

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.

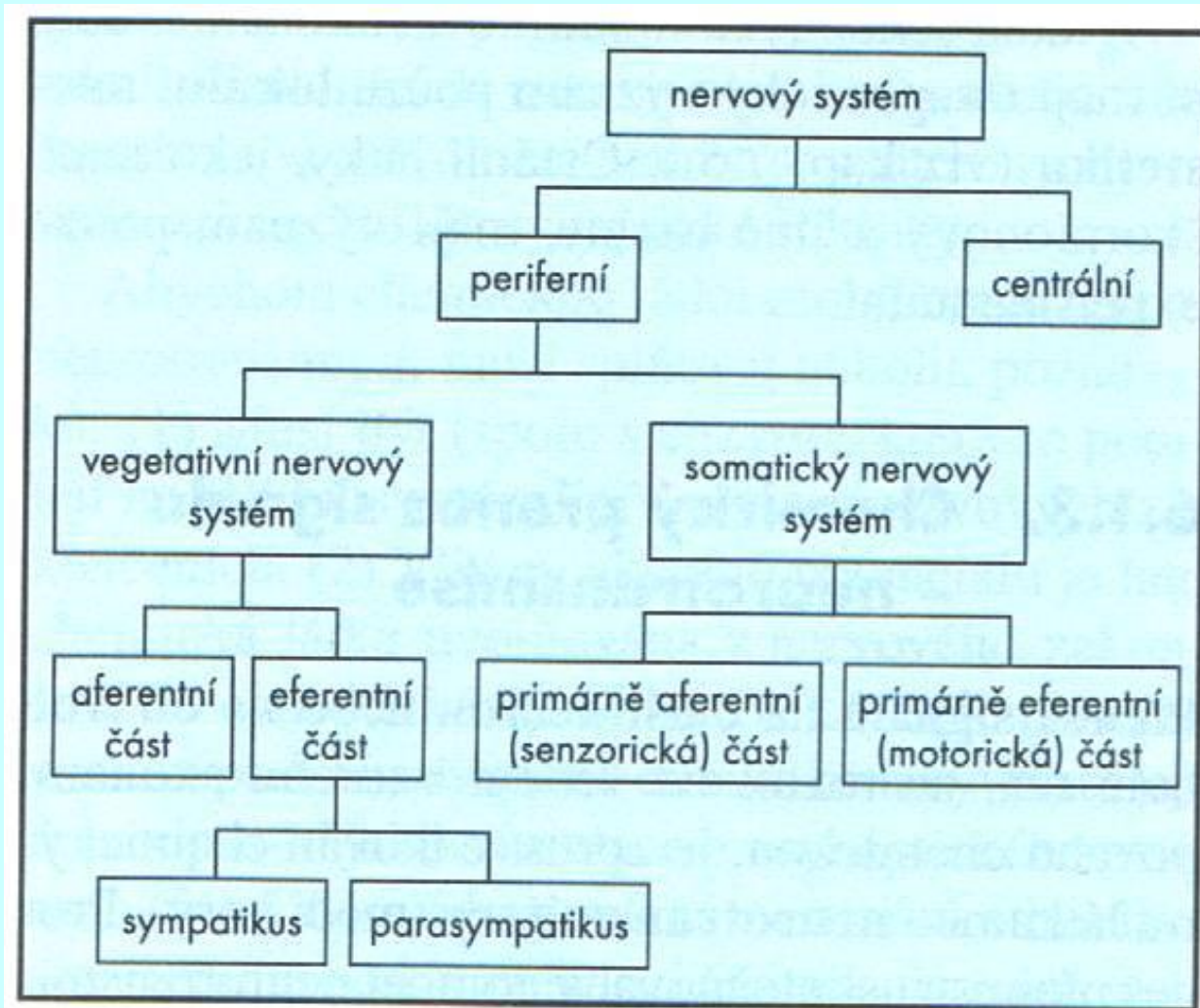
Nervový systém:

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.
- některé činnosti, jako proces dýchání, pracují v **součinnosti** s vědomými procesy - jeho hlavními součástmi jsou senzorický systém, motorický systém a enterický nervový systém.

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 - hlavový, křížový)

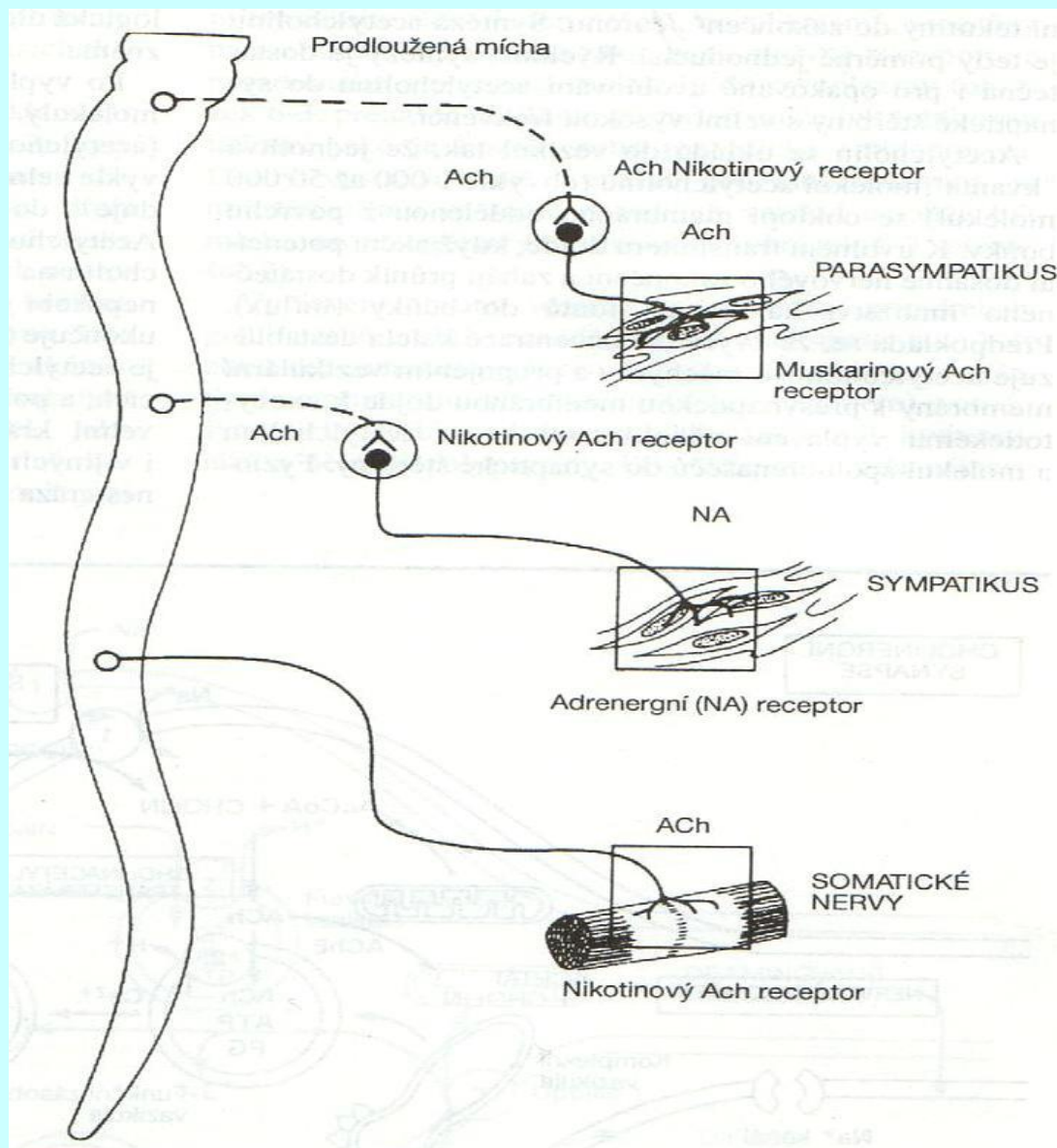
Oba systémy mají svá ústředí v jádrech CNS.

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** (křížový) míšními kořeny (kraniosakrální systém).

Anatomické a farmakologické vlastnosti autonomních a motorických nervů



Presynaptická regulace (autoreceptory)

Presynaptické α_2 -adrenergní receptory - po aktivaci NA (a podobnými molekulami) se sníží další vyplavování NA z nervových zakončení.

Presynaptické β -receptory - usnadňují vyplavování NA.

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

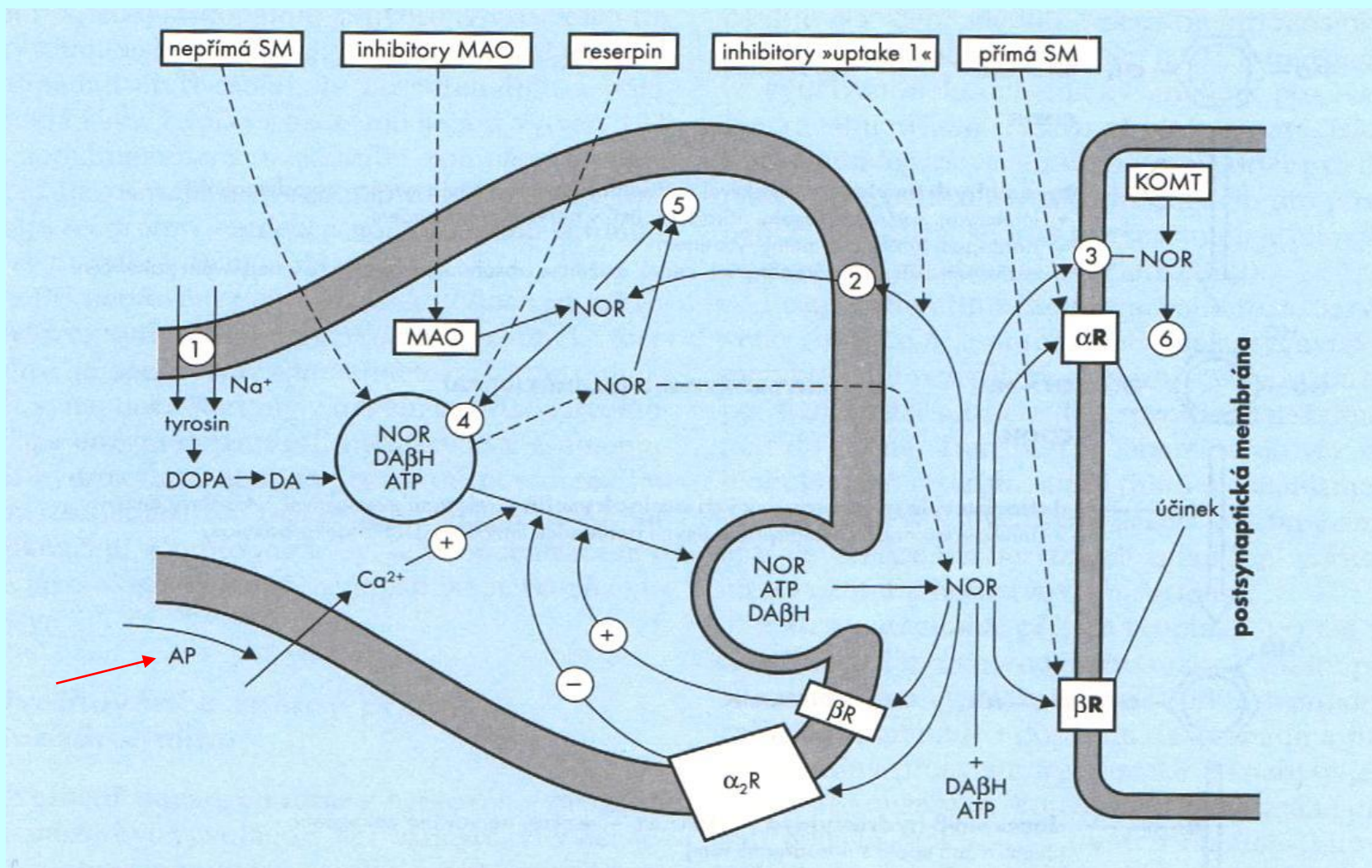
Účinky mediátorů na postsynaptické struktury

Změny polarity membrány:

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

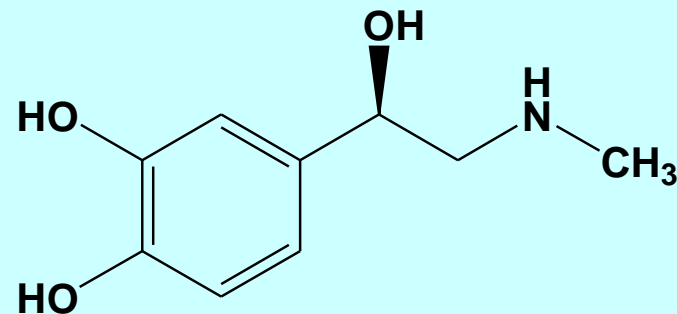
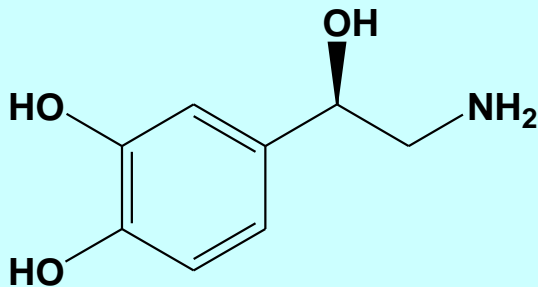
Ovlivnění postsynaptické struktury v cílové tkáni - syntéza nitrobuněčných posílů (např. cAMP) - změna aktivity **buněčných** enzymů.

