

# ÚVOD DO FARMAKOLOGIE VEGETATIVNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (VNS)

Nervový a endokrinní systém - zabezpečují **kontrolu** a **integraci** tělesných funkcí.

**Společné vlastnosti:** vysoká úroveň **mozkové** integrace, schopnost **ovlivňovat** procesy v **distálních** částech organismu a rozsáhlé zapojení systému **negativních** zpětných vazeb.

**Hlavní rozdíl** mezi nervovým a endokrinním systémem spočívá ve **způsobu** přenosu informace.

## Endokrinní systém:

přenos je převážně **chemický**, prostřednictvím krví přenášených hormonů.

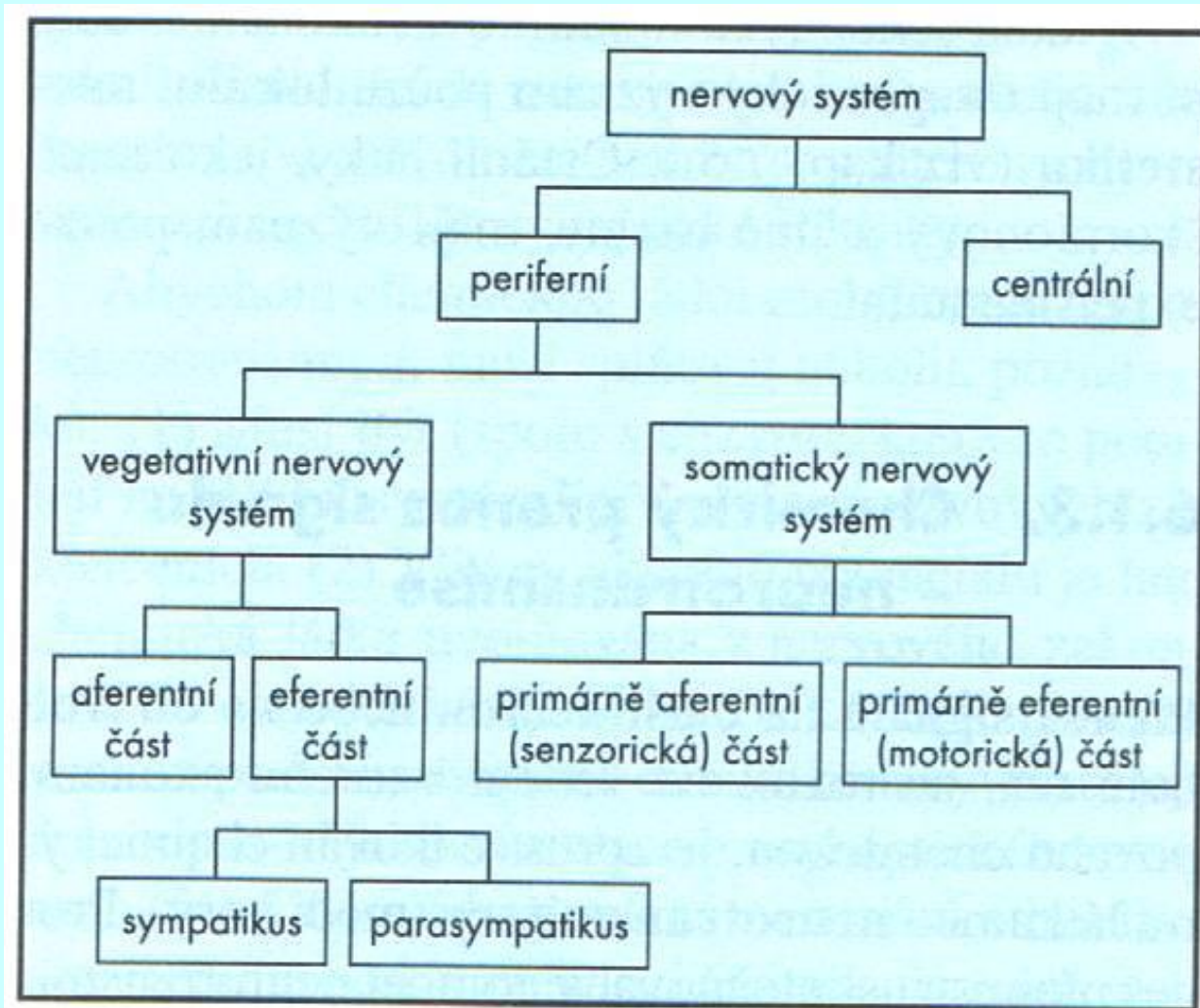
## Nervový systém:

primárně využívá rychlého **elektrického** přenosu signálu nervovými vlákny.

**Mezi nervovými buňkami navzájem**, nebo mezi neurony a jejich příslušnými **efektorovými** buňkami:

signál je častěji přenášen chemicky než elektricky (transmitter nebo neurotransmitter).

# Schéma nervového systému



**VNS** je součástí tzv. **neurohumorální** regulace, kterou zabezpečuje nervový a endokrinní systém

- je značně **nezávislý**,
- funkce **není** ovlivnitelná vůlí,
- prostřednictvím vegetativních nervů se podílí na **regulaci vnitřních** orgánů a systémů organismu (**viscerální** funkce lidského těla) - krevní tlak, srdeční a dýchací frekvenci, motilitu střev, ovládá průměr zornice, vyprazdňování močového měchýře, regulaci tělesné teploty, apod.

**Somatický nervový systém** – inervuje pouze kosterní svaly a jeho funkce je vůlí regulovaná

**Anatomie VNS** - udržuje optimální vnitřní podmínky organismu  
(homeostázu).

**VNS** lze podle anatomických kritérií rozdělit na dva celky:

1. **sympatický** (thorakolumbální - hrudně bederní)
2. **parasympatický** (kraniosakrální)

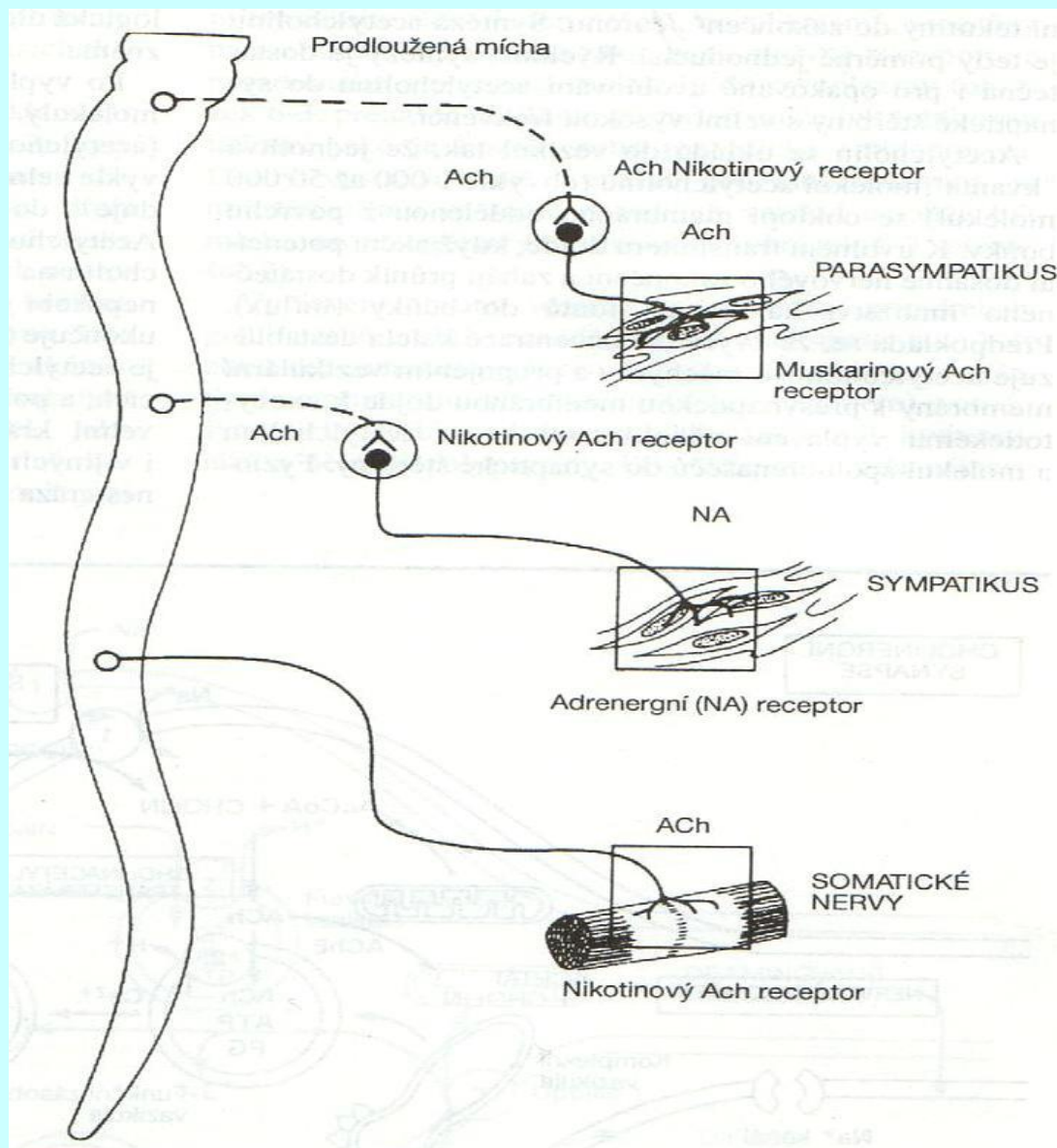
**Oba systémy** mají svá ústředí v jádrech CNS.

Jejich **preganglionální** eferentní vlákna vycházejí z **mozkového** kmene nebo **spinální** míchy a končí v **motorických** gangliích.

Pregangliová vlákna **sympatiku** opouštějí CNS v **hrudní** a **bederní** oblasti cestou míšních nervů (thorakolumbální systém).

**Parasympatická** pregangliová vlákna opouštějí CNS cestou **hlavových** nervů a třetími a čtvrtými **sakrálními** míšními kořeny (kraniosakrální systém).

# Anatomické a farmakologické vlastnosti autonomních a motorických nervů



## Presynaptická regulace (autoreceptory)

Presynaptické  $\alpha_2$ -adrenergní receptory - po aktivaci NA (a podobnými molekulami) se sníží další vyplavování NA z nervových zakončení.

Presynaptické  $\beta$ -receptory - usnadňují vyplavování NA.

Heteroreceptory - na zakončení adrenergních nervů jsou rovněž přítomny regulační receptory pro acetylcholin ( $M_1$  receptory), prostaglandiny a polypeptidy



# Účinky mediátorů na postsynaptické struktury

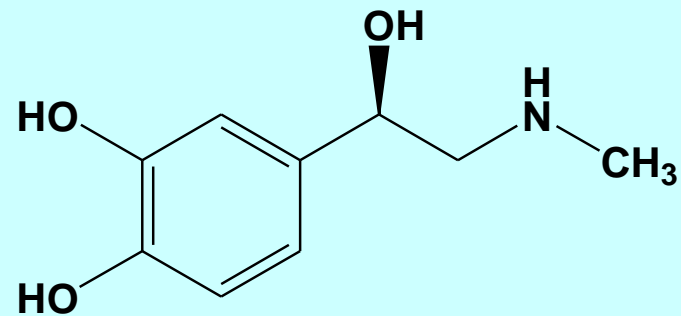
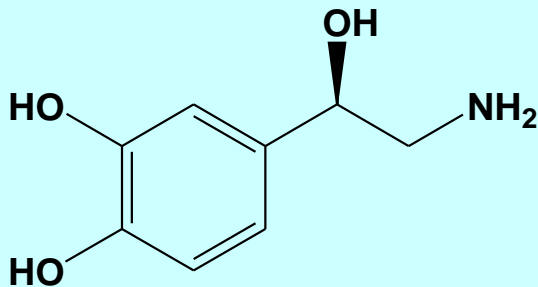
## Změny polarity membrány:

- **zvýšení** prostupnosti membrány pro kationty ( $\text{Na}^+$ , resp.  $\text{Ca}^{2+}$ ) - depolarizace membrány - vznik **excitačního** postsynaptického potenciálu a propagace podnětu,
- selektivní **zvýšení** propustnosti pro  $\text{Cl}^-$  - **hyperpolarizace** membrány - inhibiční postsynaptický potenciál a inhibice vedení podnětu,
- **výstup**  $\text{K}^+$  - **hyperpolarizace** a stabilizace membrány

Ovlivnění postsynaptické struktury v cílové tkáni - syntéza nitrobuněčných posílů (např. cAMP) - změna aktivity **buněčných** enzymů.

## ADRENERGIKA (sympatomimetika)

Látky, které vykazují účinky odpovídající **stimulaci postgangliových** sympatických nervů mediátory **norepinefrinem** nebo **epinefrinem**.



## Vývoj adrenergik

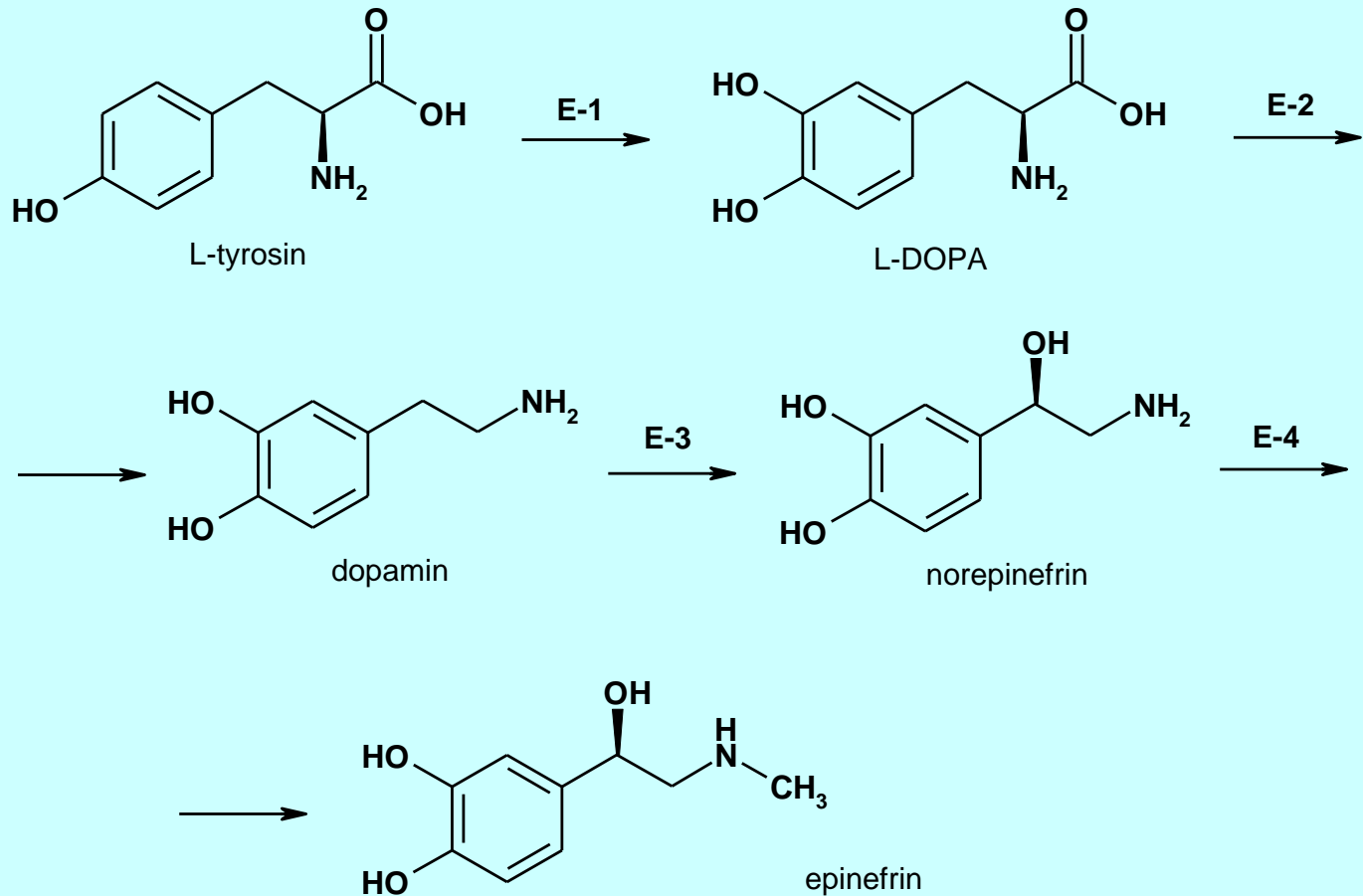
**Epinefrin**(adrenalin) - J. J. Abel (1899) a J. Takamine (1901) izolovali z **extraktu** nadledvinek.

