

Léčiva ovlivňující vegetativní nervový systém

PharmDr. Jana Hroudová, Ph.D.

PharmDr. Jan Hartinger, Ph.D.

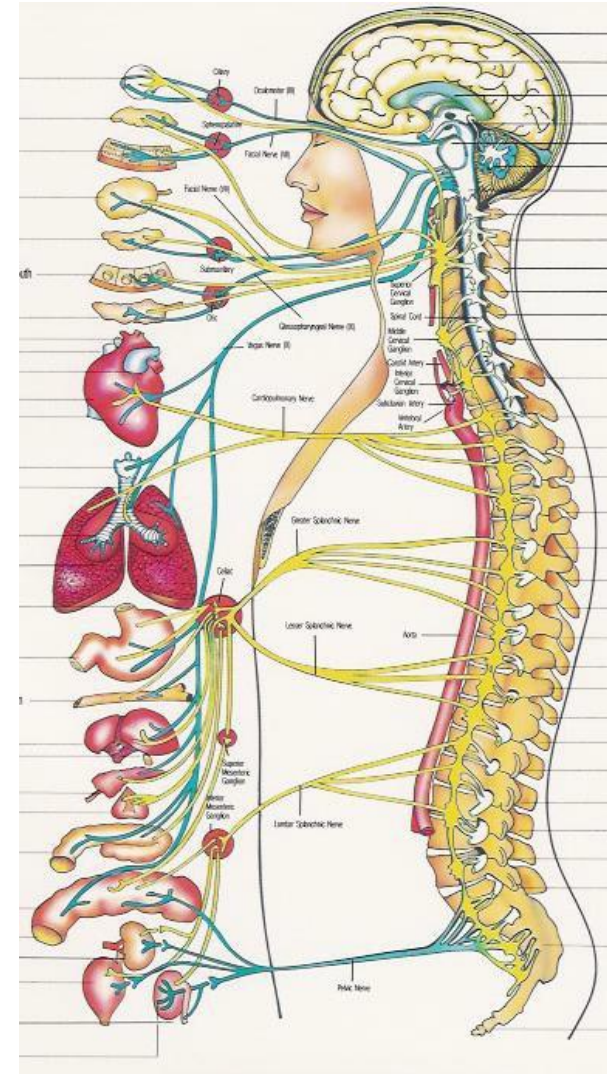
Farmakologický ústav

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze



Osnova

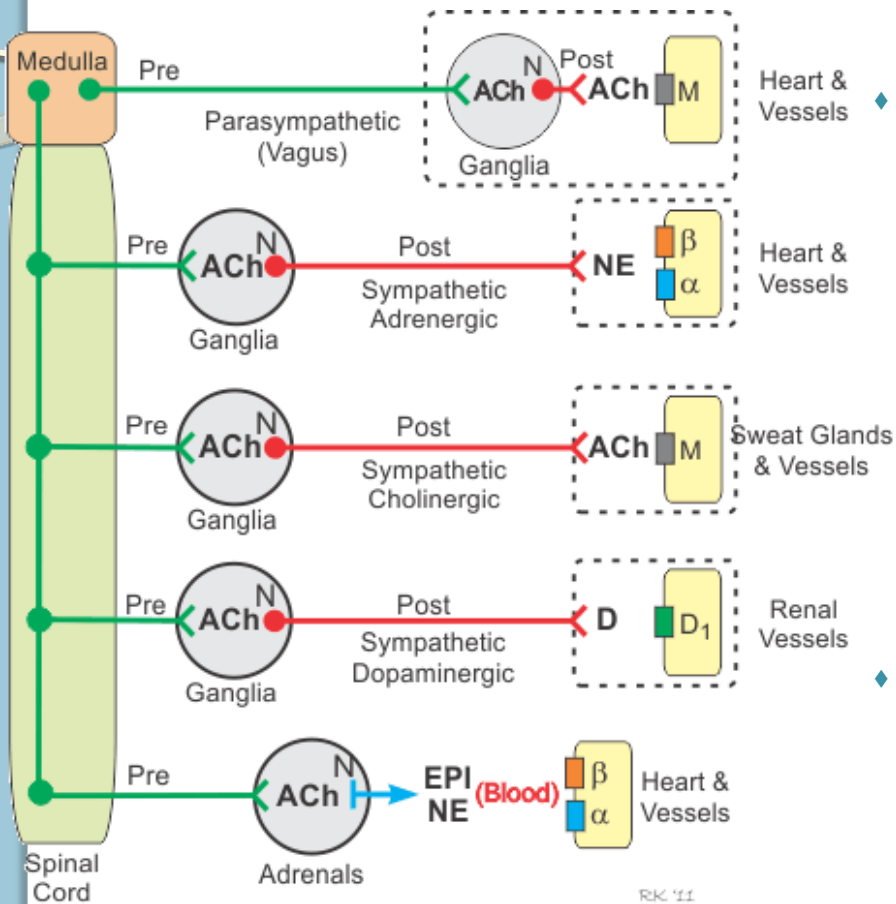
- ◆ Autonomní nervová soustava
 - anatomie, neurotransmise, účinky
- ◆ Sympatikus
 - sympatomimetika
 - sympatolytika
- ◆ Parasympatikus
 - parasympatomimetika
 - parasympatolytika



