

13. Léčiva vegetativního nervového systému (1)

Kontrola a integrace tělesných funkcí:

a) **endokrinní systém** s převážně chemickým přenosem informace pomocí **hormonů** přenášených krví

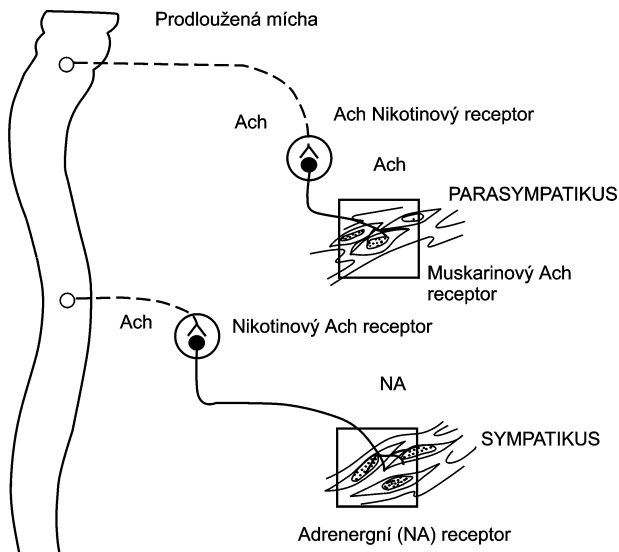
b) **nervový systém** využívající elektrický přenos signálu nervovými vlákny

Oba systémy jsou funkčně propojeny a ke kontrole a řízení tělesných funkcí využívají rozsáhlý systém negativních zpětných vazeb.

Vegetativní (autonomní) nervový systém

část nervového systému nepodléhající přímé volní kontrole. Ovlivňuje základní životní funkce, jako srdeční výkon, průtok krve jednotlivými orgány, trávení, vylučování apod.

Součásti vegetativního nervového systému (anatomické dělení):



a) parasympatický (parasympatikus)

Parasympatická nervová vlákna se druží k hlavovým nervům. Nervové uzliny (ganglia) parasympatiku se nacházejí ve stěnách inervovaného orgánu nebo v jeho blízkosti.

b) sympatikus

Nervová vlákna vycházejí z míchy. Ganglia sympatiku se nacházejí v její těsné blízkosti a postgangliová vlákna jsou podstatně delší než u parasympatiku.

Oba tyto celky mají svá centra v CNS, zejména v **hypothalamu** (oblast mezimozku) a v prodloužené míše.

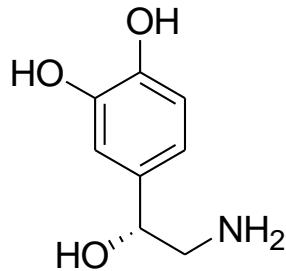
13. Léčiva vegetativního nervového systému (2)

Součásti vegetativního nervového systému (podle typu neurotransmitéru):

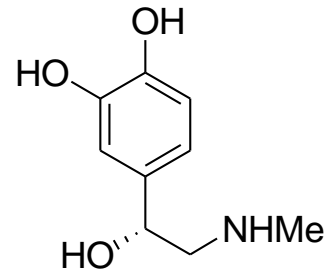
a) adrenergní

Neurotransmitérem je **noradrenalin**. Jedná se o postgangliová vlákna sympatiku.

Efektory sympatiku však mohou být aktivovány i **adrenalinem** (hormon syntetizovaný v dřeni nadledvin, odtud je vyplavován do krevního řečiště s cílem aktivovat sympatikus v případech, kdy organismus očekává nějakou zátěž - stresový hormon).



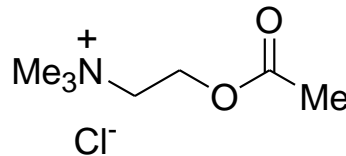
noradrenalin (norepinefrin)



adrenalin (epinefrin)

b) cholinergní

Neurotransmitérem je **acetylcholin**. Jedná se o postgangliová vlákna parasympatiku a pregangliová vlákna parasympatiku i sympatiku.



acetylcholin

(může být i jiný protiion než Cl⁻)

13. Léčiva vegetativního nervového systému (3)

Funkční souvislost sympatiku a parasympatiku:

Oba systémy tvoří z hlediska celého organismu funkční jednotu. Účinky podráždění sympatiku a parasympatiku však jsou protichůdné.

Parasympatikus

umožňuje nahromadění energie pro případnou zátěž. Podporuje přednostně funkce spojené s anabolickými pochody (aktivace trávicího traktu a s ní spojená sekrece trávicích žláz, snížení krevního tlaku, zvýšení resorpce a ukládání zásobních látek, zpomalení srdeční činnosti).

Sympatikus

naopak připravuje organismus ke zvýšení aktivity a k rychlým reakcím na vnější podněty. Účinné obranné nebo útočné reakce umožňuje zvýšené uvolňování energie, zrychlení srdeční činnosti, vasokonstrikce a tím i zvýšení krevního tlaku a zvýšený přívod kyslíku do organismu v důsledku relaxace bronchiolárního hladkého svalstva.

Léčiva vegetativního nervového systému:

- **adrenergika (sympatomimetika, adrenomimetika)** vyvolávají v organismu stejnou odezvu jako katecholaminy (noradrenalin, adrenalin a dopamin),
- **antiadrenergika (sympatolytika, adrenolytika)** působí proti účinkům katecholaminů,
- **cholinergika (parasympatomimetika, cholinomimetika)** vyvolávají v organismu stejnou odezvu jako acetylcholin,
- **anticholinergika (parasympatolytika, cholinolytika)** působí proti účinkům acetylcholinu.

