

# ÚVOD DO FARMAKOLOGIE VEGETATIVNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

**Nervový a endokrinní systém** - zabezpečují **kontrolu** a **integraci** tělesných funkcí.

**Společné vlastnosti:** vysokou úroveň mozkové **integrace**, schopnost ovlivňovat procesy v **distálních** částech organismu a rozsáhlé zapojení systému **negativních** zpětných vazeb.

**Hlavní rozdíl** mezi nervovým a endokrinním systémem spočívá ve **způsobu** přenosu informace.

**Endokrinní systém:** přenos je převážně **chemický**, prostřednictvím krví přenášených **hormonů**.

**Nervový systém:** primárně využívá rychlého **elektrického** přenosu signálu nervovými vlákny.

**Mezi nervovými buňkami navzájem, nebo mezi neurony a jejich příslušnými efektorovými buňkami:**

signál je častěji přenášen **chemicky** než elektricky (transmitter nebo neurotransmitter).

## Periferní nervový systém

- ze somatických motorických nervů
- a vegetativního nervového systému

### Somatický nervový systém:

- inervuje pouze kosterní svaly,
- a jeho funkce je vůlí regulovatelná (pohyby těla, dýchání).

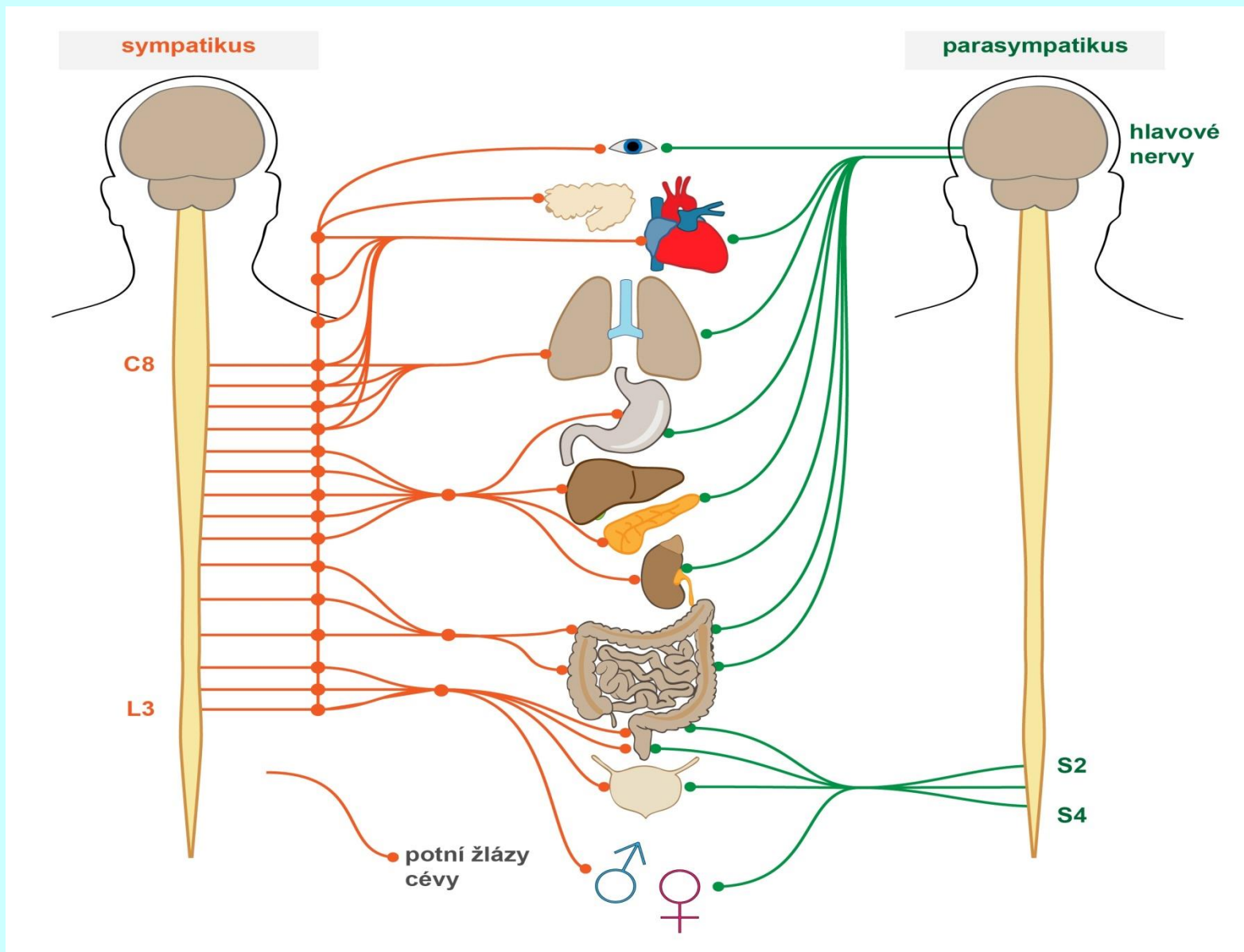
## Vegetativní nervový systém (VNS):

- je značně **nezávislý**,
- funkce není **ovlivnitelná** vůlí,
- podílí na **regulaci vnitřních** orgánů a systémů organismu (**viscerální** funkce lidského těla) - krevní tlak, srdeční a dýchací frekvenci, motilitu střev, ovládá průměr zornice, vyprazdňování močového měchýře, regulaci tělesné teploty, apod.
- a je **součástí** tzv neurohumorální regulace, kterou zabezpečuje nervový a endokrinní systém.

# ANATOMIE VNS

Podle anatomických kritérií lze rozdělit na dva celky:

- 1. *sympatický*** (thorakolumbální - pregangliová vlákna opouštějí CNS v hrudní a bederní oblasti cestou míšních nervů )
  - 2. *parasympatický*** (kraniosakrální - pregangliová vlákna opouštějí CNS cestou hlavových nervů sakrálními míšními kořeny S2 až S4
- Oba systémy mají svá ústředí v jádrech CNS.**



Funkce buněk a lidského těla, 3. Lékařská fakulta UK, <http://fb.lt.cz/skripta/regulacni-mechanismy-2-nervova-regulace/6-autonomni-nervovy-system/>

## CHOLINERGIKA (parasympatomimetika, cholinomimetika)

Léčiva, která na orgánech inervovaných parasympatikem účinkují jako acetylcholin

## Acetylcholin je neurotransmitter pro:

- eferentní **pregangliová** autonomní vlákna sympatiku i parasympatiku,
- **somatická** (neautonomní) motorická vlákna pro kosterní svalovinu (neurosvalová ploténka),
- a **postgangliová** vlákna parasympatiku.



**Acetylcholin (ACh)** - syntetizován v cytoplazmě z **cholinu** a **acetyl-CoA**, katalyzován cholinacetyltransferázou.

Po **vyplavení** z presynaptického zakončení se molekuly ACh vážou na cholinergní (acetylcholinový) **postsynaptický** receptor a **aktivují** jej.

ACh je **štěpen** acetylcholinesterázou (AChE) na cholin a acetát, jeho **poločas** je velmi krátký.

AChE se **vyskytuje** v erytrocytech, obdobným typem enzymu s nižší afinitou je butyrylcholinesteráza (v krevní plazmě, játrech, gliových buňkách).

## Typy cholinergních receptorů

**Muskarinový (M) typ:** působí pouze na **cholinergní** receptory efektorových orgánů (hladké svaly, srdce, žlázy i v CNS) **inervovaných** parasymptikem (dají se **zrušit** atropinem).

M-receptory **patří** k receptorům **spřaženým** s G-proteinem, který řídí **iontové** kanály.

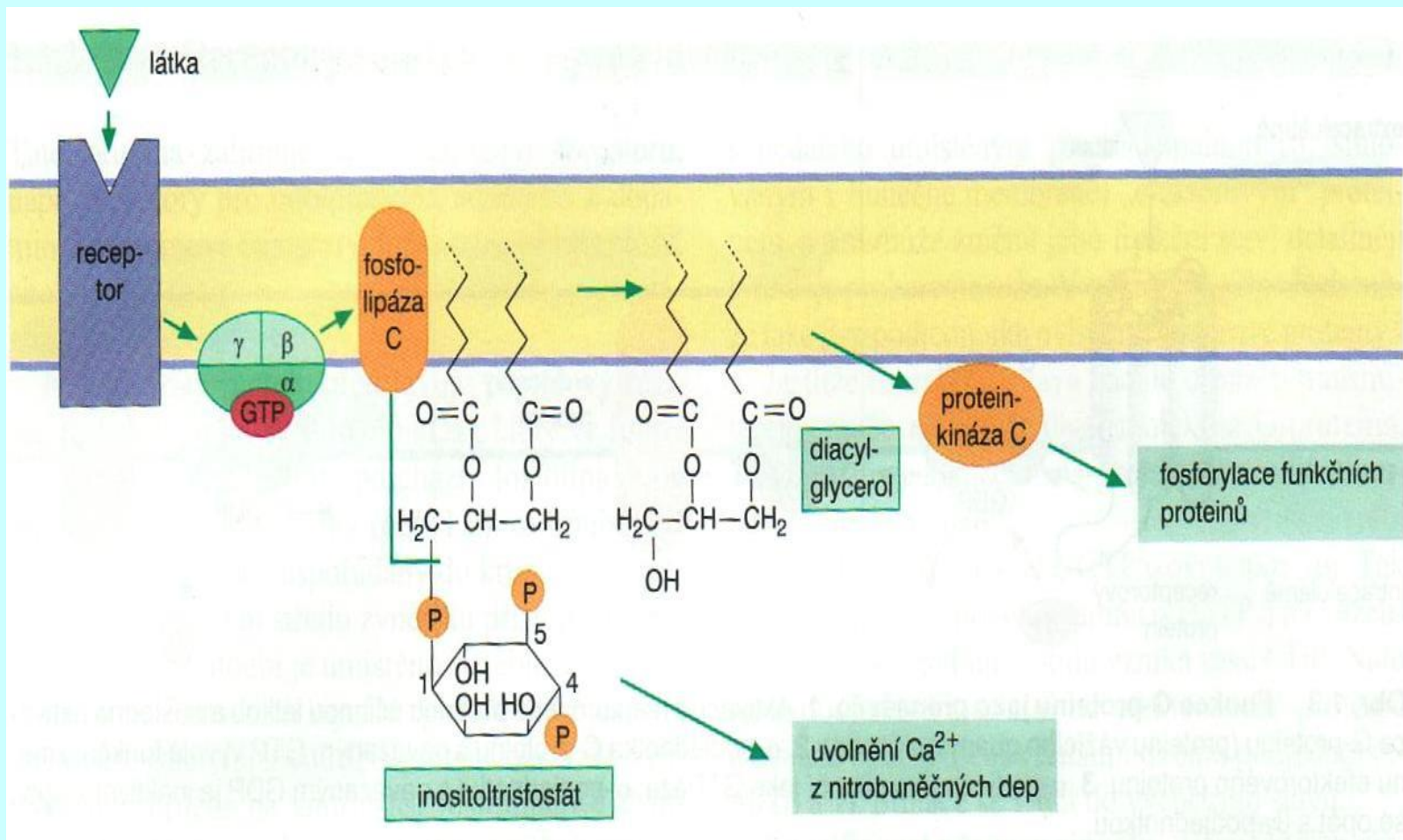
Klonováním a dalšími metodami bylo **identifikováno** celkem pět typů muskarinových receptorů (receptory  $M_1 - M_5$ )

**$M_1$ -receptory (neuronální):** jsou lokalizovány v CNS, v periferních neuronech a parientálních buňkách žaludku - zprostředkují především **excitační** účinky (**uzavření**  $K^+$  kanálů - depolarizace membrány) - spřaženy s  **$G_q$ -proteinem**. Má se za to, že ovlivnění jejich funkce nebo snížení jejich denzity představuje jednu z příčin demence.

