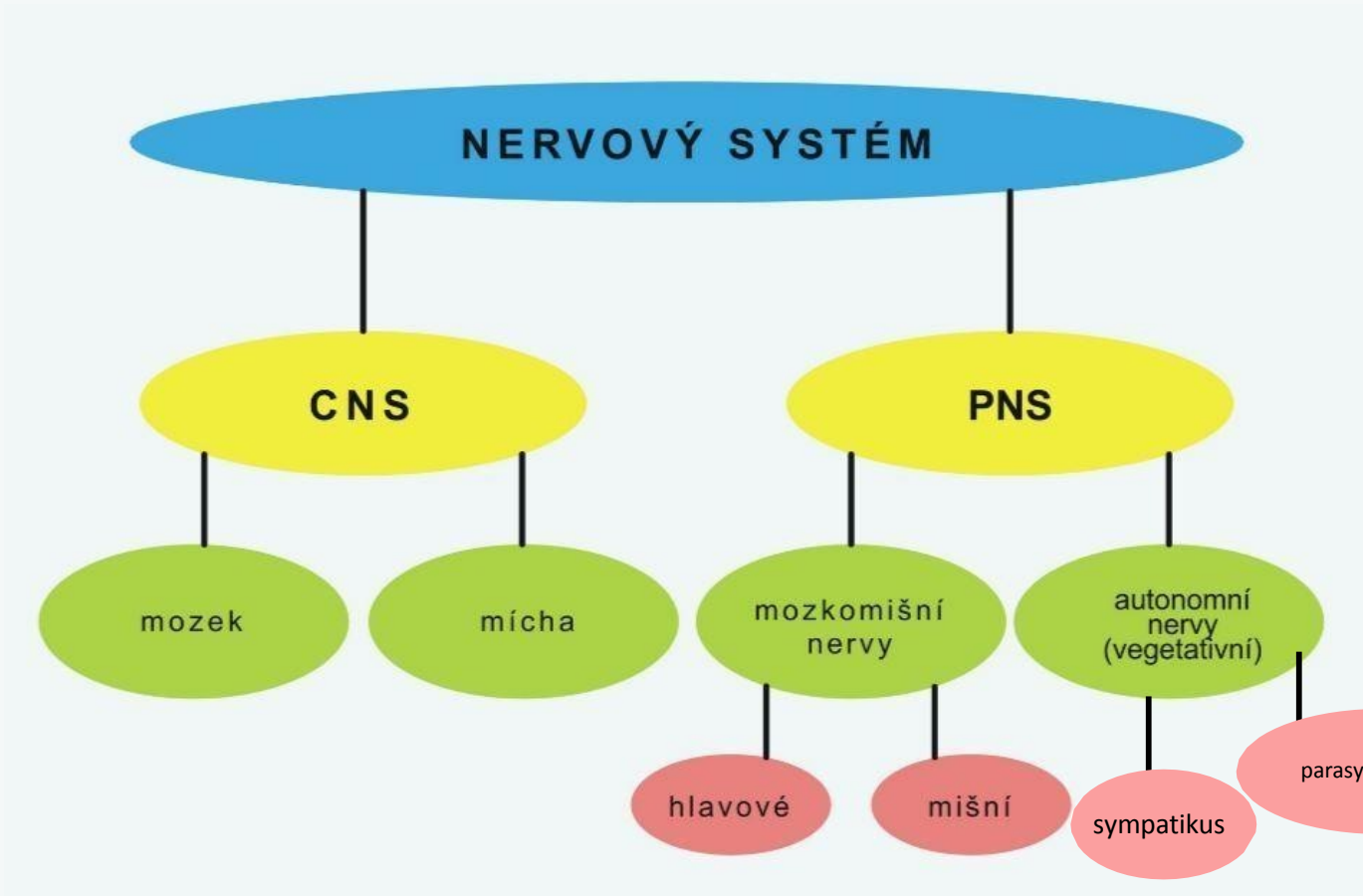


# **Nervový systém**

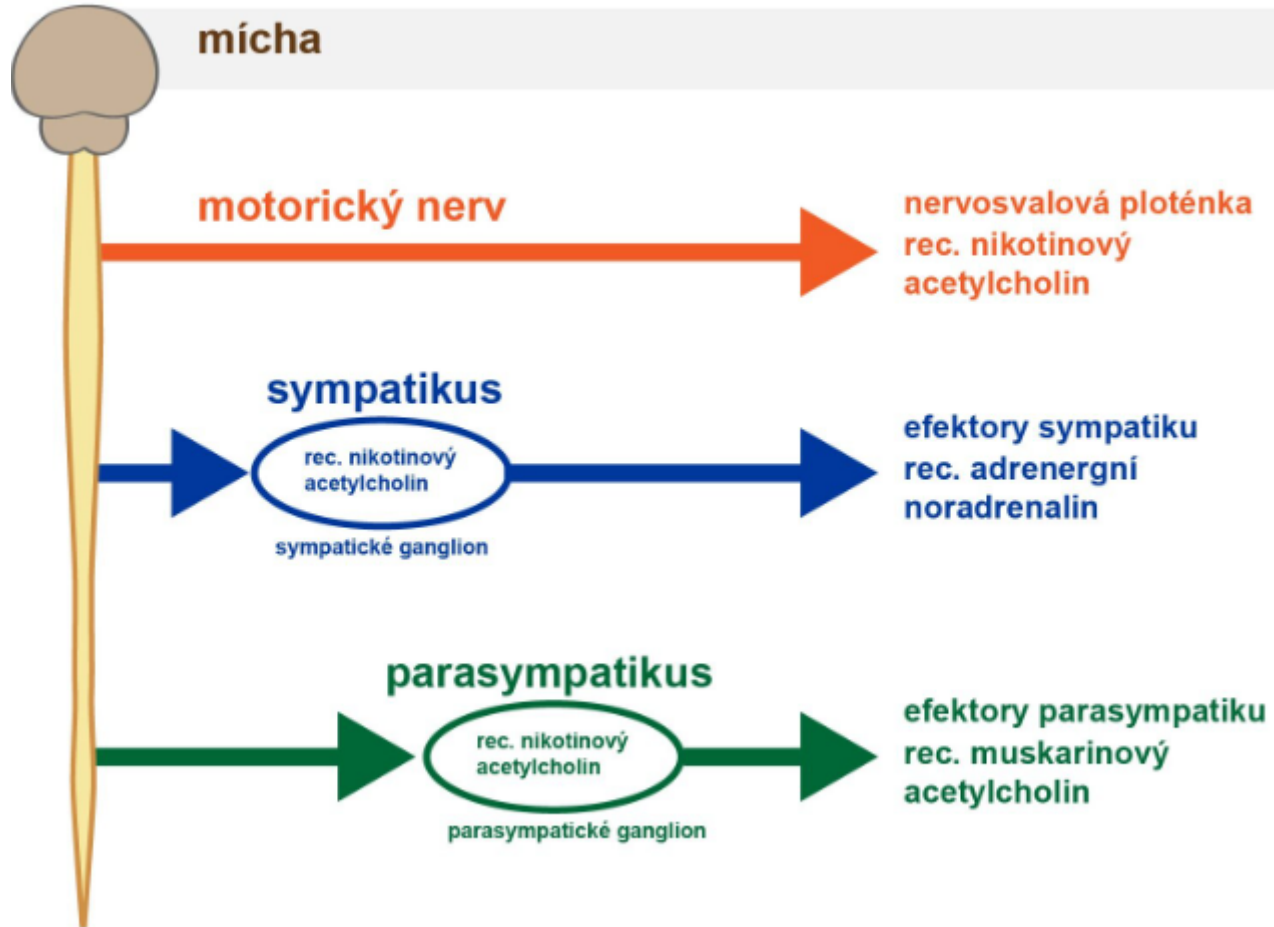


# Vegetativní (autonomní) nervový systém

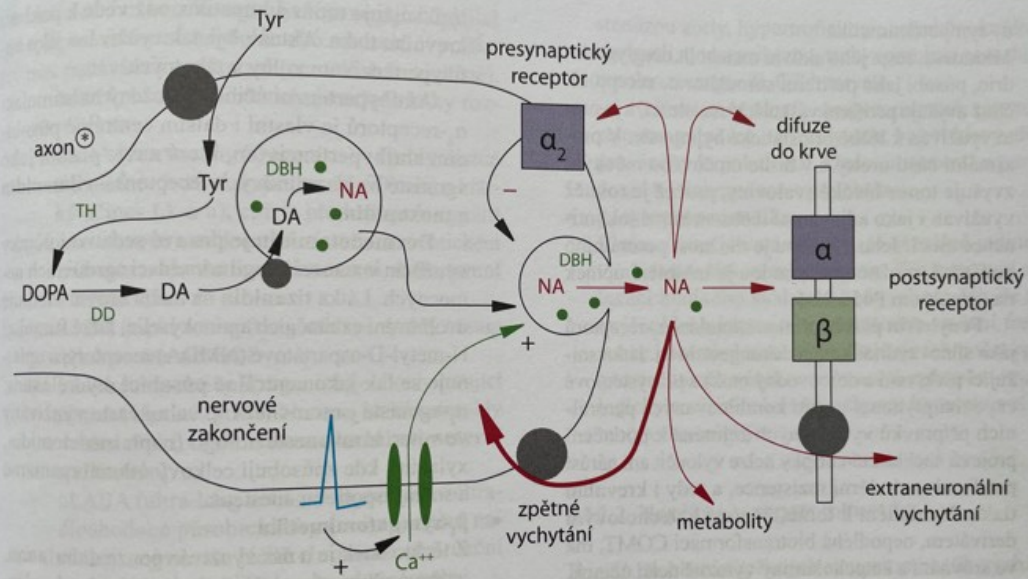
- podílí se na regulaci funkce vnitřních orgánů a systémů  
– viscerální systém
- funkce není ovlivnitelná vůlí
- eferentní část – sympatikus (adrenergní NS)  
– parasympatikus (cholinergní NS)

# Vegetativní nervový systém

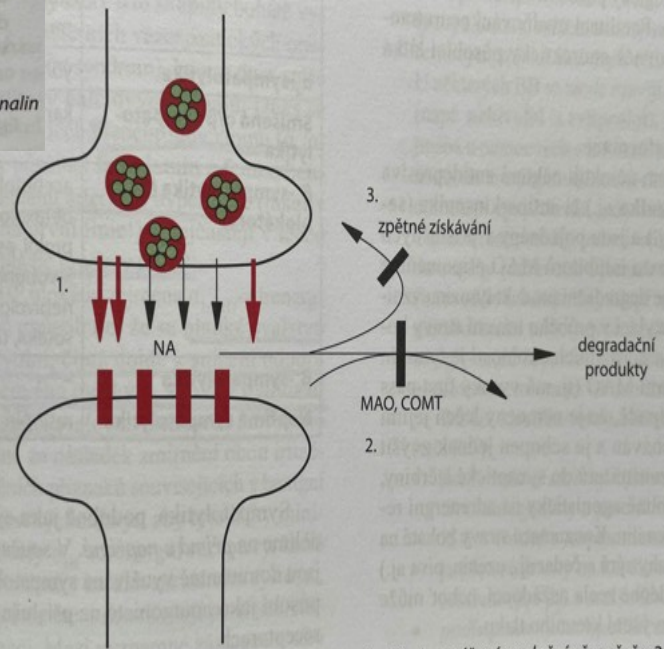
- *sympatikus* – vlákna vystupují z postranních rohů míšních těla axonů v šedé hmotě hrudní a lumbální míchy → thorakolumbální systém
- *parasympatikus* – opouští míchu hlavovými nervy (III., VII., IX. a X.); 2. až 4. sakrálním segmentem → kraniosakrální systém
- **hlavní neurotransmitery (NT) – noradrenalin (NoA), acetylcholin (Ach)**
- všechna pregangliová vlákna – cholinergní (Ach)
- ve vegetativních gangliích - neuronální nikotinový receptor ( $N_N$ ; působí Ach)
- na postsynaptické membráně efektor. buněk *parasympatiku* - muskarinový receptor (M; Ach)
- **NoA** působí přenos z postgangliových vláken *sympatiku* na efektor, postgangliová vlákna *sympatiku* – adrenergní vlákna ( $\alpha$ -,  $\beta$ -receptory)
- nikotinové muskulární ( $N_M$ ) receptory – na nervosvalové ploténce



