmonary	++	++
Peripheral circulation		
Total peripheral resistance		
Cerebral blood flow	-	++
Muscle blood flow	+	0, -
Cutaneous blood flow	+++	0, -
Renal blood flow	--	--
Splanchnic blood flow	-	-
	+++	0,+

Classification of Adrenergic Hormone Receptors

Receptor	Agonists	Second Messenger	G protein
α_1 (α_1)	NE > E	IP ₃ /Ca ²⁺ ; DAG	G _q
α_2 (α_2)	E > NE	↓ cyclic AMP	G _i
β_1 (β_1)	E = NE	↑ cyclic AMP	G _s
β_2 (β_2)	E >> NE	↑ cyclic AMP	G _s

E = epinephrine; NE = norepinephrine

Sympatomimetika



Adrenalin – noradrenalin – dopamin - dobutamin

- Adrenalin

- Rozšířená neodkladná resuscitace, anafylaktický šok, refrakterní astmatický záchvat, otoky horních cest dýchacích (inhalačně)
- NÚ – nežádoucí oběhové reakce (tachykardie, tachyarytmie až fibrilace komor, hypertenze, riziko CMP). Úzkost, neklid, třes...Zhoršení rigidity a třesu u pacientů s Parkinsonovou chorobou
- NE intranazálně
- Inaktivace alkalickými roztoky
- Účinek potencován sympatomimetiky, tricyklickými antidepresivy, antihistaminiky první generace
- Antagonizace sympatolytiky, fenothiaziny a námelovými alkaloidy
- Studie potvrdily, že zvyšuje šance na přednemocniční obnovení spontánního oběhu

Adrenalin – noradrenalin – dopamin - dobutamin

- Noradrenalin
 - Zejména jako alfa-sympatomimetikum
 - Zvýšení totálního periferního odporu, systolického, diastolického i středního TK
 - Srdeční výdej beze změny nebo snížený (vagus – reflexní bradykardie)
 - Snížení průtoku krve splachnikem, ledvinami a kosterními svaly, zvýšení průtoku koronárním řečištěm
 - I: život ohrožující hypotenze při septickém a distribučním šoku, kontinuální infuze
 - NÚ: hypertenze, bolesti hlavy
 - NE při hypovolémii, pokud je řešitelná doplněním cirkulujících tekutin
 - U kardiogenního šoku kombinace s dobutaminem – synergický účinek

Adrenalin – noradrenalin – dopamin - dobutamin

- Dobutamin
 - Zejména beta1-sympatomimetikum
 - Dominantní působení na myokard s hlavně inotropním, ale i chronotropním účinkem
 - Posílení automacie SA uzlu a zrychlení vedení AV uzlem a komorami
 - P: podpora selhávajícího myokardu
 - NÚ: tachykardie a hypertenze
 - KI: Inhibitory MAO, hypovolemický šok, obstrukční šok
 - I: alfa1-sympatomimetika (aditivní tachykardie s periferní vazodilatací), nitráty (vzestup minutového objemu a plnicího tlaku LK)
 - Dobutamin + dopamin = výrazný vzestup TK
 - Ředí se fyziologickým roztokem nebo 5% Glu, před podáním úprava volémie

Rozšířená resuscitace

- Adrenalin
 - Srdeční zástava – tonizace myokardu při KPR
- Amiodaron
 - KPR komorové fibrilace rezistentní na kardioverzi (po 3. neúspěšném výboji)
- Lidokain
 - Druhá volba, pokud není k dispozici amiodaron
 - Prevence a léčba ventrikulárních extrasystol a tachykardií spojených s akutní fází IM nebo ICHS
- Trimekain
 - Komorová fibrilace
- Atropin
 - Sinusová atriální nebo nodální bradykardie, pokud působí hemodynamickou nestabilitu

Indikace sympatomimetik

- α_1 – dekonescence sliznic (přísada k lokálním anestetikům), hypotenční stavy, navození mydriázy
- α_2 – hypertenze
- β_1 – kardiogenní šok, srdeční zástava, akutní srdeční selhání s nízkým srdečním výdejem
- β_2 – bronchiální astma, CHOPN, předčasný porod, anafylaktický šok
- POZOR NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY (tachykardie, palpitace, extrasystoly, arytmie, ischemie myokardu až nekroza myokardu, úzkost, neklid, strach, nespavost, nervozita, snížení účinku po opakovaném podání, rebound hyperémie, třes kosterního svalstva)

Sympatolytika

- α 1 (alfuzosin, doxazosin, fenoxymetamin, fentolamin, silodosin, tamsulosin, terazosin, urapidil)
- α 2 (yohimbin)
- Neselektivní α (námelové alkaloidy)
- Selektivní β 1 (viz betablokátory)
- Smíšená α/β (karvedilol, labetalol)
- β 1 (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, karteolol, levobunolol, metoprolol, nebivolol, propranolol, sotalol, timolol)
- β 2
- Nepřímá (reserpin, guanetidín)

α Sympatolytika - indikace

- Hypertenze (α 1 selektivní s dlouhým působením) – prazosin, doxazosin, terazosin
- Feochromocytom
- BHP – zejména α 1A a α 1D - tamsulosin, alfuzosin
- Poruchy periferního prokrvení - α 1, námelové alkaloidy
- Premedikace před operací

Neselektivní α_1 sympatolytika

- Námelové alkaloidy
- Vazodilatace (CNS, periferie – zlepšení prokrvení a utilizace kyslíku, poruchy prokrvení CNS – vertigo, tinitus, poruchy sluchu)
- Hypotenzní účinky, i léčba hypertenzních krizí
- Uterotonické účinky
- Antimigrenózní účinky
- Využití i v oftalmologii (poruchy sítnice a n. opticus) a léčbě plicní hypertenze
- NÚ!!!

Selektivní α_1 sympatolytika

- Vazodilatace arteriál a vén bez nežádoucích účinků na lipidémii a glykémii (naopak zlepšení těchto parametrů) – prazosin, doxazosin, terazosin, urapidil
- Relaxace hladkého svalstva močových cest – usnadnění odtoku moči – alfuzosin, tamsulosin
- Hlavní použití – léčba hypertenze a symptomatická léčba BHP
- Efekt první dávky (hypotenze, synkopa), bolesti hlavy, zduření nosní sliznice...

Selektivní α_2 sympatolytika

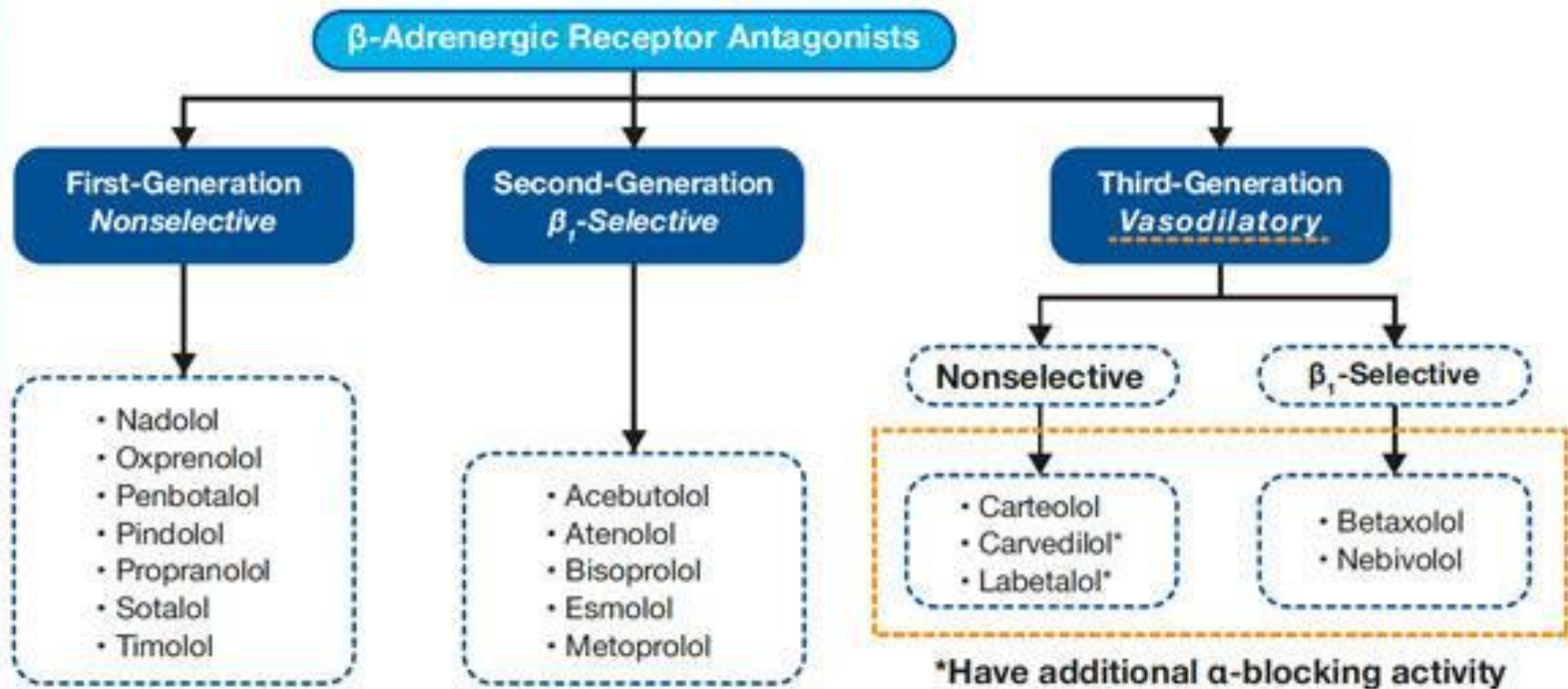
- Yohimbin
 - Selektivní blokáda α_2 – zvýšený výdej NOR
 - Vliv na MAO (inhibice)
 - Modulace serotonergního systému
 - Zvyšuje TK a SF
 - Dříve – léčba erektilní dysfunkce

Selektivní β sympatolytika - betablokátory

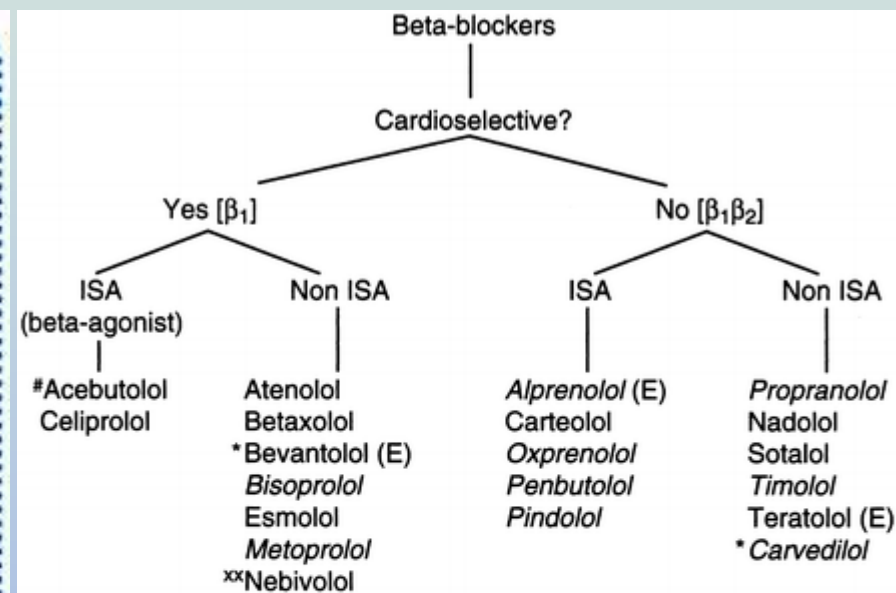
- Kritéria pro klasifikaci:
 - Kardioselektivita (β_1) – výhodná, β_2 = nežádoucí účinky
 - Neselektivní (β_1 i β_2)
 - ISA (vnitřní sympatomimetická aktivita)
 - Bez ISA – afinita receptoru, který obsazuje, ale neaktivuje
 - S ISA – afinita k receptoru spolu s vnitřní aktivitou = léčivo je parciální agonista, lepší tolerance, ale nevhodné indikace – prevence reinfarktu nebo srdečního selhání
 - MSA (membrány stabilizující účinek)
 - Další účinky na jiné adrenergní receptory

Selektivní β sympatolytika - betablokátory

Figure 1. Classification of beta-blockers into three generations



Adapted from Manrique C, et al. *J Clin Hypertens*. 2009;11(7):369-375



All available in the United States except if labeled (E)

ISA = Intrinsic sympathomimetic activity

E = Europe

* added weak alpha-blocker

Italic = lipid soluble

weak β_1 selectivity, weak ISA

xx = vasodilatory beta blocker

a unique highly lipophilic beta blocker:
stimulates β_3 -adrenergic receptor-mediated
production of nitric oxide