Autonomní nervstvo

- ◆ Periferní nervová soustava
 - **somatické nervstvo – motorická činnost**
 - ◆ řídí činnost příčně pruhovaných svalů
 - ◆ zakončeny nervosvalovou ploténkou – mediátor **Ach** *nikotinové muskulární receptory*, periferní myorelaxancia
 - ◆ řízeny z CNS přímé dráhy (kortikospinální, pyramidová - volní pohyby) nepřímé (extrapyramidové – mimovolní pohyby, udržování rovnováhy)
 - ◆ autonomní – nezávislé na vůli
 - ◆ řídí činnost hladkého svalstva, srdce a žláz
- ◆ **Autonomní - vegetativní nervstvo – inervace viscerální oblasti**
- ◆ vždy 2 neurony – přepojují se v gangliích
 - pregangliové a postgangliové vlákno
- ◆ **sympatikus** – stres, útěk, lov
 - vychází z hrudní a bederní míchy
 - ganglia podél páteře – vzájemně propojená
 - vzniká tzv. „*sympatický kmen*“
 - postgangliová vlákna k cílovým orgánům, rec.: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3
- ◆ **parasympatikus** – odpočinek, trávení
 - vychází z mozkových jader a ze sakrální míchy
 - ganglia v blízkosti cílového orgánu
 - krátká postgangliová vlákna na muskarinový receptor (M1-5)
- ◆ většinou *antagonistické funkce*
- ◆ nejvyšší centrum regulace VNS – hypotalamus

Neurotransmitery VNS



◆ Sympatikus:

- pregangliová: Ach
 - ◆ nikotinový neuronální receptor
- postgangliová: NA (α , β)
 - ◆ slinné žlázy: Ach
 - ◆ renální cévy: Dopamin
- dřeň nadledvin:
 - ◆ na úrovni sympatických ganglií
 - ◆ secernuje adrenalin

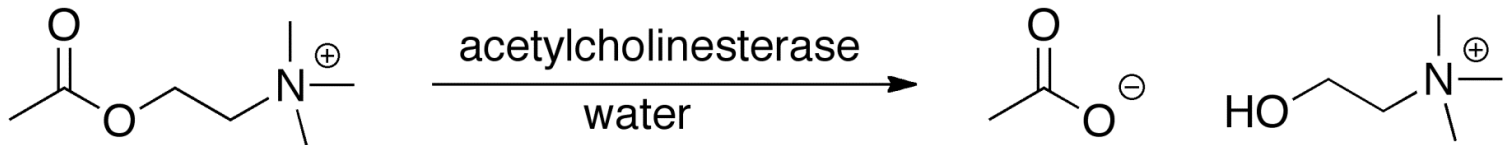
◆ Parasympatikus:

- pregangliová: Ach
 - ◆ nikotinový neuronální receptor
- postgangliová: Ach
 - ◆ muskarinový receptor

CNS = central nervous system; Pre = preganglionic; Post = postganglionic;
 ACh = acetylcholine; N = nicotinic receptor; NE = norepinephrine; EPI = epinephrine;
 D = dopamine; M = muscarinic receptor; β = β -adrenoceptor; α = α -adrenoceptor;
 D₁ = dopaminergic receptor

Průběh synaptického přenosu

- ♦ AP dospěje k presynaptické membráně
- ♦ vstup Ca^{2+} do buňky – vylití mediátoru
- ♦ interakce s postsynaptickými receptory
 - pokud není zabráněno antagonistou
- ♦ ukončení neurotransmise:
 - re-uptake zpět do presynaptického zakončení - vše krom ACh
 - ACh: degradace acetylcholinesterázou

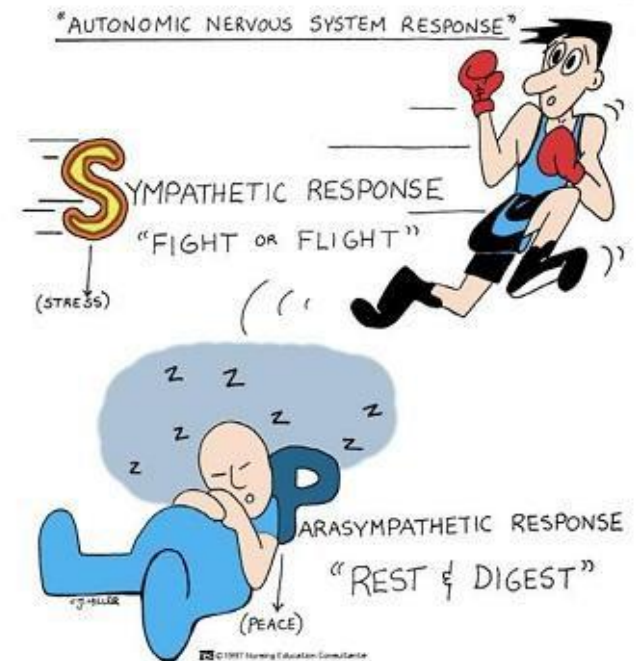


inhibitory ACh-esterázy: nepřímá parasymptomimetika

- ♦ **nikotinové receptory** (ACh): spřažené s iontovým kanálem
- ♦ **muskarinové receptory** (ACh): spřažené s G-proteinem
- ♦ **α , β adrenergní receptory** (NA): spřažené s G-proteinem

Účinky sympatiku a parasympatiku

- ◆ **Protichůdné účinky:**
 - srdce, GIT, močový měchýř
- ◆ svalstvo cév: pouze sympatická inervace
 - efekt rozdílný v různých orgánech
- ◆ slinné žlázy: obdobný účinek S i PS
- ◆ Sympatikus: stres (obrana, útěk, lov), katabolismus
 - centralizace oběhu, zvýšení srdeční frekvence
 - zpomalení motility střev
- ◆ Parasympatikus: klid, anabolismus
 - zvýšení motility střev, zpomalení srdeční frekvence



Látky ovlivňující VNS - terminologie

◆ Sympatikus:

○ + sympatomimetika

- přímá: agonisté NA receptorů
- adrenalin, NA, dopamin, dobutamin, salbutamol, fenoterol, ...
- nepřímá: zvyšují koncentraci NA v synaptické šterbině
- amfetamin (vytěsnění NA z vezikul), kokain (x reuptake), inhibitory MAO (x odbourávání), ...

