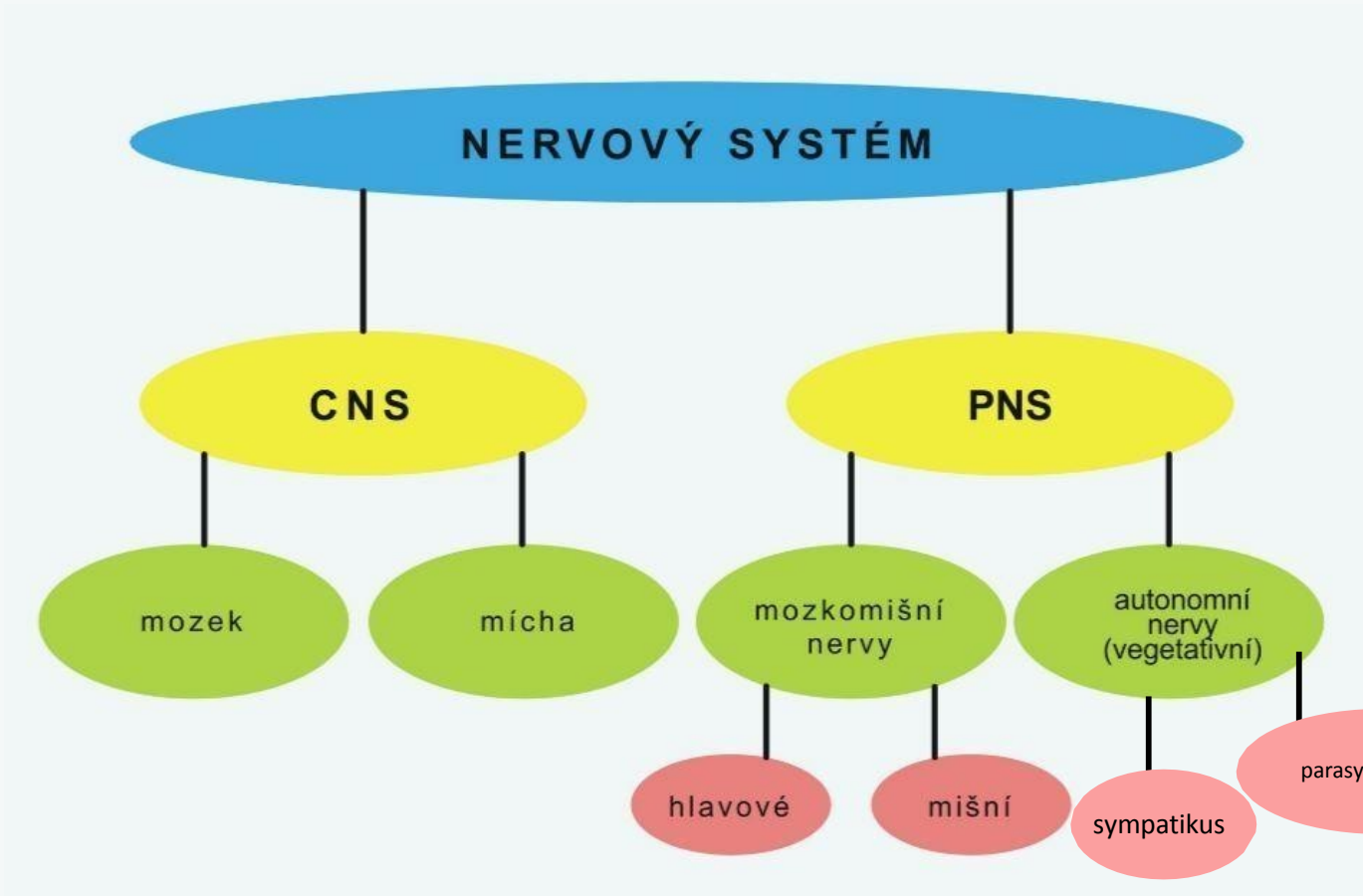