Účinky selektivních β sympatolytik

- Účinky na srdce – negativně:
 - Chronotropní – blokáda β_1 SA uzlu, snížení srdeční frekvence
 - Dromotropní - blokáda β_1 AV uzlu, prodloužení refrakterní fáze
 - Inotropní – kardiomyocyty pracovního myokardu, snížení kontraktility
 - Bathmotropní - kardiomyocyty pracovního myokardu, snížená excitabilita snížením membránového potenciálu do více negativních hodnot
 - Snížení metabolických nároků a spotřeby kyslíku
 - Prodloužení diastoly a zlepšení perfúze srdce
 - Snížení rizika vzniku arytmií a náhlé smrti
 - Snížení remodelačního vlivu katecholaminů
- Hypotenzní účinek – snížení MSV, sekrece reninu, tonu sympatiku, změna citlivosti baroreceptorů, snížení uvolňování NOR
- Indikace: hypertenze, ICHS, chronické srdeční selhání, arytmie, dále glaukom, prevence migrény, léčba úzkosti (adjuvantní)
- !!!Kontraindikace u akutního srdečního selhání nebo dekompenzace chronického srdečního selhání, dále bradykardií, CHOPN a ICHDK, pozor u diabetiků
- NÚ: bronchokonstrikce, metabolické NÚ (zvýšené riziko hypoglykémie u diabetiků), metabolismus lipidů, bradykardie a AV blokády, poruchy periferního prokrvení, únava a snížená tolerance na zvýšenou zátěž, děsivé sny až deprese, rebound fenomén

Nepřímá sympatolytika

- Neinteragují s adrenergními receptory
- Ovlivňují syntézu, skladování a uvolňování katecholaminů
- Reserpin
- Guanetidin

Látky ovlivňující parasymptikus - parasymptomimetika

- Přímá parasymptomimetika – acetylcholin, muskarin, nikotin, karbachol, suxametonium, vareniklinin – interakce s příslušnými receptory
- Nepřímá parasymptomimetika – zvýšení obsahu acetylcholinu, zejména inhibicí AChE a BuChE
- Nepřímá parasymptomimetika reverzibilní – ambenonium, distigmin, donepezil, edrofonium, fyzostigmin, galantamin, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin
- Nepřímá parasymptomimetika ireverzibilní – organofosfáty

Přímá parasymptomimetika

- Acetylcholin – pokles TK, bradykardie, uvolnění NO s vazodilatací, srdeční zástava – nepoužívá se
- Muskarin – dobře se vstřebává z GIT – mióza, zvýšená perspirace, salivace, lakrimace
- Nikotin – agonista N receptorů – stimulace CNS (limbický systém, ganglia vegetativního NS) s uvolněním neurotransmiterů – euforie, zlepšení nálady, zlepšení koncentrace, zvýšená SF a TK, vazokostrikce, zrychlení pasáže GIT
- Karbachol – oční lékařství
- Pilocarpin – snížení nitroočního tlaku (oft.)
- Vareniklinin – parciální agonista N, symptomy z vysazení nikotinu
- Suxametonium – depolarizační blokána (NS ploténka) – periferní myorelaxans
- Metacholin, betanechol – zvýšení GIT motility, překonání retence moči

Indikace přímých parasymptomimetik

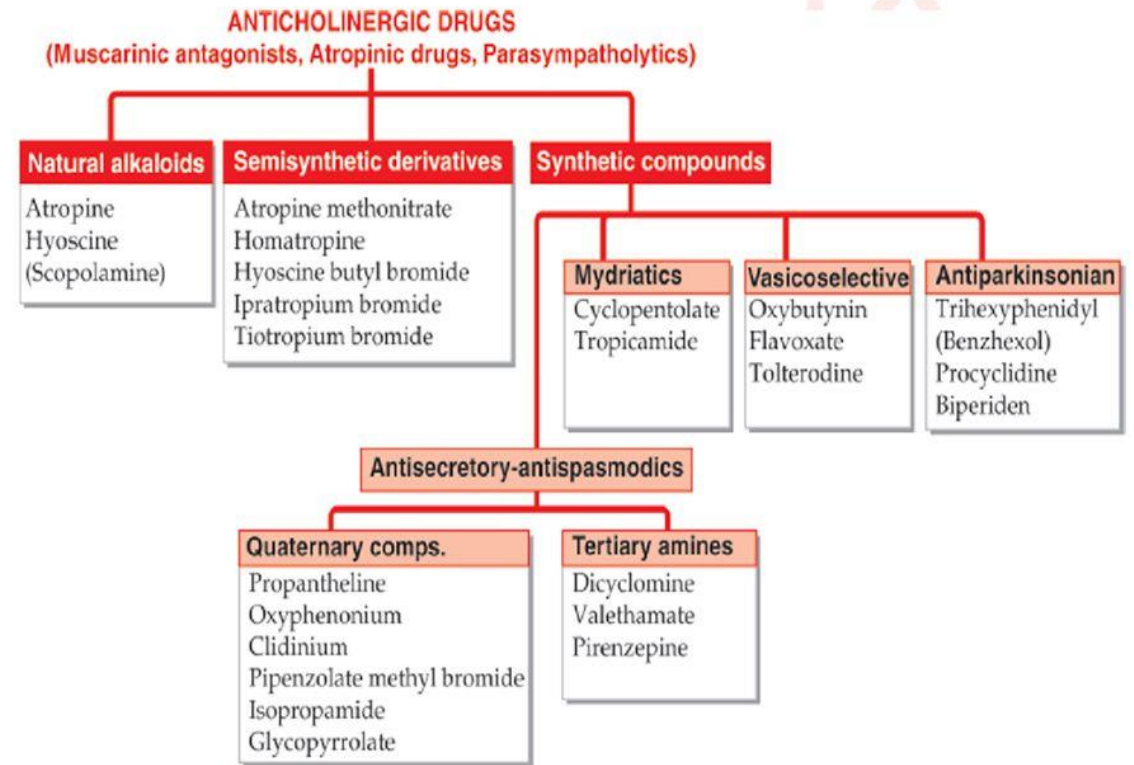
- Úzká
- Neurogenní a postoperační ileus
- Retence moči
- Oftalmologie – léčba glaukomu

Nepřímá parasymptomimetika

- Dle lipofility/hydrofility
 - Terciální aminy lipofilní – CNS, dobrá absorpce z GIT
 - Kvartérní amoniové soli hydrofilní
- Indikace
 - Postoperační a neurogenní ileus, retence moči (neostigmin)
 - Centrální i periferní parézy
 - Léčba glaukomu (fyzostigmin)
 - Myastenia gravis (neostigmin, pyridostigmin, edrophonium)
 - Překonání neuromuskulární blokády
 - Léčba demence Alzheimerova typu (donepezil, rivastigmin, galantamin)

Parasympatolytika

- Kompetitivní inhibice účinku ACH
- Přímá versus nepřímá
- Nejcitlivější slinné, bronchiální a potní žlázy
- Nejmenší citlivost parietální buňky žaludku



Dr. Muthuraman A.

JSS College of Pharm

Účinky parasymptolytik

- CNS (M mechanismus při poruchách vestibulárního aparátu, potlačení třesu při Parkinsonově chorobě, stimulace vagových center v míše - bradykardie)
- Oko – m. sphincter pupillae (M, mydriáza, cykloplegie)
- Srdce – M SA uzlu (tachykardie bez vlivu na TK)
- Plíce – bronchodilatace a snížení sekrece
- GIT – potlačení zejména motility, méně sekrece (žaludeční sekrece zůstává prakticky zachována) , relaxace stěny orgánů GIT, snížení peristaltiky, zpomalené vyprazdňování žaludku, zvýšení tonu sfinkterů, obstipace
- Termoregulace – potlačení pocení (zvýšení teploty při podání vysokých dávek)

Indikace parasymptolytik

- Parkinsonismus
- Kinetózy
- Bradykardie
- Navození mydriázy
- GIT poruchy
- Léčba CHOPN a astmatu
- Prevence stimulace n. vagus (narkóza – laryngospasmus, bronchospasmus...)
- Léčba otrav organofosfáty
- Otrava houbami
- NÚ: suchost kůže a sliznic, tachykardie, mydriáza, cykloplegie, stimulace až excitace CNS, zvýšená tělesná teplota

Přímá parasymptolytika

- **Atropin**, hyoscyamin, skopolamin
- Premedikace před celkovou anestezií
- Bradykardicko-hypotenzní syndrom
- Předávkování betablokátory
- GIT – antiemetický a spasmolytický účinek (butylskopolamin, fenpiverin, otilonium)
- Parkinsonova choroba (biperiden, procyklidin)
- Astma, CHOPN (ipratropium, tiotropium, umeklidinium, aklidinium)
- Syndrom hyperaktivního močového měchýře (darifenacin, fesoterodin, solifenacin, tolterodin)

**M U N I
M E D**

Účinky atropinu

dávka (mg)	účinek
0,5	zpomalení srdeční frekvence, 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, neostré vidění, kůže šarlachově červená, horká, suchá. Ataxie, neklid, excitace CNS(halucinace, delirium), koma

Nepřímá parasymphatolytika

- Látky potlačující syntézu Ach – hemicholinium
- Látky blokuující transport Ach – vesamikol
- Látky zabraňující uvolnění Ach do synaptické štěrbiny – botulotoxin

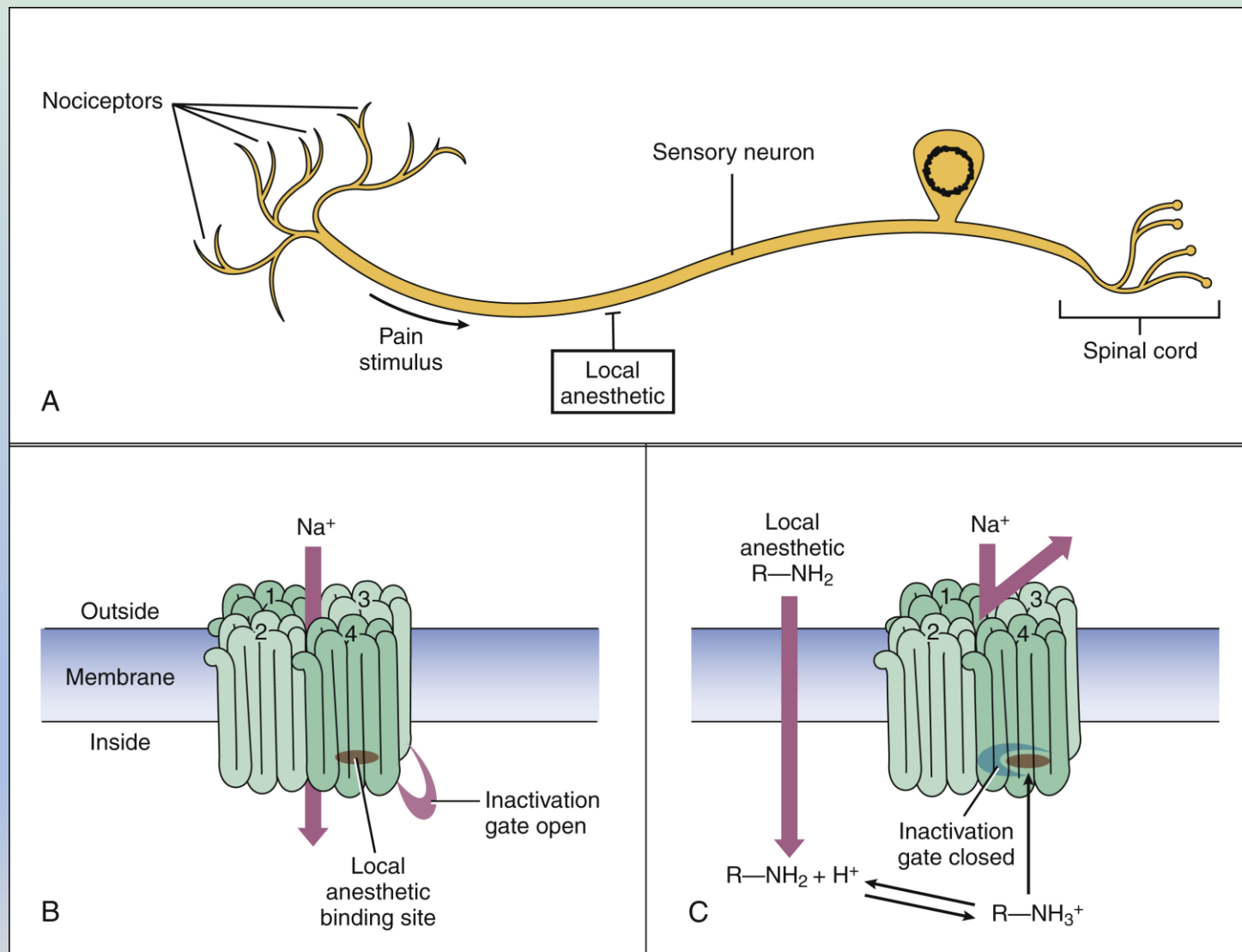
- Indikace
 - Blefarospasmus
 - Hemifaciální spazmy
 - Laryngeální dysfonie
 - Dystonie hlavy a krku
 - Strabismus
 - Křeče
 - Rektální spazmy
 - Hyperhidróza
 - Hypersalivace

Lokální anestetika

- Lokální anestezie
 - Povrchová (topická, slizniční) – aplikace na kůži nebo sliznice
 - Infiltrační – aplikace do oblasti zranění či plánovaného výkonu (svalstvo, podkoží)
 - Svodná – aplikace do blízkosti nervového svazku
 - Regionální (svodná) – nervové kmeny – neuroaxiální blokády
 - Epidurální – aplikace k výstupům nervových kořenů z páteře, další – kaudální, subarachnoidální