13. Léčiva vegetativního nervového systému (4)

Adrenergika

obecně: zvyšují aktivitu srdce, zvyšují krevní tlak a zlepšují plicní ventilaci

α_1 - adrenergika

způsobují kontrakci hladkého svalstva v periférních oblastech (ovládajícího např. cévy a ochlupení) i v útrokách; důsledkem je mimo jiné zvýšení tlaku krve

α_2 - adrenergika

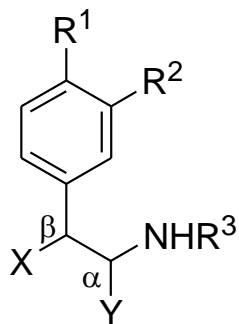
působí v centrální (řídící) oblasti vegetativního nervového systému a negativní zpětnou vazbou ovlivňují vyplavování noradrenalinu; důsledkem je snižování krevního tlaku

β_1 - adrenergika

podporují především zvýšení síly a frekvence stahů srdce (tachykardie)

β_2 - adrenergika

mají bronchodilatační účinky



$R^1 = H, OH$
 $R^2 = H, OH$
 $R^3 = H, alkyl$
 $X = H, OH$
 $Y = H, alkyl$

Obecná struktura většiny adrenergik

Struktura vs účinek:

- Primární aminy ($R^3 = H$) vykazují selektivní účinek na α -receptory
- Sekundární aminy ($R^3 = alkyl$) bývají β -adrenergika
- Deriváty s prodlouženým alifatickým řetězcem ($Y = alkyl$) mívají protražovaný účinek
- OH skupiny na jádře jsou nezbytné pro presorickou aktivitu; jejich odstranění \Rightarrow ztráta afinity k α -receptorům a vznik vlivu na CNS
- změna polohy OH skupin či jejich záměna \Rightarrow prodloužení doby účinku těchto látek (COMT)

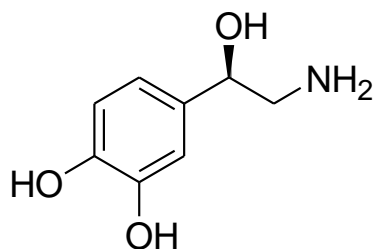
13. Léčiva vegetativního nervového systému (5)

Syntézy: viz F. Hampl, J. Paleček: *Farmakochemie*. VŠCHT Praha, 2002 (dostupná v elektronické podobě na www stránkách vydavatelství VŠCHT (<http://vydavatelstvi.vscht.cz>)).

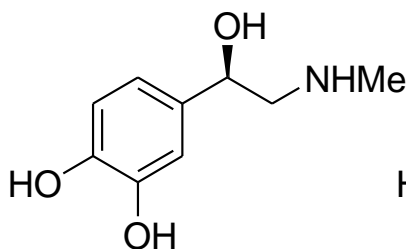
Nespecifická α -adrenergika

Endoadrenergika (adrenergika organismu vlastní). Podávají se v případech akutních srdečních nedostatečností nebo zástavy srdce, různých forem šoku, těžkých hypotenzí apod.; nejčastěji se používá adrenalin. Podávají se výhradně intravenózně (nutnost rychlého nástupu, rychlá biodegradace).

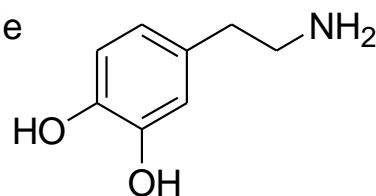
Přírodní katecholaminy:



noradrenalin
(norepinefrin)

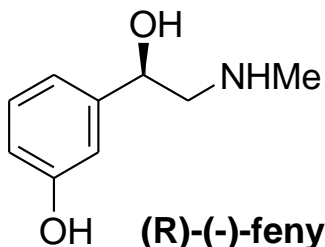


adrenalin
(epinefrin)



dopamin

α_1 -Adrenergika



(R)-(-)-fenylefrin

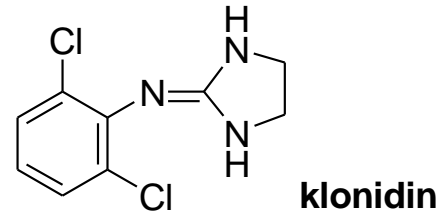
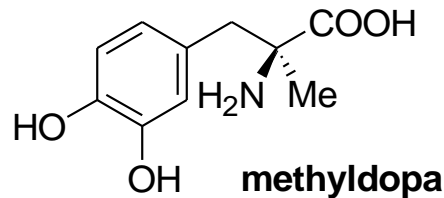
Vasokonstrikcí cév v periférii potlačuje např. překrvení sliznic. Součást kombinovaných přípravků COLDREX, RHINOPRONT, RHINOTUSSAL.

13. Léčiva vegetativního nervového systému (6)

α_2 -Adrenergika (nepřímá antiadrenergika)

Stimulací α_2 - adrenergických receptorů v řídicí části vegetativního nervového systému potlačují zpětnou vazbu uvolňování noradrenalinu v periférii. Používají se jako antihypertenziva.

