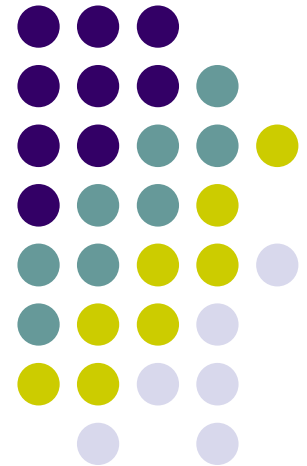
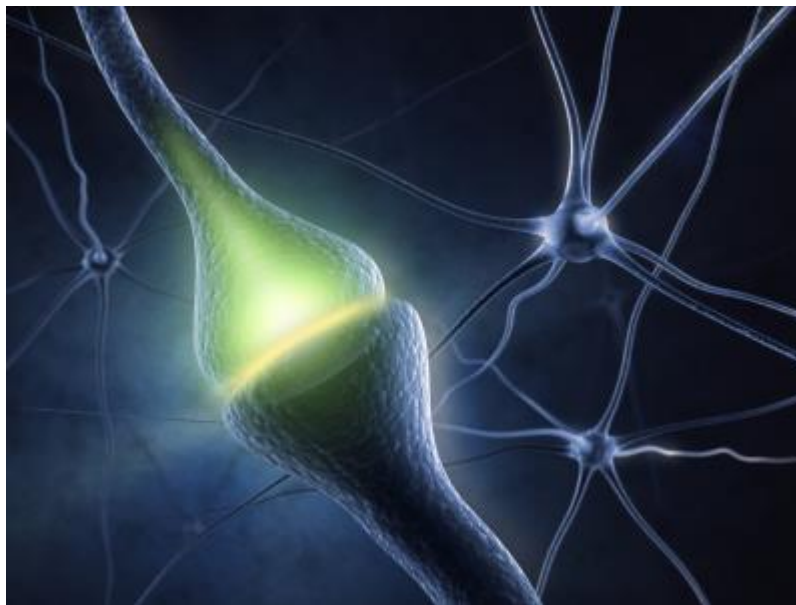


NEUROTRANSMISIA VO VNS

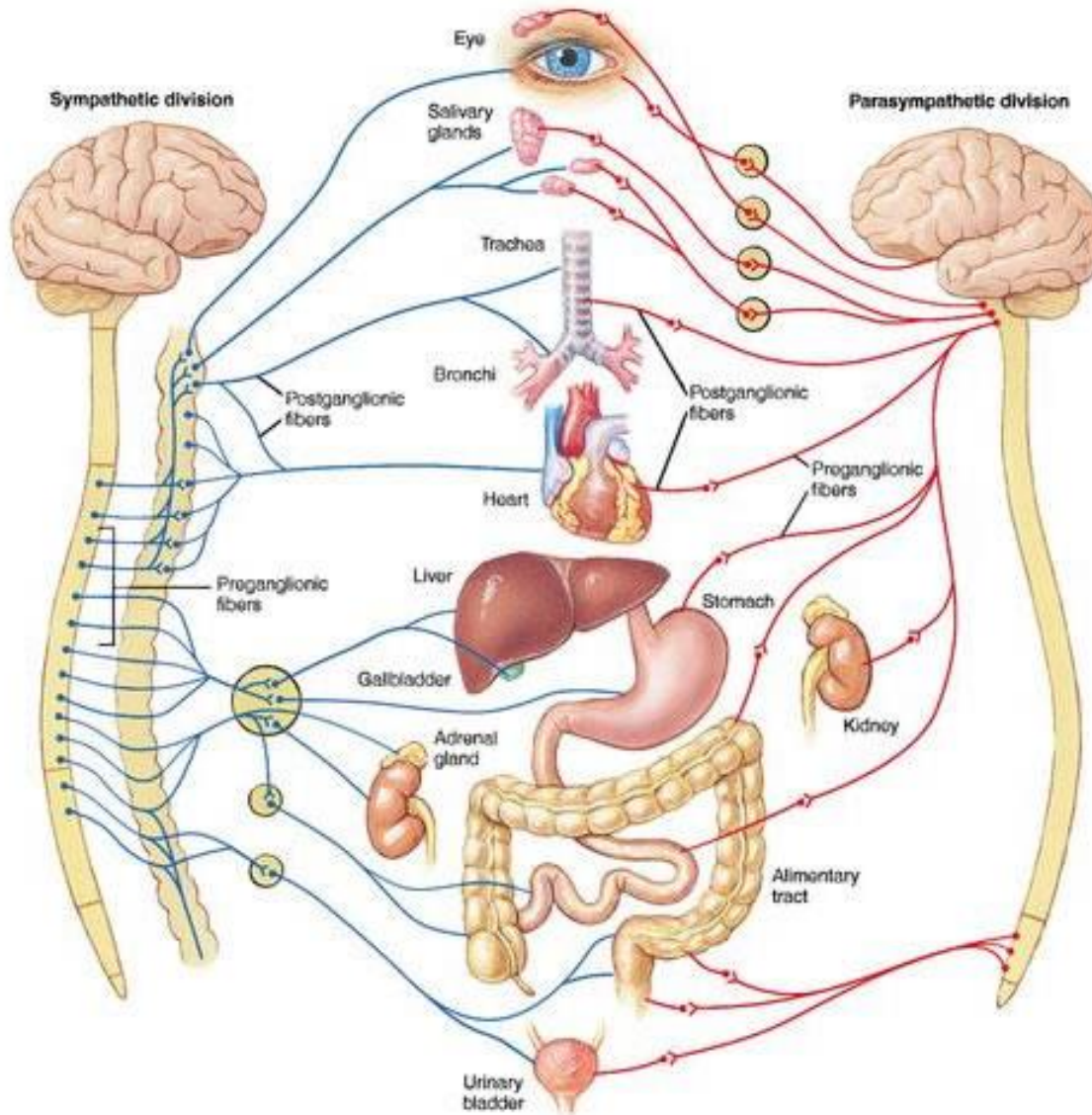
Látky ovplyvňujúce adrenergný - sympatikový - nervový systém

Ladislav Mirossay

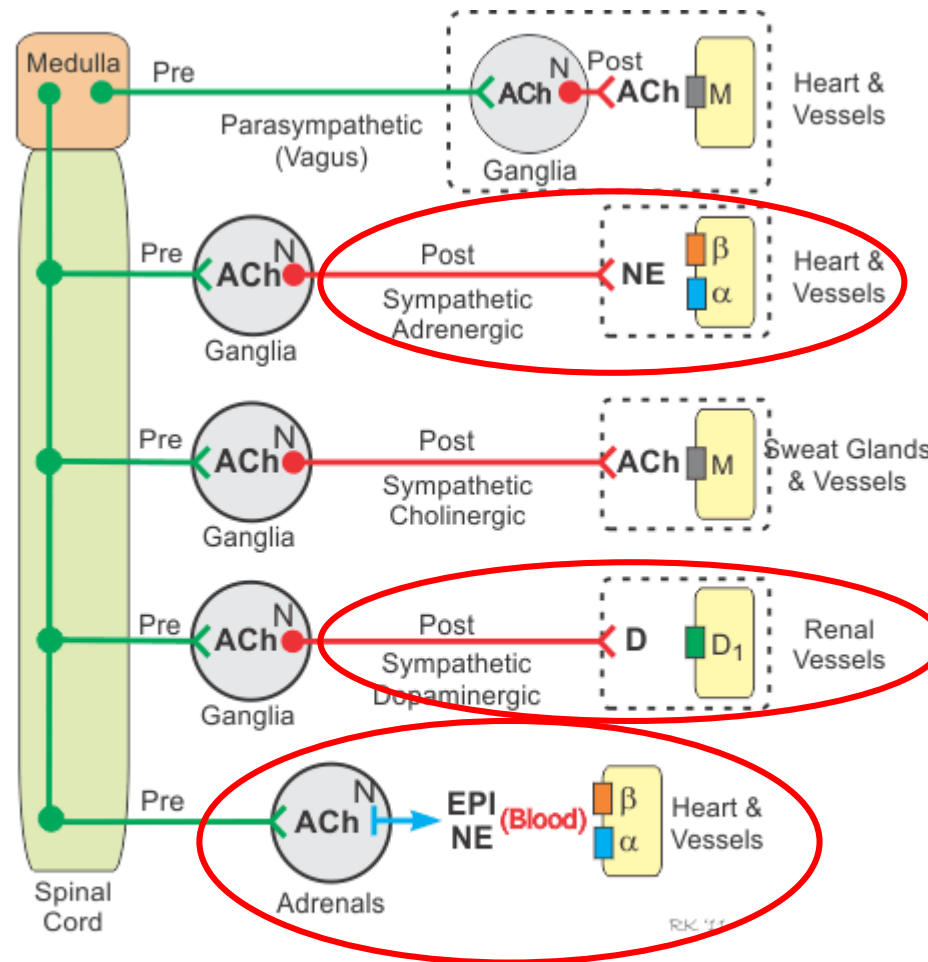
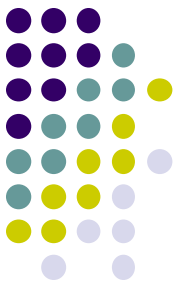
Univerzita P. J. Šafárika
Lekárska fakulta
Ústav farmakológie



VNS - schéma



Zhrnutie transmisie vo VNS



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

Sympatikový nervový systém



1. Syntéza neurotransmitera:

➤ **tyrozín** → DOPA → D → NE → E

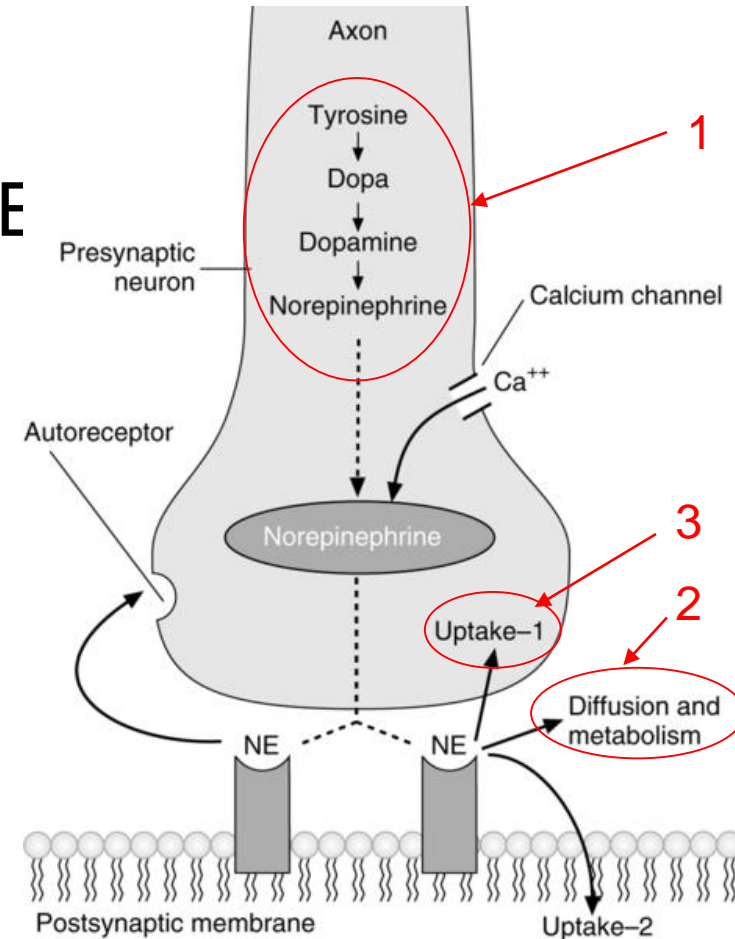
(E = metylácia NE v dreni nadobličky)

