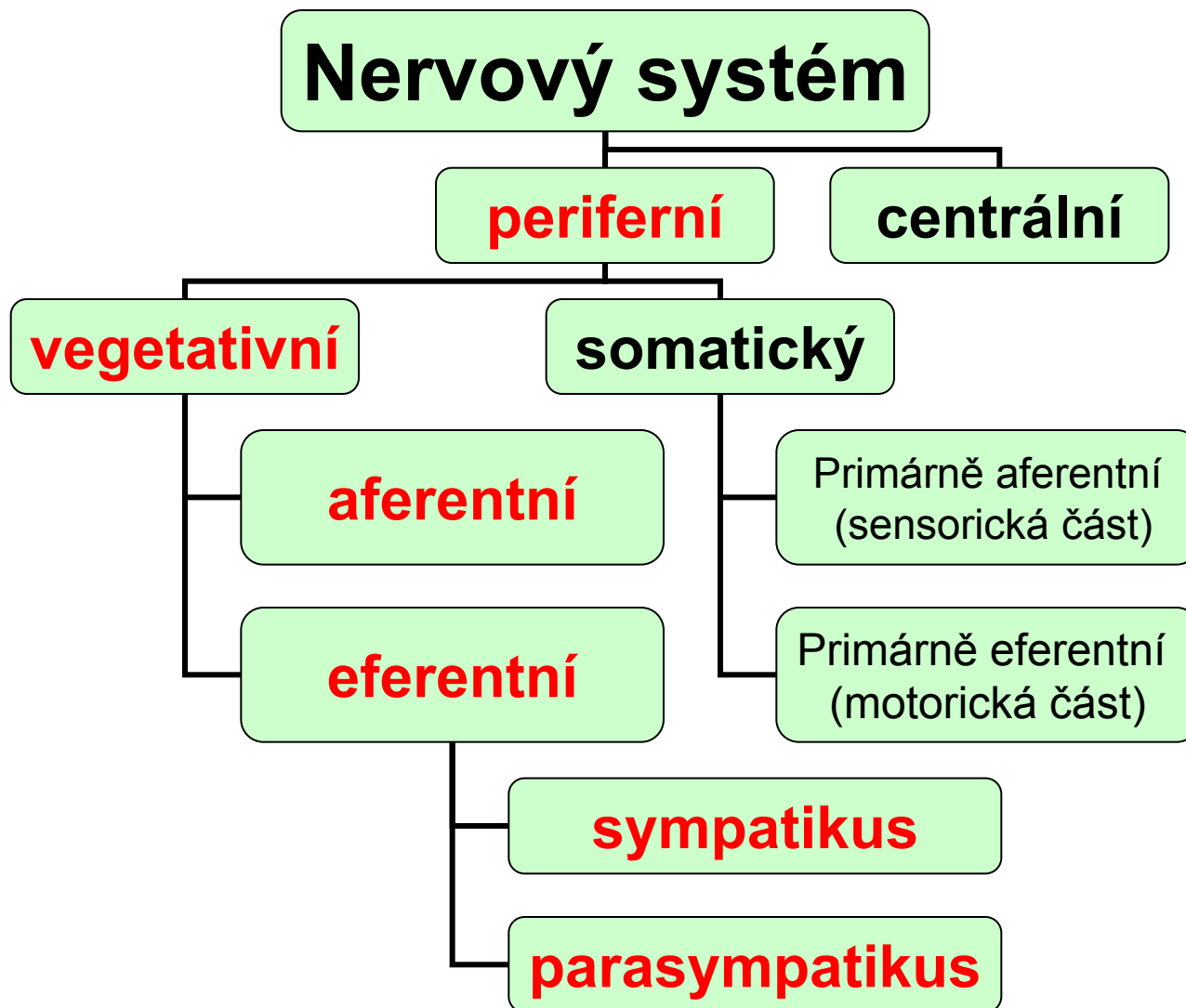


# **Farmakologie vegetativního nervového systému**



# Periferní nervový systém

```
graph TD; A[Periferní nervový systém] --> B[Vegetativní]; A --> C[Somatický];
```

## Vegetativní

- autonomní
- regulace fce vnitřních orgánů a systémů (viscerální)
- součást **neurohumorální regulace organismu**

## Somatický

- ovlivnitelný vůlí
- inervuje kosterní svaly

# Anatomie a funkce PNS

```
graph TD; A[Anatomie a funkce PNS] --> B[Aferentní nervová vlákna]; A --> C[Centrální část VNS]; A --> D[Eferentní část VNS];
```

## Aferentní nervová vlákna

- nemyelinizovaná
- vnímání bolesti
- viscerální vnímání
- řízení TK
- dýchání
- srdeční frekvence