○ - sympatolytika

- antagonizují NA receptory
- dle typu: β -blokátory (β -lytika), α -blokátory (α -lytika)

◆ Parasympatikus:

○ + parasympatomimetika

- přímá: agonisté Ach receptorů na M receptorech
- nepřímá: zvyšují koncentraci Ach v synaptické šterbině (cholinomimetika)
- Inhibitory Ch-esterázy: fysostigmin, distigmin, pyridostigmin (na myasthenii gravis)

○ - parasympatolytika

- antagonizují Ach receptory na M receptorech
- atropin, ipratropium, tiotropium, trospium, propiverin, ...

Účinky VNS: srdce, cévy

◆ Srdce:

- S – β_1 receptory: + ino, + chrono, + dromo, + bathmo
 - ◆ inhibováno β -blokátory (*léčba srdečního selhání, arytmií*)
 - ◆ stimulováno β -adrenergními I. (NÚ)
 - ◆ *snaha o co největší selektivitu betablokátorů k beta1 receptorům*
- PS: - ino, - chrono, - dromo, - bathmo
 - ◆ atropin – parasympatolytikum při bradyarytmích zvyšuje frekvenci
 - ◆ NÚ parasympatolytik při léčbě astmatu a CHOPN

◆ Cévy:

- S: efekt dle lokalizace – perfuze životně důležitých orgánů
 - ◆ α_1 rec.: vasokonstrikce, \uparrow TK (α_1 -lytika – antihypertenziva)
 - ◆ β_2 rec.: vasodilatace v kosterních svalech (např. celiprolol, ...)
- PS: bez inervace, ale Ach receptory
 - ◆ reagují na podání Ach vazodilatací

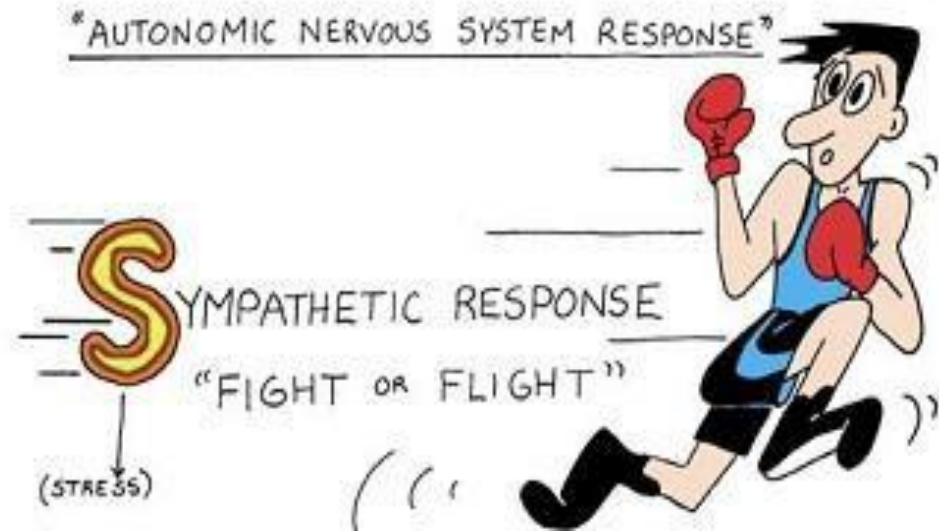
Účinky VNS: bronchy, hladké svaly vnitřních orgánů

- ◆ Bronchy:
 - S: β_2 receptory: bronchodilatace
 - ◆ stimulováno β_2 -adrenergními látkami – léčba CHOPN, astma
 - ◆ inhibováno β -blokátory (NÚ)
 - ◆ *snaha o co největší selektivitu betamimetik k β_2 rec.*
 - PS: bronchokonstrikce
 - ◆ parasymptolytika: léčba CHOPN, asthma
- ◆ Hladké svaly vnitřních orgánů:
 - S: relaxace (β -rec.) + konstrikce sfinkterů (α -rec.)
 - ◆ GIT i močové ústrojí (hrozí retence moči)
 - ◆ β_2 rec. – dilatace hladkých svalů dělohy – tokolytika
 - PS: stimulace motility a snížení tonu svěračů
 - ◆ nepřímá parasymptomimetika na pooperační atonii
 - ◆ parasymptolytika – léčba hyperaktivity močového měchýře
 - ◆ KI u myasthenie gravis, tachyarytmií, ...