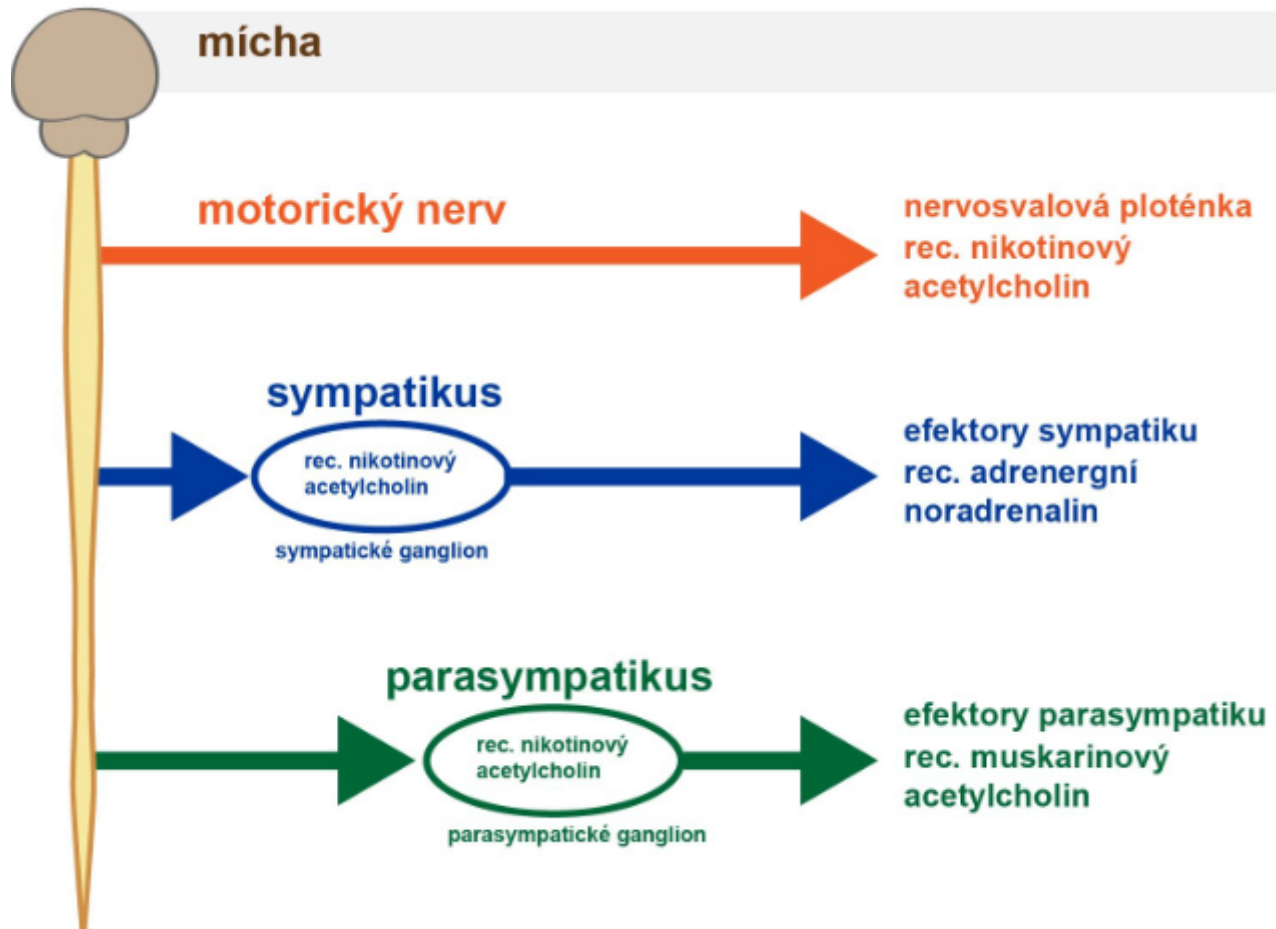