## Centrální část VNS

- prodloužená mícha a hypotalamus
- integrace fcí VNS

## Eferentní část VNS

- vegetativní nervy a ganglia
- sympatikus
- parasympatikus
- (enterický systém)

# Hlavní funkce VNS

- kontrakce a relaxace hladkých svalů
- funkce všech exokrinních a některých endokrinních žláz
- srdeční rytmus
- funkce GIT
- některé metabolické pochody (utilizace Glc)

# Sympatikus, parasympatikus

- činnost je vzájemně regulována
  - heterotropní interakce (Ach x NA)
  - homotropní interakce – presynapt.R (autoreceptory)
- většina vnitřních orgánů je inervována S i PS
  - působení protichůdné -) bronchy, srdce, močový měchýř,...
  - působení obdobné -) slinné žlázy
  - pouze S -) krevní cévy
  - pouze PS -) m. ciliaris

## Sympatikus

mydriáza ( $\alpha$ )  
akomodace do dálky ( $\beta$ )

Oko, cévy,  
slinné žlázy atd

+ ino, chrono, dromo, batmotropně ( $\beta$ )

Srdce  
Plíce

relaxace bronchů ( $\beta$ )

Dřen nadledvin

relaxace dutých org. ( $\beta$ )  
kontrakce sfinkterů ( $\alpha$ )

Játra  
Pohlavní orgány

vazokonstrikce ( $\alpha$ ), dilatace ( $\beta$ )

