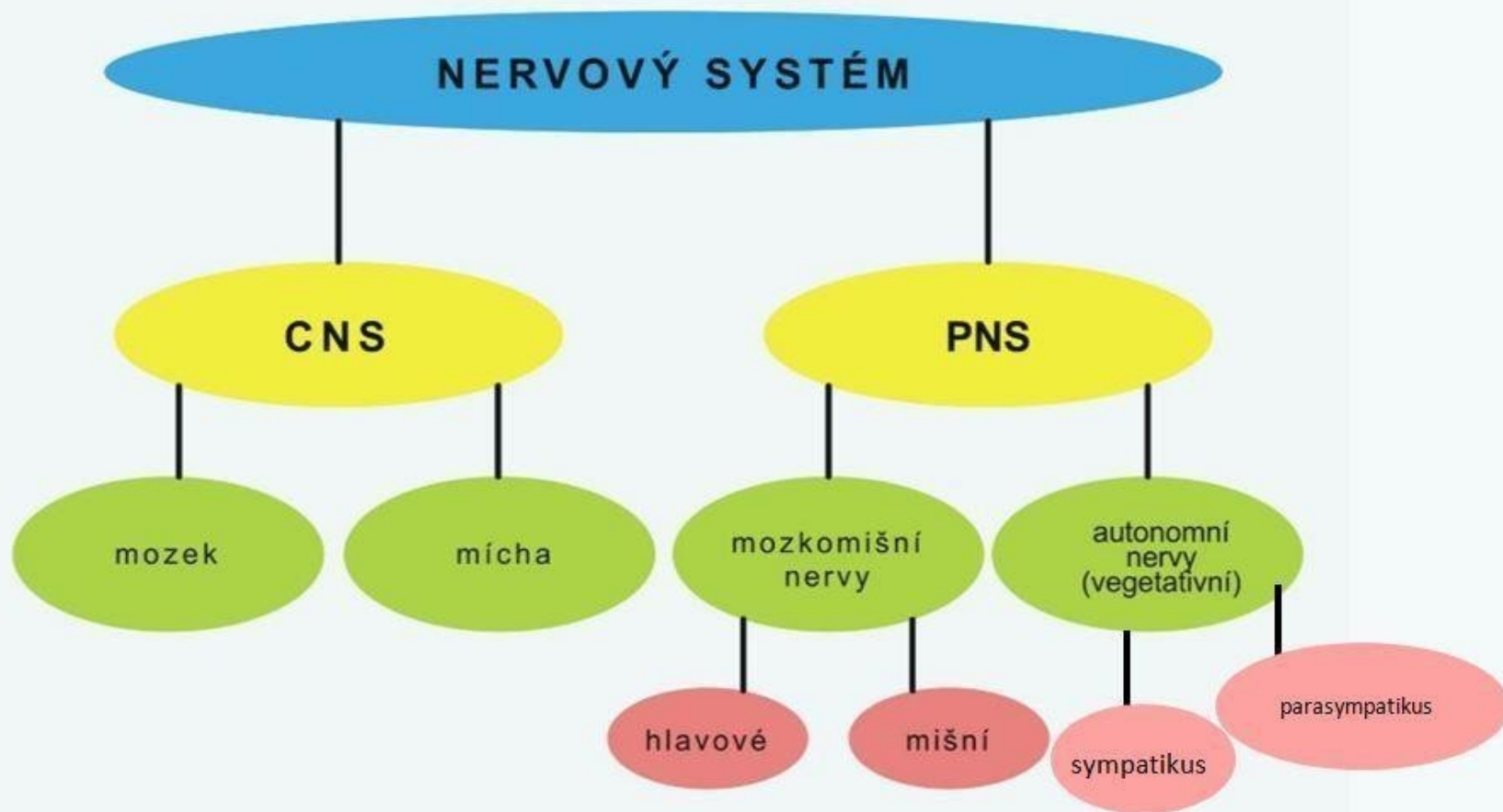