Látky ovlivňující vegetativní nervový systém



Obr. 9.2 Schematické znázornění obratu noradrenalinu na synapsi  
 Tyr – tyrosin, TH – tyrosinhydroxyláza, DD – DOPA-dekarboxyláza, DA – dopamin, DBH – dopamin-β-hydroxyláza, NA – noradrenalin



Obr. 9.3 Schematické znázornění nepřímo působících sympatomimetik: 1 – zvýšené uvolnění přenašeče, 2 – inhibice degradace přenašeče (NA – noradrenalin, MAO – monoaminoxidáza, COMT – katechol-O-metyltransferáza), 3 – inhibice zpětného vychytání (reuptake) přenašeče

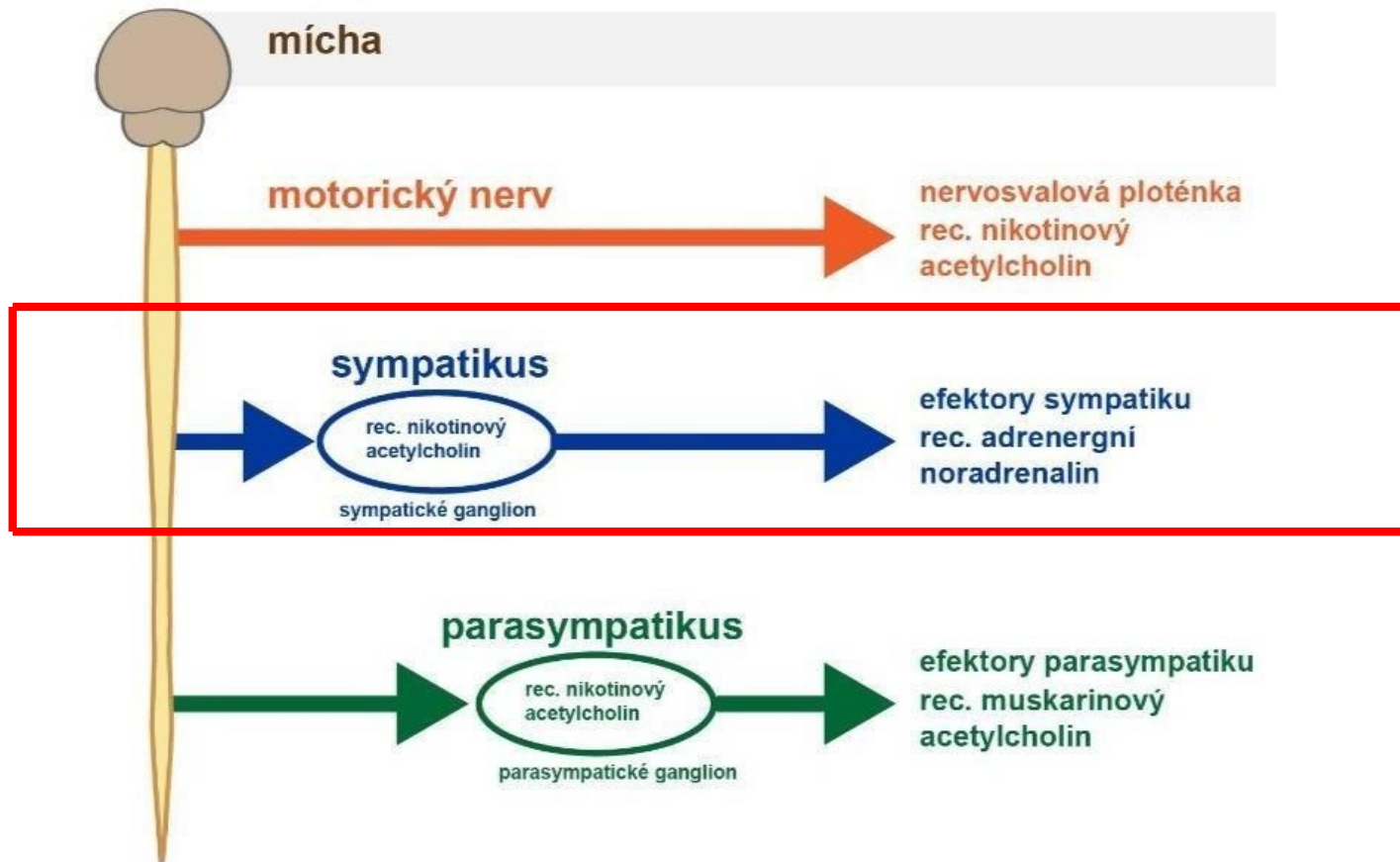
# Vegetativní nervový systém

- většina orgánů inervována paralelně sympatickými a parasympatickými vlákny
- někde protichůdné účinky – hl. svaly žaludku, moč. měchýře, srdce
- někde pouze sympatikus (cévy) nebo parasympatikus (m. ciliaris)
- někde působí obdobně (slinné žlázy)