Cévy

Bilaterální paravertebrální  
řetězec ganglií  
sympatiku

## Parasympatikus

Oko

mióza,  
↓NT

Slzné žlázy

stimulace slinění

Slinné žlázy

- ino, chrono, dromo, batmotropně

Srdce

bronchokonstrikce

Proxim. GIT

zvýšení tonu a motility dutých org.  
uvolnění sfinkterů

Nervus vagus

Pelvicá ganglia

Distal. GIT

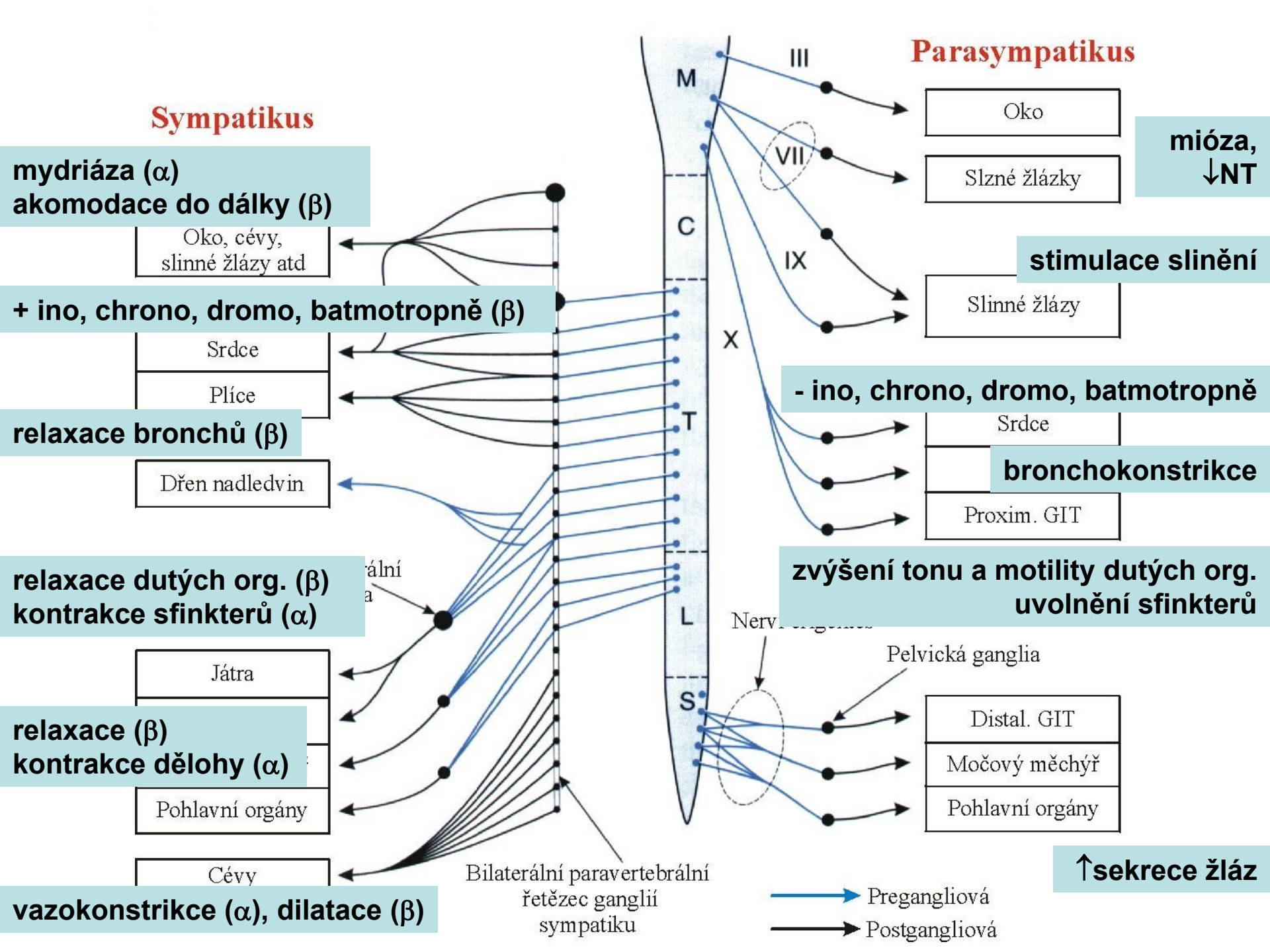
Močový měchýř

Pohlavní orgány

↑sekrece žláz

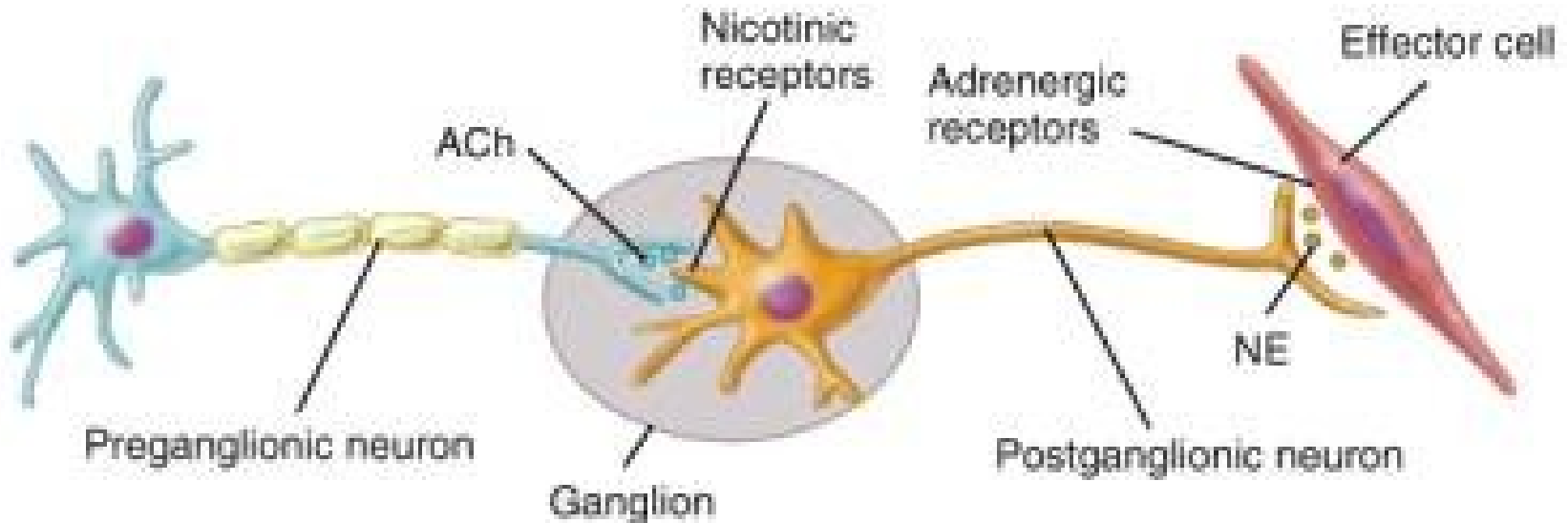
→ Pregangliová

→ Postgangliová



# Sympatikus

- **thorakolumbální systém** - buněčná těla axonů v šedé hmotě hrudní a lumbální míchy
- NT a R:
  - pregangliový: **ACh** -)  $N_N$  receptor
  - postgangliový: **NA** -)  $\alpha$  a  $\beta$  receptory





# Sympatikus

- aktivován při stresu („fight or flight“; boj nebo útěk)
  - zrychlení srdeční činnosti, zvýšení TK a dodávky energie
- dlouhodobá stimulace vede k rozvoji patofyziologických stavů -) hypertenze, poruchy CNS

