

OBEČNÁ FARMAKODYNAMIKA, ÚVOD DO PNS VNS

Receptor-efektorový systém

= komplex dějů:

extracelulární signál $\xrightarrow{\text{receptor}}$ intracel. signální kaskáda
 $\xrightarrow{\text{efektor}}$ (vlastní účinek)

- **receptor** = protein, který interaguje s molekulami ligandu
 - podílí se na transdukci signálu
- **efektor** = enzym, iontový kanál, apod. vykonávající funkci vedoucí k účinku léčiva
- **ligand** (signální molekula) = specifická molekula schopná se vázat na receptor
 - **endogenní** - mediátory, hormony
 - **exogenní** - xenobiotika

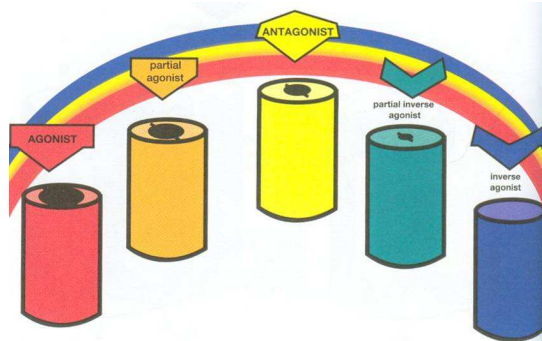
Afinita

- ochota ligandu vázat se na příslušný receptor
- $1/K_d$

Vnitřní aktivita

- schopnost ligandu aktivovat signální kaskádu a vyvolat farmakologický nebo toxikologický účinek

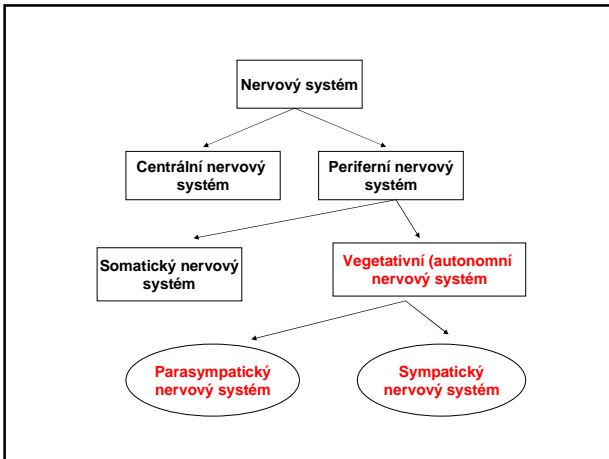
Agonistické spektrum

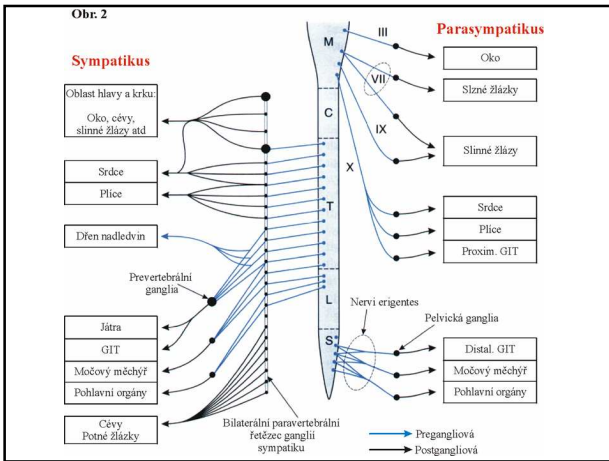


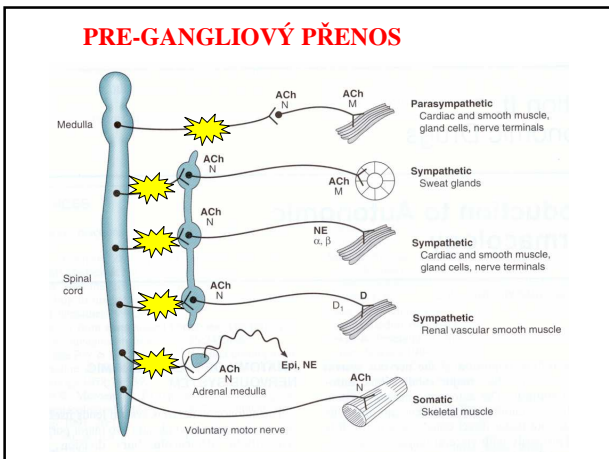
Receptory podle způsobu transdukce signálů

