

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).

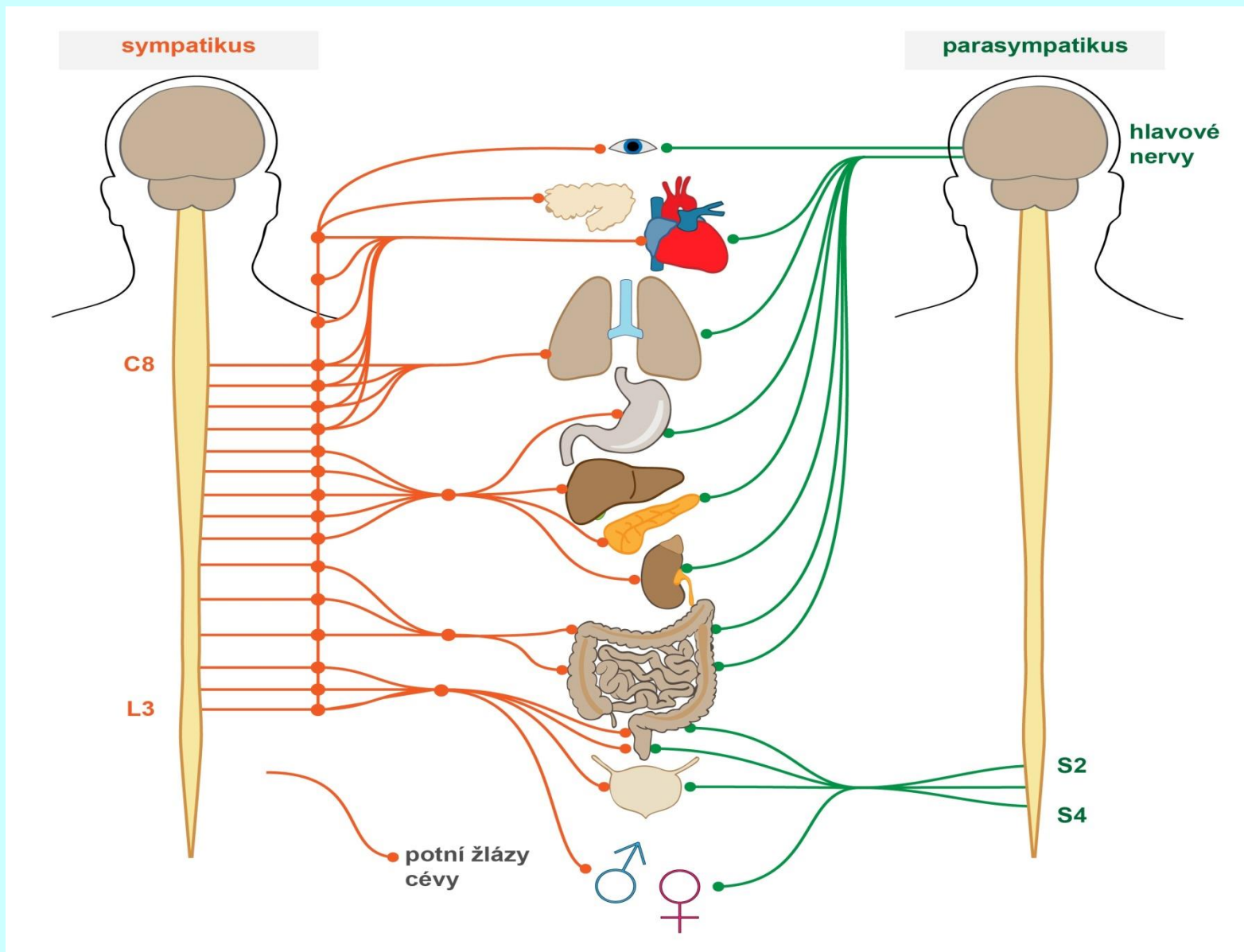
Vegetativní nervový systém (VNS):

- 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 (neuro svalová ploténka),
- a **postgangliová** vlákna parasympatiku.

Acetylcholin (ACh) - syntetizován v cytoplazmě z **cholinu** a **acetyl-CoA** (adenosindifosfát, kyselina pantoová, β -alanin a cysteamin), 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.