# Látky ovlivňující adrenergní systém

## Sympatomimetika

## Sympatolytika

### Přímá

- selektivní
- neselektivní

$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$

### Nepřímá

$\alpha + \beta$

- inhibice re-uptake
- ↑ uvolnění mediátoru
- inhibice MAO, KOMT

### Přímá

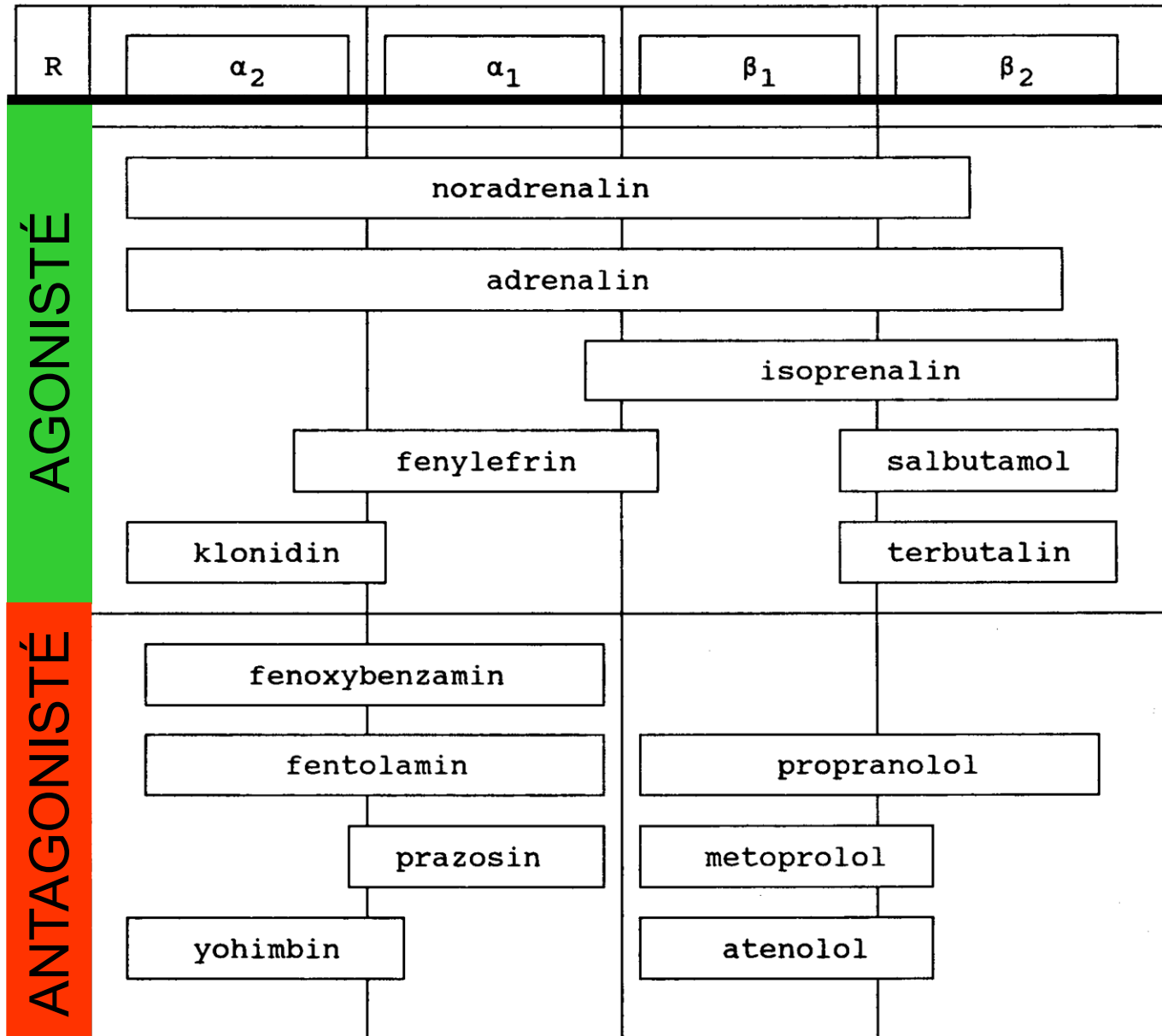
- selektivní
- neselektivní

$\alpha_1, \beta, \beta_1$

### Nepřímá

$\alpha + \beta$

# Receptorová selektivita adrenergických receptorů:



# Přímá sympatomimetika

## endogenní

- **adrenalin** -  $\beta$ , ve  $\uparrow$  konc. i  $\alpha$ 
  - stimulace fce srdce, dilatace cév příčně pruhovaného svalstva a bronchů,  $\uparrow$  TK
- **noradrenalin** -  $\alpha$  ( $\uparrow$  TK),  $\beta_1$ , méně  $\beta_2$
- **dopamin** – D1 + D2, ve  $\uparrow$  konc. i  $\alpha_1$  a  $\beta$

