

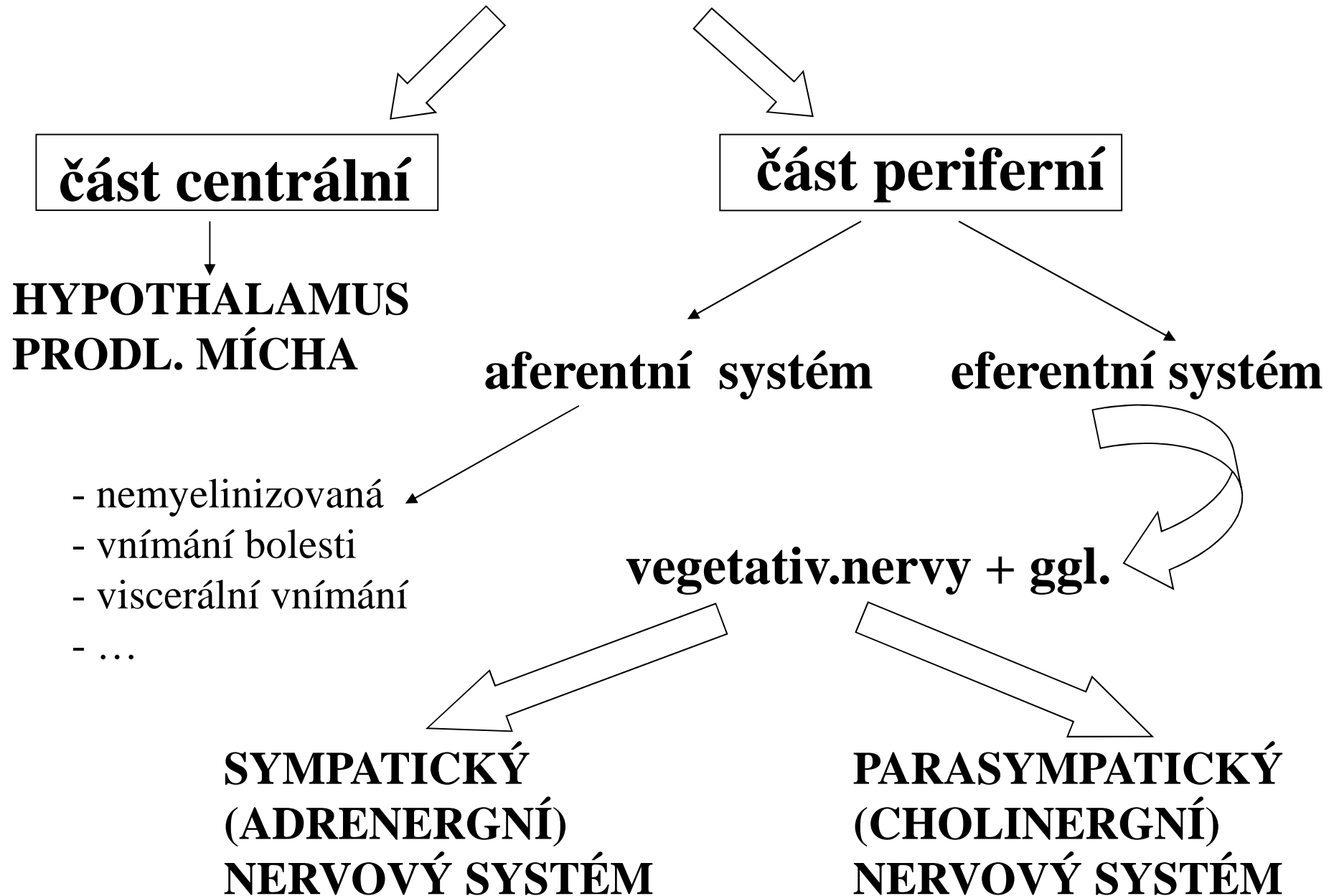
# FARMAKOLOGIE PERIFERNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

## VEGETATIVNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Podklady z přednášek Farmakologie

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku přednášek a seminářů předmětu Farmakologie studentů Lékařské fakulty MU. Obsahuje podklady k probírané látce, jejichž doplnění o aktuální údaje a prohloubení jejich znalostí je předmětem jednotlivých přednášek či seminářů.

# Vegetativní nervový systém



## Hlavní funkce VNS

- kontrakce a relaxace hladkých svalů
- funkce všech exokrinních a některých endokrinních žláz
- srdeční rytmus
- některé metabolické pochody
- ....

# VNS

## **Sympatikus**

= adrenergní systém

- thorakolumbální
- boj, útěk
- noradrenalin (NA)
- $\alpha$  a  $\beta$  receptory

## **Parasympatikus**

= cholinergní systém

- kraniosakrální
- klidový stav
- acetylcholin
- N a M receptory

# EFERENTNÍ ČÁST VNS:

*pregangliový neuron*



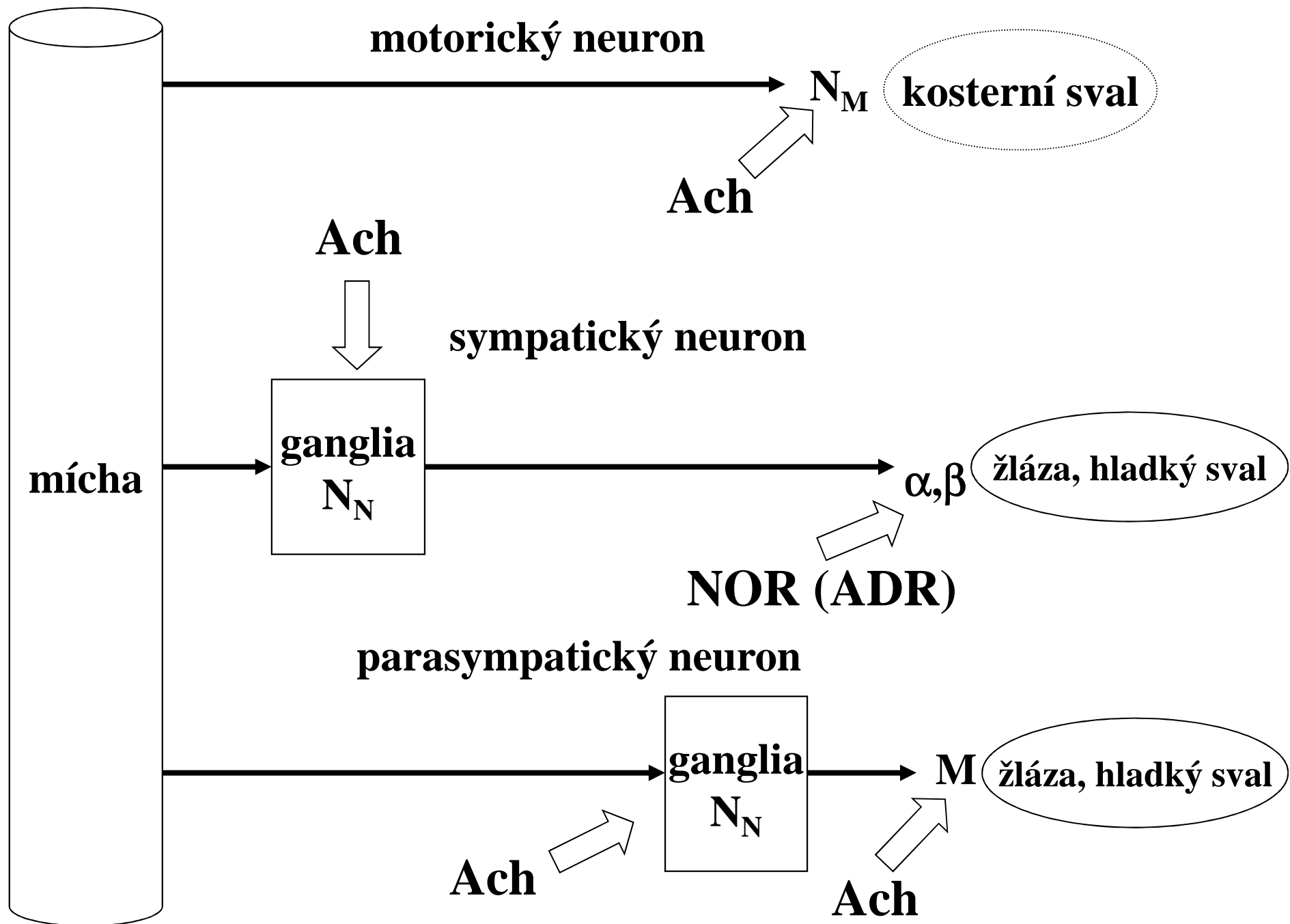
*vegetativní ganglion (sympatické,  
parasympatické)*