2. Metabolizmus:

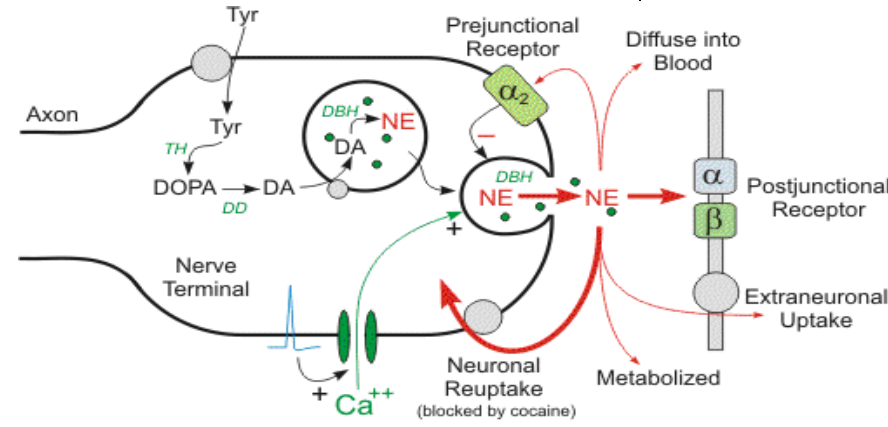
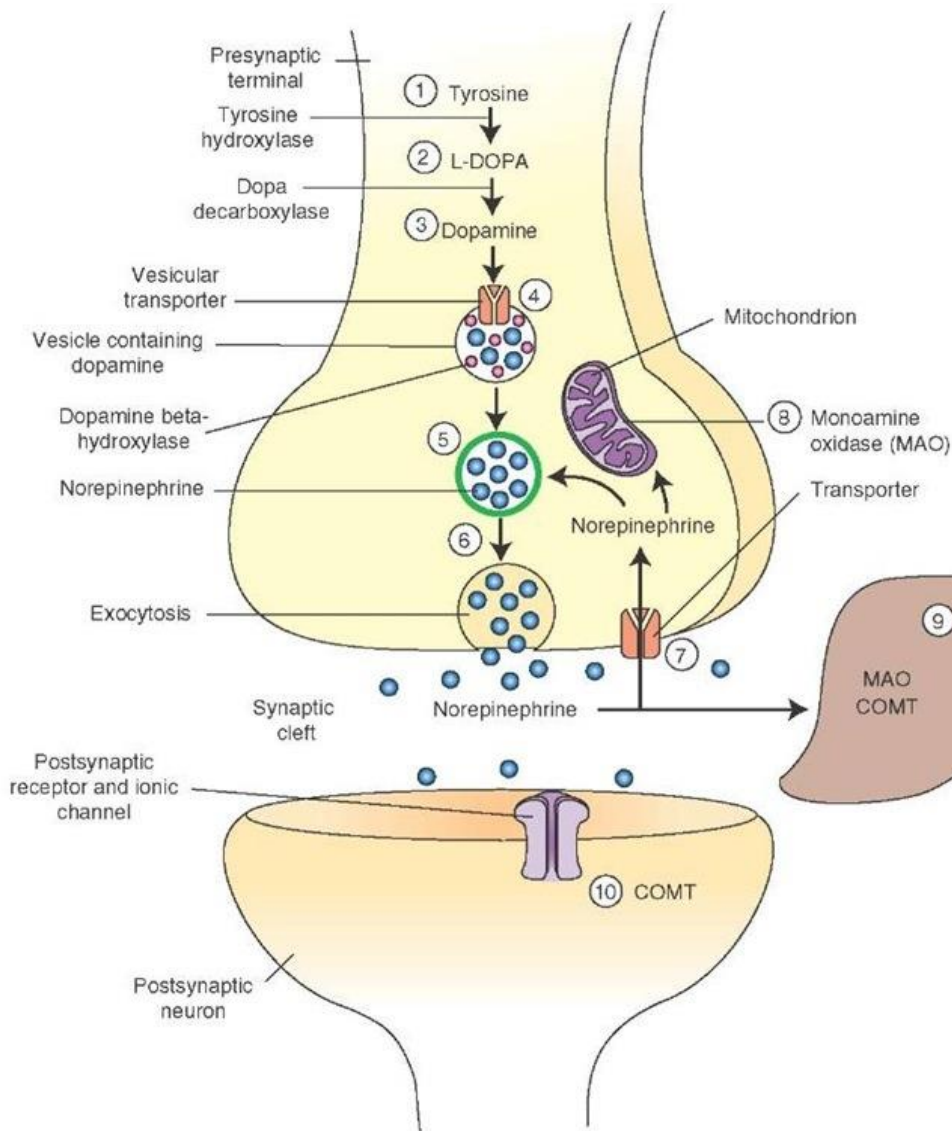
✚ katechol-O-metyltransferáza (COMT)

✚ monoamínooxidáza A & B (MAO)

3. Spätné nasávanie NE

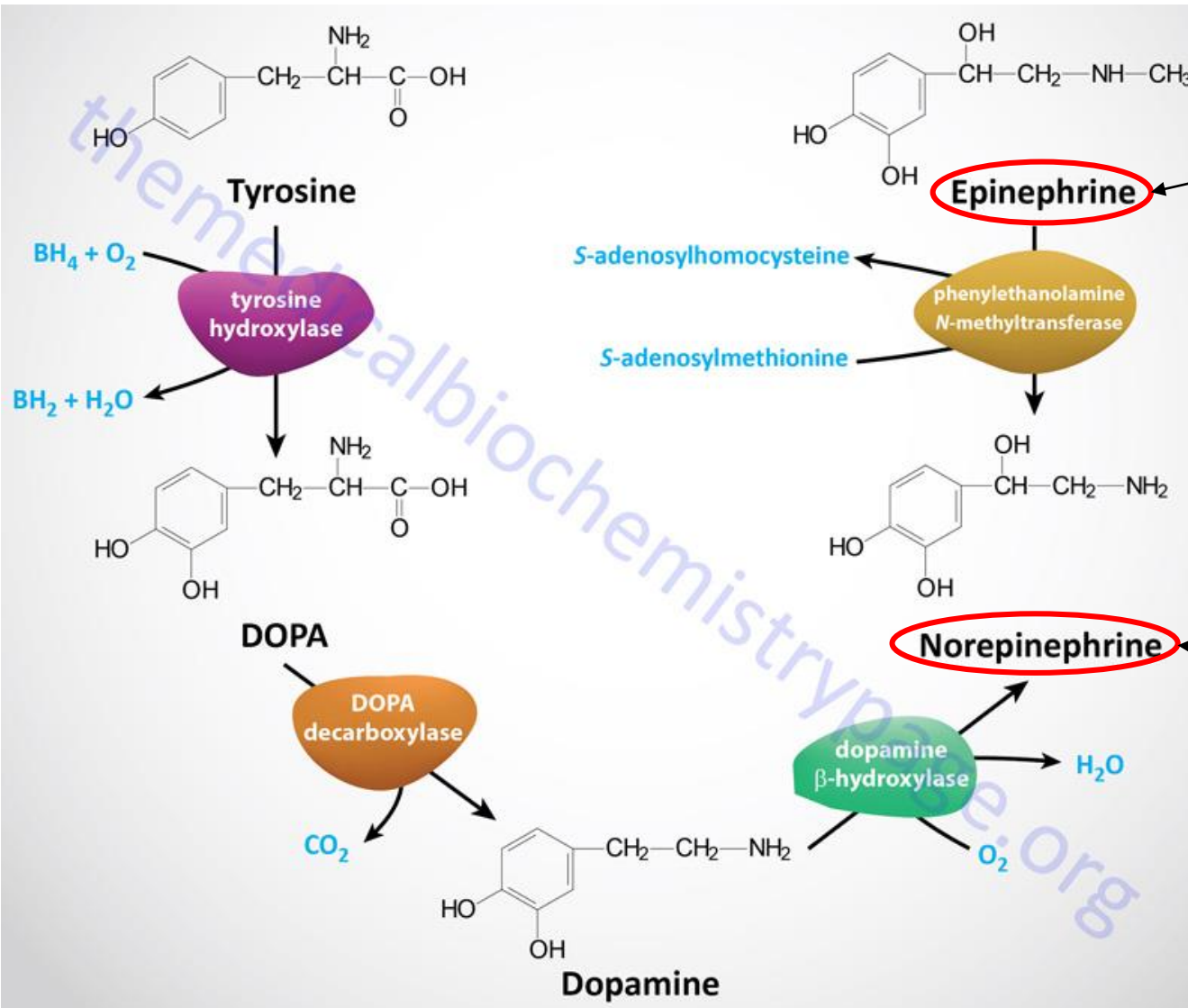


Syntéza, uskladnenie & uvoľňovanie NE



Tyr = tyrosine; TH = tyrosine hydroxylase; DD = DOPA decarboxylase; DA = dopamine; DBH = dopamine β-hydroxylase; NE = norepinephrine

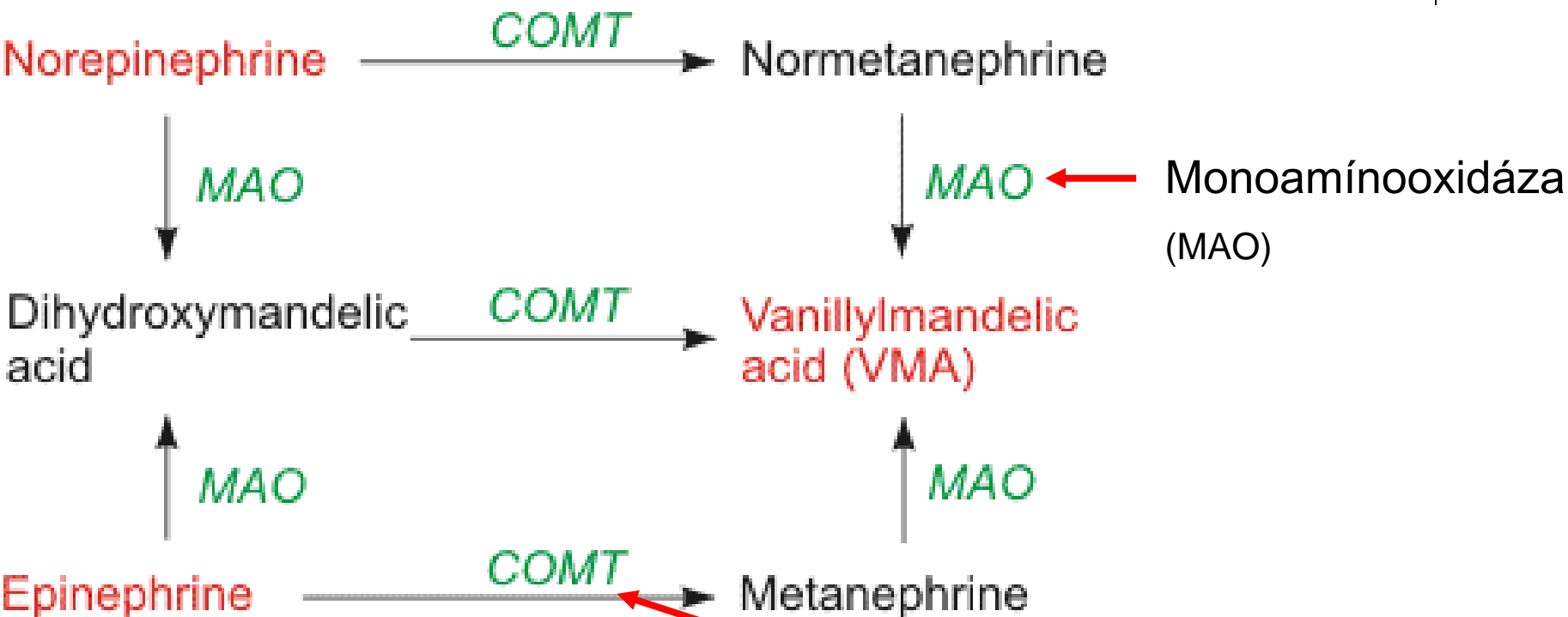
Syntéza NE & E



Metylácia
(v nadobličkách)