Sympatikus



# Sympatikus



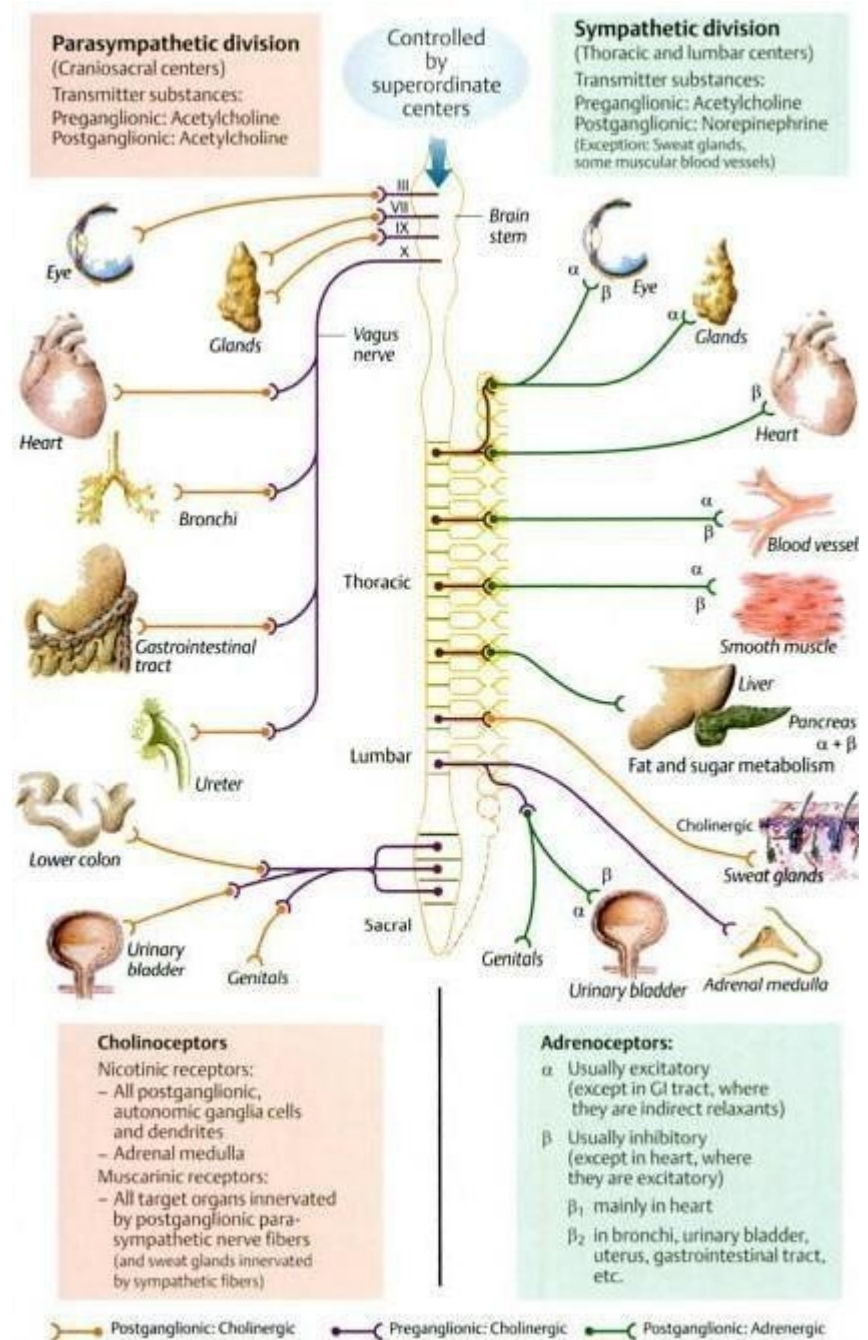
# Sympatikus

- aktivován při stresu
- napomáhá stimulací cílových orgánů k udržení homeostázy organismu
- při dlouhodobé stimulaci rozvoj patofyziologických stavů – hypertenze, poruchy CNS