Nervový systém



Vegetativní nervový systém (VNS)

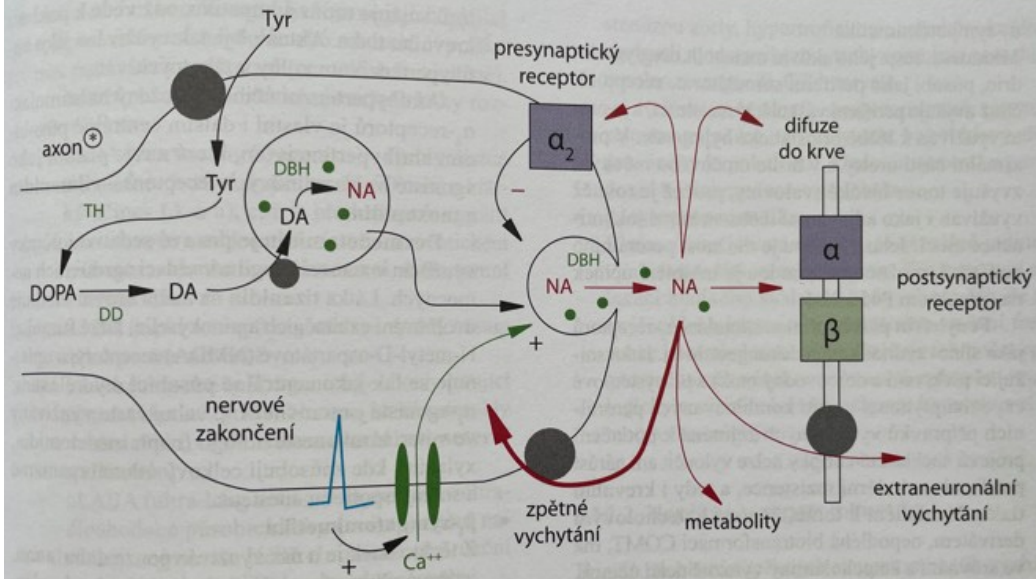
- podílí se na regulaci funkce vnitřních orgánů a systémů
– označován také jako viscerální systém
- funkce není ovlivnitelná vůlí (autonomní systém)
- eferentní část VNS – sympatikus (adrenergní NS)
– parasympatikus (cholinergní NS)



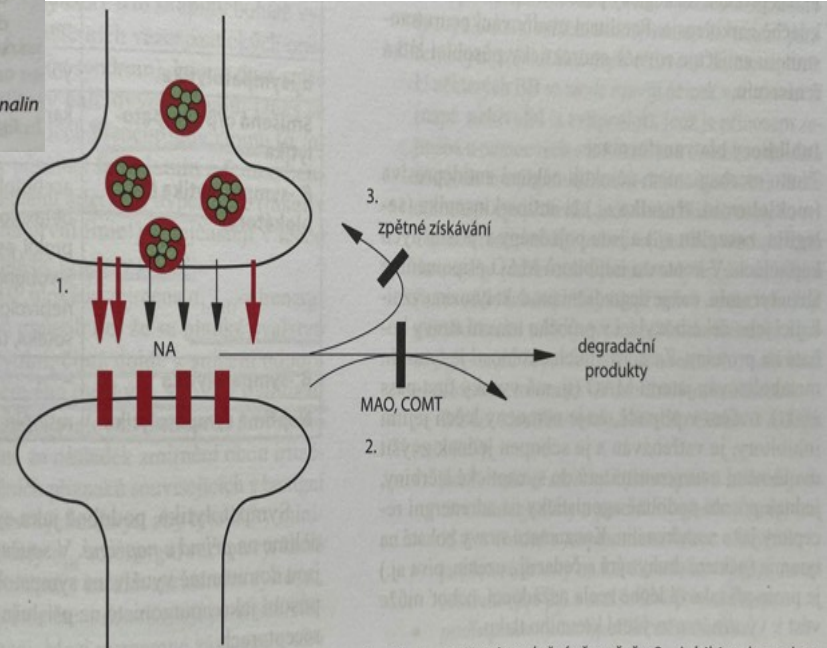
Vegetativní nervový systém (VNS)

- *sympatikus* – vlákna vystupují z postranních rohů míšních těla, těla axonů jsou umístěna 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 (α -, β -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