Schéma adrenergí neurotransmise



ADRENERGIKA (sympatomimetika)

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



Vývoj adrenergik

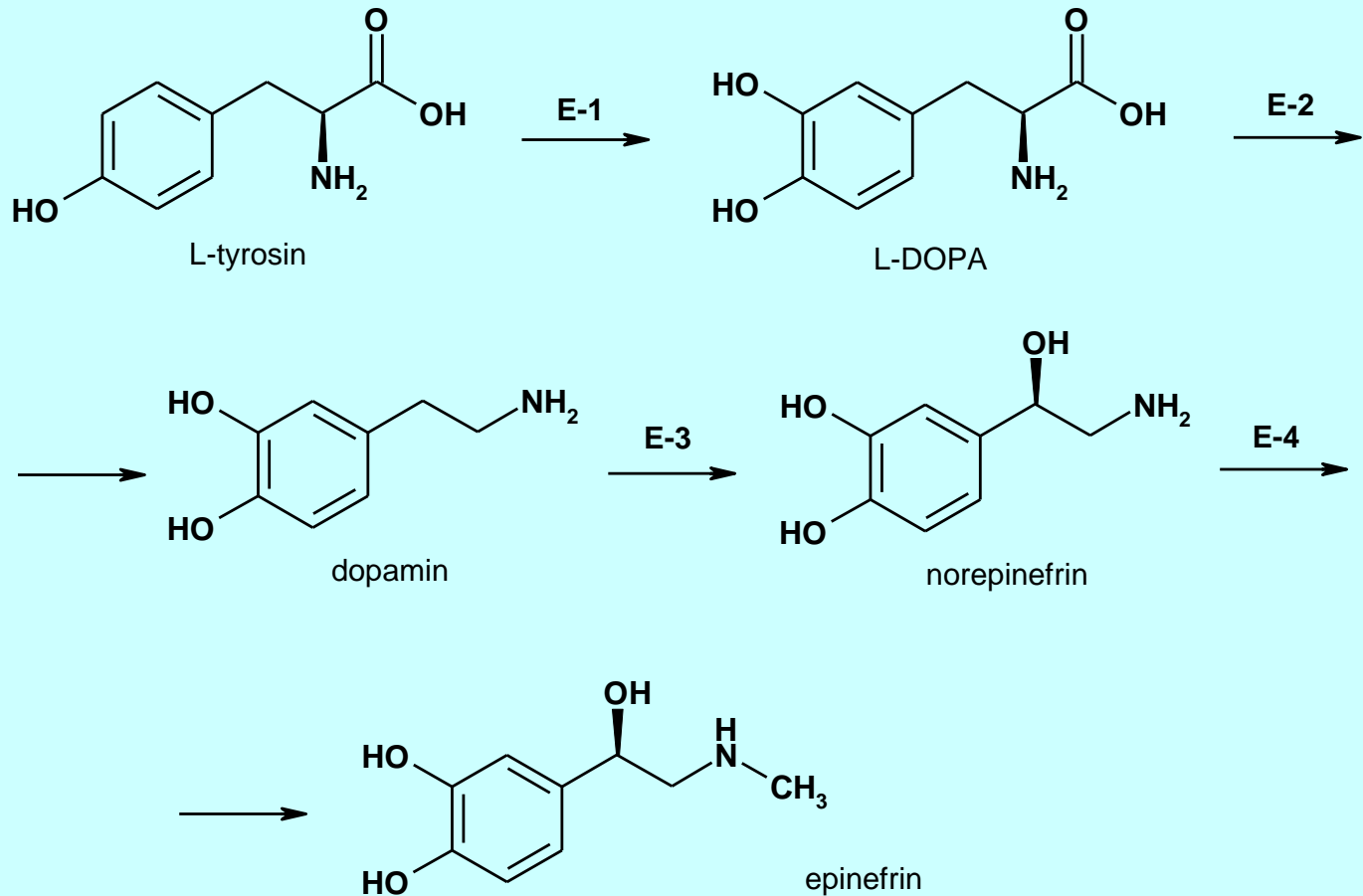
Epinefrin(adrenalin) - J. J. Abel (1899) a J. Takamine (1901) izolovali z **extraktu** nadledvinek.

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

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

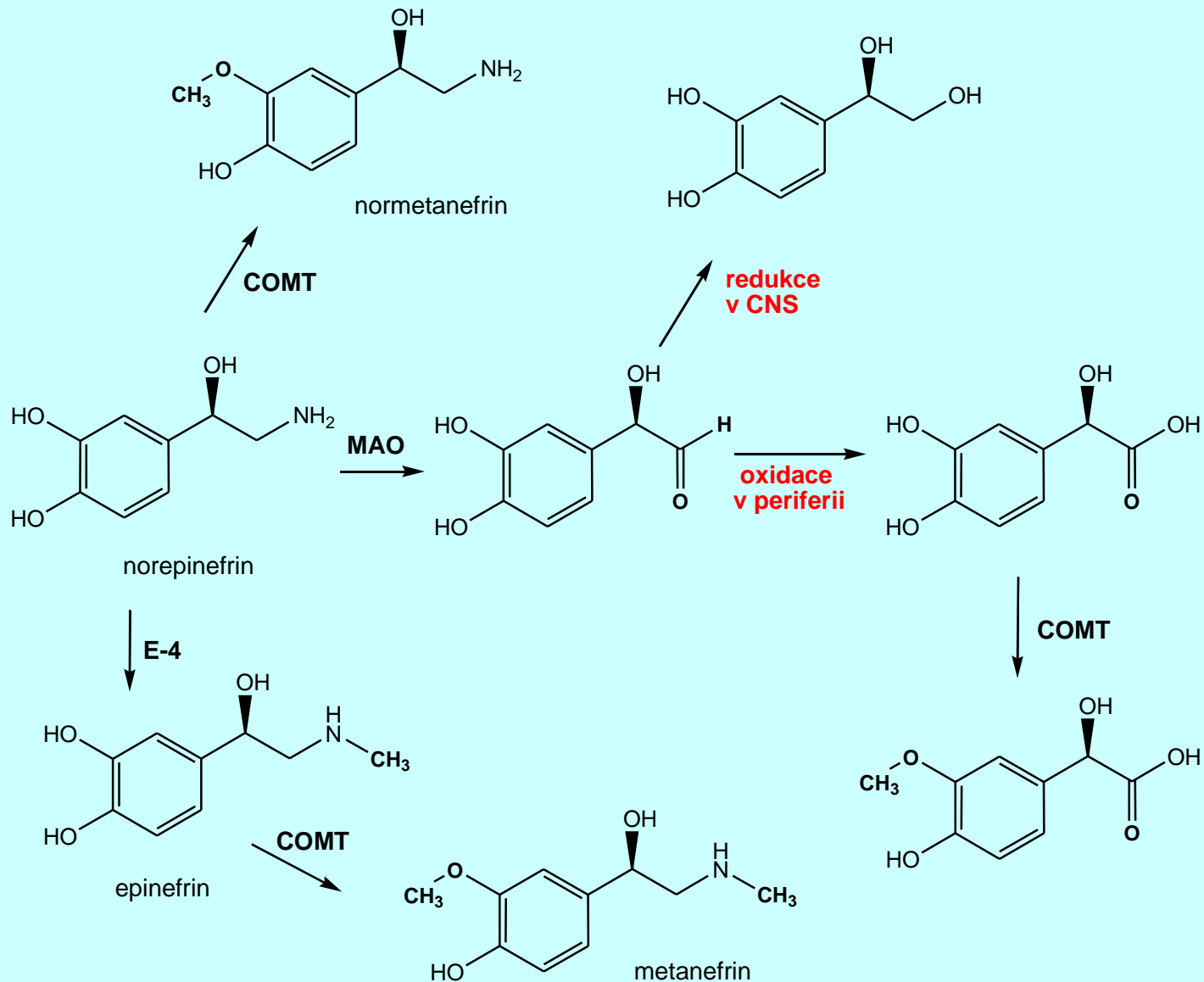
Druhým starším přírodním adrenergikem je **efedrin** - izolován z *Ephedra vulgaris* RICH.v roce 1887 - vedle **periferních** vykazuje též účinky **centrální**.

Biosyntéza adrenergických neuromediátorů



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

Metabolizmus norepinefrinu a epinefrinu



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

Adrenergní receptory

Patří do skupiny receptorů spřažených s *G*-proteinem (regulační protein)

Dva základní typy adrenergních receptorů: α - a β - receptory.

Subtypy: α_1 a α_2 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} a také α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) a
 β_1 , β_2 a β_3 .

Lokalizace.

U α -receptorů **presynaptické** receptory patří k typu α_2 , **postsynaptické** α_1 , zatímco na cílovém orgánu se typy α_1 a α_2 mohou vyskytovat vedle sebe.

U β -receptorů β_1 - receptory jsou lokalizovány na cílovém orgánu v bezprostřední blízkosti varikozity a β_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 - rozšíření zornice).

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

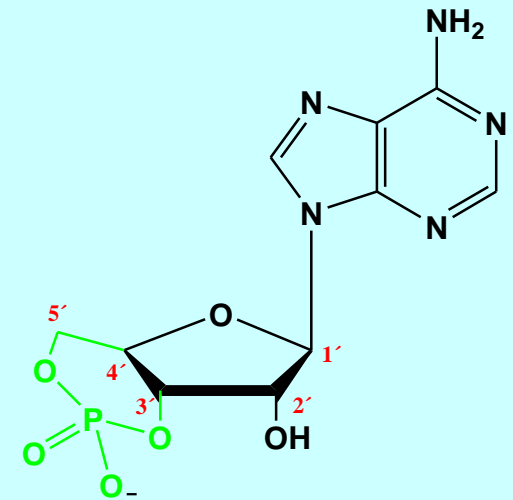
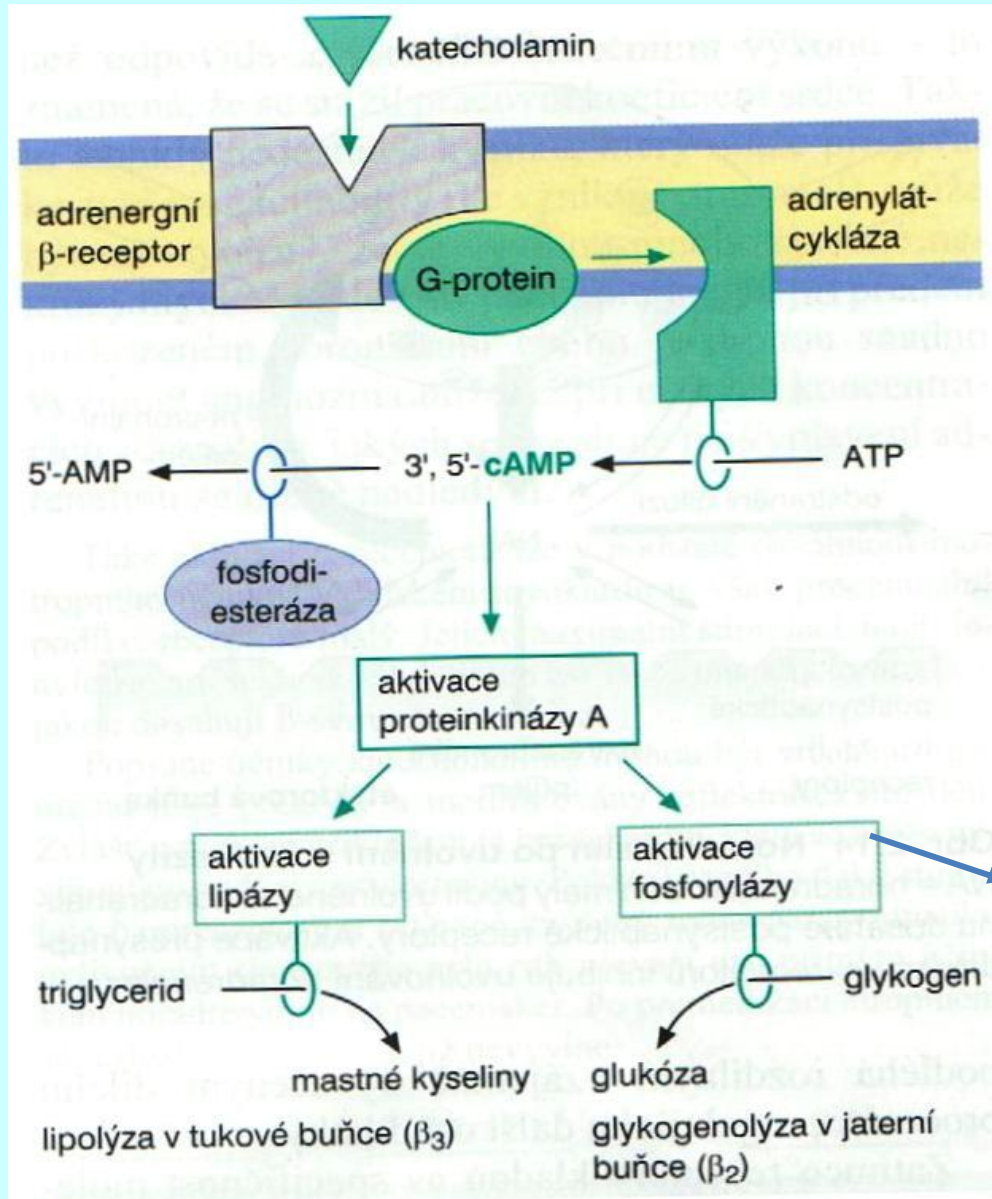
Interakce noradrenalinu a adrenalinu s adrenergními receptory:

spřažené s G-proteinem.