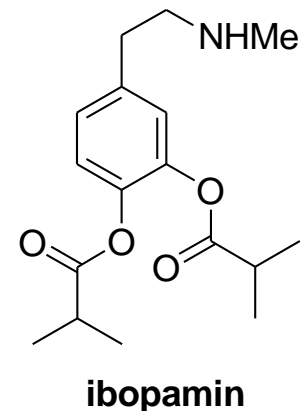
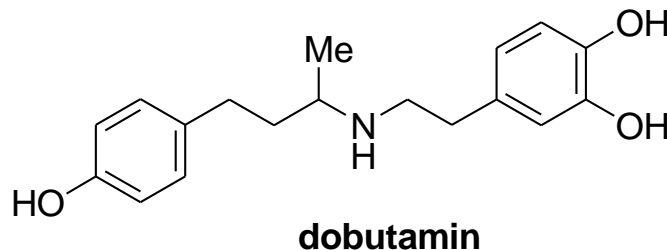
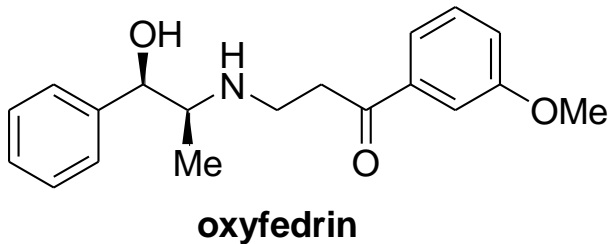
Příklady:



β_1 -Adrenergika

Podporují srdeční činnost (zvýšení kontraktility srdečního svalu a frekvence stahů). Použití: léčení srdečních nedostatečností, infarktu myokardu a anginy pectoris.

Příklady:



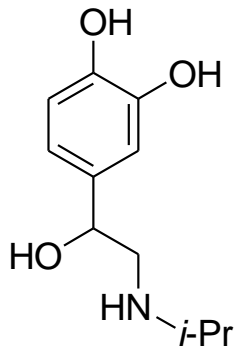
13. Léčiva vegetativního nervového systému (7)

β_2 -Adrenergika

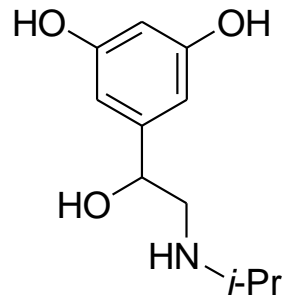
Pro své bronchodilatační účinky nacházejí uplatnění především v terapii průduškového astmatu.

Aminoskupina nese lipofilní alkyl (*i*-Pr, *t*-Bu, ...). Substituce aromatického jádra odlišná od přirozených katecholaminů (viz orciprenalin, salbutamol, salmeterol) zajišťuje vyšší metabolickou stabilitu.

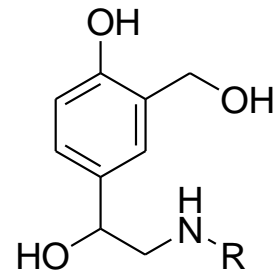
Příklady:



isoprenalin



orciprenalin



salbutamol
salmeterol

R = *t*-Bu

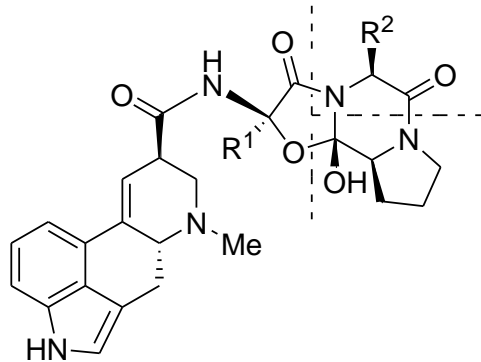
R = (CH₂)₆O(CH₂)₄Ph

13. Léčiva vegetativního nervového systému (8)

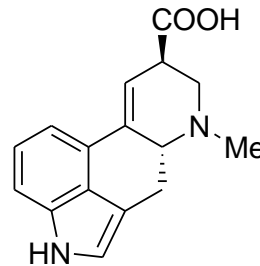
α -Antiadrenergika (nespecifická)

Vasodilatačních účinků nespecifických α -antiadrenerik (většinou námelové alkaloidů a jejich derivátů) se využívá při léčení poruch periferního prokrvení. Tyto látky bývají rovněž součástí kombinovaných antihypertenziv. Kromě toho se používají jako uterotonika a antimigrenika.

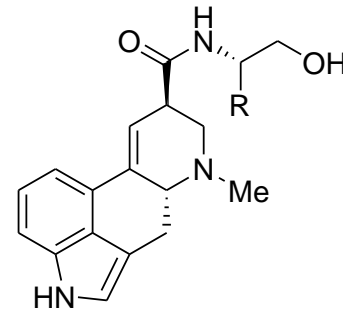
Příklady:



námelové alkaloidy

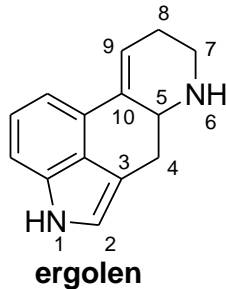


kyselina lysergová

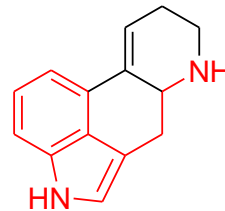
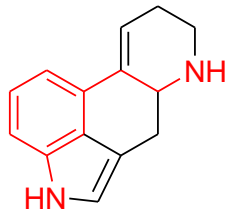


ergometrin R = Me
methylergometrin R = Et

Proč interagují námelové alkaloidy a jejich deriváty s dopaminergními a serotoninergními receptory?