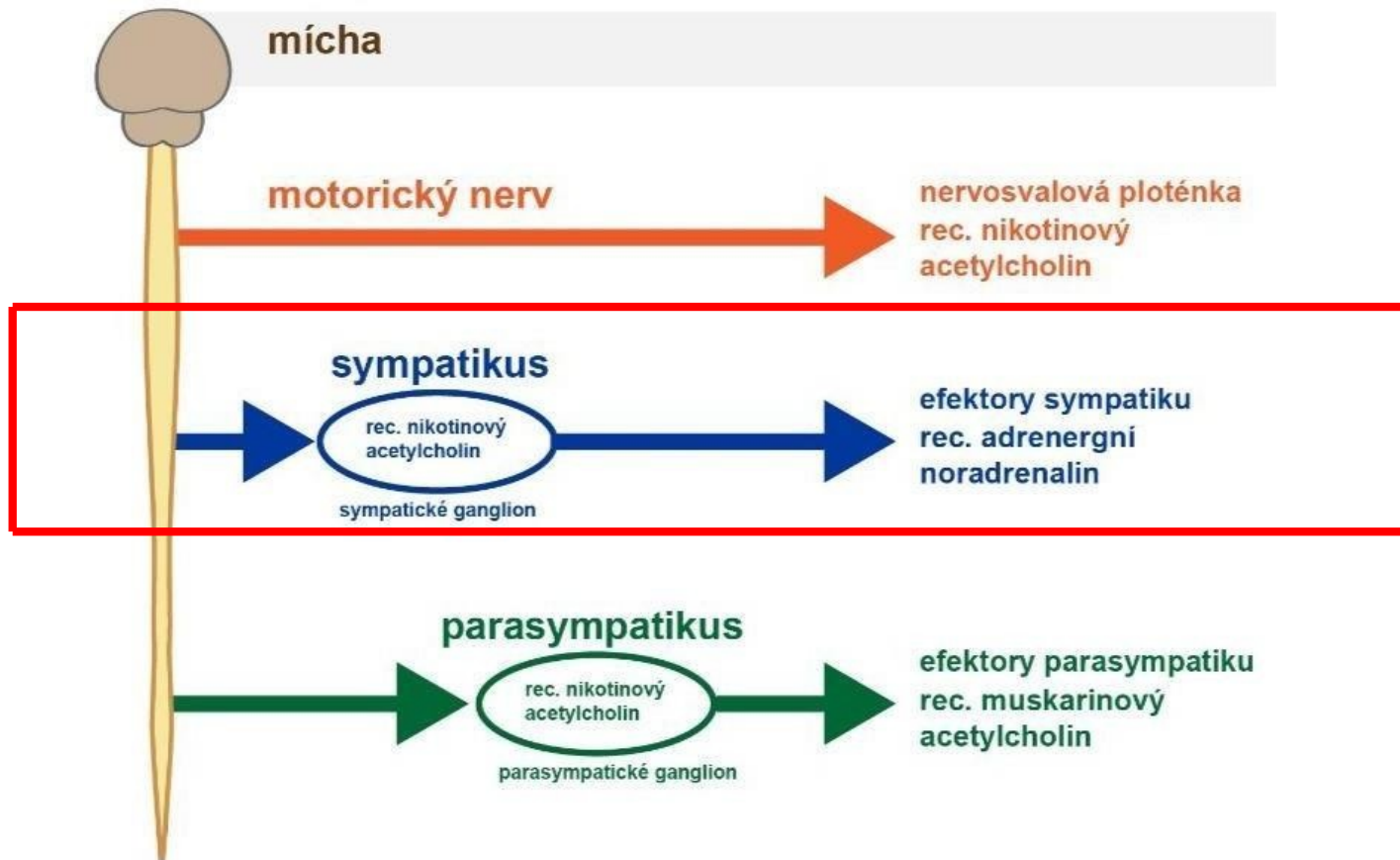
Obr. 9.3 Schematické znázornění nepřímo působících sympatomimetik: 1 – zvýšené uvolnění přenašeče, 2 – inhibice degradace přenašeče (NA – noradrenalin, MAO – monoaminoxidáza, COMT – katechol-O-metyltransferáza), 3 – inhibice zpětného vychytání (reuptake) přenašeče

Vegetativní nervový systém (VNS)