**$M_2$ -receptory (kardiální):** vyskytují se **především** v srdci a v neuronálních tkáních (i hladkých svalech) - zprostředkují především **inhibiční** reakce (**otevření**  $K^+$  kanálů - hyperepolarizace membrány) - spřaženy  **$G_i$ -proteinem**.

**$M_3$ -receptory (žlázy/hladké svaly):** jsou odpovědné především za **excitační** účinky acetylcholinu a cholinergní stimulaci - **zvýšená** sekrece slinných, bronchiálních a jiných žláz, kontrakce hladkých svalů vnitřních orgánů (**spřaženy s  $G_q$ -proteinem**) a prostřednictvím **fosfolipázy C** katalyzuje vznik  $IP_3$  a DAG - zvyšují výdej  $Ca^{2+}$ )

# Vazba na $\alpha$ a M receptory



Zvyšuje se sekrece žláz **M<sub>3</sub> receptory** nebo tonus hladkých svalů **alfa receptory**

## **Nikotinový (N) typ:**

- neuronální ( $N_N$ -receptory) - působí na ganglie
- a muskulární ( $N_M$ -receptory) - jsou lokalizovány především na neuromuskulárních spojeních (na nervosvalové ploténce).

**N-receptor je kanálový protein  
(iontový kanál pro  $Na^+$ ,  $K^+$  a  $Ca^{2+}$  ionty).**

## Farmakologické účinky

**Oko:** M-receptory - kontrakce hladkého svalstva duhovky (s následnou **miózou**) a řasnatého tělesa (s následnou akomodací do blízka)

**Kardiovaskulární systém** - snížení periferního cévního odporu a tepové frekvence.

**Srdce** ( $M_2$ -inhibičně) : snížená frekvence (neg. chronotropie), pokles kontraktility (neg. inotropie), snížená rychlost vedení (neg. dromotropie).

**Cévy:** vazodilatace - působením na  $M_3$  receptory na endoteliálních buňkách se uvolňuje NO - zvyšuje koncentraci cGMP - snížení koncentrace  $Ca^{2+}$

**Respirační systém:** v bronchiálním stromu **kontrahují**  $M_3$ -agonisté hladkou svalovinu a **stimulují** sekreci slizničních žláz v průdušnici a bronších (**obtíže** u pacientů postižených bronchiálním astmatem).

### **Gastrointestinální trakt:**

podání muskarinových agonistů ve střevech vyvolá **vzestup** sekreční a motorické aktivity.

- silně je **stimulovaná** činnost pankreatu a intestinálních žlázek
- v celém střevě se **zvyšuje** peristaltika a většina svěračů ochabuje
- stimulace kontrakcí v zažívacím traktu je způsobená **depolarizací** membrán hladkého svalstva a následným **zvýšeným** vstupem **vápníku**

**Urogenitální trakt:** muskarinový agonisté **stimulují** musculus detruzor (vyprázdnování) a relaxují svalstvo trigona a sfinktery močového měchýře.

**Sekreční žlázy různého typu:** **stimulace** sekrece potních, slzných a nazofaryngeálních (nosohltan) žláz

**Centrální nervový systém:** jsou přítomny M- i N-receptory (mozek je bohatší na muskarinové a mícha na nikotinové receptory) - **zvýšení** lokomotorické (přemístňování, pohyb) aktivity, zlepšují kognitivní funkce

**Periferní nervový systém:** **ovlivnění** ganglií (N-receptory).



# ROZDĚLENÍ CHOLINOTROPNÍCH LÁTEK

<b>Cholinomimetika (M- i N-receptory)</b>	
<b>1. přímo působící cholinomimetika</b> (M- i N- receptory)	
<b>M-receptory</b> (parasymptomimetika)	<b>N-receptory</b> ganglia (N <sub>N</sub> ), nervosvalové spojení (N <sub>M</sub> )
<b>2. nepřímo působící cholinomimetika</b> (inhibitory AChE)	
reverzibilní inhibitory AChE	ireverzibilní inhibitory AChE

# **Cholinolytika**

## ***1. přímo působící cholinolytika***

### **M-receptory**

(parasympatolytika)

### **N-receptory**

N<sub>N</sub>-blokátory (gangioplegika)

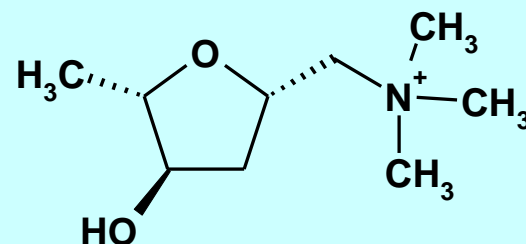
N<sub>M</sub>-blokátory (myorelaxancia  
periferní)

## ***2. nepřímo působící cholinolytika***

# PŘÍMÁ PARASYMPATOMIMETIKA

## Přírodní látky a jejich deriváty

(+)-muskarin - alkaloid houby *Amanita muscaria* L.

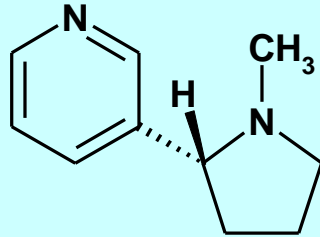


Na **cílových** orgánech vyvolává: rozšíření cév, pocení, tvorbu slin, střevní křeče a na oku zúžení zornice.

Je **toxický** - způsobuje oběhový kolaps, křeče, bezvědomí až smrt.

**Nemá** terapeutický, ale **pouze** experimentálně farmakologický význam.

**Nikotin** - alkaloid tabákových listů (*Nicotiana tabacum* L.)



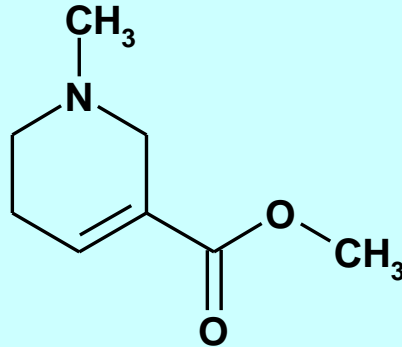
V **malých** dávkách stimuluje ganglia, ve **vysokých** je blokuje.

V konečném efektu převládá **podráždění** parasymptických ganglií (zvýšená sekrece a motilita GIT, mióza).

Pro **toxicitu** (nauzea až zvracení, křeče aj.) se terapeuticky **nepoužívá** s výjimkou nikotinového abúzu.

Jeho insekticidních vlastností využívalo **zemědělství** jako **ektoparazitika** na ochranu rostlin.

**Arekolin** - alkaloid z východoasijské rostliny *Areca catechu*

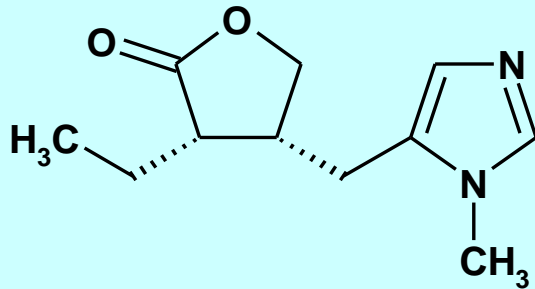


Prochází hematoencefalickou bariérou a na CNS působí **stimulačně**.

Stimuluje M- i N-receptory (cholinotropní efekt).

Ve **veterinářství** jako anthelmintikum u tasemnic.

**Pilokarpin** - alkaloid listů keře *Pilocarpus jaborandi* Holmes.



Účinný je přírodní pilokarpin s absolutní 3*S*,4*R*-konfigurací se substituenty na C<sub>(3)</sub> a C<sub>(4)</sub> v *cis*-uspořádání.

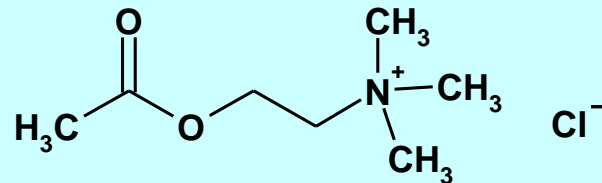
Prochází hematoencefalickou bariérou a na CNS působí **stimulačně**.

Stimuluje M-receptory, a částečně i N-receptory v gangliích.

**Indikace:** je hlavně topickým cholinergikem oftalmologie u glaukomu (mióza), snižuje **nitrooční tlak**.

# Acetylcholin a jeho analoga

Acetylcholin - působí neselektivně, má M- i N- účinky.

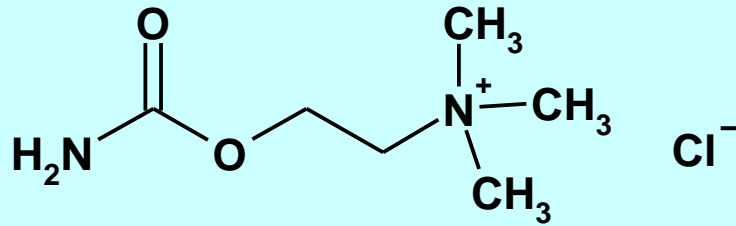


Je **specifickým** substrátem pro AChE - účinek je velmi krátký (po i.v. bolusu 5-20 vteřin).

**Srdce:** negativně inotropně a chronotropně ( $M_2$ ), snižuje krevní tlak a zvyšuje tonus svalstva GIT a bronchů.

**Indikace:** v oftalmologii - operační zásah - rychlá mióza.

## Karbachol



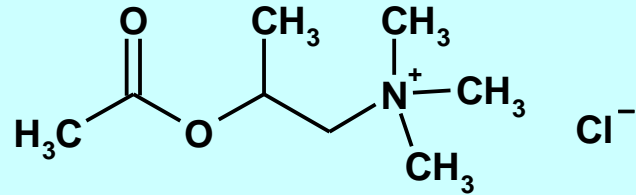
V trávicím ústrojí se téměř nerozkládá, je **rezistentní** vůči AChE, působí na periferní M-receptory, ale i na cholinegní N-receptory.

**Indikace:** vnitřně je sporadicky indikován na **zvýšení** motility u atonie střev a v **urologii** při retenci moče (motilita močového měchýře).

**Hlavní indikace:** snížení nitroočního tlaku - glaukom.

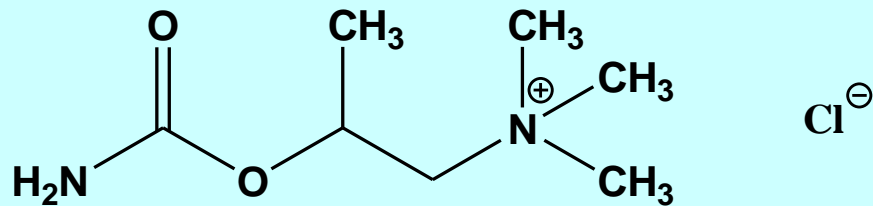


## Methacholin



**Indikace:** dříve byl využíván k vyvolání vazodilatace.

## Bethanechol



**Indikace:** při pooperační retenci moči a hypoaktivitě detrusoru neurogenního i non-neurogenního původu.

# NEPŘÍMO PŮSOBÍCÍ PARASYMPATOMIMETIKA

**Blokáda** enzymu acetylcholinesterasy (AChE) - **zvýšení** koncentrace endogenního acetylcholinu:

- na efektoech parasympatiku (působí na M-receptory),
- ve vegetativních gangliích (působí na  $N_N$ -receptory),
- a na nervosvalovém spojení (vliv na  $N_M$ -receptory).