- 1) **Ligandem řízené iontové kanály**
 - nikotinový N (spojený s Na^+/K^+ kanálem), GABA_A (Cl kanál), ...
- 2) **Metabotropní receptory**
 - muskarinové, adrenergní α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 ; dopaminové, ...
- 3) **Receptory svázané s kinázou**
 - inzulinový R
- 4) **Receptory regulující genovou transkripci**
 - steroidní hormony, T_3 , T_4 , vit. D, retinoidy

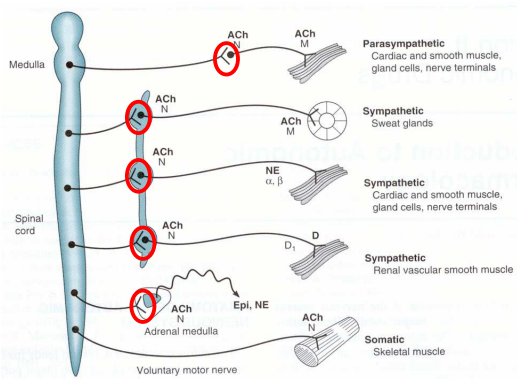
Vegetativní nervový systém



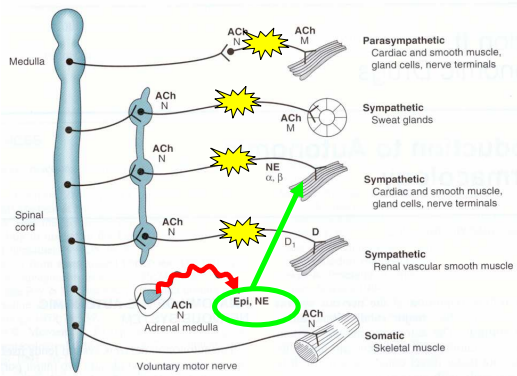




GANGLIA



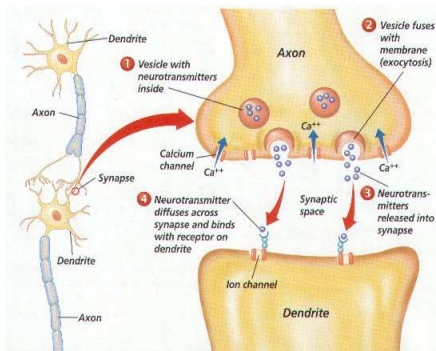
POST-GANGLIOVÝ PŘENOS



Periferní nervový systém

PROCESY:

1. syntéza NT
2. skladování
3. uvolňování
4. interakce s Rp
5. ukončení úč.











Muskarinové a nikotinové Rp





R	Lokalizace	G protein	Děje aktivované stimulací R (postreceptorové)
M ₁	hlavně CNS, periferní neurony, žaludek	+	↑IP ₃ kaskáda DAG
M ₂	srdce, hladký sval, presynapticky v CNS (inhibiční autoreceptory v hippocampu a kortexu i PNS)	+	↓ tvorby cAMP
M ₃	slinné žlázy, hladké svaly vnitřních orgánů a cév; excitace, relaxace v cévách, bronchokonstrikce	+	↑IP ₃ kaskáda DAG
M ₄	CNS (inhibiční autoreceptory ve striatu, ovlivnění D neurotransmise, Parkinson?)	+	↓ tvorby cAMP
M ₅	CNS	+	↑IP ₃ kaskáda DAG
N _M	Nervosvalová ploténka	-	Otevření Na ⁺ /K ⁺ kanálu a depolarizace
N _N	Receptory v gangliích	-	Otevření Na ⁺ /K ⁺ kanálu a depolarizace