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

Sympatikus

Sympatikus



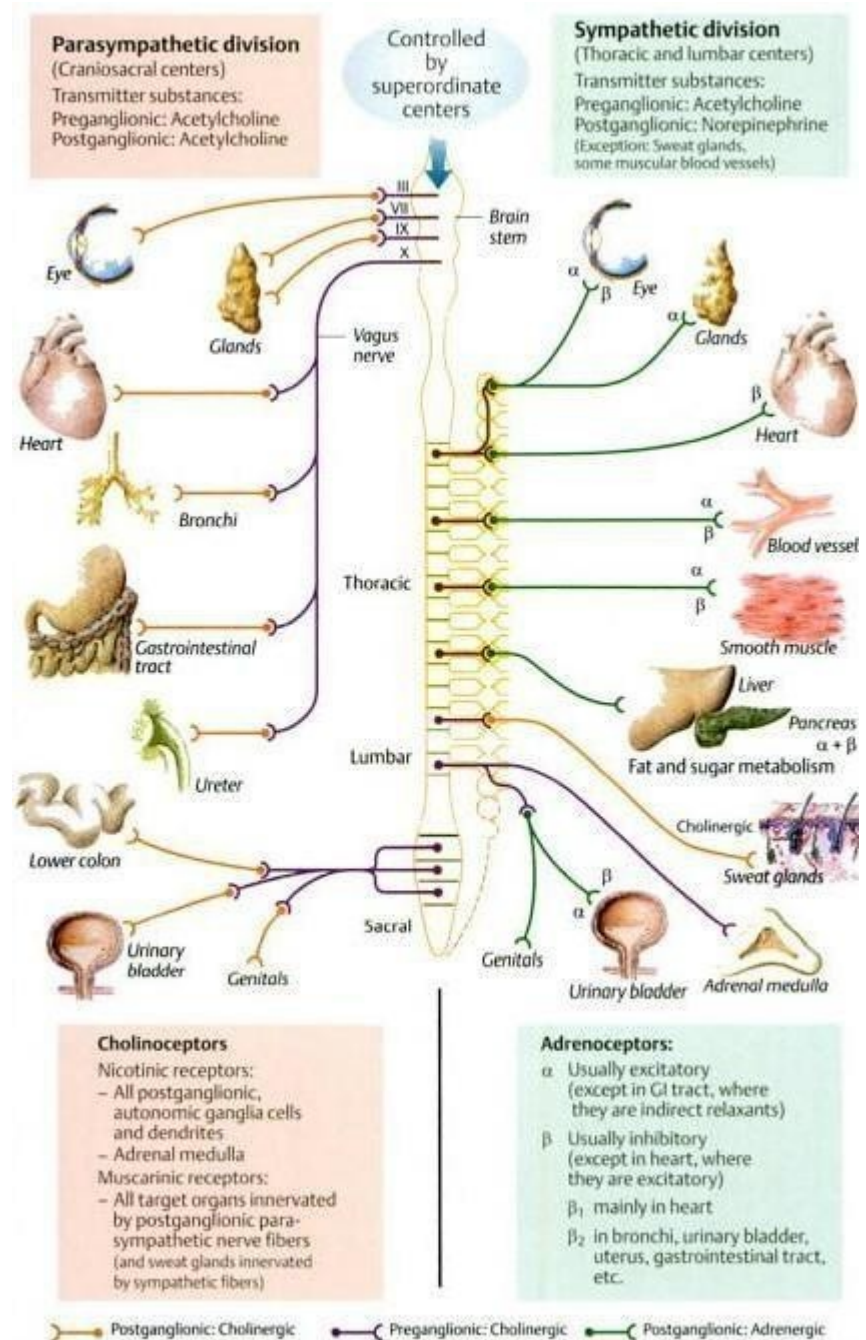
Sympatikus

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

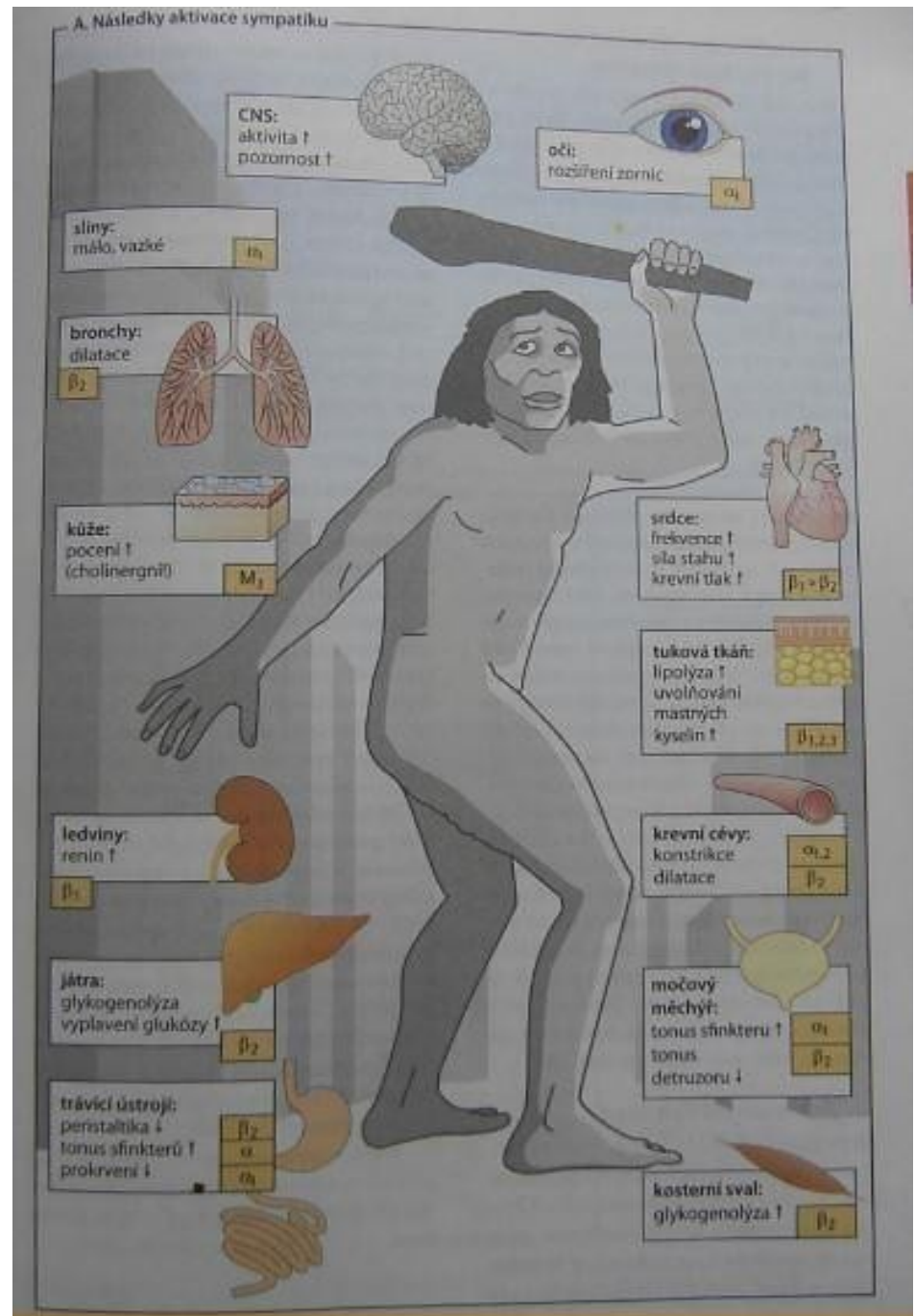
Sympatikus

- 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
α_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
α_2	presynaptické zakončení trombocyty	inhibice uvolnění mediátoru stimulace agregace destiček
β_1	srdce juxtaglomerulární aparát β -buňky pankreatu	zvýšení frekvence, síly stahu, automaticity, zrychlení vodivosti uvolnění reninu sekrece inzulinu
β_2	hladké svalstvo cév příčně pruhovaných svalů (NO) hladké svalstvo bronchů děloha příčně pruhovaný sval	uvolnění (pokles diastolického TK) uvolnění (bronchodilatace) uvolnění (uterorelaxace) třes
β_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