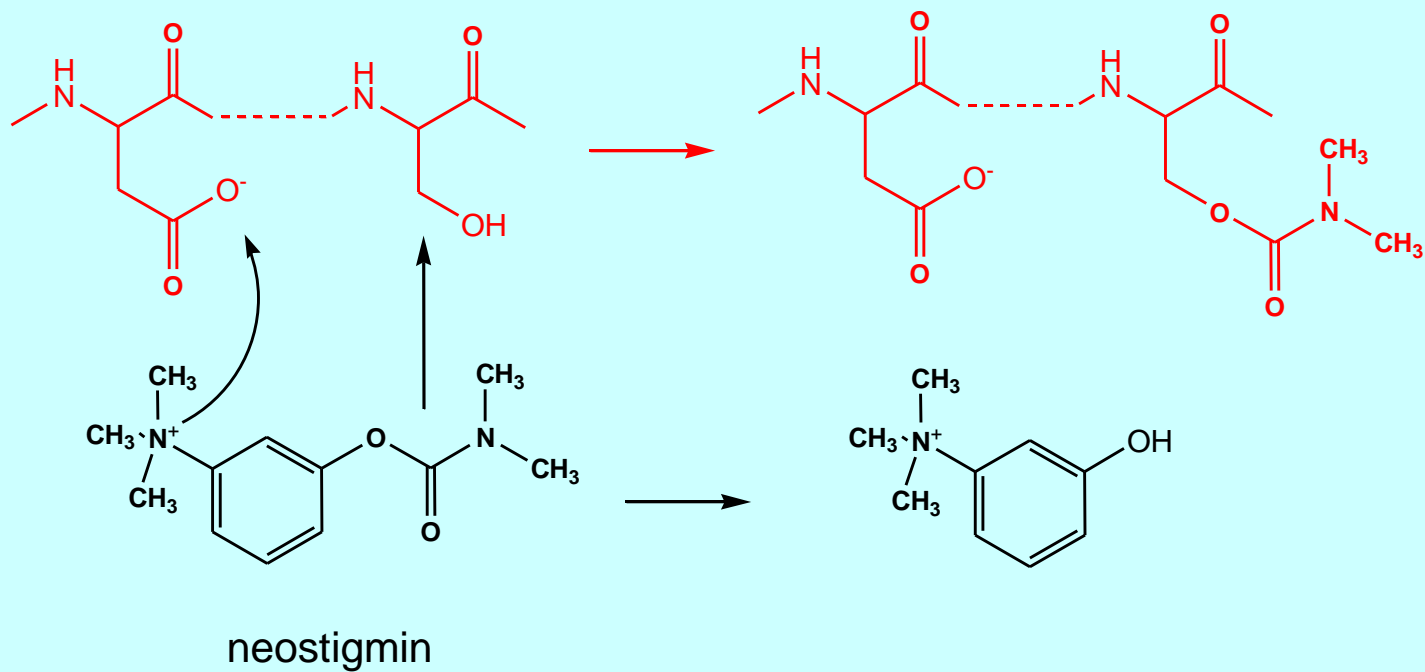
Inhibitory AChE působí **neselektivně**:

účinky parasympatomimetické, i cholinomimetické.

**Rozdělují se na:** krátkodobé **reverzibilní** inhibitory AChE a dlouhodobé **ireverzibilní** inhibitory AChE - jsou významné z toxikologického hlediska.

# MECHANIZMUS ÚČINKU

AChE

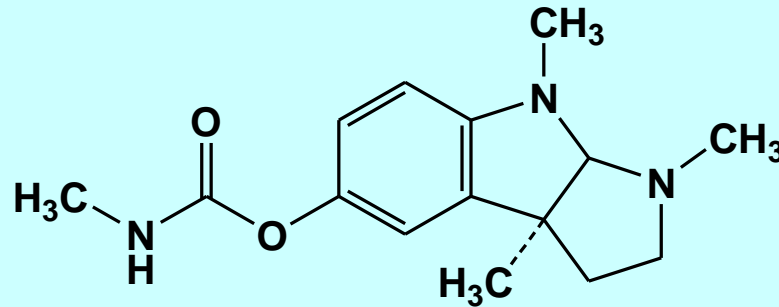


## Krátkodobé, reverzibilní inhibitory AChE

### Indikace:

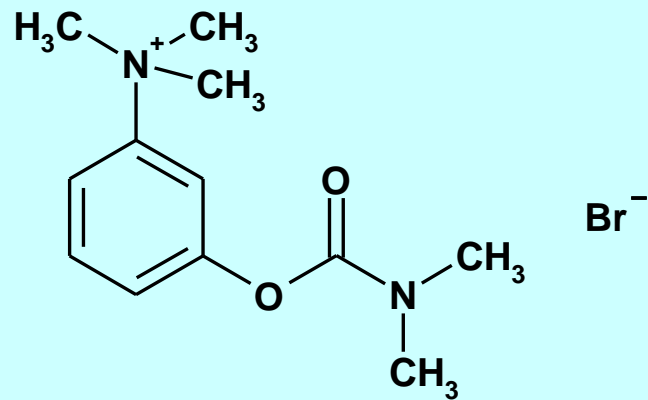
- k prevenci a léčbě pooperačních **atonii** GIT a močových cest;
- k **vyvolání** miózy a snížení nitroočního tlaku při glaukomu;
- jako **antidota** periferních kompetitivních myorelaxancií;
- **selektivní** inhibitory AChE v CNS - jsou využívány k symptomatické léčbě u mírných a středně těžkých forem Alzheimerovy choroby;
- k **léčbě** při *myasthenia gravis* (zvýšený titr protilátek proti  $N_M$ -receptorům a snížen počet  $N_M$ -receptorů na nervosvalovém spojení).

**Fysostigmin**, syn. eserin, indolový alkaloid kalebasových plodů  
(*Physostigma venenosum* Balf.)



**Indikace:** používal se **lokálně** jako miotikum u glaukomu a injekčně u pooperačních stavů **atonie** střev a močového měchýře, v injekční formě je dnes **antidotem** u otrav atropinem a fenothiazinovými neuroleptiky.

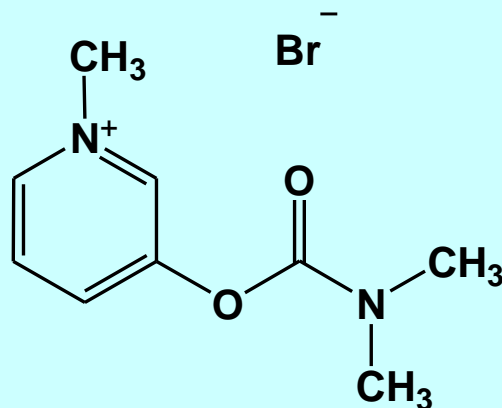
## Neostigmin - bromid



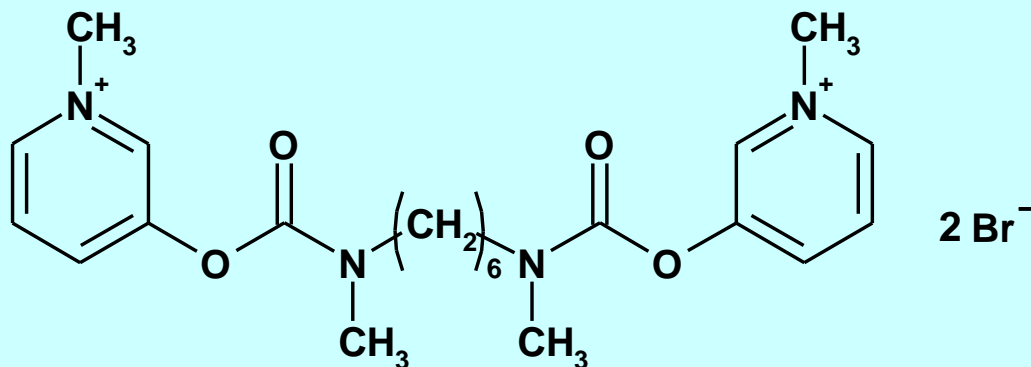
**Indikace:** pooperační **atonie** střev a močového měchýře, myasthenia gravis a v oftalmologii jako **miotikum** u glaukomu.

V injekcích je **antidotem** při předávkování nedepolarizujících myorelaxancií - látka nemá vnitřní aktivitu (tubokurarin, alkuronium aj.

## pyridostigmin - bromid

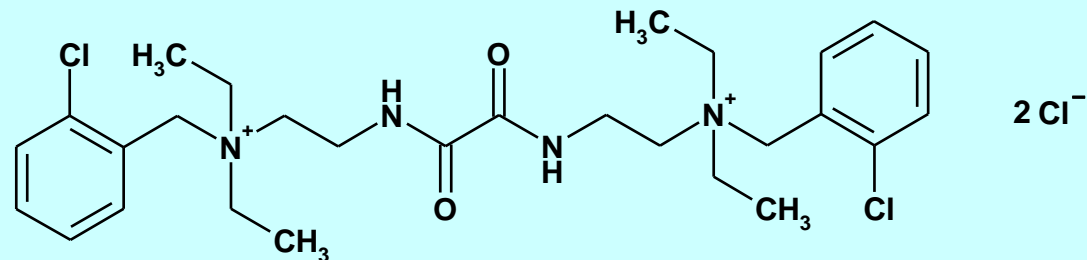


## distigmin - bromid



**Indikace:** atonie střev, atonická obstipace, myasthenia gravis, antidotum nedepolarizujících kurarimimetik.

## ambenonium-chlorid



**Indikace:** myasthenia gravis, kde účinkuje i u případů rezistentních na neostigmin.



# Dlouhodobé, ireverzibilní inhibitory AChE

## Organofosforové sloučeniny

Mají **vysohou** lipofilitu, velmi snadno se vstřebávají a prostupují všemi bariery včetně neporušené kůže.

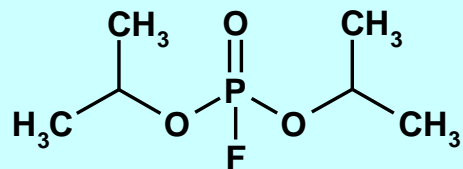
Pro velmi pevnou vazbu na molekulu AChE přetrvává jejich účinek **dlouhodobě** (dny, týdny), ireverzibilní blokádu enzymu ruší pouze **specifické reaktivátory**.

### Projevy intoxikace:

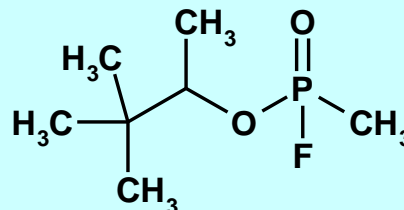
Objevuje se **mióza**, poruchy **vidění**, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, křeče v trávicím ústrojí, zvýšená sekrece žláz, bradykardie a pokles krevního tlaku, svalové záškuby až křeče.