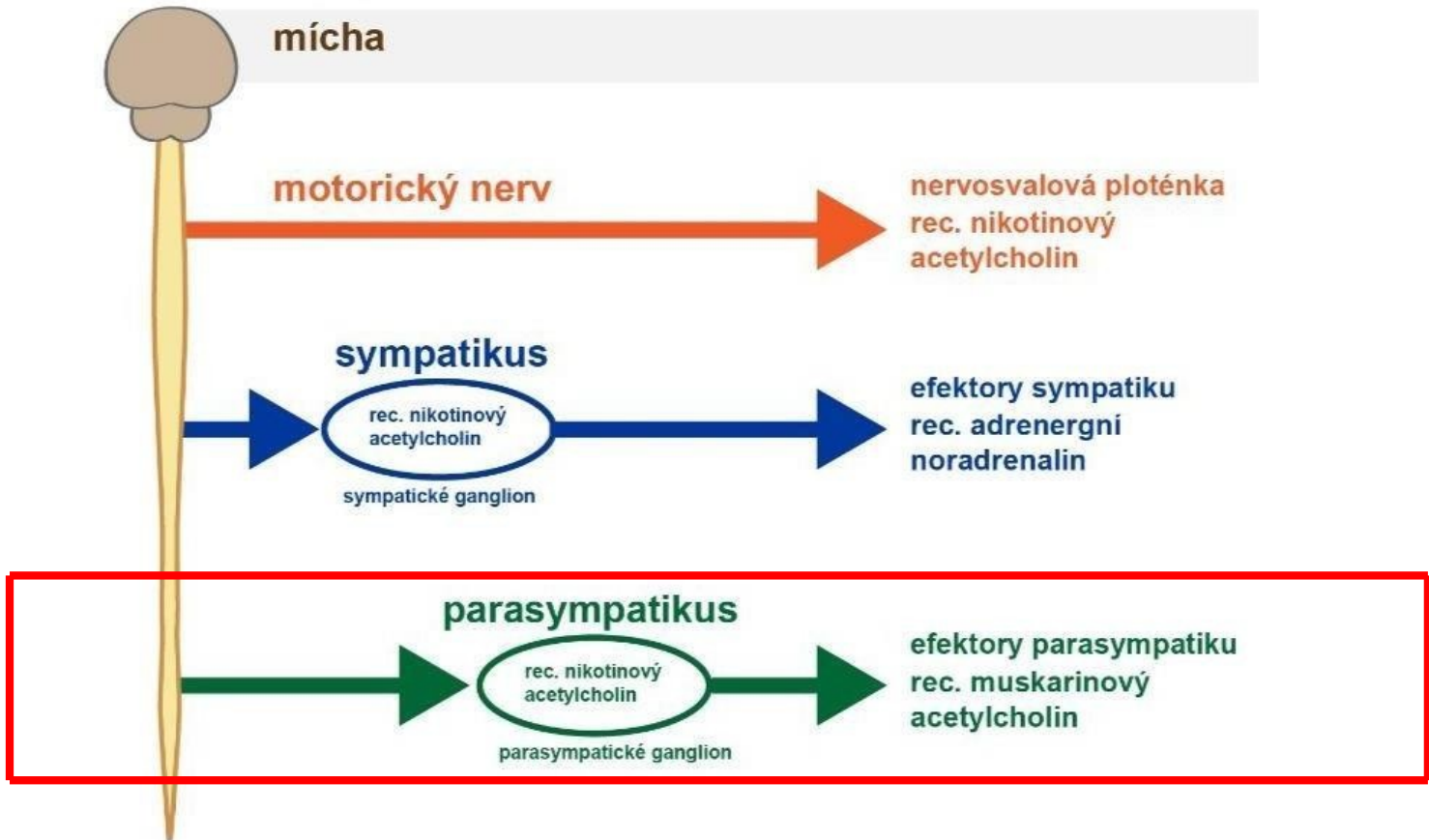