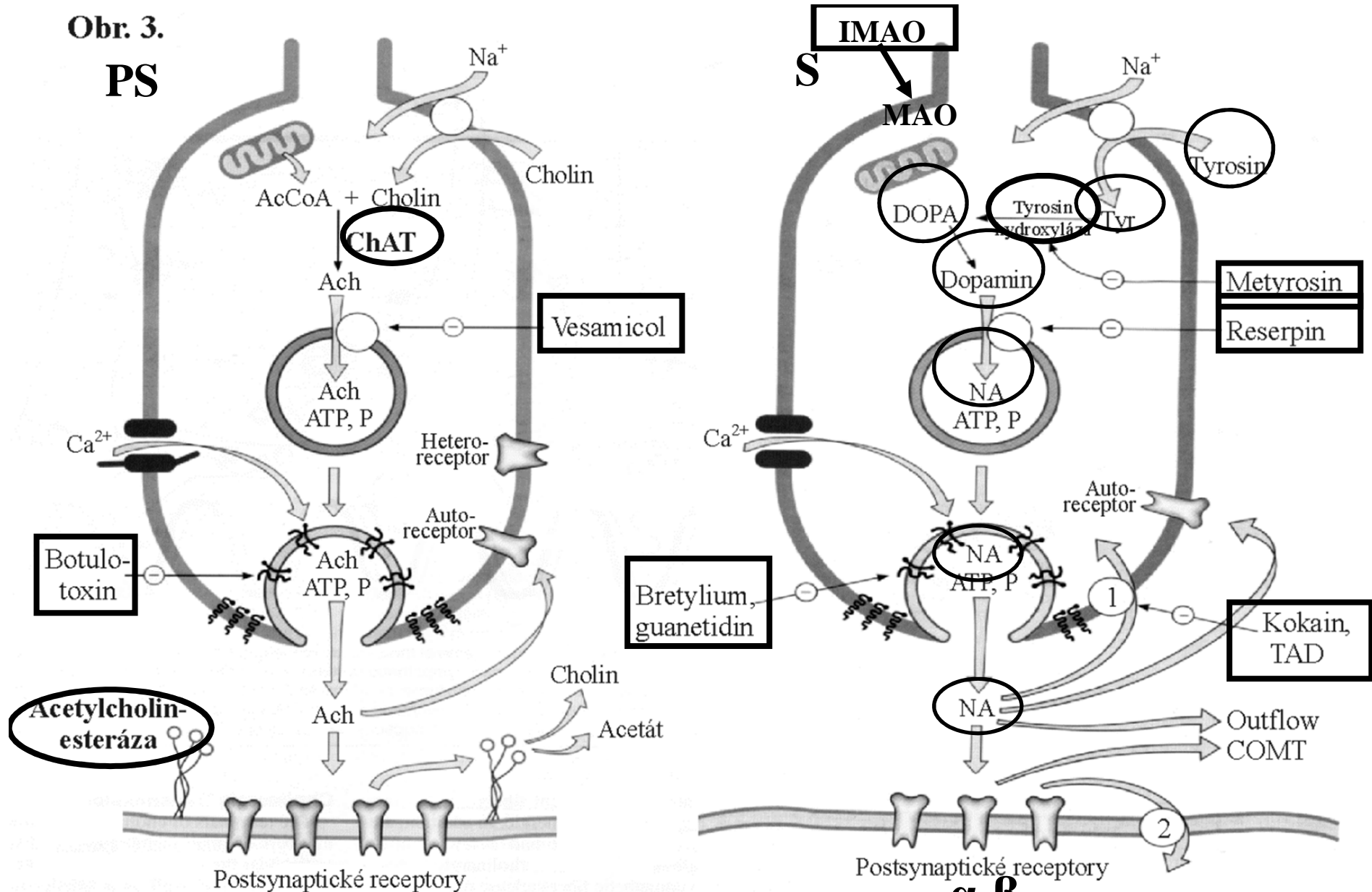
*postgangliový neuron*



**EFEKTOR** (hl. svalovina, myokard, žlázy,...)



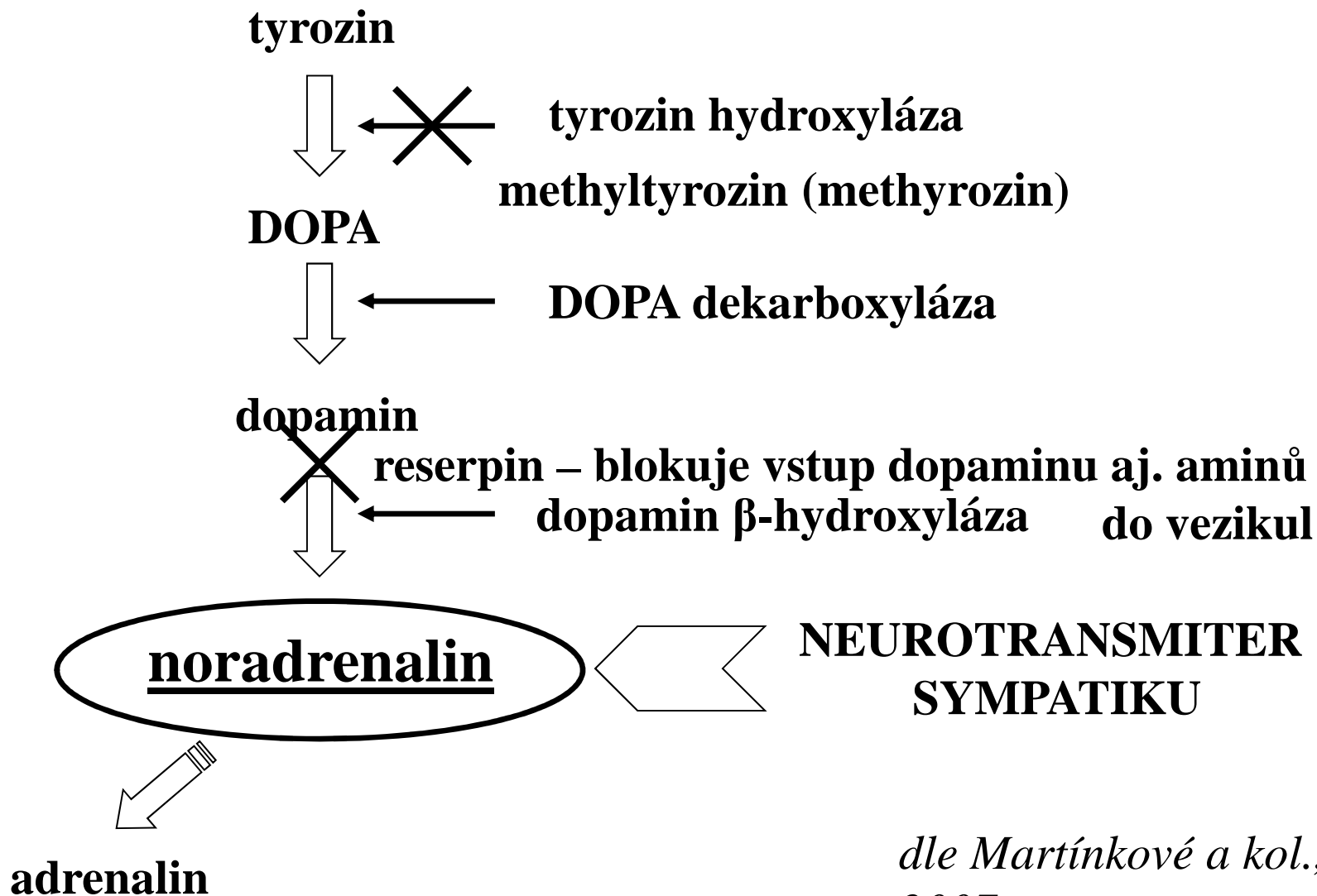
Obr. 3.  
PS



## PARASYMPAT. A SYMPAT. SYNAPSE $\alpha, \beta$

Použité zkratky - Ach - acetylcholin, ChAT - cholin acetyltransferáza, AcCoA- acetyl koenzymA, ATP - adenosin trifosfát, P - substance P, NA - noradrenalin, COMT -katechol-O-metyltransferáza, 1 - uptake 1 = reuptake, 2 - uptake 2, TAD - tricyklická antidepresiva