Dva rozdílné mechanismy:

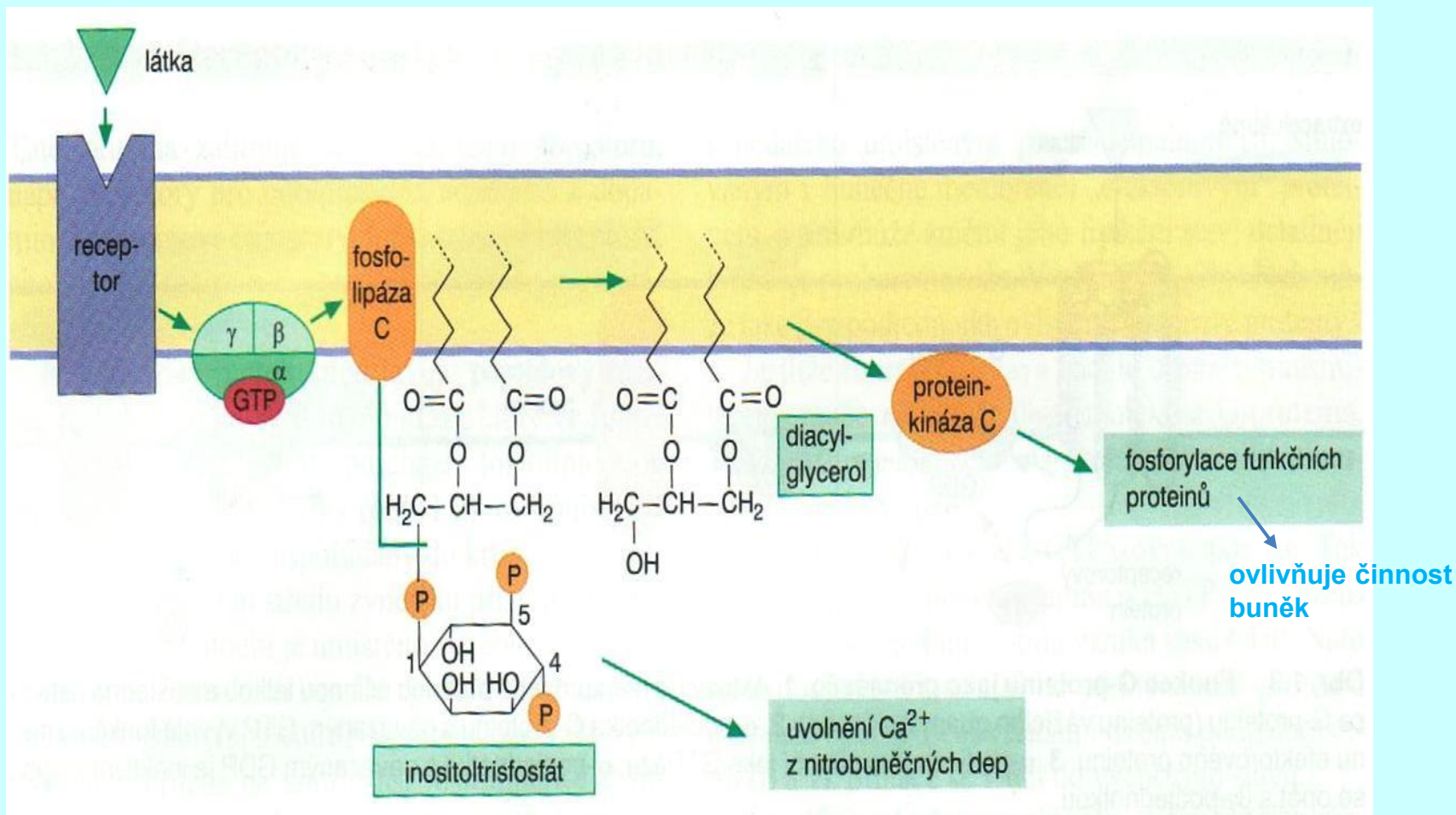
1. **Stimulace** klíčových enzymů např. **adenylátcyklázy** po aktivaci β -receptoru nebo **fosfolipázy C** po aktivaci α_1 -receptoru, anebo **inhibice** adenylátcyklázy po aktivaci α_2 -receptorů.
1. **Přímé** ovlivnění **iontových kanálů** působením G-proteinů - aktivace K^+ -kanálu a inhibice Ca^{2+} -kanálu po **aktivaci** α_2 .

Vazba na β -receptory



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

Vazba na α -receptory

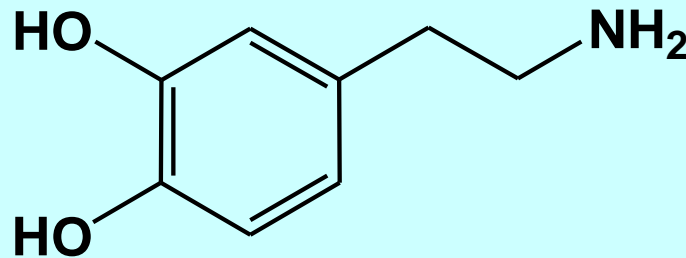


Zvyšuje se sekrece žláz (M_3 receptory) nebo tonus hladkých svalů (alfa receptory)

ADRENERGIKA PŘÍMÁ

Endoadrenergika

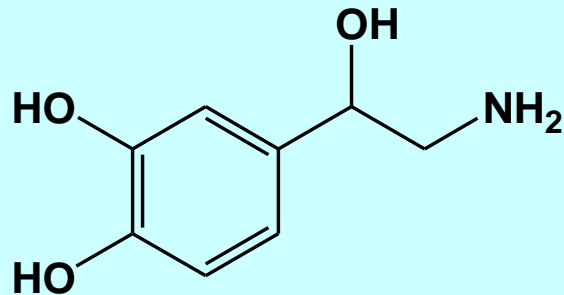
Dopamin



- Vedle α -receptorů **přednostně** stimuluje β_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** (zásobení kyslíkem a živinami a odplavení zplodin látkové výměny) a u **těžké** hypotenze.

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



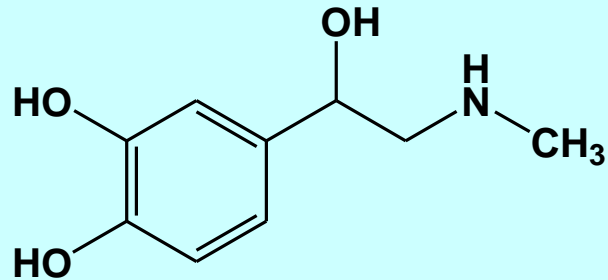
Účinek na α -receptory: myokard - zvýšení **systolického** (pozitivně inotropní efekt) i **diastolického** (vazokonstrikce cév a zvýšení periferního odporu) krevního tlaku.

Účinek na β -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.

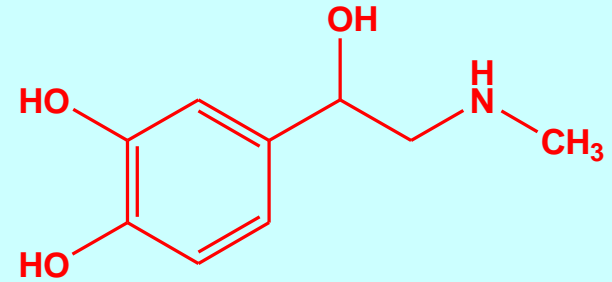
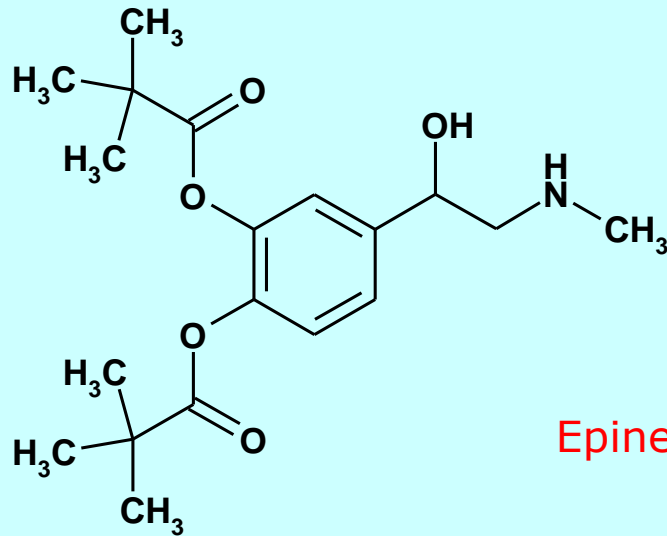
Na rozdíl od epinefrinu je **norepinefrin** v nadledvinách (**dřeň** nadledvin) **nepřetržitě** syntetizován a k udržení krevního tonusu do krevního oběhu **trvale** secernován.

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 α i β receptory

Neselektivní adrenergní agonisté

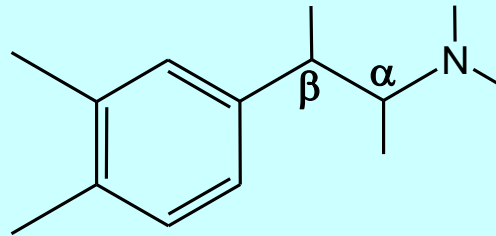
- α -účinek - **vazokonstrikce** - snížení tvorby nitrooční tekutiny
- β -účinek - **vazodilatace** - zlepšení odtoku nitrooční tekutiny

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

Indikace: ve formě hydrochloridu v oftalmologii u glaukomu.

Exoadrenergika, syn. adrenergika

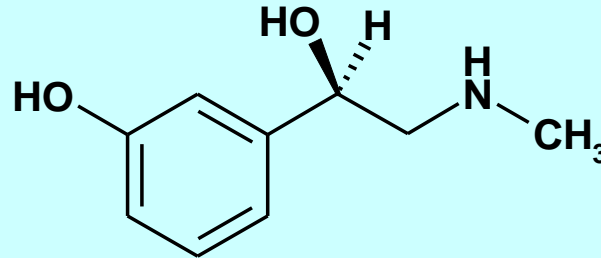
Vztah struktury a účinku



- **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.

α -adrenergika (vazokonstringencia, antihypotonika)

Fenilefrin

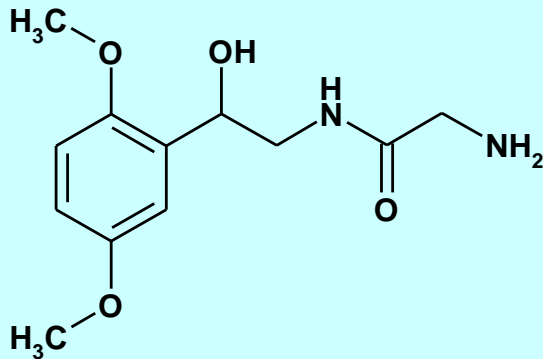


Silné přímé α_1 -sympatomimetikum s nevýznamným ovlivněním β -receptorů srdce.

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).

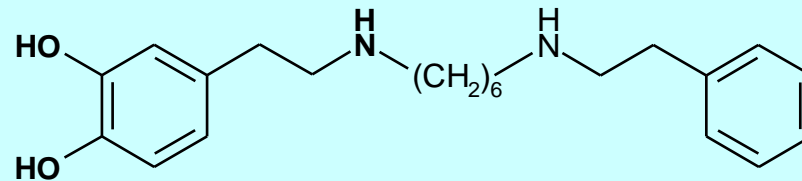
Midodrin - proléčivo



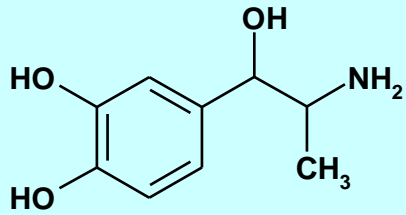
Účinkuje **selektivně** na periferní α_1 -receptory, na β -receptory myokardu je prakticky **bez účinku**. Neproniká přes hematoencefalickou bariéru.

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

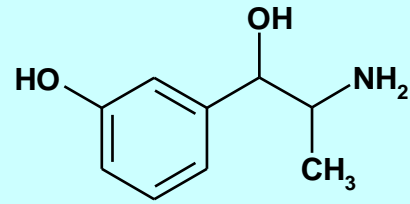
Dopexamin - neselektivní analog dopaminu, agonistický účinek na D_1 (vazodilatace v ledvinách), D_2 (presynaptické snížení uvolňování noradrenalinu), adrenergní receptory β a minimálním vlivem na receptory α



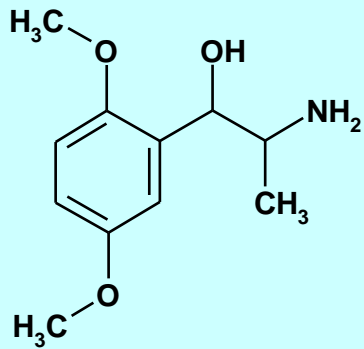
Indikace: těžké poruchy kontraktility myokardu, které nereaguje na jinou léčbu.



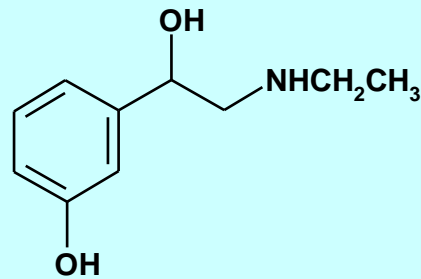
Korbadrin



Metaraminol



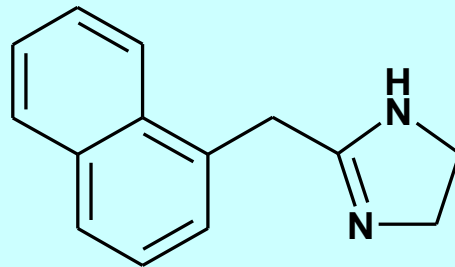
Methoxamin



Etilefrin

2-Imidazoliny - periferní α -agonisti - lipofilnější sloučeniny, snadno procházejí sliznicemi - zvýšená afinita k **α_1 -receptorům**

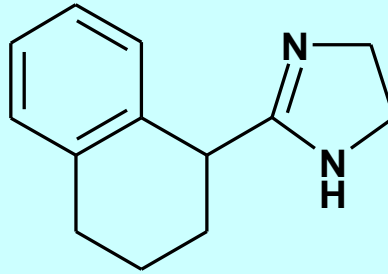
Nafazolin



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.

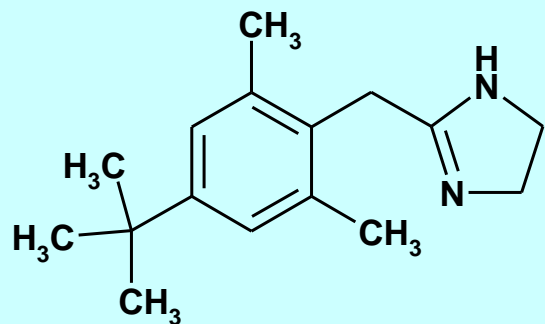
Dlouhodobé podávání - riziko vzniku **tolerance** (nafazolinismus) a riziko tkáňových nekróz.