Adrenergní receptory

Označení receptoru	Typická lokalizace	Způsob přenosu signálu po vazbě ligandu
Alfa ₁	Hladké svaly	Tvorba IP ₃ a DAG, ↑ intracelulárního Ca
Alfa ₂	Presynaptická adrenergní zakončení, trombocyty, lipocyty, hladké svaly.	Inhibice adenylycyklázy, ↓ koncentrace cAMP.
Beta ₁	Postsynaptické efektorové buňky, zvláště v srdci; lipocyty, mozek, presynaptická adrenergní zakončení, juxtaglomerulární buňky v ledvinách.	Stimul. adenylycyklázy, ↑ koncentrace cAMP
Beta ₂	Postsynaptické efektorové buňky, zvláště hladké svaly, plíce	----- II -----
Beta ₃	Postsynaptické efektorové buňky, zvláště lipocyty.	----- II -----

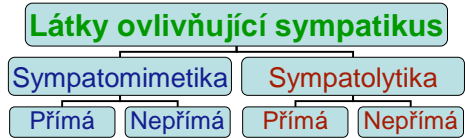
orgán	receptor	sympatikus	parasympatikus
	β ₁ M ₂	+ chrono, dromo, bathmo, inotropní	- chrono, dromo, bathmo, inotropní
	α ₁ M ₃ β ₂	mydriáza akomodace do dálky	mióza akom.na blízko
	α ₁ M ₃ β ₂	bronchokonstrikce bronchodilatace	bronchokonstrikce ↑sekrece
	α ₁ α ₂ β ₁ β ₂ M	vazokonstrikce dilatace koronár konstrikce dilatace	dilatace konstrikce

orgán	receptor	sympatikus	parasympatikus	
	α_1 α_2 β_2	M_3 M_1	snížení motility kontrakce sfinkterů inhibice sekrece	zvýšení motility relaxace sfinkterů stimulace sekrece
	α_1 β_2	M_3	kontrakce sfinkteru	relaxace sfinkteru a stěny
	$\beta_1 > \beta_2$		zvýšení sekrece reninu	
	α_1 β_2		kontrakce myometria tokolýza	

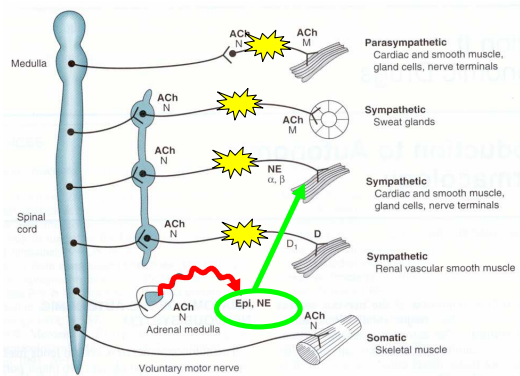
orgán	receptor	sympatikus	parasympatikus	
	α_1 β_2		glykogenolýza glukoneogeneze	
	α_2 β_2	\downarrow sekrece inzulínu \uparrow sekrece inzulínu		
	$\beta_1 > \beta_2$	M_3	ejakulace erekce	
	α_1 β	M_3	řidká sekrece vazká sekrece	řidká výrazně zvýšená sekrece

LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ SYMPATIKUS

Rozdělení



POST-GANGLIOVÝ PŘENOS



Přímá sympatomimetika

Endogenní katecholaminy a jejich deriváty

- adrenalin, noradrenalin, dopamin
- jsou neselektivní vůči adrenergním receptorům

Použití:

- periferní analeptika
- místní vazokonstrikce
- kardiostimulancia

Nežádoucí účinky katecholaminů

nízký prostup HEB → nízká toxicita na CNS
- toxické účinky na periférii vyplývají
ze zvýšené stimulace α nebo β receptorů

NÚ (hlavně kardiovaskulární systém)

- výrazná vazokonstrikce → vzestup TK
- tachykardie
- srdeční arytmie
- zvýšené nároky myokardu na O_2

Přímá sympatomimetika

α_1 sympatomimetika

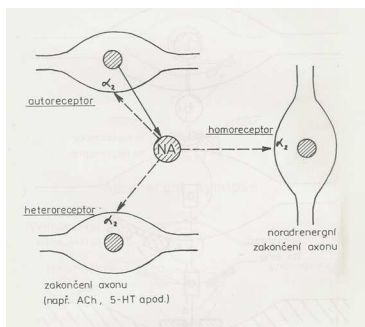
- metoxamin, fenylefrin, midodrin, nafazolin, oxymetazolin, xylometazolin, tetrazylin, tramazolin
- Použití:
 - místní vazokonstrikce
 - systémová vazokonstrikce

Přímá sympatomimetika

α_2 sympatomimetika

- klonidin, α -metyldopa
- Použití:
 - k léčbě hypertenze (centrální mechanismus účinku)
 - odvykací léčba u závislosti (klonidin)
 - glaukom (klonidin)

α_2 receptory – presynapticky – autoreceptory – jejich aktivace vede k inhibici vyplenění noradrenalinu (hlavně v CNS) → ↓ TK



Přímá sympatomimetika

β_1 sympatomimetika

- dobutamin
- **Použití:**
 - srdeční selhání, stimulace převodního systému srdce
 - kardiogenní šok
 - těžké formy srdečního selhání

Přímá sympatomimetika

β_2 sympatomimetika

- salbutamol, fenoterol, hexoprenalin, terbutalin, orciprenalin,...
- **Použití:**
 - bronchodilatancia (asthma bronchiale, stavy spojené s obstrukcí DC)
 - tokolytika

Nepřímá sympatomimetika

MECHANISMY ÚČINKU

zvyšují koncentraci katecholaminů na synaptické štěrbině:

- vyplavením ze zásobních vezikul
- inhibicí re-uptake mediátoru presynapticky
- inhibicí metabolismu katecholaminů (inhib. MAO)
- *zvýšením syntézy neurotransmiterů*

Nepřímá sympatomimetika

- **amfetaminová psychostimulancia, látky příbuzné a jiná psychostimulancia**
- **efedrin, pseudoefedrin**
- **tyramin**
- **inhibitory MAO (IMAO)**
- **látky inhibující re-uptake (TCA, kokain)**
- **Použití:**
 - antidepressiva, ADHD, narkolepsie, anorektika (antiobezika), dekongesce sliznic

Sympatolytika (přímá i nepřímá)

Indikace

- hypertenze (mírná a střední)
- antimigrenotika
- poruchy perif. prokrvení
- benigní hyperplazie prostaty
- moč. obstrukce – postoperační atonie
- feochromocytom

Přímá sympatolytika neselektivní

- **námelové alkaloidy** (ergotamin, ergometrin, ergotoxin, methylergometrin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, dihydroergokristin)

Přímá sympatolytika neselektivní námelové alkaloidy

INDIKACE A POUŽITÍ

- hypertenze
- vazodilatancia
- migréna
- uterotonika
- některé psychické poruchy
(na podkladě vaskulár. ischemie)

Přímá sympatolytika neselektivní (syntetické látky)

- Fentolamin, fenoxibenzamin

INDIKACE A POUŽITÍ

- feochromocytom
- mírná a střední hypertenze
- periferní vazospastická onemocnění:
(Raynaudův fenomén)
- močová obstrukce

Přímá sympatolytika selektivní α_1

α_1 sympatolytika

- prazosin, terazosin, doxazosin, alfuzosin, tamsulosin...
- **Použití:**
 - hypertenze
 - benigní hyperplazie prostaty
 - moč. obstrukce