# Biosyntéza katecholaminů



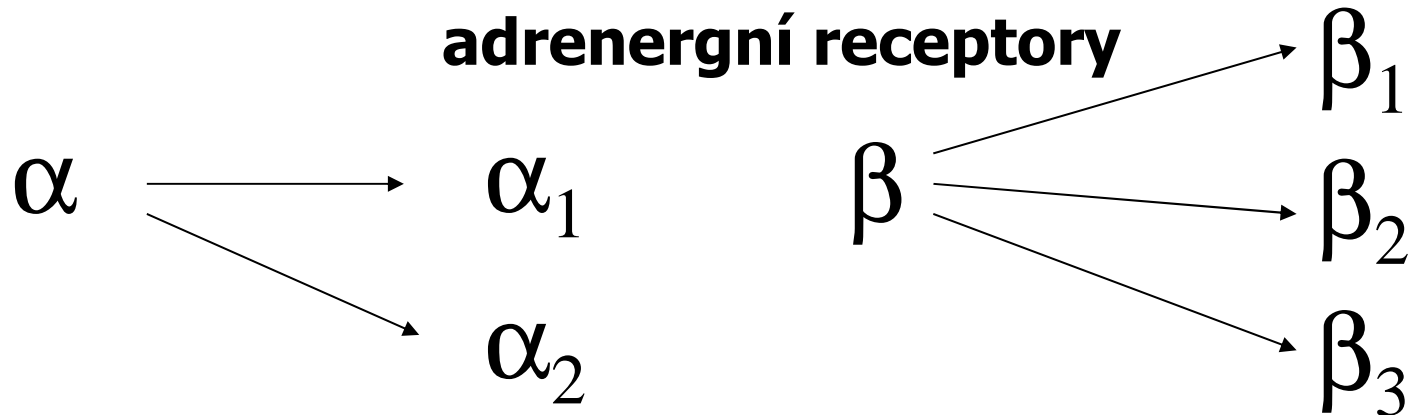
*dle Martínkové a kol.,  
2007*



# RECEPTORY VNS

## SYMPATIKUS

adrenergní receptory



---

## PARASYMPATIKUS

cholinergní receptory

NIKOTINOVÉ: N

MUSKARINOVÉ:

-sval příčně pruhovaný N<sub>M</sub>-

M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub>, M<sub>5</sub>

-vegetativní ganglia N<sub>N</sub>

-(CNS)

# Vegetativně působící farmaka terminologie

Na základě MÚ rozdělujeme látky:

1. které se **vážou na receptory** pro Ach anebo NA:

- a) spuštění reakce = **agonista - PŘÍMÉ MIMETIKUM**
- b) blok receptoru = **antagonista – PŘÍMÉ LYTIKUM**

.....

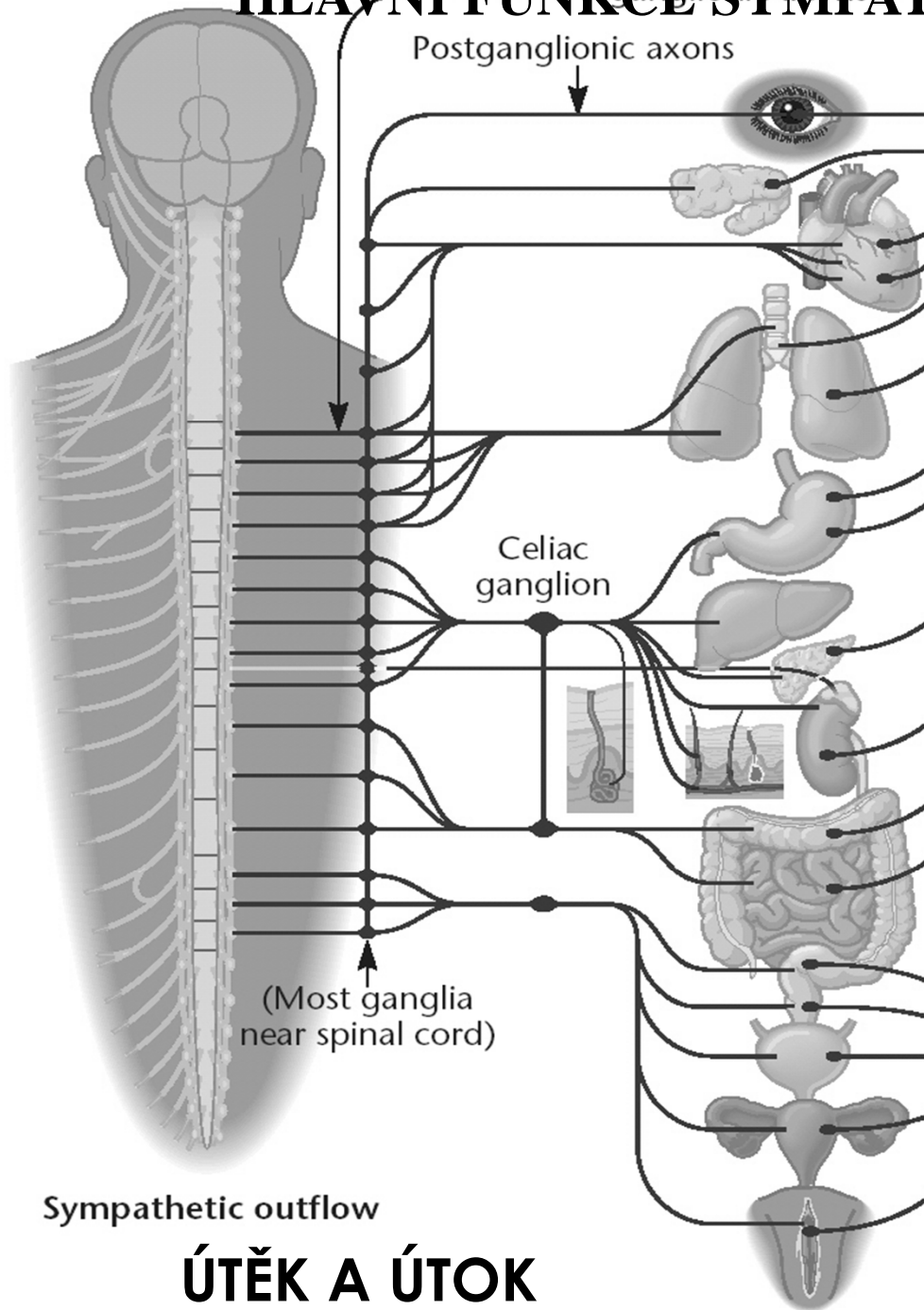
2. které **mění synaptickou koncentraci NT** – zasahují do osudu Ach anebo NA (ovlivňují syntézu, skladování, uvolnění z nervového zakončení, inaktivaci); nevážou se přímo na receptory efektorových orgánů

- a) zvýšení účinku NT = **NEPŘÍMÁ MIMETIKA**
- b) snížení účinku NT = **NEPŘÍMÁ LYTIKA**

# **SYMPATICKÝ NERVOVÝ SYSTÉM**

## **SYMPATOTROPNÍ FARMAKA**

# HLAVNÍ FUNKCE SYMPATIKU



**CNS:** stimulace, bdělost  
**oko:** akom. do dálky, mydriáza  
**žlázy:** ↓sekrece  
**KVS:** + inotropie, chronotropie, bathmotropie, dromotropie  
**bronchy:** dilatace, ↓sekrece

**MTB:** lipolýza, glykogenolýza  
**GIT:** ↓peristaltiky a sekrece, ↑tonu sfinkterů

**UGT:** ↑tonu sfinkterů, ↓tonu stěny tokolýza

Sympathetic outflow

## ÚTĚK A ÚTOK

# RECEPTORY SYMPATIKU

Označení receptoru	Typická lokalizace	Způsob přenosu signálu po vazbě ligandu
$\alpha_1$	cévy, oko, slinné žlázy, děloha, GIT + UGT (sfinktery)	aktivace fosfolipázy C, tvorba IP3 a DAG, $\uparrow$ Ca
$\alpha_2$	presynapticky, cévy, GIT, pankreas, <b>CNS</b> , trombocyty, adipocyty	inhibice adenylátcyklázy, $\downarrow$ koncentrace cAMP
$\beta_1$	<b>srdce</b> ; CNS, $\beta$ -buňky pankreatu, <b>juxtaglomerulární buňky ledvin</b>	stimulace adenylátcyklázy, $\uparrow$ koncentrace cAMP
$\beta_2$	<b>hladké svaly</b> (bronchiální, cévní, děložní, GIT, UGT), oko, žírné buňky, játra, pankreas	-----    -----
$\beta_3$	adipocyty, <i>m. detrusor</i>	-----    -----

