

Sympatomimetika

Sympatomimetika (SM) jsou látky napodobující účinky podráždění sympatického nervového systému. Působí na receptory reagující na adrenalin a noradrenalin. Dělíme je na **přímo působící** (stimulují α či β receptory) a **nepřímo působící** (vytěsňující noradrenalin z jeho vazby). Nepřímá sympatomimetika jsou vždy neselektivní.^[1]

Základní účinky

Kardiovaskulární systém

- pozitivní chrono, dromo, batmo i ino-tropní účinky;
- α -sympatomimetika způsobí místní vazokonstrikci;
- β -2-sympatomimetika mají dilatační účinek na koronární cévy.

Bronchiální systém

- β -2-sympatomimetika relaxují hladké svalstvo;
- β -sympatomimetika mají bronchodilatační účinky, ale nepříznivě ovlivňují myokard.

Děloha

- stimulace β -2-receptorů vede k potlačení děložních kontrakcí.

Hladké svalstvo

- α i β sympatomimetika tlumí střevní peristaltiku;
- α , β sympatomimetika kontrahují sfinktery GIT i močového měchýře.

Látková výměna

- noradrenalin tlumí sekreci inzulinu;
- β -sympatomimetika stimulují ostatní mechanické funkce.

CNS

- lipofilní látky s nepřímým působením mají psychostimulační a anorektické účinky.

Nežádoucí účinky

- Strach, úzkost, neklid, nespavost;
- lékové závislosti;
- hypertenze, vazokonstrikce, tachykardie, arytmie, srdeční zástava, snížené prokrvení ledvin.

Terapeuticky užívaná sympatomimetika

Neselektivní přímá sympatomimetika

Působí na α i β receptory. Mezi nežádoucí účinky patří strach, neklid, palpitace, arytmie, anginózní potíže, třes (β_2). Absolutními a relativními kontraindikacemi mohou být hypertyreóza (zvýšený počet β_2), skleróza koronárních a mozkových cév (kvůli zvýšení tlaku), hypertenze, tachykardie, feochromocytom a glaukom.

Noradrenalin (norepinefrin)

- Stimuluje přednostně **α -receptory**, β o poznání méně, β_2 pak prakticky vůbec.
- Účinky: **\uparrow krevního tlaku** (systolického i diastolického), \uparrow periferního odporu, \downarrow prokrvení ledvin – není zrovna žádoucí u pacientů v šoku.
- Užívá se u šokových stavů a akutní hypotenze, kdy je nutné zvýšit periferní odpor k udržení perfúze tkání. Nutné podávat kontinuálně (noradrenalin poločas zhruba 1 minuta)

Adrenalin (epinefrin)

- **Neselektivní** sympatomimetikum, v nízkých dávkách stimuluje přednostně **β receptory** – nízké dávky zvyšují tlak systolický v důsledku stimulace β_1 receptorů, vyšší potom i diastolický, stimulace β_2 probíhá i při velmi nízkých koncentracích (po úvodním zvýšení TK může posléze dojít vlivem stimulace β_2 receptorů k jeho poklesu).
- Používá se jako přísada **vazokonstriktor** do lokálních anestetik, **při anafylaktickém šoku**, kardiostimulans k obnovení srdečního rytmu **při zástavě**.
- Poločas zhruba 2 až 3 minuty.

Dopamin

- Agonista na **D₁, β₁, α₁ receptorech**, také stimuluje uvolňování noradrenalinu z nervových zakončení – jednotlivé účinky se projevují dle dávky:
 - nízké dávky (1–2 µg/kg/min) – stimulace D₁ receptorů (lokalizovaných v cévách ledvin): **vazodilatace v ledvinách a mezenteriu**, zvýšení exkrece sodíku zvýšením diurézy;
 - při vyšších dávkách (2–10 µg/kg/min) – stimulace β₁: **zvýšení srdeční frekvence**, periferní rezistence se nemění nebo klesá;
 - při dalším zvýšení dávky (nad 10 µg/kg/min) nastává stimulace α₁: **vazokonstrikce** (v ledvinách obvykle kompenzována stimulací D₁).
- Použití: **srdeční selhání s hypotenzí a snížením srdečního výdeje, šok (kardiogenní, anafylaktický, septický)**
- Poločas 1 až 5 minut (kontinuální podávání)

Isoprenalin

- neselektivní agonista β receptorů, používá se k dočasné léčbě bradykardie neadekvátně reagující na atropin
- kardiostimulans

Selektivní přímá sympatomimetika

I přes selektivní účinek mohou ovlivňovat příbuzné receptory, zejména v závislosti na dávce a další medikaci.