Přímá sympatolytika β -blokátory, β -sympatolytika

- **kompetitivní antagonisté** (nulová vnitřní aktivita) nebo **parciální agonisté**
(ISA - *intrinsic sympathomimetic activity* = VSA – vnitřní sympatomimetická aktivita) = dualisté
- **neselektivní** nebo **kardioselektivní** (selektivně blokující β_1 receptory)
- dobrá rozpustnost v tucích → průnik přes HEB

Přímá sympatolytika β -blokátory, β -sympatolytika

NESELEKTIVNÍ ($\beta_1 + \beta_2$) propranolol, metipranolol

(KARDIO)SELEKTIVNÍ (β_1) atenolol, metoprolol

NESELEKTIVNÍ ($\beta_1 + \beta_2$) S ISA (VSA) pindolol,
bopindolol

(KARDIO)SELEKTIVNÍ (β_1) S ISA (VSA) acebutolol

S KOMBINOVANÝMI ÚČINKY $\alpha + \beta$ labetalol
carvedilol

**Přímá sympatolytika
β-blokátory, β-sympatolytika**

Použití, indikace

- hypertenze
- ischemická choroba srdeční, nestabilní *angina pectoris*, stav po AIM
- arytmie
- glaukom
- hyperthyreóza

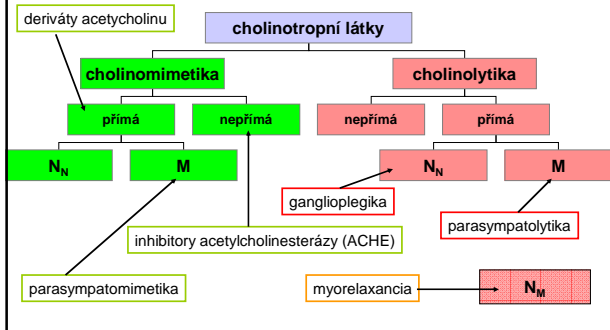
**Přímá sympatolytika
β-blokátory, β-sympatolytika**

Nežádoucí účinky

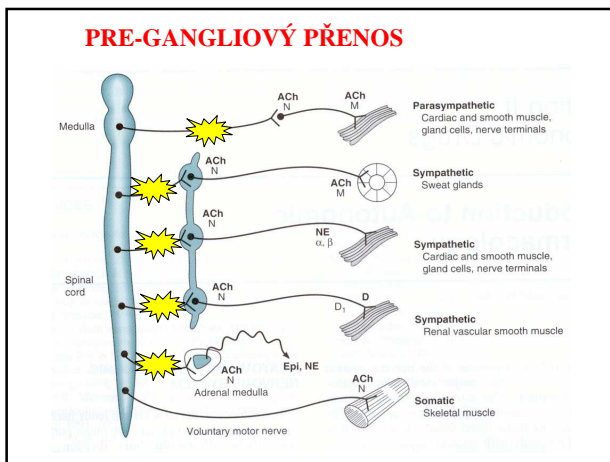
- *asthma bronchiale*, dušnost
- srdeční nedostatečnost
- bradykardie, blokáda přenosu vzruchu v srdci
- maskování symptomů hypoglykémie
- poruchy periferního prokrvení
- poruchy spánku, deprese (lipofilní látky)
- vyrážky, horečka, a jiné alergické projevy (vzácně)
- náhlé přerušování terapie – „rebound fenomén“

**LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ
PARASYMPATIKUS**

Vegetativně působící farmaka



PRE-GLANGLIOVÝ PŘENOS



Parasympatomimetika

Účinek systémový /indikace : postoperační atonie GIT, retence moči, neurogenní atonie žlučníku, paroxysmál. tachykardie

Nežádoucí účinky: pocení, salivace, ↓TK, nausea, bolesti břicha, průjem, bronchospasmus, KVS kolaps, srdeční zástava,