Reuptake
(v nervových zakončeníach)

Metabolizmus NE & E



MAO = monoamine oxidase
COMT = catechol-O-methyltransferase

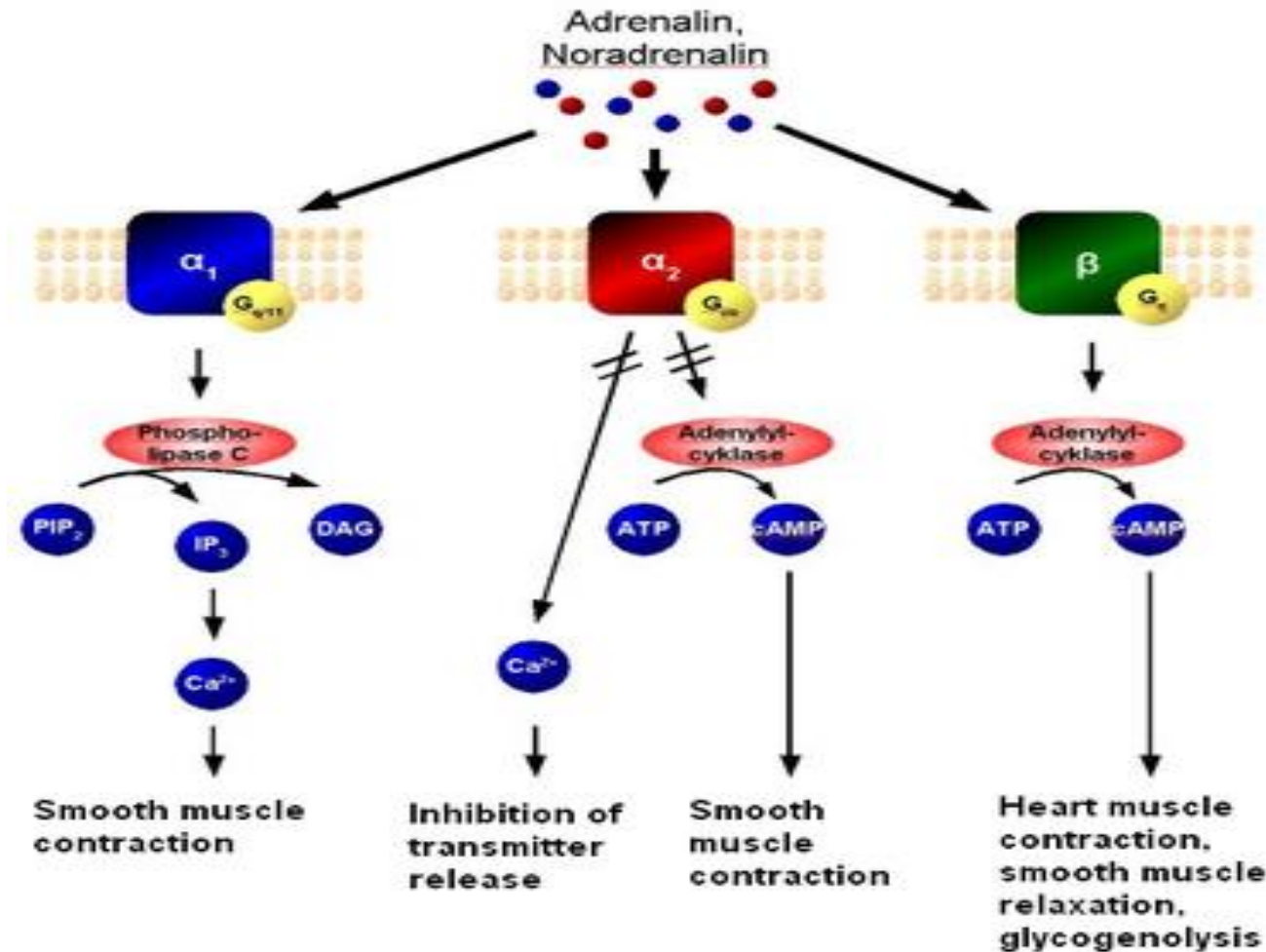
Katechol-O-
metyltransferáza
(COMT)

Substráty MAO



Enzým	Metabolizovaný neurotransmitter
MAO - A	<i>norepinefrín</i> <i>epinefrín</i> <i>serotonín</i> <i>tyramín</i> <i>melatonín</i> <i>dopamín</i>
MAO - B	<i>dopamín</i>

Kategórie sympatikových receptorov



- $\alpha_1 - G_q$
- $\alpha_2 - G_i$
- $\beta_1 - G_s$
- $\beta_2 - G_s$

Sympatikový NS

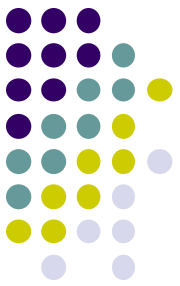
α -receptory - lokalizácia



Receptor	Tkanivo
α_1	vaskulárny hladký sval pupiláry dilatátor pilomotorický hladký sval prostata srdce
α_2	presynaptické receptory v CNS pankreatické β -bunky doštičky adrenergny & cholinergny nerv terminály cievneho hladkeho svalu tukové bunky

Sympatikový NS

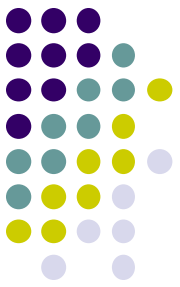
β - & D-receptory - lokalizácia



Receptor	Tkanivo
β_1	srdce juxtaglomerulárne bunky
β_2	respiračný systém hladký sval maternice & ciev skeletálny sval pečeň
D ₁	hladký sval
D ₂	nervové zakončenia