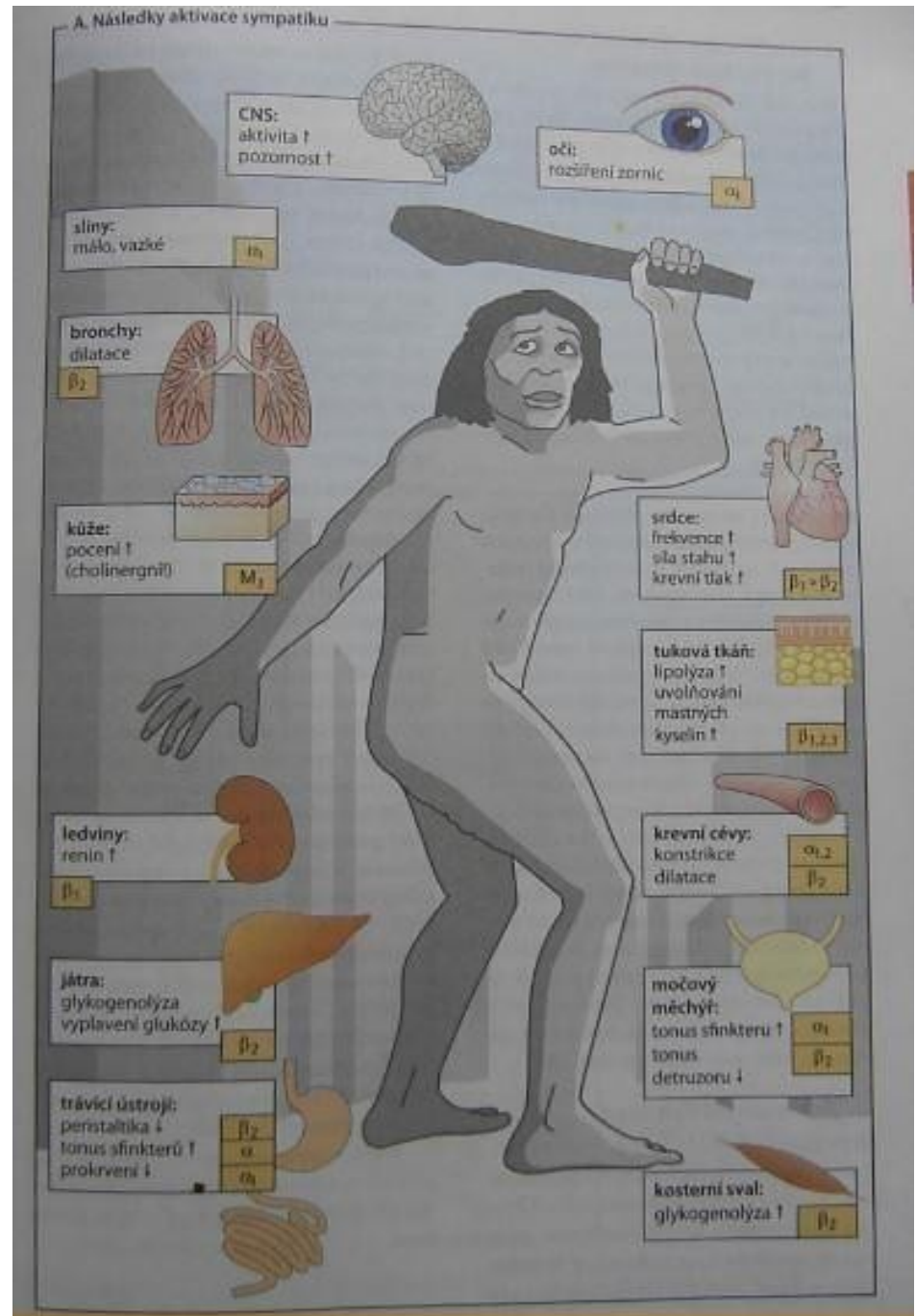
# Sympatikus

- hlavní neurotransmitter – **noradrenalin (NoA)**
- dále adrenalin (NT v CNS, stresový hormon) a dopamin (CNS i periferie)
- léčiva:
  - **sympatomimetika** (stimulují adrenergní systém)
  - **sympatolytika** (antagonisté adrenergních receptorů)

# Schéma vegetatívneho nervového systému



# Účinky sympatiku



# Receptory

Receptor	Orgán/tkáň	Účinek
$\alpha_1$	hladké svaly cév (arterioly) bronchy GIT GIT (sfinktery) detruzor sfinkter močového mechýře děloha m. dilatator pupillae játra	kontrakce (zvýšení TK) bronchodilatace uvolnění kontrakce uvolnění kontrakce kontrakce kontrakce – aktivní mydriáza glykogenolýza
$\alpha_2$	presynaptické zakončení trombocyty	inhibice uvolnění mediátoru stimulace agregace destiček
$\beta_1$	srdce  juxtaglomerulární aparát $\beta$ -buňky pankreatu	zvýšení frekvence, síly stahu, automaticity, zrychlení vodivosti uvolnění reninu sekrece inzulínu
$\beta_2$	hladké svalstvo cév příčně pruhovaných svalů (NO) hladké svalstvo bronchů děloha příčně pruhovaný sval	uvolnění (pokles diastolického TK) uvolnění (bronchodilatace) uvolnění (uterorelaxace) třes
$\beta_3$	lipocyty	lipolýza
$D_1$	hladké svalstvo	dilatace cév GIT, pokles rezistence
$D_2$	nervové zakončení	regulace uvolnění mediátoru

# Sympatomimetika

- **přímo působící látky** – působí obsazením receptoru – **agonisté**
- **nepřímo působící látky** – působení je závislé na zvýšení koncentrace endogenních katecholaminů:
  - a) uvolnění katecholaminů z nervového zakončení
  - b) inhibice zpětného vychytávání
  - c) inhibice enzymů MAO, COMT (metabolická přeměna katecholaminů)

# SYMPATOMIMETIKA

## přímá SM

### neselektivní

- adrenalin
- noradrenalin
- dopamin
- efedrin

### $\alpha$ mimetika

- $\alpha 1$ - fenylefrin
- midodrin
- oxymetazolin
- xylometazolin
- nafazolin
- $\alpha 2$ -klonidin
- metyldopa
- moxonidin
- rilmenidin

### $\beta$ mimetika

- $\beta 1$ -dobutamin
- $\beta 2$ -salbutamol
- terbutalin
- klenbuterol
- salmeterol
- formoterol
- hexoprenalin

## nepřímá SM

### vytěsňující NoA

- efedrin
- pseudoefedrin
- modafinil
- atomoxetin
- metylfenidat

### inhibitory reuptake NoA

- TCA
- kokain

### inhibitory enzymů

- MAO** - selegilin
- moklobemid
- iCOMT**
- entakapon
- tolkapon



# Neselektivní sympatomimetika

- působí na alfa i beta receptory
- noradrenalin – NT, stimulace myokardu, při prudkém zvýšení TK reflexní bradykardie

indikace: vazokonstrikční přísada

periferní analeptikum při šokových stavech – pomalá  
i.v. infuze

- adrenalin – NT, při krátkodobém zvýšení TK a srdečního výdeje zhoršuje metabolismus myokardu (KI u AP)

indikace: kardiostimulans při srdeční zástavě (i.v.)