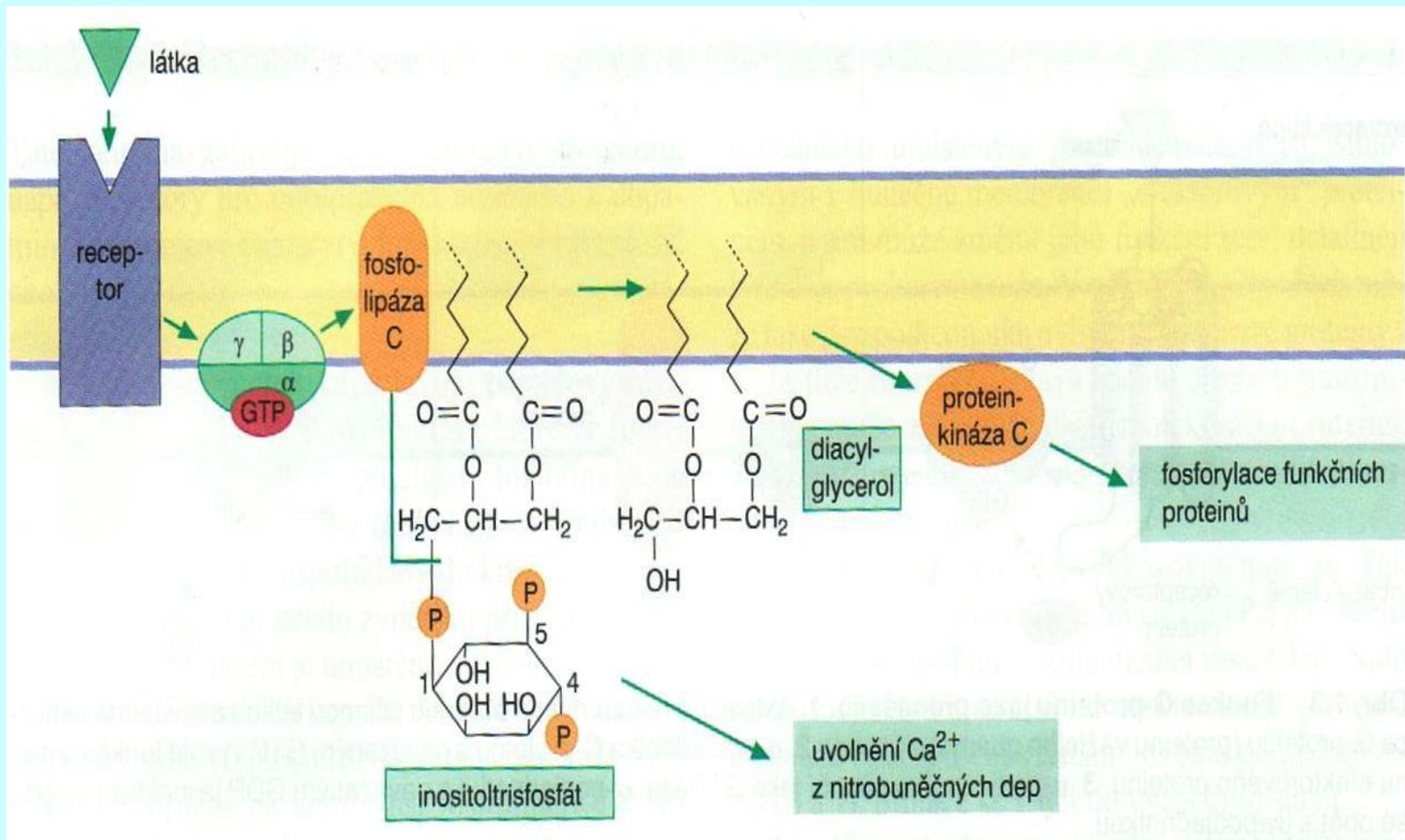
Klonováním a dalšími metodami bylo **identifikováno** celkem pět typů muskarinových receptorů (receptory $M_1 - M_5$)

M_1 -receptory (neuronální): jsou lokalizovány v CNS, v periferních neuronech a parientálních buňkách žaludku - zprostředkují především **excitační** účinky (**uzavření** K^+ kanálů - depolarizace membrány) - jsou spřaženy s G_q -**proteinem**. 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** katalyzují vznik IP_3 a DAG - zvyšují výdej Ca^{2+}

Vazba na α a M receptory



Zvyšuje se sekrece žláz **M₃ 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** - *m. sphincter pupillae*) a řasnatého tělesa (s následnou akomodací do blízka)

Kardiovaskulární systém - snížení periferního cévního odporu a tepové frekvence.