**Ve druhé fázi intoxikace: útlum** dechového, vazomotorického a kardiálního centra, které může končit **letálně**.

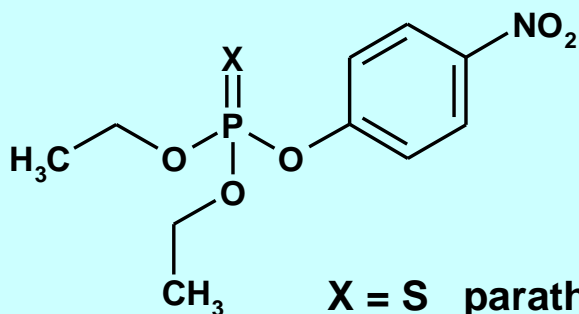
# Insekticidní a miotická aktivita na bázi inhibice AChE



fluostigmin (1946)

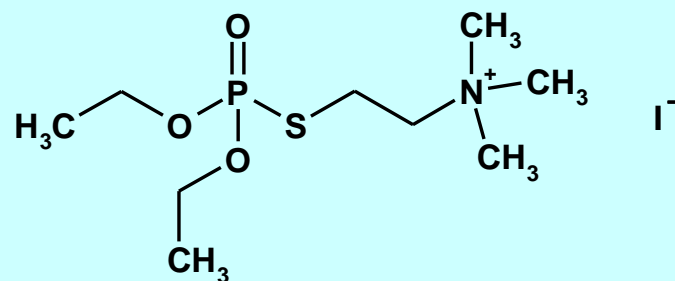


soman



X = S parathion (1946)

X = O paraoxon (1947)



ekotiofát-jodid (1957)

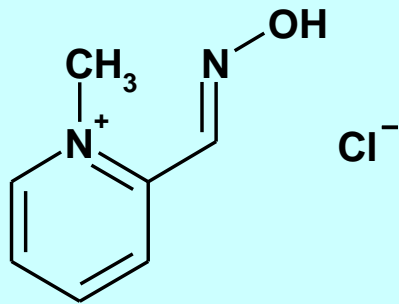
Dnes se u glaukomu omezeně používá pouze **ekotiofát-jodid**.

# Reaktivátory acetylcholinesterasy

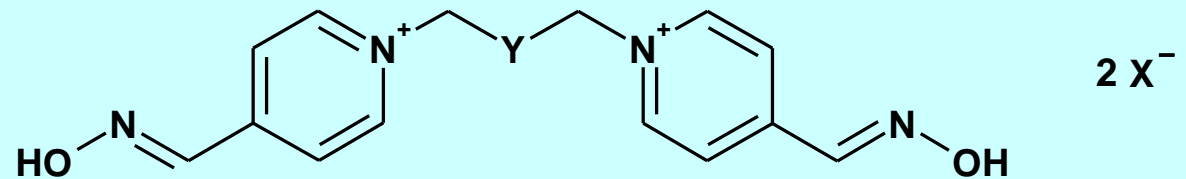
## Mechanismu působení oximů:

- amoniové sloučeniny typu aldoximů
- k oximům má organofosfát **vyšší** afinitu než k AChE;
- oximová skupina je vysoce **nukleofilní**, reaguje s fosfátem inaktivovaného enzymu;
- vzniká **komplex** oxim + organofosfát a AChE se uvolňuje.

Účinek oximu **nastupuje** velmi rychle, aktivita motorických nervů se **obnovuje** po i.v. podání za několik minut.



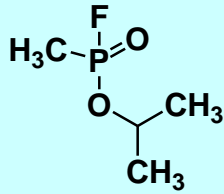
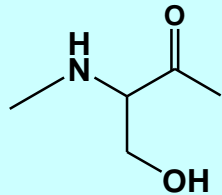
pralidoxim-chlorid (1957)



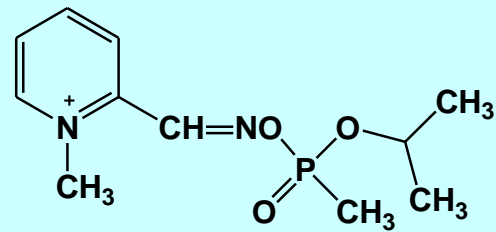
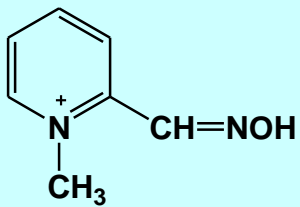
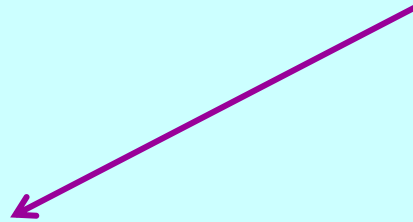
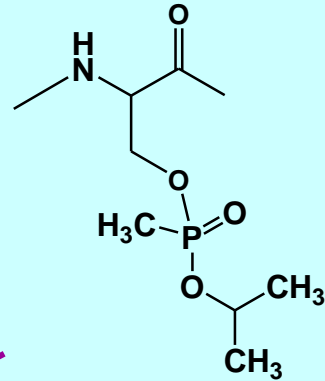
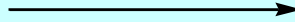
Y = -O- X = Cl obidoxim-chlorid (1963)

Y = -CH<sub>2</sub>- X = Br trimedoxim-bromid (1964)

**AChE**



**sarin**



**pralidoxim**

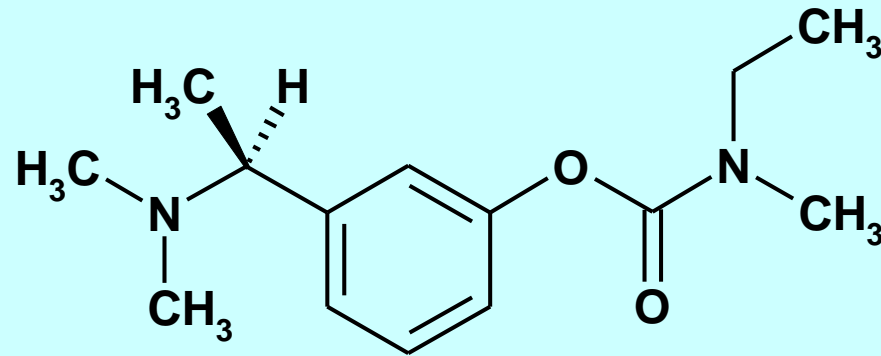
## Anticholinesterazika - antidementiva (AD)

**DEMENCE** - chronický, trvalý úbytek duševních funkcí a schopností

Příčiny jsou v onemocnění mozku: **deficit** acetylcholinu

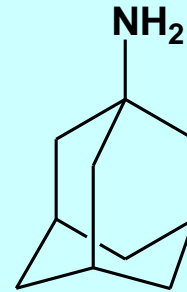
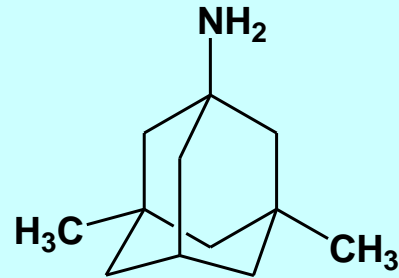
- **deficit** acetylcholinu v CNS charakteristický pro Alzheimerovu chorobu a vaskulární demenci (chorobami vyvolaná okluze - uzavření mozkových cév);
- projevuje se **postupným** zhoršováním až úplnou ztrátou kognitivních a intelektuálních schopností.

## Rivastigmin



**Indikace:** symptomatická terapie mírné a středně silné Alzheimerovy choroby.

## Memantin



amantadin

Účinkuje **blokádou** NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptorů - snižuje hladinu Ca<sup>2+</sup> iontů.

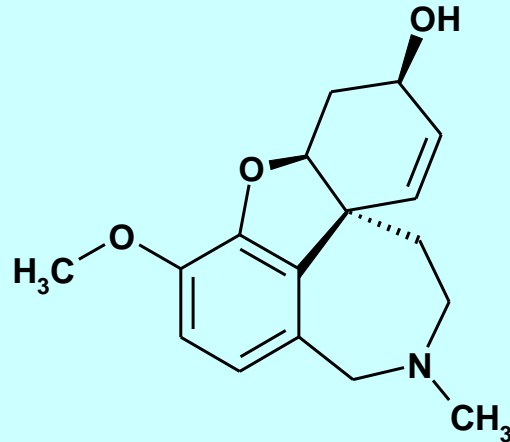
**Kyselina glutamová** působí jako excitatorní neurotransmitter ovlivňuje Ca, Na i K ionty

Nadbytek Ca<sup>2+</sup> iontů vede k **poškození** buněk a projevuje se mimo jiné poruchami paměti a kognitivních procesů.

Účinkuje **pozitivně** u stavů syndromu demence a jako adjuvans se podává spolu s anticholinesteraziky u AD

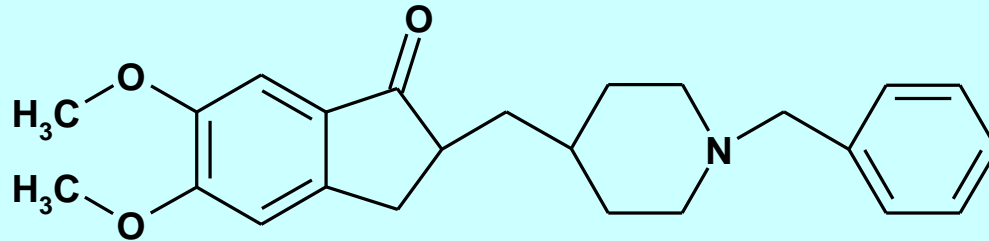


**Galantamin** - alkaloid izolovaný z cibul sněženy  
*Galanthus woronowii*.



- Selektivně reverzibilně **inhibuje** cholinesterasu
- Současně **zesiluje** aktivitu ACh na nikotinových receptorech
- Dosahuje se **zvýšeného** cholinergního efektu.

## Donepezil



Selektivní reverzibilní inhibitor **AChE**

**Indikace:** mírná a střední Alzheimerova demence, kde údajně účinkuje **lépe** než galantamin v zlepšování kognitivních funkcí.

Protože jen **nepatrně** ovlivňuje **periferní** acetylcholin, jsou u něho vedlejší projevy mírnější.

# ANTICHOLINERGIKA

(parasympatolytika, cholinolytika, někdy antimuskarinika)

Na postsynaptických receptorech parasympatiku **kompetitivně** blokují účinek acetylcholinu a cholinergik.

**M<sub>1</sub>-receptory (neuronální):** jejich **inhibici** je selektivně blokována žaludeční sekrece.

**M<sub>2</sub>-receptory (kardiální):** stimulovány snižují srdeční frekvenci, jejich **inhibice** potlačuje bradykardii.

**M<sub>3</sub>-receptory (žlázy/hladké svaly):** regulují kontrakci hladkého svalstva, **inhibice** vyvolá svalovou relaxaci.

## Farmakologické účinky

**Žlázo**vá sekrece: **snižují** sekreci slinných, slzných, bronchiálních a potních žláz; méně snižují sekreci v trávicím ústrojí.

**Oko**: dochází k **dilataci** pupily (mydriáza), zornice ztrácí schopnost reagovat na světlo, nitrooční tlak se zvyšuje, je **nebezpečné** u pacientů s glaukomem.

**Kardiovaskulární systém**: ve středních a vyšších dávkách dochází bloádou kardiálních  $M_2$ -receptorů v SA uzlu k **mírné** tachykardii.

**Dýchací systém:** hladké svaly bronchů mají pouze parasympatickou inervaci - bloádou  $M_3$ -receptorů dochází k **bronchodilataci** a zvyšují tendenci ke kumulaci bronchiálního sekretu.

**Trávicí ústrojí a urogenitální systém:** ve vyšších dávkách vyvolávají **relaxaci** dutých orgánů a **snižují** motilitu a tonus GIT, **relaxují** hladké svaly močového měchýře a **relaxují** i žlučové cesty (spazmolytika neurotropní (atropínové)).

**Centrální nervový systém:** atropin působí zpočátku na CNS **stimulačně** a ve vyšších dávkách jej **tlumí**.

Působením na extrapyramidový systém **snižují** u Parkinsonovy nemoci třes a svalovou rigiditu.