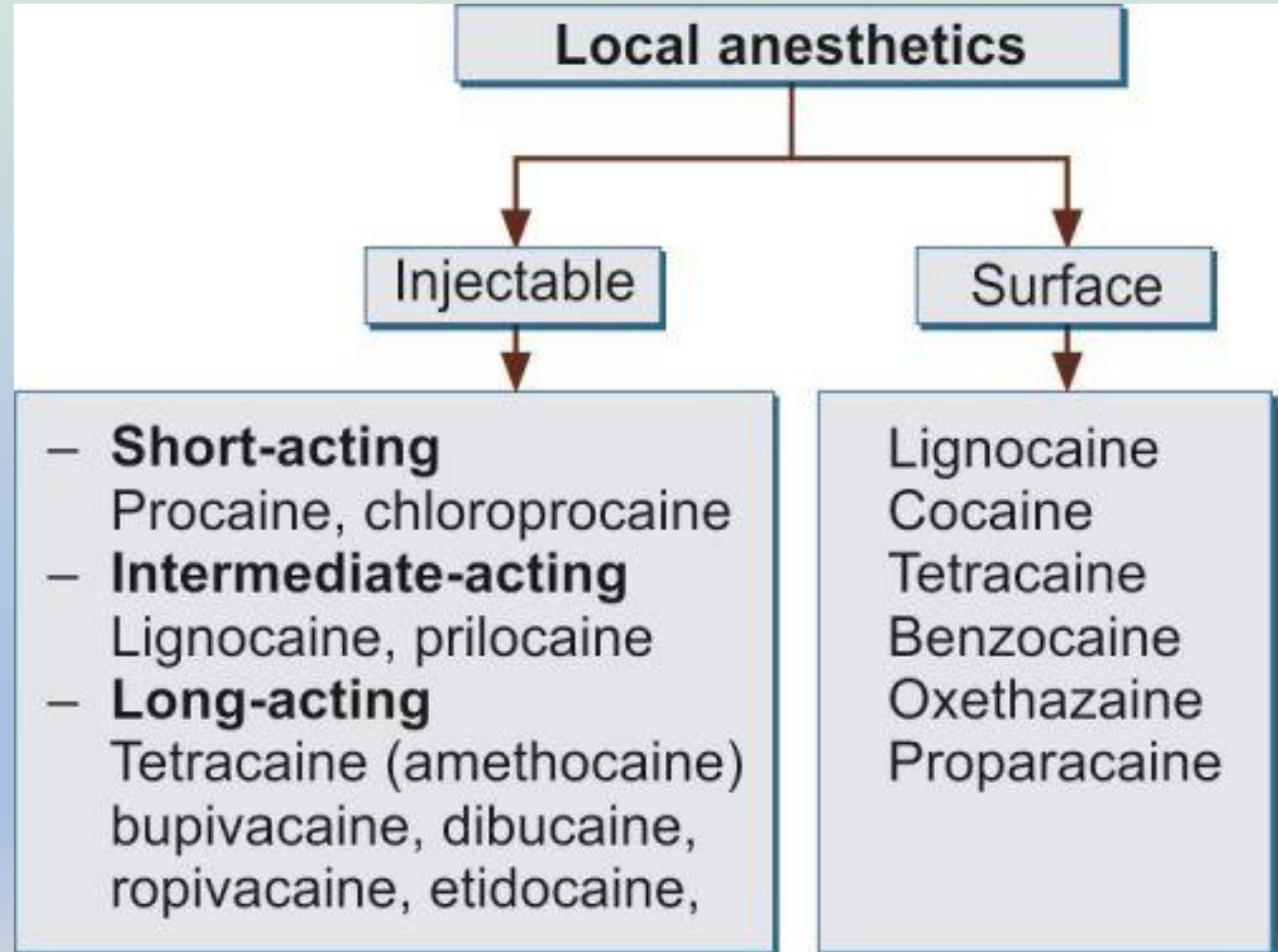
Mechanismus účinku

- C versus A vlákna
- Vstřebávání do systémového oběhu (vazokonstrikční látky – adrenalin)
- Štěpení esterázami (esterové typy již v plazmě)



Lokální anestetika - rozdělení

- **Nástup účinku:**
 - Rychlý (lidokain, mepivakain, artikain)
 - Středně rychlý (ropivakain)
 - Pomalý (prokain, tetrakain, trimekain, bupivakain, levobupivakain)
- **Struktura**
 - Esterická (kokain, prokain, benzokain, tetrakain)
 - Amidová (aktikain, trimekain, lidokain, mepivakain, bupivakain, levobupivakain, prilokain, ropivakain)



Nežádoucí účinky lokálních anestetik

- Nesprávná aplikace
 - masivní pokles TK s bradykardií
 - Toxický efekt na nervovou tkáň
 - Ischemie až nekróza vlivem vazokonstrikce
- Správná aplikace
 - Vzrušení, neklid, logorhea, zmatenost, poruchy vidění, hučení v uších, kovová pachuť v ústech, chvění a třes končetin
 - Ztráta vědomí
 - Tachypnoe,
 - Toxická reakce

Myorelaxancia

- Periferní versus centrální
- Vazba na Ach receptory nikotinového typu (periferní)
- Zesílení GABA-ergní transmise (centrální)

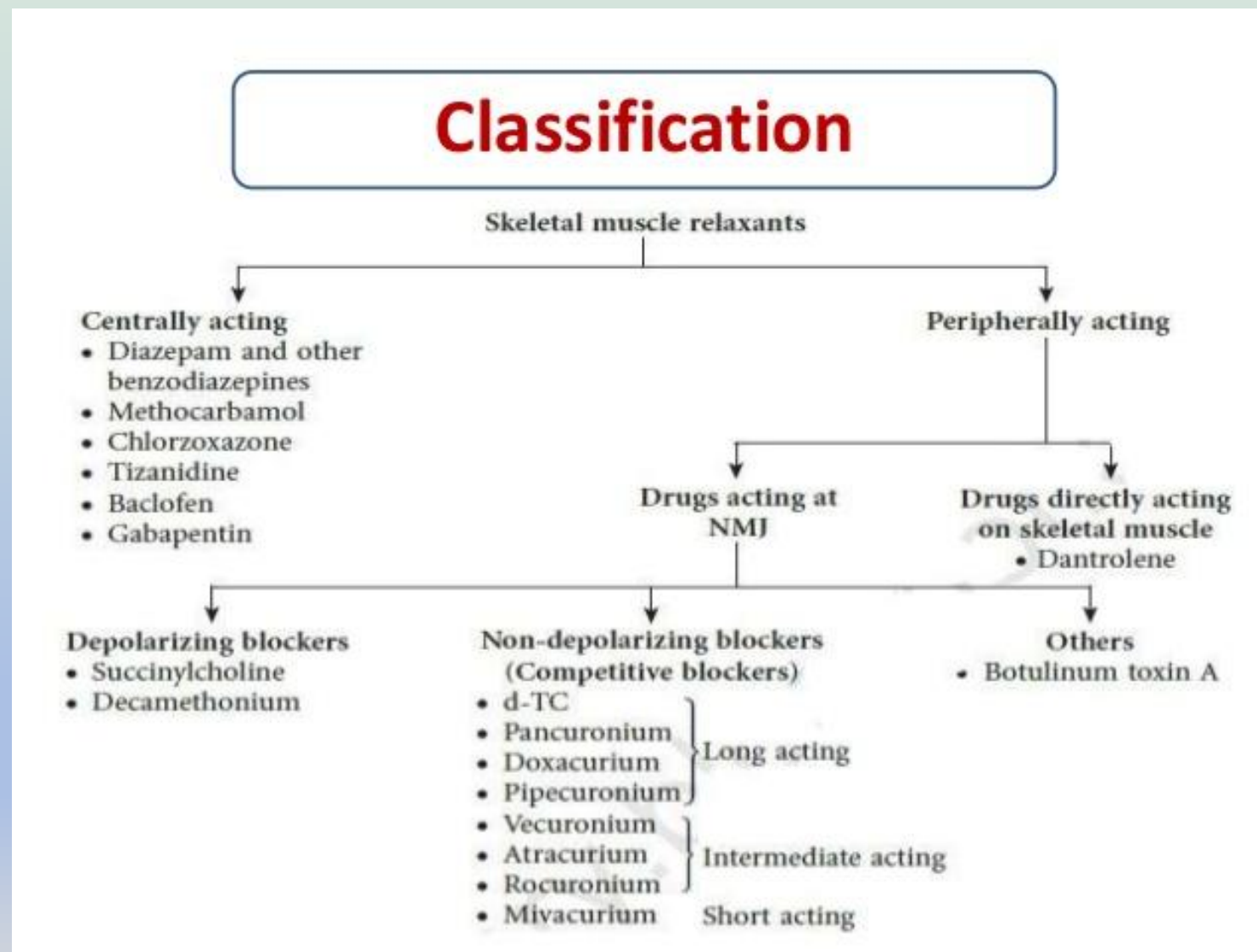
MUNI
MED

Centrally acting muscle relaxants

Comparative features of centrally and peripherally acting muscle relaxants

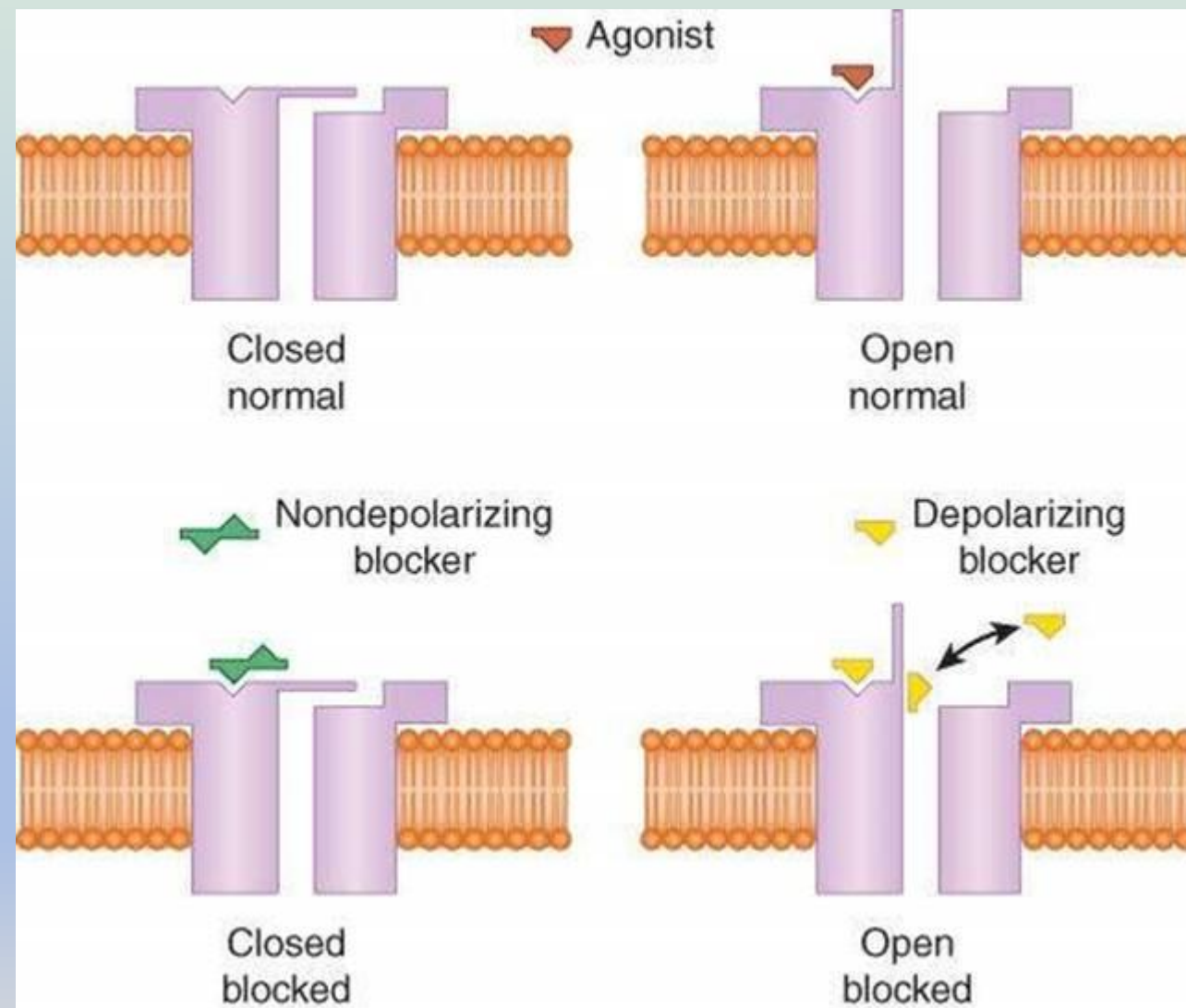
Centrally acting	Peripherally acting
Decrease muscle tone without reducing voluntary power	Cause muscle paralysis, voluntary movements lost
Selectively inhibit polysynaptic reflexes in CNS	Block neuromuscular transmission
Cause some CNS depression	No effect on CNS
Given orally, sometimes parenterally	Practically always given i.v.
Used in chronic spastic conditions, acute muscle spasms, tetanus	Used for short-term purposes (surgical operations)

Myorelaxancia - rozdělení



Periferní myorelaxancia

- Interference s přenosem vzruchu na nervosvalové ploténce
- Postsynaptické cholinergní receptory svalových buněk
- Nedepolarizující – kompetitivní antagonisté Nm receptorů
- Depolarizující – depolarizace s následnou repolarizací a svalovou relaxací
- Botulotoxin



Nedepolarizující periferní myorelaxancia

- Kompetitivní antagonisté N, vazba na α podjednotku receptorů = brání aktivaci iontového kanálu
- Nutnost blokovat alespoň 70% receptorů
- Dynamický proces (soutěžení s Ach)
- Mivakurium, rokuronium, atrakurium, pankuronium
- Dále kurare, některé hadí jedy