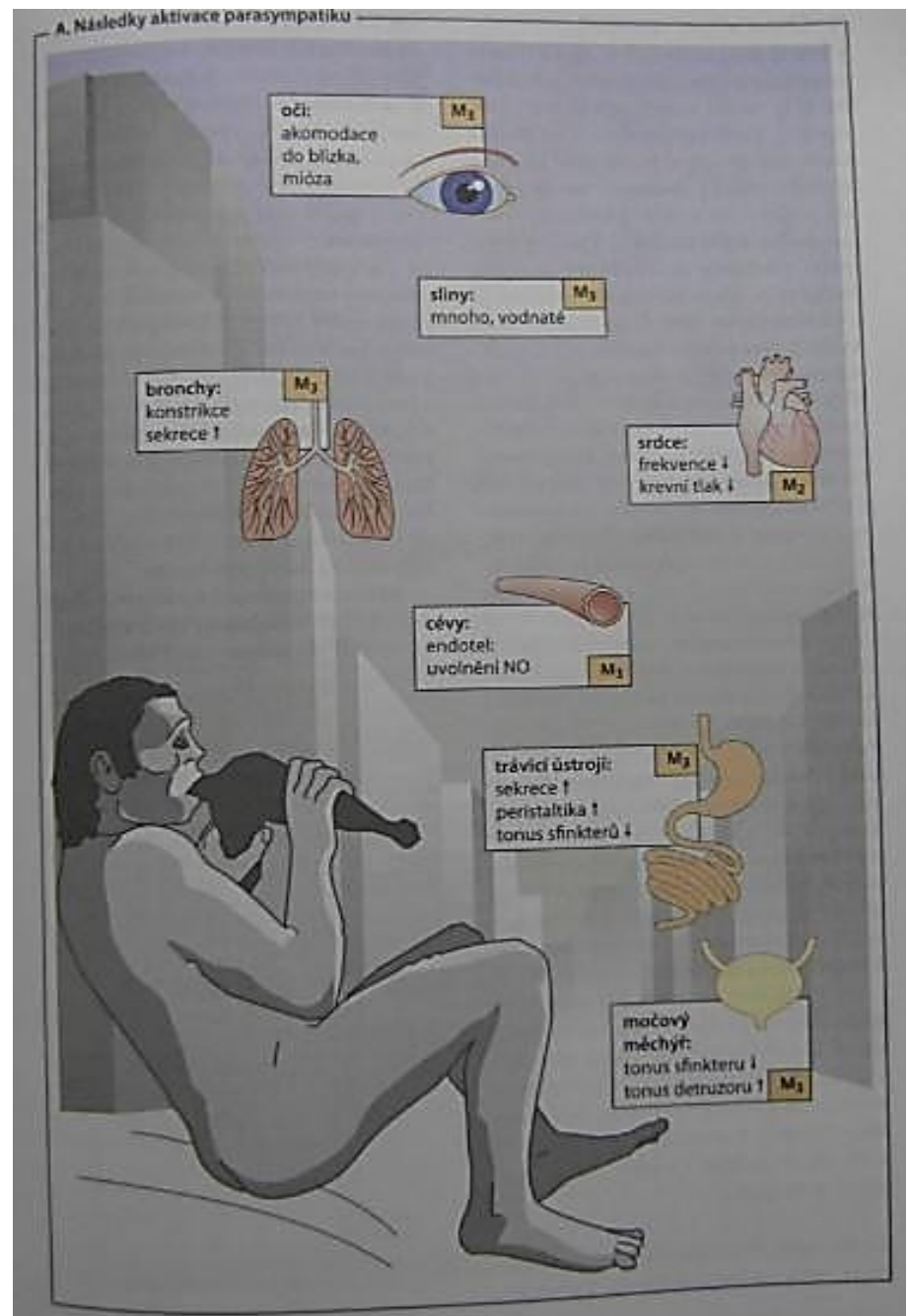
Parasympatikus



# Parasympatikus



# Účinky parasympatiku



# Parasympatický nervový systém

- převládá za anabolického stavu
- neurotransmitter – **acetylcholin (Ach)**
- cholinergní synapse
- rozklad Ach – acetylcholinesteráza (AChE),  
butyrylcholinesteráza (pseudocholinesteráza)
- cholinergní vlákna – pregangliová vlákna,  
somatická motorická vlákna, postgangliová vlákna parasympatiku

# Acetylcholinové receptory

## 1. nikotinové receptory

- nikotinový *muskulární* ( $N_M$ -receptor) – na nervosvalové ploténce (somatický nerv – kosterní sval)
- nikotinový *neuronální* ( $N_N$ -receptor) – na postsynaptické membráně vegetativních ganglií (S, PS)

## 2. muskarinové (M-receptory) – 5 typů

- $M_1$  („neuronální“) – v CNS, parietálních buňkách žaludku
- $M_2$  („kardiální“) – v srdci, neuronálních tkáních, hladkých svalech
- $M_3$  („žlázy/hladké svaly“)

# Přehled muskarinových účinků

Cílový orgán , receptory			Účinky periferní
orgán, kde je uložen M-receptor			stimulace/inhibice funkce
<b>oko</b>	m. sphincter pupillae	M <sub>3</sub>	kontrakce → mióza (zúžení zornice), snížení nitroočního tlaku
	m. ciliaris		kontrakce, uvolnění závěsného aparátu čočky, čočka se stane více vypouklou → akomodace, vidění do blízka
<b>srdce</b>	SA uzel	M <sub>2</sub>	pokles srdeční frekvence (bradykardie)
	síň		pokles síly stahu
	AV uzel		zpomalení rychlosti vedení
	komory		pokles síly stahu
<b>cévy</b>		M <sub>3</sub>	dilatace nepřímá vyplavení NO z endotelu → sklon k hypotenzi
<b>bronchy</b>	hladké svaly	M <sub>3</sub>	bronchokonstrikce
	žlázy	M <sub>3</sub>	zvýšení sekrece → kašel, dechová tíseň