## Klinické použití parasymptolytik

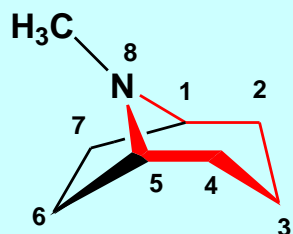
### Hlavní indikace:

- **spazmolytika trávicího ústrojí, močových a žlučových cest** (při bolestivých hypertoniích, hyperkinezích nebo dyskinezích hladké svaloviny): používány jsou především látky s **kvarterním** dusíkem;
- **bronchodilatancia** při chronické bronchopulmonální nemoci, resp. vzácněji u astmatu;
- **antiarytmika** při bradyarytmiích např. u infarktu myokardu;
- **snížení žlázné sekrece**, např. ve stomatologii, snížení kyselé sekrece žaludku při vředovém onemocnění trávicího ústrojí;

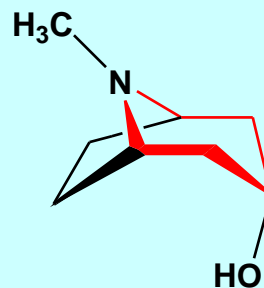
- **premedikace před celkovou anestezií** k blokádě reflexů vyvolaných aktivací parasymptatiku, tj. bradykardie, srdeční zástavy, bronchokonstrikce a zvýšení žláзовé sekrece;
- **antiemetika** např. u vestibulárních poruch - kinetózy;
- **antiparkinsonika**;
- **antagonisté při intoxikaci inhibitory acetylcholinesterasy** např. při léčbě myasthenia gravis.

# PŘÍRODNÍ ANTICHOLINERGIKA A JEJICH DERIVÁTY

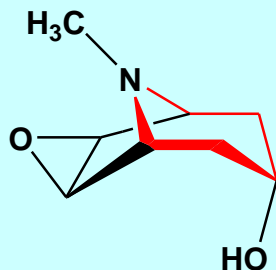
Tropanové alkaloidy atropin a skopolamin - blokáda M- receptorů.



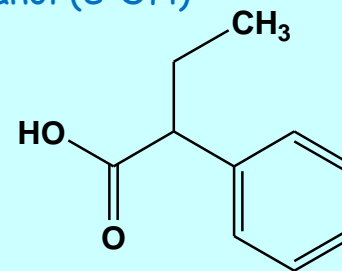
tropan



tropanol ( $\alpha$ -OH) pseudopropanol ( $e$ -OH)



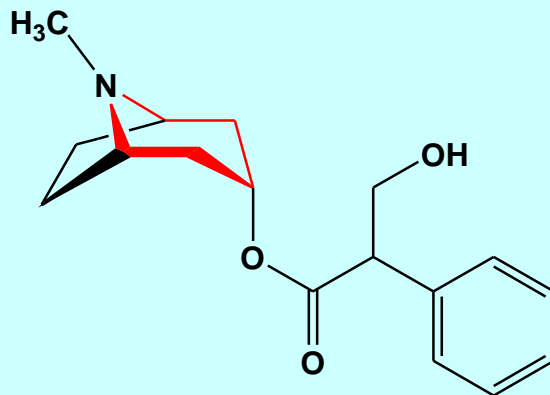
skopin



tropova kyselina



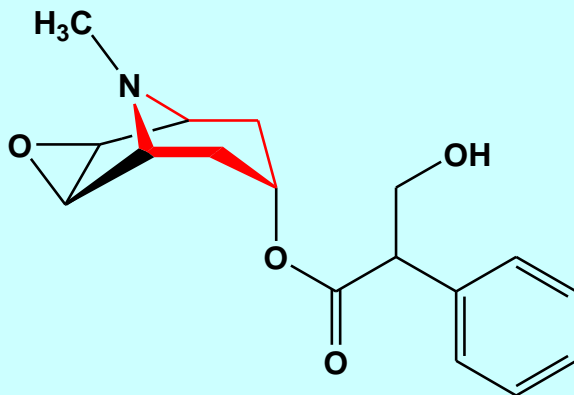
**ATROPIN** - alkaloid *Solanaceí* (*Atropa belladonna* L., *Hyoscyamus niger* L., *Datura stramonium* L.) je přítomen jako **levotočivý** hyoscyamin - **racemizuje** na atropin.



**Proniká do CNS** - ovlivněním extrapyramidového systému (svalové napětí) u parkinsonismu **tlumí** svalovou rigiditu, u kinetóz a nauzeí působí antiemeticky.

**Indikace:** v oftalmologii jako **mydriatikum** k diagnostickým účelům, vnitřně je **spazmolytikem** u spasmů a kolik zažívacího traktu a ve vyšších dávkách u kolik žlučníku a ledvin.

**SKOPOLAMIN** - druhý alkaloid *Solanaceí* (*Scopolia carniolica* Jacq., *Datura stramonium* L.).

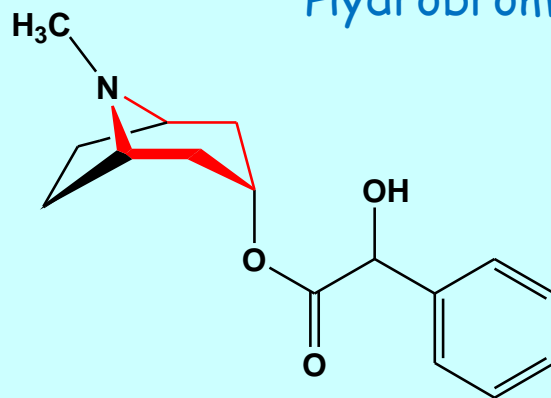


Účinkuje slabě periferně ale má **silné** centrálně tlumivé účinky již v malých dávkách.

**Indikace:** je využíván u parkinsonismu, kde tlumí nejen svalovou rigiditu, ale i třes.

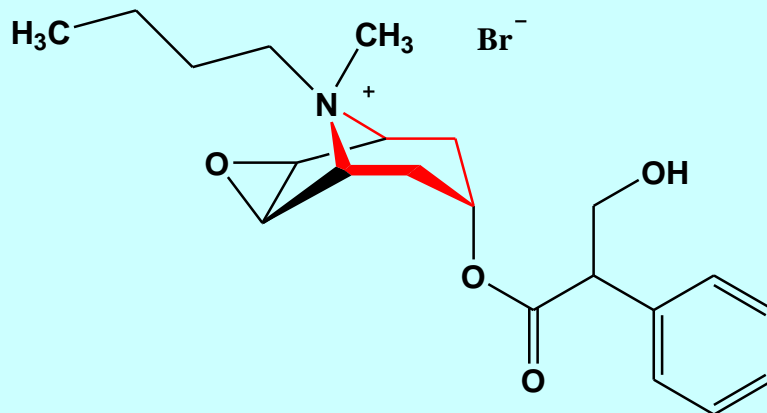
# HOMATROPIN

Hydrobromid, metylbromid



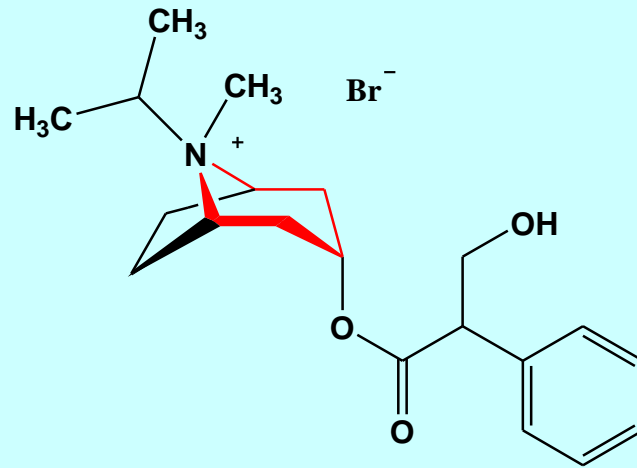
**Indikace:** je využíván především v očním lékařství k vyvolání mydriázy

**BUTYLSKOPOLAMONIUM-BROMID** - **nejužívanějším** spazmolytikem (neurotropní), účinkuje periferně bez nežádoucích centrálních účinků, je zhruba 4x účinnější než atropin.



**Indikace:** u spasmů GIT, biliárního a urogenitálního traktu.

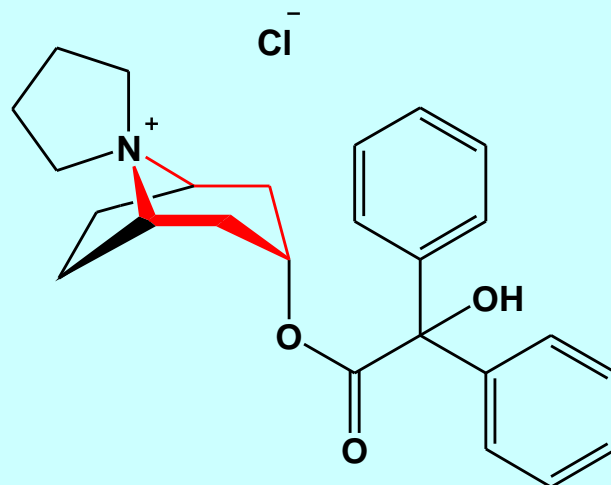
# IPRATROPIUM-BROMID



**Indikace:** je inhalačním **antiastmatickem**. Při nasální aplikaci účinkuje u alergické rýmy.

Podán p.o. nebo i.v. je antiarytmikem u bradyarytmií.

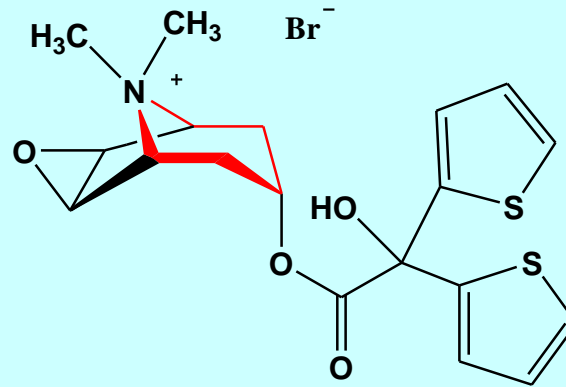
## TROSPIUM-CHLORID



- Má vysokou **afinitou** na muskarinové  $M_3$ -receptory a nepatrnou na nikotinové receptory.
- Způsobuje **relaxaci** hladkého svalstva GIT a urogenitálního traktu.