Tetryzolin

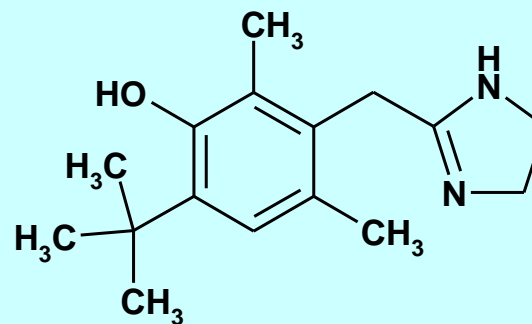


S nafazolinem shodné indikace jako nazální dekongestans v ORL u rýmy a v oftalmologii u konjunktivitid.

Xylometazolin



Oxymetazolin

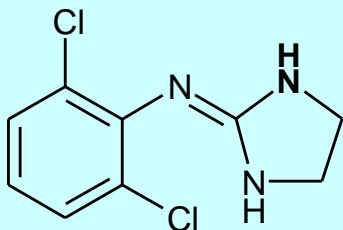


Rychlý nástup vazokonstrikčního efektu při lokální aplikaci do oka
nebo na nosní sliznici.

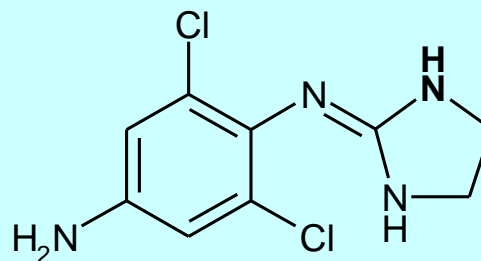
Indikace: v ORL u akutních rinitid a zánětů nosních dutin, méně v
oftalmologii u očních zánětů.

2-Imidazoliny - α_2 -agonisti i I_1 -agonisti

Klonidin



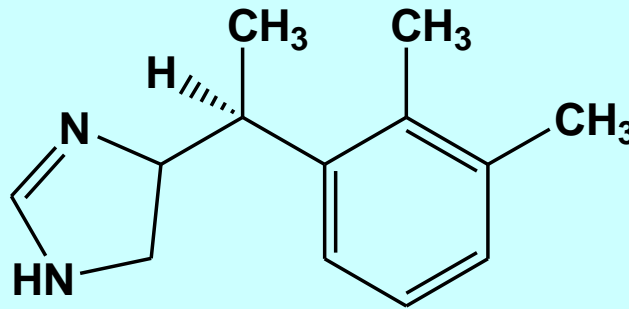
Aproklonidin



- **periferně** jako parciální agonista na presynaptických α_2 -receptorech - **snižuje** uvolňování noradrenalinu
- **centrálním** α_2 -mimetickým účinkem **stimuluje** postsynaptické α_2 -receptory - aktivace **působí inhibičně** na eferentní sympatické vlákna - **snižení** krevního tlaku.
- I_1 -receptory - **snižení** aktivity sympatiku - prodloužená mícha

Indikace: terapie hypertenze, glaukomu.

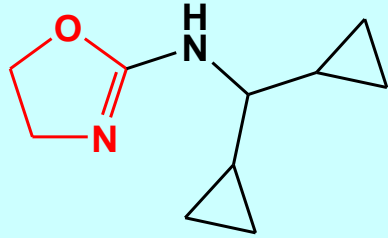
Dexmedetomidin



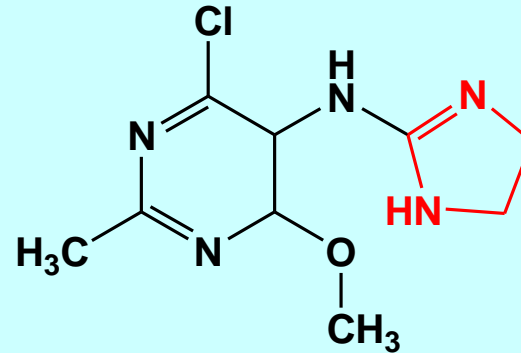
- Rozpustný v tucích - **rychlá** penetrace do CNS a **rychlý** nástup sedativních a hemodynamických účinku.
- Presynaptické α_2 -adrenergní receptory - **inhibuje** především **uvolnění** noradrenalinu, dále acetylcholinu, serotoninu, dopaminu a substance P. (v **periferní** části)
- **Sedativní a hypnotické účinky** - **vazba** na α_2 -adrenergní receptory, především v locus coeruleus.

Indikace: analgosedace

Rilmenidin

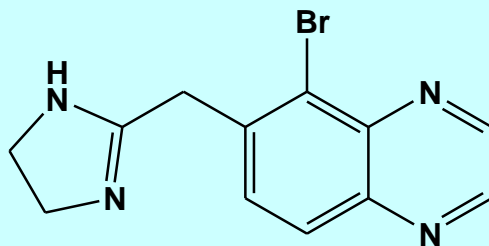


Moxonidin



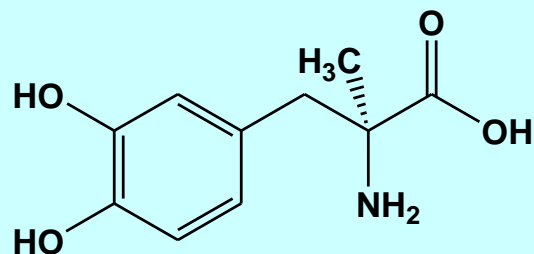
- Stimulují **selektivně** především centrální **imidazolové** receptory (snižují aktivitu sympatiku) a imidazolové receptory v **ledvinách** (duální mechanismus).
- Používají se jako **antihypertenziva**.
- Mají méně **nežádoucích** účinků než např. klonidin ((především sedace a salivace).

Brimonidin - selektivní agonista adrenergických α_2 receptorů



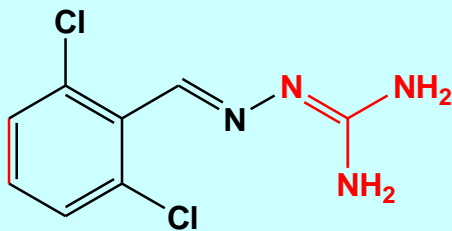
Indikace: oční lékařství, snížení nitroočního tlaku u glaukomu s otevřeným uhem nebo při oční hypertenzi (nesnášenlivost nebo kontraindikace s β -blokátory)

Methyldopa - α_2 -agonista - sympatomimetický efekt

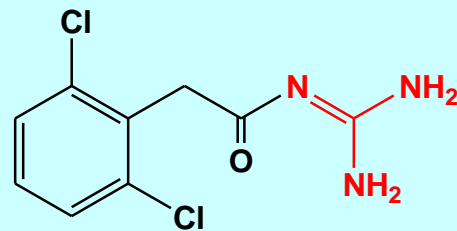


Indikace: hypertenze (i v graviditě), není vhodný k zahájení léčby

Guanabenz



Guanfacin



Sympatomimetika stimulující β -receptory (β -sympatomimetika)

Aktivace β_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 β_2 -receptorů:

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

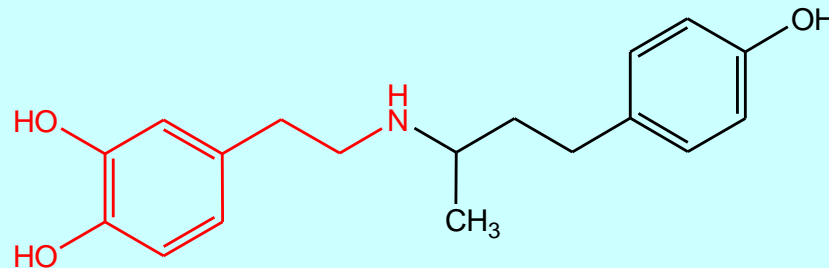
Metabolické účinky:

- ovlivnění β -receptorů (převážně β_2 , respektive β_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 β_1 i β_2
sympatomimetického efektu

Selektivní β_1 -sympatomimetika

Dobutamin



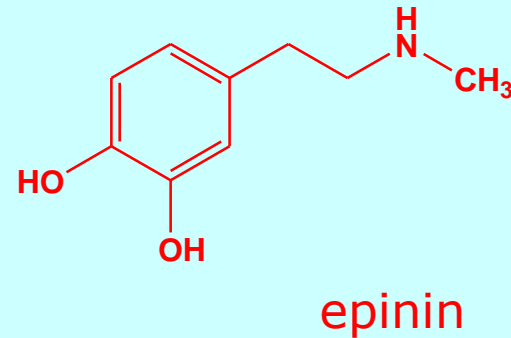
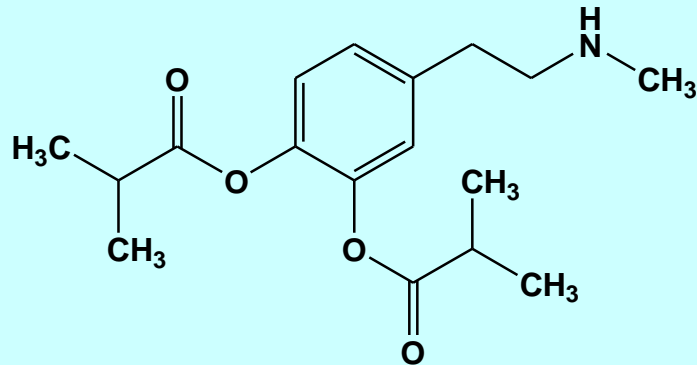
Indikace: terapie akutního srdečního selhání, zvýšení krevního tlaku
a terapie kardiogenního šoku

(pozitivně inotropní účinek).

(+)-enantiomer stimuluje převážně *beta*-receptory, levotočivý izomer ve
zvýšené míře stimuluje *alpha*-receptory.

Selektivní β_1 -sympatomimetika

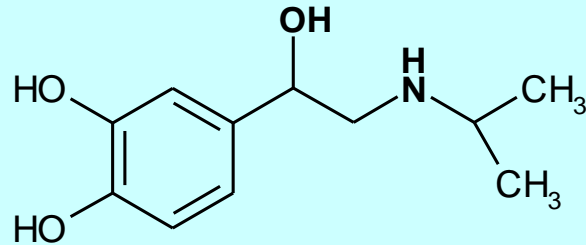
Ibopamin



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

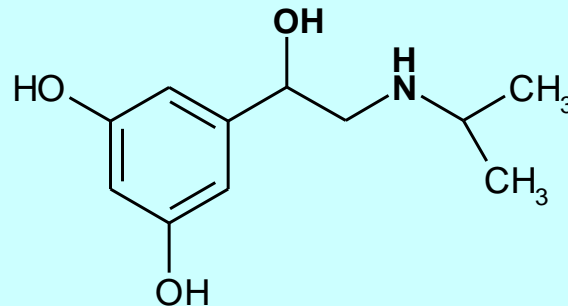
Neselektivní β_1 - a β_2 - agonisti

Isoprenalin - stimuluje kardiální β_1 -receptory (tachykardie, tachyarytmie) i β_2 -receptory bronchů



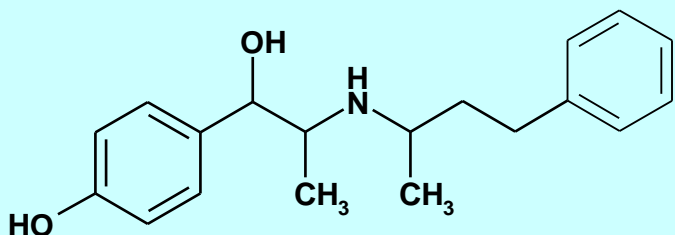
Indikace: kardiologie u bradyarytmií a v **terapii astmatu.**

Orciprenalin - stimuluje kardiální β_1 -receptory i β_2 -receptory bronchů, metabolicky je **stálejší** (posun fenolických OH skupin)

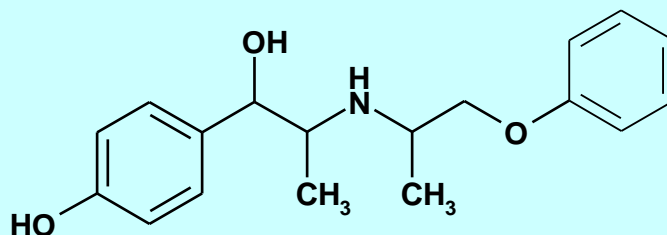


Neselektivní β_1 - a β_2 - agonisti

Bufenin

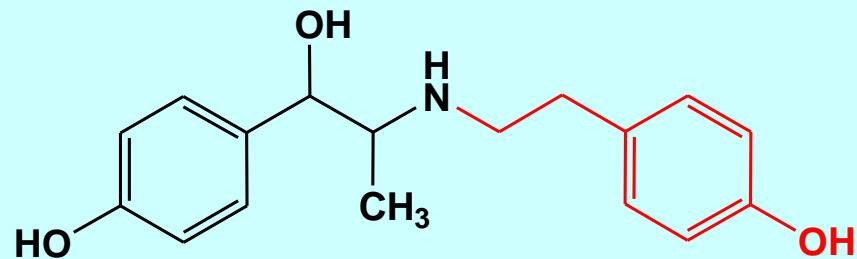


Isoxsuprin



Indikace: poruchy **periferního** a **cerebrálního** prokrvení (**β_2 složka**), isoxsuprin působí i **tokolyticky** na dělohu (snížení činnosti děložního svalstva a tlumí děložní kontrakce, předčasný porod, hrozící potrat).

Ritodrin



Indikace: *selektivně účinkuje na β_2* -receptory dělohy - je tokolytikum, předčasné porodní bolesti a hrozící předčasný porod.