# Stimulace receptoru $\alpha_1$ :

- vazokonstrikce (kůže, sliznice, splachn. oblast,..)
- mydriáza  
(+ sníž. nitrooč. tlaku)
- kontrakce těhotné dělohy
- ejakulace
- kontrakce svěrače moč. měchýře a sfinkterů v obl. GIT
- stimul.glykogenolýzy a glukoneogeneze
- (snížení sekrece bronchiálních žláz)

# Stimulace receptoru $\alpha_2$ :

- (presynaptické) sníž. vyplavování NA (zejména v CNS)
- stimulace agregace trombocytů
- vazokonstrikce při lokálním podání, jinak vlivem stimulace centrálních receptorů snižují tonus sympatiku a TK
- hypotenzivní účinek centrálním mechanismem
- inhibice sekrece v GIT
- útlum lipolýzy, zvýšené ukládání tuku

# Stimulace receptoru $\beta_1$ :

## srdce:

- $\uparrow$  FS (+ **chronotropní úč.**) SA uzel
- $\uparrow$  automaticita (+ **bathmotropní**) AV uzel, komory
- $\uparrow$  stažlivost (**inotropie**)
- $\uparrow$  rychlost vedení (**dromotropní**)
- $\uparrow$  spotřeba kyslíku

## ledviny:

- $\uparrow$  sekrece reninu



# Stimulace receptoru $\beta_2$ :

- vazodilatace, hl. v kosterním sv. ("příprava na útěk nebo útok"),  $\Downarrow$  TK diastol., vazodilatace v koronár. cévách
- bronchodilatace
- relaxace uteru (ind. u hrozícího předč. porodu)
- relaxace stěn střev
- zpomalení střevní pasáže
- relax. stěny močového měchýře
- glykogenolýza - zvýš. glykémie, zvýšená sekrece inzulinu
- zábrana degranulace mastocytů

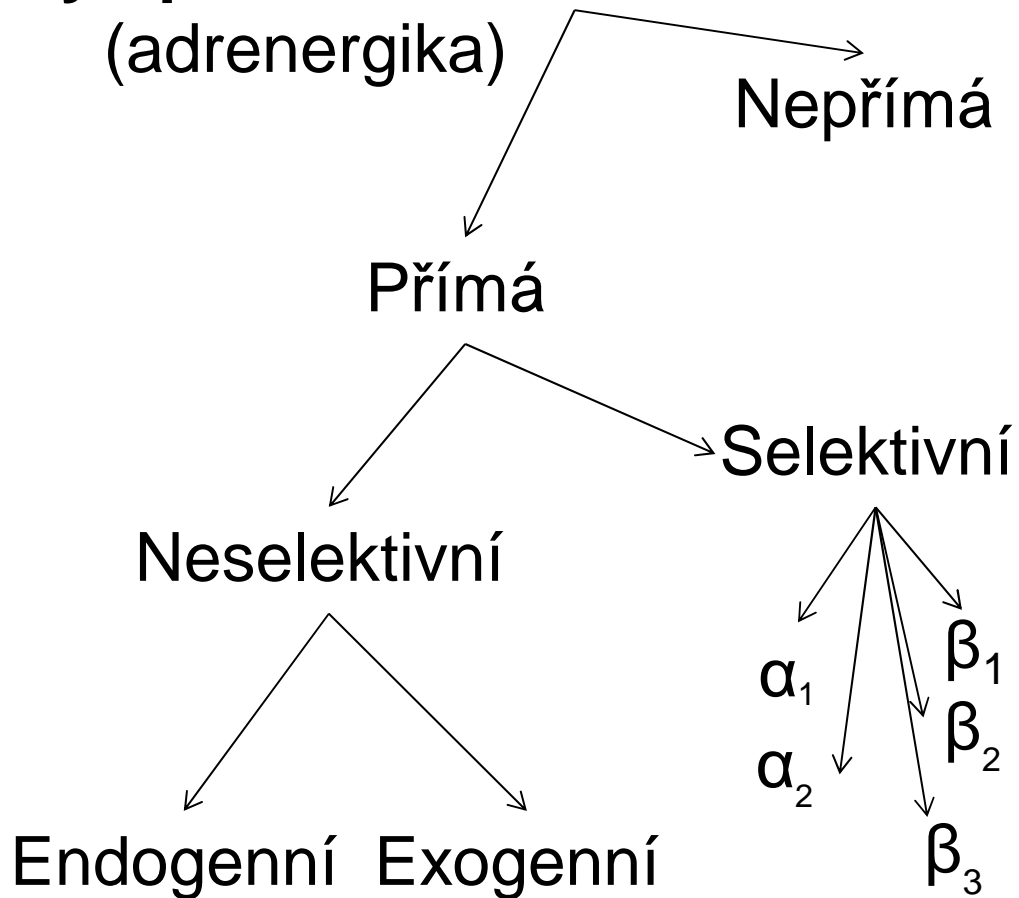
# Stimulace receptoru $\beta_3$ :

- lipolýza
- relaxace stěny močového měchýře

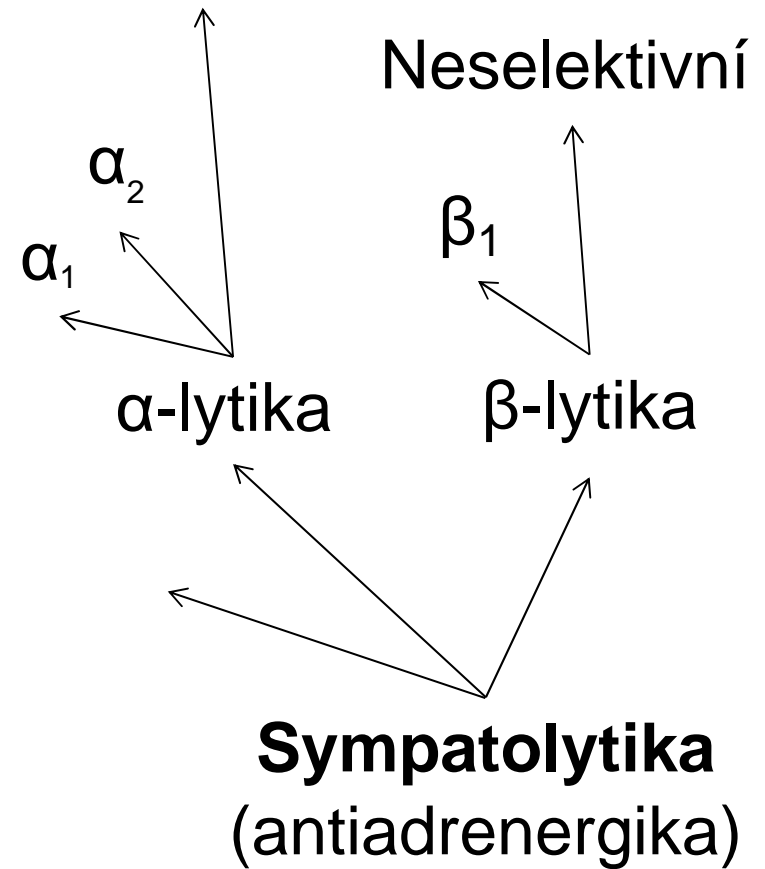
# SYMPATOTROPNÍ FARMAKA

## Sympatomimetika


(adrenergika)



Neselektivní



# SYMPATOMIMETIKA – INDIKACE

- $\alpha_1$  – systémová vazokonstrikce, místní vazokonstrikce (ve stomatologii použ. s lokálními anestetiky), dekongesce sliznic (nos, spojivka), mydriáza a  $\downarrow$  NOT, stresová inkontinence
- $\alpha_2$  – snížení krevního tlaku (zpětnou vazbou v CNS), centrálně navozená myorelaxace, sedace, inhibice sympatiku při syndromu z vysazení (léčba závislostí)
- $\beta_1$  – stimulace převodního systému  a myokardu, ledviny -  $\uparrow$  sekrece reninu
- $\beta_2$  – bronchodilatace, tokolýza, antialergický účinek
- $\beta_3$  – lipolýza, relaxace stěny m.m.
- **Nepřímá sympatomimetika** – psychostimulace, bronchodilatace