Účinky VNS: oko, žlázy

- ◆ oko:
 - S: mydriáza a akomodace do dálky
 - ◆ aplikace β -blokátorů vede ke snížení nitroočního tlaku
 - PS: mióza, uvolnění Schlemmova kanálu
 - ◆ parasymptolytikum atropin: mydriáza
- ◆ žlázy:
 - PS: zvyšuje sekreci
 - ◆ NÚ parasymptolytik: sucho v ústech, suché oči
 - ◆ i NÚ málo selektivních antipsychotik a starších antidepresiv

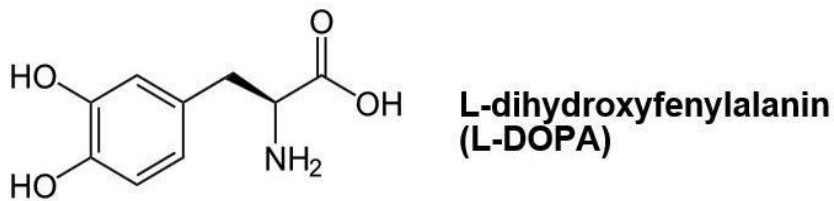
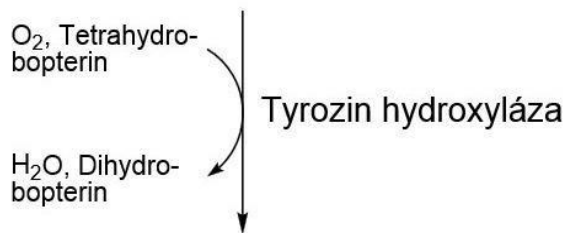
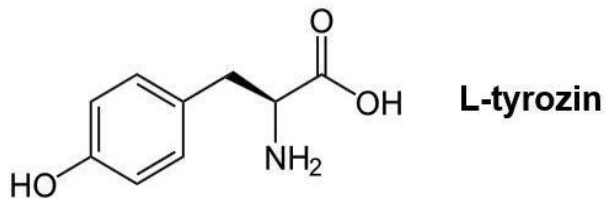
SYMPATIKUS



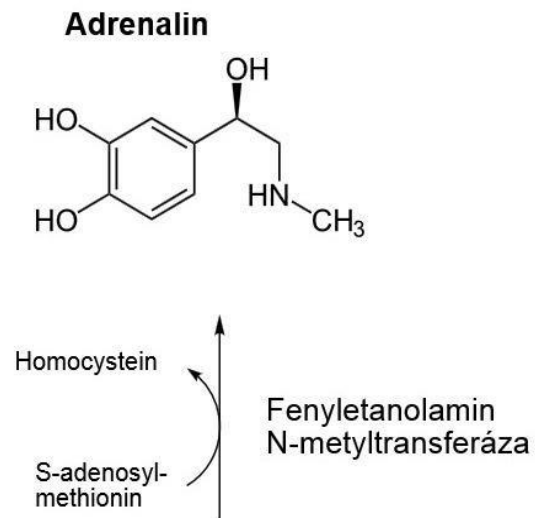
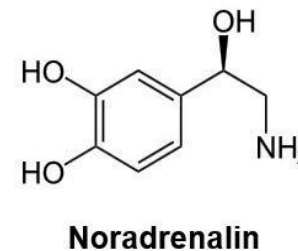
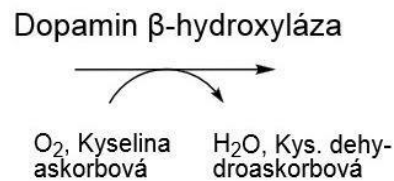
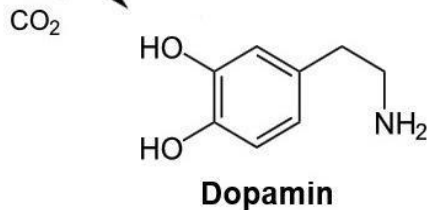
Sympatikus: neurotransmitery

- ◆ Na gangliových synapsích: Ach
- ◆ Na postgangliových nervových zakončeních katecholaminy:
 - A, NA, Dopamin
- ◆ Receptory v cílových tkáních:
 - α_1 – kontrakce hladkých svalů kromě GIT
 - β_1 – převažují v srdci (hl. převodní systém – tachykardie)
 - β_2 – převažují v bronších, v cévách
 - β_3 – ovlivňují lipidový metabolismus
- ◆ α_2 – presynapticky, inhibuje výdej mediátoru
- ◆ Receptory spjaté s G-proteinem
 - α_1 – aktivace fosfolipázy C
 - ◆ diacylglycerol + IP₃, vede ke zvýšení Ca^{2+} v buňce
 - α_2 – inhibiční G_i protein
 - ◆ snižuje aktivitu adenylátcyklázy a konc. cAMP v buňce
 - $\beta_{1,2,3}$ – aktivace adenylátcyklázy
 - ◆ zvýšená konc. cAMP – aktivace proteinkináz

Syntéza katecholaminů



DOPA dekarboxyláza
Dekarboxyláza aromatických L-aminokyselin



Ukončení neurotransmise NA

- ◆ reuptake:
 - zásadní význam, udržuje i zásoby NA presynapticky
- ◆ 20 % se odbourává (výraznější podíl v CNS):
 - monoaminoxidáza: dekarboxyluje monoaminy
 - MAO A – inhibitory: thymoeretika (moklobemid)
 - zvýší koncentraci serotoninu
 - MAO B – inhibitory: antiparkinsonika (selegilin)
 - zvýší koncentraci dopaminu
 - katechol-o-methyltransferáza (COMT)
 - degraduje katecholaminy v extraneuronálních tkáních
 - inhibován antiparkinsoniky (entacapon)