β_2 -sympatomimetika - bronchodilatancia

Průduškové astma (astma bronchiale)

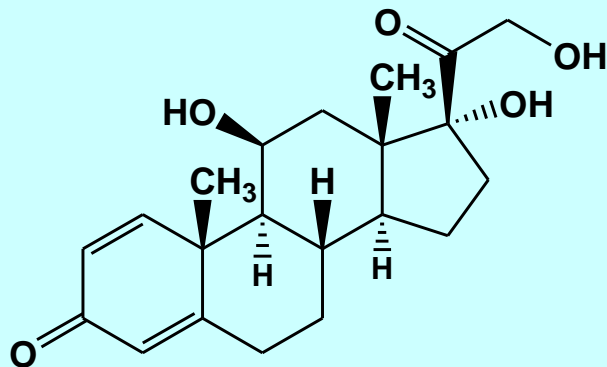
- onemocnění charakterizované záchvaty dušnosti - náhlé **zúžení** průdušek (bronchokonstrikce) - podkladem onemocnění je převažně chronický zánět alergického původu

Antiastmatika:

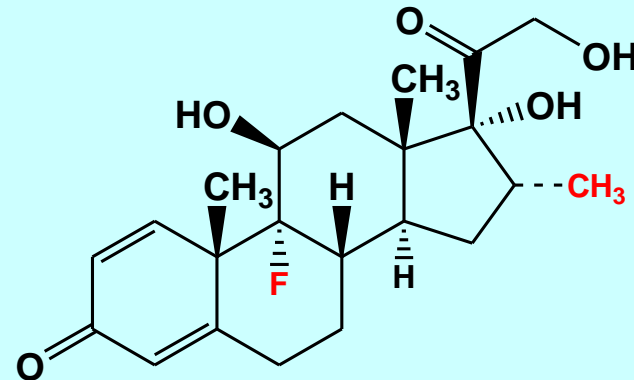
- **Glukokortikoidy** - potlačují zánětlivou složku onemocnění

Deriváty antiflogisticky účinkujícího:

Prednisolonu



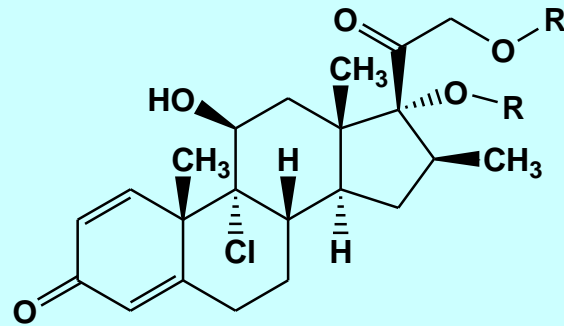
Dexamethasonu



Stimulují tvorbu lipokortinu - **inhibuje** fosfolipázu A₂ - uvolňuje kyselinu arachidonovou

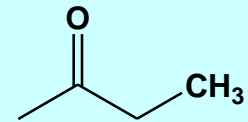
Beklo methason

R = H

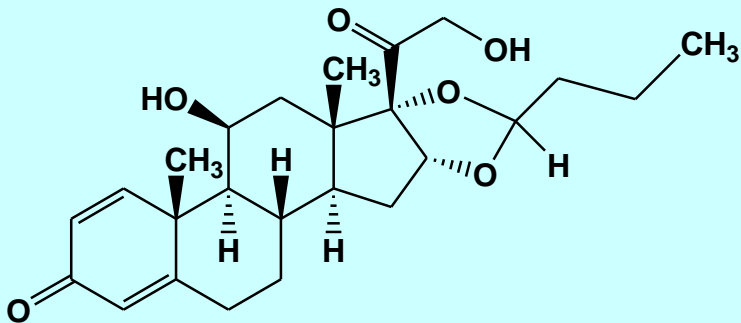


Beklo methason-dipropionát

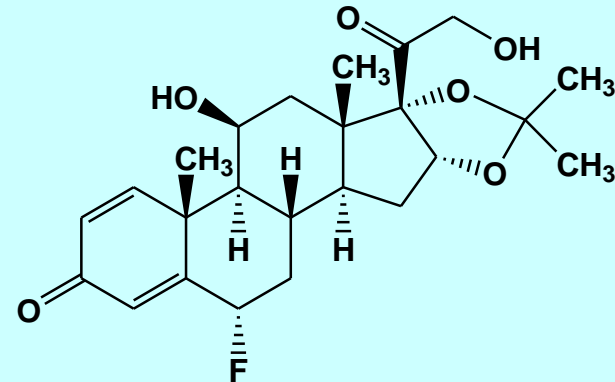
R =



Butesonid

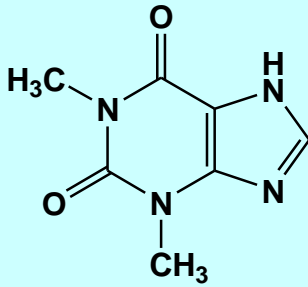


Flunisolid

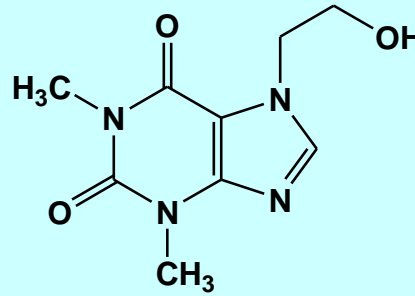


➤ **Methylxanthiny** – stimulují dechové centrum - inhibice fosfodiesterasy → zvýšení hladiny cAMP

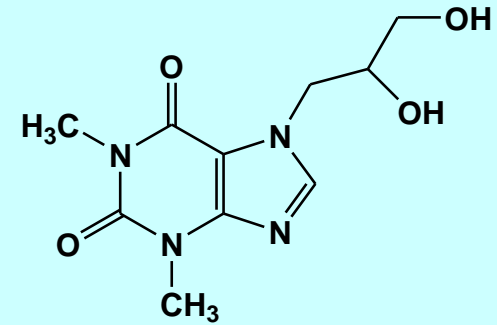
Theofylin



Etofylin

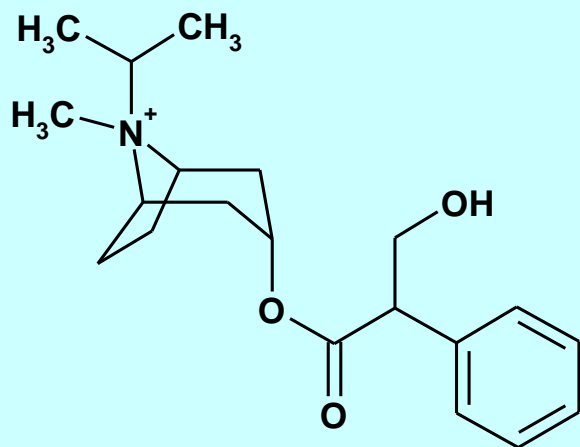


Diprofylin

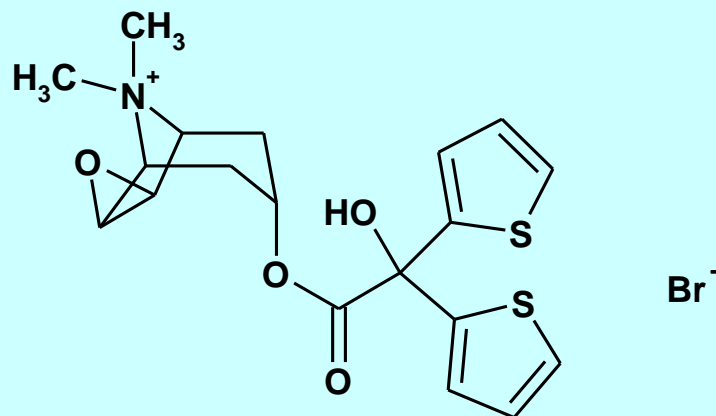


- **Anticholinergika** – antimuskarinika - spazmolytický efekt na bronchiální trakt - **snižují** hladinu cGMP

Ipratropium bromid



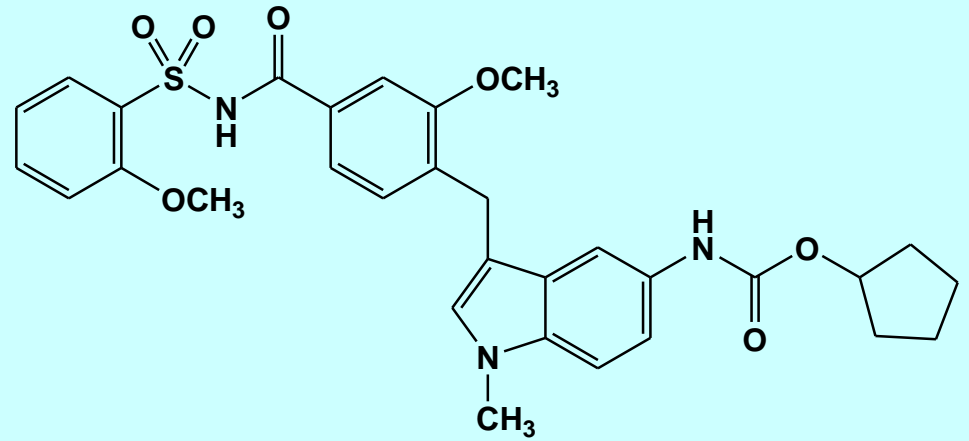
Tiotropium bromid



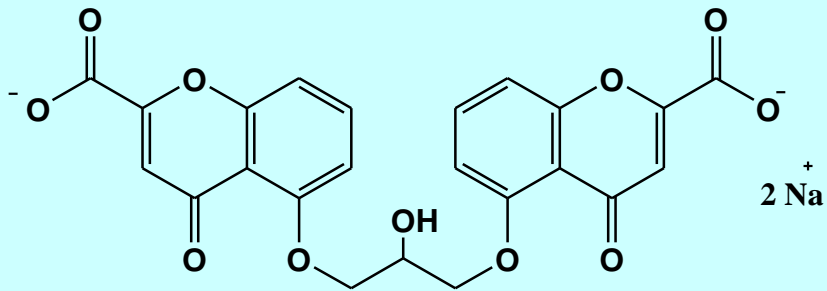
Antiflogistika a antialergika – inhibitory nebo antagonisti
bronchokonstrikčních působků - **snižují** hladinu cGMP

- **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

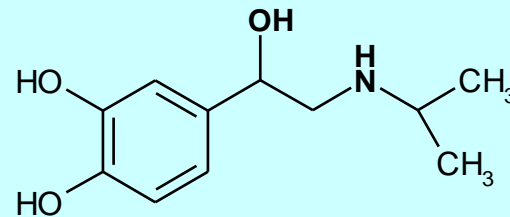


Kromoglikát dvojsodný



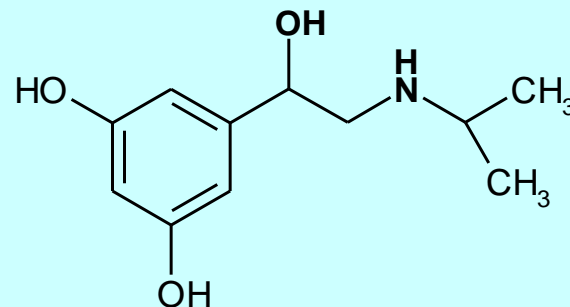
➤ β_2 -sympatomimetika

Isoprenalin - stimuluje kardiální β_1 -receptory (tachykardie, tachyarytmi) i β_2 -receptory bronchů



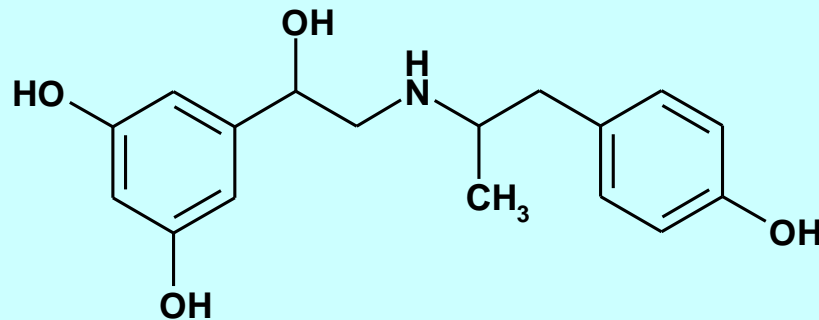
Indikace: kardiologie u bradyarytmií a v terapii astmatu.

Orciprenalin - stimuluje kardiální β_1 -receptory i β_2 -receptory bronchů, metabolicky je **stálejší**.



Krátkodobě účinná β_2 -sympatomimetika

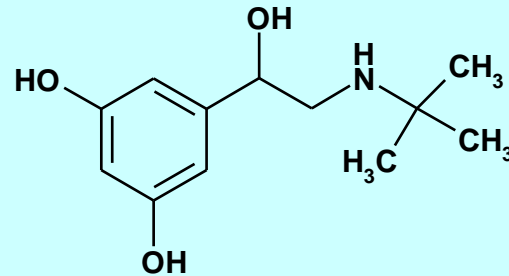
Fenoterol -je relativně selektivní β_2 -agonista



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

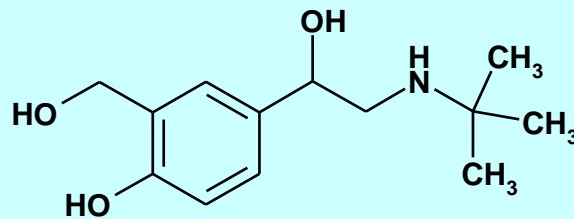
Indikace: jako **bronchospazmolytikum** u astmatu a obstrukčních poruch dýchacích cest, perorálně nebo parenterálně jako **tokolytikum** na zklidnění dělohy u hrozícího potratu nebo předčasného porodu.

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



Indikace: astma bronchiale a obstrukční poruchy dýchacích cest.

Salbutamol

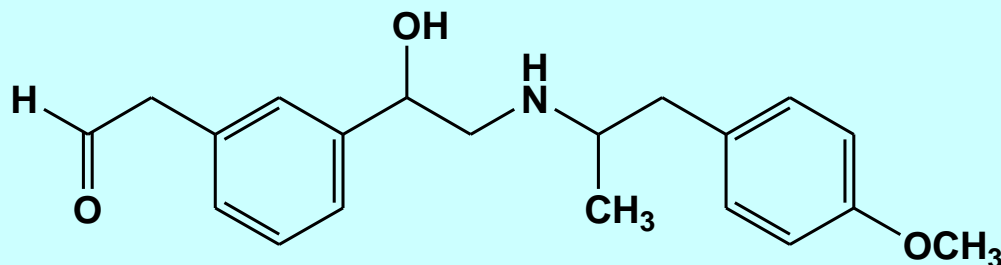


Indikace: astma bronchiale, spazmy provázené choroby průdušek a plic
- aplikace perorálně i inhalačně

Dlouhodobě účinná β_2 -sympatomimetika

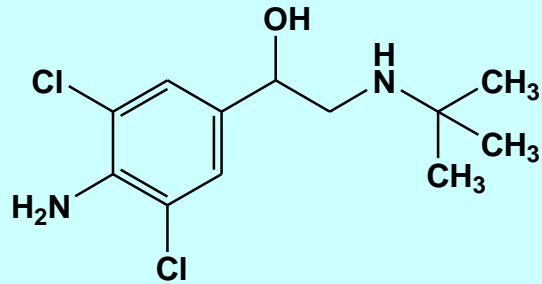
- Jsou vhodná při **nočních** projevech astmatu, resp. jako doplněk k léčbě perzistujícího astmatu.
- Jsou dostupná v **perorálních, inhalačních a retardovaných** lékových formách (**největší** význam má podání **inhalační**).