# Neselektivní přímá sympatomimetika endogenní látky

## Hlavní indikace:

- šokové stavy
- resuscitace při srdeční zástavě
- status astmaticus
- přísada k LA
- srdeční selhání

# Neselektivní přímá sympatomimetika endogenní látky

**adrenalin = epinefrin** (ovlivňuje  $\beta > \alpha$  receptory)

- stresový hormon dřeně nadledvin
- kardiostimulans
- antialergikum (blok vyplavování HIS, bronchodilatace) – EPI-PEN s.c.
- resusc. při zástavě oběhu
- přísada k LA
- antiastmatikum u *status asthmaticus*

# Neselektivní přímá sympatomimetika endogenní látky

adrenalin = epinefrin

## Použití, indikace:

- **resuscitace** při zástavě oběhu, tonizace myokardu (1mg opak. ve 3 – 5min intervalech – i.v. nebo intraoseálně (= nitrodřeňově – velmi rychlý nástup účinku, intrakardiální aplikace (velmi vzácně))
- **anafylaktický šok** (1mg v 10ml fyz. roztoku, možno podávat titrovaně)
  - účinky bronchodilatační
  - dekongesce sliznic
  - pozitivně inotropní
  - vazokonstrikční ve vyšších dávkách
  - blokáda degranulace žírných buněk
- **přísada k lokálním anestetikům** → vazokonstrikcí prodlužuje anestezii, snižuje toxicitu LA
- **antiastmatikum**: dnes obvykle nahražen selektivními  $\beta_2$ -mimetiky (používán u *status asthmaticus*)

# Neselektivní přímá sympatomimetika

endogenní látky

noradrenalin = norepinefrin

- přirozená látka (NT v CNS, NT sympatiku)
- stimuluje  $\alpha$  i  $\beta$  receptory
- neúčinný při perorálním podání
- Účinky
  - hlavně na kardiovaskulární systém
  - zvýšení systolického ( $\beta$  účinek) i diastolického TK ( $\alpha$  účinek)
  - reflexně stimulací n. vagus  $\rightarrow$  bradykardie
- Použití, indikace:
  - terapie hypotenzních stavů
  - léčba šoku (periferní analeptikum), může být nahrazen dopaminem nebo jinými látkami, dnes však lék 1. volby u pacientů se selhávajícím KO
  - (vazokonstrikční přísada k LA)



# Neselektivní přímá sympatomimetika endogenní látky

- **dopamin**  
přirozená látka (NT v CNS, na periférii, prekurzor při syntéze NA)
- stimuluje **dopaminové D receptory** (arterioly ledvin a střev),  $\beta$  receptory, ve vyšších dávkách i  $\alpha$  receptory
- účinný pouze při parenterálním podání
- **Použití, indikace:**
  - **Léčba šoku**
    - stimulace  **$\beta_1$  receptorů** = pozitivně inotropní a chronotropní účinek
    - vyšší dávky  $\rightarrow$  stimulace  **$\alpha$  receptorů** = konstrikce cév (vzestup TK)
    - stimulace **D receptorů** = vazodilatace v oblasti ledvin a splachniku  $\rightarrow$  zvýšený průtok krve v těchto oblastech (rozdíl od noradrenalinu!)  $\rightarrow$  dnes renoprotektivní vlastnosti dopaminu zpochybňovány, resp. jsou vyjádřeny teprve u vysokých dávek dopaminu )
  - **Srdeční selhání**

# Neselektivní přímá sympatomimetika exogenní látky

- **efedrin a pseudoefedrin**
  - přímý i nepřímý MÚ
  - bronchodilatace, dekongesce, psychostimulace, zvýšení srdeční frekvence; možnost závislosti – léky s pseudoefedrinem - výdej s omezením
  - výroba pervitinu – 20 tbl asi 1 g = 5 dávek
  - nemoci z nachlazení – neřeší příčinu, neléčí, pro mnoho pacientů nevhodné!
  - efedrin dnes nahražen pseudoefedrinem
  - možné využití efedrinu u těžkých hypotenzních stavů

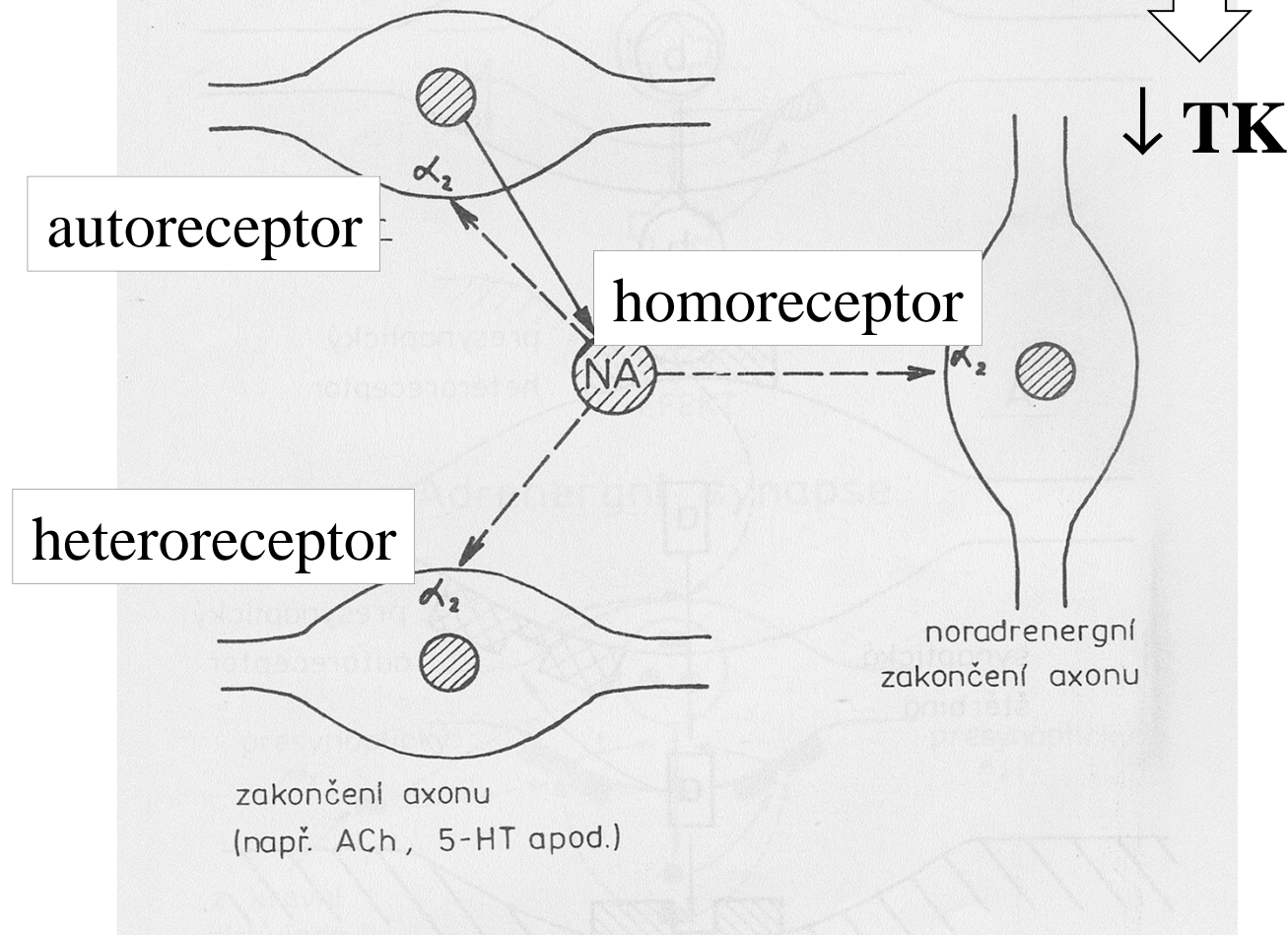
# Selektivní $\alpha_1$ - sympatomimetika

- vazokonstringencia, mydriatika, **dekongestiva**
- **fenylefrin**
  - silný účinek, chybí centrální účinek
  - dekongescens nosní a spojivkové sliznice, mydriatikum
- **nafazolin, xylomethazolin, oxymetazolin**
  - nosní a oční kapky, nosní spreje → dekongestiva
  - dlouhodobé podávání → down-regulace receptorů
    - **medikamentózní rýma** („sanorinismus“)
    - nekrózy, narušení funkce řasinek
  - max. 1 týden, u dětí 4 - 5 dní