ergolen

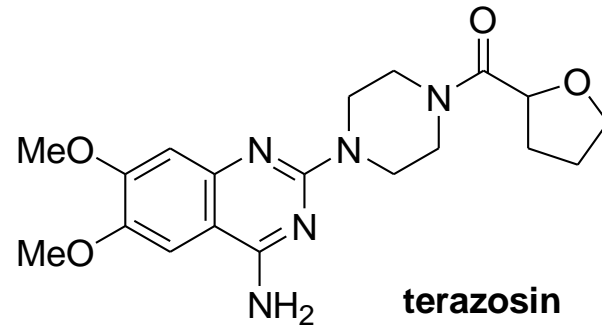
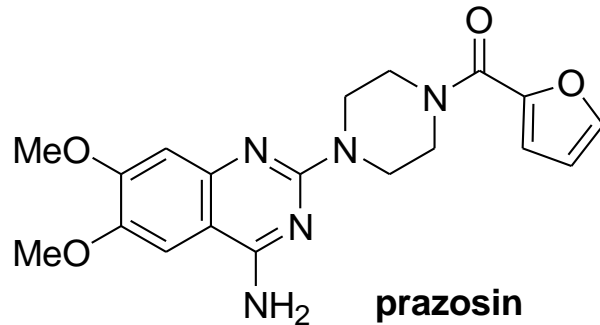


13. Léčiva vegetativního nervového systému (9)

α_1 -Antiadrenergika

Selektivní α_1 -antiadrenergika se používají hlavně jako antihypertenziva. Na rozdíl od adrenergik jejich struktura nepřipomíná strukturu katecholaminů.

Příklady:



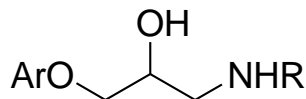
13. Léčiva vegetativního nervového systému (10)

β -Antiadrenergika (β -blokátory)

β -Blokátory potlačují stimulační vliv katecholaminů na srdeční činnost => snížení síly a frekvence srdečních kontrakcí. Používají se jako antihypertenziva (v kombinaci s dalšími látkami), dále při angině pectoris a srdečních arytmiích.

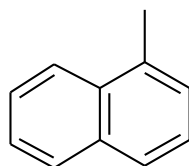
Příklady:

Arylaminopropanoly



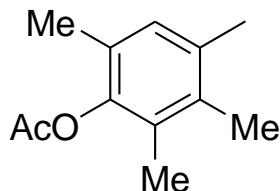
R : nejčastěji *i*-Pr

Ar



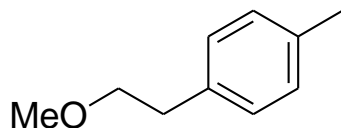
propranolol

neselektivní β -blokátor



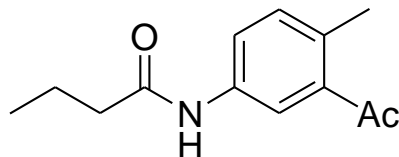
metipranol

neselektivní β -blokátor



metoprolol

kardioselektivní β_1 -blokátor
s částečnou adrenergní aktivitou



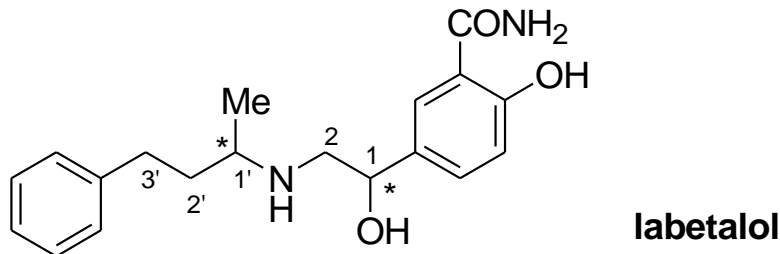
acebutolol

kardioselektivní β_1 -blokátor
s částečnou adrenergní aktivitou

13. Léčiva vegetativního nervového systému (11)

β -Antiadrenergika (β -blokátory)

Arylethylaminy:



1'R,1R

β -antiadrenergikum

1'R,1S

α -antiadrenergikum

1'S,1R

neúčinný

1'S,1S

neúčinný

13. Léčiva vegetativního nervového systému (12)

Cholinergika (parasymptomimetika, cholinomimetika)

Látky vyvolávající stejný účinek jako přirozený neurotransmitter **acetylcholin**. Dělí se na:

cholinergika přímo působící - agonisty cholinergních receptorů

cholinergika nepřímo působící - inhibitory acetylcholinesterasy

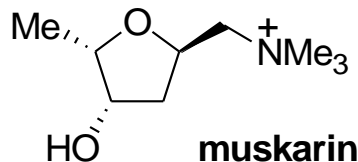
Využití:

- atonie (ochablost) hladkého svalstva (především u GIT)
- atonie močového měchýře
- stimulace neurotransmise na nervosvalových ploténkách při *myasthenia gravis*
- snižování nitroočního tlaku (prevence glaukomu)
- léčení Alzheimerovy choroby

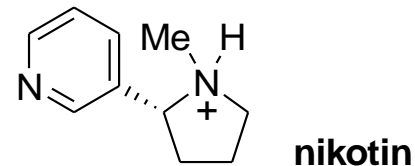
Typy cholinergních receptorů

Podle alkaloidů vykazujících agonistický účinek na příslušné receptory

a) muskarinový v efektorových tkáních
(hladké svalstvo, srdce, exokrinní žlázy)

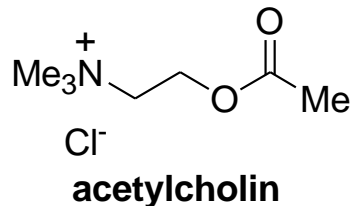


b) nikotinový v gangliích vegetativního nervového systému, v nervosvalových ploténkách