G. Oliver a E. A. Schaefer (1895) - extrakt **zvyšuje** krevní tlak.

Vlastním **mediátorem** je prekurzor jeho biosyntézy **norepinefrin** (noradrenalin).

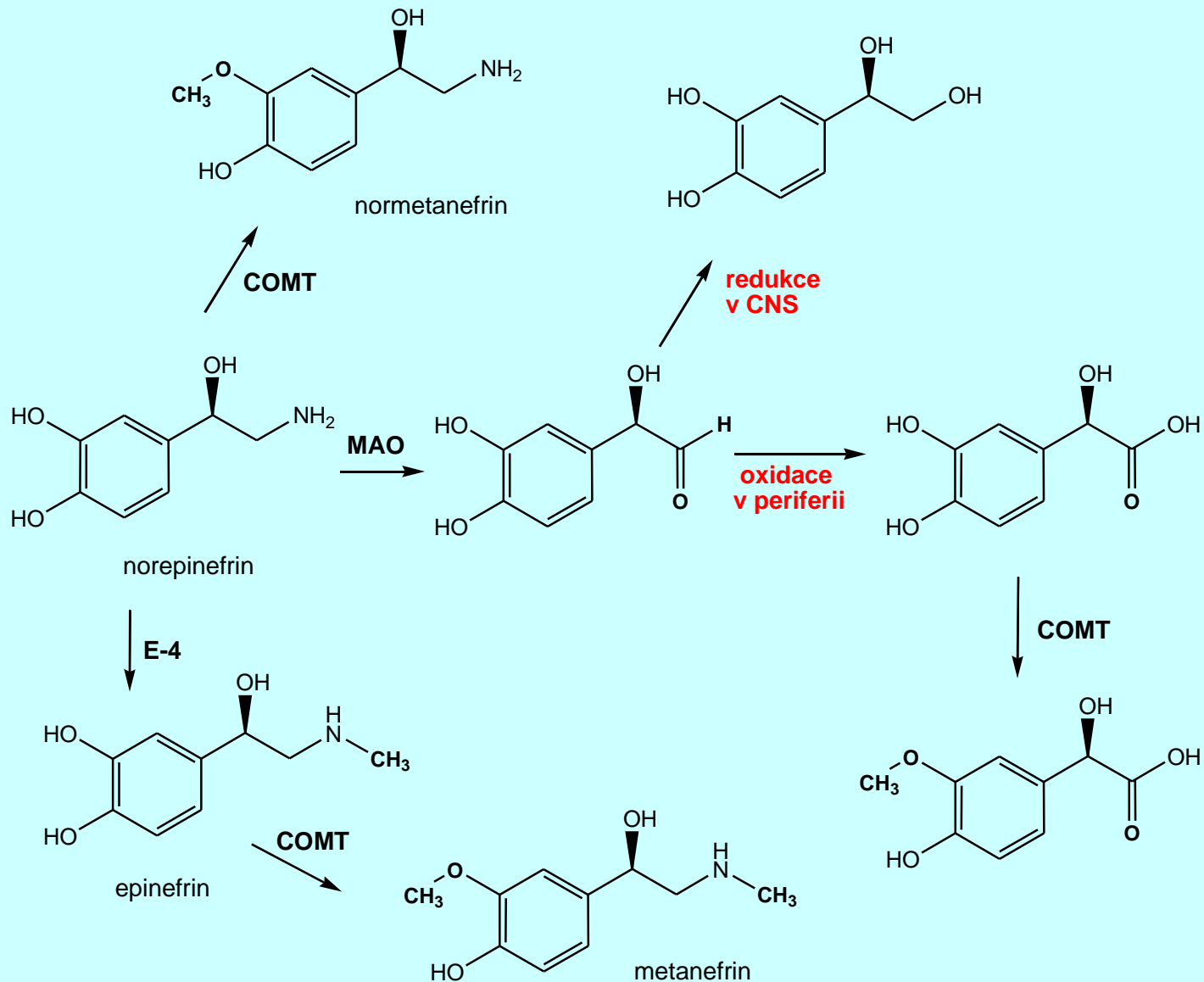
**Druhým** starším přírodním adrenergikem je **efedrin** - izolován z *Ephedra vulgaris* RICH.v roce 1887 - vedle **periferních** vykazuje též účinky **centrální**.

# Biosyntéza adrenergických neuromediátorů



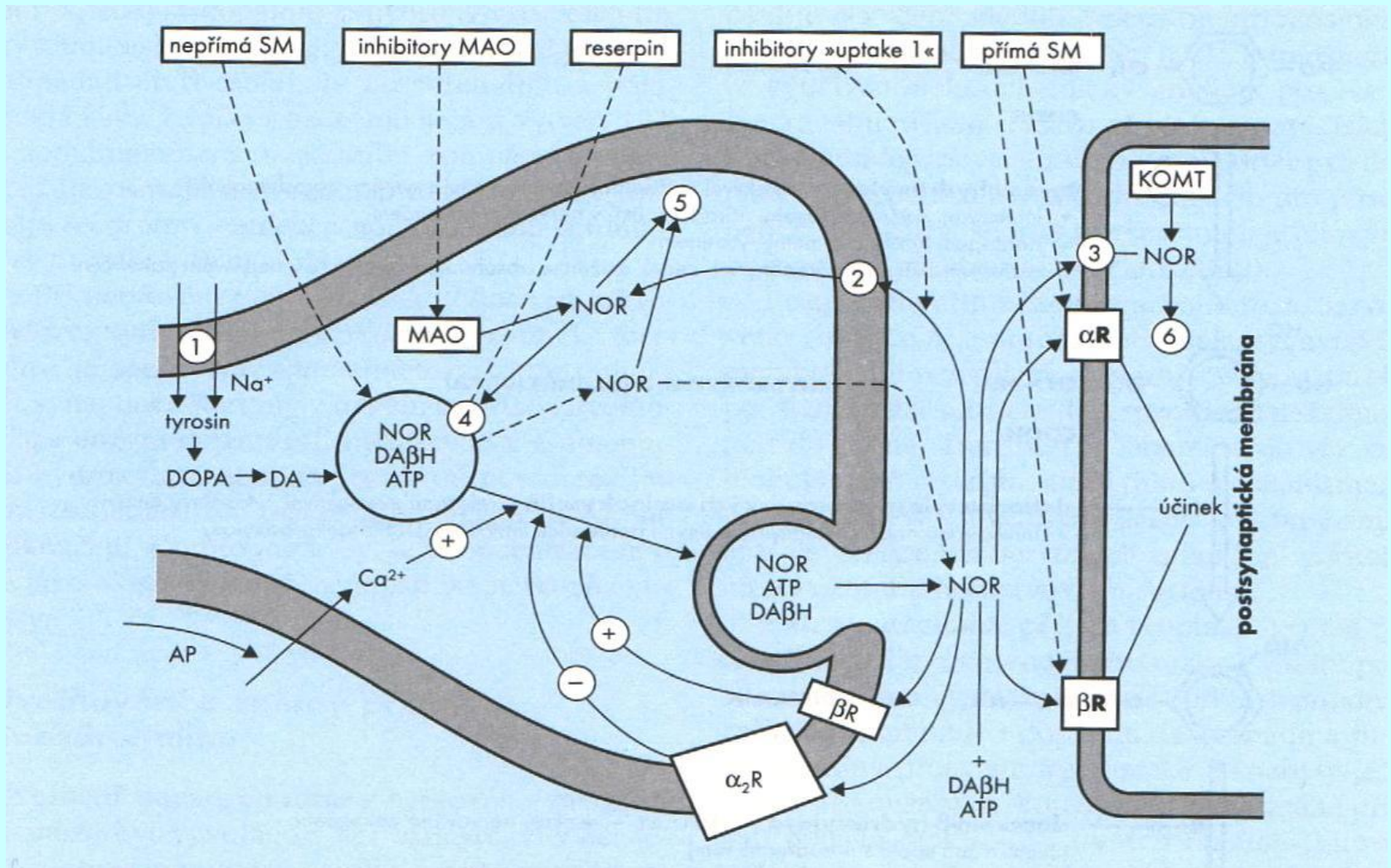
**E-1:** L-tyrosin-hydroxylasa, **E-2:** DOPA-dekarboxylasa,  
**E-3:** dopamin- $\beta$ -hydroxylasa, **E-4:** N-methyltransferasa

# Metabolizmus norepinefrinu a epinefrinu



COMT: *katechol-O-methyltransferasa*, MAO: *monoaminoxidasa*, E-4: *N-methyltransferasa*

# Schéma adrenergí neurotransmise



# Adrenergní receptory

Patří do skupiny receptorů spřažených s **G-proteinem**.

Dva základní typy adrenergních receptorů:  **$\alpha$ - a  $\beta$ - receptory**.

**Subtypy:**  **$\alpha_1$  a  $\alpha_2$  ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$  a také  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ) a  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  a  $\beta_3$ .**

## Lokalizace.

U  $\alpha$ -receptorů **presynaptické** receptory patří k typu  **$\alpha_2$** , **postsynaptické  $\alpha_1$** , zatímco na cílovém orgánu se typy  **$\alpha_1$  a  $\alpha_2$**  mohou vyskytovat vedle sebe.

U  $\beta$ -receptorů  **$\beta_1$ -** receptory jsou lokalizovány na cílovém orgánu v bezprostřední blízkosti varikozity a  **$\beta_2$ -**receptory ve větší vzdálenosti od ní.

# Farmakologické účinky vyvolané stimulací adrenoreceptorů dle orgánů

## Hladké svalstvo:

- *cévy*: **alfa-1**: vazokonstrikce, **beta-2** > **alfa-1**: vasodilatace,
- *bronchy, děloha, močový měchýř*: **beta-2** > **alfa-1**: relaxace resp. dilatace, **alfa-1**: kontrakce.
- *oko*: **beta** stimulace - akomodace do dálky (relaxace m. dilator pupillae - mydriáza).

**Metabolismus:** v játrech a kosterním svalu je zvýšená glykolýza, v tukových je zvýšená lipolýza.

**Srdce:** **alfa-1**: zvýšená kontraktilita, **beta-1** > **beta-2**: zvýšení frekvence, kontraktility a rychlosti vedení.

**Centrální** - stimulace CNS a snížená chuť k jídlu.



# MÚ katecholaminů na buněčné úrovni

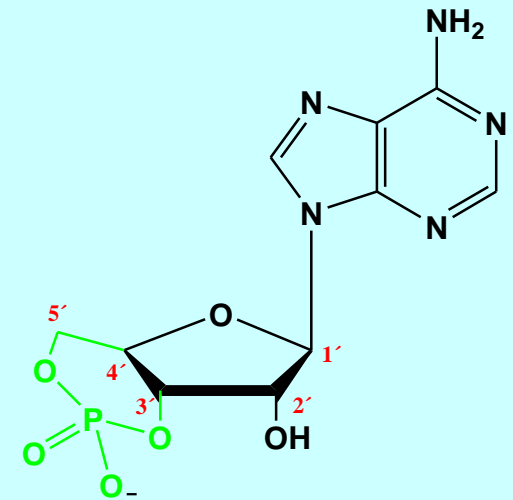
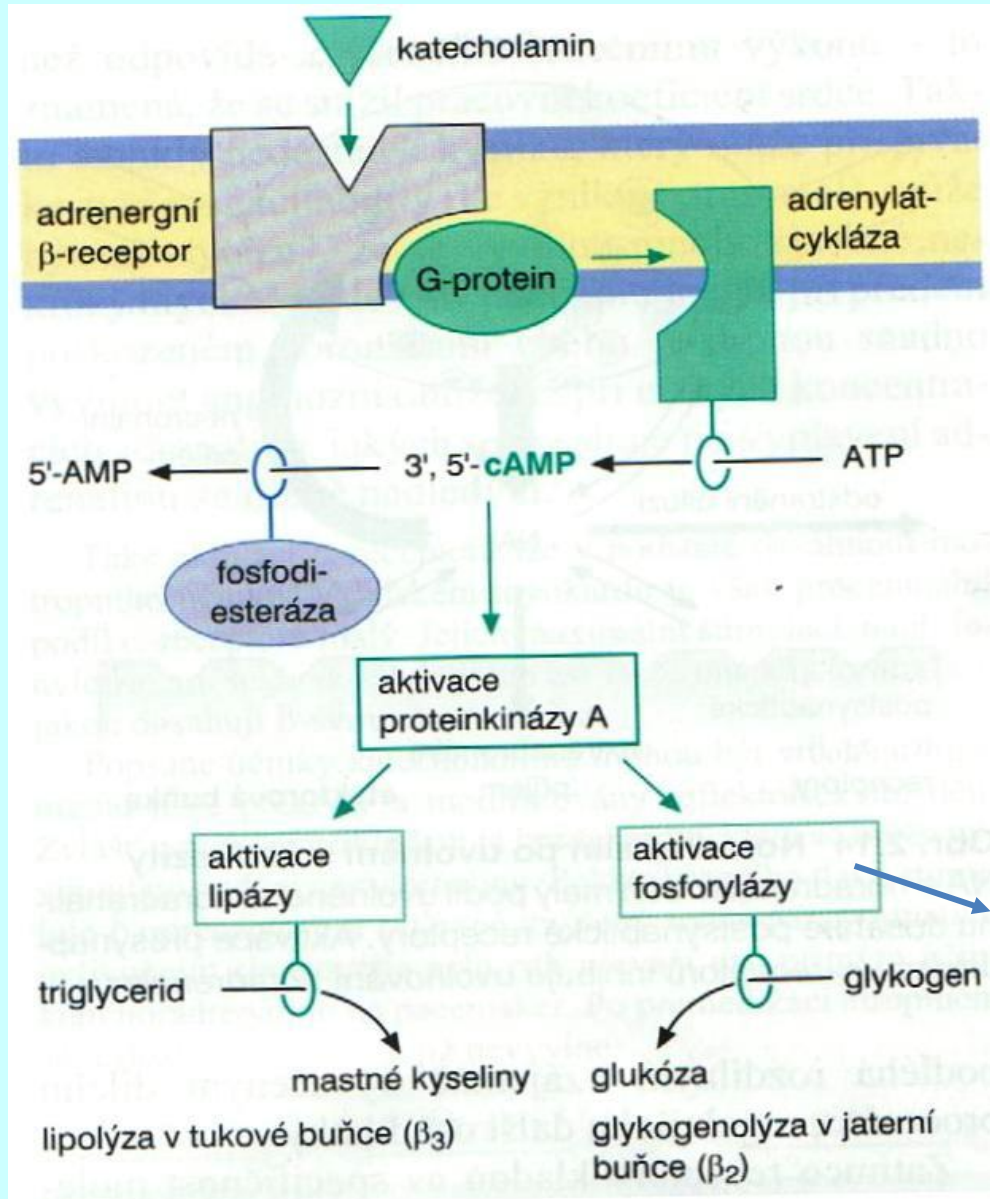
Interakce noradrenalinu a adrenalinu s adrenergními receptory:

**spřažené s G-proteinem.**

## Dva rozdílné mechanismy:

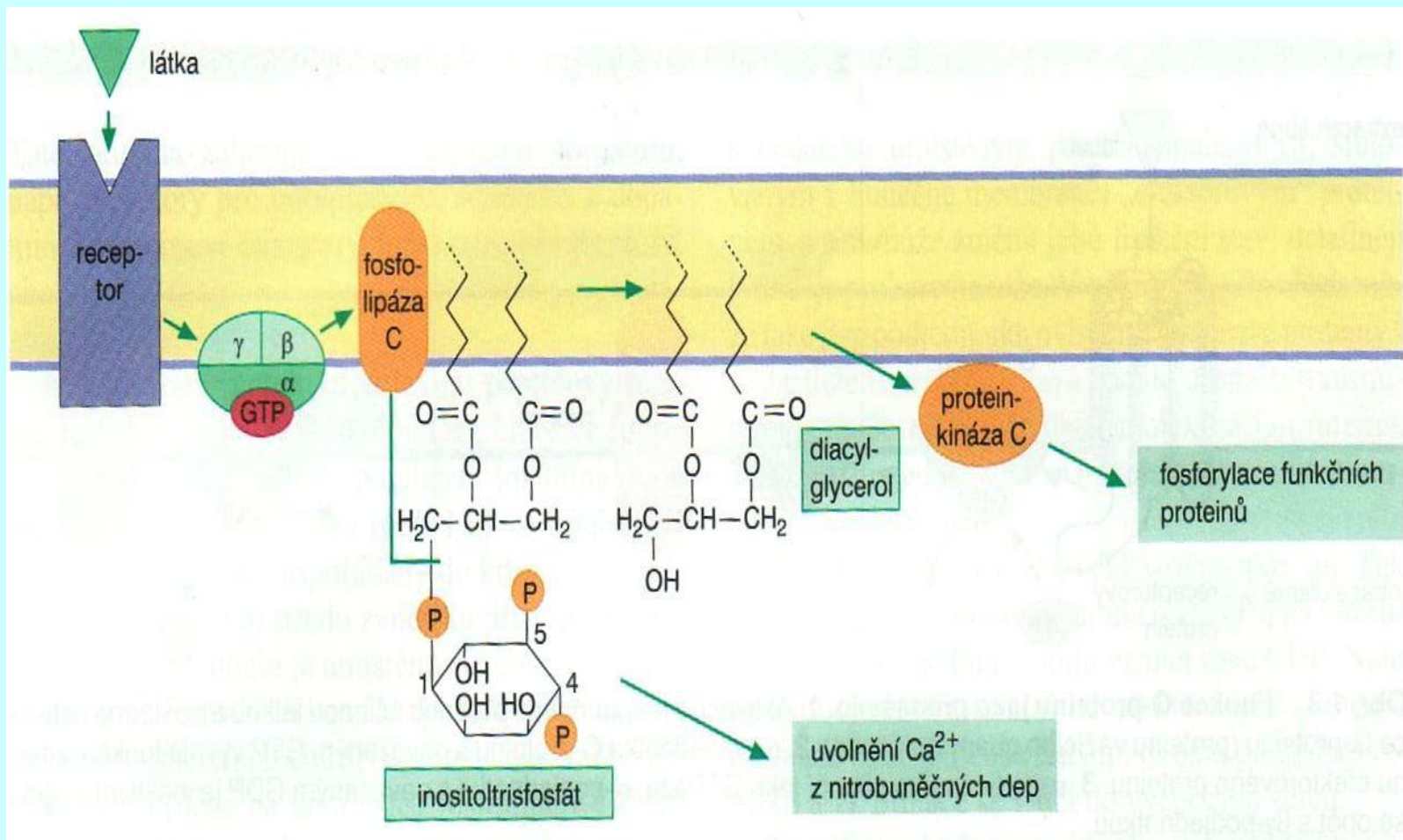
1. **Stimulace** klíčových enzymů např. **adenylátcyklázy** po aktivaci  $\beta$ -receptoru nebo **fosfolipázy C** po aktivaci  $\alpha_1$ -receptoru, anebo **inhibice** adenylátcyklázy po aktivaci  $\alpha_2$ -receptorů.
1. **Přímé** ovlivnění **iontových kanálů** působením G-proteinů - aktivace  $K^+$  -kanálu a inhibice  $Ca^{2+}$  -kanálu po **aktivaci**  $\alpha_2$ .

# Vazba na $\beta$ -receptory



**aktivace proteinů  $Ca^{2+}$  kanálů v buňkách myokardu**

# Vazba na $\alpha$ -receptory

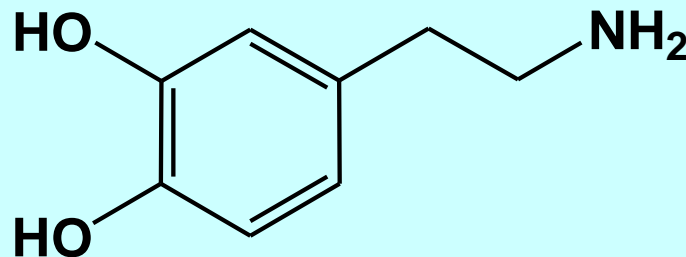


Zvyšuje se sekrece žláz ( $M_3$  receptory) nebo tonus hladkých svalů (alfa receptory)

# ADRENERGIKA PŘÍMÁ

## Endoadrenergika

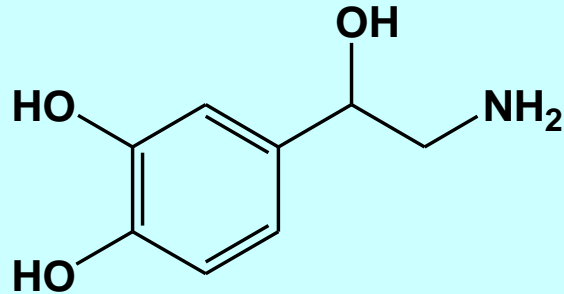
### Dopamin



- Vedle  $\alpha$ -receptorů **přednostně** stimuluje  $\beta_1$ -receptory.
- Pro rychlý metabolismus, stejně jako noradrenalin a adrenalin, se **nemůže** podávat perorálně, ale jen **parenterálně**, nejčastěji infuzí.

**Indikace:** akutní stavy **insuficience** srdce a oběhu krevního, u různých forem šoku, selhání ledvin na zlepšení perfuze a u těžké hypotenze.

## Noradrenalin (syn.norepinefrin, levarterenol, R-(-))

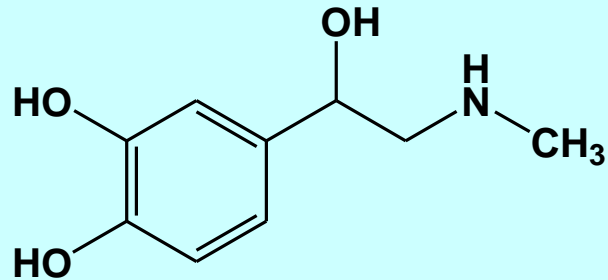


**Účinek na  $\alpha$ -receptory:** myokard - zvýšení **systolického** (pozitivně inotropní efekt) i **diastolického** (vazokonstrikce cév a zvýšení periferního odporu) krevního tlaku.

**Účinek na  $\beta$ -receptory:** hladké svalstvo **ovlivňuje** minimálně.

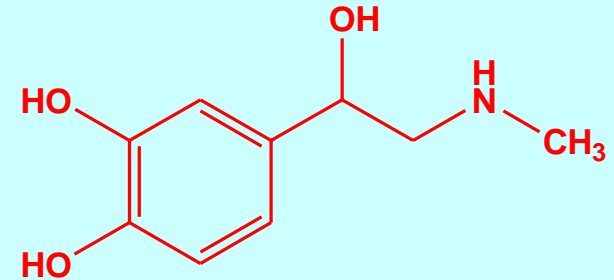
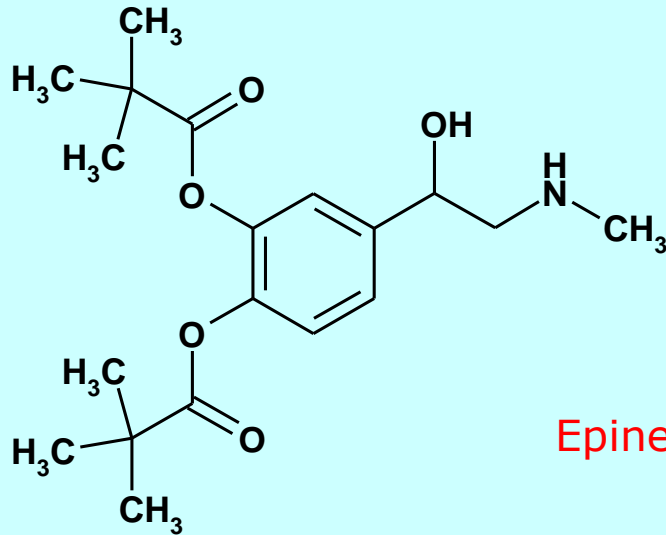
**Indikace:** **zvýšení** TK u různých forem šoku, při **otravách** hypnotiky a narkotiky, při **zástavě** srdce z ochablosti myokardu, **vazokonstrikční** přísada lokálních anestetik - aplikuje se i. v.

## Adrenalin (syn.epinefrin) R-(-)



**Indikace:** v terapii a profylaxi **anafylaktických** reakcí, oběhového a jiných forem šoku, k vyvolání **vazokonstrikce** v oftalmologii, ORL a urologii, je **vazokonstrikční** přísadou lokálních anestetik.

# Dipivefrin



Epinefrin – účinkuje na  $\alpha$  i  $\beta$  receptory

## Neselektivní adrenergní agonisté

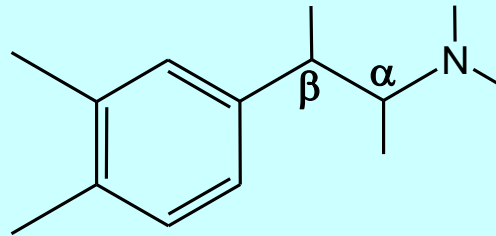
- $\alpha$ -účinek - **vazokonstrikce** - snížení tvorby nitrooční tekutiny
- $\beta$ -účinek - **vazodilatace** - zlepšení odtoku nitrooční tekutiny

Oproti adrenalinu je **lipofilnější** - průnik do oka.

**Indikace:** ve formě hydrochloridu v oftalmologii u glaukomu.

# Exoadrenergika, syn. adrenergika

## Vztah struktury a účinku

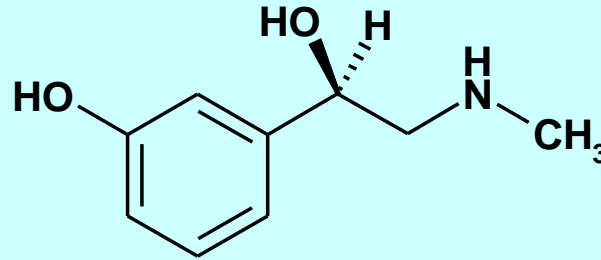


- **Délka** spojovacího řetězce - optimální 2 uhlíky.
- Alkoholická skupina na **β uhlíku**.
- Počet a poloha hydroxy skupin: **optimální** 3,4-disubstituce:
  - odstranění jedné OH skupiny **snižuje** afinitu k receptorům,
  - odstranění 2 OH skupin - **nepřímé** adrenergika.
- Methyl subst. na α uhlíku - **pozitivní** vliv - stálost vůči MAO.
- **Selektivní** účinek na α-receptory - **primární** aminoskupina.
- Subs. alkyly na dusíku - **zvyšuje** se selektivita k β-receptorům.



# $\alpha$ -adrenergika (vazokonstringencia, antihypotonika)

## Fenilefrin

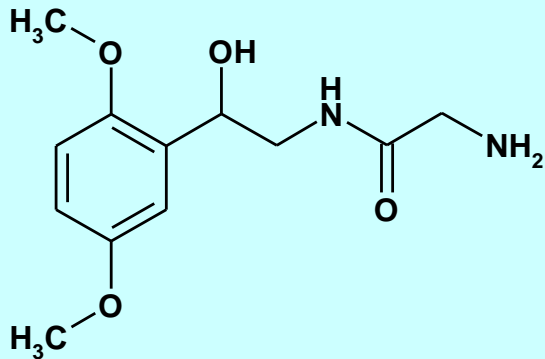


**Silné** přímé  $\alpha_1$ -sympatomimetikum s nevýznamným ovlivněním  $\beta$ -receptorů srdce.

**Parenterálně** aplikován **zvyšuje** diastolický i systolický tlak u různých stavů hypotenze.

**Indikace:** vazokonstriční působení v ORL při rýmě na snížení nazálního překrvení a v oftalmologii u konjunktivitid (dekongesce hyperemických sliznic).

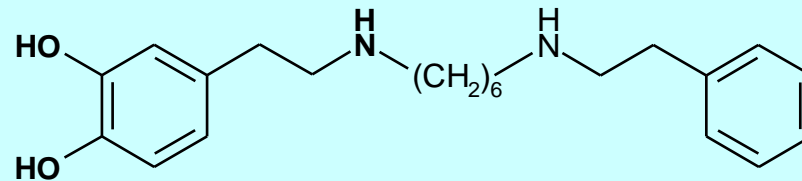
## Midodrin - proléčivo



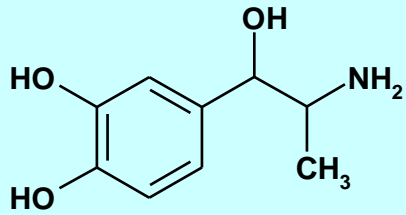
Účinkuje **selektivně** na periferní  $\alpha_1$ -receptory, na  $\beta$ -receptory myokardu je prakticky **bez účinku**. Neproniká přes hematoencefalickou bariéru.

**Indikace:** stavy různé hypotenze (po operaci, porodu apod.).

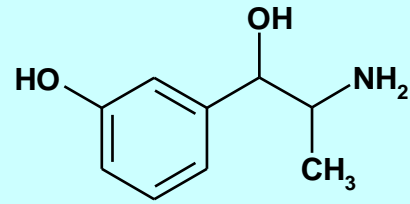
**Dopexamin** - neselektivní analog dopaminu, agonistický účinek na  $D_1$  (vazodilatace v ledvinách),  $D_2$  (presynaptické snížení uvolňování noradrenalinu), adrenergní receptory  $\beta$  a minimálním vlivem na receptory  $\alpha$



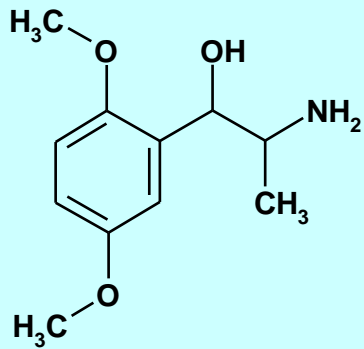
**Indikace:** těžké poruchy kontraktility myokardu, které nereaguje na jinou léčbu.



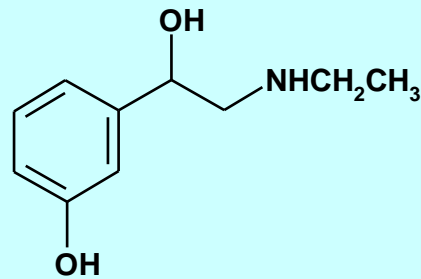
**Korbadrin**



**Metaraminol**



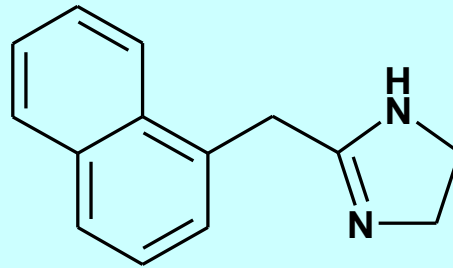
**Methoxamin**



**Etilefrin**

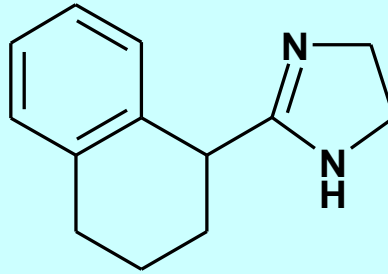
**2-Imidazoliny - periferní  $\alpha$ -agonisti** - lipofilnější sloučeniny, snadno procházejí sliznicemi - zvýšená afinita k  **$\alpha_1$ -receptorům**

## Nafazolin



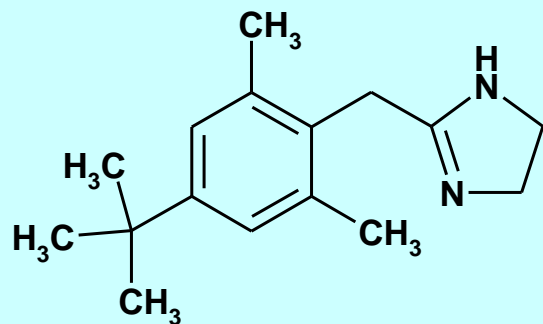
**Indikace:** lokálně k odkrvení nosní sliznice u rýmy, v oftalmologii je indikován u zánětů spojivek a po operacích u otoků a zánětů, v urologii k dekongesci sliznice močovodu u léčby ureterolitiázy.

# Tetryzolin

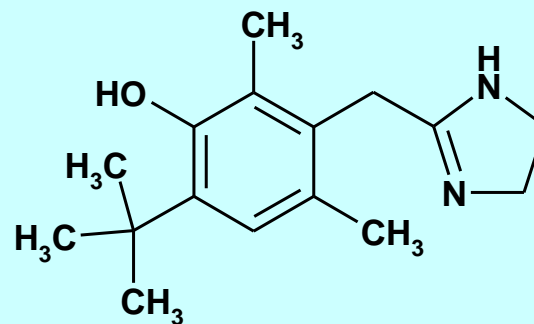


S nafazolinem shodné indikace jako nazální dekongestans v ORL u rýmy a v oftalmologii u konjunktivitid.

