

## Farmakologie VNS – sympatikus. Uterotonika, tokolytika.

### Farmakologické ovlivnění receptorů sympatiku

#### Sympatomimetika

##### Účinky a indikace

- $\alpha_1$  – místní vazokonstrikce, dekongrese sliznic (nos, spojivka), mydriáza a ↓ NOT
- $\alpha_2$  – snížení krevního tlaku (zpětnou vazbou)
- $\beta_1$  – stimulace převodního systému srdečního a myokardu
- $\beta_2$  – bronchodilatancia, tokolytika
- **Nepřímá S-mimetika** – psychostimulancia

##### Nežádoucí účinky

- při průniku do CNS: neklid, nespavost, možnost závislosti
- KVS: palpitace, tachykardie, arytmie, ischemické nekrózy, hypertenze

#### 1.) *Neselektivní přímá sympatomimetika – endogenní*

- **noradrenalin** (všechny receptory, hlavně  $\beta_1$  a  $\alpha$ ) - vazokonstrikce
- **adrenalin** ( $\alpha$  i  $\beta$  podobně) – stresový hormon dřeně nadledvin, kardiostimulans, antialergikum (blok vyplavování HIS, bronchodilatace)
- **dopamin** - endogenní hlavně v CNS
  - Exogenně podaný:
    - Nízké dávky – dilatace cév mezenteria, srdce, ledvin
    - Střední dávky – stimulace myokardu přes  $\beta_1$ -rec.
    - Vysoké dávky – vazokonstrikce přes  $\alpha_1$ -rec.
- **efedrin a pseudoefedrin** – stimulace dech. centra, bronchodilatace, psychostimulace, zvýšení srdeční frekvence; možnost závislosti – výdej s omezením

#### 2.) *Nepřímá sympatomimetika*

- **MÚ:** blok re-uptake NA, inhibují degradační enzymy, vytěsňují NA ze zásobních vezikul = **zvýšují hladinu NA v CNS**
- IMAO (antidepressiva) – **moklobemid**
- **amfetaminy** (psychostimulanty, dobře pronikají HEB)
- **methylenfenidát** – selektivně zvyšuje NA v urč. oblastech mozkové kůry, které řídí soustředění (terapie ADHD)

#### 3.) *Přímá selektivní $\alpha_1$ -sympatomimetika*

- Vazokonstringencia, mydriatika, dekonescencia
- **fenylefrin, nafazolin, tetrazylin, xylomethazolin, oxymethazol, midodrin**

#### 4.) *Přímá selektivní $\alpha_2$ -sympatomimetika*

- **MÚ:** vazba na presynaptické receptory, zpětnou vazbou snižují aktivaci sympatiku
- **NÚ:** sedace, ortostatická hypotenze, při vysazení hypertenzní krize (down-regulace receptorů)
- **guanfacin, methyldopa** – antihypertenzivum pro těhotné
- **klonidin, brimodinin** – antiglaukomatika

#### 5.) *Přímá neselektivní $\beta$ -sympatomimetika*

- **izoprenalin** – kardiostimulans, působí jako adrenalin, ale déle
- **dobutamin** –  $\beta_1 > \beta_2$ , ↑ inotropie, vazodilatace (terapie šoku)

#### 6.) *Přímá selektivní $\beta_2$ -sympatomimetika*

TOKOLYTIKA - **MÚ:** Selektivní agonisté  $\beta_2$ -receptorů **dělohy**

- Navozují relaxaci hladké svaloviny těhotné dělohy
- I: předčasný porod
- **fenoterol, ritodrin**

## BRONCHODILATANCIA - MŮ: agonisté $\beta_2$ -receptorů **bronchů**

- Úlevové léky při astmatickém záchvatu
- Krátkodobě působící: **salbutamol, fenoterol, terbutalin, hexoprenalin**
- Dlouhodobě působící: **salmeterol, formoterol, bambuterol, klenbuterol...**

## Sympatolytika

### 1.) *Neselektivní $\alpha$ -sympatolytika*

#### a) **Námelové alkaloidy** – produkty *Claviceps purpurea*

- **MŮ**: komplexní; adrenergní, serotoninergní, dopaminergní receptory
  - Původní alkaloidy – účinek spíše **vazokonstrikční** (angiospasmy)
  - Dihydroderiváty – účinek především **vazodilatační**
  - Další deriváty – **dopaminergní** látky (bromokriptin, pergolid; LSD)
  - Účinek **uterotonický** – mohutný stah děložní svaloviny
- **ergotamin** – profylaxe migrény (5-HT receptory), IPLP čípky
- **ergometrin** – uterotonikum (poporodní atonie a krvácení)
- **dihydroergokristin, dihydroergotoxin** – vazodilatancia při poruchách prokrvení

#### b) **fentolamin** – antagonist $\alpha$ - a H-receptorů, terapie feochromocytomu

### 2.) *Selektivní $\alpha_1$ -sympatolytika*

- Relaxace hladkých svalů (cévy, sfinktery, uretra, prostata)
- Antihypertenziva – **prazosin, terazosin**
- Uroselektivní – **tamsulosin** (benigní hyperplazie prostaty)
- **urapidil** – komplexní účinek přes adrenergní, serotoninergní a histaminové receptory, vazodilatans, mírné antihypertenzivum