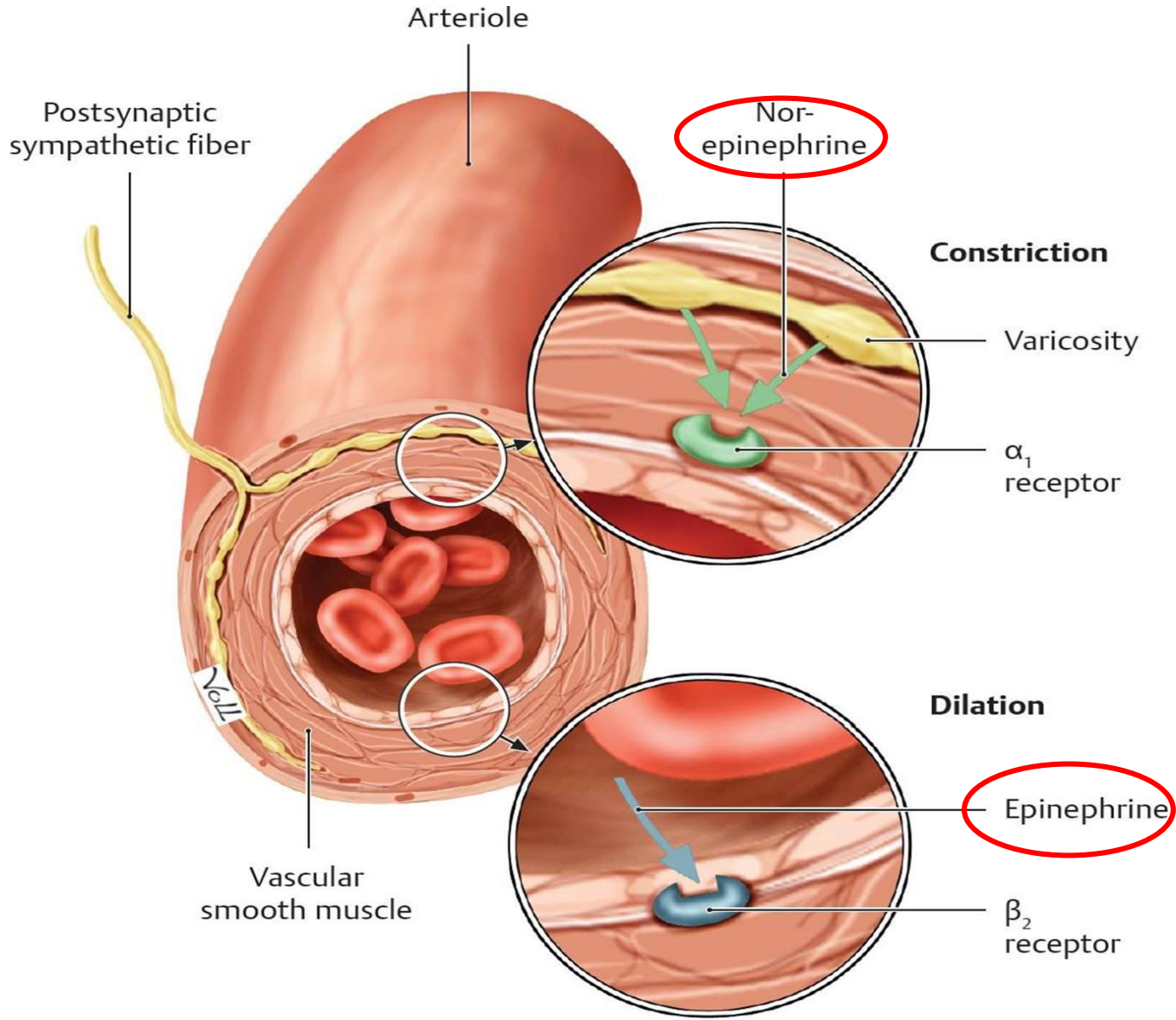
Úloha α & β receptorov

V kontrakcii srdca a vaskulárnych hladkých svalov

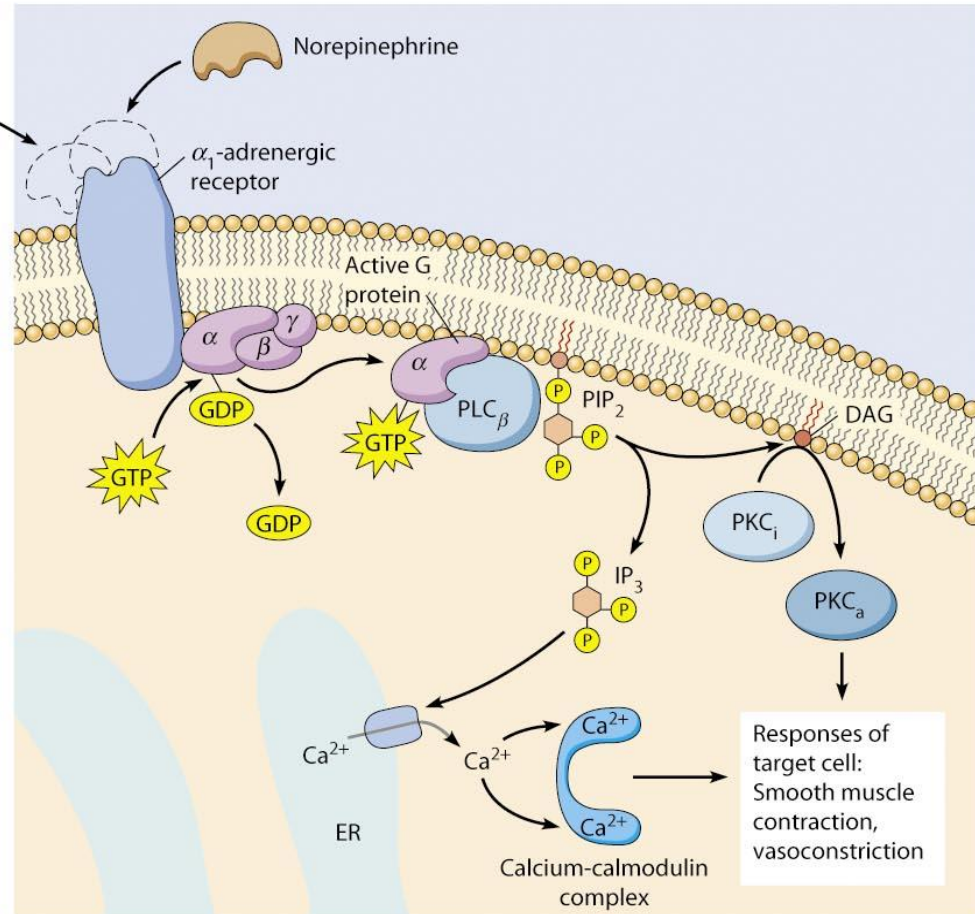
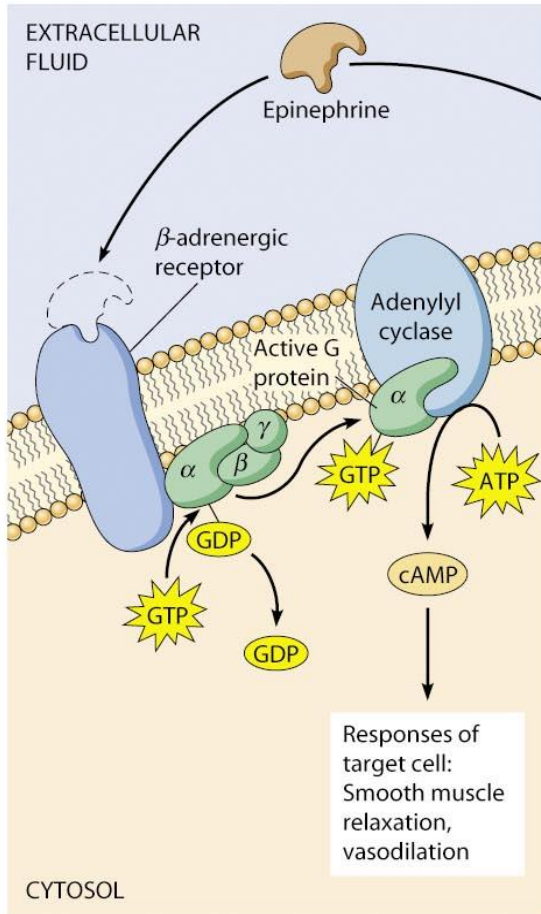


Receptor	Srdce	Vaskulárny hladký sval
α_1	?	Kontrakcia
α_2	?	Kontrakcia (arterioly a vény v koži)
β_1	Kontrakcia	?
β_2	?	Relaxácia

α_1 - & β_2 -receptory v cievach



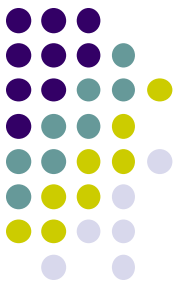
Transdukčné cesty α_1 - & β_2 -receptorov – cievny hladký sval



(a) cAMP pathway initiated by activation of β -adrenergic receptor

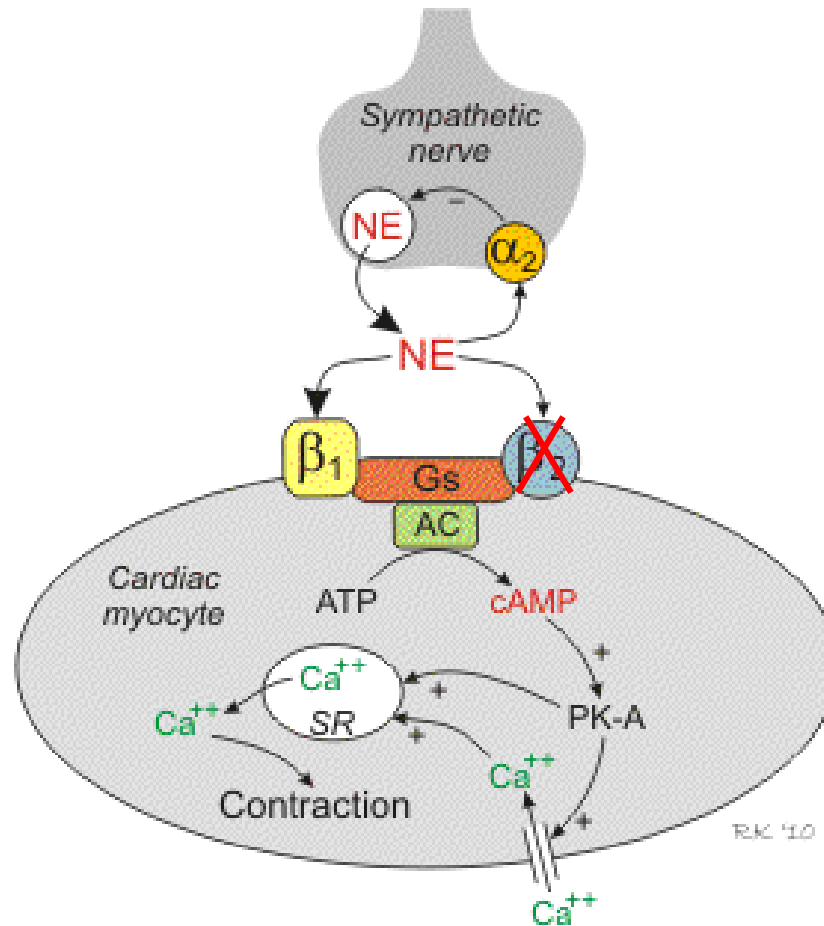
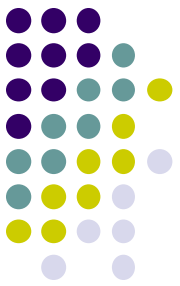
(b) Inositol-phospholipid-calcium pathway initiated by activation of α_1 -adrenergic receptor

β_1 - modulácia kontrakcie srdcového svalu



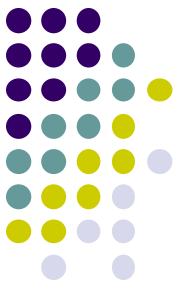
- Je regulovaná fosforylačnými reakciami závislými od **cAMP & kalmodulínu** (CM):
 - obe pôsobia paralelne
- Aktivácia kaskády cAMP – PKA vedie k:
 - fosforylácii L-typu Ca^{2+} kanálov ($\uparrow \text{Ca}^{2+}$)
 - fosforylácii ryanodín-senzitívnych receptorov sarkoplazmatického retikula ($\uparrow \text{Ca}^{2+}$)
 - fosforylácii **ľahkého reťazca myozínu** (\uparrow kontrakcie)

β_1 -adrenergická kontrola kontrakcie kardiomyocytu

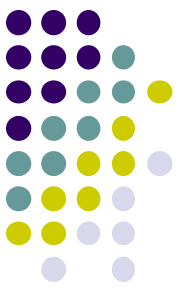


Abbreviations: NE, norepinephrine; Gs, G-stimulatory protein; AC, adenylyl cyclase; PK-A, cAMP-dependent protein kinase; SR, sarcoplasmic reticulum

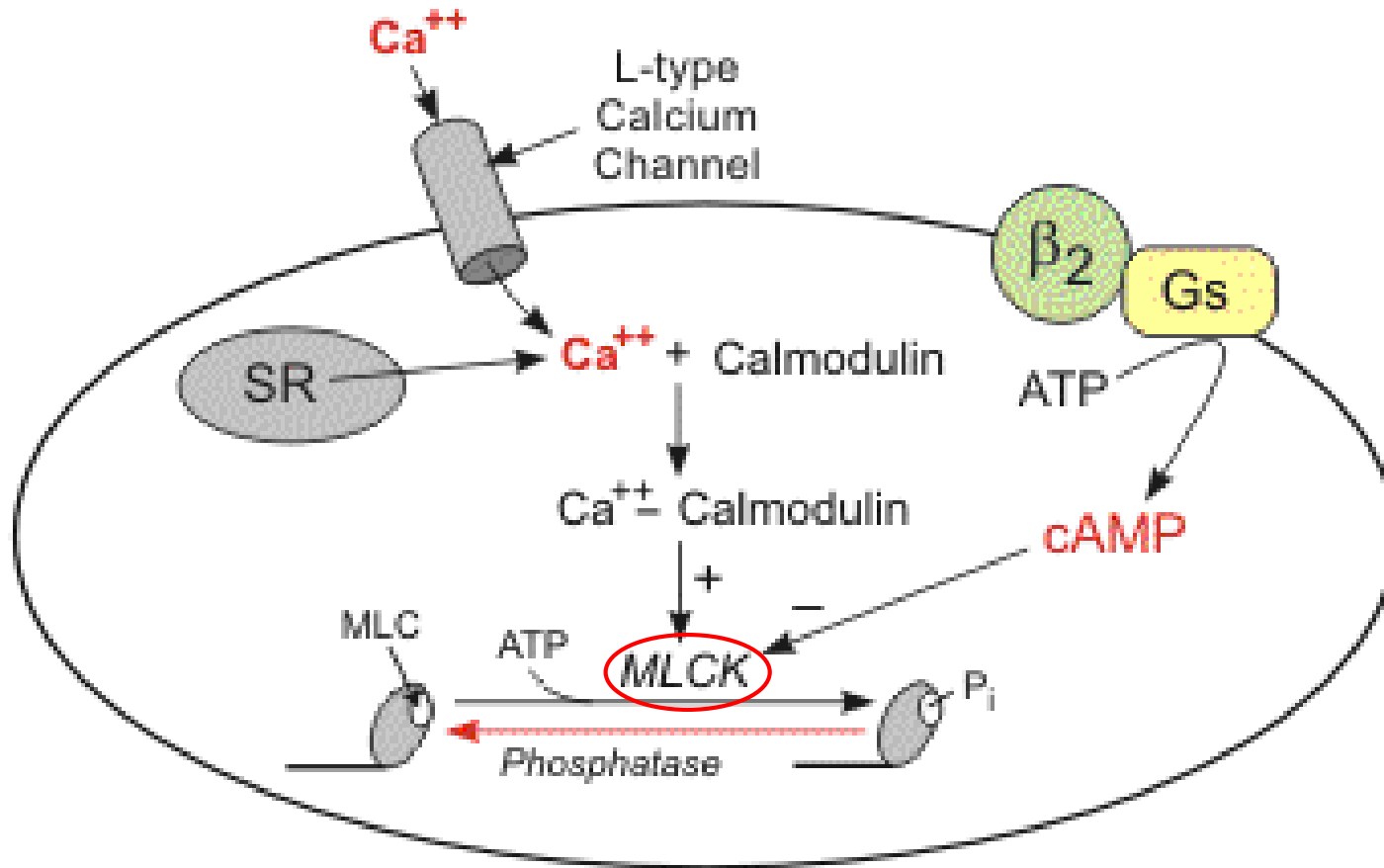
β_2 - modulácia relaxácie hladkého svalu