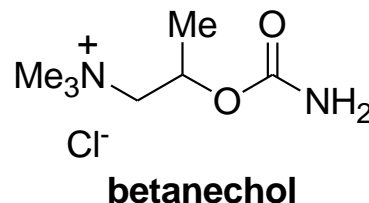
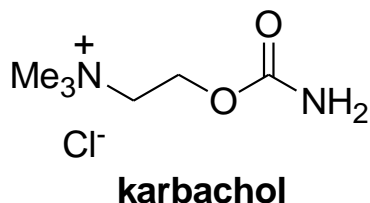
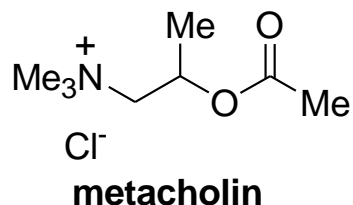
13. Léčiva vegetativního nervového systému (13)

Přímá cholinergika (příklady):



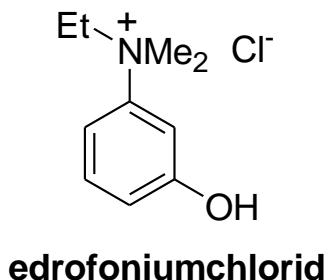
Terapeuticky nepoužitelný – v organismu se okamžitě štěpí nespecifickými cholinesterasami

Modifikace struktury acetylcholinu vedoucí ke zpomalení jeho štěpení:



Nepřímá cholinergika - inhibitory acetylcholinesterasy (AChE):

a) kompetitivní inhibice AChE

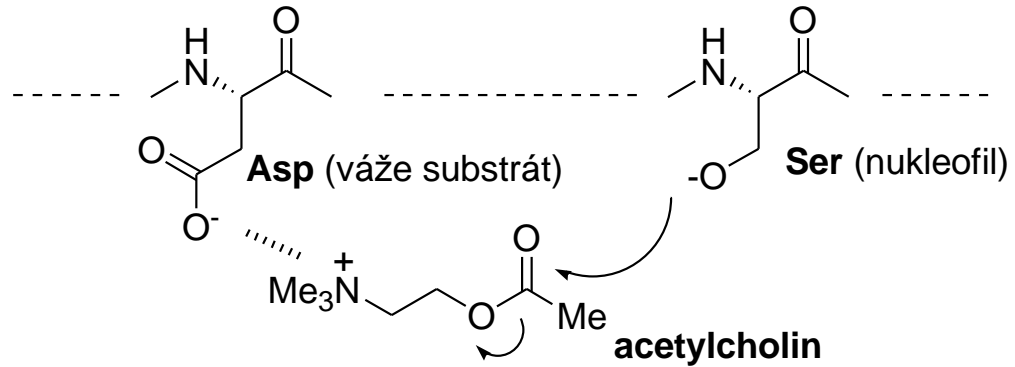


13. Léčiva vegetativního nervového systému (14)

Nepřímá cholinergika - inhibitory acetylcholinesterasy (AChE):

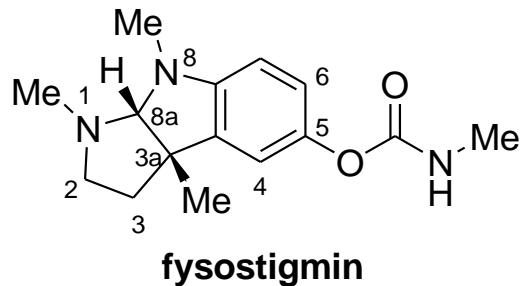
b) kovalentní vazba na AChE (nejčastější případ terapeuticky využívaných cholinergik)

Mechanismus účinku AChE:

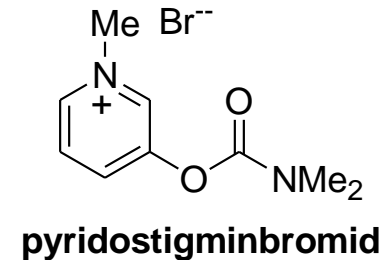
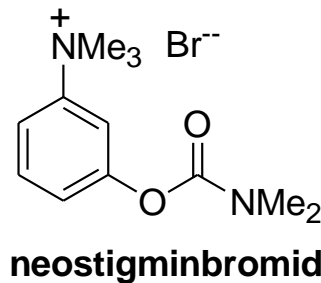


Příklady – karbamátová cholinergika:

Přírodní:

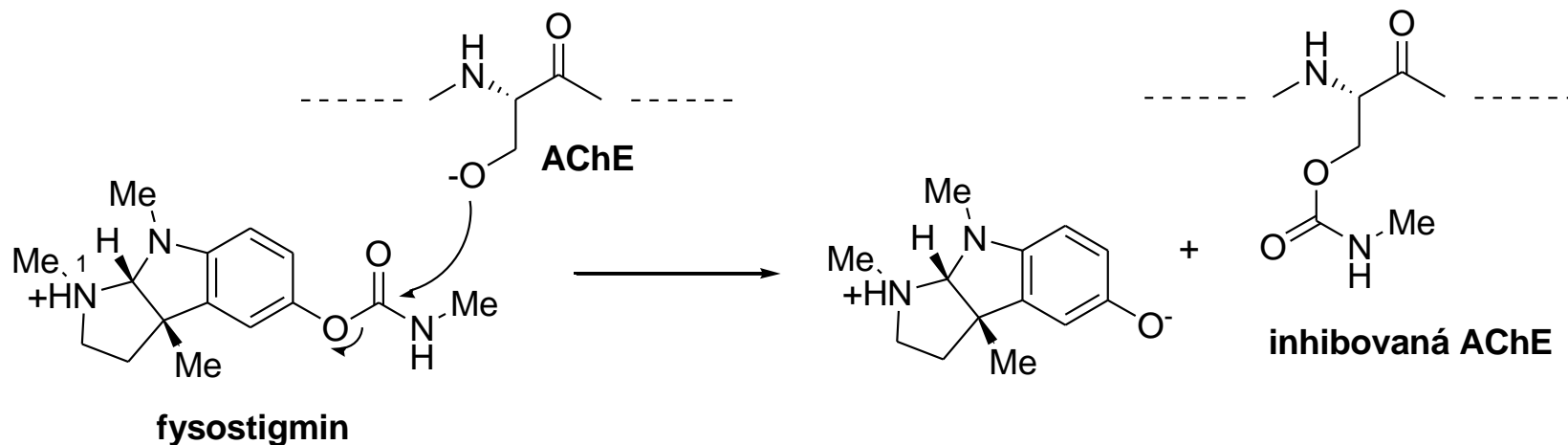


Syntetické:



13. Léčiva vegetativního nervového systému (15)

Mechanismus účinku karbamátových nepřímých cholinergik:



Popsaná inhibice není zcela ireverzibilní – za fyziologických podmínek postupně proběhne hydrolýza „esteru“ AChE s kyselinou *N*-methylkarbamovou.

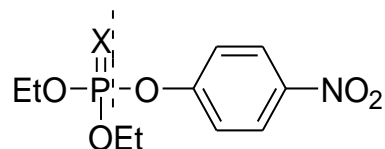
Ale:

AChE **zcela nevratně** inhibují různé deriváty **kyseliny fosforečné** či **fosfonové**. Tyto látky se často používají jako **pesticidy** nebo byly vyráběny jako **bojové chemické látky** (tzv. **nervové jedy**).

13. Léčiva vegetativního nervového systému (16)

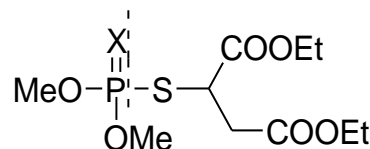
Příklady neurotoxických pesticidů a bojových chemických látek:

Pesticidy:



paraoxon (X = O)

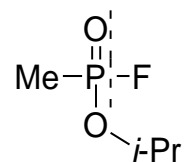
parathion (X = S)



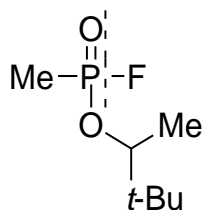
malaoxon (X = O)

malathion (X = S)

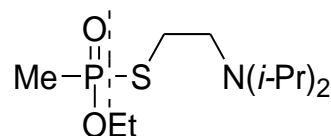
Neurotoxické bojové látky:



sarin



soman



VX

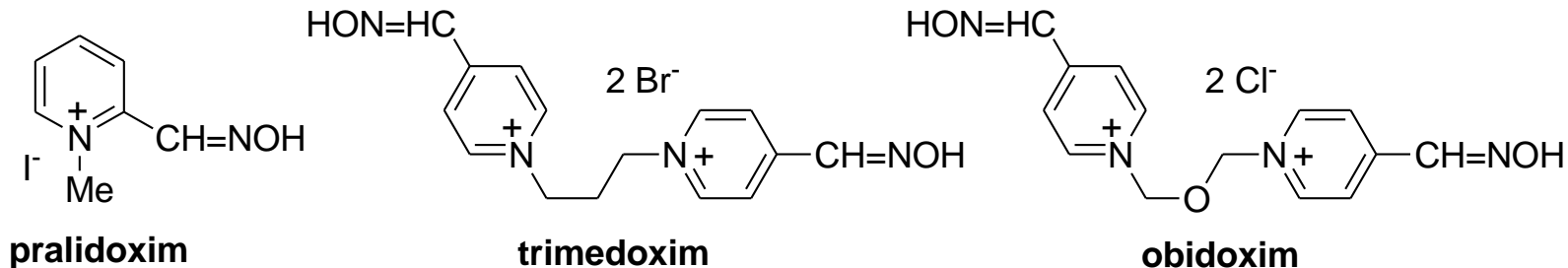
Všechny uvedené látky mají skupinu (vyznačeno), která poměrně snadno odstupuje po ataku nukleofilem (deprotovaným serinovým hydroxylem). Důsledkem je **fosforylace** nebo **fosfonylace** AChE.

Vzniklé fosfáty (fosfonáty) nejsou za fyziologických podmínek hydrolyzovatelné => nevratná inaktivace AChE.

Lze je však štěpit účinkem vhodných nukleofilů – **reaktivátorů AChE**.