**Indikace:** spazmolytikem indikovaným u poruch močového měchýře (polakysurie, nykturie a inkontinence).

# TIOTROPIUM-BROMID

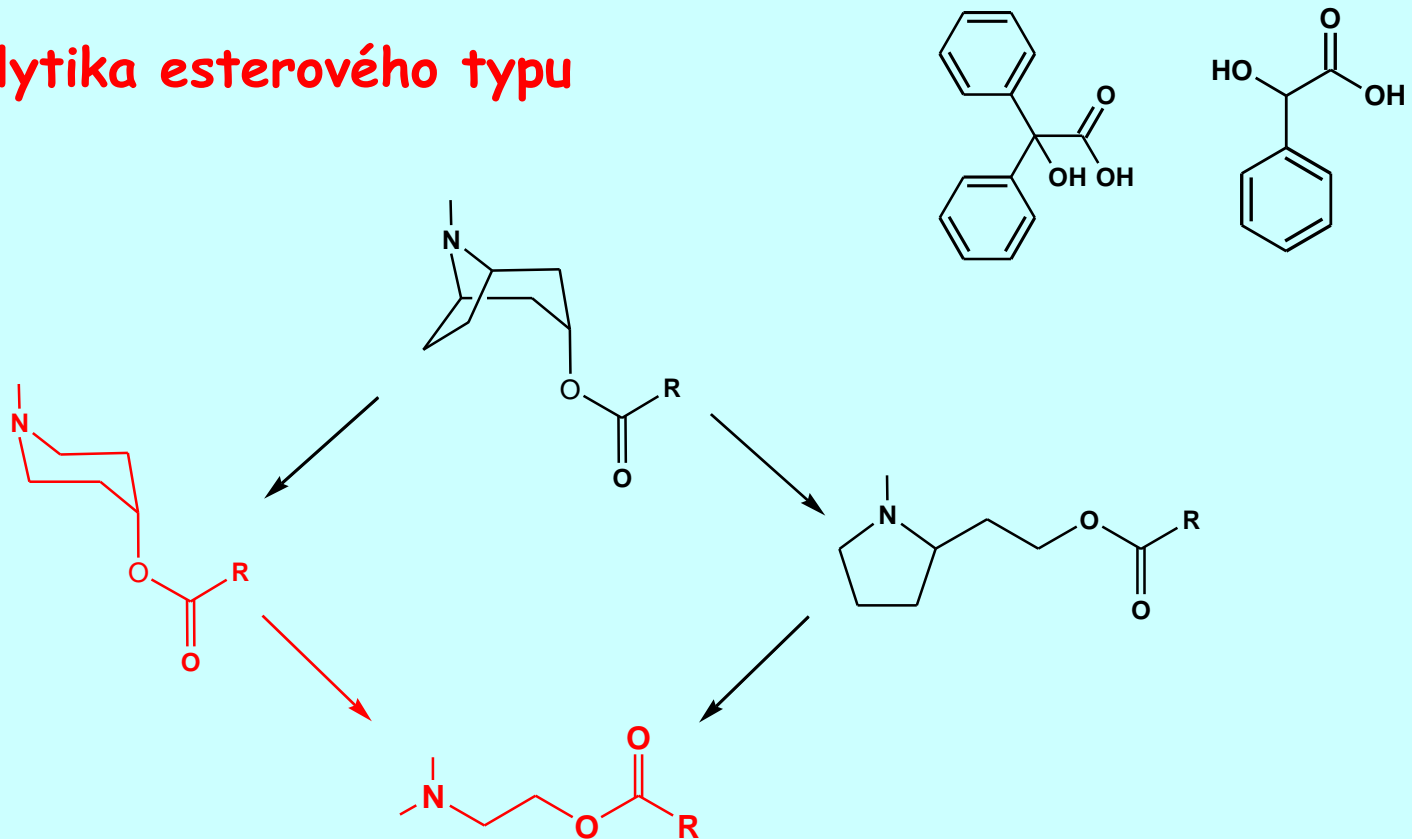


Je periferním spazmolytikem se zvýšenou aktivitou na  $M_3$ -receptory hladkého svalstva, především **bronchiálního** traktu.

**Indikace:** chronická obstrukční plicní porucha.

# SYNTETICKÁ NEUROTROPNĚ MYOTROPNÍ SPAZMOLYTIKA

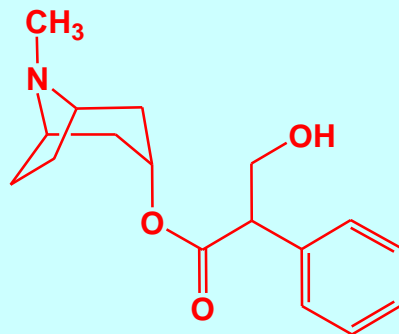
## Spazmolytika esterového typu



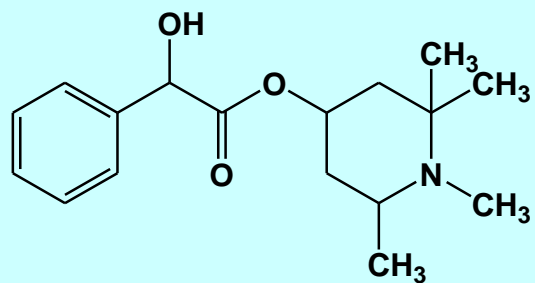
**R=** kyselina mandlová, difenylactová nebo benzilová



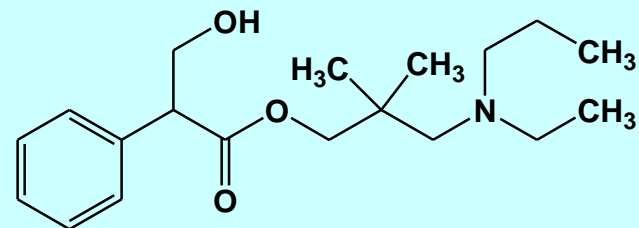
## Historický vývoj



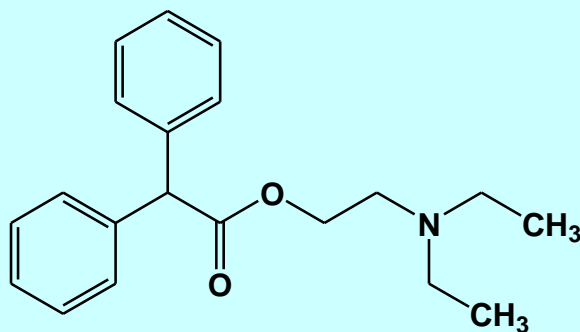
Atropin



Eukatropin



Amprotropin

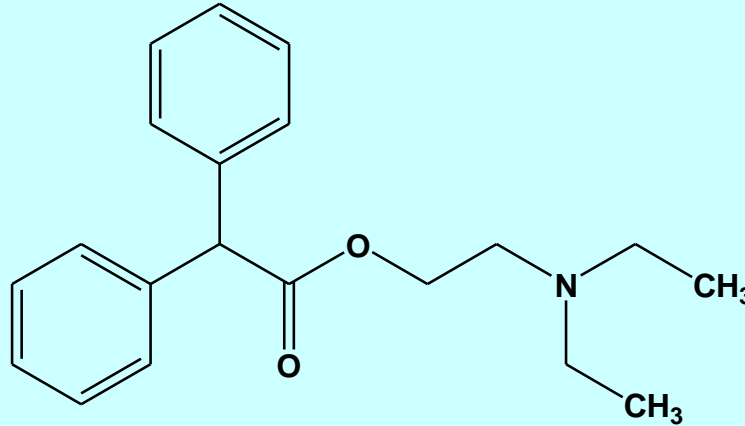


Adifenin

**Neurotropní spazmolytika:**  
ovlivňují pouze hladké svaly **útrobní**.

**Myotropní spazmolytika:**  
přímo ovlivňují buňky hladkého svalstva, **uvolňují** hladké  
svalstvo **útrobní** i **cévní**

## ADIFENIN

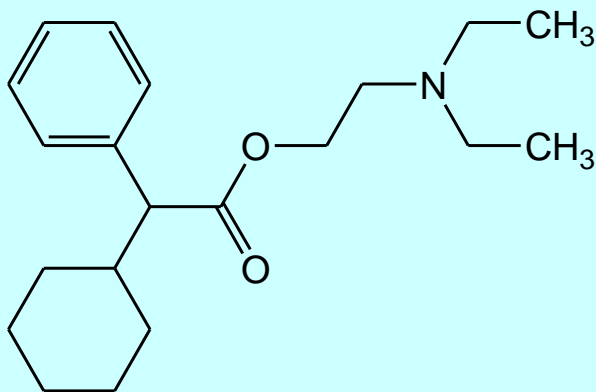


- Oblíbené spazmolytikum hladkého svalstva GIT, žlučníku a močového měchýře.
- Dnes je v menší míře složkou **kombinovaných** přípravků.

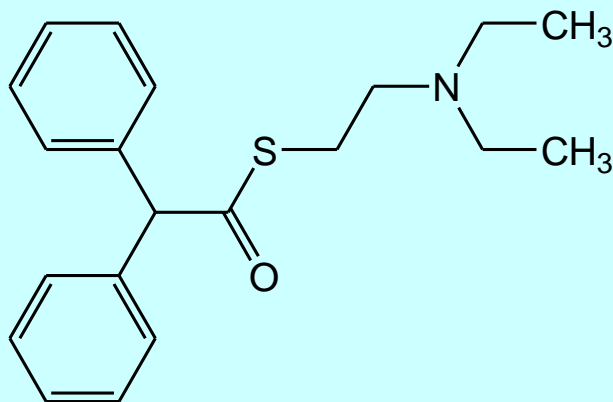
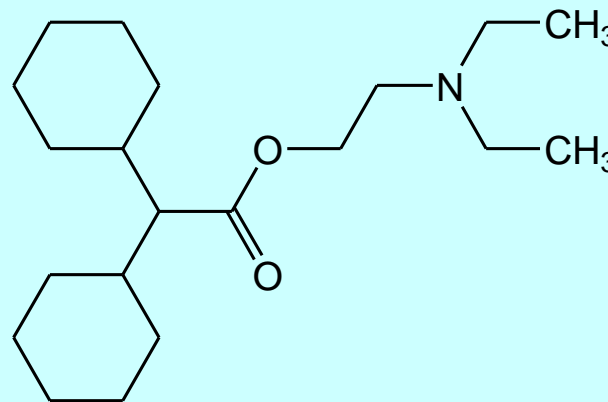
**Indikace:** potlačuje spazmy **neurotropním** (atropinovým) i **muskulotropním** (papaverinovým efektem).

**Spazmolytika GIT** - anticholinergní a mírně myotropní účinek syntetických derivátů odvozených od **adifeninu**.

**DICYKLOVERIN**

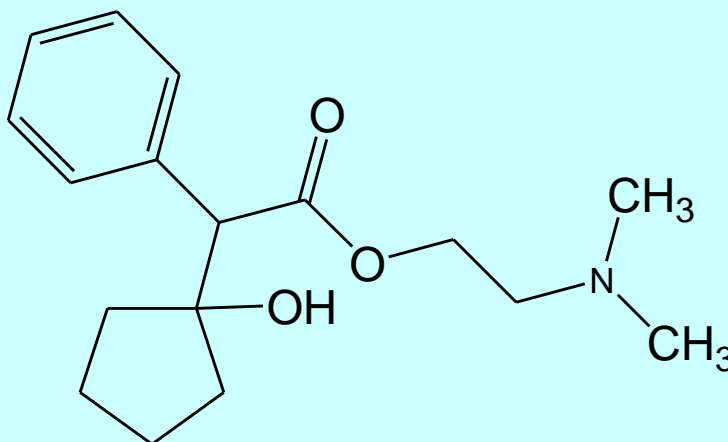


**DROFENIN**



**TIFENAMIL**

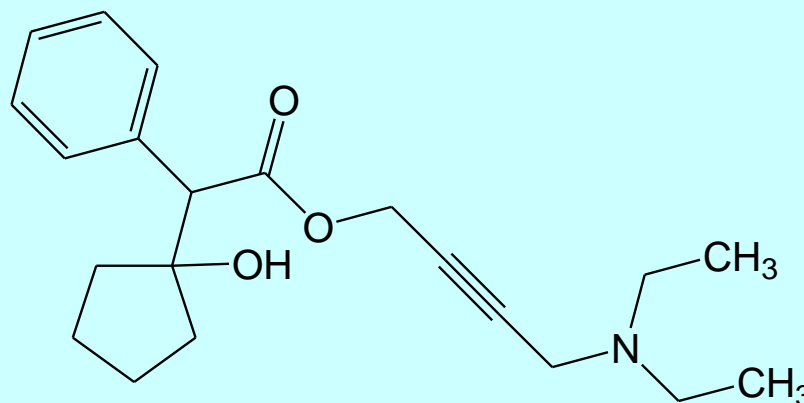
## CYKLOPENTOLÁT



- Po aplikaci do oka **blokuje** odpověď na cholinergní stimulaci očního svalstva - dilatace zorničky (mydriáza) a paralýza akomodace (cykloplegie), působí **tlumivě** na musculus ciliaris - parasymphatikus

**Indikace:** mydriatikum a cykloplegikum při **diagnostickém** vyšetření oka.

## OXYBUTININ



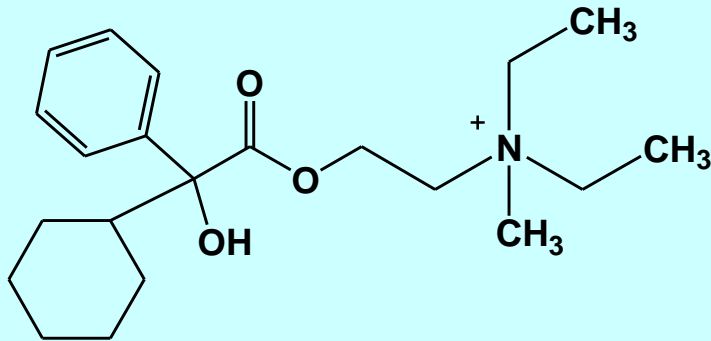
- Selektivně **blokuje** muskarinový ( $M_1$  a  $M_3$ ) účinek acetylcholinu na močový trakt - detruzor

**Indikace:** **snížení** nucení na močení a frekvence močení, jako součást komplexní léčby při enuresis nocturna a u urgentní inkontinence.