## exogenní

- **fenylefrin, oxymetazolin** – selektivní  $\alpha_1$ 
  - periferní vazokonstrikce -)dekongesce sliznic;  $\uparrow$  TK
- **klonidin, metyldopa** - selektivní  $\alpha_2$ 
  - inhibice vyplavení mediátoru,  $\downarrow$ TK
- **dobutamin** - selektivní  $\beta_1$ 
  - $\uparrow$  frekvence a kontraktility srdce
- **fenoterol, salbutamol, terbutalin** - selektivní  $\beta_2$ 
  - bronchodilatace

# Indikace sympatomimetik

- **adrenalin**
  - resuscitace, anafylaktický šok, glaukom vazokonstringens k LA
- **noradrenalin**
  - terapie hypotenzních stavů, vazokonstringens k LA
- **dopamin, dobutamin**
  - šok, srdeční selhání
- **fenylefrin**
  - mydriatikum
- **nafazolin**
  - dekongesce sliznic
- **klonidin, metyldopa**
  - hypertenze
- **fenoterol, salbutamol, terbutalin, formoterol**
  - astma, tokolytika

# Nepřímá sympatomimetika

- **IMAO** (antidepresiva)
- **Amfetamin, metamfetamin, MDMA, fenmetrazin, metylfenidát**
  - uvolňují mediátor presynapticky – aktivace  $\alpha$  i  $\beta$
  - přecházejí přes HEB, CNS stim. efekt. - euforie
    - zvyšují psychomot. aktivitu (doping)
    - anorektický efekt , sníž. chuť k jídlu stim. centra pro potravu v hypothalamu
- **Efedrin**
  - dekongesce nosní sliznice, nevýhoda - následná hyperémie se zvýšenou sekrecí
  - pomocné bronchodilatans
  - výroba metamfetaminu
- **Tyramin**
  - eliminován účinkem prvního průchodu vlivem MAO
  - při léčbě IMAO – stim.  $\alpha_1$  => hypertenze

# Přímá $\alpha$ -sympatolytika

- **prazosin, doxazosin, terazosin** -  $\alpha_1$ 
  - hypertenze, močové obstrukce, BHP
- **fentolamin** - neselektivní  $\alpha$
- **námelové alkaloidy** - neselektivní  $\alpha$ , přímé vazokonstrikční úč.
  - **ergotamin, ergometrin, ergotoxin** (ergokriptin+-kristin+-kornin)
  - uterotonika, migréna
  - DH-deriváty - hypertenze
  - NÚ při dlouhodobém podání
  - )ICHDK, gangrény a křeče



# Přímá $\beta$ -sympatolytika = $\beta$ -blokátory

- **kompetitivní antagonisté** (nulová vnitřní aktivita)
- **parciální agonisté** (ISA, intrinsic sympathomimetic activity)
- **neselektivní** ( $\beta_1$  a  $\beta_2$ ;  $\alpha$ )
- **kardioselektivní** (prim. blokující  $\beta_1$  receptory)
- **rozpuštěnost v tucích**
  - podmiňuje průnik HEB a účinky na CNS



# $\beta$ -blokátory

## Indikace

- KVS: hypertenze, angina pectoris, sekundární prevence IM, CHSS, supraventrikulární a komorové arytmie
- tyreotoxikóza
- glaukom ( $\downarrow$  NT)
- prevence migrény