α mimetika

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

β 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

- tzn. 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 (zvyšuje průtok krve)

SYMPATOMIMETIKA

přímá SM

nepřímá SM

neselektivní

- adrenalin
- noradrenalin
- dopamin
- efedrin

α mimetika

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

β mimetika

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

vytěsňující NoA

- efedrin
- pseudoefedrin
- modafinil
- atomoxetin
- metylfenidat

inhibitory reuptake NoA

- TCA
- kokain

inhibitory enzymů

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

β_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

β_2 -sympatomimetika

- základní léky při akutním záchvatu **astmatu**, při stavech s akutní obstrukcí DC (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
- užití také jako tokolytika (snižují činnost děložního svalstva a tlumí kontrakce dělohy)

β_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*



β_2 -sympatomimetika k tokolýze

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



SYMPATOMIMETIKA

přímá SM

nepřímá SM

neselektivní

- adrenalin
- noradrenalin
- dopamin
- efedrin

α mimetika

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

β mimetika

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

vytěsňující NoA

- efedrin
- pseudoefedrin
- modafinil
- atomoxetin
- metylfenidat

inhibitory reuptake NoA

- TCA
- kokain

inhibitory enzymů

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

Selektivní α_1 -mimetika

selektivní α_1 -mimetika působící přímo

účinky – vazokonstrikce

zvýšení periferního odporu

fenylefrin – periferní α_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 α_1 -mimetika

látky používané k dekongesci sliznic

- používají se látky s větší lipofilitou
- u alergických rinitid, konjunktivitid (často v kombinaci s antihistaminiky)
- nesmí se používat déle než týden (chronická rhinitis)
- zástupci → *nafazolin*, *oxymetazolin*,

xylometazolin, *tramazolin*



- další možné využití - při KI adrenalinu přísada k lokálním anestetikům

Selektivní α_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 α_2 -mimetika

- dexmedetomidin (Dexdor®)

účinky: sympatolytický

sedativní

analgetický, anesteticko-analgetický

KV - nízká dávka - ↓ TF a TK (převažují centrální ú.)

- vysoká dávka - ↑ TK, bradykardie (převažují
periferiferní vasokonstriční účinky)

užití: k sedaci dospělých pacientů na JIP



SYMPATOMIMETIKA

přímá SM

neselektivní

- adrenalin
- noradrenalin
- dopamin
- efedrin

α mimetika

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

β 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

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 **β -lytika (betablokátory) mají význam při léčbě KV chorob**
- selektivní x neselektivní (blokují všechny podtypy jednoho receptoru)
- s kombinovaným účinkem (blokují α i β -receptory)

SYMPATOLYTIKA

přímá SL

nepřímá SL

neselektivní $\alpha_1+\alpha_2$

- dihydroergotamin
- dihydroergotoxin
- dihydroergokristin
- nicergolin

α lytika

- α_1 prazosin
- terazosin
- doxazosin
- tamzulosin
- urapidil

β lytika

- β_1 -atenolol
- bisoprolol
- betaxolol
- metoprolol
- esmolol

β_1 +VSA

- acebutolol
- celiprolol

$\beta_1+\alpha_1$

- carvedilol
- labetalol

NESELEKTIVNÍ $\beta_1+\beta_2$

- bopindolol (+VAS)
- metipranolol (bez VAS)

α -sympatolytika

terapeutické použití:

- hypertenze (α_1 -lytika)
- poruchy periferního prokrvení
(Raynaudova choroba, periferní angiospamy - α_1 -lytika)
- **benigní hyperplazie prostaty (α -lytika)**
- premedikace před operací

Neselektivní α -lytika



- blokují α_1 - i α_2 -receptory
- patří sem námelové alkaloidy – *dihydroergotamin*, *dihydroergotoxin*, *dihydroergokristin*
- syntetický derivát námelových alkaloidů – *nicergolin*
- omezené používání – **léčba akutní migrény** (NE prevence)
- syntetická α -lytika: *fentolamin*, *fenoxybenzamin* – hypertenze u feochromocytomu (neregistrovány v ČR)