- Je regulovaná fosforylačnými reakciami závislými od **cAMP a kaldesmonu** (CM-binding protein – inhibítor Ca^{2+} -závislej hladkosvalovej kontrakcie):
 - obe sú závislé od Ca^{2+} & CM
- Aktivácia kaskády cAMP – PKA vedie k:
 - fosforylácii **kinázy ľahkého reťazca myozínu**
 - ↓ jej schopnosti viazať Ca^{2+} - CM komplex
 - ↓ jej schopnosti fosforylovať **ľahký reťazec myozínu**
 - alternatívne, na cAMP-nezávislé cesty aktivujú membránové K^+ kanály (↓ kontrakcie)

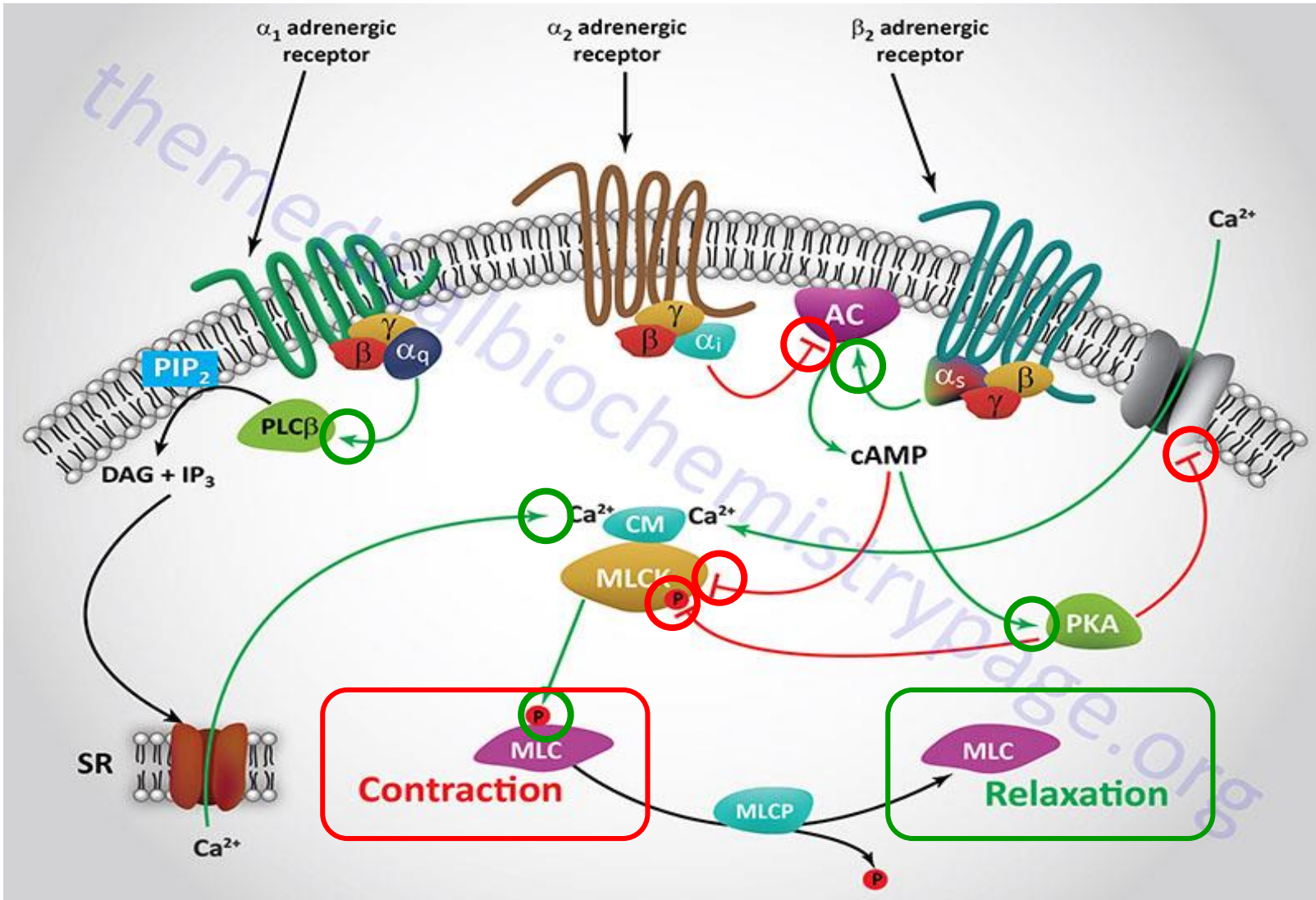


β_2 -adrenergická kontrola relaxácie hladkého svalu



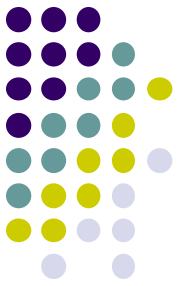
Abbreviations: SR, sarcoplasmic reticulum; Gq, Gs-protein; MLC, myosin light chain; MLCK, myosin light chain kinase; Pi, myosin phosphorylation

Súhrn adrenergických vplyvov na hladký sval



Sympatikový NS

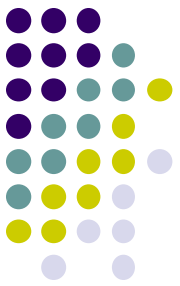
α -receptory - funkcia



Receptor	Hlavné účinky
α_1	mydriáza vazokonstrikcia = \uparrow TK \downarrow močenia \uparrow glykogenolýza ejakulácia
α_2	inhibícia uvoľňovania NE (\downarrow cAMP - centrálny účinok) inhibícia uvoľňovania inzulínu agregácia doštičiek kontrakcia hladkého svalu (\downarrow cAMP)

Sympatikový NS

β -receptory - funkcia



Receptor	Hlavné účinky
β_1	<ul style="list-style-type: none">↑ srdcovej frekvencie↑ dráždivosti↑ vodivosti↑ sily kontrakcie↑ uvoľňovania renínu
β_2	<p>relaxácia hladkých svalov:</p> <ul style="list-style-type: none">maternica (tokolýza)respiračné (bronchodilatácia)vaskulárne (vazodilatácia) <ul style="list-style-type: none">↑ sekrécie inzulínu↑ vychytávania K^+↑ glykogenolýza

Sympatikový NS

D-receptory - funkcia



Receptor	Hlavné účinky
D1 (periférny)	Vazodilatácia: <ul style="list-style-type: none">➤ koronárne➤ renálne➤ mezenterické ↑↑ renálneho prietoku krvi ↑↑ rýchlosti glomerulárnej filtrácie ↑↑ exkrécie Na ⁺

Priamo účinkujúce sympatikomimetiká



Stimulujú receptory sympaticového systému:

α_1 : *NE, E, nafazolín, fenylefrín*

- vazokonstrikcia: systémová alebo lokálna (nosová sliznica)

α_2 : *klonidín, α -metyldopa, dexmedetomidín**

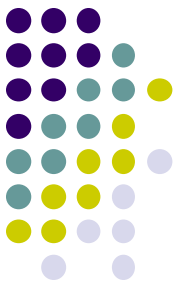
- hypertenzia, sedácia dospelých*

β_1 : *D, dobutamín*

- šok, kardiálne zlyhanie

β_2 : *izoproterenol, salbutamol, fenoterol, formoterol*

- bronchiálna astma, CHOCHP



Selektivita sympatikomimetík

Látka	Receptor
<i>Norepinefrín</i>	$\alpha > \beta_1$
<i>Epinefrín</i>	$\beta > \alpha$
<i>Izoproterenol</i>	$\beta_1 = \beta_2$
<i>Dopamín</i>	$D > \beta > \alpha$
<i>Dobutamín</i>	$\beta_1 > \beta_2$
<i>Fenylefrín</i>	$\alpha_1 > \alpha_2$
<i>Fenoterol</i>	β_2

Účinky niektorých priamych sympatomimetík



Látka	Efekt
<i>Norepinefrín</i>	systemová vazokonstrikcia
<i>Epinefrín</i>	lokálna vazokonstrikcia (lokálna anestézia), kardiálna podpora, anafylaxia
<i>Nafazolín</i>	lokálna vazokonstrikcia (dekongescia)
<i>Dopamín</i>	vazodilatácia (renálna, mezenterická), šok
<i>Dobutamín</i>	↑ výdaj srdca (bez ovplyvnenia renálnej perfúzie – ChZS)
<i>Fenoterol</i>	bronchiálna astma, tokolýza

Norepinefrín ®

Urgentné indikácie



Hypotenzia refraktérna na i.v.
doplnenie objemu tekutin

MÚ: α_1 - & β_1 -agonista

- **Dávky:**

- 1 - 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ i.v.