Srdce (**M₂**-inhibičně) : snížená frekvence (neg. chronotropie), pokles kontraktility (neg. inotropie), snížená rychlost vedení (neg. dromotropie).

Cévy: vazodilatace - působením na **M₃** receptory na endoteliálních buňkách se uvolňuje NO - zvyšuje koncentraci cGMP - snížení koncentrace Ca²⁺

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 (vyprázdnění) 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

Cholinomimetika (M- i N-receptory)	
1. přímo působící cholinomimetika (M- i N- receptory)	
M-receptory (parasymptomimetika)	N-receptory ganglia (N _N), nervosvalové spojení (N _M)
2. nepřímo působící cholinomimetika (inhibitory AChE)	
reverzibilní inhibitory AChE	ireverzibilní inhibitory AChE

Cholinolytika

1. přímo působící cholinolytika

M-receptory

(parasymptolytika)

N-receptory

N_N-blokátory (gangioplegika, neurální)

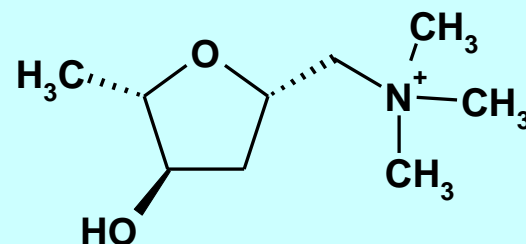
N_M-blokátory (myorelaxancia periferní,
muskulární)

2. nepřímo působící cholinolytika

PŘÍMÁ PARASYMPATOMIMETIKA

Přírodní látky a jejich deriváty

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

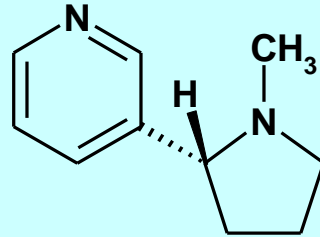


Na **cílových** orgánech vyvolává: rozšíření cév, pocení, tvorbu slin, střevní křeče a na oku zúžení zornice.

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

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

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



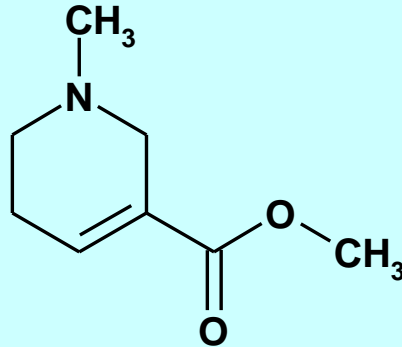
V **malých** dávkách stimuluje ganglia, ve **vysokých** je blokuje.

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*

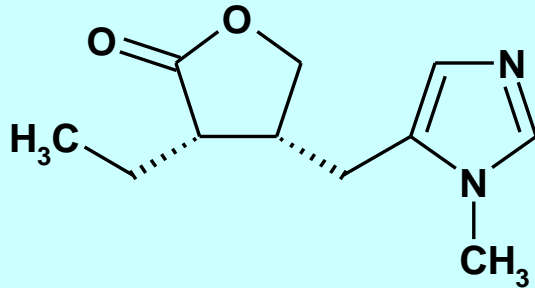


Prochází hematoencefalickou bariérou a na CNS působí **stimulačně**.

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₍₃₎ a C₍₄₎ v **cis-uspořádání**.

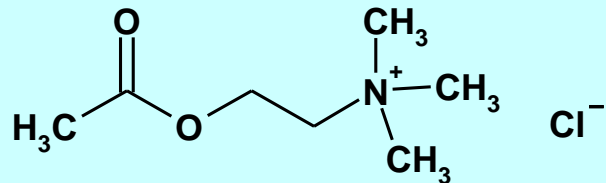
Prochází hematoencefalickou bariérou a na CNS působí **stimulačně**.

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.