SYMPATOMIMETIKA

Sympatomimetika – účinky

- ◆ tachykardie, palpitace, projevy ICHS
- ◆ zvýšený krevní tlak (krom α_2 agonistů)
 - může vyvolat reflexní bradykardii
- ◆ snížení perfuze ledvin (centralizace oběhu)
- ◆ *bronchodilatace*
 - desenzitizace receptorů při dlouhé léčbě
- ◆ mydriáza, zvýšený nitrooční tlak
- ◆ CNS
 - pouze méně polární látky (nikoliv endogenní)
 - psychostimulancia, anorektika – ZÁVISLOST!!!
 - SM mohou vyvolávat pocit strachu, úzkost
- ◆ rebound fenomén
 - sympatomimetika k dekongesci nosní sliznice

Neselektivní α i β sympatomimetika

- ◆ přirozené neurotransmitery:
- ◆ krátký poločas (minuty), kontinuální infuze, perfuzory (pouze i. v.)
- ◆ **Noradrenalin:** více α , než β
 - výrazná vasokonstrikce, + inotropie
 - šokové stavy, přísada k lokálním anestetikům
- ◆ **Adrenalin:** α i β
 - v periférii (kosterní sval) vlivem β_2 receptoru vasodilatace
 - Stoupá systolický, ale klesá diastolický TK (střední tlak zůstává stejný – nedochází k reflexní tachykardii)
 - ve vysokých dávkách převládne α – vzestup i diastoly
- ◆ **při anafylaktickém šoku** (blokuje i vyplavování histaminu)
- ◆ **Dopamin:** D_1 , D_2 , β_1 , ve vysokých dávkách α
 - 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: D_1 a D_2 – vasodilatace mesenteria, koronárních cév a ledvin
 - do 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: β_1 – zvýšení KT působením na myokard, nezvyšuje se periferní odpor
 - vysoké dávky nad 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: zvýšení periferního odporu
 - šokové stavy s oligurií, kardiochirurgie

Neselektivní α i β sympatomimetika

◆ **Efedrin:**

- Přímý i nepřímý agonista α i β rec., rec. jsou ovlivněny stejně
- stimulace kůry mozkové a dechového centra
 - ◆ vzniká závislost
- $t_{1/2} = 4$ hod, lze podávat p. o.
- stimuluje srdce (až riziko vyvolání tachykardie), zvyšuje periferní odpor
- výrazná bronchodilatace dráždí centrum dýchání
- riziko retence moči

Indikace:

- narkolepsie, obezita (Elsinorské prášky), astma
- sinusová bradykardie (při sklonu k ortostatickým synkopám)

◆ **Pseudoefedrin**

- Lokální použití: dekongesce nosní sliznice
- rebound fenomén (otok při vysazení)

β -sympatomimetika

- ◆ β_1 sympatomimetika:
 - **dobutamin** (bez vlivu na D) – relativně selektivní β_1
 - ◆ vyrovnané mírné α_1 i β_2 účinky – nemění cévní odpor
 - ◆ stimulace převodního systému srdce
 - ◆ kardiogenní šok, stimulace po kardiochirurgických operacích
- ◆ **β_2 sympatomimetika (-terol):**
 - inhalační aplikace: bronchodilatace při asthma, CHOPN
 - kardiální NÚ od stimulace β_1 (neúplná selektivita)
 - krátce působící (SABA) – 3-6 hodin, úlevové léky:
 - **salbutamol, fenoterol**, terbutalin (inj.), hexoprenalin (inj., p. o.)
 - dlouze působící (LABA) – 12 hodin, dávkování 2x denně:
 - **salmeterol, formoterol**, klenbuterol (p.o.),
 - velmi dlouze působící (ultra-LABA) – 24 hodin, dávkování 1x denně:
 - **Indakaterol, vilanterol**
- ◆ lze použít i jako tokolytika (p.o., nebo i.v.)
 - hexoprenalin: udržení předčasného porodu, dříve i fenoterol

β -sympatomimetika

- ◆ β_3 sympatomimetika:
 - **Mirabegron**
 - selektivní agonista β_3 receptorů
 - Léčba hyperaktivního močového měchýře – snižuje počet epizod inkontinence a počet mikcí
 - (v první linii se používají antimuskarinika)

α -sympatomimetika

- ◆ α_1 sympatomimetika:
 - léky na dekongesci nosní sliznice:
 - ◆ **fenylefrin** (Coldrex, Paralen grip, mydriatikum v očním lékařství...)
 - ◆ **nafazolin** (Sanorin)
 - ◆ **oxymetazolin** (Nasivin)
 - ◆ **xylometazolin** (Otrivin, Olynth)
 - při symptomatické hypotenzi: **midodrin**
- ◆ α_2 sympatomimetika:
 - zpětnou vazbou snižují výdej NA
 - centrálně působící antihypertensiva
 - ◆ účinek v CNS v regulačních centrech sympatiku (pokles tonu)
 - ◆ **α -methyldopa** – lze používat v těhotenství
 - ◆ klonidin – do anestetických směsí (proti hypertenzní krizi)

Agonisté imidazolinových receptorů

- ◆ imidazolinové receptory v prodloužené míše
 - nevážou katecholaminy
 - agonisté snižují tonus sympatiku - antihypertenziva II. volby
- ◆ **moxonidin**
 - riziko převodních poruch
- ◆ **rilmenidin**