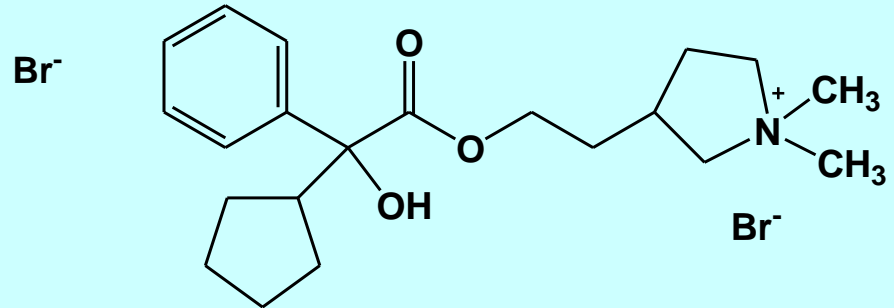
## Parasympatolytika s kvarterním dusíkem

- **zvyšuje** se **periferní** anticholinergní aktivita
- vedle M-receptorů je **zesílen** i antagonistický účinek na N-receptory ve vegetativních gangliích
- spazmolytický efekt v **nižších** dávkách - ovlivnění sekrece slinných, potních a jiných žláz je méně **výrazné**

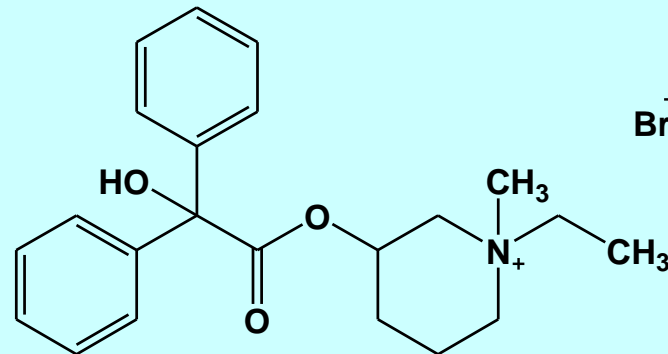
## OXYFENONIUM-bromid



## GLYKOPYRRONIUM-bromid



## PIPENZOLAT-bromid

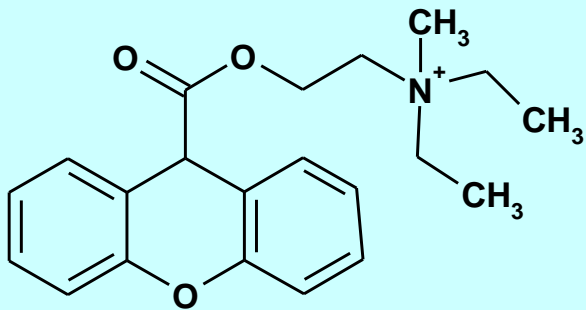


**Indikace:** spazmolytika u spazmů GIT.

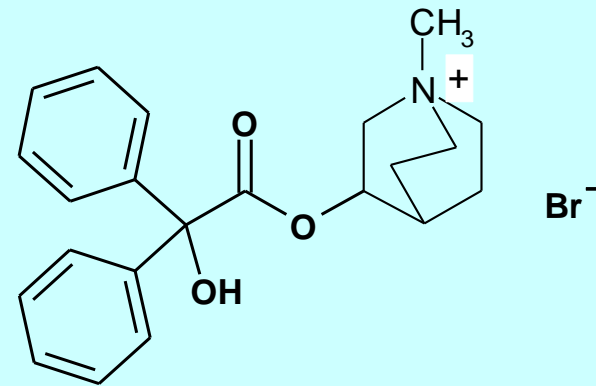


# Antisekreční aktivita - terapie peptických vředů.

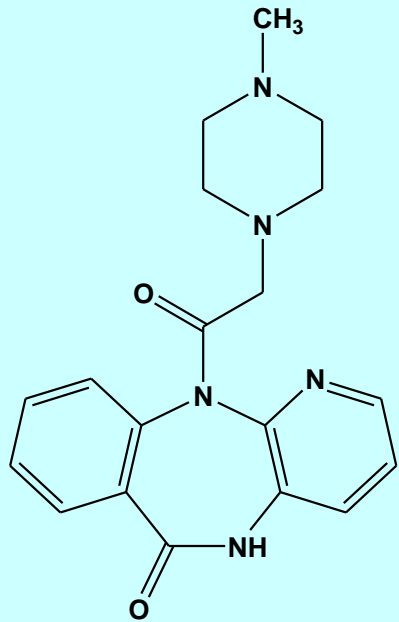
## METHANTHELIUM-bromid



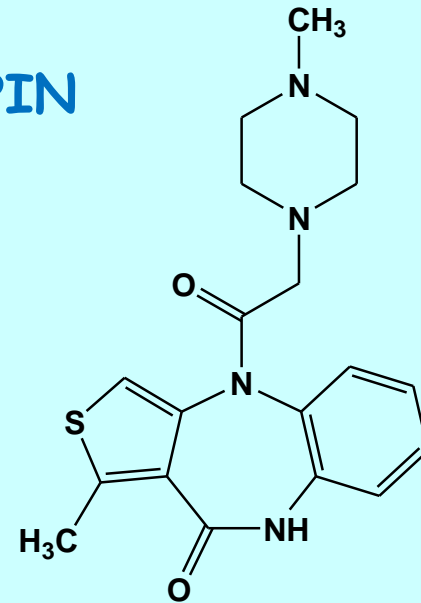
## KLIDINIUM-bromid



**PIRENZEPIN** - inhibitor  $M_1$  receptorů žaludečního traktu a potlačuje sekreci žaludečních šťáv



**TELENZEPIN**

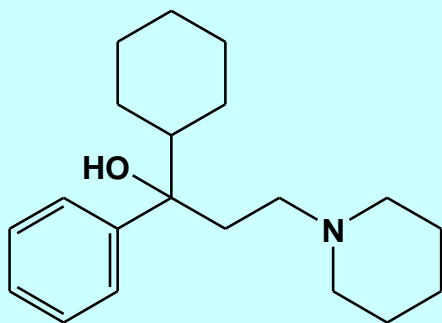


Indikace: vředová choroba žaludku a dvanáctníku

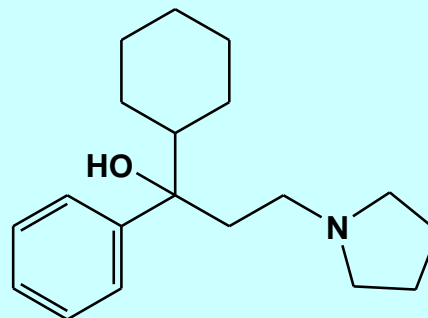
## Anticholinergika - terapie Parkinsonovy nemoci

- Adjuvantní léky pro potlačení hypercholinergní aktivity ve striatu (oblast šedé hmoty v mozku)
- Ústup hypersalivace, tremoru, zmírnění rigidity a bradikineze

TRIHXYLFENIDYL

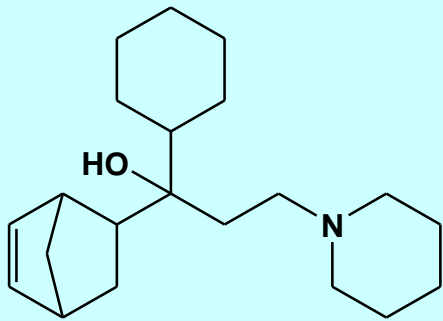


PROCYKLIDIN

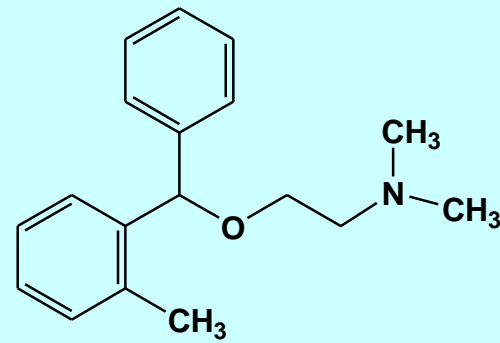


# Anticholinergika - terapie Parkinsonovy nemoci

## BIPERIDEN



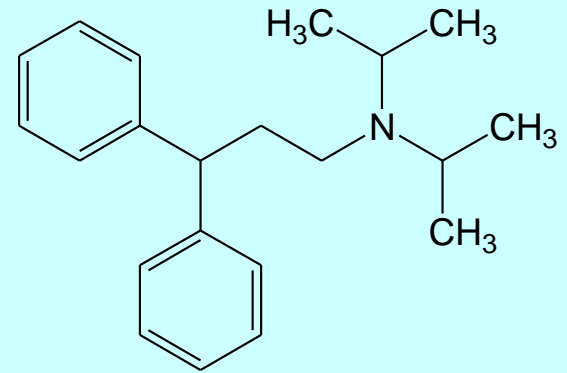
## ORFENADRIN



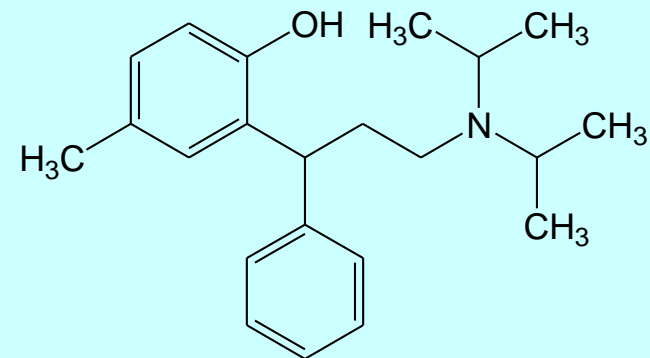
# Spazmolytika neesterového typu

## 3,3-difenylpropylaminová struktura

**DIISOPROMIN** – terapie spazmů žlučníku

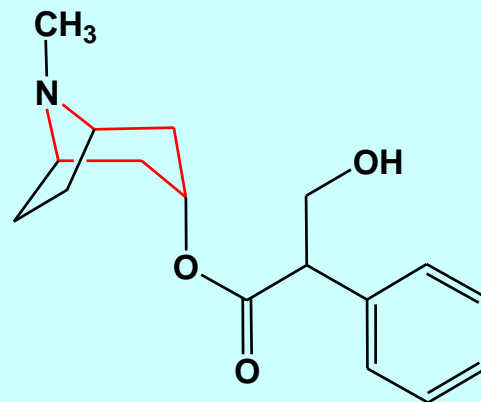
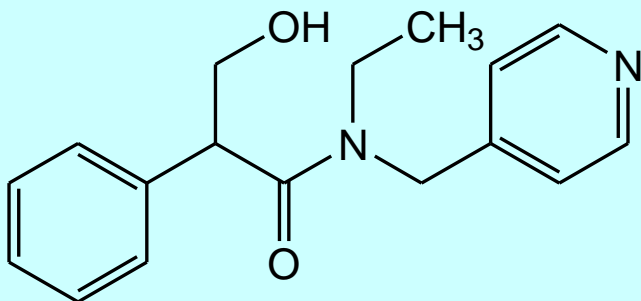