antialergikum - EPIPEN (hluboce s.c., příp. i.v)

bronchodilatans – při akutním záchvatu AB

vazokonstrikční přísada

# Neselektivní sympatomimetika

- dopamin – NT, účinek závislý na dávce

indikace: kongestivní srdeční selhání, pooperační, traumatický, anafylaktický a endotoxinový šok, časný popáleninový šok, kardiogenní a septický šok, neurogenní šok

velmi malé dávky dopaminu (2-4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ ) - profylaxe při hraničních a nestabilních oběhových situacích k protekci splachnické a renální perfúze, popř. při umělé plicní ventilaci se zařazením vyššího endexpiračního přetlaku

# $\beta_1$ -sympatomimetika

- dobutamin – derivát dopaminu, výraznější vliv na inotropii (stažlivost) než chronotropii (frekvenci) srdečního svalu

indikace: septický a kardiogenní šok – v kombinaci s dopaminem

SS s nízkým srdečním výdejem po IM

kardiomyopatie

stp. operaci srdce

# $\beta_2$ -sympatomimetika

- základní léky při akutním záchvatu **astmatu**, při stavech s akutní obstrukcí DC
- užití také jako tokolytika (snižují činnost děložního svalstva a tlumí kontrakce dělohy)
- účinek u astmatu – relaxace hladkých svalů bronchů, snížení uvolňování histaminu a leukotrienů (modulace probíhajícího zánětu), úprava mukociliárních funkcí
- selektivita k beta 2 receptorům není absolutní
- NÚ při stimulaci beta 1 rp. – tachykardie, palpitace, svalový třes
- při opakovaném dlouhodobém podávání down-regulace receptorů
- možno podávat p.o., nejvhodnější inhalační podání

# $\beta_2$ -sympatomimetika k léčbě AB

## krátkodobě účinná mimetika (SABA):

- podání inhalační, p.o. a injekčně
  - podávání jen při akutních stavech, prevenci pozátěžového astmatu
- *salbutamol, terbutalin, fenoterol*



## dlouhodobě účinná mimetika (LABA):

- vhodná při nočních projevech, doplněk léčby perzistujícího astmatu
- podání p.o. → *klenbuterol, reproterol, prokaterol, bambuterol, salbutamol* (retardovaná forma)  
podání inhalační → *formoterol, salmeterol*

## ultra dlouhodobě účinná mimetika (U-LABA)

- podání 1x denně
- *indakaterol*



# $\beta_2$ -sympatomimetika k tokolýze

- tokolytika prodlužují dobu trvání těhotenství (podání mezi 22.- 37. tt) – prevence předčasného porodu
- značné NÚ na matku i dítě (tachykardie, třes, neklid,..)
- podání pouze pomalu i.v. nebo infuzí
- hexoprenalin (Gynipral®)



# Selektivní $\alpha_1$ -mimetika

## selektivní $\alpha_1$ -mimetika působící přímo

účinky – vazokonstrikce

zvýšení periferního odporu

fenylefrin – periferní  $\alpha_1$ -mimetikum (bez centrálních účinků)

indikace: lokálně k dekongesci sliznic

mydriatikum

periferní analeptikum při hypotenzi (vyvolání reflexní bradykardie)

midodrin – dlouhodobě působící

- vazokonstrikci vyvolá metabolit (desglymidodrin)

indikace: p.o., i.v. při hypotenzi (hlavně ortostatické), při inkontinenci moči (stresová, po prostatektomii)

# Selektivní $\alpha_1$ -mimetika

## látky používané k dekongesci sliznic

- používají se látky s větší lipofilitou
- při KI adrenalinu přísada k lokálním anestetikům
- u alergických rinitid, konjunktivitid kombinace s antihistaminiky
- nesmí se používat déle než týden (chronická rhinitis)
- zástupci → *nafazolin*, *oxymetazolin*,  
*xylometazolin*, *tramazolin*





# Selektivní $\alpha_2$ -mimetika

- k léčbě hypertenze
- na účinku se podílí i ovlivnění centrálních imidazolinových ( $I_1$ ) receptorů
- metyldopa – léčba hypertenze v těhotenství
- moxonidin, rilmenidin – stimulují převážně  $I_1$ -receptory



# Selektivní $\alpha_2$ -mimetika

- dexmedetomidin (Dexdor®)

účinky: sympatolytický

sedativní

analgetický, anesteticko-analgetický

KV - nízká dávka -  $\downarrow$  TF a TK (převažují centrální ú.)

- vysoká dávka -  $\uparrow$  TK, bradykardie (převažují  
periferiferní vasokonstrikční ú.)

užití: k sedaci dospělých pacientů na JIP



# Nepřímá sympatomimetika

## a) látky vytěsňující NoA z vezikul nervového zakončení

- jsou lipofilní a pronikají dobře do CNS
- nepřímo aktivují alfa i beta receptory
- většina má stimulační, euforizující a anorektické účinky
- zástupci → *efedrin*, *budivé aminy* (amfetamin, metamfetamin)

*pseudoefedrin* – při nemocech z nachlazení

(snížení překrvení sliznic)