α-1-sympatomimetika

Navázáním aktivují α₁-receptory → místní vazokonstrikce (ústup otoku, dekongesce), systémově vzestup periferní rezistence a tlaku, zvýšení tonu svěračů, mydriáza, vzestup nitroočního tlaku. Používají se při **léčbě rhinitis k dekongesci nosní sliznice**, dále při konjunktivitidách, nebo navození mydriázy při vyšetření očního pozadí. Nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy a zvýšení tlaku, které mohou nastat i při topické aplikaci. Často se také vyskytuje **rebound fenomén** způsobený downregulací receptorů.

- **nafazolin, oxymetazolin, xylometazolin** – nosní kapky a spreje při rhinitis
- **fenylephrin**
- **metoxamin**
- **midodrin** – periferně stimuluje α₁ receptory → zvýšení periferní rezistence; léčba ortostatické hypotenze + zvyšuje tonus v proximální části uretry a hrdle močového měchýře → léčba stresové inkontinence
- **efedrin a pseudoefedrin** – účinek **nepřímý** – méně selektivní, efedrin má navíc centrální euforizační účinky, proto se dnes dává přednost pseudoefedrinu, který tyto účinky postrádá, efedrin je při i.v. podání také vasopresor, který je možno podávat (na rozdíl od noradrenalinu) bolusově

α-2-sympatomimetika

Aktivace α₂ receptorů vede k potlačení sympatické aktivity. Hlavní indikací je α₂ mimetik je **hypertenze**, nejedná se však o léčiva volby. Účinek nenastupuje ihned po podání. Nežádoucí účinky zahrnují sucho v ústech, sedaci, **posturální hypotenzi**, bradykardii, sexuální dysfunkce, obstipaci. Dalšími nežádoucími účinky jsou zadržování vody a solí při dlouhodobé terapii, parkinsonismus a hyperprolaktinémie, hepatotoxicita, hemolytická anémie

- **klonidin** – specificky může způsobovat kontaktní dermatitidu, indikován u glaukomu (v ČR nedostupný)
- **metyldopa** – je proléčivo, vlastní účinnou látkou je methylnoradrenalin; absorbuje se aktivním transportem pro aminokyseliny (na lačno); je lékem volby hypertenze **u těhotných**
- **rilmenidin, moxonidin** – zároveň agonisté imidazolinových receptorů, antihypertenziva druhé volby

β-1-sympatomimetika

Indikací je léčba **akutního srdečního selhání**.

- **Dopamin**.
- **Dobutamin** – má silnější **pozitivně inotropní efekt** než chronotropní = zvyšuje stažlivost, taky jemně zvyšuje spotřebu kyslíku; indikací je akutní srdeční selhání.
- **ibopamin**.

β-2-sympatomimetika

Jejich selektivita k β₂ receptorům není úplná – zvyšují výdej endogenních katecholaminů a ve vyšších dávkách mohou stimulovat i β₁ receptory. Indikace jsou především **astma bronchiale** a **CHOPN**, poruchy periferního prokrvení – claudicatio intermitens či Raynaudův syndrom nebo jako tokolytika.

K nežádoucím účinkům patří především **tachykardie, arytmie, anginózní stavy, tremor** kosterního svalstva. Při dlouhodobé terapii se vytváří tolerance. Podány parenterálně zvyšují glykémii a koncentraci volných mastných kyselin v krvi a snižují koncentraci draslíku.

Jako tokolytikum se používá **hexoprenalin**.

Podle délky účinku se dělí na krátkodobě (3–6 hodin, tzv. SABA) a dlouhodobě (12 h, tzv. LABA) působící. Někdy se vyčleňuje skupina s rychlým nástupem účinku *RABA (Rapid Acting Beta Agonists)*.

SABA (Short Acting Beta Agonists)

- **fenoterol, salbutamol, terbutalin, reproterol**

LABA (Long Acting Beta Agonists)

- **formoterol** – účinek nastoupí do 5 minut a přetrvá asi 12 hodin
- **salmeterol** – účinek okolo 12 hodin, ale pomalejší nástup
- **klenbuterol** – okolo 14 hodin

Ultra LABA

- **indakaterol** – stačí podávat jednou denně

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Terapie asthma bronchiale*.