## NÚ

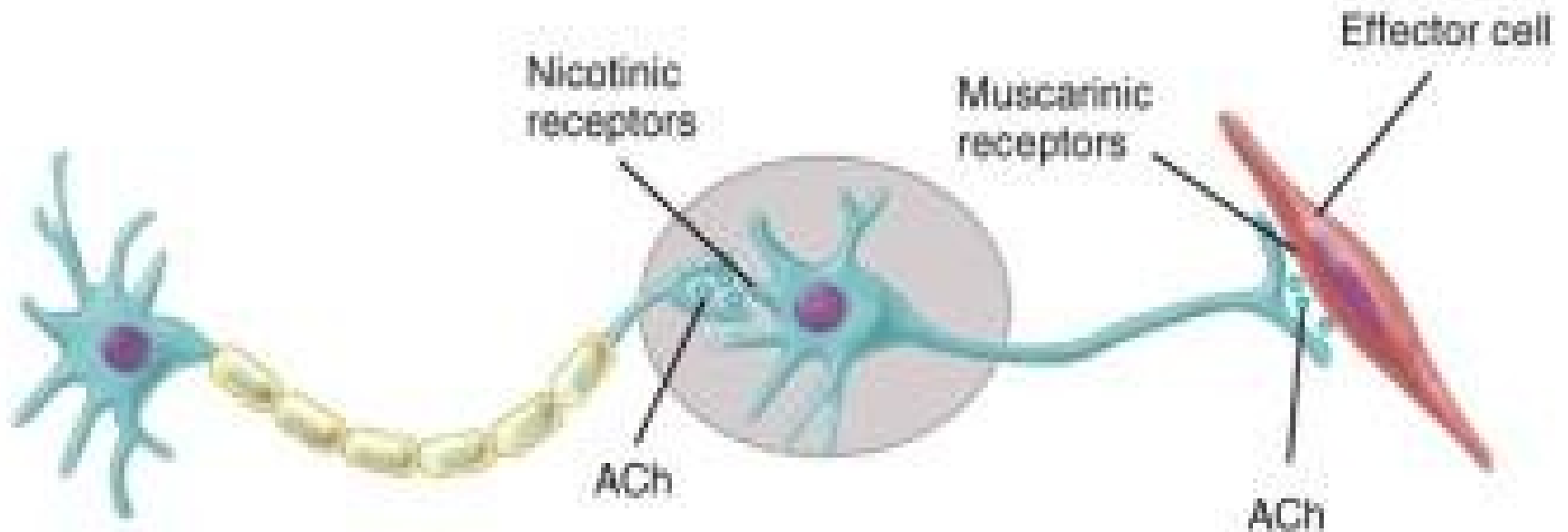
- CNS: poruchy spánku, deprese (živé až děsivé sny)
- únava, pokles fyzického výkonu, studené ruce a nohy
- bradykardie, AV–blok (KI)
- bronchokonstrikce –) KI astma
  - $\downarrow$  riziko u látek s ISA
- **rebound fenomén**

# Přehled $\beta$ -lytik a jejich základních vlastností:

Léčivo	selektivita	ISA	$t_{1/2}$ hod	biologická dostupnost (%)	rozpuštnost vtučích
atenolol	$\beta_1$	0	6-9	40	nizká
metoprolol	$\beta_1$	0	3-4	50	střední
esmolol	$\beta_1$	0	10min	-	nizká
labetalol	$\beta_{\alpha\alpha}$	+	5	30	střední
propranolol	$\beta$	0	3-5-6	30	vysoká
nebivolol	$\beta$	0	3-6	40	střední
pindolol	$\beta$	+	3-4	90-100	střední
bopindolol	$\beta$	+	3-4	90-100	střední
timolol	$\beta$	0	4-5	30	střední
nadolol	$\beta$	0	14-24	33	nizká

# Parasympatikus

- **kraniosakrální systém** - vychází z míchy s hlavovými nervy (III, VII, IX a X) a 2. - 4. sakrálního segmentu
- NT a R:
  - pregangliový: **ACh** -)  $N_N$  receptor
  - postgangliový: **ACh** -) M receptor



# Parasympatikus

- anabolický funkční stav
- orgány mají nižší funkční aktivitu
  - snížení srdeční činnosti, pokles TK
  - výjimkou je GIT - akumulace energetických zásob

# Stimulace muskarinového receptoru

Orgán	Účinek
Okno m. sphincter pupillae	kontrakce – mióza (↓NT)
m.ciliaris	kontrakce- akomodace, vidění do blízka
Srdce SA uzel	↓ frekvence (- chronotropní)
síně	↓ kontraktivity (- inotropní)
AV uzel	snížená rychlost vedení (- dromotropní, prodl. refrakterní periody)
komory	↓ kontraktivity (- inotropní)
Cévy	dilatace - vyplavení NO
Dýchací cesty : svaly bronchů žlázy	bronchokonstrikce ↑ sekrece
GIT motilita	↑ motility
sfinktery	uvolnění
žlázy	↑ sekrece
Močový měchýř	
m. detrusor	kontrakce
sfinkter	uvolnění
Žlázy potní, slinné, slzné,	↑ sekrece
CNS	třes, ↑ lokomoční aktivita, zlepšení kognitivních schopností (paměť a učení)

# Látky ovlivňující cholinergní systém

**Mimetika**

1) Anticholinergní látky (anti-N,M)  
2) Antimuskarinové I. (anti-M)  
= **parasympatolytika**