° SYMPATOLYTIKA

SYMPATOLYTIKA – účinky

- ◆ *zpomalení srdeční frekvence (β_1)*
 - - ino, -chrono, -bathmo, -dromo – léčba srdečního selhání
 - vede k prodloužení diastoly a zlepšení prokrvení koronárního řečiště, snížená spotřeba kyslíku myokardem – léčba ICHS
 - vzniká adaptace (up-regulace β_1 receptorů) – rebound fenomén
- ◆ *snižují krevní tlak*
 - vazodilatace (α_1 -blokátory) – NÚ: ortostatická hypotense
 - β -blokátory (mechanismus není objasněn)
- ◆ bronchokonstrikce
 - u β_2 sympatolytik – snaha o co největší β_1 selektivitu
- ◆ ledviny: blok β_1 – snížení výdeje reninu (podílí se na \downarrow KT)
- ◆ snižují nitrooční tlak (léčba glaukomu), mióza
- ◆ CNS (pronikají pouze lipofilnější molekuly):
 - β -blokátory mohou způsobovat NÚ (noční můry), deprese

β -blokátory (β -sympatolytika)

- ◆ ***koncovka: -lol***
- ◆ **Intrinsic Sympathomimetic Activity (ISA), Vnitřní Sympatomim. Akt. (VSA)**
= parciální agonismus na β receptorech
- ◆ **Míra selektivity k β_1 receptorům**
 - selektivní = β_1 selektivní (β_2 selektivní látky pouze experimentální význam)
 - neselektivní = β_1 i β_2 účinky (bronchokonstrikce)
- ◆ ***Neselektivní s ISA: pindolol, bopindolol, carteolol***
- ◆ ***Selektivní s ISA: acebutolol***
- ◆ ***Neselektivní bez ISA: propranolol, metipranol, timolol, sotalol***
- ◆ ***Selektivní bez ISA: metoprolol, bisoprolol, betaxolol, atenolol, esmolol***
- ◆ ***Zvláštní receptorový profil – vazodilatační účinky:***
 - **celiprolol** ... β_1^- , ISA (β_2^+)
 - **carvedilol** ... β_1^- , β_2^- , α^-
 - **labetalol** ... β_1^- , β_2^- , α^-
 - **nebivolol** ... β_1^- , produkce NO - nejselektivnější z β -blokátorů

β -blokátory (β -sympatolytika): kardiovaskulární indikace

- ◆ především β_1 blokáda (kardioselektivní)
 - většinou snaha o co nejselektivnější
- ◆ při zvýšeném tonu sympatiku (sinusová tachykardie)
- ◆ ***léčba hypertenze***
 - nejasný mechanismus, účinnost zpochybňována?
 - **metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, acebutolol, carvedilol, celiprolol, nebivolol**
- ◆ ***léčba srdečního selhání***
 - snižují nároky na myokard, snižují mortalitu
 - pokud zároveň α blokáda, vedou i k vazodilataci
 - ◆ snížení afterloadu
 - malé dávky, nasazují se, když je pacient kompenzován (nikoliv akutně)
 - **carvedilol, metoprolol ZOK, bisoprolol, nebivolol**

β -blokátory (β -sympatolytika): kardiovaskulární indikace

- ◆ **léčba ICHS** (status post IM, AP, němá ischemie)
 - snižují srdeční frekvenci – prodlužují diastolu
 - redukují výskyt náhlé smrti a (re)IM
 - zlepšují koronární prokrvení a snižují nároky myokardu na kyslík
 - **metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, acebutolol, carvedilol, celiprolol**
 - *sekundární prevence po IM: metoprolol, atenolol, acebutolol*
- ◆ **antiarytmika:**
 - při tachyarytmiích (zvýšení fibrilačního prahu)
 - zpomalují srdeční frekvenci (kontrola frekvence komor při FiS)
 - **metoprolol, atenolol, acebutolol**
 - **sotalol:** antiarytmikum III. třídy
 - ◆ blok K⁺ kanálů, prodloužení AP v srdci

β -blokátory (β -sympatolytika): ostatní indikace

◆ Léčba glaukomu

- lokální podání v očních kapkách
- léky 1. volby
- vasokonstrikce očních cév
 - ◆ ↓ produkce nitrooční tekutiny
- především β_2 blokáda – neselektivní bez ISA:
 - ◆ **timolol**, levobunolol
 - ◆ **betaxolol** (β_1 bez ISA), carteolol (nesel. s ISA)

◆ Symptomatická léčba thyreotoxikózy

- pouze **metoprolol**

β -blokátory (β -sympatolytika): nežádoucí účinky

- ◆ Metabolické:
 - zhoršují lipidový profil, zvyšují výskyt DM
- ◆ Hyperkalémie
- ◆ Poruchy nálady, deprese, poruchy spánku
 - u lipofilních
- ◆ Zhoršení astmatu (spirometrie u carvedilolu)
- ◆ Chladné DK (ale nejsou KI u ICHDK)
- ◆ Hypotenze (nutno titrovat dávku)
- ◆ Sinusová bradykardie
 - KI: u převodních poruch (AV blok II. a III. stupně)
- ◆ Rebound fenomén:
 - vzestup TK, exacerbace AP, náhlá srdeční smrt

α_1 -blokátory (α_1 -sympatolytika)