*metylfenidat*, *atomoxetin* – ADHD

*modafinil* – narkolepsie

# Nepřímá sympatomimetika

## **b) látky inhibující reuptake NoA**

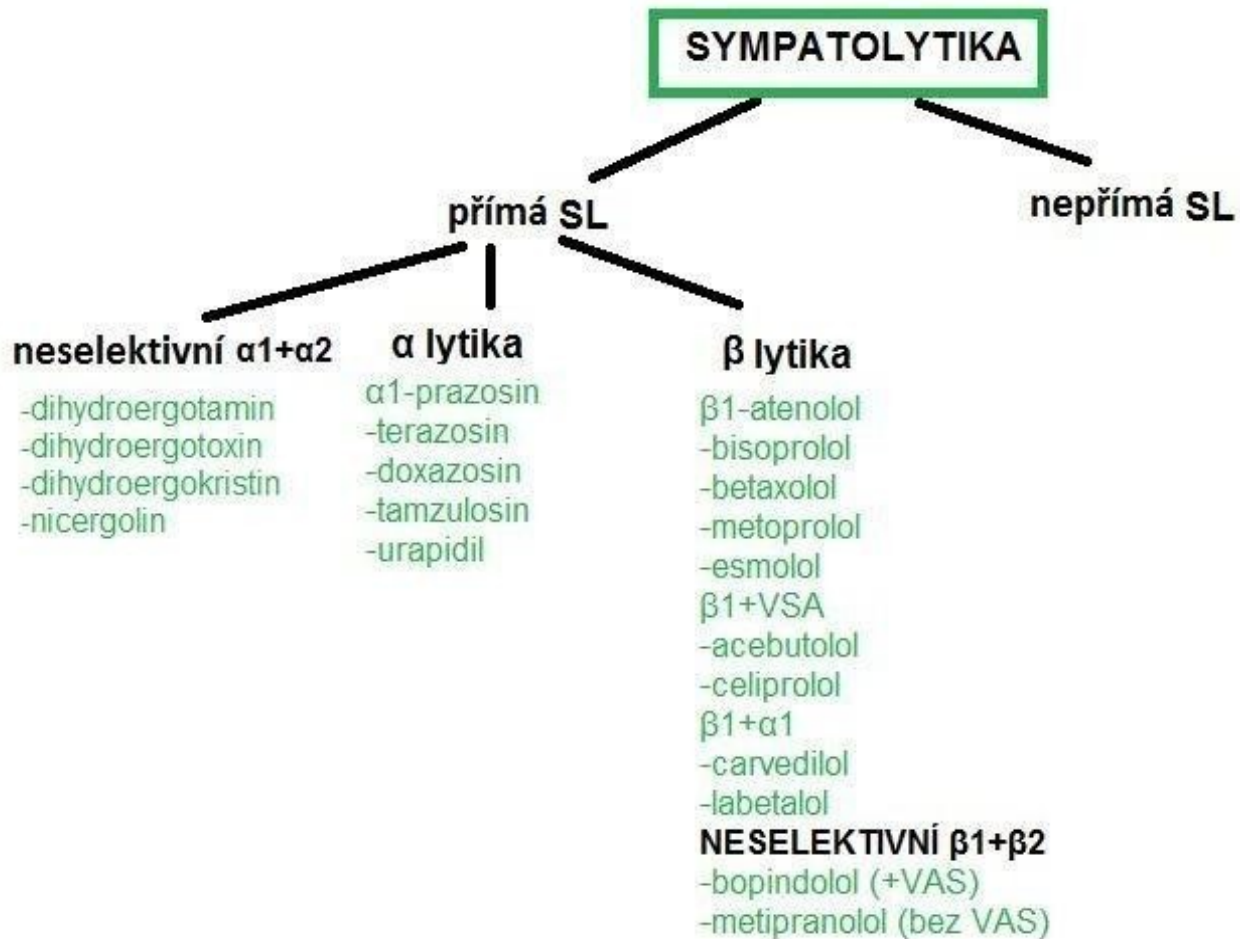
- např. *tricyklická antidepresiva, kokain*
- kokain také působí lokálně anesteticky
- kokain vyvolává nutkavé zneužívání, nemá terapeutický význam

**c) inhibitory MAO** (*selegilin, moklobemid* - antidepresiva),  
**inhibitory COMT** (*tolkapon a entakapon* - léčba Parkinsonovy choroby)

# Sympatolytika

- antagonisté (blokátory) adrenergních receptorů
- zejména  **$\beta$ -lytika mají význam při léčbě KV chorob**
- selektivní x neselektivní (blokují všechny podtypy jednoho receptoru)
- SL s kombinovaným účinkem (blokují  $\alpha$  i  $\beta$ -receptory)

# SYMPATOLYTIKA



# $\alpha$ -sympatolytika

## terapeutické použití:

- hypertenze ( $\alpha_1$ -lytika)
- poruchy periferního prokrvení  
(Raynaudova choroba, periferní angiospamy -  $\alpha_1$ -lytika)
- **benigní hyperplazie prostaty ( $\alpha$ -lytika)**
- premedikace před operací

# Neselektivní $\alpha$ -lytika



- blokují  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -receptory
- patří sem námelové alkaloidy – *dihydroergotamin*, *dihydroergotoxin*, *dihydroergokristin*
- syntetický derivát námelových alkaloidů – *nicergolin*
- omezené používání – **léčba akutní migrény** (NE prevence)
- syntetická  $\alpha$ -lytika: *fentolamin*, *fenoxybenzamin* – hypertenze u feochromocytomu (neregistrovány v ČR)



# Selektivní $\alpha_1$ -lytika

- mají 1000x vyšší afinitu k  $\alpha_1$ -receptorům
- snižují TK
- snižují koncentraci LDL a TAG, zvyšují koncentraci HDL
- zlepšují glukózovou toleranci
- výhoda u pacientů s DM, dyslipoproteinémií
- NÚ: fenomén první dávky

(výrazný pokles TK po 1.dávce)

posturální hypotenze

nevolnost, závratě, bolesti hlavy, ospalost, sexuální poruchy, perimaleolární otoky, nazální kongesce

# Selektivní $\alpha_1$ -lytika

- všechny látky mají obdobné indikace a NÚ, liší se farmakokinetickými vlastnostmi
- zástupci:
  - prazosin, terazosin, doxazosin
  - alfuzosin, tamsulosin – uroselektivní účinek, nepůsobí významně antihypertenzivně - benigní hyperplazie prostaty
  - urapidil (Ebrantil<sup>®</sup>) – kombinované centrální a periferní působení (ani při výrazné vazodilataci nedochází k reflexní tachykardii) – při hypertenzi (p.o.) a hypertenzní krizi (i.v.)