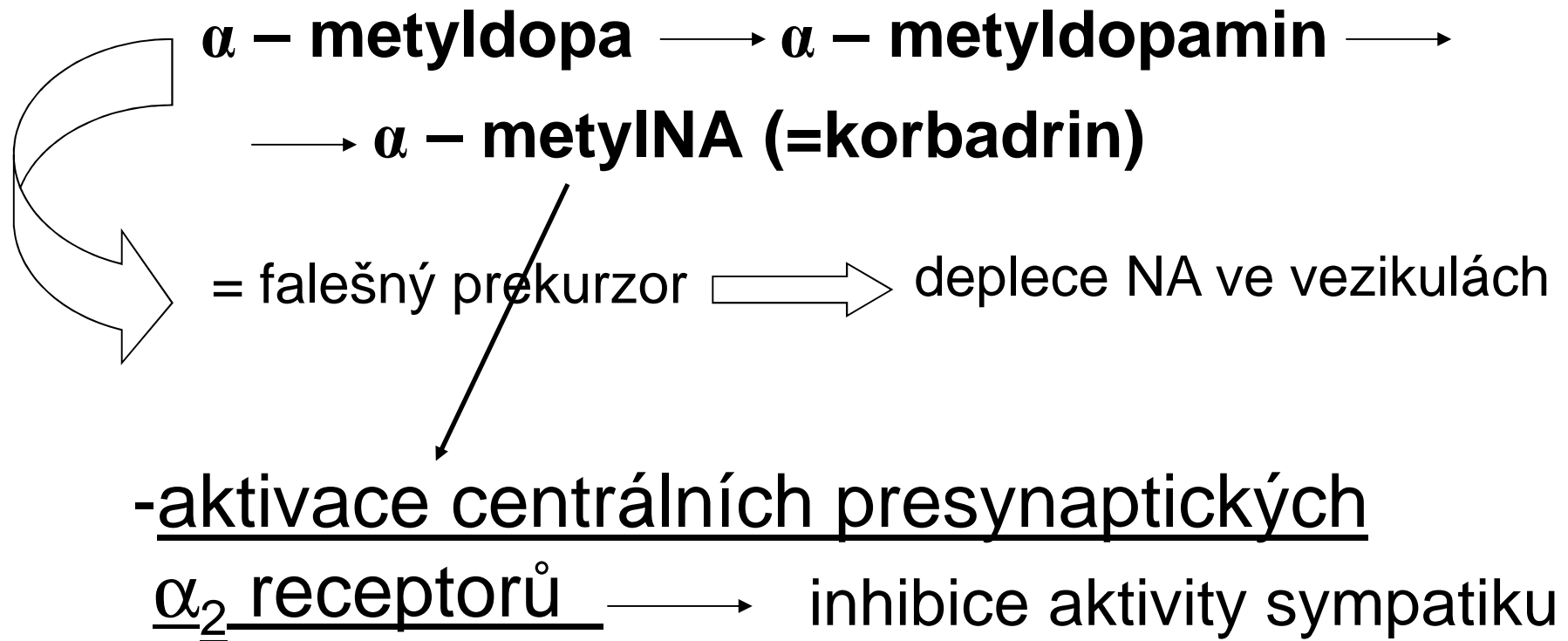
# Selektivní $\alpha_2$ - sympatomimetika

- **MÚ:**  $\alpha_2$ -receptory lokalizovány presynapticky = autoreceptory - zpětnou vazbou snižují aktivaci sympatiku → dochází k inhibici vyplavení noradrenalinu
- **NÚ:** sedace, spavost, únava, sucho v ústech, ortostatická hypotenze, při vysazení hypertenzní krize (down-regulace receptorů)
- **methyldopa** – antihypertenzivum pro těhotné

**$\alpha_2$  receptor** – presynapticky – autoreceptory – jejich aktivace vede k inhibici vyplavení noradrenalinu (hlavně v CNS)



# Selektivní $\alpha_2$ - sympatomimetika



# Přímá neselektivní $\beta$ -sympatomimetika

- **dobutamin** –  $\beta_1 > \beta_2$ ,  $\uparrow$  inotropie, vazodilatace
  - srdeční selhání, stimulace převodního systému srdce
  - kardiogenní šok (dnes preferována kombinace NA s dobutaminem)
  - těžké formy srdečního selhání

## Přímá selektivní $\beta_2$ -sympatomimetika

### 1) TOKOLYTIKA

**MÚ:** selektivní agonisté  $\beta_2$ -receptorů **dělohy**

- navozují relaxaci hladké svaloviny

**IND:** hrozící předčasný porod po 20. TT

**NÚ:** tachykardie, arytmie, ischemie myokardu

- Vždy monitoring KVS matky i plodu (ovlivnění  $\beta_1$ -receptorů)!

- **hexoprenalin**

# Přímá selektivní $\beta_2$ -sympatomimetika

## 2) BRONCHODILATANCIA

**MÚ:** selektivní agonisté  $\beta_2$ -receptorů **bronchů**

- selektivita není absolutní – možnost KVS **NÚ**
- relaxace hladké svaloviny bronchů

**Úlevové léky** při astmatickém záchvatu (inh., p.o.), využití při CHOPN

- Dlouhodobé podávání → down-regulace receptorů → ↓ účinku obvyklých dávek!



# Přímá selektivní $\beta_2$ -sympatomimetika

**Účinek krátkodobý = SABA (4 – 6 hod)**

- fenoterol, salbutamol

•

**Účinek dlouhodobý = LABA/U-LABA (8 – 12(15) hod)**

- klenbuterol, prokaterol
- vilanterol (U-LABA), olodaterol (U-LABA)

**Aplikační cesty:** p.o., inhalačně (SABA), injekčně (i.v. infúze)

**NÚ:**

třes

palpitace, nervozita

hypokalémie (zhoršuje ji teofylin a kortikosteroidy)

SABA = short acting  $\beta$  agonists

LABA/U-LABA = long (ultralong) acting  $\beta$  agonists

# Přímá selektivní $\beta_3$ -sympatomimetika

- **mirabegron**
- agonismus  $\beta_3$  receptorů v *m. detrusor*, relaxuje stěnu močového měchýře, zvyšuje objem moči během jímací fáze mikčního cyklu

## **NÚ:**

- infekce močových cest

# NEPŘÍMÁ SYMPATOMIMETIKA

## MECHANISMY ÚČINKU

### SYMPATOMIMETIKA - NEPŘÍMÁ

zvyšují koncentraci katecholaminů na synaptické štěrbině:

⇒ vyplavením ze zásobních vezikul

⇒ inhibicí re-uptake mediátoru presynapticky

⇒ inhibicí metabolismu katecholaminů (inhib. MAO)

⇒ *zvýšením syntézy transmitterů*

# Nepřímá sympatomimetika

## Přehled látek, použití

- amfetaminová psychostimulancia, látky příbuzné a jiná psychostimulancia
- inhibitory MAO (IMAO)
- látky inhibující re-uptake (kokain)
- efedrin, pseudoefedrin (vykazují nepřímý i přímý MÚ – viz v přehledu přímých SM!)
- tyramin (metabolit tyrosinu, vedlejší produkt při syntéze katecholaminů)
- methylxanthiny
  
- Použití:
  - antidepressiva
  - .. - k léčbě ADHD (metylfenidát, atomoxetin)
  - k léčbě narkolepsie (modafinil)
  - anorektika (antiobezika) (fentermin)
  - dekongesce sliznic (efedrin, pseudoefedrin)
  - léčba astmatu a CHOPN (methylxanthiny)

**Poznámka: terminologie – sympatický nervový systém = periferní nervový systém; centrálně působící farmaka (např. antidepressiva) vykazující nepřímý sympatomimetický účinek budou podrobněji probrána ve speciálních kapitolách farmakologie.**

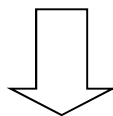
# Nepřímá sympatomimetika

- amfetaminová psychostimulancia, látky příbuzné a jiná psychostimulancia

## Mechanismy účinku:

### - zvyšují koncentraci katecholaminů a jiných NT na synaptické štěrbině:

- stimulací uvolňování neurotransmiterů (NA, DA, 5-HT) z presynaptických nervových zakončení
- inhibicí vazebného místa transportéru pro re-uptake mediátoru presynapticky
- inhibicí metabolismu katecholaminů (inhibice MAO)



zvýšená aktivita neurotransmiterů v CNS

# Nepřímá sympatomimetika

amfetaminová psychostimulancia, látky  
příbuzné a jiná psychostimulancia

stimulace sympatického nervového systému

- ↑ TF
- ↑ TK
- ↑ tělesná teplota
- mydriáza
- účinky na CNS → psychostimulace → zneužívání  
(amfetamin, metamfetamin = pervitin)