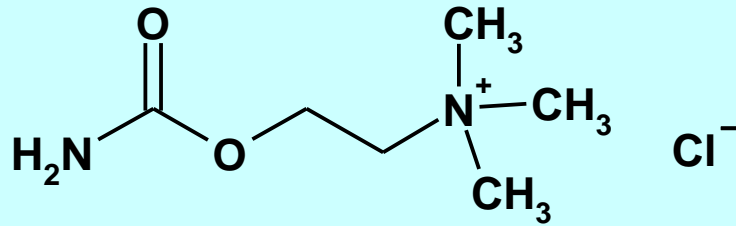


Je **specifickým** substrátem pro AChE - účinek je velmi krátký (po i.v. bolusu 5-20 vteřin).

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

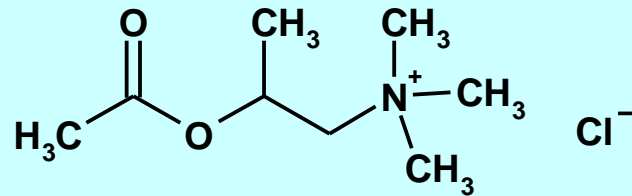


V trávicím ústrojí se téměř nerozkládá, je **rezistentní** vůči AChE, působí na periferní M-receptory, ale i na cholinegní N-receptory.

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

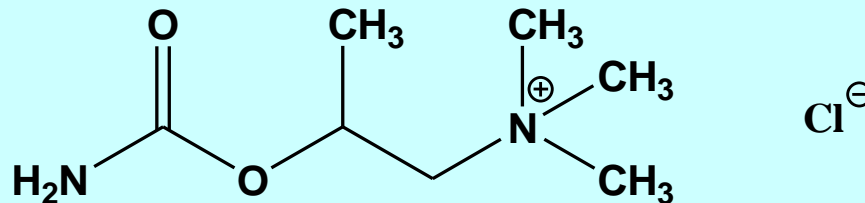
Hlavní indikace: snížení nitroočního tlaku - glaukom.

Methacholin - (S)-(+)-izomer 200x účinnější



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).

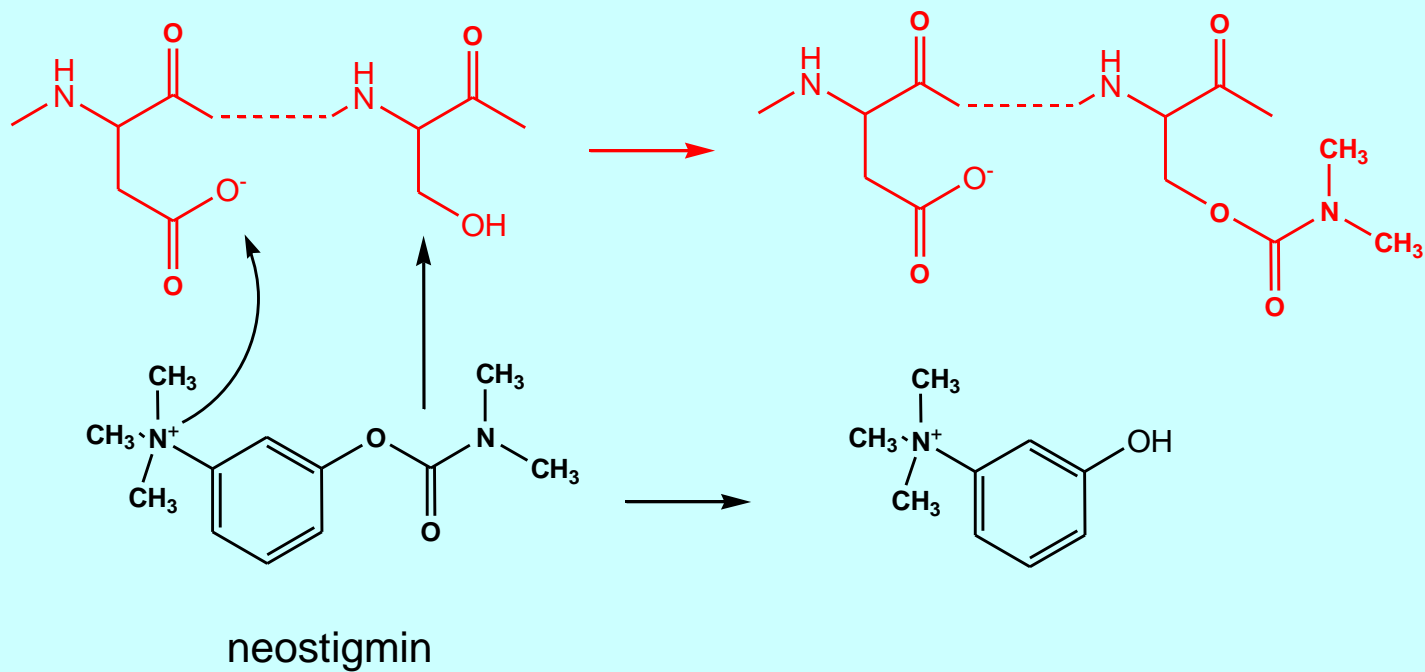
Inhibitory AChE působí **neselektivně**:

účinky parasympatomimetické - M-receptory, i cholinomimetické - N- i M-receptory.

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

MECHANIZMUS ÚČINKU

AChE

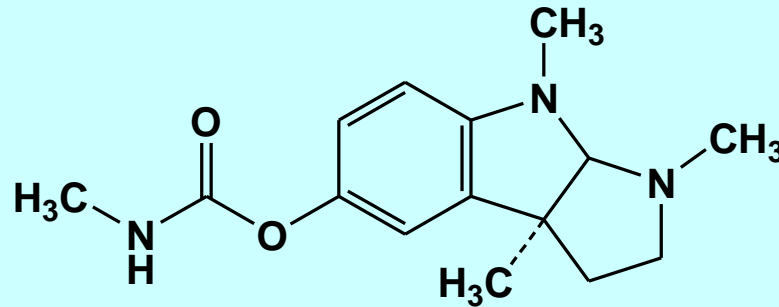


Krátkodobé, reverzibilní inhibitory AChE

Indikace:

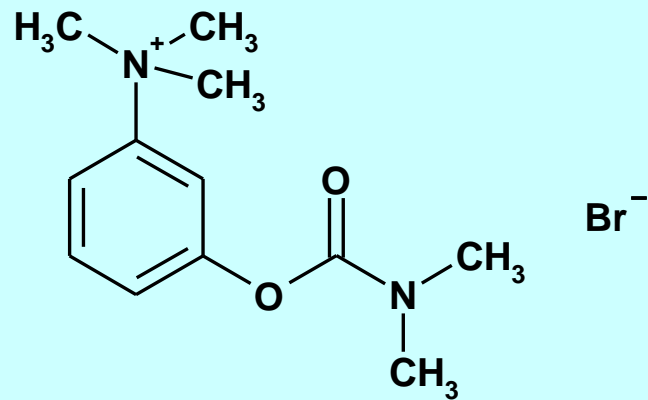
- k prevenci a léčbě pooperačních **atoníí** GIT a močových cest;
- k **vyvolání** miózy a snížení nitroočního tlaku při glaukomu;
- jako **antidota** periferních kompetitivních myorelaxancií;
- **selektivní** inhibitory AChE v CNS - jsou využívány k symptomatické léčbě u mírných a středně těžkých forem Alzheimerovy choroby;
- k **léčbě** při *myasthenia gravis* (**zvýšený** titr protilátek proti **N_M-receptorům** na nervosvalovém spojení a **snížen** počet N_M-receptorů na nervosvalovém spojení).
- terapie - podávání imunosupresiv - prednison, azathioprin a reverzibilní inhibitory AChE. Je charakterizováno výraznou svalovou slabostí, která někdy vede až k neschopnosti pohybu.