# $\beta$ -sympatolytika

- beta-adrenolytika/beta-blokátory (BB)
- kompetitivní antagonisté na  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  adrenergických receptorech
- selektivní x neselektivní
- mají negativní chronotropní ( $\downarrow$ FS), dromotropní (zpomalují vedení v A-V uzlu), batmotropní ( $\downarrow$  dráždivosti), inotropní ( $\downarrow$  stažlivosti síní a komor)  $\rightarrow$   
 $\downarrow$  srdeční výdej, FS a TK, snižují spotřebu  $O_2$  v myokardu  $\rightarrow$  **léčba ICHS, snižují riziko závažných arytmií**

# $\beta$ -sympatolytika

- **indikace:** AH, profylaxe AP, při AIM, u nemocných po AIM (snižují riziko náhlé smrti o 30-40%), arytmie (zejména při hyperfunkci štítné žlázy), CHSS, portální hypertenze, prevence migrény, glaukom, esenciální tremor, strach, úzkost, tréma
- **NÚ:** bradykardie, hypotenze, S-A či A-V bloky, chladné končetiny, dušnost, únava, nespavost, děsivé sny, hypoglykémie, maskování příznaků hypoglykémie, dyslipidémie, ovlivnění dělohy, poruchy ejakulace
- opatrně u pacientů s DM (zvýšení TG, snížení HDL, mohou blokovat tachykardii při hypoglykémii)

# $\beta$ -sympatolytika

- **KI:** astma bronchiale, sinusová bradykardie, S-A a A-V blok vyššího stupně, kardiogenní šok, těžké nestabilní srdeční selhání
- ukončení léčby BB nesmí být náhlé – vysazovat postupně během několika dnů; při náhlém vysazení tzv. *rebound fenomén* (z důvodu up-regulace beta rp.) – prudké zvýšení tlaku krve, akcentace anginózních potíží, vzácně IM
- některé látky mají VSA (vnitřní sympatomimetickou aktivitu) – schopnost určité stimulace  $\beta$ -receptorů

# $\beta$ -sympatolytika

Tab. 9.3 Přehled  $\beta$ -lytik a jejich základních vlastností

Betablokátor	Selektivita	ISA	Lipofilita	Biologický poločas (h)
acebutolol	$\beta_1$	+	nízká	3–4
atenolol	$\beta_1$	–	nízká	6–9
betaxolol	$\beta_1$	–	nízká	14–22
bisoprolol	$\beta_1$	–	nízká	9–12
carteolol	$\beta_1, \beta_2$	+	nízká	6
celiprolol	$\beta_1$	+	nízká	4–5
esmolol	$\beta_1$	–	nízká	10 min
karvedilol	$\beta$ a $\alpha$	–	střední	6–8
labetalol	$\beta$ a $\alpha$	+	střední	5
levobunolol	$\beta_1, \beta_2$	–	?	6–7
metoprolol	$\beta_1$	–	střední	3–4
nebivolol	$\beta_1, \beta_2$	–	nízká	8–27
propranolol	$\beta_1, \beta_2$	–	vysoká	3,5–6
sotalol	$\beta_1, \beta_2$	–	nízká	12
timolol	$\beta_1, \beta_2$	–	střední	4–5

# $\beta$ -sympatolytika

rozdělení  $\beta$ -sympatolytik :

**1. neselektivní bez VSA** - blokují  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  receptory

→ *metipranolol* (Trimepranol), *propranolol*

**2. neselektivní BB s VSA** - mají vnitřní  
sympatomimetickou aktivitu - dualisté s přednostním  
antagonistickým účinkem

→ *bopindolol* (Sandonorm)

# $\beta$ -sympatolytika

## 3. kardioselektivní $\beta_1$ BB

- ve vyšších dávkách působí i na  $\beta_2$
- *atenolol, bisoprolol, metoprolol, betaxolol, esmolol*

## 4. vazodilatační BB:

- kardioselektivní BB s VSA - *acebutolol, celiprolol*
- BB antagonizující i  $\alpha$  receptory → *carvedilol* ( $\beta, \alpha_1$ ), *labetalol* ( $\beta_1, \alpha_1$ )
- kardioselektivní BB uvolňující NO z endoteliální stěny → *nebivolol*





# $\beta$ -sympatolytika

→ *esmolol* – ultrakrátce působící BB

- k i.v. podání
- účinek se projeví zhruba za 2 min, maximální efekt během 5-20 min, po 18-30 min od přerušení dávky klinický účinek zcela vymizí
- účinek na snížení tepové frekvence nastupuje rychleji než na krevní tlak
- výborná titrovatelnost dávky
- možné také u pacientů s relativní KI – hypotenze, akutní srdeční selhání, bronchospastické stavy

# zapamatovat

- VNS – regulace fce vnitřních orgánů a systémů
- sympatikus x parasympatikus
- sympatikus – aktivace při stresu, homeostáza organismu
- **sympatomimetika** – stimulují adrenergní systém
- zástupci:
  - adrenalin, NoA, dopamin (neselektivní)
  - $\alpha$ 1-mimetika - nosní spreje (dekongesce)
  - $\beta$ 2-mimetika- astma bronchiale (léčba bronchospasmu)
- **sympatolytika** – blokují adrenergní receptory (blokátory)
  - $\alpha$ -lytika – léčba hypertenze a benigní hyperplazie prostaty
  - $\beta$ -lytika/betablokátory – terapie řady kardiovaskulárních onemocnění