- **NÚ:** tachydysrytmie, nekróza tkaniva pri infiltrácii alebo pri podaní arteriálnou kanylou (potom sa podáva centrálnym žilným katétrom)



Epinefrín ®

Urgentné indikácie



Anafylaxia; srdcová zástava (všetky vekové kategórie); t'ážká astma

- **MÚ:** β - & α -agonista
- **Dávky:**
 - KPR (dospelí): 1 mg 1:10,000 i.v.
 - KPR (deti): 0.01 mg/kg 1:10,000 i.v.
 - Anafylaxia: 0.1 - 0.5 mg 1:1,000 i.m./s.c. (i.m. preferovane)
 - Anafylaxia/astma (deti): 0.01 mg/kg 1:1,000 i.m./s.c. (max jednotlivá dávka 0.3 mg)
 - Hypotenzia refraktérna na IVF (i.v. tekutiny): 1 - 10 μ g/min i.v.
- **NÚ:** chyby v dávkovaní, tkanivová nekróza (potreba podania centrálnym venóznym katétrom), dysrytmie



Dopamín

Urgentná indikácia



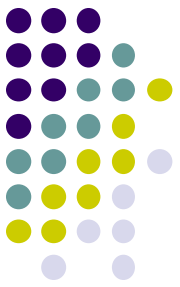
Dekompenzované zlyhanie srdca, hypotenzia

- **MÚ:** α_1 -, β_1 -, & dopaminergný agonista
- **Dávky:**
 - < 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i.v. dopamínerné účinky (neodporúča sa)
 - 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i.v. primárne β -účinky
 - 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i.v. primárne α -účinky
- **NÚ:** tachydysrytmie, nekróza tkaniva pri extravazácii alebo arteriálnom podaní (potreba podania centrálnym venóznym katétrom)



Dobutamín

Urgentné indikácie

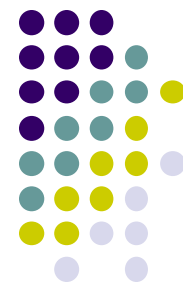


Dekompenzované zlyhanie srdca, refraktérna hypotenzia

- **MÚ:** β_1 -agonista > β_2 -agonista
- **Dávky:**
 - 2 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i.v.
- **NÚ:** tachykardia, hypotenzia (ak nie je euvolémia), predčasné komorové kontrakcie (tiež známe ako predčasný ventrikulárny komplex - PVC),



Koncentrácie *E* pri hlavných aplikáciach



Diagnóza	Koncentrácia <i>epinefrínu</i>
Anafylaxia	1 : 1000
Život zachraňujúca podpora srdca (protokol)	1 : 10,000
Kombinácia s lokálnymi anestetikami	1 : 100,000

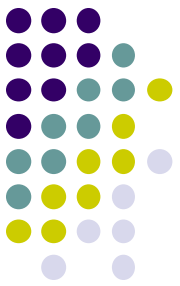
Vedľajšie účinky sympatikomimetík








- **Stimulácia α_1 -receptora:**
 - \uparrow TK
 - \downarrow prísunu kyslíka
 - retencia moča
- **Stimulácia β_1 -receptora:**
 - tachykardia
 - palpitácie
 - arytmie (\uparrow myokardiálnej spotreby kyslíka)
 - nepokoj, tremor, závrate, bolesti hlavy
 - dyspnoe, pľúcny edém

β – agonisty

Sumarizácia



β Adrenergic Agonists

Drug	Mechanism	Use(s)	Adverse Effects
Isoproterenol ¹ 	$\beta_1\beta_2$ agonist	bradycardia (emergency)	palpitations, headaches, tachycardia, flushing
Dobutamine 	β_1 agonist α_1 agonist/ α_1 antagonist	congestive heart failure (short-term)	↑ size of myocardial infarct ↑ risk of arrhythmia
Albuterol 	β_2 agonist	bronchospasm (short-term)	anxiety, headache, dry-mouth
Salmeterol 	β_2 agonist	bronchospasm (long-term)	upper respiratory tract inflammation
Formoterol 	β_2 agonist	bronchospasm	nasopharyngitis, headache

¹Pronunciation: <http://dictionary.reference.com/browse/Isoproterenol?s=ts>

Nepriame sympatikomimetiká



Stimulujú sympatický systém ako NE cez:

1. uvoľnenie uskladneného NE do synaptickej štrbiny:
amfetamín, efedrín, tyramín...

2. blokádu spätného nasávania NE do presynaptického neurónu:

niektoré antidepresíva – napr. imipramín, kokáín, atomoxetín...

3. ↓↓ metabolizmu NE:

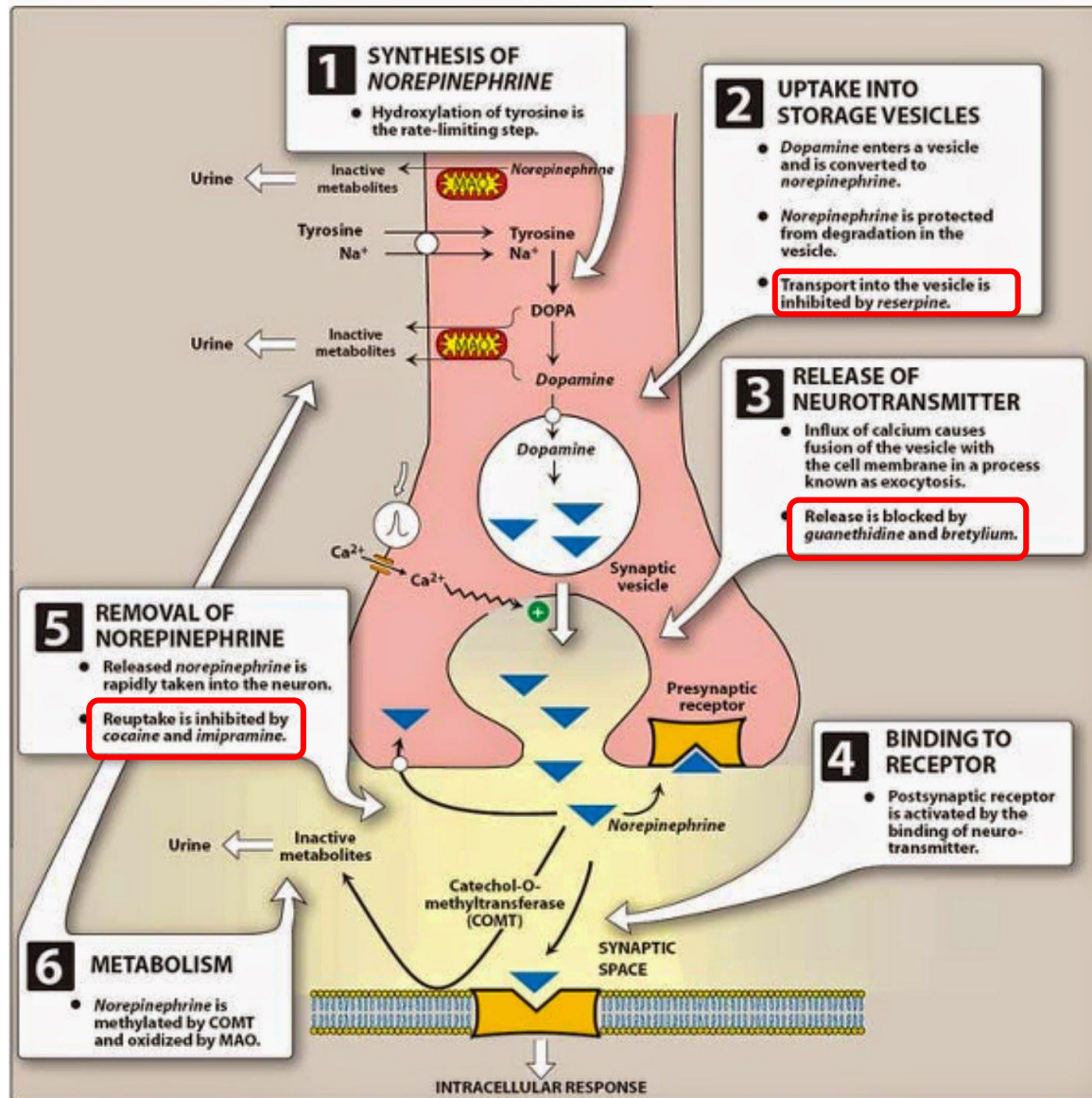
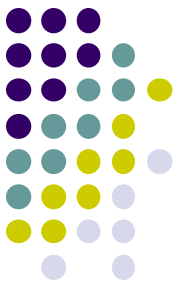
- inhibíciou MAO – A: *niektoré antidepresíva...*

- inhibíciou MAO – B: *selegilín, rasagilín...*

- inhibíciou COMT: *entakapon...*

Nepriame sympatotropné látky

Vplyv na NE

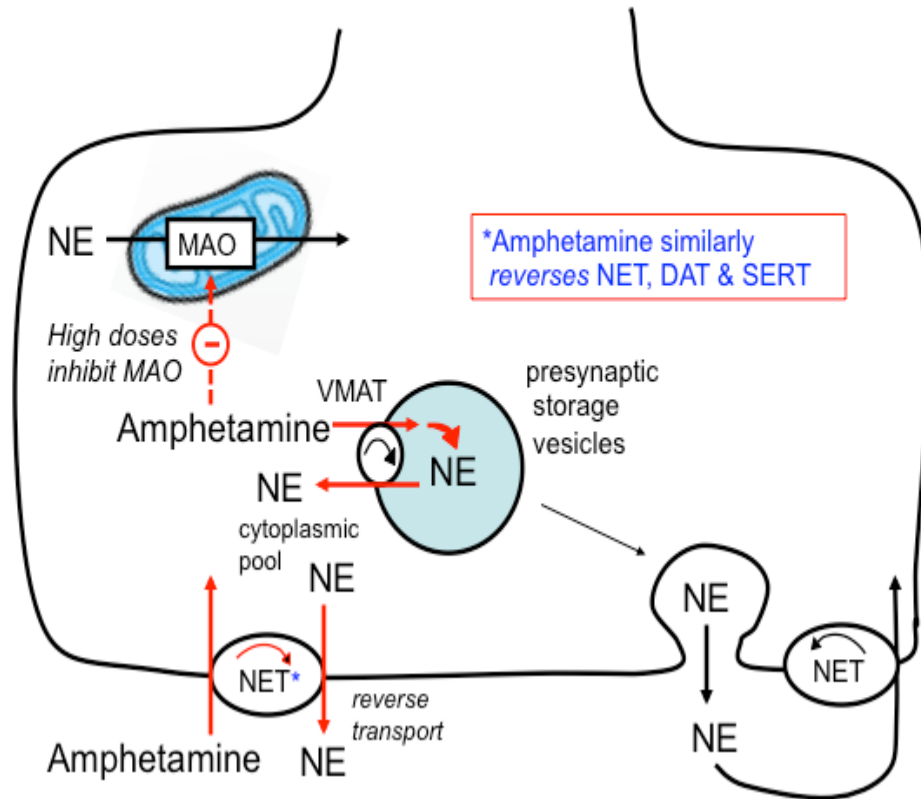


Amfetamín

Mechanizmus účinku



Amphetamine Synaptic Mechanisms



- ↑ uvoľňovanie NE z **centrálnych** adrenergných neurónov
- uvoľňuje D – vysoká dávka (mezokortikolimbický & nigrostriatálny D systém)
- aj ako priamy agonista centrálnych 5-HT receptorov
- môže ↓ MAO
- na **periférii** - uvoľňovanie NE (pôsobením na adrenergné nervové zakončenia)