## Xylometazolin



## Oxymetazolin

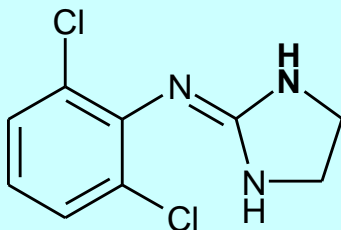


**Rychlý** nástup vazokonstrikčního efektu při lokální aplikaci do oka nebo na nosní sliznici.

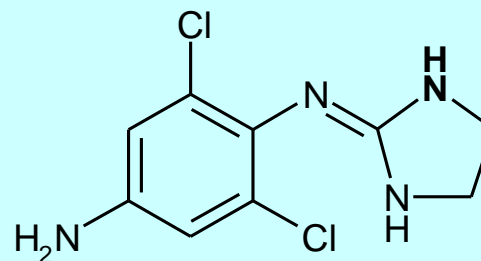
**Indikace:** v ORL u akutních rinitid a zánětů nosních dutin, méně v oftalmologii u očních zánětů.

## 2-Imidazoliny - $\alpha_2$ -agonisti i $I_1$ -agonisti

### Klonidin



### Aproklonidin

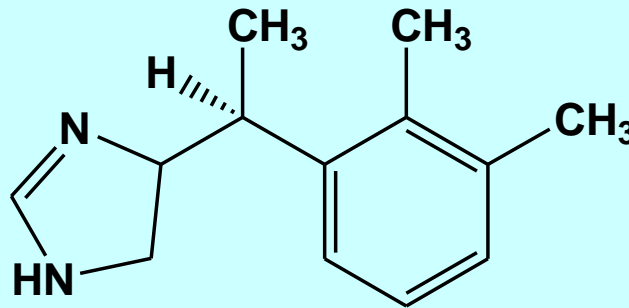


- **periferně** jako parciální agonista na presynaptických  $\alpha_2$ -receptorech - **snižuje** uvolňování noradrenalinu
- **centrálním**  $\alpha_2$ -mimetickým účinkem **stimuluje** postsynaptické  $\alpha_2$ -receptory - aktivace **působí inhibičně** na eferentní sympatické vlákna - **snižení** krevního tlaku.
- $I_1$ -receptory - snížení aktivity sympatiku - prodloužená mícha

**Indikace:** terapie hypertenze, glaukomu.



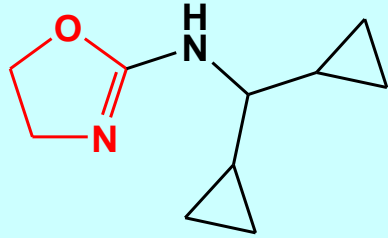
## Dexmedetomidin



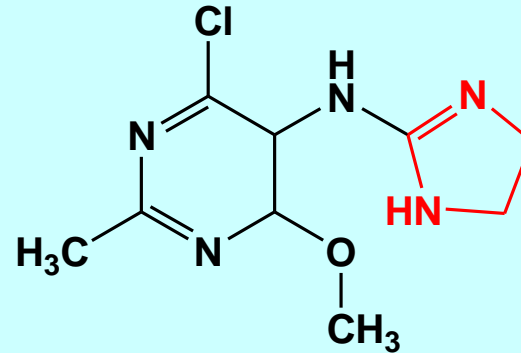
- Rozpustný v tucích - **rychlá** penetrace do CNS a **rychlý** nástup sedativních a hemodynamických účinku.
- Presynaptické  $\alpha_2$  -adrenergní receptory - **inhibuje** především **uvolnění** noradrenalinu, dále acetylcholinu, serotoninu, dopaminu a substance P.
- Sedativní a hypnotické účinky - **vazba** na  $\alpha_2$  -adrenergní receptory, především v locus coeruleus.

**Indikace:** analgosedace

## Rilmenidin

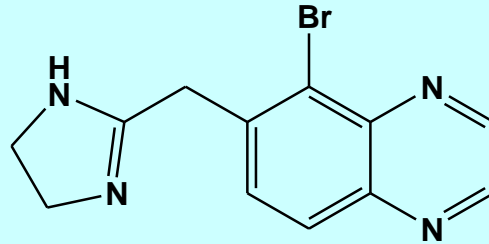


## Moxonidin



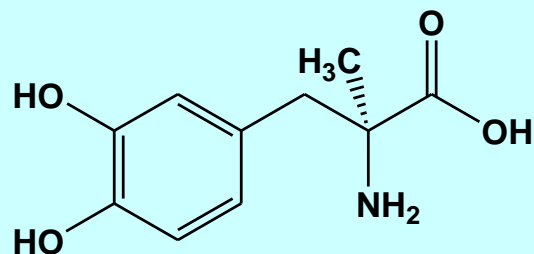
- Stimulují **selektivně** především centrální **imidazolové** receptory (snižují aktivitu sympatiku) a imidazolové receptory v **ledvinách** (duální mechanismus).
- Používají se jako **antihypertenziva**.
- Mají méně **nežádoucích** účinků než např. klonidin ((především sedace a salivace).

## Brimonidin - selektivní agonista adrenergických $\alpha_2$ receptorů



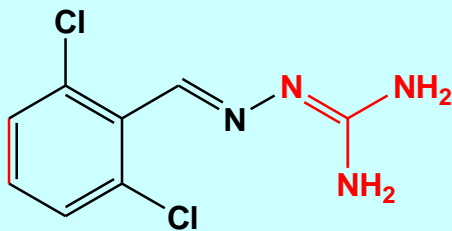
**Indikace:** oční lékařství, snížení nitroočního tlaku u glaukomu s otevřeným uhem nebo při oční hypertenzi (nesnášenlivost nebo kontraindikace s  $\beta$ -blokátory)

## Methyldopa - $\alpha_2$ -agonista - sympatomimetický efekt

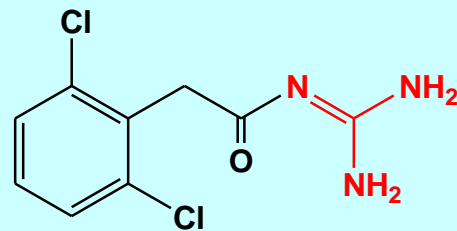


**Indikace:** hypertenze (i v graviditě), není vhodný k zahájení léčby

### Guanabenz



### Guanfacin



# Sympatomimetika stimulující $\beta$ -receptory ( $\beta$ -sympatomimetika)

## Aktivace $\beta_1$ -receptorů:

- stimulace srdeční činnosti, stoupá tepová frekvence (pozitivně chronotropný),
- stoupá dráždivost - excitabilita (pozitivně bathmotropní),
- stoupá rychlost vedení vzruchu (pozitivně dromotropní) a
- zesiluje se kontrakce (pozitivně inotropný) a zvyšuje se spotřeba kyslíku.

## Aktivace $\beta_2$ -receptorů:

- **relaxuje** hladké svalstvo cév a bronchů, **tonus** střevní svaloviny se snižuje, **tlumí** se kontrakce svaloviny uteru.

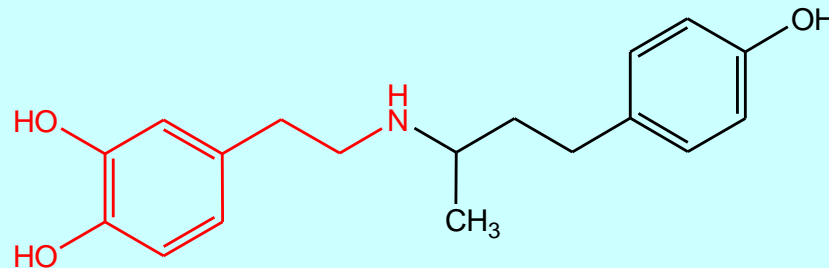
## Metabolické účinky:

- ovlivnění  $\beta$ -receptorů (převážně  $\beta_2$ , respektive  $\beta_3$ ) zvyšuje glykogenolýzu a lipolýzu a zvyšuje tak koncentraci glukózy a volných mastných kyselin v krvi a
- zvyšuje se bazální metabolismus a spotřebu kyslíku ve všech tkáních.

Zvyšuje se intracelulární koncentrace cAMP u  $\beta_1$  i  $\beta_2$   
sympatomimetického efektu

# Selektivní $\beta_1$ -sympatomimetika

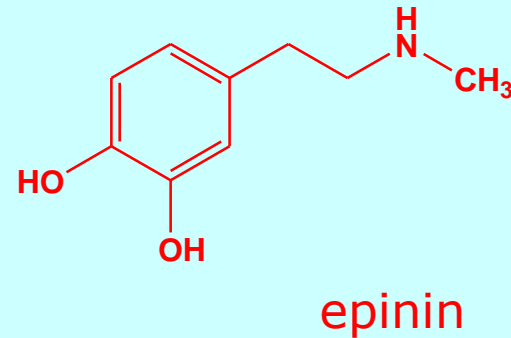
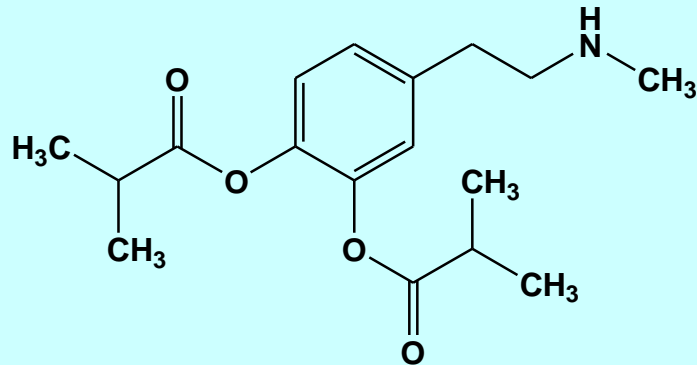
## Dobutamin



**Indikace:** terapie akutního srdečního selhání, zvýšení krevního tlaku  
a terapie kardiogenního šoku  
(pozitivně inotropní účinek).

# Selektivní $\beta_1$ -sympatomimetika

## Ibopamin

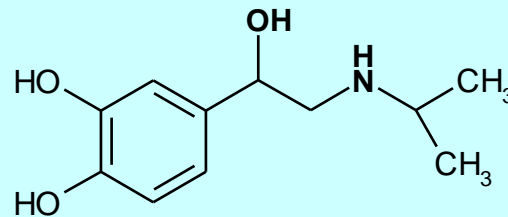


**Indikace:** v očním lékařství - mydriáza, léčení městnavého srdečního selhání provázané zadržováním tekutiny s tvorbou otoků.



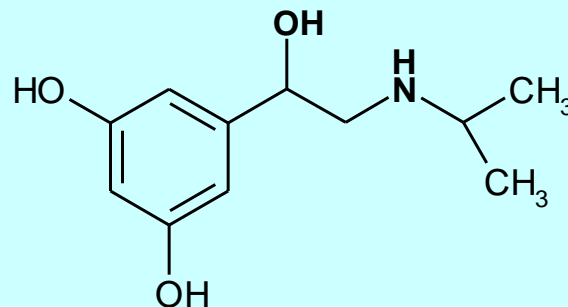
## Neselektivní $\beta_1$ - a $\beta_2$ - agonisti

**Isoprenalin** - stimuluje kardiální  $\beta_1$ -receptory (tachykardie, tachyarytmi) i  $\beta_2$ -receptory bronchů



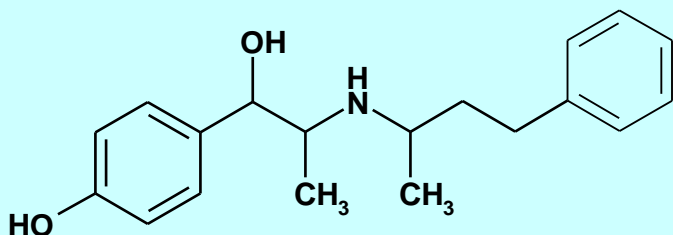
**Indikace:** kardiologie u bradyarytmií a v **terapii astmatu.**

**Orciprenalin** - stimuluje kardiální  $\beta_1$ -receptory i  $\beta_2$ -receptory bronchů, metabolicky je **stálejší.**

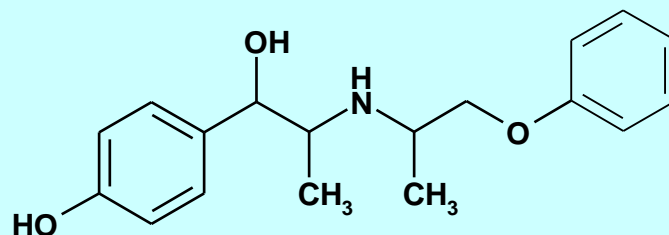


## Neselektivní $\beta_1$ - a $\beta_2$ - agonisti

### Bufenin

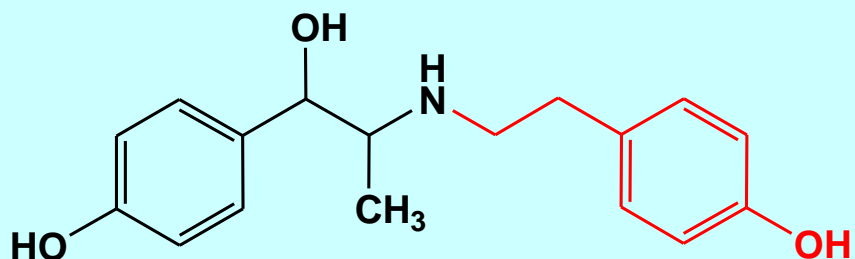


### Isoxsuprin



**Indikace:** poruchy **periferního** a **cerebrálního** prokrvení ( **$\beta_2$  složka**), isoxsuprin působí i tokolyticky na dělohu (snížení činnosti děložního svalstva a tlumí děložní kontrakce).

## Ritodrin



**Indikace:** *selektivně účinkuje na  $\beta_2$*  -receptory dělohy - je tokolytikum, předčasné porodní bolesti a hrozící předčasný porod.

## $\beta_2$ -sympatomimetika - bronchodilatancia

### **Průduškové astma** (astma bronchiale)

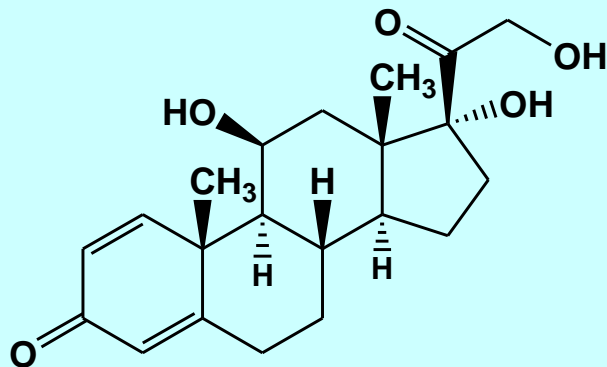
- onemocnění charakterizované záchvaty dušnosti - náhlé **zúžení** průdušek (bronchokonstrikce) - podkladem onemocnění je převažně chronický zánět alergického původu

## Antiastmatika:

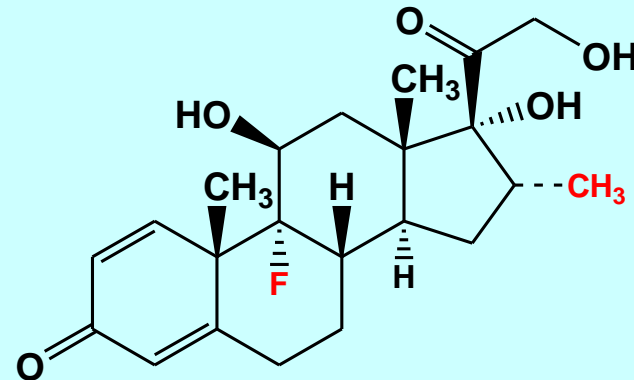
- **Glukokortikoidy** - potlačují zánětlivou složku onemocnění

Deriváty antiflogisticky účinkujícího:

Prednisolonu



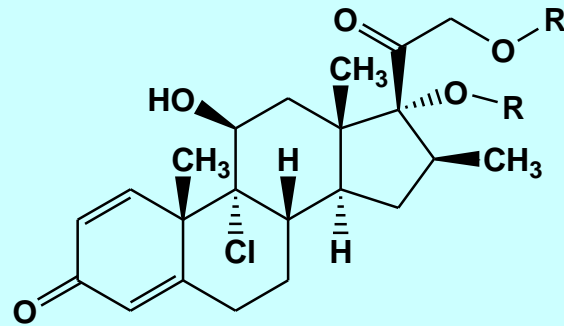
Dexamethasonu



**Stimulují** tvorbu lipokortinu - **inhibuje** fosfolipázu A<sub>2</sub> - uvolňuje kyselinu arachidonovou

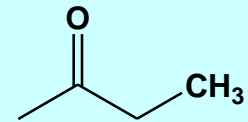
## Beklo methason

R = H

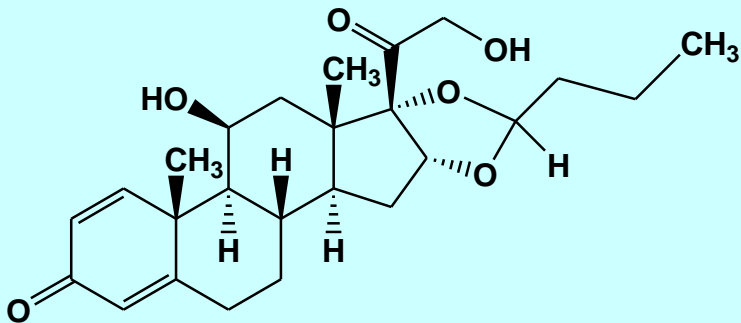


## Beklo methason-dipropionát

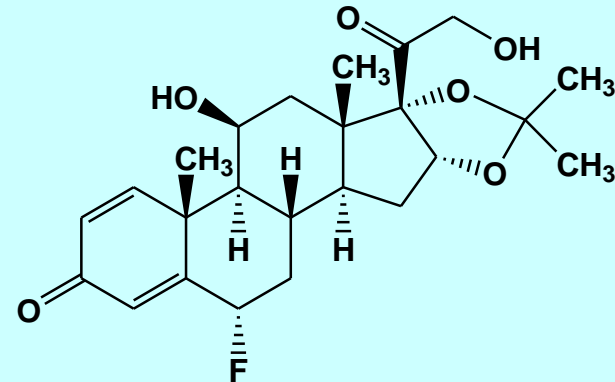
R =

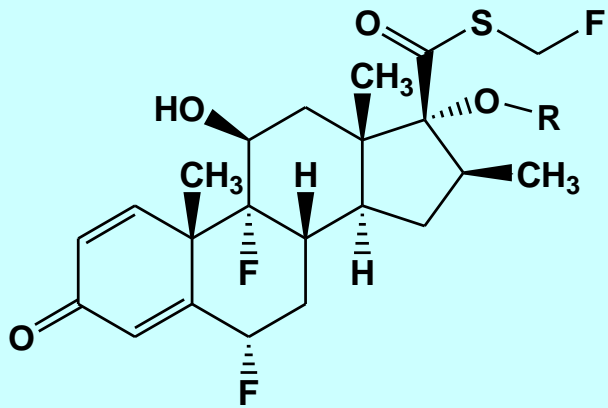


## Butesonid

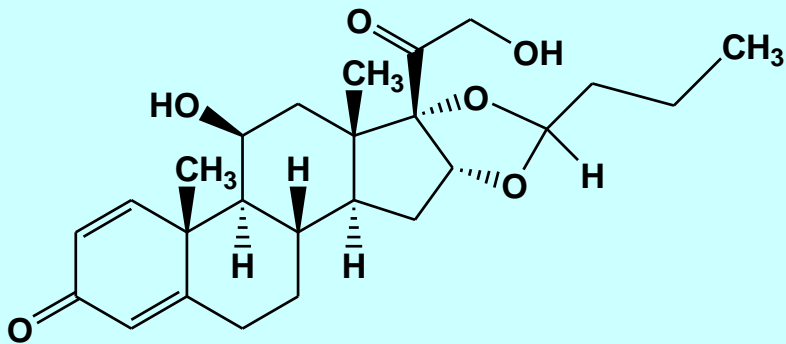


## Flunisolid





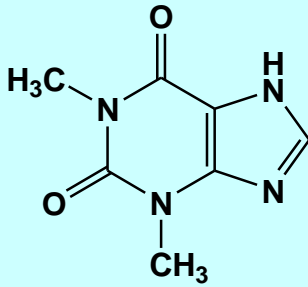
R = H **Flutikason**



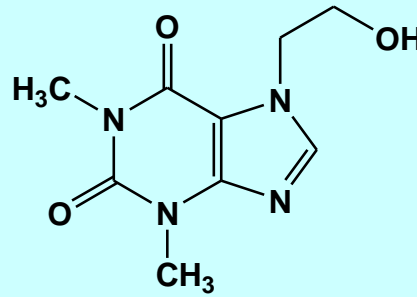
R =  **Flutikason-propionát**

➤ **Methylxanthiny** – stimulují dechové centrum - inhibice fosfodiesterasy → zvýšení hladiny cAMP

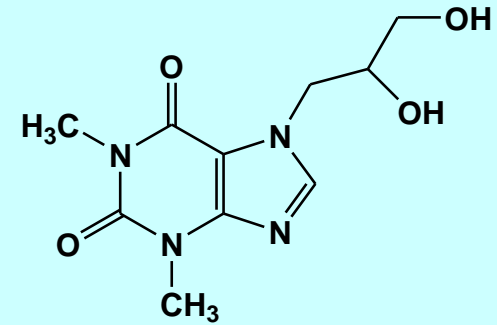
**Theofylin**



**Etofylin**



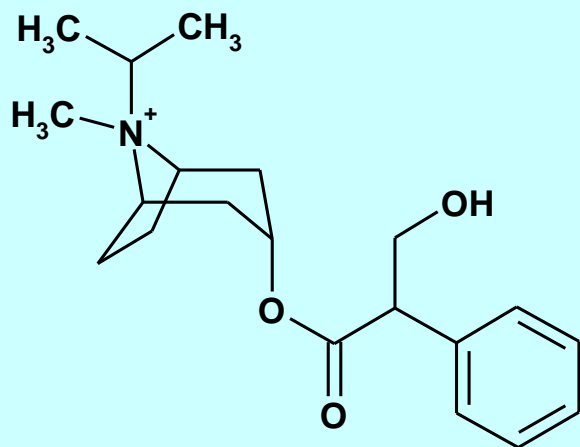
**Diprofylin**



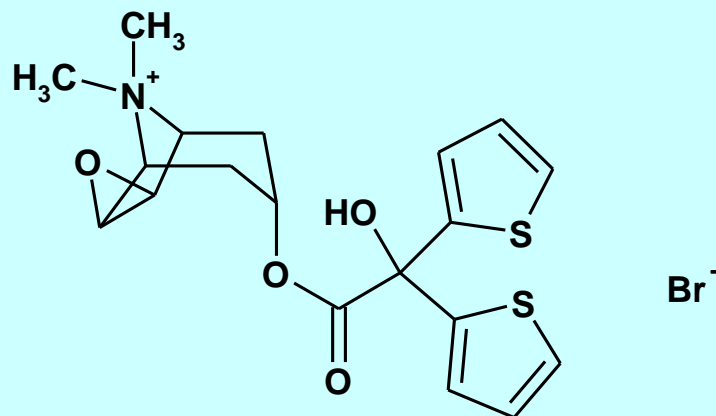


- **Anticholinergika** – antimuskarinika - spazmolytický efekt na bronchiální trakt - **snižují** hladinu cGMP

## Ipratropium bromid



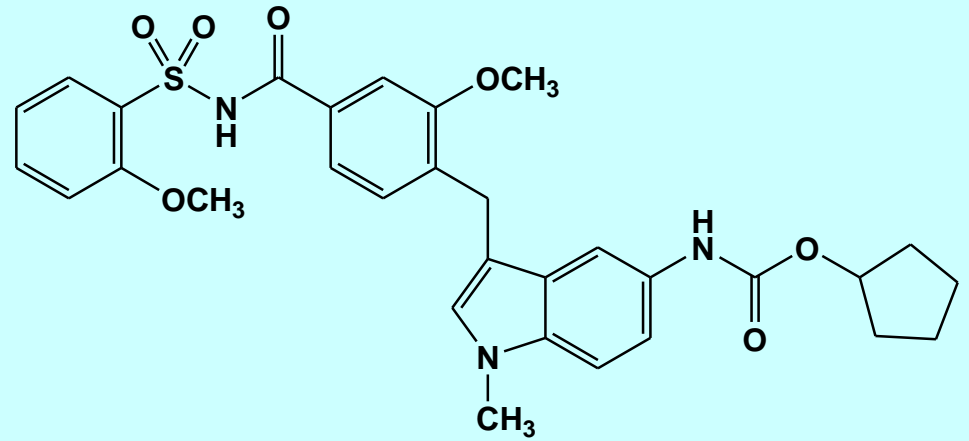
## Tiotropium bromid



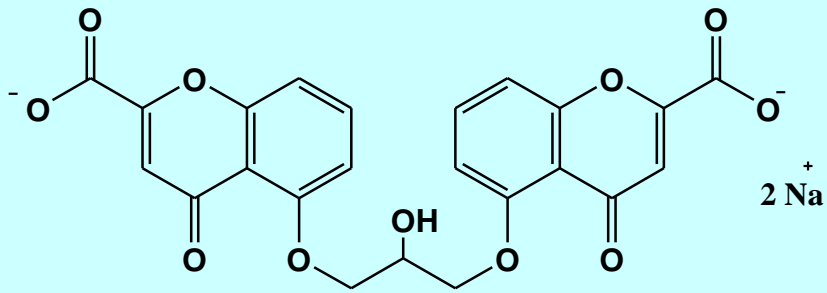
**Antiflogistika a antialergika** – inhibitory nebo antagonisti  
bronchokonstrikčních působků - **snižují** hladinu cGMP

- **Hypohistaminika** - **stabilizace** žírných buněk (histamin, leukotrieny a jiné mediátory arachidonové kaskády)
- **Hypoleukotrienika** - **snižují** hladinu **zánětlivých** leukotrienů **blokádou** jejich uvolňování, **inhibitory** biosyntézy, **antagonisté** příslušných receptorů

## Zafirlukast

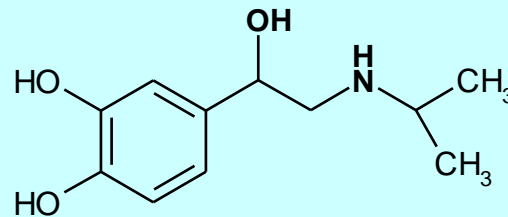


## Kromoglikát dvojsodný



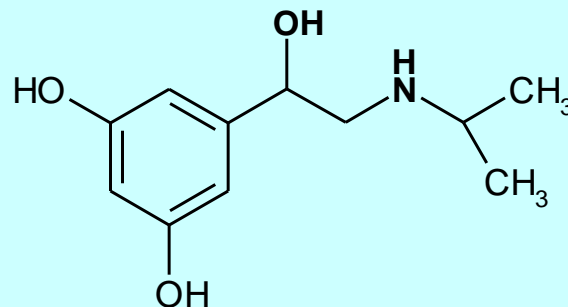
## ➤ $\beta_2$ -sympatomimetika

**Isoprenalin** - stimuluje kardiální  $\beta_1$ -receptory (tachykardie, tachyarytmi) i  $\beta_2$ -receptory bronchů



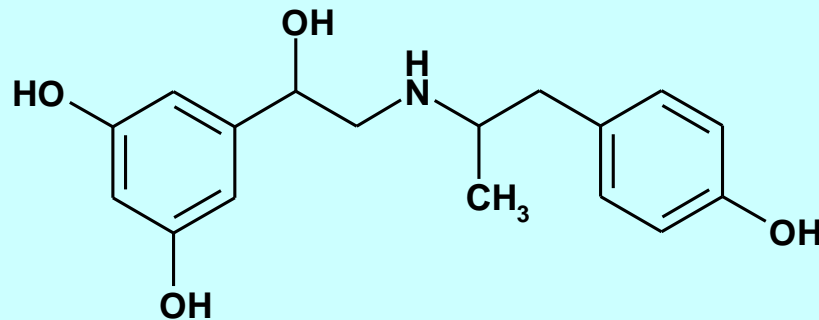
**Indikace:** kardiologie u bradyarytmií a v terapii astmatu.

**Orciprenalin** - stimuluje kardiální  $\beta_1$ -receptory i  $\beta_2$ -receptory bronchů, metabolicky je **stálejší**.



# Krátkodobě účinná $\beta_2$ -sympatomimetika

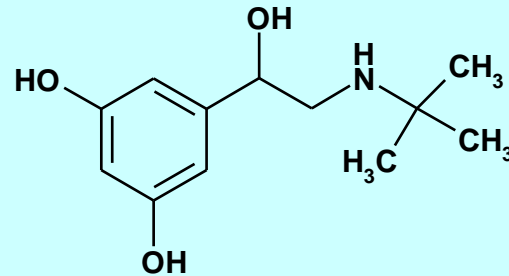
**Fenoterol** -je relativně selektivní  $\beta_2$ -agonista



Účinek nastupuje během **několika** minut a **trvá až 5 h.**

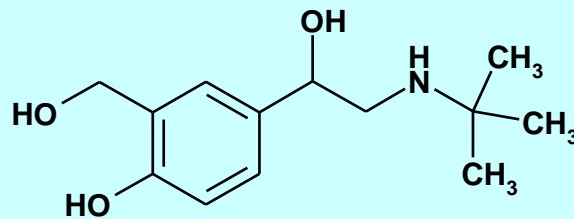
**Indikace:** jako **bronchospazmolytikum** u astmatu a obstrukčních poruch dýchacích cest, perorálně nebo parenterálně jako **tokolytikum** na zklidnění dělohy u hrozícího potratu nebo předčasného porodu.

**Terbutalin** - je selektivní bronchospazmolytikum, při **inhalační** aplikaci má **rychlý** nástup účinku.



**Indikace:** astma bronchiale a obstrukční poruchy dýchacích cest.

## Salbutamol

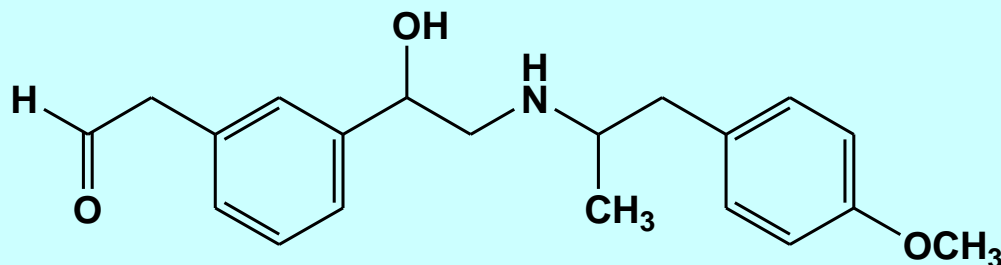


**Indikace:** astma bronchiale, spazmy provázené choroby průdušek a plic  
- aplikace perorálně i inhalačně

## Dlouhodobě účinná $\beta_2$ -sympatomimetika

- Jsou vhodná při **nočních** projevech astmatu, resp. jako doplněk k léčbě perzistujícího astmatu.
- Jsou dostupná v **perorálních, inhalačních a retardovaných** lékových formách (**největší** význam má podání **inhalační**).

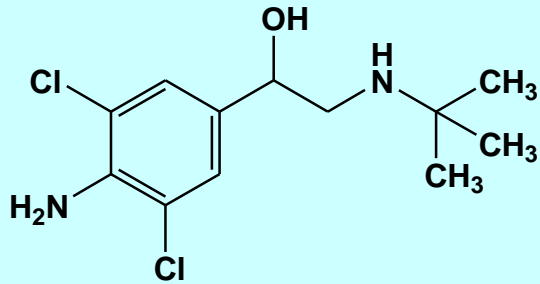
**Formoterol** -je **selektivní**  $\beta_2$ -agonista, vykazuje dlouhodobý účinek -12 h.



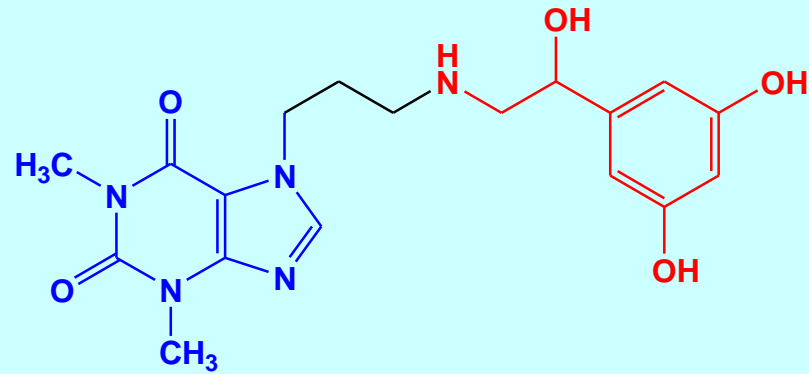
**Indikace:** profylaxe a terapie bronchiálního astmatu a obstrukčních chorob dýchacích cest.