Účinek lokální/ indikace: glaukom

Nežádoucí účinky: hyperemie, bolesti očí, bolesti hlavy

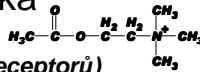
Parasympatomimetika

přírodní alkaloidy {

- muskarin – toxikologický význam
- arekolin – toxikologický význam
- pilokarpin – v očním lékařství

- oxotremorin (M_1 selektivní) – experiment. význam

Cholinomimetika



Deriváty cholinu (agonisté M i N receptorů)

acetylcholin

- špatná absorpce p.o. i s.c., neprochází HEB
- po i.v. rychle rozkládán - hydrolyza AChE
- ↓ TK, bradykardie, srdeční blokáda až zástava
- zčervenání, pocení, salivace, slzení, mukózní sekrece
- nauzea, kašel, dyspnoe
- dilatace cév: uvolnění NO

Léčivo	Sensitivita k AChE	M Rc	N Rc
acetylcholin	+++	+++	+++
metacholin	++	+++	+
karbachol	0	++	+++
betanechol	0	+++	0

Nepřímá cholinomimetika

INHIBITORY AChE

KRÁTKODOBÉ
(REVERZIBILNÍ)

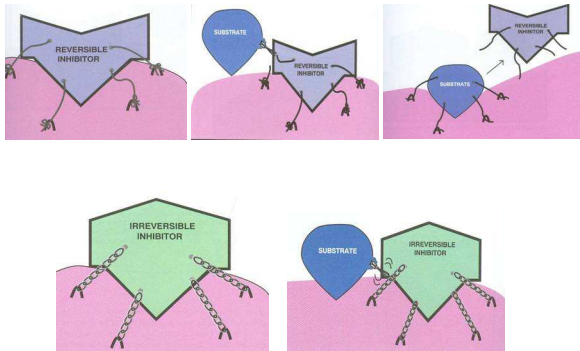
inhibují enzym
kompetitivně

DLOUHODOBÉ
(IREVERZIBILNÍ)

„stárnutí“ komplexu
inhibitor + enzym

KOVALENTNÍ VAZBA

Nepřímá cholinomimetika - inhibitory ACHE



Reverzibilní inhibitory ACHE

Účinek systémový profylaxe a terapie atonie GIT, retence moči, myasthenia gravis, parézy, antidota kompetitiv. myorelaxancií, Alzheimerova ch.

Nežádoucí účinky: pocení, salivace, ↓TK, nausea, bolesti břicha, průjem, bronchospasmus, KVS kolaps, srdeční zástava

Účinek lokální/ indikace: glaukom

Nežádoucí účinky: hyperemie, bolesti očí, bolesti hlavy

Reverzibilní inhibitory ACHE

- edrofonium

- neostigmin

- distigmin

- pyridostigmin

- ambenonium

- fyzostigmin

(- galantamin, rivastigmin, donepezil)

Irreverzibilní inhibitory ACHE- organofosfáty

Účinek systémový: !!!! význam toxikologický !!!!

Zástupci: Insekticidy: malathion, parathion, paraoxon
Kontaktní nervové jedy: sarin, soman, tabun

Projevy intoxikace: - zhoršené dýchání – bronchospasmus,
pocení, salivace, nausea,
- zvracení, křeče, kóma, pozdní
neurolog. změny (poly-neuritidy,...)
- cysty duhovky, katarakta, akomodační
křeč

Irreverzibilní inhibitory ACHE- organofosfáty

Terapie intoxikace:

1. zabránit dalšímu vstřebávání látky
2. umělá ventilace
3. vysoké dávky atropinu 2mg každých 5 min. až do projevů předávkování
4. vysoké dávky reverzibilních inhibitorů (ochrana nezasažené ACHE

Reaktivátory ACHE: trimeboxim
pralidoxim

Parasympatolytika

**S TERCIÁRNÍM
N V MOLEKULE
(blok. M receptory)**

atropin
homatropin
skopolamin
tropikamid
procyklidin, biperiden
pirenzepin
solifenacin, darifenacin