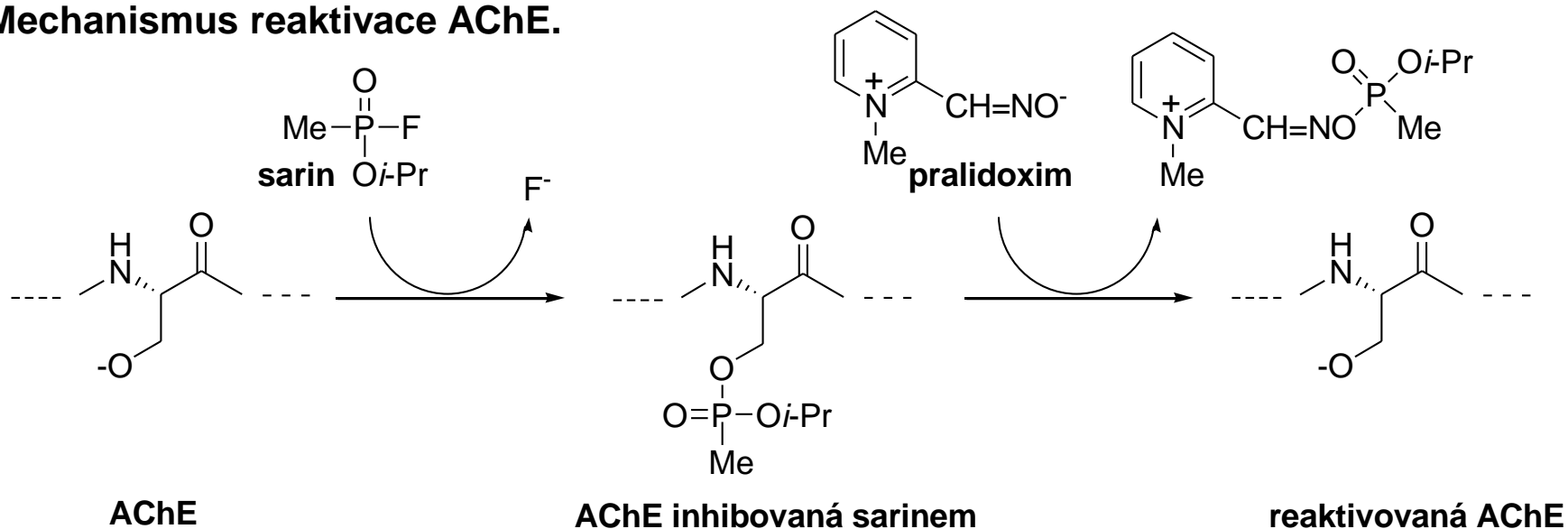
13. Léčiva vegetativního nervového systému (17)

Reaktivátory AChE:



Ve všech případech se jedná o pyridiniové aldoximy, které snadno deprotonizují hydroxyiminoskupinu ($8 < pK_a < 9$); vzniklý anion je velmi účinným nukleofilem.

Mechanismus reaktivity AChE.



13. Léčiva vegetativního nervového systému (18)

Anticholinergika (parasymptolytika, cholinolytika)

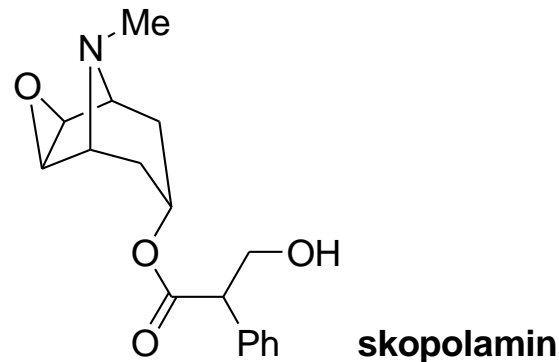
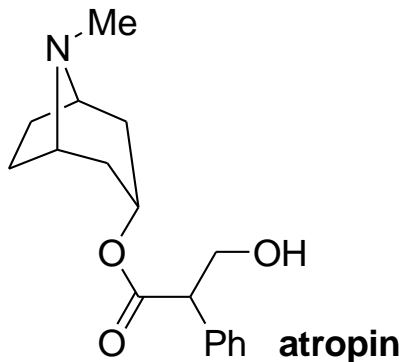
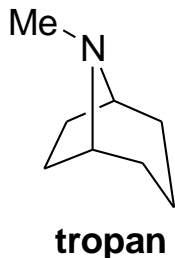
Kompetitivní antagonisté (inhibitory) acetylcholinu a cholinomimetik v cholinergních receptorech v blízkosti cílových orgánů (hladké svalstvo, srdce a exokrinní žlázy).

Vnější projevy působení anticholinergik: rozšíření zornic (mydriáza), zvýšená srdeční frekvence a snížená sekrece slz, slin a potu a pokles napětí hladkého svalstva.

Terapeutické využití:

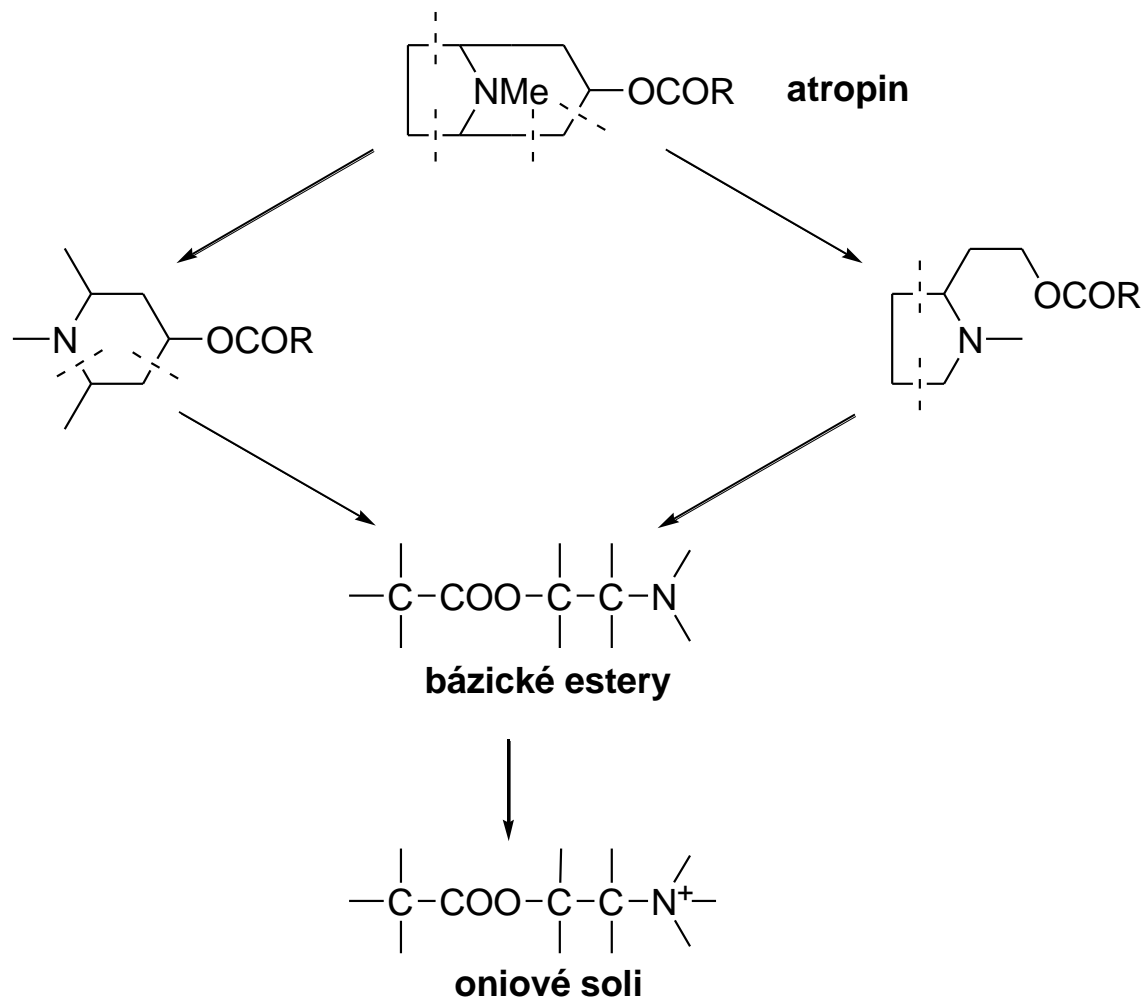
- **neurotropní** či **atropinová spasmolytika** snižují napětí hladkého svalstva, uvolňují spasmy gastrointestinálního traktu (na rozdíl od spasmolytik **myotropních** či **muskulotropních** (**papaverinových**) působících přímo na hladké svalstvo bez ovlivnění parasymptatiku)
- Účinky na cholinergní synapse v CNS - léčení Parkinsonovy choroby (obnovování narušené rovnováhy mezi dopaminergními a cholinergními neurotransmisemi).
- **mydriatické účinky** – využití v očním lékařství (např. atropin)

Přírodní anticholinergika – tropanové alkaloidy:



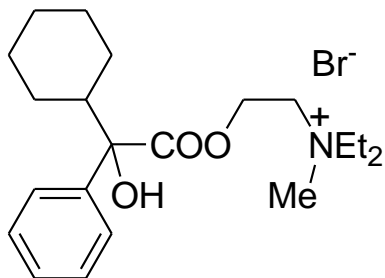
13. Léčiva vegetativního nervového systému (19)

Zjednodušování tropanového skeletu – farmakofoor atropinových spasmolytik:

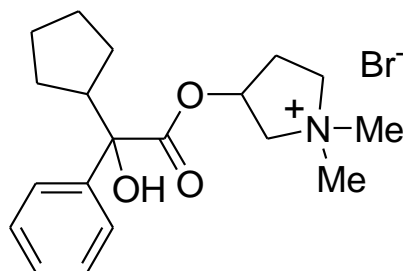


13. Léčiva vegetativního nervového systému (20)

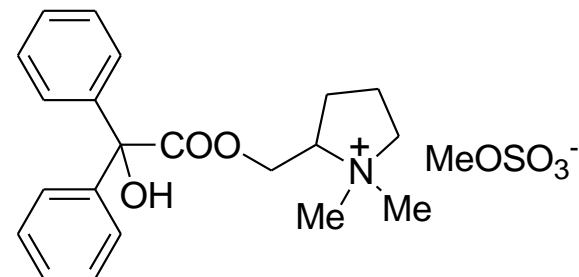
Příklady neurotropních spasmolytik typu oniových solí:



oxyfenonium-bromid



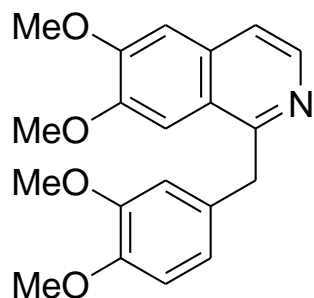
glykopyrronium-bromid



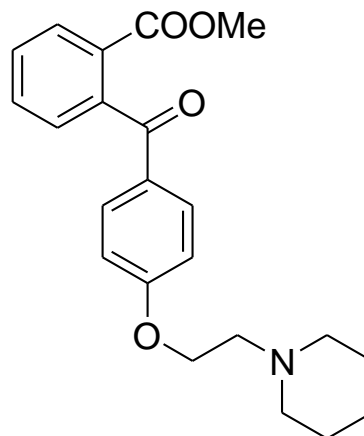
poldin-methylsulfát

Myotropní spasmolytika:

Tyto látky **nemají** anticholinergní účinky; působí přímo na hladké svalstvo



papaverin



pitofenon