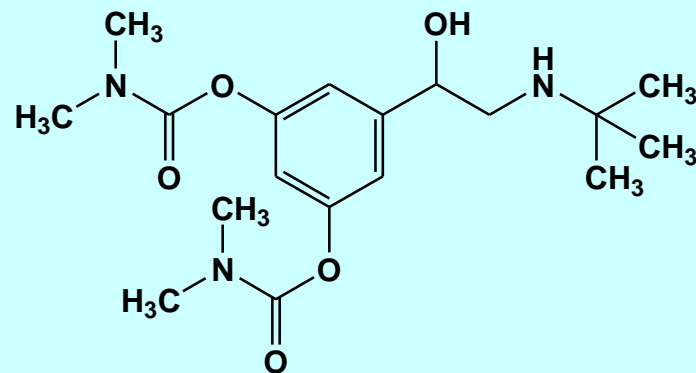
## Klenbuterol



## Reproterol



## Bambuterol

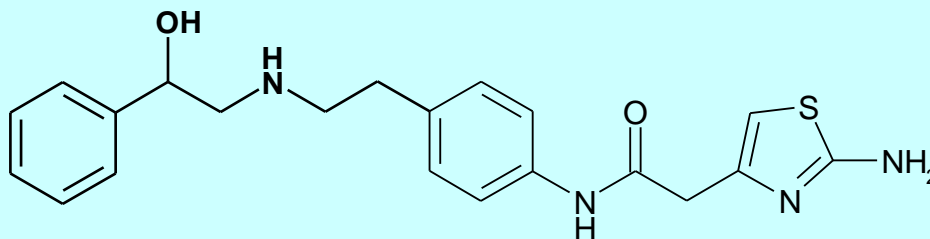


## Agonisté $\beta_3$ -adrenoreceptorů

**Výskyt:** v tukové tkáni (lipolýza, termogeneze), srdci, žlučníku, trávicím traktu, prostatě, **močovém měchýři**, mozku a stejně tak v děloze.

**Farmakologické účinky:** zvýšení oxidace tuků , snížení pohyblivosti tlustého střeva, **uvolnění hladké svaloviny močového měchýře** a zabránění předčasnému porodu.

## Mirabegron (fy Astellas Pharma, 2011)

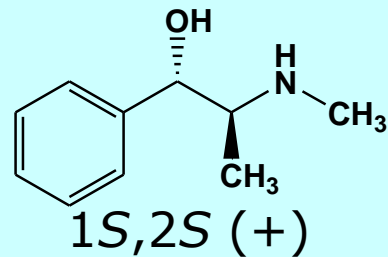
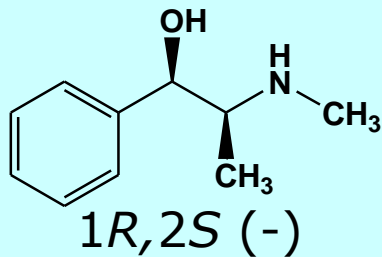


**Indikace:** terapie **hyperaktivního** detruzoru - řízení symptomů hyperaktivního močového měchýře jako je zvýšené nucení a frekvence na močení a urgentní inkontinence .

## Adrenergika nepřímá

- Zvyšují hladinu norepinefrinu (v CNS dopaminu) uvolňováním ze zásobních vesikul zakončení sympatiku, nebo blokováním jejich zpětného ukládání, respektive metabolického odbourávání.
- Prostup do nervového zakončení je umožněn jejich lipofilitou a pronikají i přes hematoencefalickou bariéru.
- Nepřímá sympatomimetika působí psychostimulačně, anorekticky a mají periferně analeptické účinky.

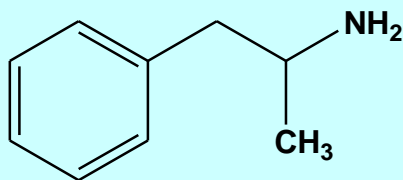
**Efedrin - a pseudoefedrin** - je alkaloidem různých druhů *Ephedra*, v přírodě se vyskytují jen levotočivý L-efedrin a pravotočivý D-pseudoefedrin.



**Efedrin:** pro riziko **návyku** používá se jen omezeně v kombinovaných přípravcích proti kašli jako **bronchodilatans** a **expektorans** a v ORL jako **vazokonstrigens** k dekongesci sliznice u rýmy

**Pseudoefedrin:** je **vazokonstrikční** složkou přípravků proti rýmě nebo u přípravků proti nachlazení

# Amfetamin



**Účinky:** snížení chuti k jídlu, změněné smyslové vnímání, hyperaktivita, mydriáza, sucho v ústech, bolest hlavy, tachykardie, zvýšení dechové frekvence, hypertenzi, zvýšenou teplotu, pocení, průjem, zácpu, rozostřené vidění, závratě, nekontrolovatelné pohyby, nespavost, bušení srdce a arytmie.

## ANTIADRENERGIKA (adrenolytika, sympatolytika)

V cílových orgánech antagonizují účinky mediátorů  
noradrenalinu, adrenalinu nebo serotoninu.

**Přímá** antiadrenergika: vazbou na receptory **blokují** účinek neuromediátorů i syntetických adrenergik - selektivní blokáda  $\alpha$ - nebo  $\beta$ -receptorů.

**Nepřímá** antiadrenergika: snižují hladinu mediátorů:

- **blokádou** uvolňování
- nebo blokádou **zpětného** ukládání.

## **Farmakologická aktivita antiadrenergik:**

- pokles krevního tlaku a vazodilatace,
- zpomalení srdeční činnosti,
- zvýšený tonus dělohy,
- účinek na CNS,
- a inhibice prolaktinu.

## **Terapeutické použití:**

- hypertenze, poruchy periferního prokrvení,
- benigní hyperplazie prostaty, antimigrenika, uterotonika aj.



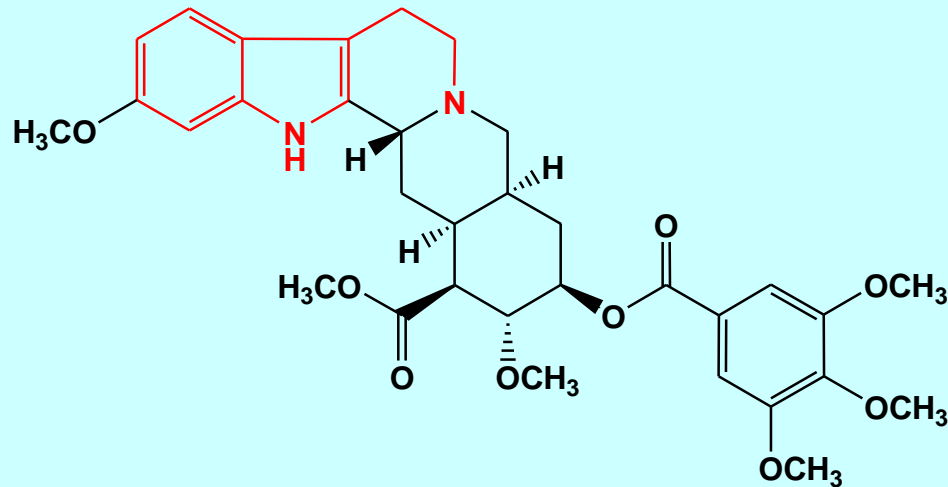
# **$\alpha$ -antiadrenergika**

## **Přírodní látky a jejich deriváty - indolethylaminové alkaloidy**

**Reserpin** (alkaloid různých druhů *Rauwolfia*, 1952) - **blokuje zpětný** transport katecholaminových neuromediátorů do vesikul.

**Účinky** - v **periferní** oblasti antiadrenergně a antihypertenzně a v **CNS** neurolepticky.

Je složkou kombinovaných přípravků v terapii hypertenze.

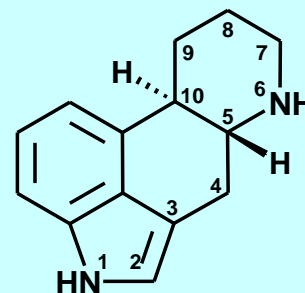
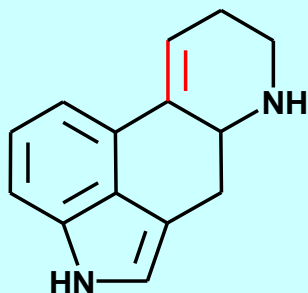


## **Námelové alkaloidy** – nejstarší skupina $\alpha$ -sympatolytik

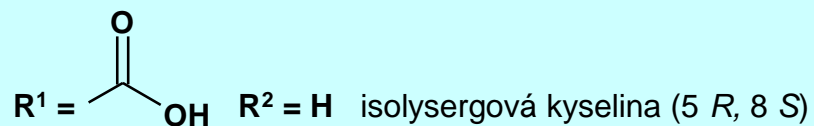
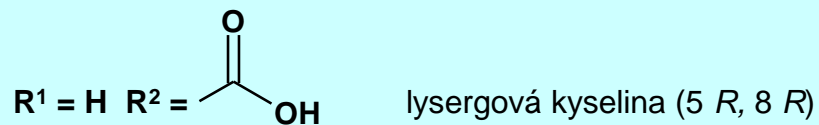
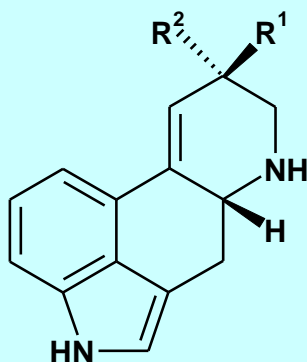
- Produkuje je paličkovice nachová (*Claviceps purpurea*), houba **parazitující** zejména na žitě, ale i ječmene, pšenice a dalších druhů trav.
- „Farmaceutická **továrna**“ - produkuje asi 20 námelových alkaloidů, histamin, acetylcholin, tyramin aj.
- **Poruchy** periferního prokrvení, které přecházely v **gangrény** končetin.
- Již v 16. století jejich extrakty se používaly jako **uterotonika**.

# Struktura námelových alkaloidů - syntéza Woodward 1954

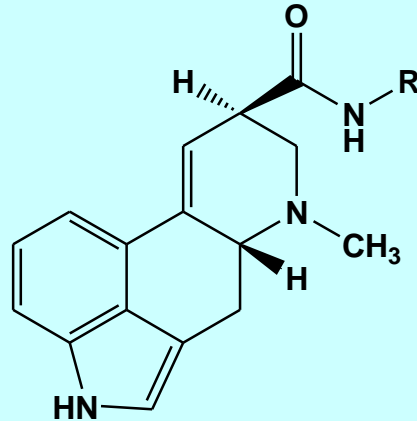
ergolen



ergolin



# Dělení podle struktury a fyzikálně chemických vlastností



## 1 a 2 řada - **ergotaminová a ergotoxinová**

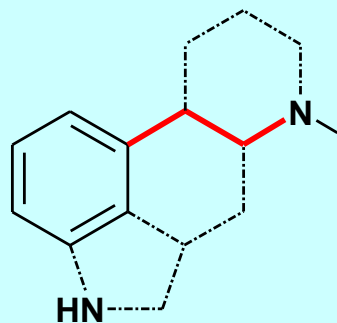
- **ergopeptidy** - na **lysergovou** kyselinu je **amidicky** navázán **tripeptid** (je tvořen ketokyselinou (pyrohroznová nebo dimethylpyrohroznová kyselina), prolinem a třetí variabilní aminokyselinou (fenylalanin, leucin, isoleucin nebo valin)).

## 3 řada - **ergometrinová** - jednoduché amidy lysergové kyseliny.

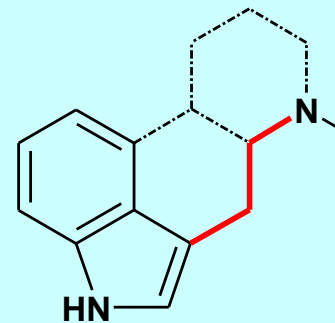
## Námelové alkaloidy - hybridní léčiva

V ergolenovém fragmentu mají námelové alkaloidy zachovány strukturní rysy neuromediátoru **noradrenalinu, dopaminu a serotoninu.**

Farmakologické efekty vyvolávají **různými** mechanismy - agonistické, antagonistické, nebo dualistické.



noradrenalin  
dopamin



serotonin

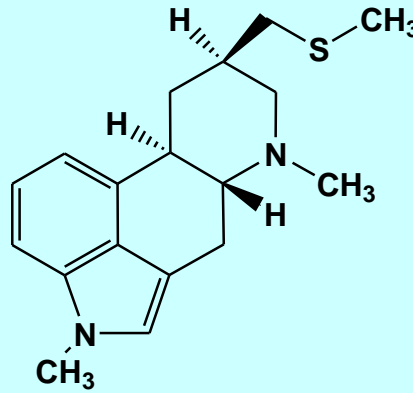
## Farmakologické účinky:

- 1.  $\alpha$ -sympatolytický** - blokáda  $\alpha$ -receptorů způsobuje **vazodilataci** a pokles krevního tlaku.
- 2. Dopaminergní** - jsou **stimulovány** centrální dopaminergní receptory (antiparkinsonický efekt) a je **brzděna** tvorba prolaktinu.
- 3. Antiserotoninový** - daný blokádou účinku serotoninu v CNS.
- 4. Vazokonstrikční** - přímým muskulotropním efektem je vyvolána **kontrakce** převážně periferních cév s následným zvýšením krevního tlaku a rizikem trofického poškození tkání.
- 5. Oxytocinové** – **uterotonický** efekt, přímé působení na svalstvo dělohy zesiluje jeho kontrakce.

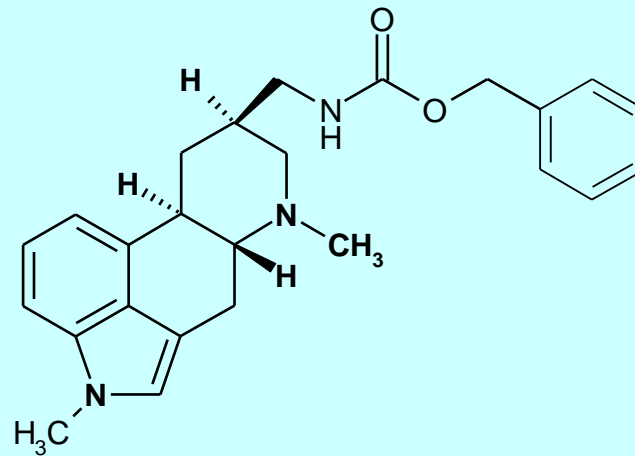
# Dopaminergika ergolinového typu:

**Indikace:** terapie parkinsonismu a jako inhibitory prolaktinu

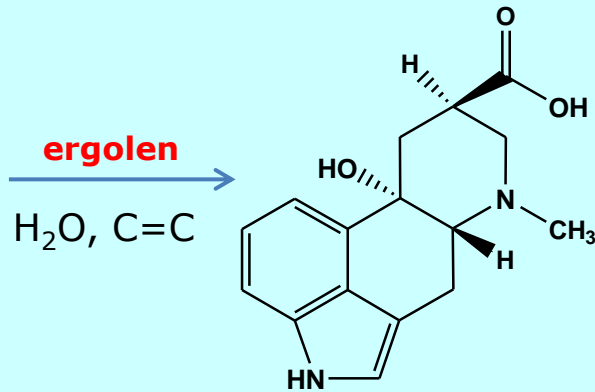
pergolid



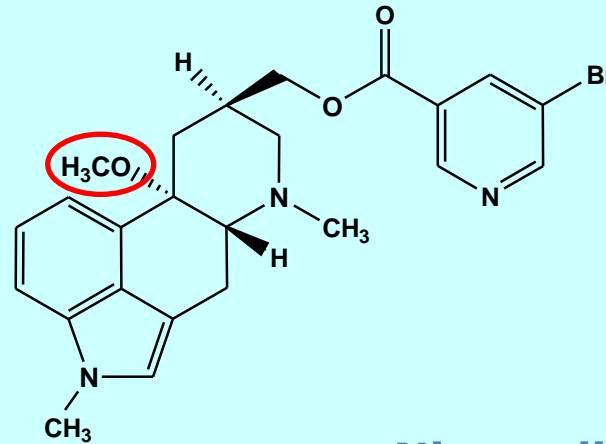
metergolin



## Dopaminergika ergolinového typu:



lumilysergová kyselina



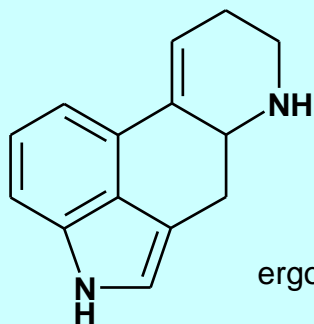
Nicergolin

**Vazodilatačně** působící  $\alpha$ -adrenolytikum, podporuje látkovou výměnu u poruch **cerebrálního** prokrvení sklerotického původu.

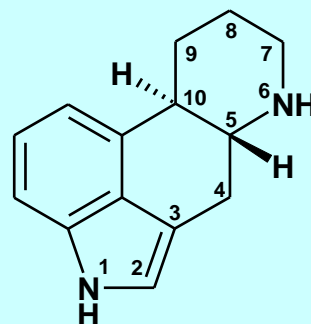
**Indikace:** jako antidementivum v geriatrici u cerebrálních i periferních poruch prokrvení.