Depolarizující periferní myorelaxancia

- Agonisté Nm receptorů s pomalejším štěpením než Ach
- Iniciálně způsobují depolarizaci
- Nejprve malé silně inervované svaly, poté svaly končetin a trupu, nakonec bránice a mezižeberní svaly
- Suxametonium

- Indikace: svalová relaxace při chirurgických výkonech (použití menšího množství celkového anestetika)
- Dlouhodobá řízená ventilace
- Intubace pacientů v kritickém stavu

- Antagonisté: neostigmin, pyridostigmin, edrofonium (zvýšení dostupnosti Ach)
- Sugammadex – vazba s PM

Centrální myorelaxancia

- Bolestivé kontrakce kosterních svalů
- Centrální bolesti se svalovými spasmy
- Spastické syndromy
- MÚ:
 - Zesílení GABA-ergní transmise
 - α_2 stimulace
 - Vliv na napětově řízené sodíkové kanály
 - Inhibice uvolnění vápenatých iontů ze sarkoplazmatického retikula (dantrolen) = disociace excitace a kontrakce u kosterních svalů

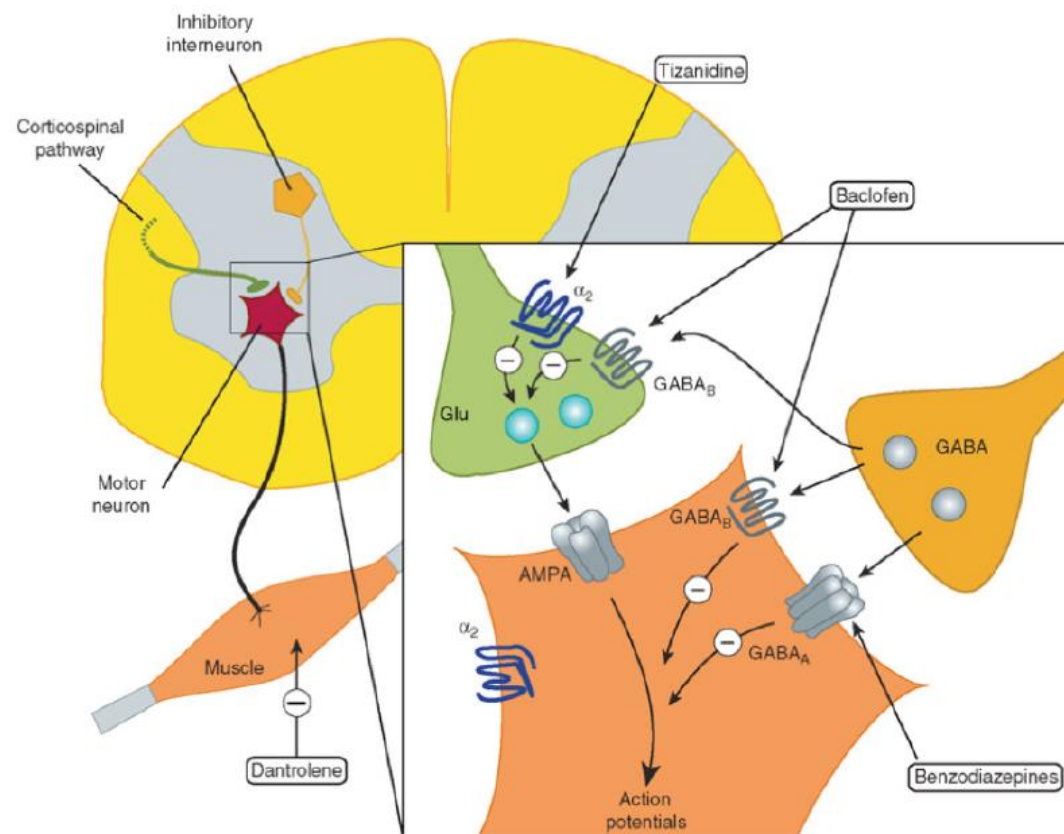


Figure 3. Two binding locations of antispasticity agents. AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; GABA, gamma-aminobutyric acid; Glu, glutamate. Copyright McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

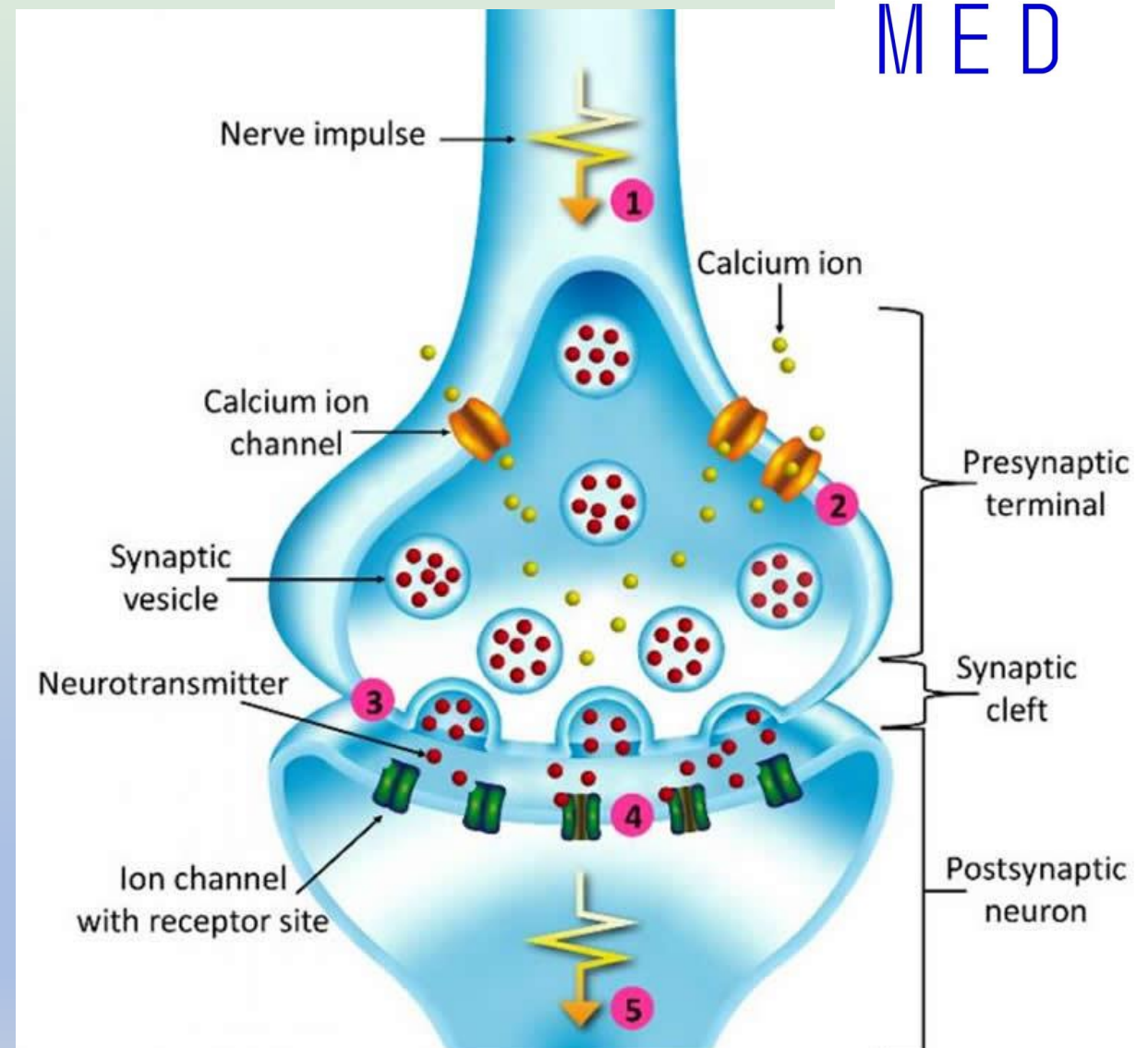
Centrální myorelaxancia

- Současná sedace a anxiolýza
- Útlum, únava, spavost
- KI: myastenia gravis, svalová hypotonie, spánková apnoe

- Benzodiazepiny (diazepam)
- Baklofen
- Tizanidin
- Mefenoxalon, Guaifenezin
- Tolperison
- Orfenadrin, thiokolchikozid

Celková anestetika

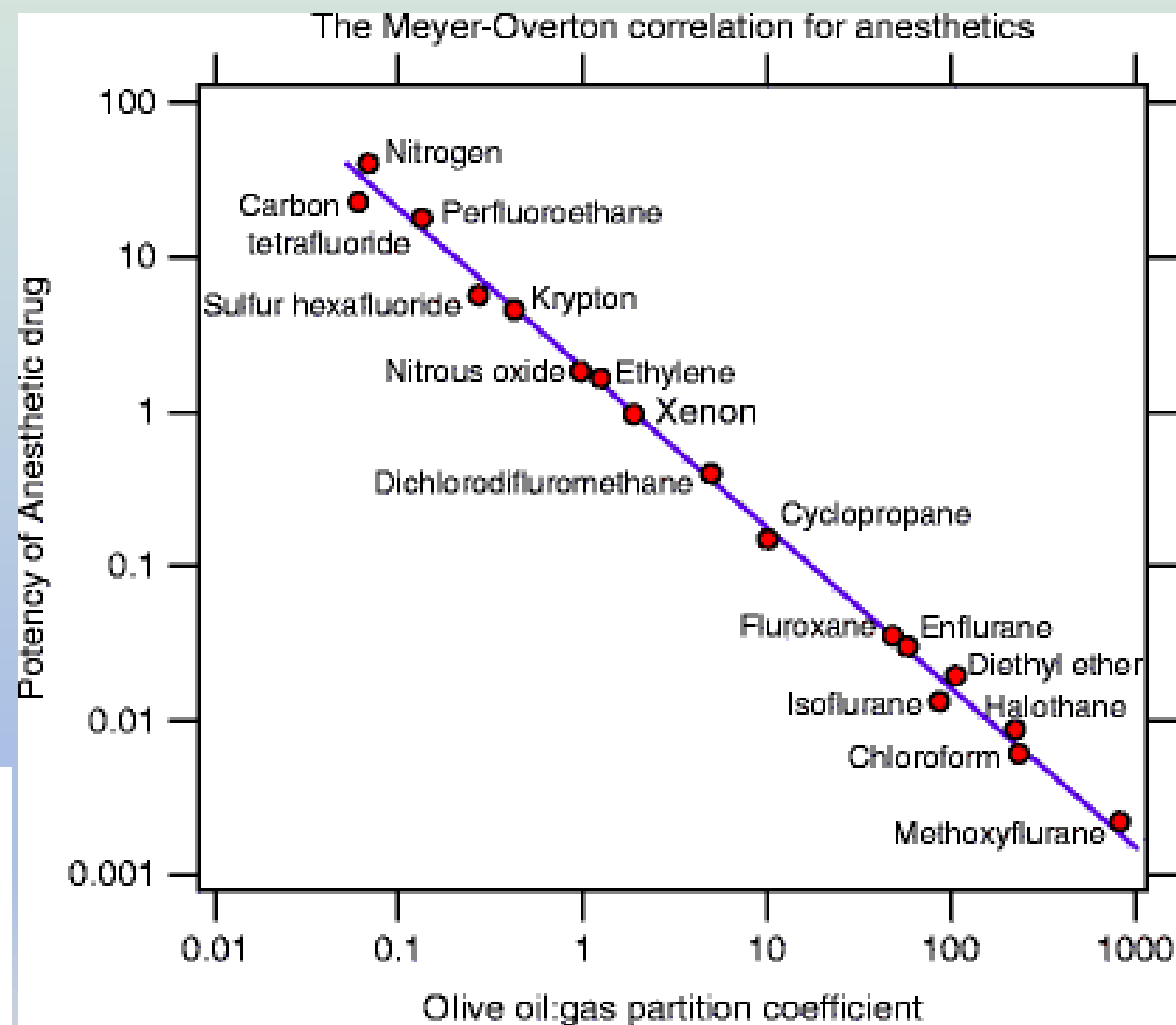
- Reverzibilní útlum CNS s redukcí vnímání a reakcí na nociceptivní podněty
- Bezvědomí, amnézie a analgezie, vyřazení reflexních aktivity a obranných pohybů a vegetativní útlum
- 4 stádia
- Zásada – kombinace
- Mechanismus účinku
 - Biofyzikální teorie – ovlivnění stavu membrán včetně iontových kanálů
 - Biochemická teorie – reakce se specifickými vazebnými místy s ovlivněním iontového transportu (zejména sodíkové, draslíkové a chloridové kanály)
- Pozn. Disociativní anestezie – disociace vztahů mezi thalamokortikálním a limbickým systémem - ketamin



Minimální alveolární koncentrace - MAC

- Koncentrace plynu nebo par v dýchací směsi, která brání u 50 % pacientů motorické reakci na chirurgickou incizi (blízký parametru ED50)
- Meyerův-Overtonův zákon