NET - norepinefrínový transportér

VMAT - vezikulárny monoamínový transportér

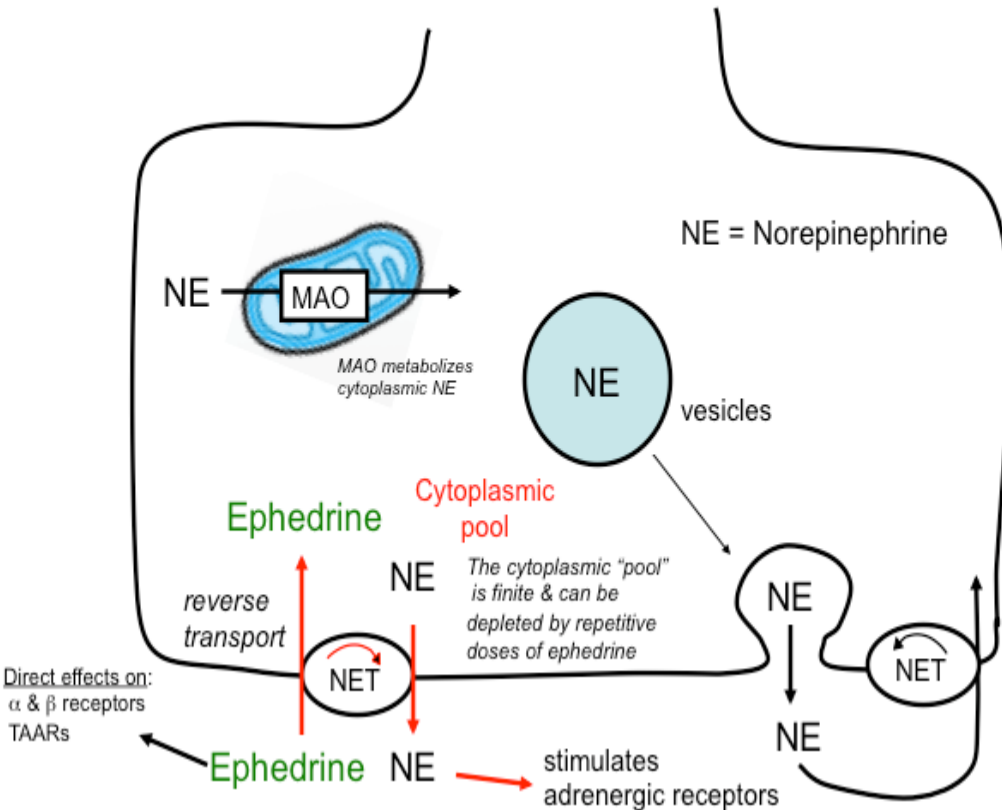
SERT - serotonínový transportér

Efedrín

Mechanizmus účinku



Ephedrine Mechanism



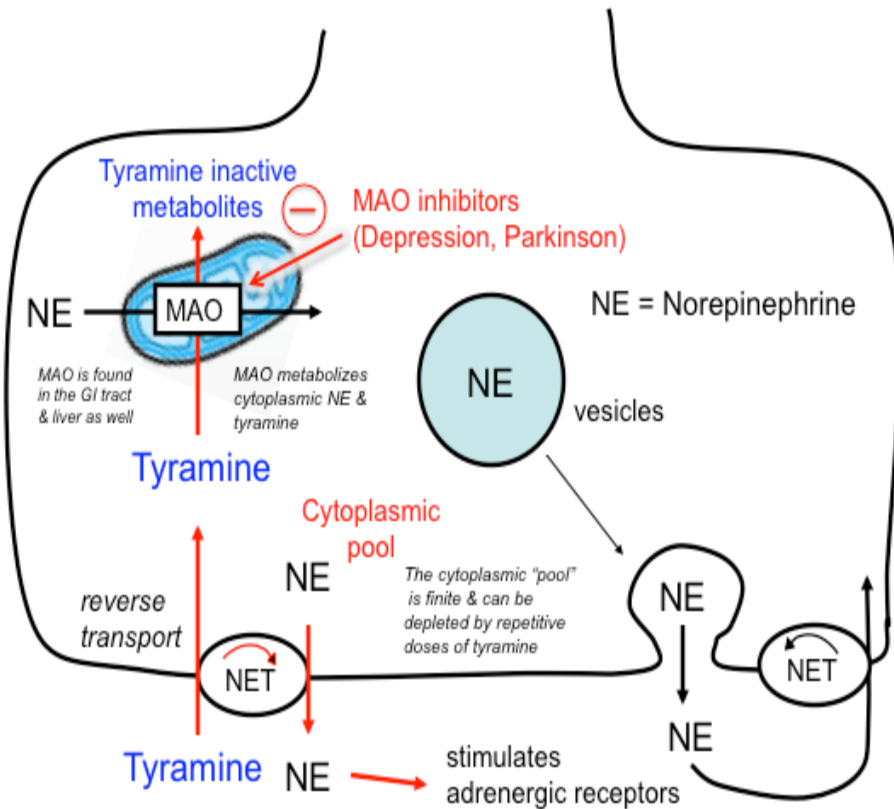
- **Nepriamo stimuluje adrenergný receptorový systém**
 - možná priama interakcia s α -receptormi $\uparrow\uparrow$ uvoľňovanie NE & D

Tyramín

Mechanismus účinku

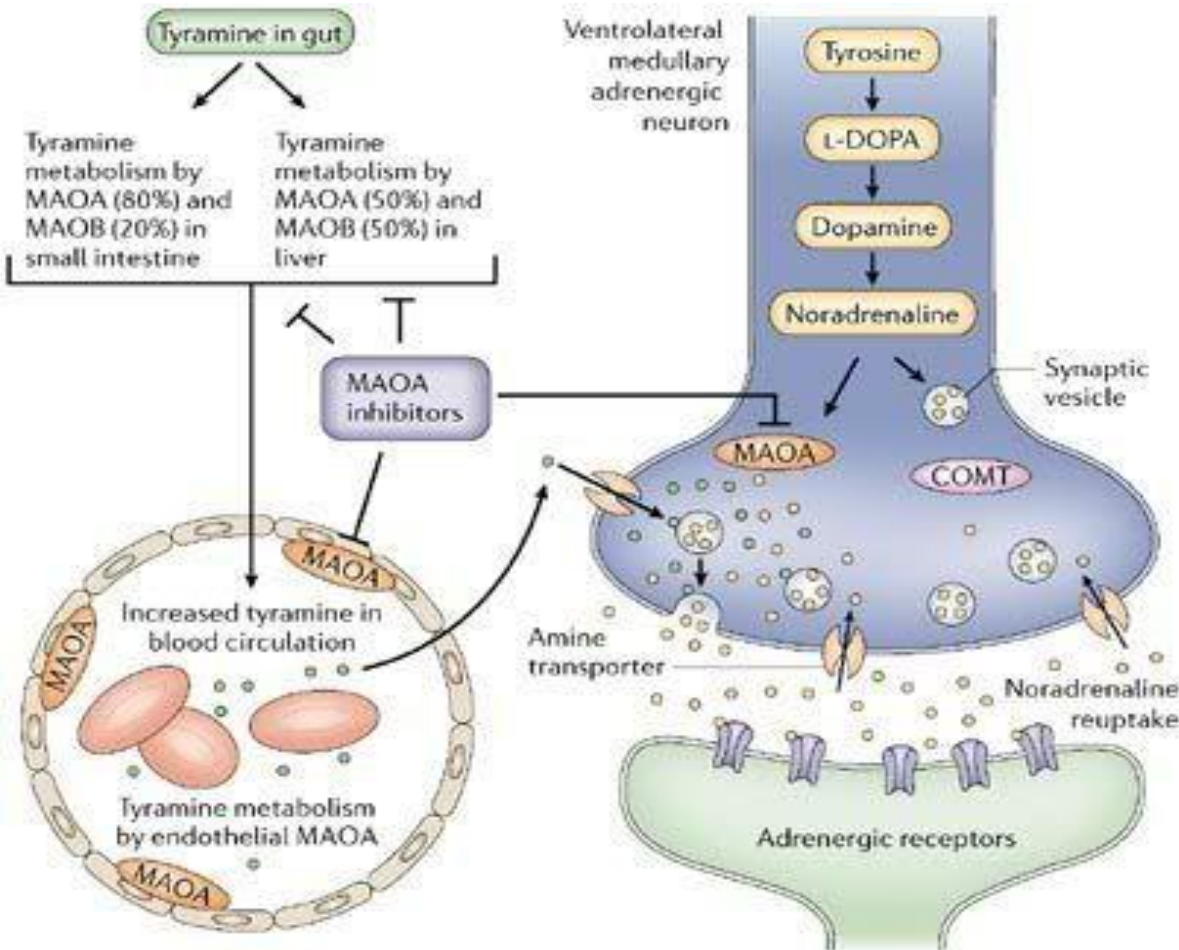
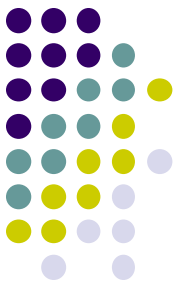


Tyramine Mechanism



- Tyramín ↓ MAO:
 - ↑ tím dostupnost' neurotransmitterov
 - sůťaží na úrovni axoplazmy so spätným nasávaním NE do synaptických vezikul
 - uvoľňuje vezikulárny NE do synapsy

Metabolizmus tyramínu



↓ MAO (aj v GIT) ⇒
↑ plazmatická
koncentrácia
tyramínu ⇒
sympatomimetické
účinky (↑ uvoľňovanie NA)

Účinnok niektorých nepriamych sympatomimetík



Látka	Efekt
<i>Amfetamín</i>	anorexia, závislosť
<i>Kokaín</i>	lokálna anestézia, závislosť
<i>Tyramín</i>	hypertenzná kríza (syry + MAOI)
<i>Pseudoefedrín</i>	lokálna vazokonstrikcia (dekongescia)
<i>Moklobemid</i>	depresia (MAO-A inhibítor)
<i>Bupropion</i>	depresia (inhibítor NE & D nasávania)
<i>Selegilín</i>	parkinsonizmus (MAO-B inhibítor)
<i>Entakapon</i>	parkinsonizmus (COMT inhibítor)
<i>Atomoxetín</i>	hyperkinetická porucha – ADHD

Priame sympatikolytiká



Blokujú sympatikový systém cez receptory:

α_1 : prazosín, terazosín, alfuzosín, tamsulosín

antihypertensíva, benígna hyperplázia prostaty (BHP)

α_2 : yohimbín

posturálna hypotenzia, erektilná dysfunkcia

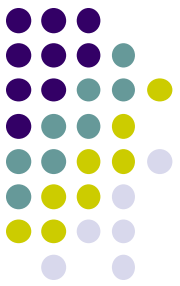
β_1 : atenolol, bisoprolol, metoprolol, acebutolol

antihypertensíva, antidysrytmiká, anti-anginóza, anxiolytiká, anti-glaukomatiká

β_2 : \emptyset

bez klinického významu

Selektivita α -sympatikolytík



Látka	Receptor
<i>Fentolamín</i>	$\alpha_1 = \alpha_2$ (kompetitívny)
<i>Fenoxybenzamín</i>	$\alpha_1 = \alpha_2$ (ireverzibilný)
<i>Tolazolín</i>	α_{1A}, α_{2A}
<i>Prazosín</i>	α_1
<i>Tamsulosín</i>	α_{1A}
<i>Yohimbín</i>	α_2 (CNS presynaptický)
<i>Mirtazapín</i>	α_2 (CNS presynaptický)

Účinnok α -sympatolytík



Látka	Efekt/použitie
<i>Fentolamín</i>	feochromocytóm
<i>Fenoxybenzamín</i>	feochromocytóm
<i>Tolazolín</i>	plúcna hypertenzia
<i>Yohimbín</i>	posturálna hypotenzia, impotencia
<i>Prazosín</i>	hypertenzia, BHP, m. Raynaud
<i>Tamsulosín</i>	BHP (selektívnejší - α_{1A})
<i>Mirtazapín</i>	depresia (CNS - presynaptický α_2)

NÚ α -blokátorov



1. Kardiovaskulárne

- súvisiace s ich primárnym α -lytickým účinkom

2. Iné

- súvisiace s ich primárnym mechanizmom účinku a ako výsledok \downarrow TK
- ďalšie