1) **Cholinomimetika**

2) **Parasympatomimetika (M)**

**Přímá (M,N)**

**Nepřímá (M+N)**  
➤ **blokují ACHE**

# Cholinomimetika přímá

- agonisté na M a N rec.
  - **acetylcholin** (ACH)
    - špatná absorpce p.o. i s.c., neprochází HEB
    - po i.v. rychle rozkládán -)hydrolýza AChE
    - pokles TK, bradykardie, srdeční blokáda až zástava
    - zčervenání, pocení, salivace, slzení, mukózní sekrece
    - nauzea, kašel, dyspnoe
    - dilatace cév: uvolnění NO
  - estery ACH: **karbachol, betanechol**
    - kvartérní N, neproniká do CNS, vyšší odolnost vůči AChE
    - stimuluje vylučování + GI trakt
    - atonie trávicího systému
    - miotikum a antiglaukomatikum
    - KI - obstrukce GIT
- I:** glaukom, postoperační a neurogenní ileus, retence moče

# Parasympatomimetika

- **muskarin** (*Amanita muscaria*)
  - M-rec.
  - toxikologický význam
- **pilokarpin** (*Pilocarpus iaborandi*)
  - M-rec.
  - terciální N atom - zvýšená lipofilita, dobře prochází do CNS i do rohovky
  - zejména oftalmologie - vyvolává miózu a snižuje nitrooční tlak

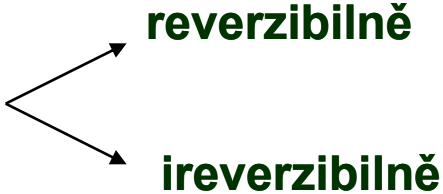


# Symptomy intoxikace

- Typické pro nadměrnou stimulaci PS:
  - slinění, slzení, pocení
  - bradykardie, sklon k hypotenzi
  - ztížené dýchání (bronchokonstrikce, hypersekrece bronchiálních žláz)
  - průjem (hypermotilita a hypersekrece v GIT)
  - svalový třes
  - antidotum: **ATROPIN**



# Cholinomimetika nepřímá

- blokují ACHE 
  - reverzibilně
  - ireverzibilně

## Reverzibilní blokátory ACHE

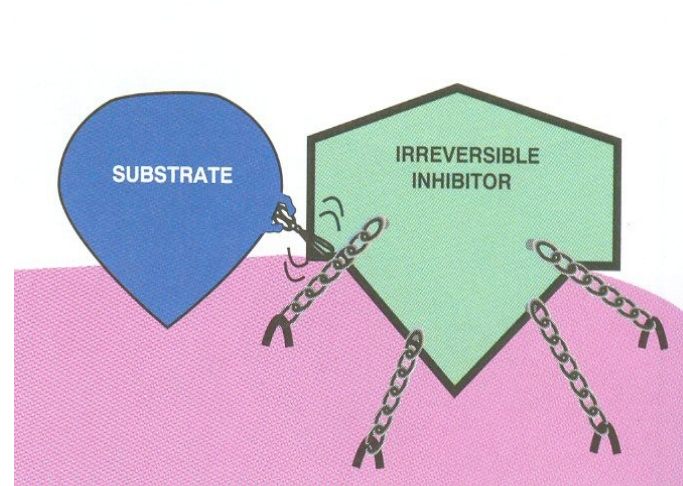
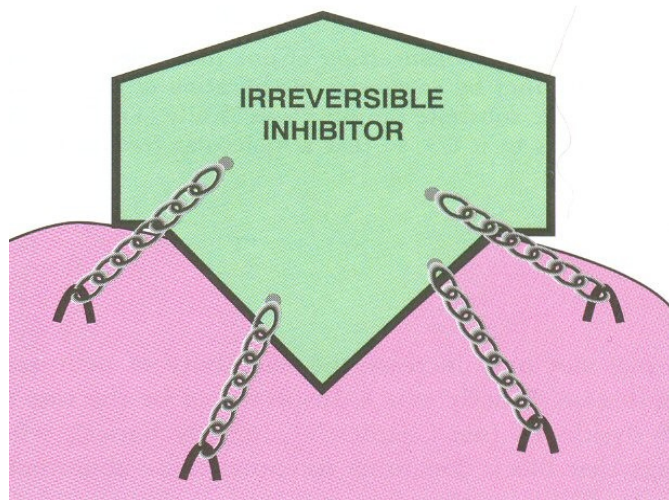
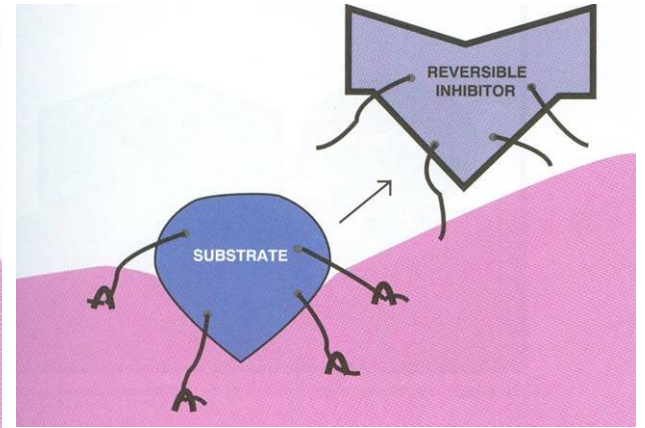
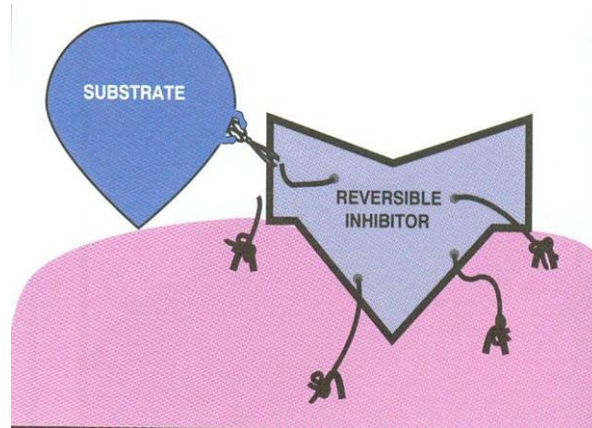
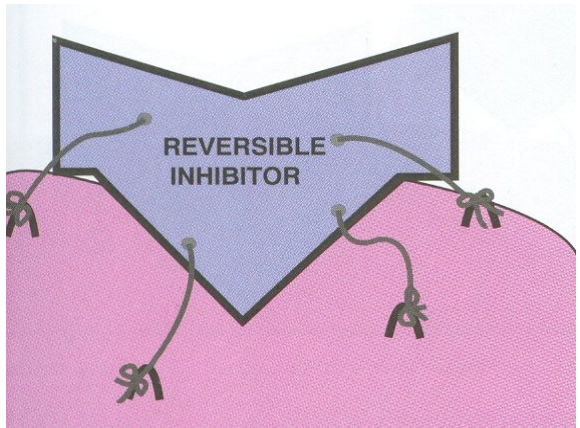
- **fyzostigmin** (HEB!), **neostigmin**, **pyridostigmin**