MUNI
MED



Premedikace celkové anestezie

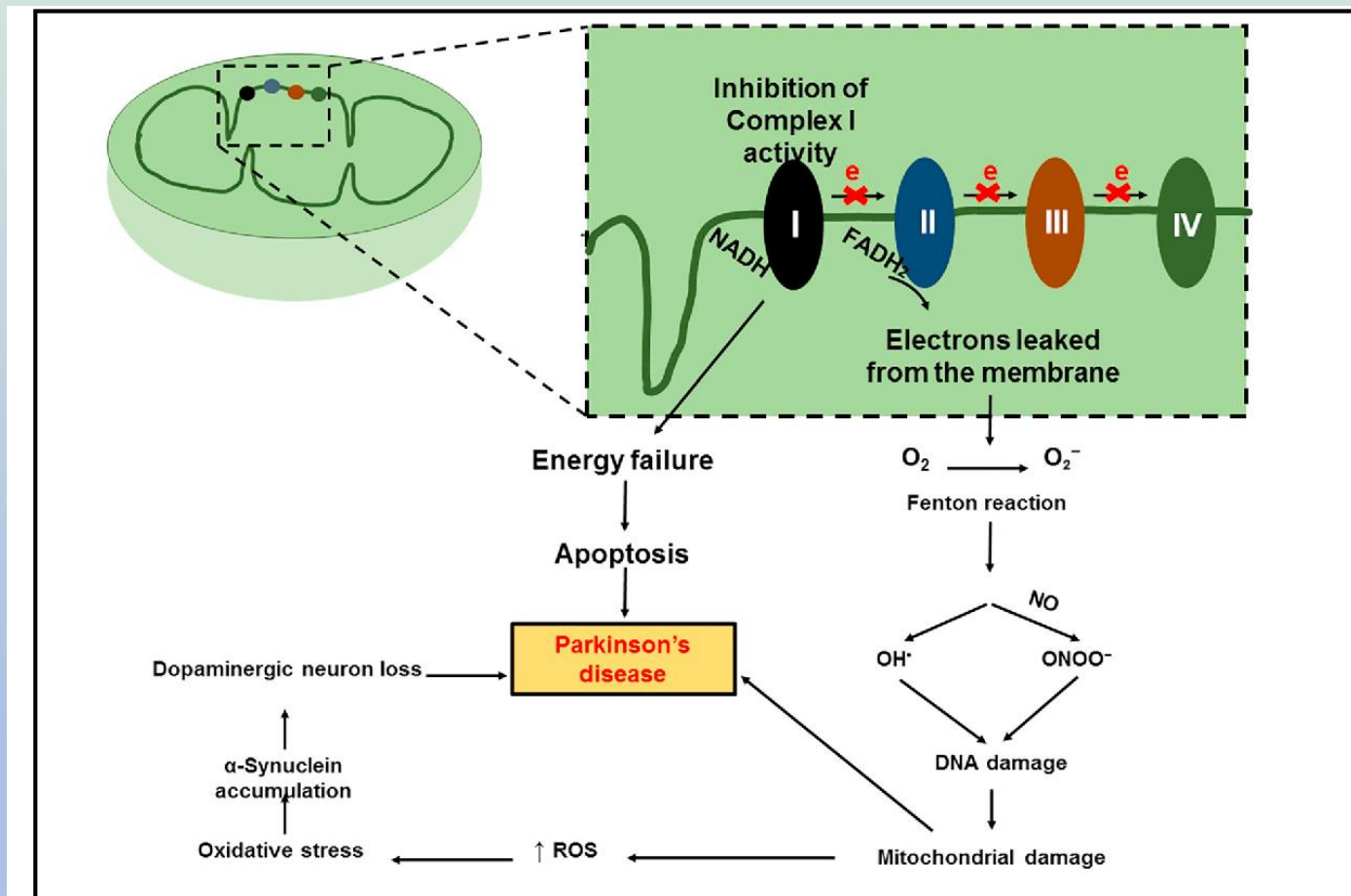
- Benzodiazepiny – anxiolýza pacienta, sedace a amnézie na provedený výkon
 - Midazolam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam
- Barbituráty – profylaxe křečí
- Neuroleptika – sedativa v premedikaci, droperidol; pozn. neuroleptanalgie
- Antihistaminika – profylaxe vzniku anafylaktických reakcí, prometazin, difenhydramin
- Parasympatolytika – prevence reflexní bradykardie
- α_2 adrenergní agonisté – anxiolýza, sedace, analgezie
- Opioidy – bolestivé stavy

Inhalační anestetika

- NÚ: útlum dechového a kardiovaskulárního systému, pokles TK v důsledku vazodilatace (s reflexní tachykardií), svalová relaxace a relaxace děložní svaloviny, možná hepatotoxicita, maligní hypertermie
- Oxid dusný
- Xenon – téměř ideální IA
- Halotan
- Izofluran, sevofluran, desfluran,
- Nitrožilní:
 - barbituráty – thiopental, metohexital, thiamylal
 - Ostatní – propofol, etomidat, ketamin

Antiparkinsonika

- degenerace dopaminergních neuronů v substantia nigra = Parkinsonova choroba
 - Dopaminergní deplece v bazálních gangliích (zejména ve striatu)
 - Svalová rigidita, třes (klidový), posturální dysfunkce, bradykinéza
 - ! Parkinsonův syndrom



Antiparkinsonika

- Prekurzory dopaminu – levodopa spolu s inhibitory periferních dekarboxyláz karbidopou nebo benserazidem
 - Starší pacienti, pacienti s přidruženými chorobami, pacienti s těžším průběhem nemoci
 - Interakce se železem, spiramycinem, anticholinergních látek (absorpce), benzodiazepiny, antipsychotika, tricyklická antidepresiva a další – snížení účinku
 - Baklofen – bolesti hlavy, zmatenost, halucinace
 - NÚ: nauzea, zvracení, hypotenze, únava, halucinace, nespavost...
- Agonisté dopaminergních receptorů (D2)
 - Monoterapie, v pokročilých fázích v kombinaci s levodopou
 - Bromokriptin, kabergolin, pergolid (ergolinové); pramipexol, ropinirol, rotigotin (neergolinové)
 - NÚ: fibrotické změny orgánů u ergolinových
 - Nadměrná somnolence, hypotenze

Antiparkinsonika

- Inhibitory MAO B
 - Inhibice dopaminu v synaptické štěrbině
 - Selegilin, rasagilin
- Inhibitory COMT
 - Entakapon, tolkapon
 - Zvyšují dostupnost levodopy v CNS
- Anticholinergní látky
 - Vyrovnání dysbalance mezi dopaminergním a cholinergním systémem
 - Zmírnění symptomů
 - Negativní vliv na kognitivní funkce
 - Biperiden, procyklidin, benzatropin
- Amantadin

Kognitiva

- Demence – deteriorace intelektu, chování a osobnosti v důsledku difúzního poškození mozkových hemisfér (zejména cerebrální kortex a hipokampus)
- Alzheimerova demence
- Vaskulární demence
- Inhibitory acetylcholinesteráz
 - Donepezil, rivastigmin, galantamin
 - NÚ: nauzea, průjem, závratě, třes
 - Memantin – inhibitor NMDA inotropních receptorů – pouze symptomatická léčba
 - Extrakty jinanu dvoulaločného – inhibice PAF, antioxidační působení, vliv na počet cholinergních receptorů, inhibice cGMP

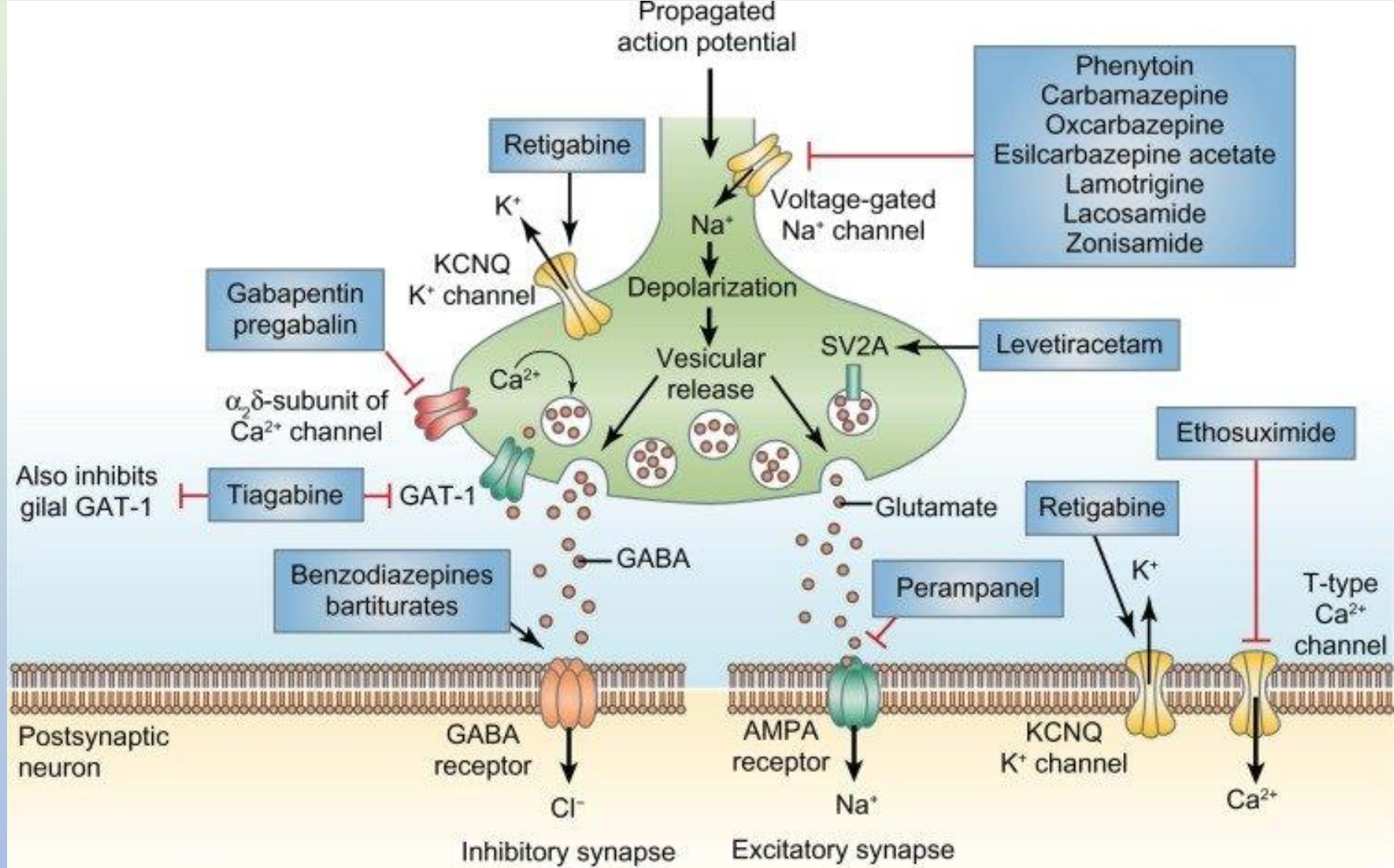
Nootropika

- Látky zlepšující kognitivní funkce, které byly navozeny metabolickými či organickými změnami mozku
- V ČR piracetam, pyritinol, vinpocetin
- Látky zvyšující množství transmitterů
 - Cholinergika – piracetam
 - Dopaminergika
 - Serotonergika – 5-hydroxytryptofan, sertralin?, naftidrofuryl
- Látky ovlivňující metabolismus neuronů
 - Pyritinol – zvýšení plazmatické koncentrace ATP
 - Vinpocetin – snížení viskozity krve a agregaci trombocytů
 - Kyselina lipoová – antioxidantní působení, antineuropatický účinek
 - Acetyl-L-karnitin – transport MK
 - ostatní

Antiepileptika

- Epilepsie – opakující se záchvaty patologické mozkové aktivity se širokou škálou symptomů
- Cíl farmakoterapie = prevence vzniku záchvatů pomocí co nejnižší dávky a počtu antiepileptik
- Základ léčby = monoterapie jedním ze základních antiepileptik
- Nepříznivý vliv terapie na fertilitu mužů i žen, riziko malformace plodu (těhotenství)
- Mechanismus účinku:
 - Modifikace iontových kanálů nebo systémů (sodné, draselné, vápenaté, hořečnaté), které jsou zodpovědné za přenos vzruchu
 - inhibice napěťově řízeného sodíkového kanálu (fenytoin, karbamazepin, lamotrigin, valproát)
 - Inhibice napěťově řízeného T-typu vápníkových kanálů (ethosuximid)
 - Zesílení účinku inhibičního přenosu (GABA, glycin) – benzodiazepiny, valproát, vigabatrin, barbituráty, tiagabin
 - Pokles excitatorní aktivity (glutamát, aspartát) – felbamát, valproát, lamotrigin

Antiepileptika



Not illustrated:

- Vigabatrin → ↓GABA degradation and drugs with multiple mechanisms:
- Valproate → ↑GABA turnover, ↓ Na⁺ channels, ↓NMDA receptors
- Topiramate → ↓Na⁺ channels, ↓AMPA/kainate receptors, ↑GABA_A receptors
- Felbamate → ↓ Na⁺ channels, ↑GABA_A receptors, ↓NMDA receptors

Antiepileptika - rozdělení

- Hydantoiny
 - Fenytoin
- Barbituráty
 - Fenobarbital, primidon
- Sukcinimidy
 - Ethosuximid
- Deriváty karboxamidu
 - Karbamazepin, oxkarbazepin, rufinamid, eslikarbazepin
- Deriváty MK
 - Kyselina valproová, vigabatrin, tiagabin
- Ostatní
 - Sultiam, lamotrigin, topiramát, gabapentin, levetiracetam, zonisamid, pregabalin, stiripentol