ALPHA-ADRENERGIC ANTAGONISTS (ALPHA-BLOCKERS) SIDE EFFECTS



Orthostatic Hypotension



Tachycardia

Examples:

doxazosin
(Cardura)
prazosin
(Minipress)

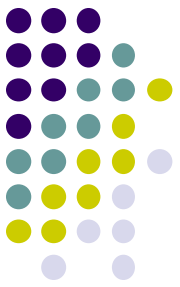


Vertigo



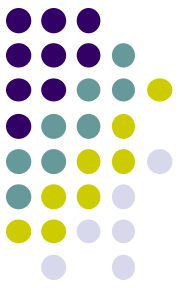
Sexual Dysfunction

Selektivita β -sympatikolytík



Látka	Receptor
<i>Propranolol, timolol, pindolol, nadolol</i>	β (neselektívne)
<i>Acebutolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol, metoprolol</i>	β_1
<i>Karvedilol, labetalol</i>	α_1/β
<i>Sotalol</i>	β/K^+ - blokátor kanála
<i>Acebutolol, pindolol</i>	s ISA

Účinky niektorých β -sympatikolytík

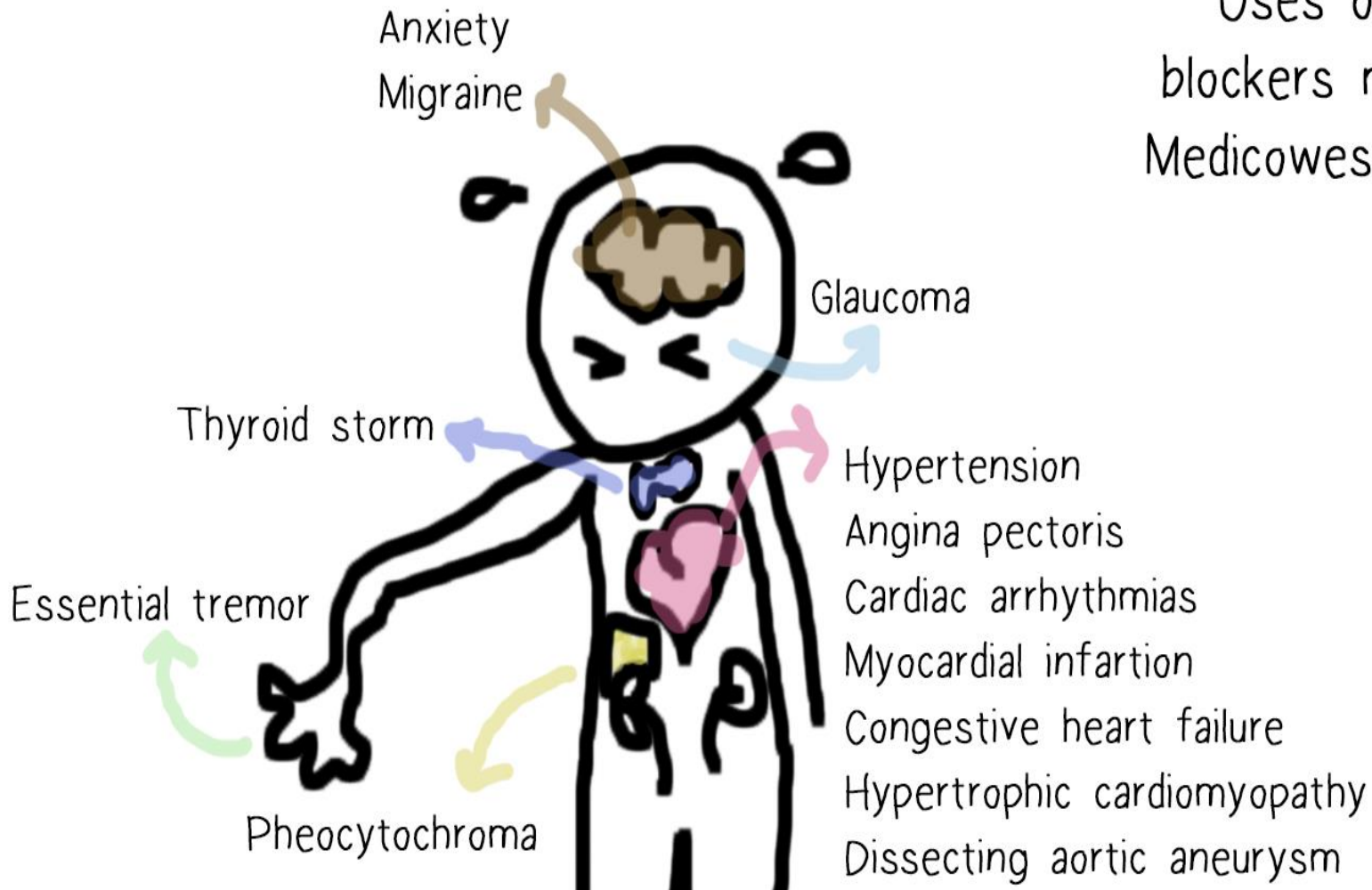


Látka	Efekt/použitie
<i>Propranolol, timolol, pindolol, nadolol</i>	angina, arytmie, hypertenzia, ChZS, tyreotoxikóza, glaukóm
<i>Acebutolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol, metoprolol</i>	špecifickejšie = menej NÚ
<i>Karvedilol, labetalol</i>	vhodné pri ChZS
<i>Sotalol</i>	vhodné pri arytmiách
<i>Acebutolol, pindolol</i>	vhodné pri ChZS, hypertenzii

Klinické použitie β -blokátorov



Uses of beta
blockers mnemonic
Medicowesome 2014



NÚ β -blokátorov



1. Kardiovaskulárne

- súvisiace s ich primárnym mechanizmom účinku

2. CNS

- súvisiace s ich mechanizmom účinku na inej orgánovej úrovni
- závislé od ich schopnosti prestupu cez HEB
- ďalšie



Hypotension



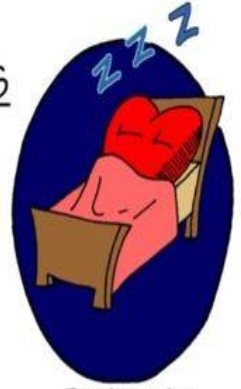
Symptoms of CHF

SIDE EFFECTS OF ADRENERGIC ANTAGONISTS

β - BETA BLOCKERS

Examples:

Propranolol
(Inderal)
Atenolol
(Tenormin)
Metoprolol
(Lopressor)



Bradycardia
(AV-Block)



Drowsiness,
Depression

Nepriame sympatikolytiká



Blokujú efekt NE:

1. inhibíciou transportu DOPA z neuronálnej cytoplazmy synaptických vezikúl a tým ↓ obsahu NE:

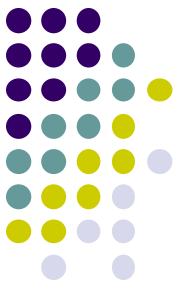
napr. *rezerpín*

2. pôsobením ako „falošné mediátory (prekurzory)“:

napr. *metyldopa*

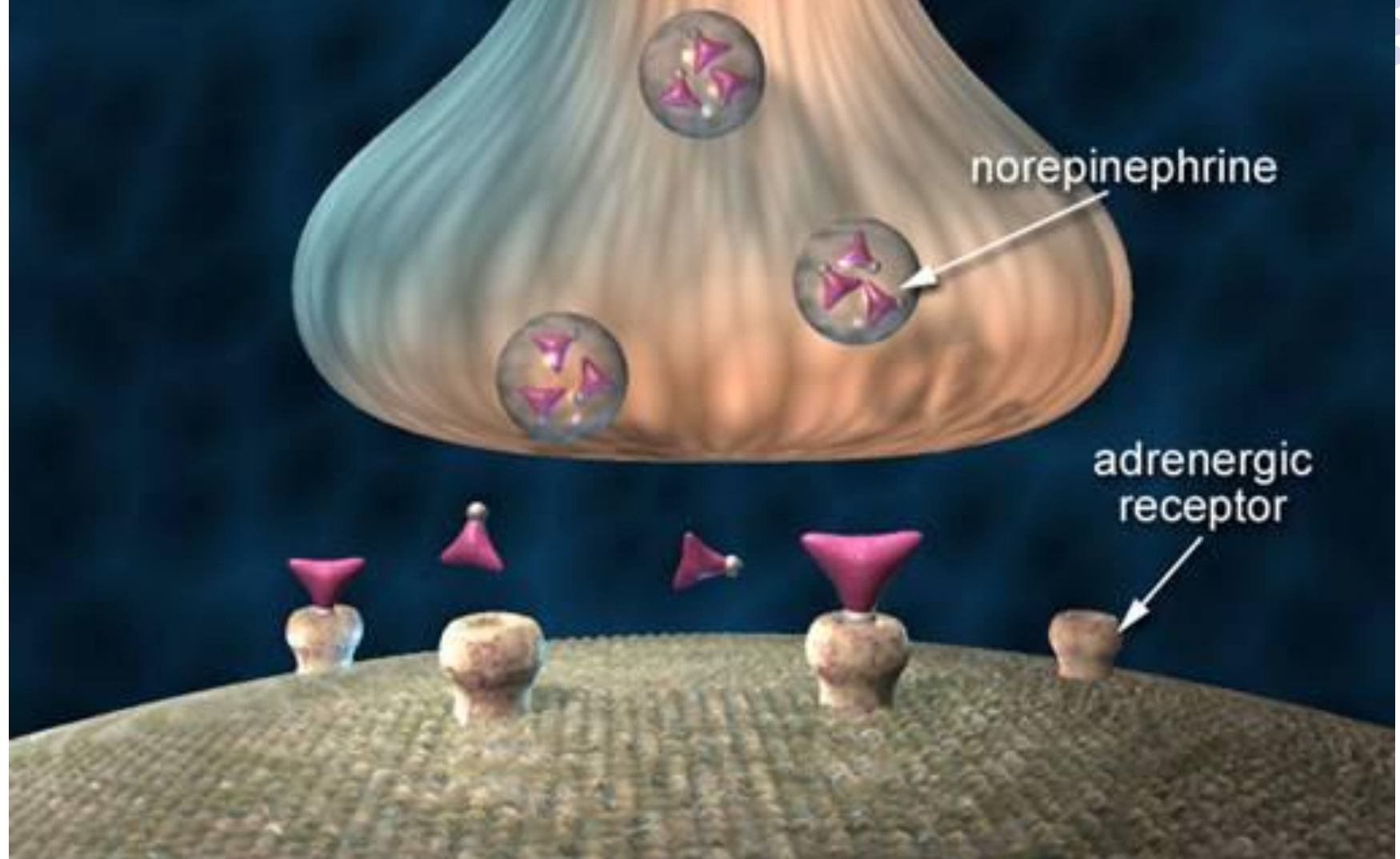
antihypertenzíva

Účinky niektorých nepriamych sympatolytík



Látka	Efekt/použitie
<i>Rezerpín</i>	hypertenzia (už sa nepoužíva pre neselektivitu & z toho vyplývajúcu depresiu & sedáciu)
<i>Metyldopa</i>	hypertenzia (najmä v preeklampsii – liek 1. voľby, dokázaná bezpečnosť aj v 1. trimestri)

The Noradrenergic Neuron



Source: Adapted from < <http://www.drugabuse.gov/pubs/teaching/Teaching4/Teaching.html> >