# Hydrogenace dvojné vazby ergopeptidů



ergolen



ergolin

**Deriváty ergolenu:** **parciální**  $\alpha$ -agonisti i  $\alpha$ -antagonisti

**Dihydroderiváty** - **potlačený** účinek na dělohu za současného **snížení**

$\alpha$ -agonistického efektu - **zvýrazněn**  $\alpha$ -antagonistický efekt

**Dihydroergopeptidy řady ergotaminové i ergotoxinové** účinkují:

**vazodilatačně a hypotonicky** ( $\alpha$ -antagonistický efekt)

**Ergotamin (ergolen)** – jako  $\alpha_1$ -sympatolytikum s antiserotoninovým působením se omezeně uplatňuje v terapii migrény, nejčastěji v kombinaci kofeinem.

**Dihydroergotamin** - je **silným**  $\alpha$ -sympatolytikem bez uterotonického efektu - poruchy periferního prokrvení a migréna.

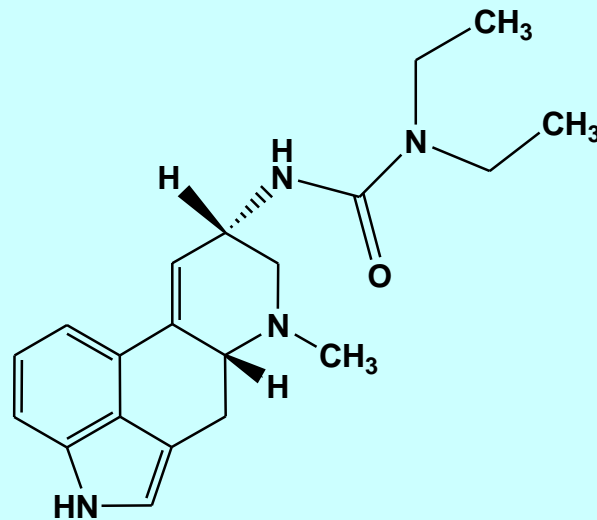
**Dihydroergotoxin** - je silným  $\alpha$ -sympatolytikem - u funkčních poruch **periferního** prokrvení, zejména v geriatrici.

**Dihydroergokryptin- $\alpha$**  - silné  $\alpha$ -sympatolytikum a dopaminergikum - u různých poruch **prokrvení** (migréna, Parkinsonova choroba) a k inhibici laktace.

**Dihydroergokristin** - jako  $\alpha$  -sympatolytikum účinkuje u poruch **periferního** a **cerebrálního** prokrvení, též mírně antihypertenzivně.

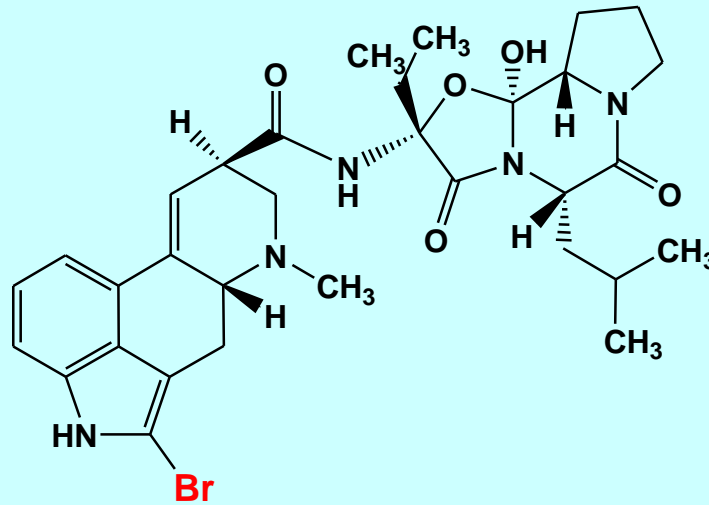
**Methylergometrin** - polosyntetický derivát ergometrinu. Pro vyšší lipofilitu převyšuje v uterotonickém působení ergometrin - vyřazen z terapie

**Lisurid** - je původní československé léčivo, je derivát **isolysergové** kyseliny, je slabým  $\alpha$ -sympatolytikem se silným antiserotoninovým a dopaminergním účinkem.



**Indikace:** terapie migrény a Parkinsonovy choroby a jako inhibitor laktace.

# Bromokriptin

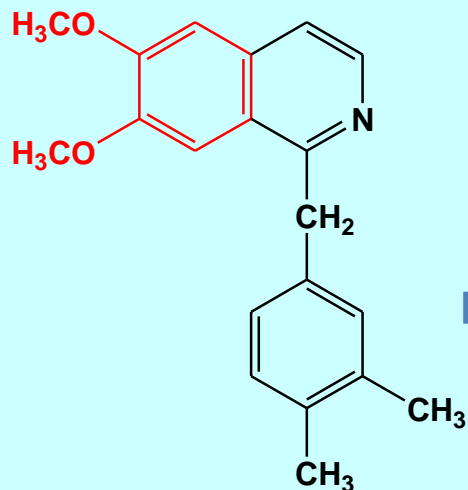


Zavedení bromu do polohy  $C_{(2)}$  ergolenového skeletu  $\alpha$ -ergokryptinu **potlačuje**  $\alpha$ -sympatolytickou aktivitu a **selektivně** stupňuje dopaminerní efekt.

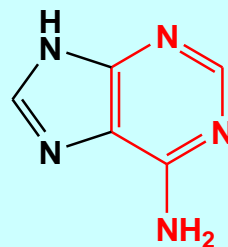
**Indikace:** potlačení laktace (v nižších dávkách) a Parkinsonova choroba (vyšší dávky).

# SYNTETICKÁ $\alpha$ - ANTIADRENERGIKA

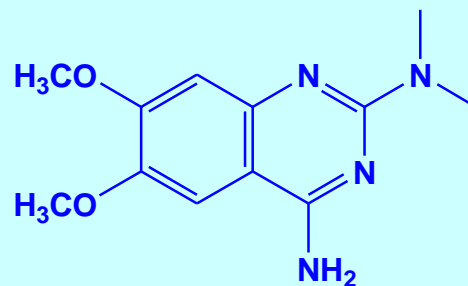
## Deriváty chinazolinu („azosiny“)



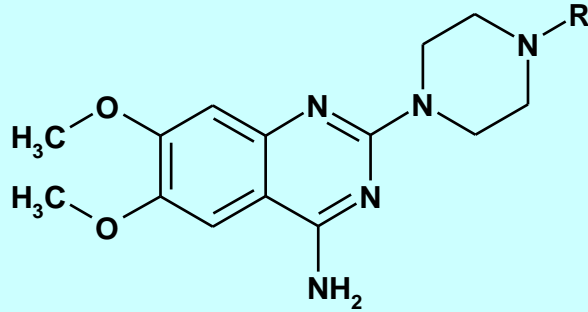
papaverin



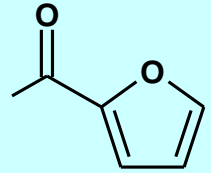
adenin



azosiny (obecná struktura)

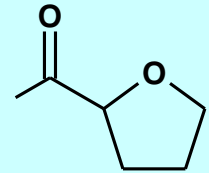


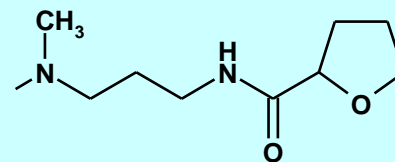
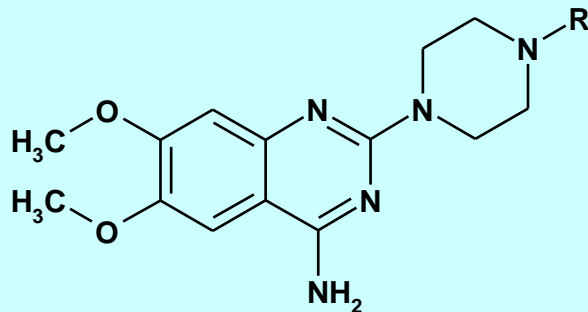
**Prazosin** - blokádou přenášení vzruchu na **postsynaptických**  **$\alpha_1$ -receptorech** v hladkých svalech dochází k vazodilataci artérií i vén (snížení periferního odporu a pokles krevního tlaku).



**Indikace:** mírná a střední arteriální hypertenze.

**Terazosin** - hypertenze a poruchy močení u BHP (benigní hyperplazie prostaty).

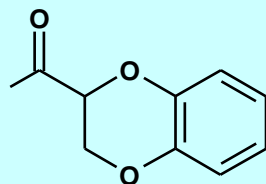




**Alfuzosin** - jako relativně selektivní antagonist

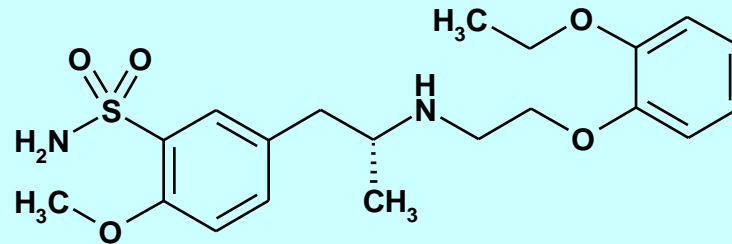
urogenitálních  $\alpha_1$ -receptorů se používá u poruch močení a BHP.

**Doxazosin** - hypertenze a poruchy močení u BHP (benigní hyperplazie prostaty).





# Tamsulosin

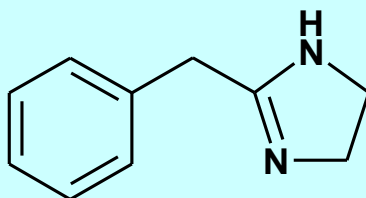


Je selektivní  $\alpha_1$ -antagonista, který **přednostně** blokuje  $\alpha_{1A}$ - receptory **prostaty** oproti  $\alpha_{1B}$ -receptorům v cévách.

**Indikace:** **primárně** určen pro BHP, zlepšuje průchod ledvinových kamenů - relaxace hladkého svalstva.

## $\alpha$ -ANTIADRENERGIKA JINÝCH STRUKTUR

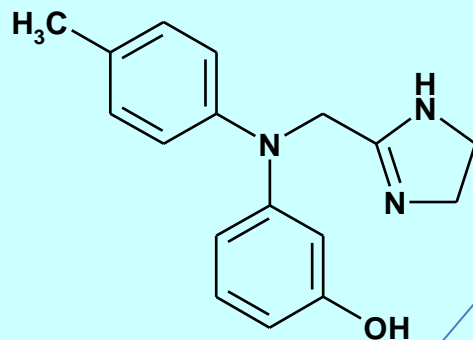
**Tolazolin** (neselektivní kompetitivní antagonist  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  receptorů)



Při p.o. nebo injekčním podání **zlepšuje** periferní prokrvení a prokrvení u cirkulačních poruch v oku.

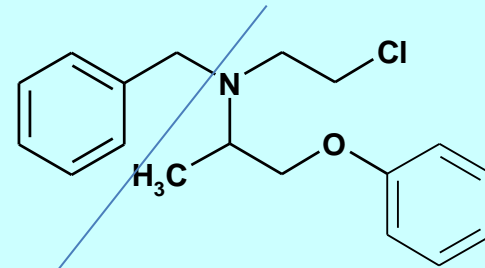
Při lokální aplikaci do oka urychluje hojení po poleptání žíravinami (vápno, kyseliny) a u zánětů rohovky.

**Fentolamin** - je silnějším  $\alpha$ -sympatolytikem než tolazolin (není registrován)



**Indikace:** hypertenzní krize zejména u feochromocytomu

## Fenoxybenzamin (není registrován)

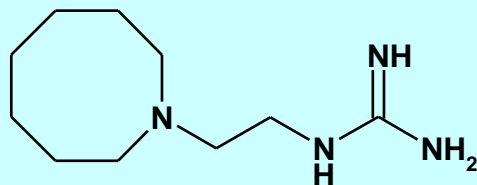


Je ireverzibilním neselektivním  $\alpha$ -sympatolytikem (blokuje  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -adrenoceptory).

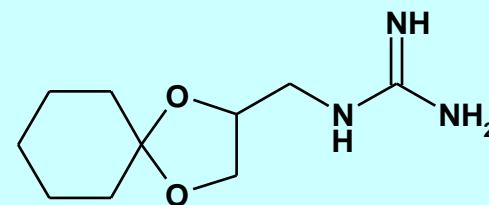
**Indikace:** u těžkých hypertenzních krizí u inoperabilního feochromocytomu a v diagnostice a před operací tohoto nádoru a u retence moče neurogenního původu.

# $\alpha$ -antiadrenergika typu blokátorů uvolňování katecholaminových mediatorů.

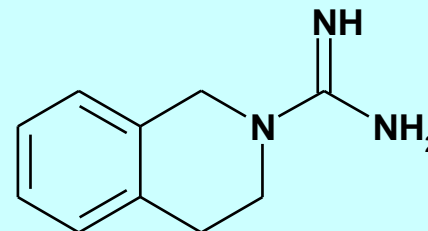
**Guanethidin-** vykazuje antihypertenzní účinek a snižuje nitrooční tlak.



**Guanadrel** - vykazuje antihypertenzní účinek.

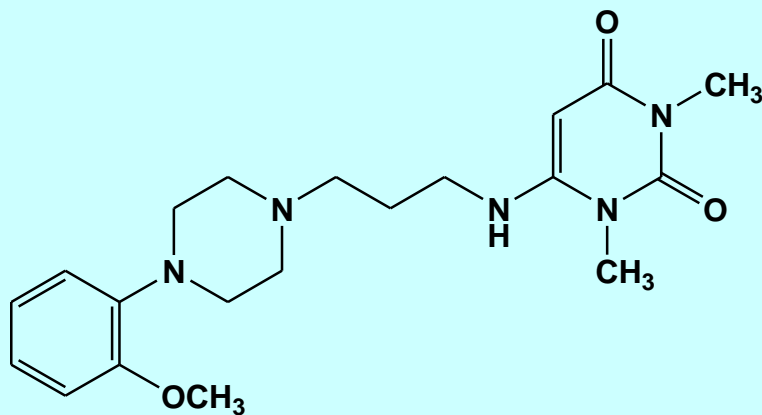


**Debrisochin** - vykazuje antihypertenzní účinek.



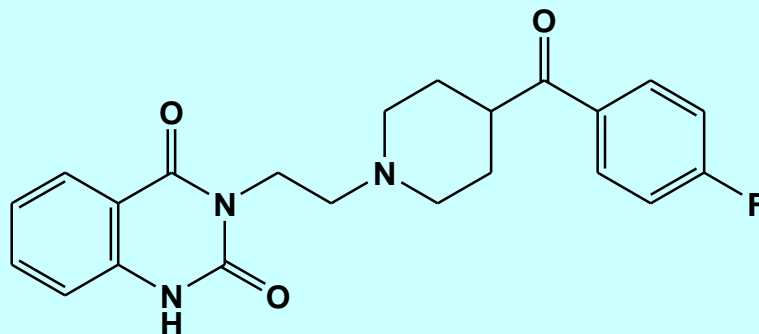
## $\alpha$ -antiadrenergika typu N- arylpiperazinu

**Urapidil** – blokuje **přednostně** postsynaptické  $\alpha_1$ -adrenoreceptory, v CNS blokuje receptory pro histamin ( $H_1$ ) a aktivuje receptory pro serotonin ( $5-HT_{1A}$ -receptory).



**Indikace:** arteriální hypertenze, Raynaudova choroba, ke kontrolovanému poklesu krevního tlaku během a po operaci hypertoniků.

## Ketanserin - blokuje $\alpha_1$ a $5\text{-HT}_2$ receptory

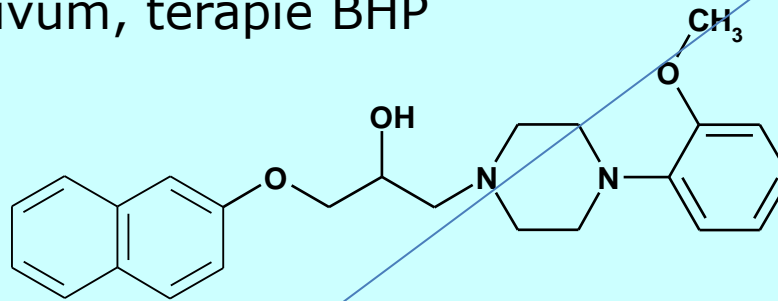


Indikace: antihypertenzivum

## $\alpha$ -antiadrenergika typu *N*-arylpiperazinu

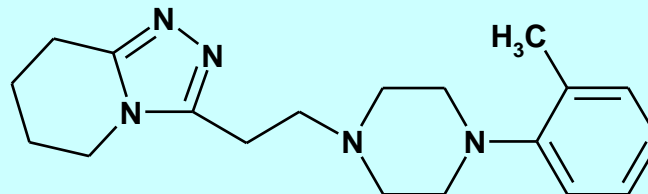
**Naftopidil** – blokuje  $\alpha_1$ -adrenoreceptory.