# Nepřímá sympatomimetika

## amfetaminová psychostimulancia, látky příbuzné a jiná psychostimulancia

### Amfetaminy (amfetamin, metamfetamin aj.)

- **Akutní účinky:**

zlepšení nálady, pocit sebedůvěry, zvýšená psychomotorická aktivita (doping), dynamogenní efekt (zvýšení rozhodnosti k činům), anorektický efekt

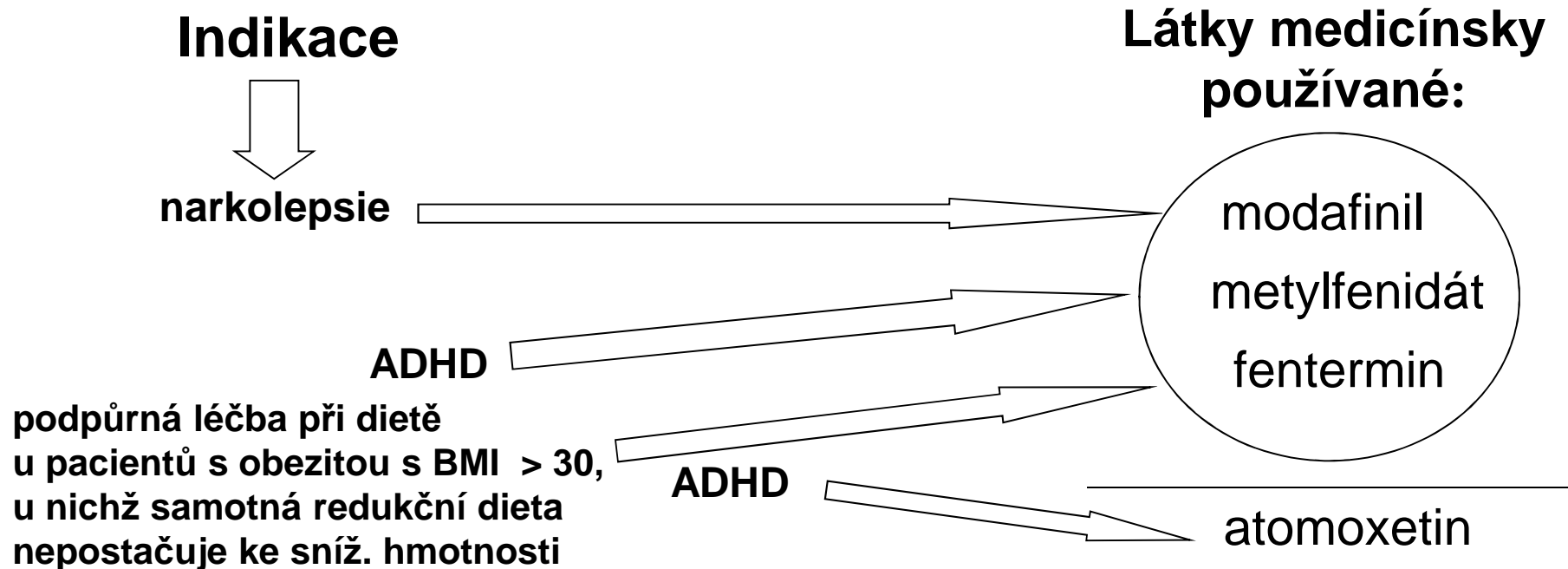
- **Chronické zneužívání:**

exogenní psychóza – halucinace, delirium, bludy, agresivita, těžké depresivní poruchy se suicidálním jednáním, paranoidní stavy s úzkostnou symptomatologií a agitovaností, insomnie, riziko vzniku „serotoninového syndromu“

**↑ ↑ psychická závislost a tolerance**

# Nepřímá sympatomimetika

amfetaminová psychostimulancia, látky  
příbuzné a jiná psychostimulancia



↓

nepatří mezi klasická stimulantia → centrální SM  
→ selektivně inhibuje zpětné vychyt. NA → ↑ konc.  
NA a nepřímo též DA v prefrontálním kortexu



# Nepřímá sympatomimetika

amfetaminová psychostimulancia, látky  
příbuzné a jiná psychostimulancia

## NÚ - shrnutí

- tachykardie
- zvýšení TK
- pocení
- insomnie
- psychotické stavy
- depresivní poruchy
- anxiozita, panické ataky
- „serotoninový syndrom“
- závislost

# Nepřímá sympatomimetika

## methyloxanthiny

### Mechanismy účinku:

#### - neselektivní inhibice fosfodiesterázy:

- inhibice PDE  $\Rightarrow$   $\uparrow$ cAMP  
 $\Rightarrow$  relaxace hl. svalů, bronchodilatace

#### - antagonismus na adenosinových receptorech:

(adenosin  $\Rightarrow$  kontrakce,  $\uparrow$ His, LT, Pg)

### Další účinky:

CNS stimulace; +chrono, +inotropní účinek na ♥

$\downarrow$ viskozity krve a zlepšení průtoku cévami

stimulace diurézy

stimulace sekrece HCl

NÚ: jako nesel. SM (tachykardie, palpitace, nespavost)

# Nepřímá sympatomimetika

## methyloxanthiny

### **theofylin**

- výhodná kombinace s  $\beta_2$  SM
- dnes na ústupu, předmětem TDM
- variabilní farmakokinetika, nízký TI

### **aminofylin**

- komplex ethylendiaminu s theofylinem (lepší rozpustnost)
- CHOPN, emfyzém

### **roflumilast**

- dlouhodobě působící selektivní inhibitor fosfodiesterázy 4
- potlačuje zánětlivou reakci v bronších u CHOPN