Léčba roztroušené sklerózy

- RS = chronické zánětlivé onemocnění CNS, které vede k demyelinizaci nervových vláken (autoimunitní onemocnění)
- Léčba ataky
 - prednisolon, methylprednisolon, cytostatika cyklofosfamid, mitoxantron, dále plazmaferéza
- Snížená aktivita onemocnění
 - Interferony (beta-1a, beta-1b) s výrazně imunomodulačním účinkem; NÚ: flu-like syndrom
 - Glatiramer acetát – kopolymer odpovídající bazickému myelinovému proteinu – „falešný cíl“
 - Natalizumab – monoklonální protilátka proti adhezivní molekule na povrchu lymfocytů
 - Intravenózní imunoglobuliny
 - Imunosupresiva v nízkých dávkách – azathioprin, methotrexat
 - Fingolimod – zabraňuje vstupu lymfocytů do CNS

Léčiva k léčbě závratí

- Betahistin – relaxace sfinkterů prekapilár vnitřního ucha
- Cinarizin – selektivní blokátor vápníkových kanálů T typu, které mají výrazný vazokonstrikční účinek
- Flunarizin

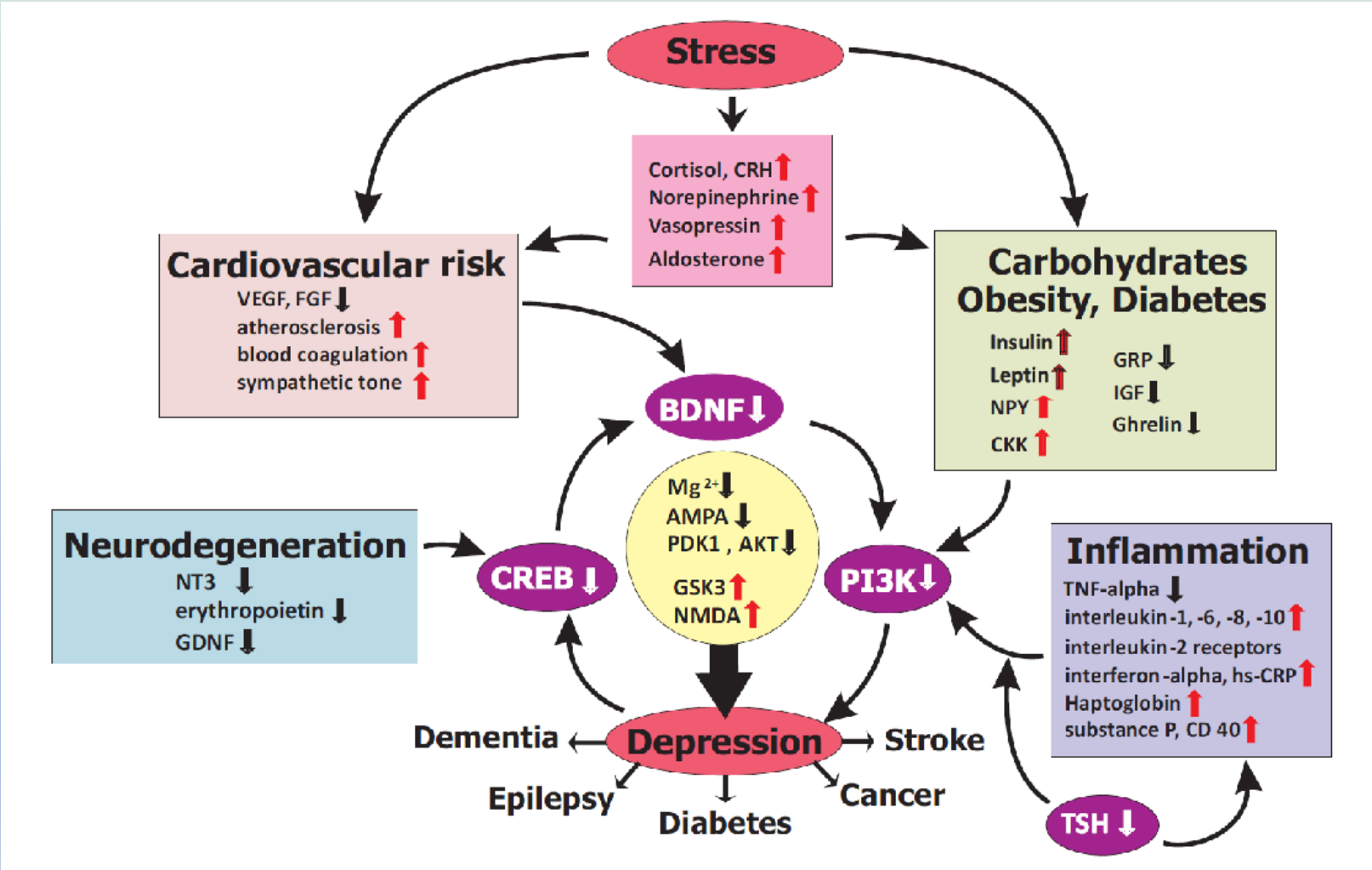
Antidepresiva a stabilizátory nálady

- Léčba afektivních poruch (deprese, mánie, bipolární afektivní porucha, dystymie)
- Porucha afektivity nebo nálady směrem k depresi, nebo euforii, spolu s dalšími příznaky
- Monoaminová hypotéza vzniku deprese – porucha v přenosu serotoninu, noradrenalinu a dopaminu
- Antidepresiva, anxiolytika, thymoprofylaktika, neuroleptika/antipsychotika, psychostimulancia

Antidepresiva

- epizodu **unipolární deprese** prodělá alespoň jednou za život 20 % žen a 10 % mužů (2:1)
- každý rok asi 100 milionů lidí trpí depresí (celosvětově)
- u deprese je 30krát vyšší riziko sebevraždy než v normální populaci - cca 400 000 lidí a 10krát více pokusů
- celoživotní výskyt (prevalence) **bipolární poruchy** je 1% populace
- celoživotní výskyt **dystymie** je 3 - 5% populace

Mechanismus vzniku deprese



Kdy se používají antidepresiva

Obecné indikace antidepresiv

- Deprese
- Posttraumatická stressová porucha
- Hyperkinetická porucha pozornosti (terapie 2.volby)
- Algické syndromy
- Narkolepsie

Specifické indikace serotoninergních antidepresiv

- Panická porucha
- Obsedantně -kompulzivní porucha/syndrom
- Mentální bulimie
- Sociální fobie, event. i specifické fobie

Rozdělení antidepresiv

- Inhibitory vychytávání aminů
 - I. Generace – tricyklicka a tetracyklicka
 - II. Generace – heterocyklicka
 - III. Generace – SSRI, SARI, DARI, NARI
 - IV. Generace – SNDRI, DNRI
 - V. generace – SNDRI
- Přímé ovlivnění receptorů
 - α 2-blokátory (NaSSA)
 - Agonisté 5-HT1A
 - Inhibitory biodegradace IMAO
 - ireverzibilní
 - Selektivní
- Ostatní
 - Agomelanin
- Pozn. U těžkých depresí je účinnější působení na více mediátorů

Tricyklická antidepresiva

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
amitriptylin	Amitriptylin	75-225
imipramin	Melipramin	75-225
notriptylin	Nortrilen	50-150
clomipramin	Anafranil, Hydiphen	75-225
dibenzepin	Noveril	120-720
dosulepin	Prothiaden	75-225
lofepramin	Tymelyt	70-210

Nežádoucí účinky TCA

1. **Vegetativní:** sucho v ústech, zvýšené pocení, porucha akomodace, tachykardie, palpitace, posturální hypotenze.
2. **Somatické:** obstipace, průjmy, nauzea, závratě, bolest hlavy, poruchy močení (dysurie, oligurie), alergické kožní reakce.
3. **Extrapyramidové:** akathisie, tremor.
4. **Kardiotoxické:** prodloužení až blokáda A-V vedení, arytmie.
5. **Epileptogenní:** zvýšení pohotovosti k epileptickým záchvatům.
6. **Psychické:** farmakogenní stavy zmatenosti (hl. u starých lidí), přesmyk deprese do mánie.

SSRI antidepresiva

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
fluvoxamin	Fevarin	100-300
fluoxetin	Prozac, Deprex	20-60
sertralin	Zoloft	50-200
citalopram	Seropram, Citalec	20-40
escitalopram	Cipralex	10-20
paroxetin	Seroxat	20-60



Nežádoucí účinky - nauzea, zvracení, průjmy či obstipace, bolest hlavy, nespavost, tremor, sexuální dysfunkce

Pozn. Abstinenční syndrom z vysazení SSRI (závratě, agitovanost, únava, nauzea, průjem, bolesti hlavy, nespavost, živé sny...)

Duální antidepresiva

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
SNRI (<i>inhibitory zpětného vychytávání 5-HT a NA</i>)		
venlafaxin	Efectin	37,5-375
milnacipran	Dalcipran	50-100
duloxetin	Cymbalta	40-120
NaSSA (<i>blokáda alfa-2-presynapt. + alfa-2-heteroreceptorů + 5-HT₂ a 5-HT₃ receptorů</i>)		
mirtazapin	Remeron, Esprital	15-45
mianserin	Lerivon	30-150
NDRI (<i>inhibitory zpětného vychytávání NA a DA</i>)		
bupropion	Wellbutrin	150-300

Jiná antidepresiva

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
NRI (<i>inhibitory reuptake NA</i>)		
reboxetin	Edronax	4-10
SARI (<i>serotonin antagonist/reuptake inhibitor</i>)		
trazodon	Trittico	75-300
*** <i>Zvýšení reuptake serotoninu – farmakol. paradox</i>		
tianeptin	Coaxil	25-50
MaSSA (<i>agonista MT1, MT2/antagonista 5-HT2c rec.</i>)		
agomelatin	Valdoxan	25-50

Thymoprofylaktika

- Léčiva k léčbě mánie a bipolární poruchy
- Lithium
 - Vysoká účinnost a výrazné snížení rizika sebevraždy
 - Úzké terapeutické rozpětí
 - Četné nežádoucí účinky (žízeň, sucho v ústech, tremor, polyurie, bolesti hlavy, průjem)
- Karbamazepin
- Valproát
- Lamotrigin

Antipsychotika

- Schizofrenie a schizofrenní poruchy
- Bipolární porucha – manická fáze
- Psychotická deprese – komb. s antidepresivy
- Zvládání akutního neklidu u drog.intoxikací
- Poruchy chování u dementních, ment. retardovaných a autistických pacientů
- Poruchy chování s agresivitou u disociální por.osobn.
- Sexuální deviace
- Léčba tiků a Tourettova syndromu

Antipsychotika

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
Sedativní		
chlorpromazin	Plegomazin	50-700
levomepromazin	Tisercin	50-600
chlorprothixen	Chlorprothixen	50-500
Incisivní		
haloperidol	Haloperidol, Haldol	3-40
perfenazin	Perfenazin	10-80
melperon	Buronil	25-200

Nežádoucí účinky:

- Parkinsonský hypokineticko-hypertonický syndrom
- Akutní dystonie
- Akathisie
- Tardivní dyskineze
- Maligní neuroleptický syndrom

Antipsychotika - netypická

S rysy atypičnosti

SDA

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
Selektivní blokáda D2/D3 receptorů		
sulpirid	Dogmatil, Prosulpin	50-600
tiaprid	Tiapridal	50-600
amisulprid	Solian, Deniban	400-1200

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
Selektivní blokáda S2/D2 receptorů		
risperidon	Risperdal, Resp. Consta	2-6
ziprasidon	Zeldox	80-160
sertindol	Serdolect	12-20
paliperidon	Invega	6-12
asenapin	Sycrest	10-20
Dualisté D2/D3 a antagonisté S2 receptorů		
aripiprazol	Abilify	10-30

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
Multireceptoroví antagonisté		
clozapin	Leponex	50-600
olanzapin	Zyprexa, Zypadhera	5-22,5
quetiapin	Seroquel	150-750
zotepin	Zoleptil	100-300

MARTA

Stimulancia

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
amfetamin	Adderal	5-60
dextroamfetamin	Dexedrin	5-20
metylfenidát	Ritalin, Concerta	10-60
Nestimulační léky		
atomoxetin	Strattera	10-100
modafinil	Provigil	200-400

Zvýšení aktivity excitačních neurotransmiterů

Anxiolytika

- Léčiva určená pro léčbu úzkostných poruch (včetně reakce na stres)
- Zlatým standardem jsou benzodiazepiny
 - alosterické modulátory GABA-A receptorů (zvyšují afinitu receptoru ke GABA)
 - Anxiolytický, sedativní, antikolvulzivní a myorelaxační účinek
 - Riziko vzniku závislosti
 - Anterográdní amnézie (midazolam)
 - Krátkodobě působící (midazolam, oxazepam)
 - Střednědobě působící (flunitrazepam, alprazolam, bromazepam)
 - Dlouhodobě působící (diazepam, klonazepam a další)
- První volbou nyní SSRI, SNRI a pregabalin
- Zvláštní postavení má buspiron (agonista 5HT1A)
- Dříve barbituráty, výjimečně antihistaminika (hydroxyzin, difenhydramin)

Generický název	Firemní názvy (příklady)	Denní dávky (mg)
alprazolam	Neurol, Xanax XR	0,5-8*
bromazepam	Lexaurin	3-21
clonazepam	Rivotril	1-10*
diazepam	Diazepam, Valium	10-60*
chlordiazepoxid	Defobin, Librium	10-60
lorazepam	Tavor, Ativan	2-8
oxazepam	Oxazepam, Praxiten	30-60
tofisopam	Grandaxin	50-200