Formoterol -je **selektivní** β_2 -agonista, vykazuje dlouhodobý účinek -12 h.

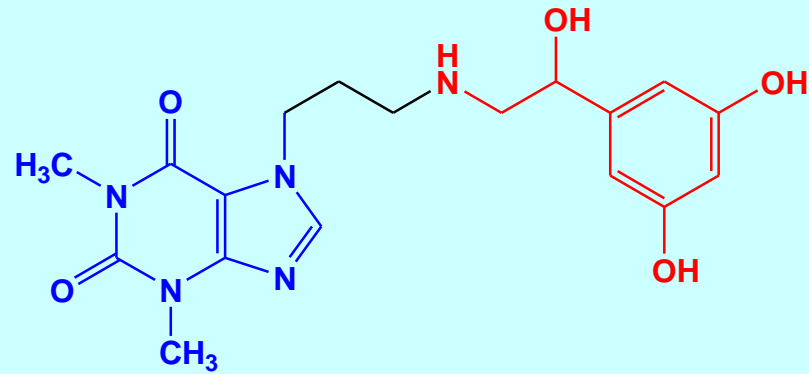


Indikace: profylaxe a terapie bronchiálního astmatu a obstrukčních chorob dýchacích cest.

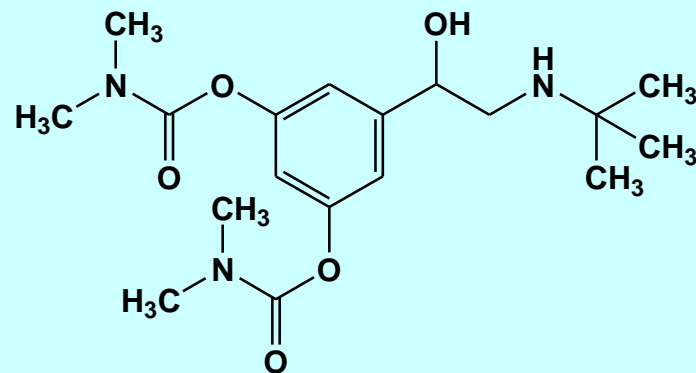
Klenbuterol



Reproterol



Bambuterol

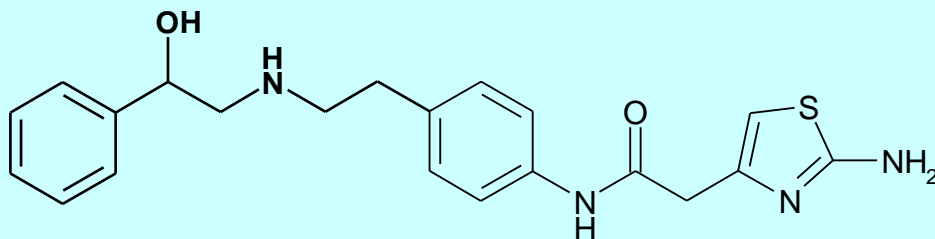


Agonisté β_3 -adrenoreceptorů

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)

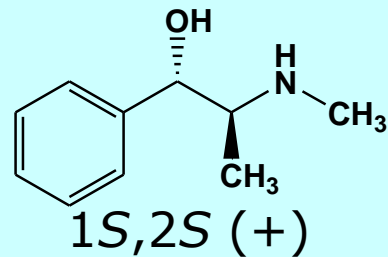
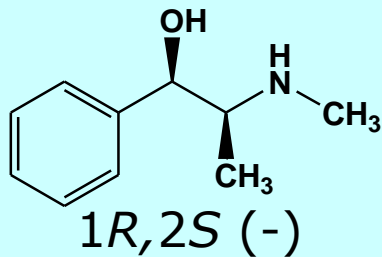


Indikace: terapie **hyperaktivního** detruzoru - řízení symptomů hyperaktivního močového měchýře jako je **zvýšené** nucení a frekvence na močení a **urgentní** inkontinence .

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.

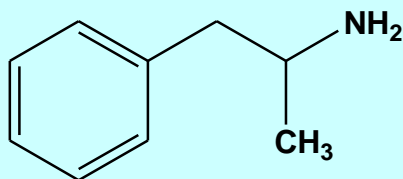
Efedrin - a pseudoefedrin - je alkaloidem různých druhů *Ephedra*, v přírodě se vyskytují jen levotočivý L-efedrin a pravotočivý D-pseudoefedrin.



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, 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 α - nebo β -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 (hyperprolaktinémii - narušuje ovulaci a může vést k neplodnosti nebo k snížené plodnosti, vylučování prolaktinu je **inhibováno** dopaminem).

Terapeutické použití:

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

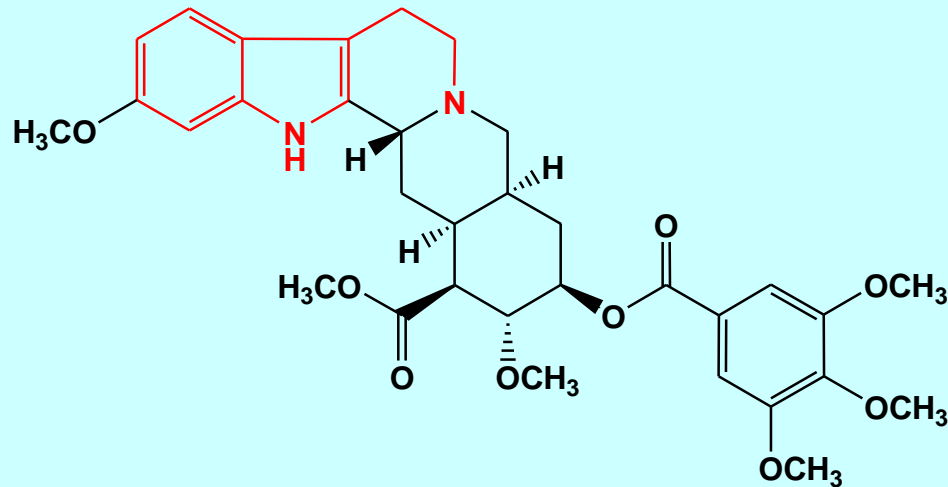
α -antiadrenergika

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.

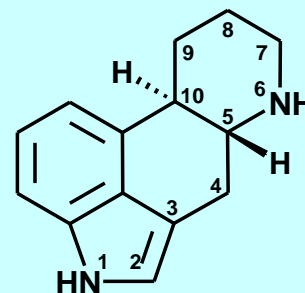
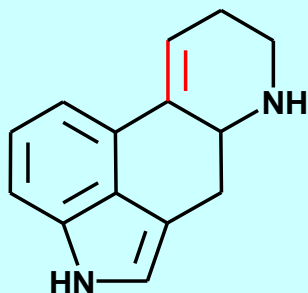


Námelové alkaloidy – nejstarší skupina α -sympatolytik

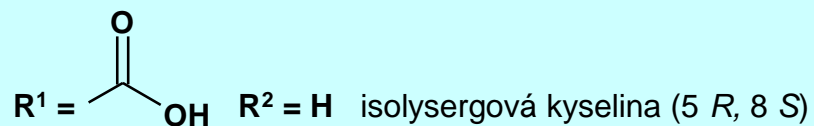
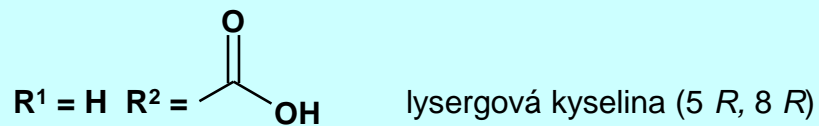
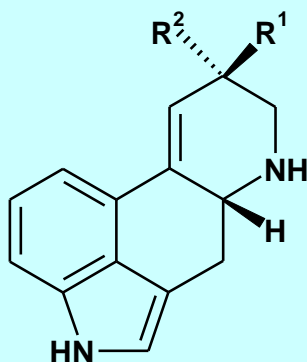
- Produkuje je paličkovice nachová (*Claviceps purpurea*), houba **parazitující** zejména na žitě, ale i ječmene, pšenice a dalších druhů trav.
- „Farmaceutická **továrna**“ - produkuje asi 20 námelových alkaloidů, histamin, acetylcholin, tyramin aj.
- **Poruchy** periferního prokrvení, které přecházely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

Struktura námelových alkaloidů - syntéza Woodward 1954

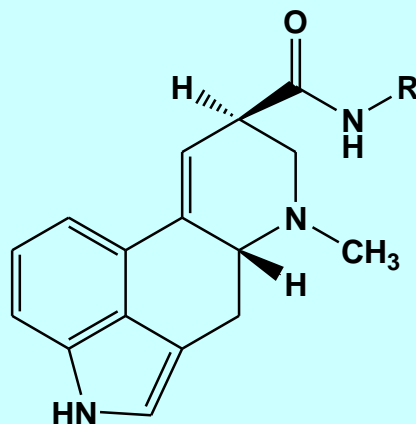
ergolen



ergolin



Dělení podle struktury a fyzikálně chemických vlastností



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

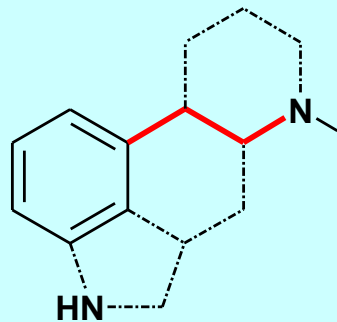
- **ergopeptidy** - na **lysergovou** kyselinu je **amidicky** navázán **tripeptid** (je tvořen ketokyselinou (pyrohroznová nebo dimethylpyrohroznová kyselina), prolinem a třetí variabilní aminokyselinou (fenylalanin, leucin, isoleucin nebo valin)).

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

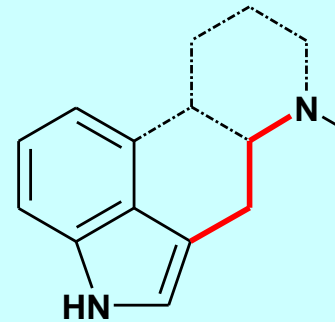
Námelové alkaloidy - hybridní léčiva

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

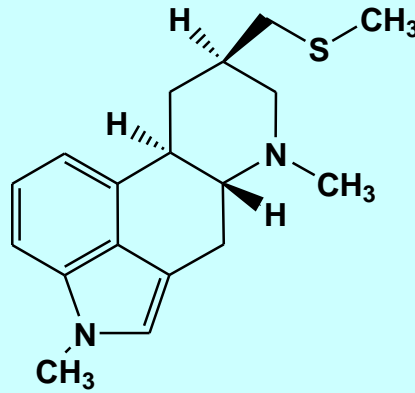
Farmakologické účinky:

- 1. α -sympatolytický** - blokáda α -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.

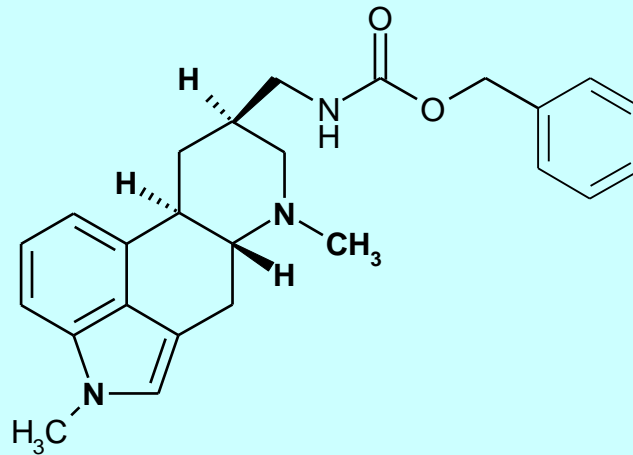
Dopaminergika ergolinového typu:

Indikace: terapie parkinsonismu a jako inhibitory prolaktinu

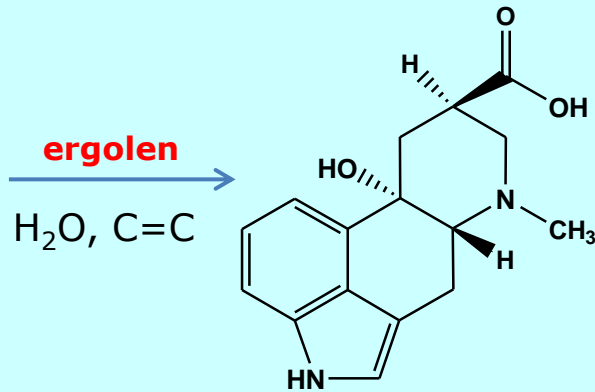
pergolid



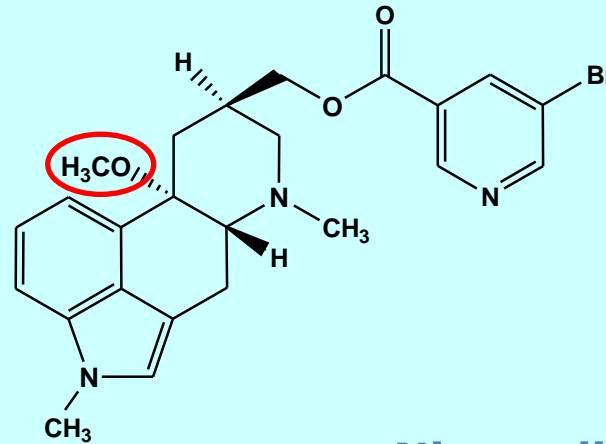
metergolin



Dopaminergika ergolinového typu:



lumilysergová kyselina

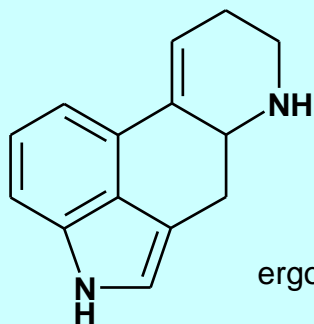


Nicergolin

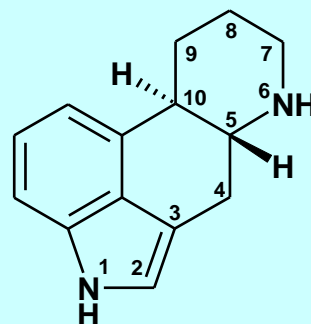
Vazodilatačně působící α -adrenolytikum, podporuje látkovou výměnu u poruch **cerebrálního** prokrvení sklerotického původu.