- ◆ **koncovka: -zosin**
- ◆ 1000x vyšší selektivita k α_1 , než k α_2
- ◆ antihypertenziva II. volby: **doxazosin, terazosin**
 - α_1 rec. v hladkých svalech cév – arteriální i venózní dilatace:
 - ◆ výrazný pokles TK po 1. dávce, ortostatická hypotenze
 - ◆ příznivý vliv na metabolismus glycidů a lipidů (x β -blokátorům)
- ◆ **Benigní hyperplazie prostaty: tamsulosin, alfuzosin**
 - α_1 rec. v hladkých svalech pouzdra prostaty a uretry
 - ◆ účinek se dostaví za 1-2 týdny
- ◆ **urapidil**: centrální antihypertenzivum (blok 5-HT_{1A} rec.)
 - periferně blokuje α_1 rec.
 - minimální aktivace regulačních mechanismů při poklesu KT
 - i.v. při hypertenzní krizi
 - p. o. antihypertensivum II. volby (nástup za 1-2 týdny)

Neselektivní α -blokátory

◆ Námelové alkaloidy

- uterotonika, vnitřní α -mimetická aktivita
- vliv i na 5-HT a D receptory
- dihydroergotamin: terapie migrén
- dihydroergokristin: terapie HŽT
- nicergolin: derivát námel. alkaloidů
 - ◆ kognitivní poruchy ve stáří, poruchy prokrvení DK



PARASYMPATIKUS



Parasympatikus: neurotransmitery

- ◆ na gangliových synapsích i na postgangliových nervových zakončeních: Ach
 - vylití Ach blokuje botulotoxin, aminoglykosidy
- ◆ receptory v cílových tkáních (muskarinové):
- ◆ **M₁**: CNS, periferní neurony, parietální bb. žaludku
 - přes G-prot → fosfolipasa C → DAG + IP₃ → Ca²⁺ → depolarizace, excitace
 - zvýšení motility GIT, excitace CNS, sekrece HCl v žaludku
- ◆ **M₂**: srdce, presynaptická nervová zakončení, sfinkter moč. měchýře
 - přes G_i-prot → inhibice adenylátcyklasy → ↓ Ca²⁺ → inhibice
 - - ino, - chrono, - dromo, - bathmo, presynapticky – inh. výdeje Ach, inh. kontrakce sfinkteru
- ◆ **M₃**: exokrinní žlázy, hladké svaly, endotel, detrusor moč. měchýře
 - přes G-prot → fosfolipasa C → DAG + IP₃ → Ca²⁺ → stimulace
 - sekrece žláz (sliny, bronchy, ...), kontrakce hladkých svalů, vasodilatace (stimulace endotelu k produkci NO), kontrakce detruzoru
- ◆ **M₄**: bazální ganglia
- ◆ **M₅**: oči, střední mozek, substantia nigra
- ◆ Ach v synaptické štěrbině rychle rozkládán AChE - ukončení neurotransmise

Látky ovlivňující Ach receptory

- ◆ látky ovlivňující muskarinové receptory
 - na efektorových orgánech parasymptatiku
 - **parasymptomimetika**
 - **parasymptolytika (antimuskarinika)**
- ◆ látky ovlivňující nikotinové receptory
 - v gangliích VNS a na nervosvalové ploténce
 - **cholinomimetika**
 - **cholinolytika**
 - ◆ ganglioplegika, periferní myorelaxancia
- ◆ cholinotropní, cholinergní: ovlivňují M i N receptory
- ◆ v literatuře nejednotné použití, často zástupné



PARASYMPATOMIMETIKA & CHOLINOMIMETIKA

Parasympatomimetika – účinky

- ◆ zpomalují srdeční frekvenci
 - -dromo: AV blok při předávkování
 - snížení spotřeby kyslíku
- ◆ vazodilatace (přes endoteliální M_3 a produkci NO)
 - při porušení endotelu Ach působí přímo na bb. hladkých svalů – konstriktce
- ◆ *bronchokonstriktce*
- ◆ GIT: zvýšení motility, relaxace sfinkterů
 - léčba pooperační atonie GIT
- ◆ močové ústrojí: relaxace sfinkterů, mikce
- ◆ zvýšení sekrece žláz
- ◆ mióza, snížení nitroočního tlaku

Parasympatomimetika – přímá

◆ estery cholinu:

- acetylcholin
- **karbachol**: oční lékařství na snížení nitroočního tlaku

◆ alkaloidy:

- muskarin (toxikologie)
 - ◆ účinek výhradně na M receptory
- arekolin
 - ◆ prochází do CNS: žvýkání betelových listů
 - ◆ stimuluje M i N receptory
- **pilocarpin**
 - ◆ v očním lékařství 0,5-4% kapky na vyvolání miosy a snížení nitroočního tlaku



PLATE XVIII.—*Pilocarpus pennatifolius* (Lamour.). The alkaloid, pilocarpine, is obtained from the seeds. (From Jastrow: *Experimental Pharmacology and Materia Medica*.)



Parasympatomimetika – nepřímá (cholinomimetika)

- ◆ blokují acetylcholinesterázu
 - neselektivní zvýšení Ach na M i N receptorech
 - reversibilní x ireversibilní (toxické – organofosfáty)
- ◆ méně vyjádřena vasodilatace
- ◆ zesilují svalový přenos (N rec.)
 - *léčba myasthenia gravis*
 - **fyzostigmin**
 - **neostigmin** a **distigmin** – i vlastní agonistický účinek na N rec.
- ◆ pooperační atonie GIT a močového ústrojí
- ◆ antidota periferních myorelaxancií
 - **ambenonium** – rezervní lék u pac. netolerujících distigmin
- ◆ NÚ: průjemy, nauzea, zvracení, slinění, slzení, bronchospasmus, bradykardie
- ◆ v CNS: *Alzheimerova demence*
 - **rivastigmin, galantamin, donepezil**