Hypnotika

- Nespavost = poruchy usínání, přerušovaný spánek, nebo časně probouzení
- Primární i sekundární příčiny (antidepresiva, antihypertenziva, metylxantiny, sympatomimetika, hormonální přípravky, antiepileptika, anticholinergika a další)
- Význam rostlinných přípravků
- I. Generace (barbituráty)
- II. Generace (benzodiazepiny – nitrazepam, flunitrazepam, diazepam)
- III. Generace (nebenzodiazepinová hypnotika – zolpidem, zopiklon, zaleplon – vazba na α podjednotku GABA-A – stimulace inhibičního účinku GABA)

Analgetika – anodyna (opioidní)

- Středně silná až silná bolest především viscerálního původu, akutní nebo chronická
- Působení na opioidní receptory – MOR/KOR/DOR s různou afinitou
- Možnosti ovlivnění bolesti
 - Na úrovni nocisenzorů - lokální anestetika, analgetika-antipyretika a NSA
 - 2. Ovlivnění membrán nervových vláken - místní anestetika, některá antiarytmika, některé betablokátory
 - 3. Potlačení přenosu na míšní úrovni - opioidy, místní anestetika, klonidin;
 - 4. Hypotalamo-limbická oblast - ovlivnění afektivní složky bolesti - opioidy, antidepressiva, neuroleptika
 - 5. Aktivace descendentního inhibičního systému - opioidy, antidepressiva
 - 6. Na úrovni talamo-kortikální - opioidní analgetika, některá analgetika-antipyretika, některá NSA

Opioidní receptory a jejich účinky

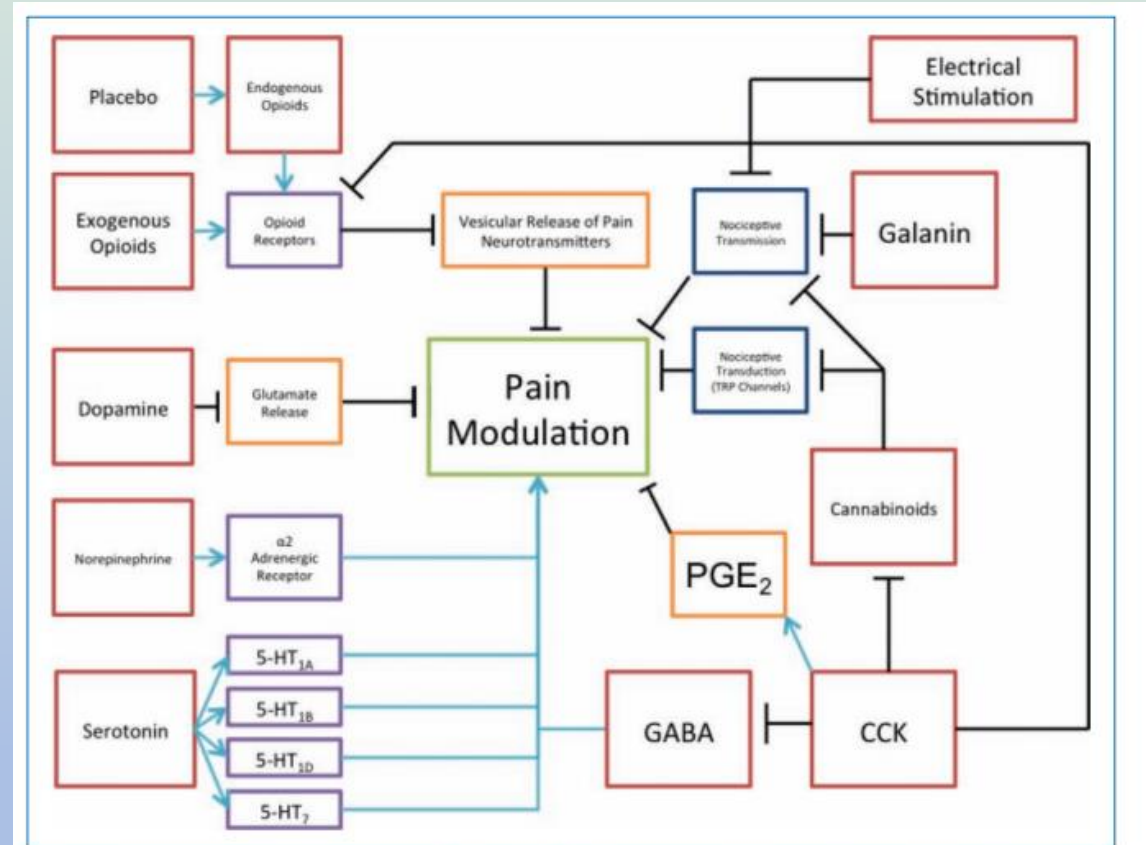
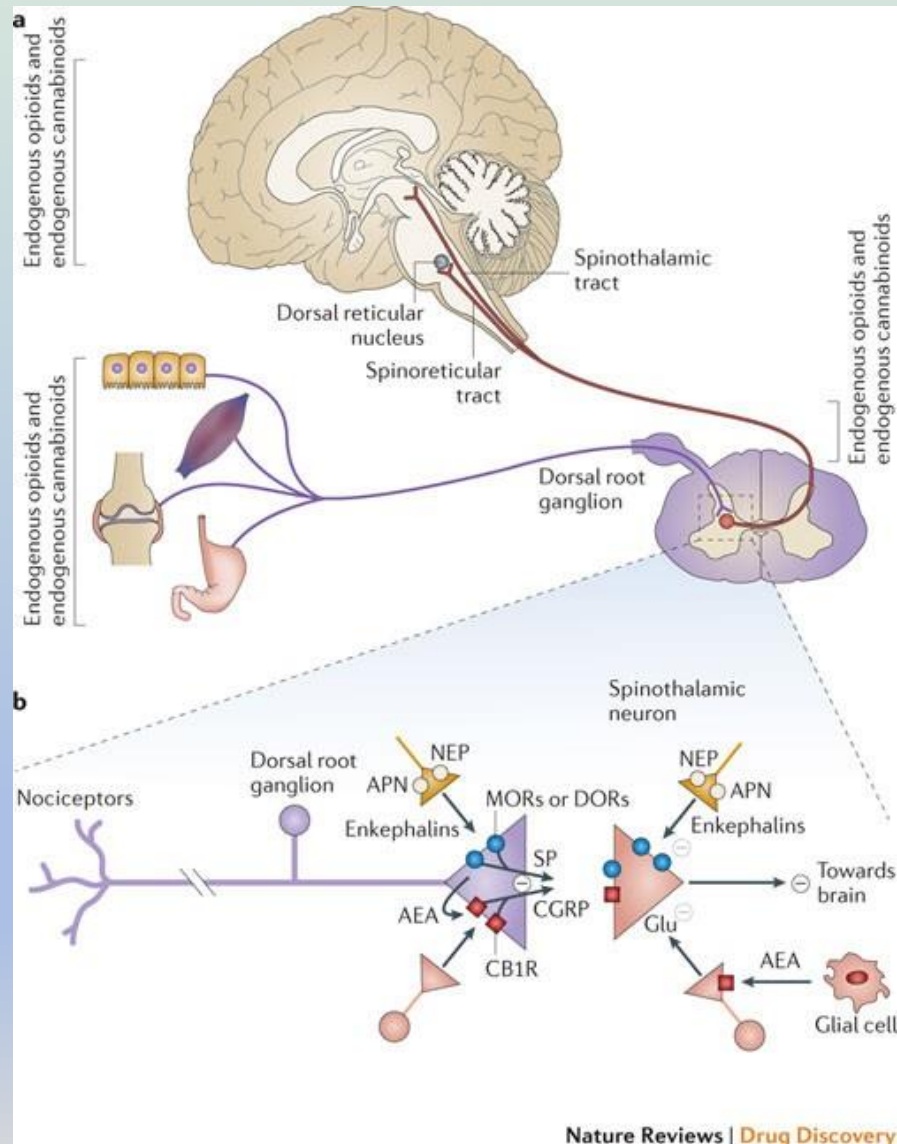


Figure 4. Schema for analgesia. This schematic diagram briefly illustrates the mechanism of analgesic action for a variety of modulatory processes. Starting from the top left and moving clockwise, the legend will briefly summarize each. Placebo modulation works via the endogenous opioid pathway. Endogenous opioids activate opioid receptors. The primary effect of activated opioid receptors is analgesia through inhibition of Ca^{2+} and K^{+} channels, thus preventing the release of neurotransmitter vesicles. Electrical stimulation provides analgesia by increasing competitive, somatosensory signals, resulting in less nociceptive transmission. Galanin works by decreasing nociceptive transmission via GalR1, 2, and 3 receptors. Cannabinoids work by inhibiting TRP channels (pain transduction) and by decreasing nociceptive transmission via α -3 receptors. Cholecystokinin (CCK) receptor activation decreases GABA and antagonizes opioid and cannabinoid receptors. Antagonizing CCK receptors can have an analgesic effect. GABA is an inhibitory amino acid. Agonistic activity of GABA receptors can diminish the sensation of pain. Serotonin mediates analgesia via a variety of 5-HT receptors. Norepinephrine mediates analgesia via α -2 receptors. Dopamine inhibits glutamate release, which decreases pain transmission. Exogenous opioids work via the same receptors and processes as endogenous opioids.

Význam opioidních receptorů v účincích opioidů

	MOR	DOR	KOR
Analgezie			
- Supraspinální	+++	-	-
- Spinální	++	++	+
- Periferní	++	-	++
Dechová deprese	+++	++	-
Zúžení zorniček	++	-	+
Snížení motility GIT	++	++	+
Euforie	+++	-	-
Dysforie	-	-	+++
Sedace	++	-	++
Tělesná závislost	+++	-	++

Pozn. Naloxon, naltrexon

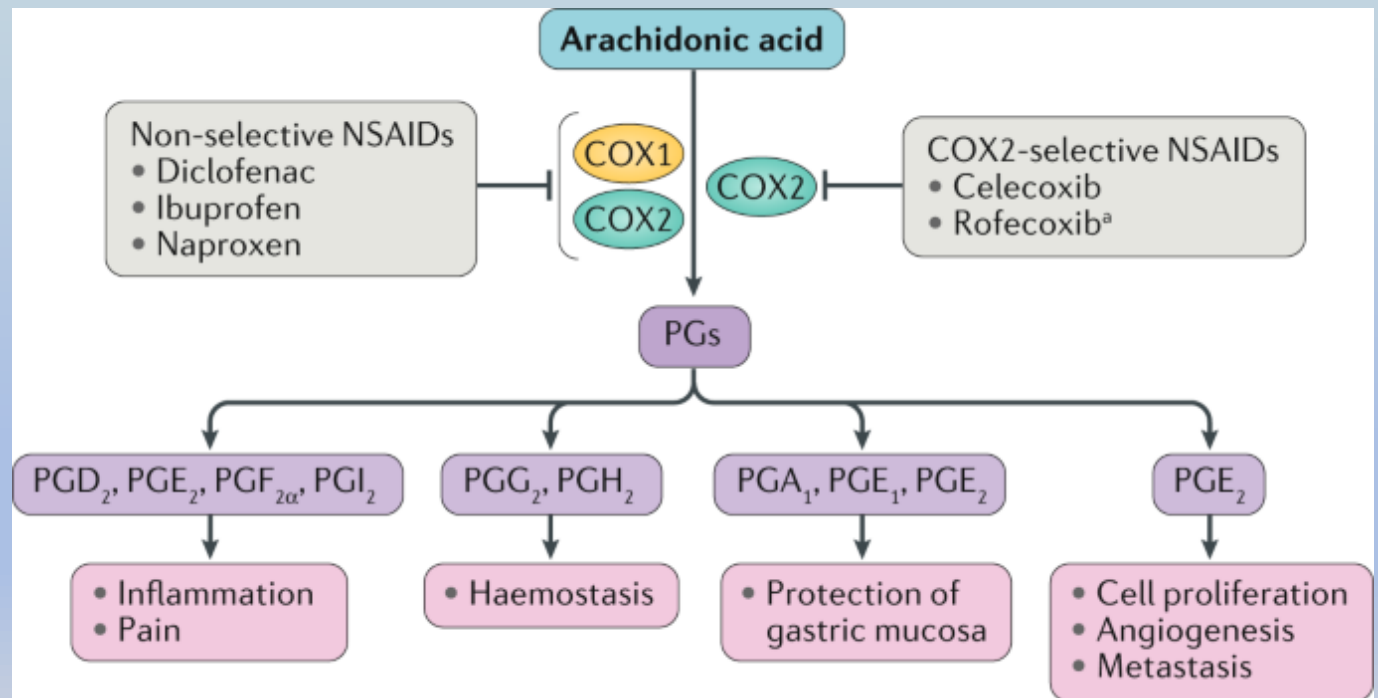
Opioidní analgetika

- Step-down/step-up principy
- Klasifikace
 - Agonisté OR (morfin, fentanyl)
 - Smíšené agonisté/antagonisté (buprenorfin, pentazocin, nalbufin)
 - Antagonisté (naloxon)
- Slabé opioidy (butorfanol, dihydrokdein, kodein, nalbufin, pentazocin, propoxyfen, tramadol)
- Silné opioidy (buprenorfin, fentanyl, hydromorfon, metadon, morfin, oxykodon, pethidin, piritramid, remifentanyl, sufentanyl)

Neopioidní analgetika a NSA

- Dělení podle chemické struktury
- Dělení podle afinity k jednotlivým typům COX
- Pozn. paracetamol