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

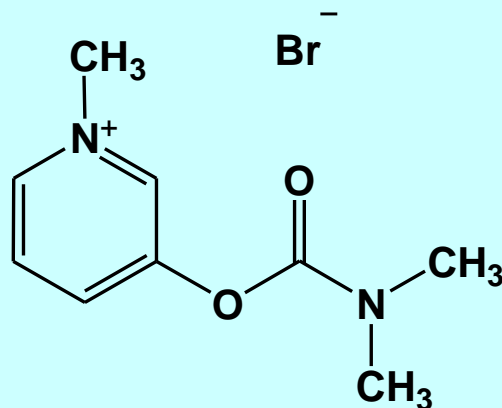
Neostigmin - bromid



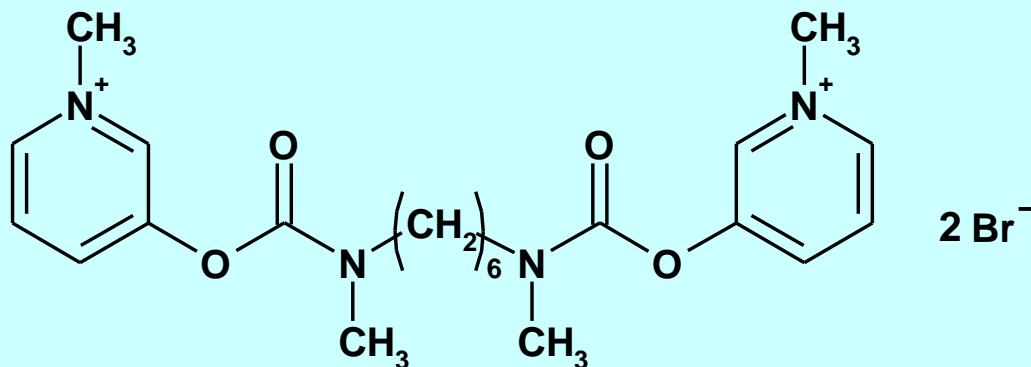
Indikace: pooperační **atonie** střev a močového měchýře, myasthenia gravis a v oftalmologii jako **miotikum** u glaukomu.

V injekcích je **antidotem** při předávkování **nedepolarizujících** myorelaxancií - látka nemá vnitřní aktivitu (tubokurarin, alcuronium aj., kompetitivní myorelaxancia nedepolarizující)

pyridostigmin - bromid



distigmin - bromid



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

Dlouhodobé, ireverzibilní inhibitory AChE

Organofosforové sloučeniny

Mají **vyšokou** lipofilitu, velmi snadno se vstřebávají a prostupují všemi bariérami včetně neporušené kůže.

Pro velmi pevnou vazbu na molekulu AChE přetrvává jejich účinek **dlouhodobě** (dny, týdny). Dlouhá **expozice** acetylcholinu na receptory cholinergních synapsí **brání** opět **repolarizaci** neuronu, a tím dalšímu vedení vzruchu.

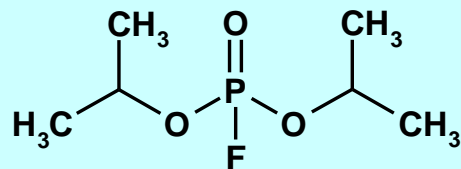
Ireverzibilní blokádu enzymu ruší pouze **specifické reaktivátory**.

Projevy intoxikace:

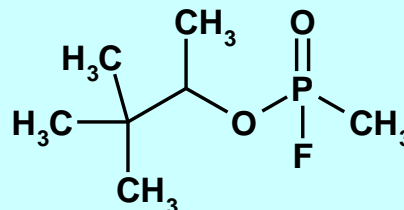
Objevuje se **mióza**, poruchy **vidění**, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, křeče v trávicím ústrojí, zvýšená sekrece žláz, bradykardie a pokles krevního tlaku, svalové záškuby až křeče.

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

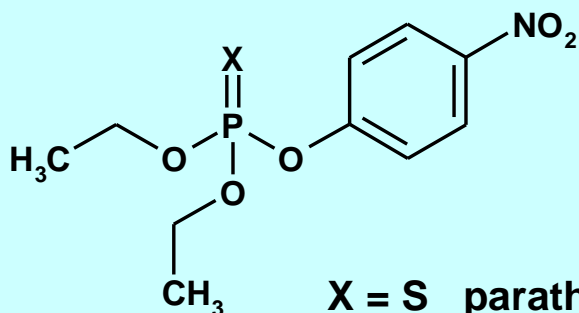
Insekticidní a miotická aktivita na bázi inhibice AChE



fluostigmin (1946)