Selektivní α_1 -lytika

- mají 1000x vyšší afinitu k α_1 -receptorům
- snižují TK
- zástupci:
 - prazosin, terazosin, doxazosin
 - alfuzosin, tamsulosin – uroselektivní účinek, nepůsobí významně antihypertenzivně - benigní hyperplazie prostaty
 - urapidil (Ebrantil®) – kombinované centrální a periferní působení (ani při výrazné vazodilataci nedochází k reflexní tachykardii) – při hypertenzi (p.o.) a hypertenzní krizi (i.v.)
- všechny látky mají obdobné indikace a NÚ, liší se farmakokinetickými vlastnostmi

Selektivní α_1 -lytika

- 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

SYMPATOLYTIKA



β -sympatolytika

Tab. 9.3 Přehled β -lytik a jejich základních vlastností

Betablokátor	Selektivita	ISA	Lipofilita	Biologický poločas (h)
acebutolol	β_1	+	nízká	3–4
atenolol	β_1	–	nízká	6–9
betaxolol	β_1	–	nízká	14–22
bisoprolol	β_1	–	nízká	9–12
carteolol	β_1, β_2	+	nízká	6
celiprolol	β_1	+	nízká	4–5
esmolol	β_1	–	nízká	10 min
karvedilol	β a α	–	střední	6–8
labetalol	β a α	+	střední	5
levobunolol	β_1, β_2	–	?	6–7
metoprolol	β_1	–	střední	3–4
nebivolol	β_1, β_2	–	nízká	8–27
propranolol	β_1, β_2	–	vysoká	3,5–6
sotalol	β_1, β_2	–	nízká	12
timolol	β_1, β_2	–	střední	4–5

β -sympatolytika

- beta-adrenolytika/beta-blokátory (BB)
- kompetitivní antagonisté na β_1 , β_2 adrenergních 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**

β -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 maskovat tachykardii při hypoglykémii)

β -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 β -receptorů

β -sympatolytika

Tab. 9.3 Přehled β -lytik a jejich základních vlastností

Betablokátor	Selektivita	ISA	Lipofilita	Biologický poločas (h)
acebutolol	β_1	+	nízká	3–4
atenolol	β_1	–	nízká	6–9
betaxolol	β_1	–	nízká	14–22
bisoprolol	β_1	–	nízká	9–12
carteolol	β_1, β_2	+	nízká	6
celiprolol	β_1	+	nízká	4–5
esmolol	β_1	–	nízká	10 min
karvedilol	β a α	–	střední	6–8
labetalol	β a α	+	střední	5
levobunolol	β_1, β_2	–	?	6–7
metoprolol	β_1	–	střední	3–4
nebivolol	β_1, β_2	–	nízká	8–27
propranolol	β_1, β_2	–	vysoká	3,5–6
sotalol	β_1, β_2	–	nízká	12
timolol	β_1, β_2	–	střední	4–5

β -sympatolytika

rozdělení β -sympatolytik :

1. neselektivní bez VSA - blokují β_1 , β_2 receptory

→ *metipranolol* (Trimepranol), *propranolol*

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

→ *bopindolol* (Sandonorm)

β -sympatolytika

3. kardioselektivní β_1 BB

- ve vyšších dávkách působí i na β_2
- *atenolol, bisoprolol, metoprolol, betaxolol, esmolol*

4. vazodilatační BB:

- kardioselektivní BB s VSA - *acebutolol, celiprolol*
- BB antagonizující i α receptory → *carvedilol* (β, α_1), *labetalol* (β_1, α_1)
- kardioselektivní BB uvolňující NO z endoteliální stěny → *nebivolol*



β -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
- hlavním NT - NoA

- **sympatomimetika** – stimulují adrenergní systém
 - adrenalin, NoA, dopamin (neselektivní)
 - α 1-mimetika - nosní spreje (dekongesce)
 - β 2-mimetika- astma bronchiale (léčba bronchospasmu)

- **sympatolytika** – blokují adrenergní receptory (blokátory)
 - α -lytika – léčba hypertenze a benigní hyperplazie prostaty
 - β -lytika/betablokátory – terapie řady kardiovaskulárních onemocnění