**S KVARTÉRNÍM N V
MOLEKULE**

blok. M >N receptory

N-butylskopolamin
fempiverin
oxyfenonium, poldin
otilonium
ipratropium, tiotropium
tolterodin, oxybutynin,
trospium

Parasympatolytika

Účinek systémový /indikace : premedikace před CA, ↓ sekrece HCl v žaludku, ↓ aktivity drážd. tračníku, spasmolytika, antiemetika, prevence kinetos, bradykardie, antag. při otravě inhibit. ACHE, antiparkinsonika

Nežádoucí účinky: suchost kůže, sucho v ústech, žízeň, tachykardie, horečka, ospalost, zmatenost, halucinace, delirium

Účinek lokální/ indikace: mydriatikum

Nežádoucí účinky: fotofobie, cykloplegie

Parasympatolytika

atropin

- rostlinný alkaloid (*Atropa belladonna* a *Datura stramonium*)
- ve struktuře terciární N = lipofilní → prostup přes HEB
- neselektivní kompetitivní inhibitor M receptorů

ODSTUPŇOVANÉ ÚČINKY → žlázy > oko + srdce > hl. svalovina > CNS



0.5 mg: ↓ sekrece slinných, potních a bronchiálních žláz, bradykardie

1 – 2 mg: sucho v ústech, žízeň, tachykardie, mydriáza, neostře vidění

5 mg: ↓ sekrece žalud. žláz, poruchy řeči, polykací potíže, neklid, bolesti hlavy, suchá horká kůže, ↓ peristaltiky, retence moči

10 a více mg: zrychlený slabý tep, poruchy vidění, ataxie, neklid, excitace, halucinace, delirium, kóma, selhání dechu

Parasympatolytika

atropin

- Indikace:**
- premedikace před CA
 - spasmolytikum (+-) (*GIT, močové, žlučové cesty,...*)
 - mydriatikum (dlouhodobé)
 - ↓ žlázové sekrece
 - antag. při otravě inhibitory ACHE
 - bradykardie
 - (antiparkinsonikum)

homatropin

- syntetická látka, krátkodobé mydriatikum v oftalmologii

skopolamin

- přírodní alkaloid (*čeleď Solanaceae*)
- periferní účinky podobné atropinu (s silnější spasmolytikum)
- centrální účinky výraznější než u atropinu – zejména sedace, amnézie, dezorientace, halucinace
- antiemetikum, antivertiginózum

Parasympatolytika - selektivní

pirenzepin

- M₁ selektivní antagonist
- indikace peptický vřed duodena a žaludku

darinefacin, solifenacin

- M₃ selektivní antagonisté
- symptomatická terapie hyperaktivního moč. měchýře

PS-lytika s kvarterním N

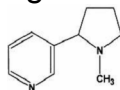
- špatná absorpce z GIT
- spazmolytický účinek v ↓ dávkách (bez omezení sekrece žláz)
- I: funkční poruchy močových cest a GIT
 - oxybutinin, tolterodin, darifenacin, solifenacin: dráždivý moč. měchýř, inkontinence
 - butylskopolamin, otilonium, trospium, fenpiverin, poldin, ...
- I: astma, obstrukce dých. cest – ipratropium, tiotropium

Látky ovlivňující vegetativní ganglia

Stimulující látky

nikotin

- stimuluje N rec. v CNS, μ a NS ploténkách → stimulace, ve vyšší dávce blokování (přetrvává depolarizace)
- centrálně působí mírně stimulačně



lobelin, laburnin
tetrametylamonium, dimetylfenylpiperazin

Látky ovlivňující vegetativní ganglia

Blokující látky

- experimentální práce
- malý klinický význam
- mechanismy:

botulinum toxin + hemicholin

- interferují s AcChol uvolň.

hexametonium, trimetafan - ↓ TK

- blok Na⁺ kanálu