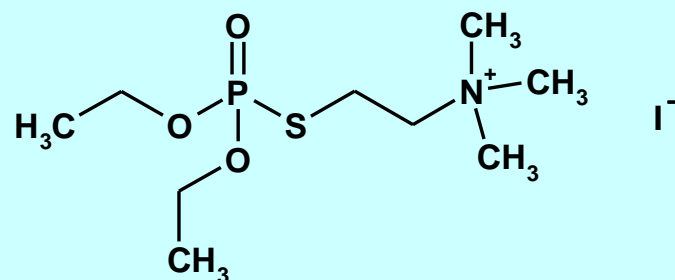


soman



X = S parathion (1946)

X = O paraoxon (1947)



ekotiofát-jodid (1957)

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

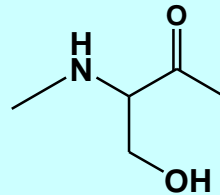
MÚ: dlouhá **expozice** acetylcholinu na receptory cholinergních synapsí **brání** opětne **repolarizaci** neuronu, a tím dalšímu vedení vzruchu

Reaktivátory acetylcholinesterasy

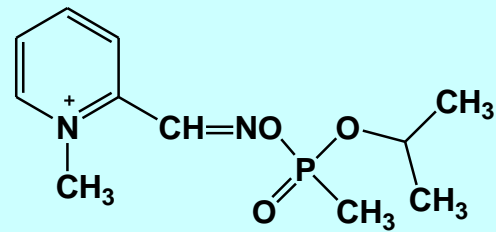
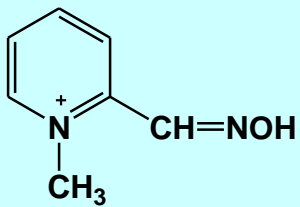
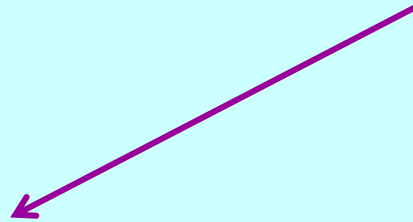
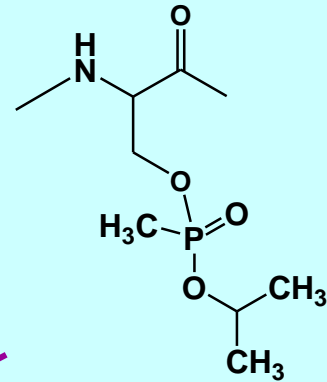
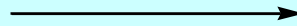
Mechanismus působení oximů:

- 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.

AChE

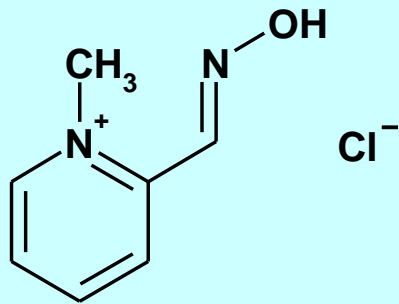


sarin

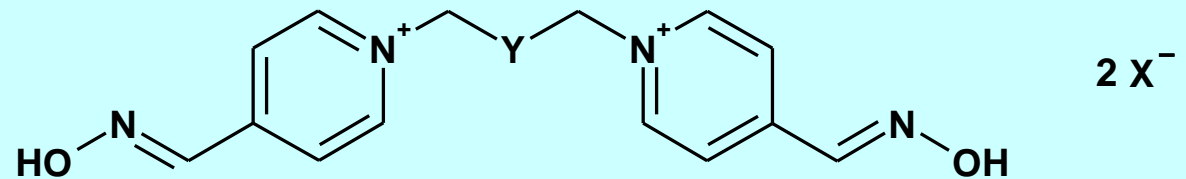


pralidoxim

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 = -CH₂- X = Br trimedoxim-bromid (1964)

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.