β3-sympatomimetika

Navázáním aktivují β3 receptory → relaxace svaloviny močového měchýře, snížení frekvence kontrakcí močového měchýře bez mikce. Indikací je tedy hyperaktivní m. detrusor

- **mirabegron**

Nepřímá sympatomimetika

Zvyšují koncentraci noradrenalinu (NA) v synaptické štěrbině. Mohou **navozovat uvolnění** NA ze zásobních vesikul (amfetaminy, efedrin), **inhibovat reuptake** ze synaptické štěrbin (kokain) nebo může být jejich účinek založen na kombinaci obou mechanismů (tyramin).

Pro přímý účinek jsou důležité hydroxyskupiny (v postranním řetězci i na benzenovém jádře), jejich odstraněním se mění charakter účinku na nepřímý a **zvyšuje lipofilie**. To má za následek zvýšenou koncentraci v CNS a **centrální účinky**.

Periferní účinky odpovídají účinkům NA (zvýšení tlaku, tachykardie). Centrální účinky jsou poté **zvýšení pozornosti**, soustředění a výkonnosti, **snížení pocitu hladu**.

Nežádoucí účinky zahrnují úzkost, nespavost, neklid, závislost na euforizujících a psychostimulačních účincích. Interakcí s kardioglykosidy nebo halogenovanými inhalačními anestetiky hrozí arytmie, s inhibitory MAO hrozí hypertenzní krize

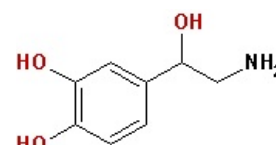
Zástupci:

Amfetaminu podobné látky:

- **methylenfenidat** – mírný CNS stimulant, léčba narkolepsie či poruch pozornosti **u dětí s hyperkinetickým syndromem**
- **amfetamin** – přestupuje snadno přes hematoencefalickou bariéru, výrazné centrální stimulační účinky, v některých zemích léčba ADHD, v ČR k tomuto účelu využíván derivát amfetaminu metylenfenidát → zabraňuje reuptaku NA a dopaminu + zvyšuje jejich uvolňování.
- **fentermin** – anorektikum, snížení pocitu hladu
- **modafinil** – léčba narkolepsie, působí podobně jako metylenfenidát
- **efedrin** – slabé bronchodilatans, vasopresor (oblíbený v anestezii pro přechodnou hypotenzi), euforizační účinky
- **pseudoefedrin** – dekongesce při rhinitidách, bez nežádoucích euforizačních účinků

Inhibitory MAO, inhibitory zpětného vychytávání katecholaminů:

- **moklobemid, třezalka** – antidepresiva
- **selegilin, rasagilin** – antiparkinsonika
- **tyramin** – degradační produkt tyrosinu vznikající v průběhu trávení potravy, pokud pacient léčen inhibitory MAO → uniká více first pass efektu → zvyšuje uvolňování + agonista adrenergických receptorů
- **atomoxetin** – reuptake NA, léčba ADHD, jako NÚ může vést k ortostatické tachykardii
- **venlafaxin, duloxetin** – reuptake NA a serotoninu, léčba depresí, úzkosti, hyperaktivního měchýře, diabetická polyneuropatická bolest
- **sibutramin** – reuptake NA a serotoninu, anorektikum, nepoužívá se (blbý bezpečnostní profil)
- **kokain**



Struktura noradrenalinu – hydroxyskupiny jsou vyznačeny červeně

Odkazy

Související články

- Vegetativní nervová soustava (fyziologie)
- Vegetativní nervová soustava (farmakologie)

- Katecholaminy
- Sympatolytika
- Parasympatomimetika
- Přímá parasympatomimetika
- Nepřímá parasympatomimetika

Reference

1. HYNIE SIXTUS. Farmakologie v kostce. Vyd. 2. Praha: Triton, 2001, 520 s.

Použitá literatura

- MLADĚNKA, Přemysl. *VNS – seminář* [přednáška k předmětu Farmakologie, obor Farmacie, FaF HK UK v Praze]. Hradec Králové. 22.3, 30.3 a 5.4 2011.
- JAN, Švihovec a Kolektiv KOLEKTIV. *Farmakologie*. - vydání. Grada Publishing a.s., 2018. 1008 s. ISBN 9788024755588.
- JIŘINA, Martínková a Kolektiv KOLEKTIV. *Farmakologie : pro studenty zdravotnických oborů, 2., zcela přepracované a doplněné vydání*. - vydání. Grada Publishing a.s., 2018. 520 s. ISBN 9788024741574.
- Studijní materiály z výuky farmakologie Ústavu farmakologie 1. LF UK a VFN