### 3.) *Selektivní $\alpha_2$ -sympatolytika* – yohimbin

### 4.) *$\beta$ -sympatolytika*

- **MŮ**:  $\beta$ -blokátory = antagonisté  $\beta$ -receptorů
- $\downarrow$  síly stahu myokardu,  $\downarrow$  vodivosti,  $\downarrow$  spotřeby kyslíku myokardem,  $\downarrow$  aktivaci RAAS systému ( $\downarrow$  hladinu reninu)
- **NŮ**: negativní ovlivnění metabolických parametrů, bronchokonstrikce, bradykardie, u diabetiků mohou maskovat projevy hypoglykémie
- **I**: hypertenze, arytmie, angina pectoris a ICHS, thyreotoxikóza, anxieta, abstinenční příznaky (třes, palpitace), glaukom
- **REBOUND FENOMÉN** – vysazovat postupně!
- **KI**: AV-blokády, bradykardie, těhotenství; opatrnost u DM, astmatu, hyperlipidemií

### *Vnitřní sympatomimetická aktivita*

- V klidu aktivace  $\beta$ -receptorů (agonistické působení), při zátěži a vyšších hladinách katecholaminů inhibice  $\beta$ -receptorů (antagonistické působení)
- Vhodná pro mladší, aktivní pacienty – zlepšuje toleranci zátěže, nižší tendence k bradykardii, nevhodná po IM, CMP

### *Rozdělení $\beta$ -blokátorů*

- NESELEKTIVNÍ BEZ ISA – **metipranolol, propranolol, timolol**
- NESELEKTIVNÍ S ISA – **pindolol, bopindolol, karteolol**
- KARDIOSELEKTIVNÍ S ISA – **acebutolol, celiprolol**
- KARDIOSELEKTIVNÍ BEZ ISA – **metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol**
- VAZODILATAČNÍ ( $\beta$  a  $\alpha$  receptory) – **labetalol, karvedilol**

## UTEROTONIKA A TOKOLYTIKA - látky ovlivňující hladké svaly děložní

• UTEROTONIKA – vyvolávají nebo zesilují kontrakce myometria těhotné dělohy v období porodu (↑ tonus dělohy, podporují relaxaci děložního hrdla)

- **oxytocin** - působí kontrakce myometria gravidní dělohy při porodu (↑ f a amplitudu), ejekce mléka při kojení, i.v. podání → vazodilatace a ↓ TK

**MÚ:** vazba na oxytocinové receptory → vzestup intracelulární koncentrace  $Ca^{2+}$ , tvorba PG)

**ind.:** indukce porodu, zesílení slabých kontrakcí, k involuci dělohy po porodu, profylaxe/léčba děložního krvácení z hypotonie dělohy, podpora ejekce mléka

- dobré vstřebání z podkoží, svalů, nosní sliznicí (NE p.o.)

**KI:** tetanická kontrakce dělohy (asfyxie plodu), retence vody s hyponatrémií, otoky, hypotenze matky, bradykardie plodu

- **karbetocin** - syntetický derivát oxytocinu, delší úč.

- **prostanoidy** a deriváty:

**dinoproston** – syntetický PG, působí kontrakce děložního těla, relaxace děložního hrdla, působí v celém období gravidity (x oxytocin)

**MÚ:** stimulace receptorů spřažených s G-proteinem (uterotonika ↓ cAMP)

**ind.:** po lokálním podání užití ke zrání děložního hrdla a indukci porodu, abortivum, zástava krvácení z děložní atonie

**NÚ:** nauzea, zvracení, průjem, třesavka, ↓ TK, bronchokonstrikce (při i.v.)

**alprostadil** – abortivum, indukuje porod, **karboprost** – derivát PG, stimuluje motilitu GIT

– **námelové alkaloidy: metylergometrin** – působící kontrakce dělohy, zvýšení motility GIT

**MÚ:** stimulace  $\alpha_1$  rec. a blokáda 5-HT<sub>1D</sub> rec. myometria, úč. za 5-10 min (trvá 2-6 hod)

**ind.:** použití jako uterotonikum (ergotamin se nepoužívá, mnoho NÚ), profylaxe nebo léčba děložního krvácení po porodu (i.v., III. doba porodní) při hypotonii dělohy

**NÚ:** bolesti břicha, nauzea, tinnitus, ↑TK, spasmus koronárních cév (stenokardie)

**KI:** v první a druhé době porodní

• TOKOLYTIKA – snižují motilitu a tonus těhotné dělohy

**ritodrin, terbutalin, fenoterol**

**MÚ:** stimulace  $\beta_2$ -adrenergických rec ( $\beta_2$ -sympatomimetika)

**ind.:** zklidnění předčasných kontrakcí při hrozím předčasném porodu po 20. týdnu těhotenství, asthma bronchiale, prevence hypoxie plodu nadměrnými kontrakcemi, hrozící RDS syndrom

**NÚ:** tachykardie, arytmie, hyperglykémie, hypokalémie, edém plic, retinopatie novorozenců, periferní vazodilatace, třes,

**KI:** eklampsie, DM, hyperthyreóza, poruchy srdečního rytmu, CAVE! průnik placentou (70-90% first pass effect), vyluč. ledvinami, tachyfylaxe

**blokátory  $Ca^{2+}$  kanálů (nifedipin, nitrendipin)** – prodloužení gestace s nízkou incidencí NÚ

**atosiban** – polypeptid, kompetitivní antagonist oxytocinu, úč. do 10 min, trvání 12h

**ind.:** oddálení předčasného porodu

**NÚ:** nauzea, zvracení, děložní hypotonie (↑ ztráta krve), méně než předchozí!

**magnesium sulfát** (sporný tokolytický účinek)