# Přehled muskarinových účků

Cílový orgán , receptory			Účinky periferní
<b>GIT</b>	motilita	M <sub>2</sub>	zvýšená motilita
	svěrače		uvolnění svěrače
	sekrece žláz		zvýšená motilita → syndrom průjmu
<b>močový měchýř</b>	m. detrusor	M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	kontrakce
	svěrač		uvolnění → mikce
<b>žlázy</b> potní, slinné, slzné		M <sub>3</sub>	zvýšení sekrece → pocení, slinění, slzení
<b>účinky centrální</b>			
aktivace M1- a M2-receptorů v CNS muskarinovými agonisty pronikajícími hematoencefalickou bariérou			způsobuje třes, zvyšuje lokomoční aktivitu, zlepšuje kognitivní schopnosti (paměť, učení)

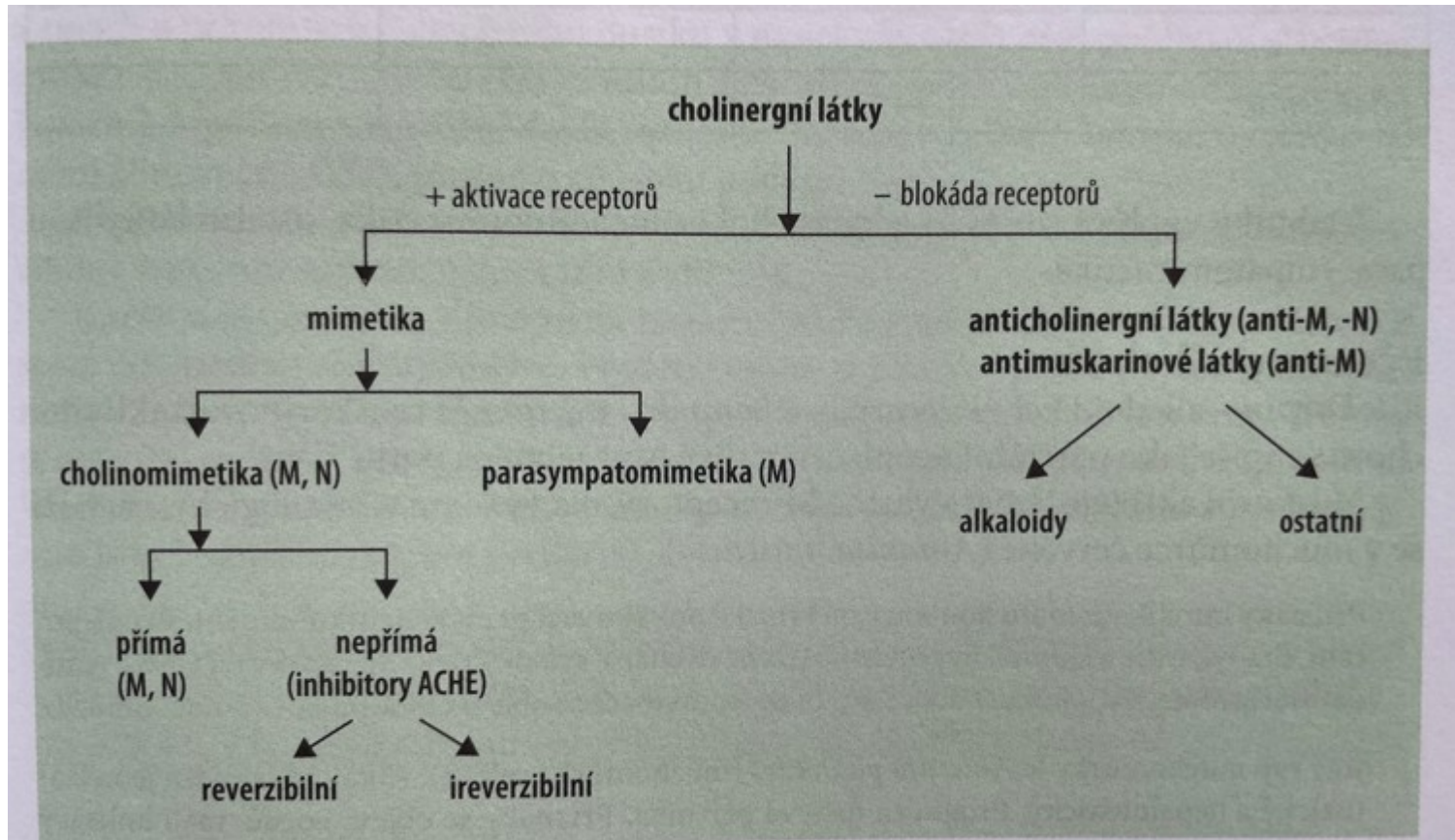


# Parasympatikus

- rozdělení cholinergních látek:
  - a) látky ovlivňující M-receptory – (tzv. parasympatotropní působení) *parasympatomimetika* (PSM) x *parasympatolytika* (PSL)
  - b) látky s účinkem na M i N-receptory – (tzv. cholinotropní účinky) *cholinomimetika* x *cholinolytika*

pozn. cholinotropní je širší pojem než parasympatotropní

# Cholinergní látky



**Schéma 2.1** Látky ovlivňující cholinergní systém

# LP ovlivňující parasimpatikus

## parasympatomimetika

## parasympatolytika

### přímá PSM

### nepřímá PSM

### terciární N

### kvartérní N

#### estery cholinu

#### alkaloidy

#### reversibilní

#### ireversibilní

-atropin  
-skopolamin  
-biperiden  
orfenadrin

-butylskopolamin  
-ipratropium  
-tiotropium  
-aklidinium  
-trospium  
-solifenacin  
-mirabegron

-acetylcholin  
-karchol  
-betanechol

-muskarin  
-pilokarpin  
-nikotin

-edrofonium  
-pyridostigmin  
-distigmin  
-neostigmin  
-fysostigmin

-sarin  
-soman  
-tabun

# Parasympatomimetika

- imitují stimulaci parasympatiku (napodobují působení Ach na M-rp. PS)
- přímá – estery cholinu
  - alkaloidy
- nepřímá – reverzibilní inhibitory AchE
  - irreverzibilní inhibitory AchE