**Indikace:** antihypertenzívum, terapie BHP



**Dapiprazol** – blokuje  $\alpha_1$ -adrenoreceptory.

**Indikace:** v diagnostice na potlačení mydriázy u adrenergika fenylefedrinu nebo parasymptolytik tropikamidu nebo atropinu.



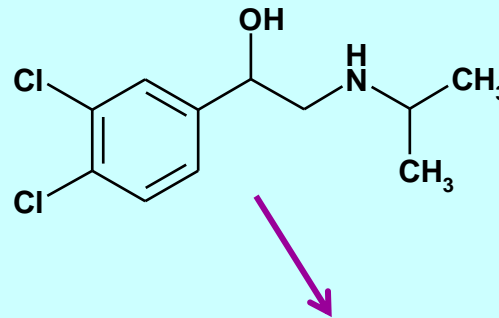
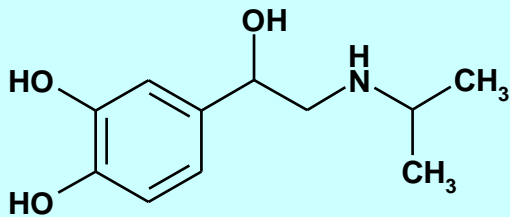


# $\beta$ -ANTIADRENERGIKA

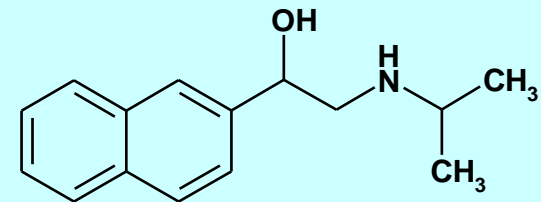
## Deriváty arylaminoethanolu

Power a I. H. Slater 1958- studium bronchodilatancií typu **isoprenalinu**

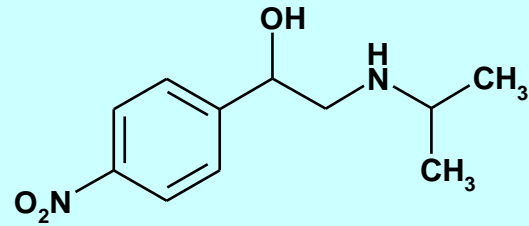
**Dichlorisoprenalin** (vykazuje **parciální**  $\alpha$ -agonistickou aktivitu).



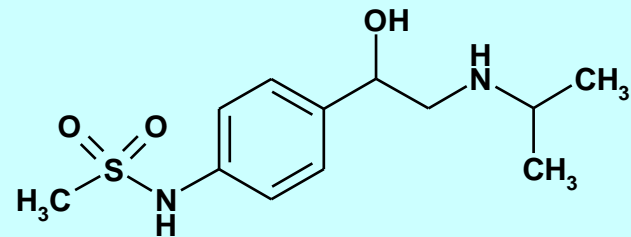
**Pronetalol** – riziko karcinogenity



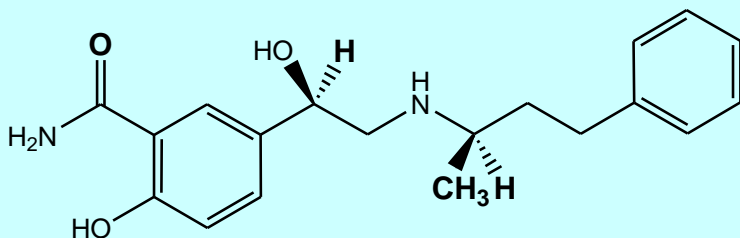
**Nifenalol** - antiarytmikum



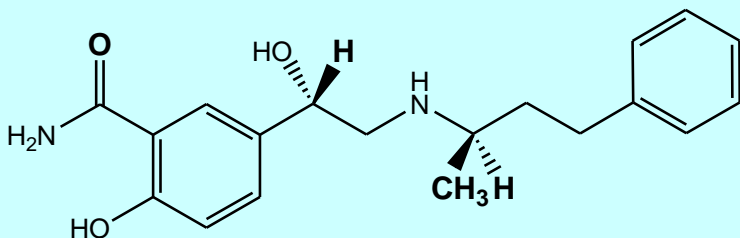
**Sotalol** - antiarytmikum



# Labetalol



*R,R*- beta-sympatolytikum

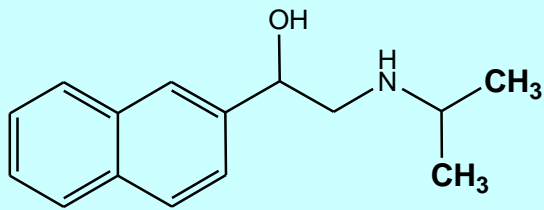


*S,R*-alfa-sympatolytikum

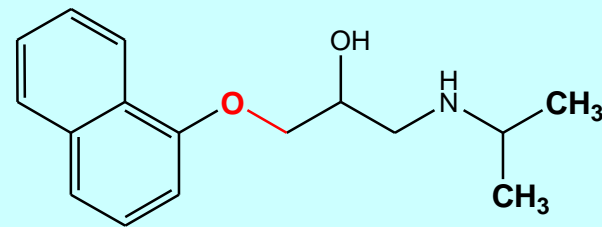
**Indikace:** je antihypertenzivem u hypertenzí všeho druhu a je indikován jen u **těžších** forem arteriální hypertenze a u hypertenzní krize.

# $\beta$ -ANTIADRENERGIKA

## Deriváty aryloxyaminopropanolu



pronetalol (1962)



propranolol (1964)

## Mechanismus účinku

- **Blokují** účinky katecholaminů na  $\beta$ - adrenergních receptorech.
- Kompetitivně **snižují** obsazení receptorů katecholaminy a dalšími  $\beta$ -agonisty.
- Většina klinických používaných léčiv jsou **čistí** antagonisté, obsazení receptorů **nevyvolá** žádnou aktivaci receptoru.
- Významná je **afinita** k  $\beta_1$ - a  $\beta_2$ -receptorům, vnitřní sympatomimetická aktivita a membráno stabilizující efekt.

# Farmakologické vlastnosti $\beta$ -adrenergních blokátorů

## A. Účinky na kardiovaskulární systém:

- **snižují** u pacientů s **hypertenzí** dlouhodobě krevní tlak (působí na srdce a cévy, na renin-angiotensinový a snad i na CNS),

## Významným způsobem ovlivňují srdeční činnost:

- klesá tepová frekvence (*chronotropný*),
- snižuje se excitabilita srdce (*bathmotropní*),
- redukuje se maximální síla kontrakce (*inotropný*),
- rychlost šíření vzruchu (*dromotropní*) i spotřeba kyslíku).

## B. Účinky na respirační systém:

- Blokáda  $\beta_2$ -receptorů bronchiální hladké svaloviny může vést ke **zvýšení** odporu v dýchacích cestách (pacienti s bronchiálním astmatem)

## C. Účinky na oko:

- Některé léčiva snižují nitrooční tlak, zvláště u pacientů s glaukomem.

## D. Metabolické a endokrinní účinky:

- **Inhibují lipolýzu**, vyvolanou stimulací sympatického nervového systému.
- Účinky na metabolismus sacharidů jsou méně jasné. Je známá **inhibice glykogenolýzy** v játrech a tím se může potencovat hypoglykemie.



## E. Účinky, které nejsou spojeny s bloádou $\beta$ -adrenergních receptorů:

- **částečná** agonistická aktivita (vnitřní sympatomimetická aktivita **ISA**),
- prospěšná v **terapii** astmy a u pacientů s výskytem bradykardií,
- a lokálně anestetický efekt - "**membránově stabilizační efekt**" - blokáda sodíkového kanálu - může se projevit v neuronech, srdečním svalu a na membránách kosterní svaloviny.

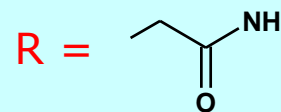
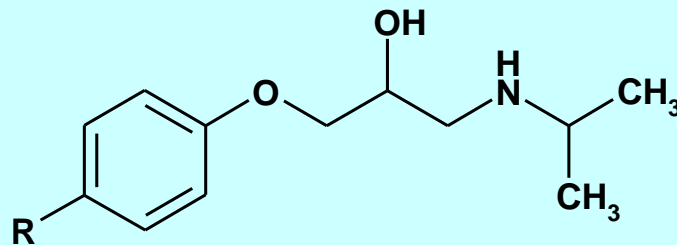
# Terapeutické použití $\beta$ -adrenergických blokátorů

1. **Koronární insuficience** – blokují **zvýšení** srdeční práce a blokují i **zvýšení** spotřeby kyslíku - „úsporný chod“ srdce po infarktu myokardu a anginy pectoris.
2. **Zvýšené působení sympatiku na srdce:**
  - hyperkinetický srdeční syndrom - stav, kdy srdce za tělesného **klidu** vypuzuje zvýšený objem krve,
  - tachyarytmie a tachykardie (zvýšení, zrychlení srdeční frekvence)
  - a zvýšená excitabilita při hypertyreóze.

# Terapeutické použití $\beta$ -adrenergických blokátorů

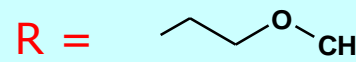
3. Vegetativní průvodní reakce při psychických alternacích – vliv vzrušení, zátěž
4. Snížení krevního tlaku při arteriální hypertenzi.
5. Terapie glaukomu – snížení nitroočního tlaku.

# Kardioselektivní $\beta$ -blokátory

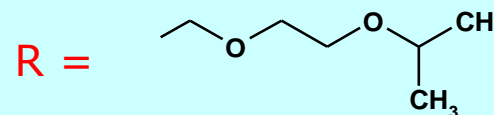


**Atenolol** - bez ISA i MSA je indikován u hypertenze, anginy pectoris a supraventrikulárních tachykardií.

**Metoprolol** - hypertenze, angina pectoris a poruchy srdečního rytmu.

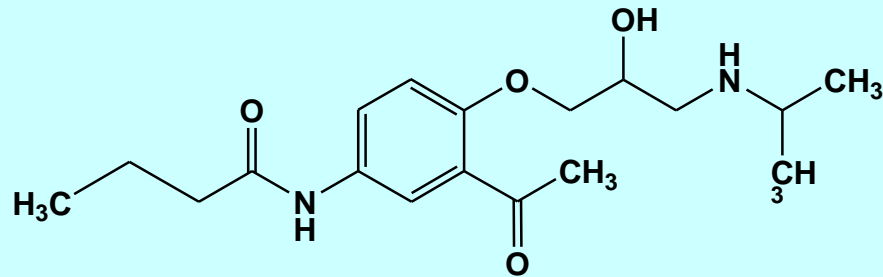


**Bisoprolol** - je indikován u hypertenze, poruch rytmu a u ischemické srdeční choroby.



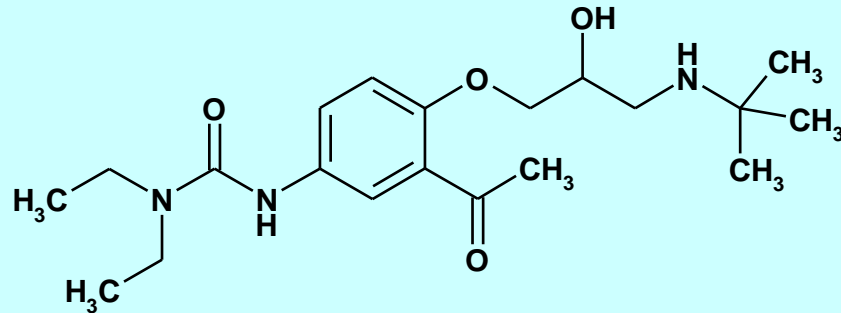
# Kardioselektivní $\beta$ -blokátory

## Acebutolol



**Indikace:** hypertenze, poruchy srdečního rytmu a angina pectoris.

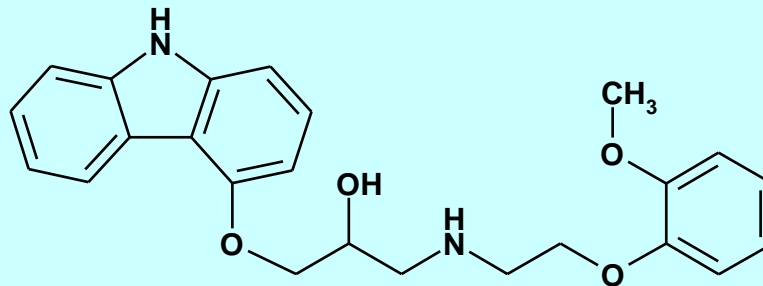
## Celiprolol



**Indikace:** hypertenze, poruchy srdečního rytmu, angina pectoris.

# Neselektivní $\beta$ -blokátory

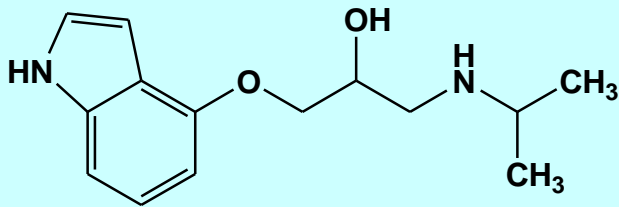
**Karvedilol** - má částečnou  $\alpha_1$ -adrenolytickou aktivitu.



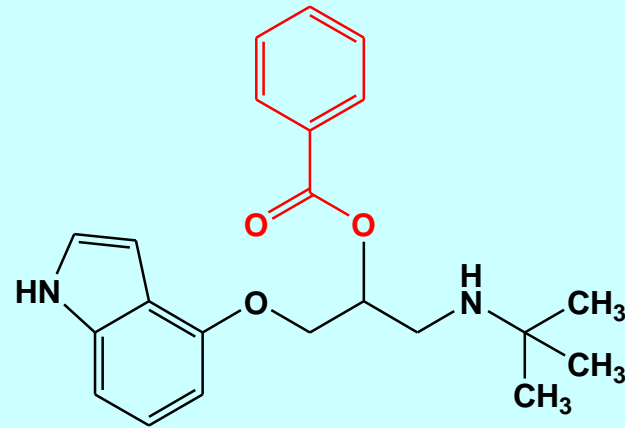
**Indikace:** profylakticky hypertenze a srdeční nedostatečnost

# Neselektivní $\beta$ -blokátory

## Pindolol



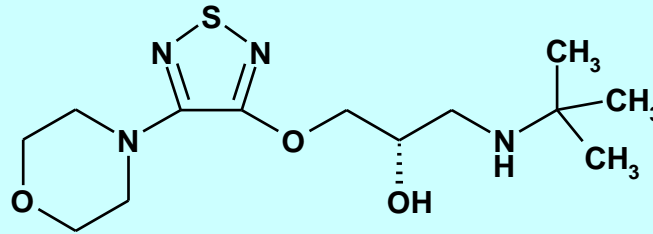
## Bopindolol



**Indikace:** společnou indikací je hypertenze a angina pectoris, pindolol navíc antiarytmicky u tachykardií a zevně v oftalmologii u glaukomu.

## Terapie glaukomu

**S-(-) timolol** - je neselektivní  $\beta$ -blokátor bez výraznější ISA, účinkuje podobně jako jiná betalytika u hypertenze, anginy pectoris a poruch srdečního rytmu.

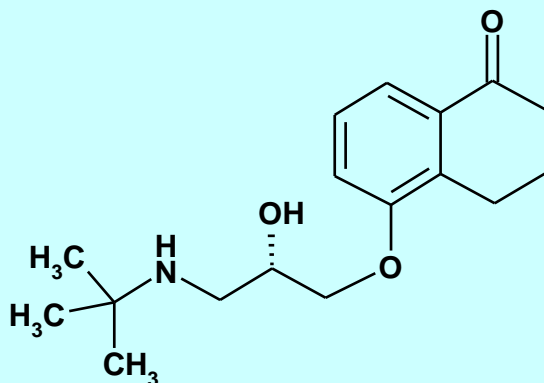


**Indikace:** v oftalmologii jako antiglaukomatikum na snížení nitroočního tlaku.



## Terapie glaukomu

**S-(-) levobunolol** - je neselektivní  $\beta$ -blokátor, pravotočivý izomer převyšuje v aktivitě asi 60x.



**Indikace:** výhradně v oftalmologii na snižování nitroočního tlaku u glaukomu. Jeho účinek se vysvětluje schopností snižovat tvorbu komorového moku.