**TOLTERODIN** – spazmolytikum u neurogeních poruch močení



## Amidová struktura

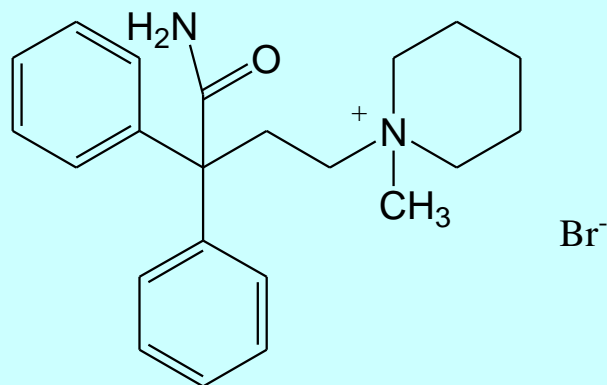
### TROPIKAMID (M<sub>4</sub>)



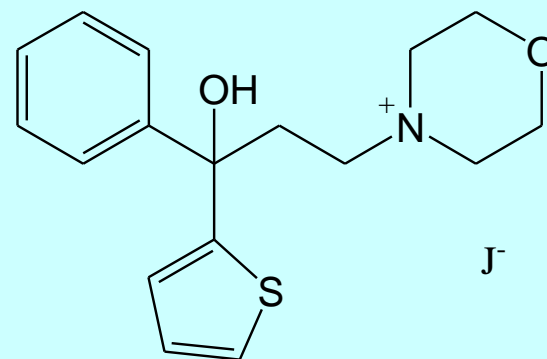
**INDIKACE:** je krátkodobým mydriatikem a cykloplegikem (inhibují akomodaci) při diagnostickém vyšetřování oka.

**Kvarterní amoniová analoga** – je zvýrazněn periferní anticholinergní efekt (antimuskarinový i antinikotinový)

### **FENPIVERINIUMUM-bromid**



### **TIEMONIUM-jodid**



**Indikace:** terapie spazmů gastrointestinálního a urogenitálního traktu.

# MYOTROPNÍ SPAZMOLYTIKA

Potlačují spazmy hladkého svalstva přímým účinkem bez účasti acetylcholinu.

**Mechanismus účinku:**

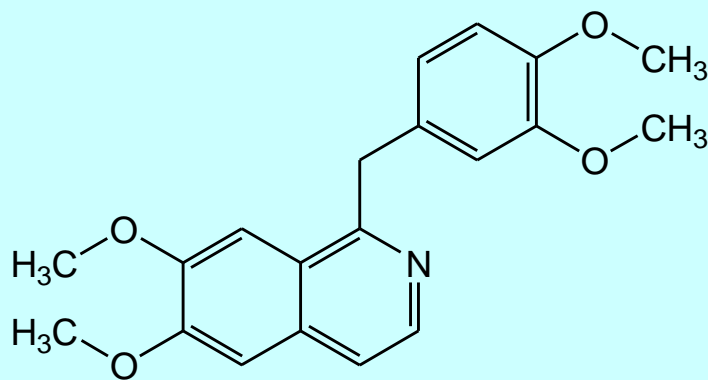
- na **mimocévní** hladké svalstvo - **blokují** pomalé vápníkové kanály nebo **aktivují** draslíkové kanály - hyperpolarizace;
- **stimulují** tvorbu oxidu dusnatého;
- **zvyšují** aktivitu adenylylcyklasy (tvorba cAMP a cGMP)
- a **inaktivují** proteinkinasu, která fosforyluje lehké řetězce myosinu

**Spolehlivá spazmolýza - synergizmus - kombinace myotropních a neurotropních spazmolytik**



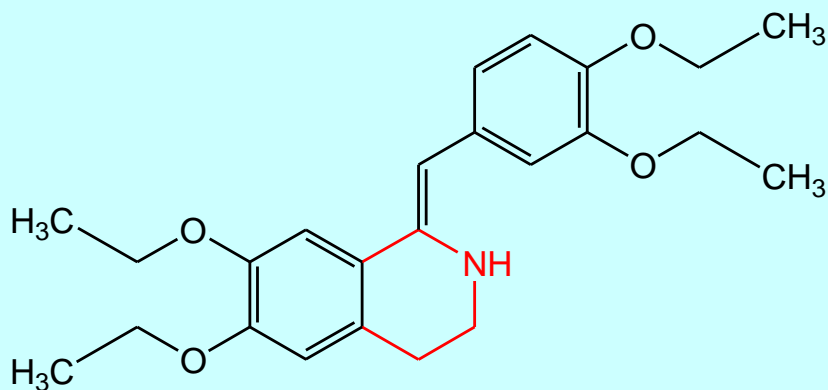
## PAPAVERIN - alkaloid opia

Navozuje spazmolýzu hladkého svalstva cévního i mimocévního po perorálním i parenterálním podání.

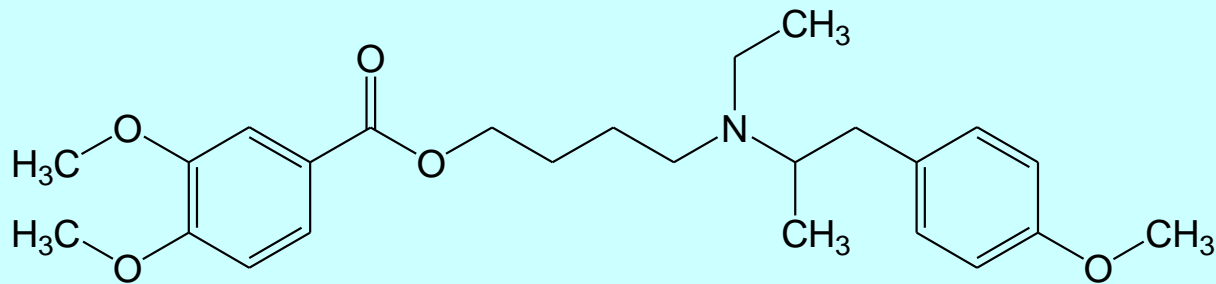


**INDIKACE:** u spazmů GIT, žlučovodů, močových cest, dělohy i bronchů, dále u poruch periferního i cerebrálního prokrvení, anginy pectoris, plicní embolie a trombóz.

**DROTAVERIN** - myotropní spazmolytickou aktivitou se podobá papaverinu



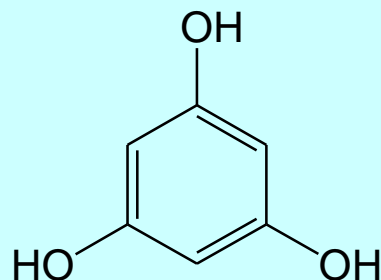
**MEBEVERIN** - je spazmolytikem papaverinového typu,  
blokátor sodíkových kanálů



**Indikace:** dráždivý tračník, dyskineze (porušená pohyblivost)  
žlučvodů a hladkého svalstva trávicího traktu, divertikulóza tračníku  
(divertikly jsou výchlípky stěny tlustého střeva)

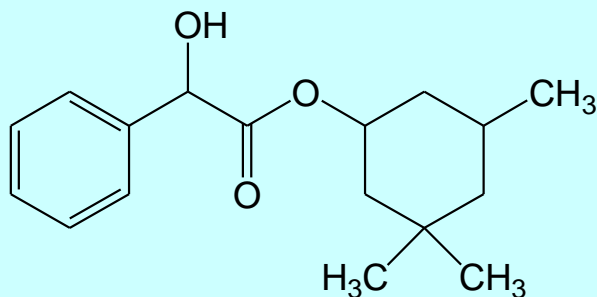
## Myospazmolytika jiných struktur

### FLOROGLUCINOL



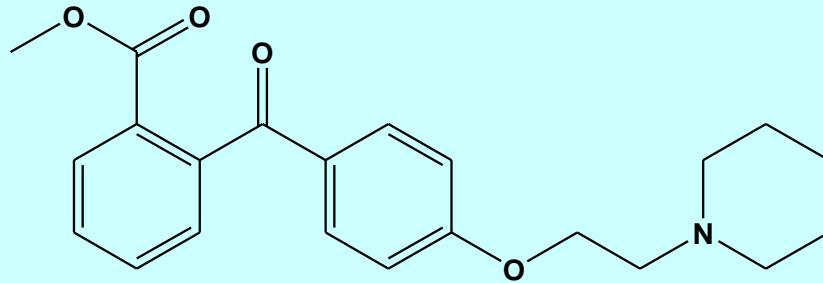
**Indikace:** u spazmů GIT a žlučnickových a ledvinových kolik.

### CYKLANDELÁT



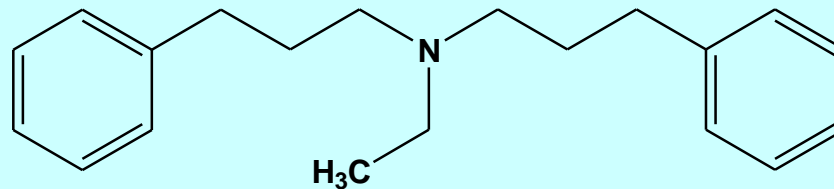
**Indikace:** u periferních a cerebrálních poruch prokrvení

## PITOFENON



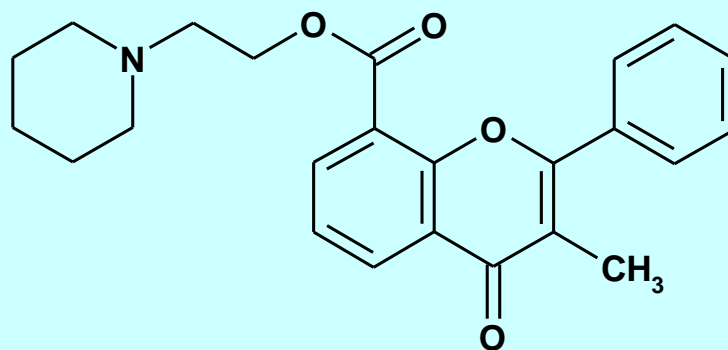
- Má podobné účinky jako papaverin, je účinnější
- Používá se v kombinaci s jinými spazmolytiky a analgetiky

## ALVERIN



- Účinkem je podobný papaverinu
- Je účinnější s nižším rizikem vedlejších účinků

**FLOVOXÁT** - účinkuje jako antagonistista acetylcholinu na muskarinových receptorech.



**INDIKACE:** je selektivním muskulotropním spazmolytikem u spazmů močového měchýře a močových cest.