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

Hydrogenace dvojné vazby ergopeptidů



ergolen



ergolin

Deriváty ergolenu: **parciální** α -agonisti i α -antagonisti

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

α -agonistického efektu - **zvýrazněn** α -antagonistický efekt

Dihydroergopeptidy řady ergotaminové i ergotoxinové účinkují:

vazodilatačně a hypotonicky (α -antagonistický efekt)

Ergotamin (ergolen) – jako α_1 -sympatolytikum s antiserotoninovým působením se omezeně uplatňuje v terapii migrény, nejčastěji v kombinaci kofeinem.

Dihydroergotamin - je **silným** α -sympatolytikem bez uterotonického efektu - poruchy periferního prokrvení a migréna.

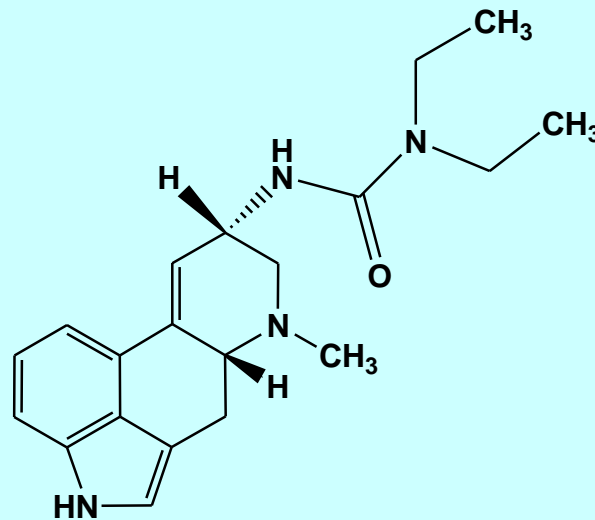
Dihydroergotoxin - je silným α -sympatolytikem - u funkčních poruch **periferního** prokrvení, zejména v geriatrici.

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

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

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

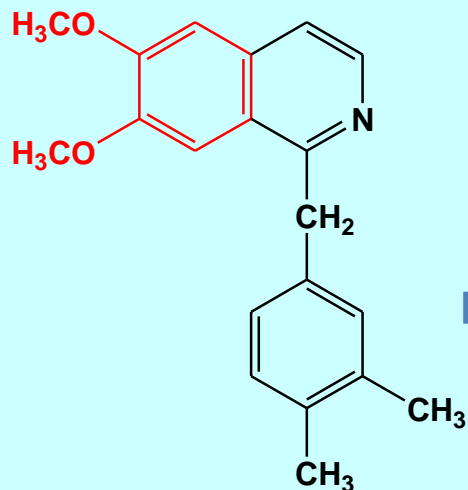
Lisurid - je původní československé léčivo, je derivát **isolysergové** kyseliny, je slabým α -sympatolytikem se silným antiserotoninovým a dopaminergním účinkem.



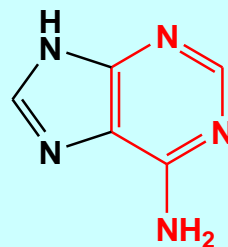
Indikace: terapie migrény a Parkinsonovy choroby a jako inhibitor laktace.

SYNTETICKÁ α - ANTIADRENERGIKA

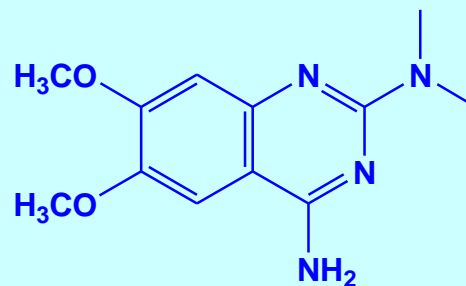
Deriváty chinazolinu („azosiny“)



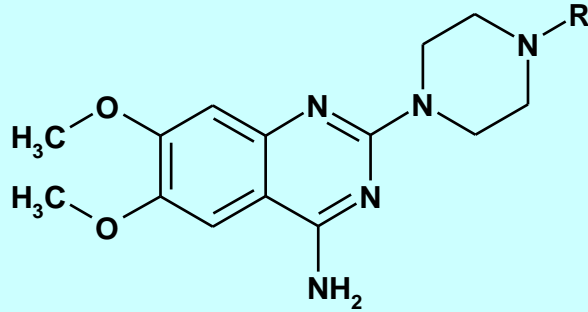
papaverin



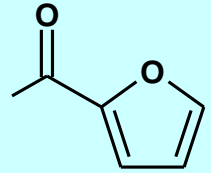
adenin



azosiny (obecná struktura)

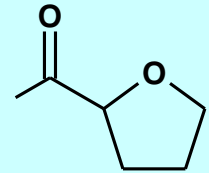


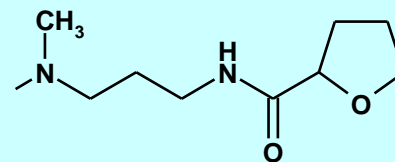
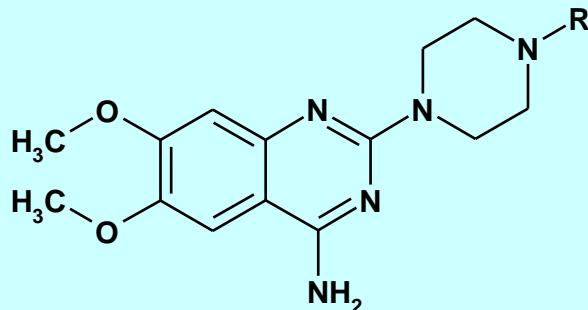
Prazosin - blokádu přenášení vzruchu na **postsynaptických** **α_1 -receptorech** v hladkých svalech dochází k vazodilataci artérií i vén (snížení periferního odporu a pokles krevního tlaku).



Indikace: mírná a střední arteriální hypertenze.

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

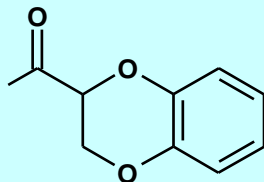




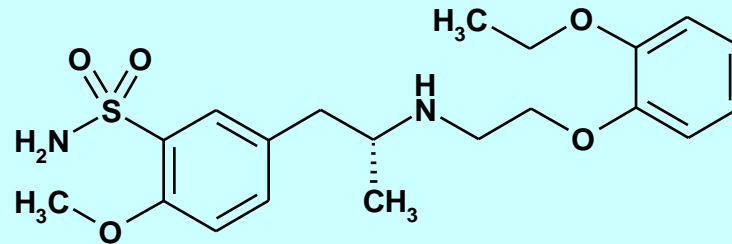
Alfuzosin - jako relativně selektivní antagonist

urogenitálních α_1 -receptorů se používá u poruch močení a BHP.

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



Tamsulosin

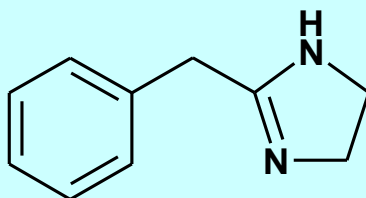


Je selektivní α_1 -antagonista, který **přednostně** blokuje α_{1A} - receptory **prostaty** oproti α_{1B} -receptorům v cévách.

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

α -ANTIADRENERGIKA JINÝCH STRUKTUR

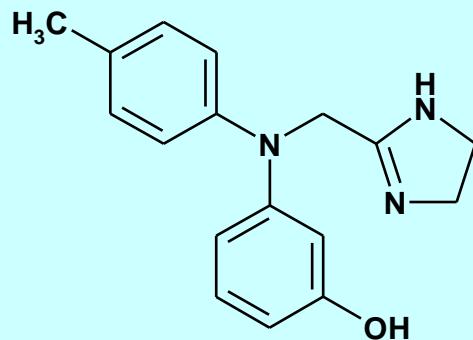
Tolazolin (neselektivní kompetitivní antagonist α_1 i α_2 receptorů)



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

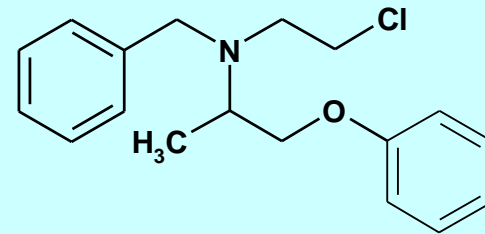
Při lokální aplikaci do oka urychluje hojení po poleptání žíravinami (vápno, kyseliny) a u zánětů rohovky.

Fentolamin - je silnějším α -sympatolytikem než tolazolin (není registrován)



Indikace: hypertenzní krize zejména u feochromocytomu

Fenoxybenzamin (není registrován)

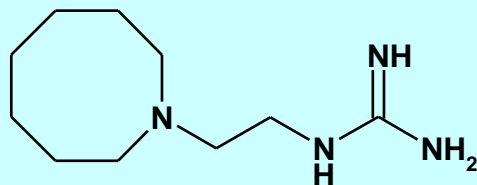


Je ireverzibilním neselektivním α -sympatolytikem (blokuje α_1 - i α_2 -adrenoceptory).

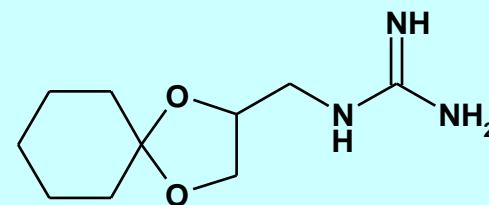
Indikace: u těžkých hypertenzních krizí u inoperabilního feochromocytomu a v diagnostice a před operací tohoto nádoru a u retence moče neurogenního původu.

α -antiadrenergika typu blokátorů uvolňování katecholaminových mediatorů.

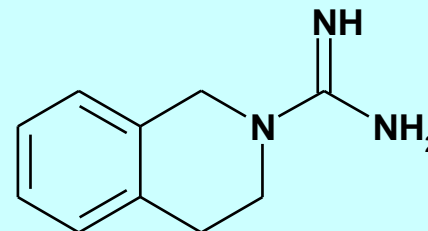
Guanethidin- vykazuje antihypertenzní účinek a snižuje nitrooční tlak.



Guanadrel - vykazuje antihypertenzní účinek.

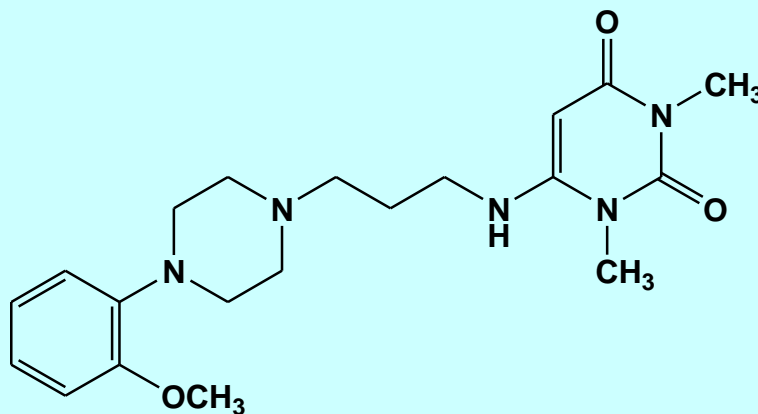


Debrisochin - vykazuje antihypertenzní účinek.



α -antiadrenergika typu N- arylpiperazinu

Urapidil – blokuje **přednostně** postsynaptické α_1 -adrenoreceptory, v CNS blokuje receptory pro histamin (H_1) a aktivuje receptory pro serotonin ($5-HT_{1A}$ -receptory).

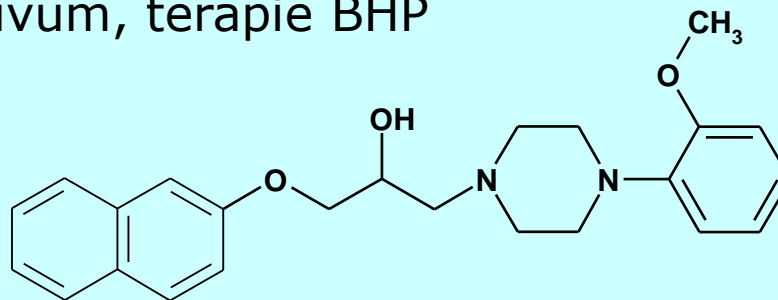


Indikace: arteriální hypertenze, Raynaudova choroba (křečovitě stahy drobných tepen a tepének - porucha krevního zásobení postižené oblasti), ke kontrolovanému poklesu krevního tlaku během a po operaci hypertoniků.

pokračování

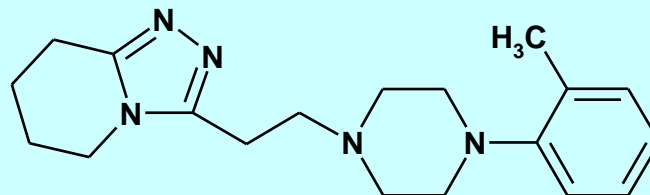
Naftopidil – blokuje α_1 -adrenoreceptory.