Základními nálezy u pacientů jsou:

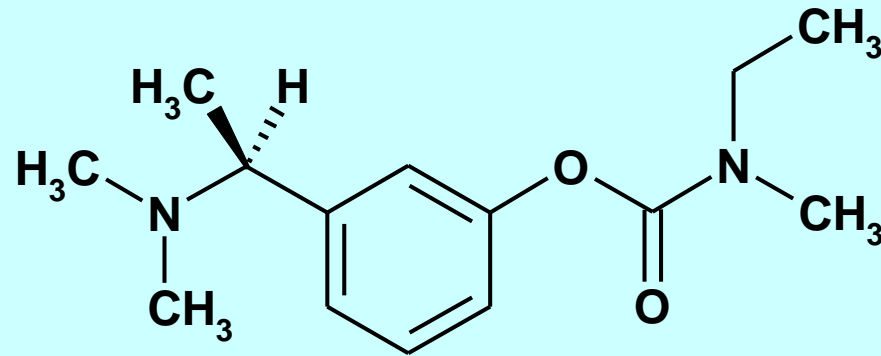
atrofie mozku, selektivní zánik acetylcholinergních neuronů,
tvorba β -amyloidních plaků, amyloidová angiopatie,
degenerace τ -proteinu,
zánětlivá reakce v oblasti plaků,
působení volných kyslíkových radikálů,
a zvýšená syntéza a činnost na potenciálu neuronu závislých
vápníkových kanálů.

Perspektivy výzkumu

Kromě klasických inhibitorů **AChE a BuChE** jsou studovány **hybridní** molekuly s vynikajícími biologickými vlastnostmi („multi-target-directed ligands“ (MTDLs)).

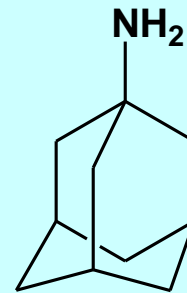
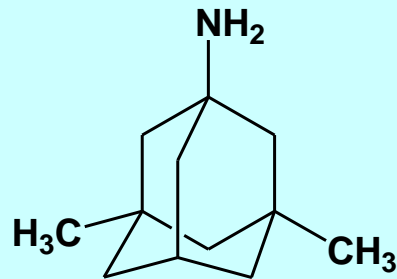
Sloučeniny typu MTDLs v **kombinaci** různých **farmakofórních** skupin - inhibice acetylcholinesterasy, inhibice $A\beta$ -agregace, τ -proteinu a inhibice sekretas, chelatace kovů, antioxidační nebo proti zápalová aktivita.

Rivastigmin



Indikace: symptomatická terapie mírné a středně silné Alzheimerovy choroby.

Memantin



amantadin

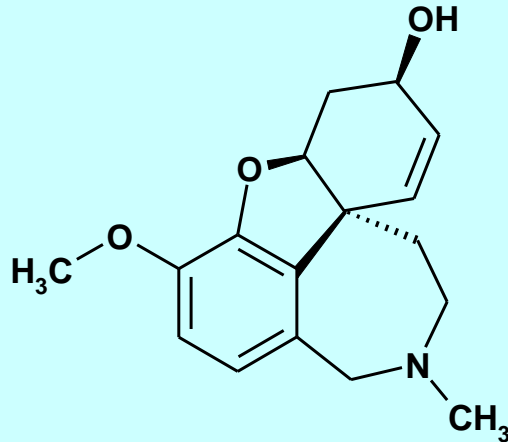
Účinkuje **blokádou** NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptorů - snižuje hladinu Ca^{2+} iontů.

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

Nadbytek Ca^{2+} iontů vede k **poškození** buněk a projevuje se mimo jiné poruchami paměti a kognitivních procesů.

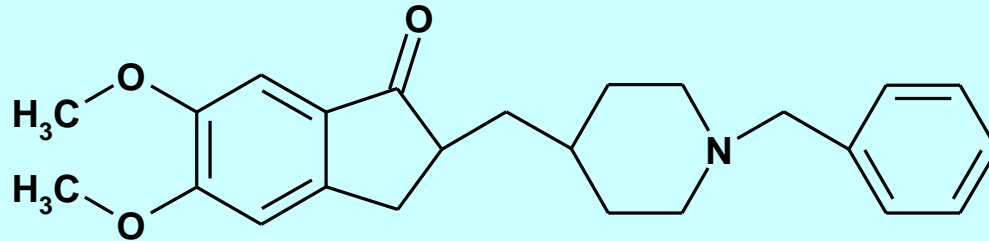
Účinkuje **pozitivně** u stavů syndromu demence a jako adjuvans se podává spolu s anticholinesteraziky u AD.

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.