I: glaukom, myasthenia gravis, postoperační a neurogenní ileus

## Dlouhodobé blokátory ACHE

- organofosfáty: **sarin**, **tabun**, **soman**
- rozpustnost v tucích umožňuje rychlý vstup do org., prostup HEB
- antidotum: *pralidoxim* (reaktivátor ACHE)

# Nepřímá cholinomimetika - inhibitory ACHE





**Solanaceae**

Solanaceae



Leguminosae  
**Fabaceae**



# Parasympatolytika

- kompetitivní antagonisté ACh na M rec.
- **atropin, skopolamin**



# Účinky atropinu

dávka (mg)	účinek
0,5	bradykardie, snížení slinění (suchost v ústech) a pocení
1,0	zrychlení srdeční frekvence, mírná mydriáza, zástava sekrece slin
2,0	tachykardie, mydriáza a snížená schopnost oka akomodovat (vidění na blízko)
5,0	předchozí účinky dále zesíleny, poruchy polykání, únava, bolest hlavy, poruchy mikce, snížení střevní peristaltiky (zácpa), kůže suchá a horká
≥10,0	další zesílení účinku, tep rychlý a slabý, neostré vidění, kůže červená, horká, suchá. Ataxie, neklid, excitace CNS (halucinace, delirium), kóma

# Indikace

- parkinsonismus: **biperiden, benzatropin, procyclidin, diethazin**
- kinetózy: **skolopamin**
- zvýšení srdeční frekvence při bradykardii (**atropin**)
- oční lékařství: **tropikamid, cyklopentolát**
  - navození mydriázy pro dg. účely (vyšetření očního pozadí)
  - záněty v přední oční komoře (uveitis, iritis)
- GIT poruchy:
  - léčba peptického vředu **pirenzepin**
  - spasmolytika GIT – anticholinergika: **pitofenon, fempiverin, otilonium**
  - ovlivnění střevní hypermotility (průjem cestovatelů -) kombinace PS-lytika s opiátem (př. **atropin** s *difenoxylátem*; **REASEC**)
- astma: **ipratropium**
  - bronchodilatace a snížení sekrece v bronchiálním systému
- premedikace před narkózou
- nadměrné pocení
- léčba otrav inhibitory ACHE (organofosfáty), otrava houbami

# Kontraindikace

- glaukom, zejména typ s uzavřeným úhlem
- hypertrofie prostaty (zesílené nebezpečí retence moče)
- paralytický ileus
- tachykardie, tachyarytmie