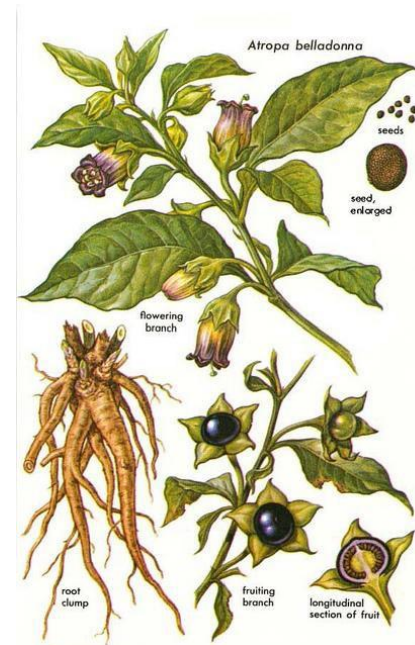
PARASYMPATOLYTIKA & CHOLINOLYTIKA

Parasympatolytika (antimuskarinika)

- ◆ různě silný vliv PS inervace v různých tkáních
 - někde se projeví účinky až při vyšších dávkách
- ◆ snižují sekreci slinných, potních, bronchiálních, žaludečních žláz
- ◆ antiemetika (dříve skopolamin x kinetózám)
- ◆ mydriáza a zvýšený nitrooční tlak (při vyšetření očního pozadí)
 - KI u glaukomu s uzavřeným úhlem
- ◆ blok kardiálních M_2 receptorů – tachykardie (NÚ bronchodilatancií)
 - možno krátkodobě při bradyarytmiích
- ◆ blok M_3 rec. v plicích: *bronchodilatace* – **ipratropium, tiotropium**
- ◆ GIT: ve vyšších dávkách snižuje tonus (→ obstipace)
 - spasmolytika GIT, žlučových a močových cest (KI u BHP)
- ◆ centrálně působící: snižují třes u parkinsoniků
 - **biperiden, procyklidin**, benzatropin
 - dlouhodobě zhoršují kognitivní funkce
- ◆ podobnou strukturu mají i antipsychotika, antidepresiva, antihistaminika
 - antimuskarinové NÚ (sucho v ústech, ...)

Parasympatolytika (antimuskarinika)

- ◆ s terciálním dusíkem:
 - pronikají do CNS – neklid, excitace, dezorientace
 - **atropin**
 - ◆ 0,5-1% kapky: keratitida, skleritida, iritida, ...
 - ◆ dlouhodobý účinek (plný účinek 2 dny, odezní za týden)
 - skopolamin, homatropin
 - Parkinsonova choroba (centrálně působící, M_1):
 - ◆ **biperiden, procyklidin, benzatropin**
- ◆ s kvarterním dusíkem:
 - špatně pronikají do CNS a nízká BAV po p. o. podání
- ◆ *léčba hyperaktivního močového měchýře*
- ◆ *léčba astma a CHOPN (inhalační bronchodilatancia)*



Parasympatolytika (antimuskarinika) hyperaktivní močový měchýř

- **M₃** – inhibice vede k dilataci detrusoru, *snaha o selektivitu*
- M₂ – případná inhibice vede ke kontrakci sfinkteru, ale i ke kardiálním NÚ
- NÚ: sucho v ústech, obstipace, poruchy akomodace, tachykardie, ...
- **tropium** (kvarterní dusík), **propiverin**, tolterodin, solifenacin, darifenacin (nejselektivnější k M₃)

Tab. 1 AFINITA ANTICHOLINERGIK K MUSKARINOVÝM RECEPTORŮM

látka	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅	literatura
oxybutynin	1	6,7	0,67	2	11	[15,16]
tolterodin	3	3,8	3,4	5	3,4	[15,16]
darifenacin	7,3	46	0,79	46	9,6	[15,16]
solifenacin	25	125	10	–	–	[17]
tropium	0,75	0,65	0,5	1	2,3	[18]

Hodnoty představují disociační konstantu K_i (nM) vazby na humánní rekombinantní muskarinové receptory. Čím nižší disociační konstanta, tím vyšší vazba na receptory (selektivita). Farmakologické vlastnosti metabolitů tolterodinu a oxybutyninu jsou podobné parentní látce.

Parasympatolytika (antimuskarinika) bronchodilatancia

- ◆ kvarterní dusík, inhalační (lokální) aplikace
- ◆ CHOPN, (astma)
- ◆ SAMA: **ipratropium bromid**
 - úlevový lék
 - počátek účinku za 15 min, vrchol za 1-2 hod, trvá 4-6 hod (teoreticky by se musel aplikovat 4x denně)
 - zabírá pomaleji než β_2 -sympatomimetika
- ◆ LAMA: **tiotropium bromid, aklidinium bromid**
 - Dlouhodobý účinek 12-24 hod.
 - indikován pouze u CHOPN
- ◆ U- LAMA: **glykopyrronium bromid**
Ultra-dlouhodobě působící – udržovací léčba CHOPN

Anticholinergní nežádoucí účinky

- ◆ Snížená sekrece žláz:
 - suchost sliznic
 - snížené pocení
- ◆ Porucha akomodace, mydriáza, zvýšení nitroočního tlaku, fotofobie
- ◆ retence moči, zácpa
- ◆ CNS - poruchy paměti ... opatrnost u léčiv s anticholinergními účinky u geriatrických pacientů (tricyklická antidepresiva, antipsychotika, anxiolytikum hydroxyzin)
- ◆ Tachykardie



Děkuji za pozornost