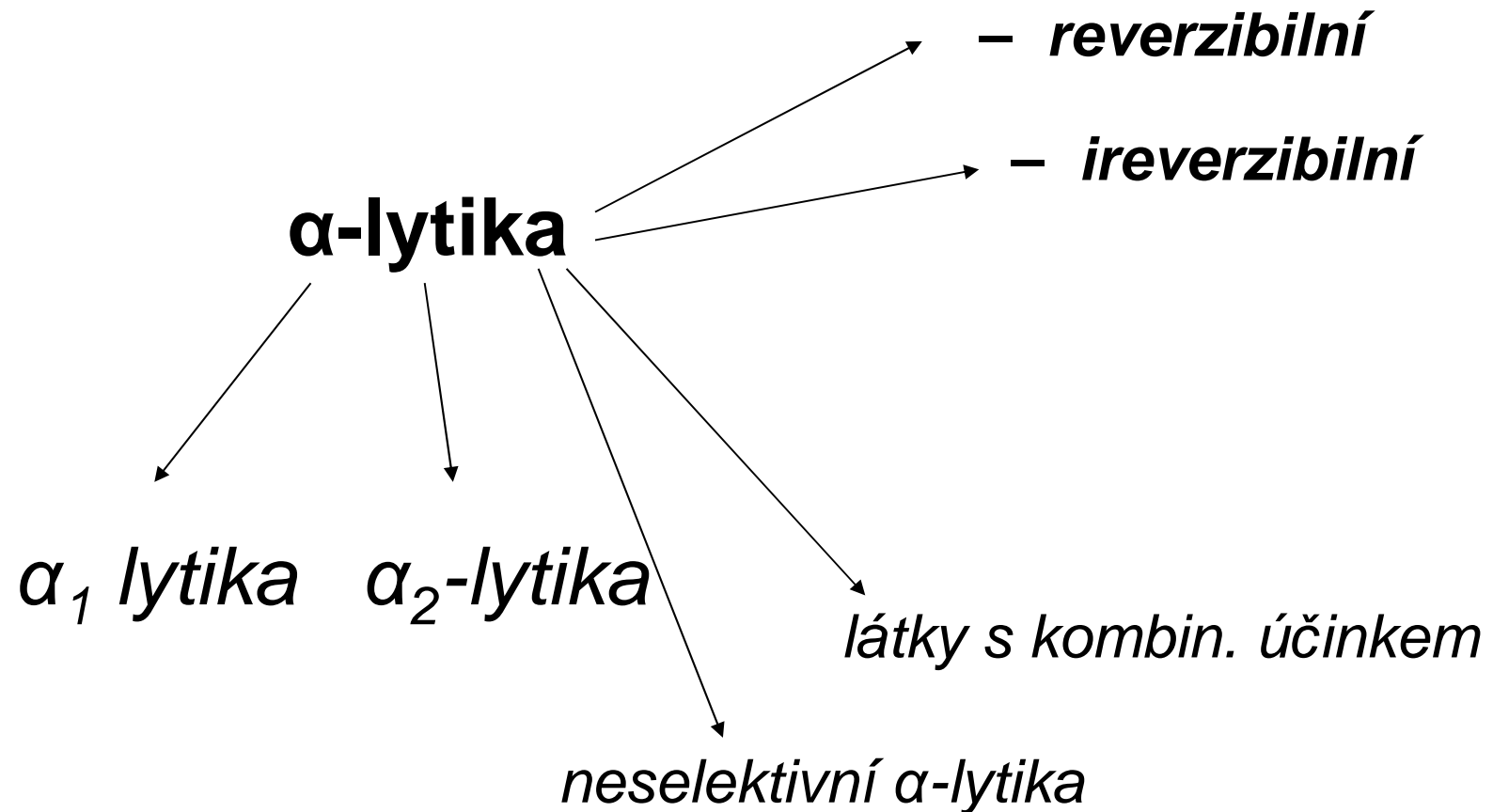
# Sympatolytika

přímá i nepřímá

## Indikace, použití:

- hypertenze (mírná a střední)
- arytmie (tachyarytmie –  $\beta$ -blokátory)
- antimigrenotika
- poruchy perif. prokrvení
- benigní hyperplazie prostaty
- močová obstrukce – postoperační atonie
- feochromocytom

# Přímá $\alpha$ -sympatolytika



# Přímá $\alpha$ -sympatolytika

## NESELEKTIVNÍ $\alpha$ -SYMPATOLYTIKA

### a) námellové alkaloidy a jejich deriváty

- v námelu (*Secale cornutum*), produktu Paličkovice nachové (*Claviceps purpurea*), plísně parazitující na žitě
- dříve intoxikace napadeným obilím – gangrény, poruchy CNS
- deriváty kyseliny lysergové
- úč.:
  - CNS (halucinace, sníž. sekr. prolaktinu)
  - hl. svalovina cév (úč. mimetické i lytické)
  - děložní svalovina → kontrakce

# Přímá $\alpha$ -sympatolytika

## NESELEKTIVNÍ $\alpha$ -SYMPATOLYTIKA

### a) námelové alkaloidy a jejich deriváty

**MÚ:** komplexní = adrenergní, serotonergní, dopaminergní

- původní alkaloidy – účinek spíše **vazokonstrikční** (angiospasmy)
- dihydroderiváty – účinek především **vazodilatační**
- další deriváty – **dopaminergní** látky (bromokriptin, pergolid; LSD)
- účinek **uterotonický** – mohutný stah děložní svaloviny

**methylergometrin** – uterotonikum (poporodní atonie myometria a krvácení)

**dihydroergokristin, dihydroergotoxin** – vazodilatační účinky, při poruchách prokrvení – v ČR již nepoužívány

**bromokriptin** – zástava laktace, léčba hyperprolaktinémie

# Přímá $\alpha$ -sympatolytika

## NESELEKTIVNÍ $\alpha$ -SYMPATOLYTIKA

### b) syntetické látky

#### INDIKACE A POUŽITÍ:

- feochromocytom
- mírná a střední hypertenze
- periferní vazospastická onemocnění (Raynaudův fenomén)
- močová obstrukce
- dnes prakticky nepoužívány



# Přímá $\alpha$ -sympatolytika selektivní ( $\alpha_1$ nebo $\alpha_2$ )

## 1.) $\alpha_1$ -SYMPATOLYTIKA

- relaxace hladkých svalů (cévy, sfinktery, uretra, prostata)
- antihypertenziva (+ BHP) – **terazosin**, **doxazosin**

### **tamsulosin, alfuzosin**

- selektivní pro receptory uretry a prostaty
- terapie benigní hyperplazie prostaty

### **urapidil**

- komplexní účinek – adrenergní ( $\alpha_1$ -antagonista), serotonergní a histaminergní
- vazodilatans, antihypertenzivum
- účinný u poruch prokrvení končetin

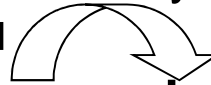
**2.)  $\alpha_2$ -SYMPATOLYTIKA** – **yohimbin** (vazodilatace pánevní oblasti), afrodiziakum (v ČR nemá statut léku)

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

- **MÚ:**  $\beta$ -blokátory = antagonisté  $\beta$ -receptorů
- $\downarrow$  chrono- + inotropie,  $\downarrow$  vodivosti,  $\downarrow$  spotřeby kyslíku myokardem
- $\downarrow$  aktivace RAAS systému ( $\downarrow$  hladinu reninu)
- inhibice vazodilatace blokádou  $\beta_2$ -receptorů v cévách  $\rightarrow \uparrow$ PVR
- **NÚ:** mohou negativně ovlivnit MTB parametry ( $\beta_3$ -receptory), navodit bronchokonstrikci ( $\beta_2$ -receptory)
- **INDIKACE:**
  - hypertenze, arytmie, angina pectoris a ICHS, st.p.AIM
  - thyreotoxikóza
  - psychiatrie – anxieta, abstinenční příznaky (třes, palpitace)
  - glaukom – topické podání -  $\downarrow$  produkci komorové vody
- **REBOUND FENOMÉN** – vysazovat postupně!
- **MASKUJÍ PROJEVY HYPOGLYKÉMIE** – pozor u diabetiků!

# VNITŘNÍ SYMPATOMIMETICKÁ AKTIVITA

- $\beta$ -blokátor s VSA (= ISA...intrinsic sympathomimetic activity) má zároveň mírnou  $\beta$ -mimetickou aktivitu



= **kompetitivní dualismus**

- v klidu: málo katecholaminů (receptorová rezerva) → uplatní se  $\beta$ -mimetická aktivita
  - při zátěži: kompetice s katecholaminy –  $\beta$ -blokátor obsazuje receptory a působí jako antagonist
  - ISA: vhodná pro mladší, aktivní pacienty – zlepšuje toleranci zátěže, **nižší tendence ke klidové bradykardii**
  - příznivý efekt na MTB parametry
- 
- **nevhodná po IM, CMP**
  - **KI**  $\beta$ -blokátorů: AV-blokády, bradykardie, těhotenství
  - opatrnost u diabetiků, astmatiků, pacientů s hyperlipidémií
  - **kardioprotektivní účinek** = při ICHS, AP a post IM zlepšují prognózu až o 30 % (snižují riziko náhlé smrti post IM)

# ROZDĚLENÍ BETA-BLOKÁTORŮ

1.) NESELEKTIVNÍ BEZ ISA  
**sotalol,**

**levobunolol + timolol** (glaukom)

2.) NESELEKTIVNÍ S ISA  
**karteolol** (glaukom)

Nemají MTB NÚ

3.) KARDIOSELEKTIVNÍ S ISA  
**acebutolol**

slabší účinek na  $\beta_2$ -rec. (selektivita vůči  $\beta_1$ -rec.)

4.) KARDIOSELEKTIVNÍ BEZ ISA  
**metoprolol, atenolol**

**betaxolol** (glaukom)

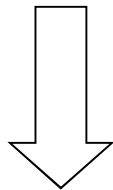
**esmolol** (antiarytmikum)

5.) VAZODILATAČNÍ  
S KOMBINOVANÝMI ÚČINKY  $\alpha + \beta$   
**labetalol, karvedilol**

# Nepřímá sympatolytika

## **MECHANISMY ÚČINKU**

**snižují koncentraci katecholaminů na synaptické štěrbině:**



- inhibicí syntézy NT
- inhibicí skladování NT
- inhibicí uvolňování NT
- falešné prekurzory

# Nepřímá sympatolytika

- blokátory nervových zakončení → blokují příjem katecholaminů do nervových zakončení a působí stabilizací membrán (zástupci: guanethidin, bretylium, debrisochin – dnes již nepoužívány)
- falešné prekurzory ( $\alpha$ -metyldopa – viz výše – řazena mezi SM, ale výsledný efekt je sympatolytický!)
- látky vyvolávající depleci katecholaminů (alkaloid *Rauwolfia serpentina* - reserpin - obsolentní)
- látky inhibující syntézu NT (metyltyrosin = metyrosin – medicínsky nevyužíván)
- **medicínské využití dnes minimální**