MUNI
MED



Neopioidní analgetika a NSA

Tab. 2 – Analgetické dávkování a farmakokinetické údaje nejčastěji používaných neopioidních analgetik

Účinná látka	Jednotlivá analgetická dávka (denní dávka) v gramech a cesty aplikace	Čas do maximálního účinku po p. o. aplikaci (hodiny)	Vazba na bílkoviny plazmy v %	Plazmatický poločas (hodiny)	Hlavní eliminační cesta
COX-2 neselektivní nekyselá analgetika-antipyretika					
paracetamol	0,5–1,0 (max. denní d. 4,0), p. o.	1	5–50	2	glukuronidace a sulfatizace
metamizol a 4-methylaminofenazon	0,5–1,0 (max. denní d. 4krát 1,0 a podle jiných pramenů až 6krát 1,0) p. o., i. v.	2	58	3	neenzymatická hydroxylace – demethylace na 4-aminofenazon, pro riziko agranulocytózy nevhodný pro dlouhodobou léčbu
COX-2 neselektivní kyselá analgetika-antiflogistika					
kyselina acetylsalicylová salicylát	0,5–1,0 (3,0) –	0,25 0,5–2,0	60 80–95	0,25 3–6	hydrolyza na acetat a salicylát glukuronidace a vazba s glycinem s následujícím renálním vylučováním
ibuprofen	0,2–0,4, retardovaná forma 0,8 (1,6–2,4) (max. 4krát 0,6 p. o.)	nástup za 15–20 min, maximum za 1–2 h	99	2–3	hydroxylace a oxidace metylové skupiny na karboxylovou skupinu
diklofenak	0,050–0,100 (0,100–0,150, podle jiných pramenů i více) p. o., p. r., i. v., i. m.	nástup za 30 m n., maximum za 2 h	99	1,5–2	hydroxylace a renální vylučování metabolitů
naprosyn	0,250–0,500 ve 12h intervalech (max. 2krát 0,500 p. o.)	nástup účinku za 2 h		13	
indometacin	0,025–0,075 (maximálně 2krát 0,1 g denně či 4krát 0,05 p. o., p. r.)	nástup účinku za 60 min		4–11 variabilní	silný analgetický účinek, vysoké riziko krvácení z GIT, nevhodný pro dlouhodobé užívání
piroxicam	0,010 ve 12h intervalech, maximálně 20 mg/den			50, variabilní	
COX-2 preferenční nesteroidní antiflogistika					
nimesulid	2krát 0,1 (max. 2krát 0,100/den)	60 min			
maloxkam	0,015 (maximálně denně 1krát 0,015 g)	90 min		20	
COX-2 selektivní nesteroidní antiflogistika – koxiby					
veldekoksoib*	0,02–0,04 ve 24h intervalech			8–11	
rofekoxib*	0,025–0,050 1krát denně (max. 50 mg/den)	30–60 min		17	
celekoxib	0,1 2krát denně (max. 2krát denně 0,2)	45 min		8–12	kontraindikace viz text výše
Neopioidní analgetika bez antiflogistického účinku, neovlivňující COX					
flupirtin***	0,1–0,2 (0,8)	2	84	7	metabolismus na fluorochipurovou kyselinu
nefopam***	0,03–0,09	1–3	75	5	dealkylace na N-desmethyl-nefopam

Upraveno podle Koeber, P., 2005 a dalších zdrojů.
 *** preparáty nejsou v ČR registrovány, byly staženy z trhu pro výskyt nežádoucích kardiovaskulárních účinků

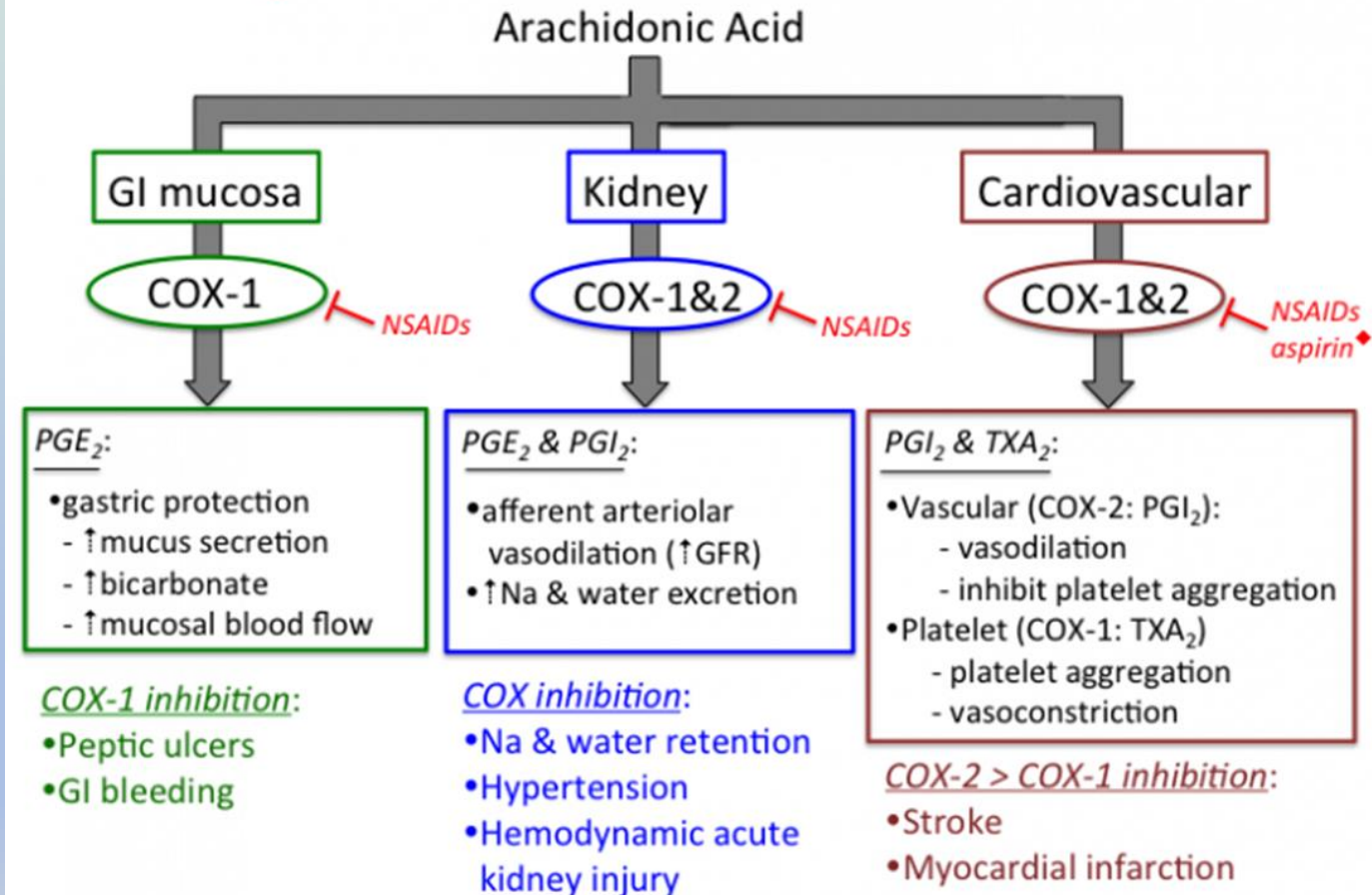
Nežádoucí účinky

Tab. 1 – Nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové, ibuprofenu, diklofenaku a dalších antiflogistik v analgetických dávkách (Illes, 2005, Brune, 2000)

Nežádoucí účinky	Jejich patofyziologie
Trávicí ústrojí (10 %) gastrointestinální potíže, nevolnost, zvracení, recidiva žaludečních ulcerací, mikrokrvácení (někdy průjem, jindy zácpa) – incidence asi 1–10 %	důsledek blokády cyklooxygenázy, snížená produkce PGE ₂ a PCl ₂ , lokální slizniční poškození
Hypersenzitivní reakce (do 5 %) přecitlivělost, alergické kožní reakce a astmatické potíže	důsledek blokády cyklooxygenázy, převaha leukotrienů
Agregace trombocytů (100 %) prodloužení doby krvácení, inhibice agregační aktivity trombocytů	důsledek blokády cyklooxygenázy, snížená tvorba tromboxanu
Ledviny (5 %) častěji (5 %) poškození funkce ledvin s retencí soli a tekutin, vzácně poškození papil a intersticiální nefritida	snížená funkce cyklooxygenázy v ledvinách
Reyeův syndrom	není známo
Zvýšení hladiny kyseliny močové	antiflogistika kompetitivně inhibují tubulární transportní protein
Kostní dřeň a játra poškození buněk – dnes vzácné, dříve bývalo po léčbě fenybutazonem	
CNS – při dlouhodobé léčbě indometacinem závratě, bolesti hlavy při předávkování salicylátů poruchy sluchu a zraku, alkalóza či acidóza a kóma	

PGE – prostaglandin, PCl – prostacyklin

NSAID Side Effects:



Hormonální léčiva – hypotalamické a hypofyzární hormony

- Somatostatin a jeho analoga
- Gonadoliberin a jeho analoga
 - Gonadorelin
 - GnRH agonisté (triptorelin, goserelin, nafarelin, leuprorelin)
 - GnRH antagonisté (cetorelix, degarelix, ganirelix)
- Rekombinantní růstový hormon – pegvisomant
- CG, LH, FSH
- Lidský rekombinantní tyreotropin
- Vasopresin a jeho analoga (desmopresin, terlipresin)

Tyreoidální léčiva a hormony příštítných tělísek

- Deriváty parathormonu – teriparatid, rekombinantní lidský parathormon
- Kalcimimetika – cinakalcet, etelkalcetid
- Lososí kalcitonin

**MUNI
MED**

Tab. 31.3 Přehled tyreoidálních léčiv a jejich indikací

Skupina	Látka	Klinické použití, mechanismus účinku
tyreoidální hormony k substituční léčbě	levotyroxin	substituční léčba hypotyreózy
	trijódtyronin	
analoga tyreoidálních hormonů	eprotirom*	léčba dyslipidemie s vysokým LDL (klinické zkoušení)
	3,5,3'-trijódtyroacetát*	léčba rezistence na tyreoidální hormony (klinické zkoušení)
jód k substituční léčbě	jodid draselný	substituční léčba jódového deficitu a juvenilní strumy
tyreostatika II. řádu	thiamazol (methimazol)	léčba hypertyreózy (inhibice syntézy tyreoidálních hormonů)
	propylthiouracil	léčba hypertyreózy (inhibice syntézy tyreoidálních hormonů, inhibice dejodace T4 na T3)
tyreostatika I. řádu	chloristan draselný*	léčba hypertyreózy (inhibice syntézy a sekrece tyreoidálních hormonů)
	lithium carbonicum	
jód k léčbě hypertyreózy	jodid draselný	léčba hypertyreózy (inhibice syntézy a sekrece tyreoidálních hormonů)
	Lugolův roztok	
	kyselina jopanová*	
betablokátory	metoprolol	symptomatická léčba hypertyreózy
	bisoprolol	
kortikoidy	hydrokortizon	léčba hypertyreózy (inhibice sekrece tyreoidálních hormonů a inhibice dejodace T4 na T3)
	prednison	
	metylprednisolon	
podpůrné látky	vitaminy B a D	podpůrná léčba hypertyreózy (prevence osteoporózy, léčba hypertyreózní myopatie)

Hormony kůry a dřeně nadledvin

- Glukokortikoidy
 - K substituční léčbě – hydrokortizon, kortizon acetát
 - K systémové léčbě – prednison, methylprednison, dexamethazon
 - K lokální aplikaci dexamethazon, triamcinolon, betametazon
- Mineralokortikoidy – fludrokortizon
- Antagonisté aldosteronu – spironolakton, kanakronát, epleronon
- Inhibitory steroidogeneze – metyrapon, etomidát, mitotan

- Katecholaminy – adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin

Androgeny a antiandrogeny,

- Testosteron undekanoát
- Směs esterů testosteronu
- Testosteron izobutyát
- Testosteron ve formě gelů a náplastí

- Látky navozující androgenní deprivaci
 - GnRH agonisté a antagonisté
 - Inhibitory 5 α -reduktázy – dutasterid, finasterid
 - Antiandrogeny – cyproteron, megestrol, medroxyprogesteron (vše acetát)
 - Specifické inhibitory syntézy – abirateron
 - Inhibitory signalizace androgenního receptoru - enzalutamid

Gynekologika

- Hormonální substituční léčba
- Hormonální kontraceptiva a abortiva
 - Estrogenní složka – potlačení inkrece FSH – zabránění vzniku dominantního folikulu, stabilita endometria, snížení schopnosti nidace, zvýšení viskozity hlenu v cervixu, omezení pohyblivosti vejcovodů
 - Gestagenní složka – potlačení ovulace
- Selektivní modulátory estrogenových receptorů – bazedoxifen, klomifen, ospemifen, raloxifen, tamoxifen, toremifen
- Uterotonika – posílení stahu děložního svalstva – metylergometrin, prostaglandiny (dinoprost, dinoproston, karboprost, misoprostol)
- Tokolytika – atosiban
- Gonadotropiny a antigonadotropiny

Děkuji vám za pozornost

- Zdroje obrázků:
 - Volně dostupné obrázky na google.com
 - Katzung, Trevor: Basic and clinical pharmacology, 14th Edition, McGraw-Hill (2017)
 - Švihovec a kol.: Farmakologie, Grada (2018)