Indikace: antihypertenzívum, terapie BHP

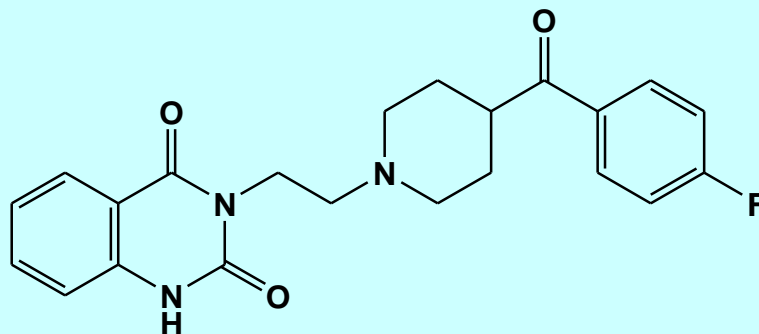


Dapiprazol – blokuje α_1 -adrenoreceptory.

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



Ketanserin - blokuje α_1 a 5-HT_2 receptory



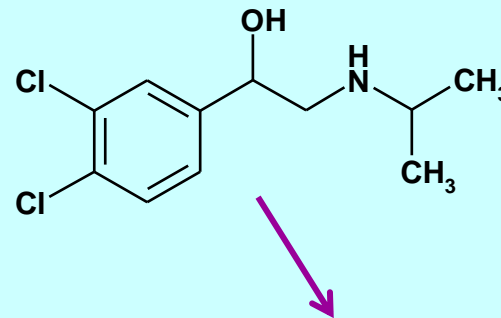
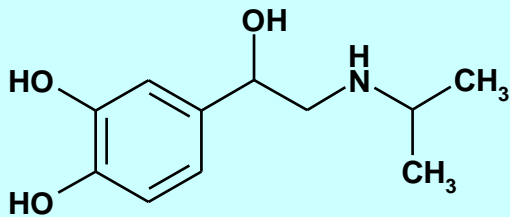
Indikace: antihypertenzivum

β -ANTIADRENERGIKA

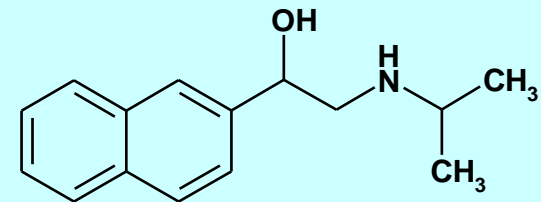
Deriváty arylaminoethanolu

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

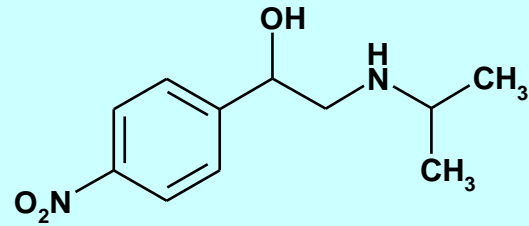
Dichlorisoprenalin (vykazuje **parciální** α -agonistickou aktivitu).



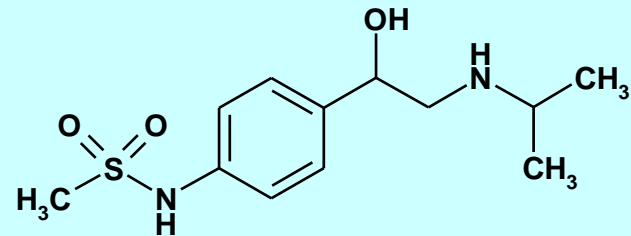
Pronetalolol – riziko karcinogenity



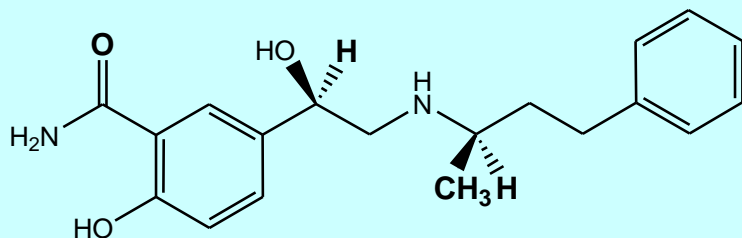
Nifenalol - antiarytmikum



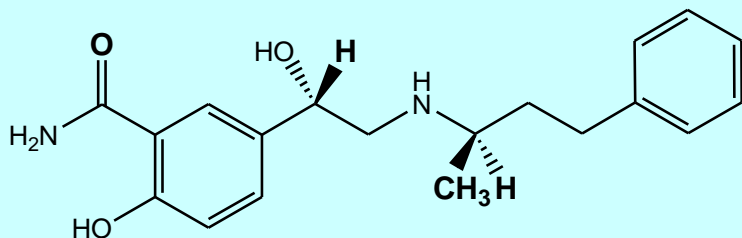
Sotalolol - antiarytmikum



Labetalol



R,R- beta-sympatolytikum

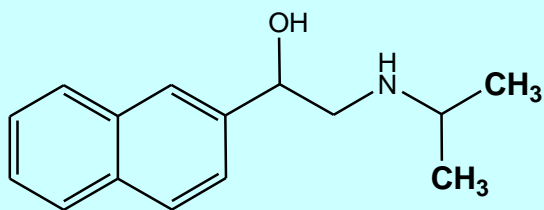


S,R-alfa-sympatolytikum

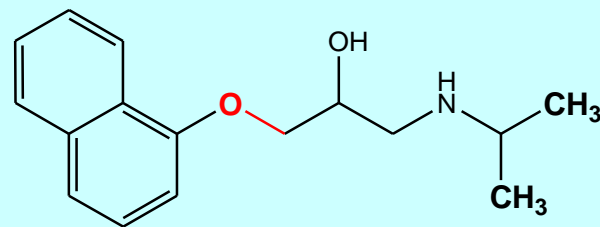
Indikace: je antihypertenzivem u hypertenzí všeho druhu a je indikován jen u **těžších** forem arteriální hypertenze a u hypertenzní krize.

β -ANTIADRENERGIKA

Deriváty aryloxyaminopropanolu



pronetalol (1962)



propranolol (1964)

Mechanismus účinku

- **Blokují** účinky katecholaminů na β - adrenergních receptorech.
- Kompetitivně **snižují** obsazení receptorů katecholaminy a dalšími β -agonisty.
- Většina klinických používaných léčiv jsou **čistí** antagonisté, obsazení receptorů **nevyvolá** žádnou aktivaci receptoru.
- Významná je **afinita** k β_1 - a β_2 -receptorům, vnitřní sympatomimetická aktivita a membráno stabilizující efekt.

Farmakologické vlastnosti β -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 β_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 β -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.

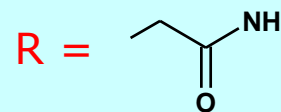
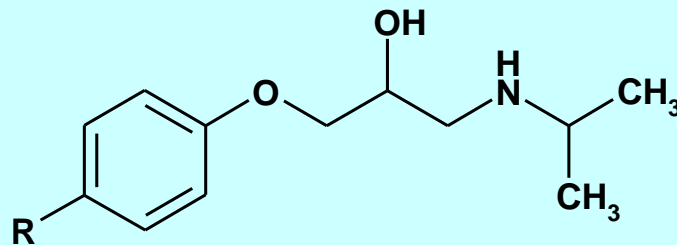
Terapeutické použití β -adrenergických blokátorů

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 β -adrenergických blokátorů

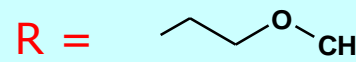
3. Vegetativní průvodní reakce při psychických alternacích – vliv vzrušení, zátěž
4. Snížení krevního tlaku při arteriální hypertenzi.
5. Terapie glaukomu – snížení nitroočního tlaku.

Kardioselektivní β -blokátory

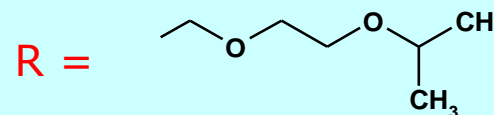


Atenolol - bez ISA i MSA je indikován u hypertenze, anginy pectoris a supraventrikulárních tachykardií.

Metoprolol - hypertenze, angina pectoris a poruchy srdečního rytmu.

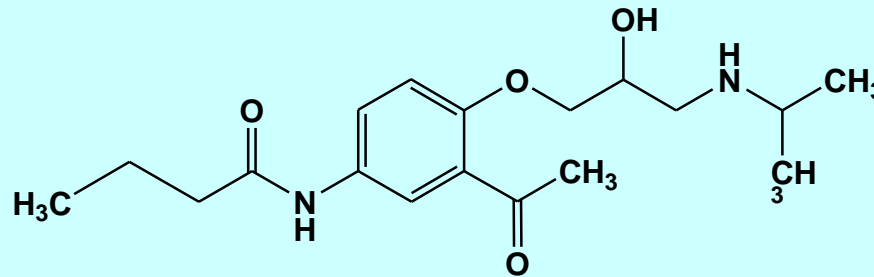


Bisoprolol - je indikován u hypertenze, poruch rytmu a u ischemické srdeční choroby.



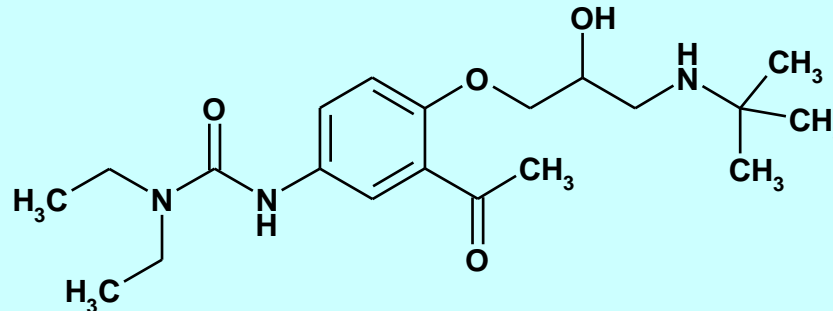
Kardioselektivní β -blokátory

Acebutolol



Indikace: hypertenze, poruchy srdečního rytmu a angina pectoris.

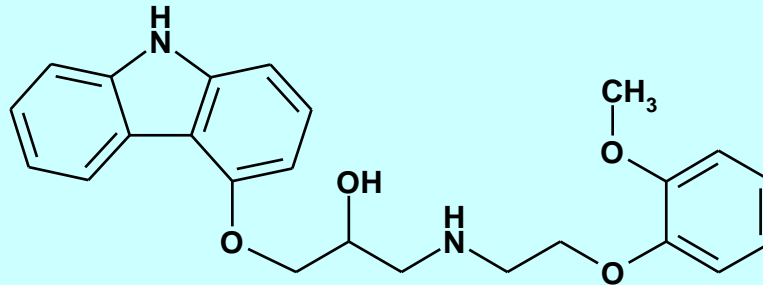
Celiprolol



Indikace: hypertenze, poruchy srdečního rytmu, angina pectoris.

Neselektivní β -blokátory

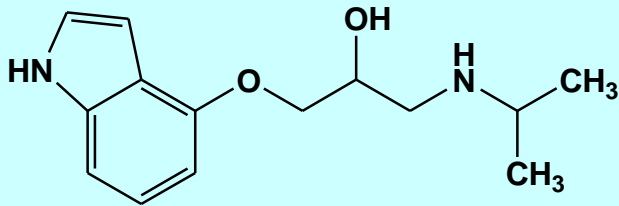
Karvedilol - má částečnou α_1 -adrenolytickou aktivitu.



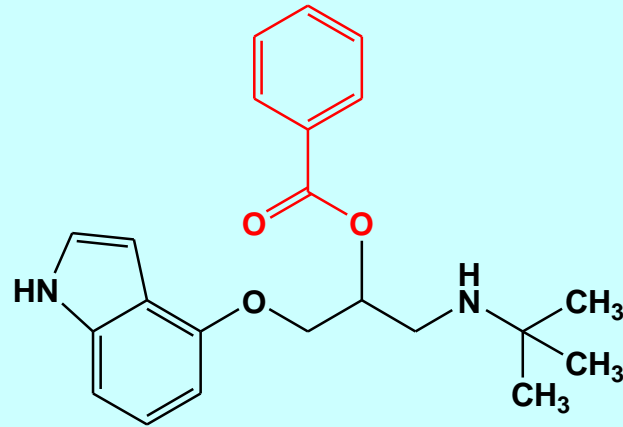
Indikace: profylakticky hypertenze a srdeční nedostatečnost

Neselektivní β -blokátory

Pindolol



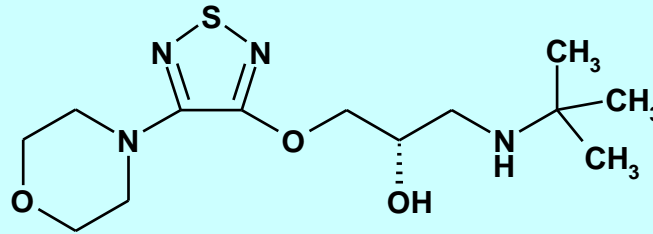
Bopindolol



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

Terapie glaukomu

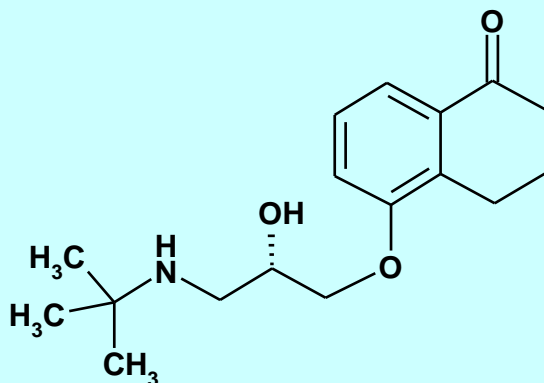
S-(-) timolol - je neselektivní β -blokátor bez výraznější ISA, účinkuje podobně jako jiná betalytika u hypertenze, anginy pectoris a poruch srdečního rytmu.



Indikace: v oftalmologii jako antiglaukomatikum na snížení nitroočního tlaku.

Terapie glaukomu

S-(-) levobunolol - je neselektivní β -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.