# Řehled přímých parasymptomimetik a cholinomimetik

Mimetikum	Muskarinové receptory	Nikotinové receptory	Hydrolyza AChE
Acetylcholin	+++	+++	+++
Karbachol	++	+++	-
Betanechol	+++ (M <sub>3</sub> )	-	-
<b>ALKALOIDY</b>			
Muskarin	+++	-	-
Pilokarpin	++	-	-
Nikotin	-	+++	-

# Přímá parasymptomimetika

## účinky na KVS:

- zpomalení FS, snížení síly kontrakce
- vazodilatace cév

## účinky na respirační systém:

- kontrakce hladkých svalů bronchů
- zvýšení sekrece v průdušnici a bronších

## účinky na GIT a urogenitální systém:

- zvýšení salivace a kyselé sekrece žaludku
- zvýšení tonu a peristaltiky, snížení tonu svěračů
- usnadnění močení

# Přímá parasymptomimetika

## účinky na sekreci žláz:

- zvýšení žlázové sekrece (potní, slzné a jiné)

## účinky na oko:

- mióza, akomodace do blízka
- snížení nitroočního tlaku



# Estery cholinu

- obsahují kvarterní dusík a esterickou skupinu
- relativně nerozpustné v tucích
- používané hlavně dříve, dnes přednost nepřímá PSM
- acetylcholin
  - neselektivní působení (M i N-účinky)
  - špatná absorpce z GIT, špatný prostup membránami (HEB)
  - velmi krátký účinek (hydrolýza AchE)
  - dnes - vzácně u operací katarakty (dříve i.v. k vyvolání vazodilatace)
- karbachol (Miostat®)
  - syntetický derivát cholinu
  - odolný vůči AchE
  - vyvolání miózy, snížení nitroočního tlaku – oční kapky



# Přirozené alkaloidy

- muskarin – *Amanita muscaria*
  - toxikologický význam
  - M-rp.
  - příznaky intoxikace typické pro aktivaci PS (slinění, slzení, pocení, bradykardie, hypotenze, zhoršené dýchání, svalový třes)



- pilocarpin (Fotil<sup>®</sup>, Fotil Forte<sup>®</sup>)
  - dobře se resorbuje (trojmocný dusík)
  - prochází HEB → stimulace CNS
  - výhradně v oční lékařství – mióza, snížení nitroočního tlaku po operacích, léčba galukomu



# Přirozené alkaloidy

- nikotin - alkaloid *Nicotiana tabacum*
  - absorbuje se sliznicí dutiny ústní, z dýchacích cest
  - snadno prochází HEB
  - silně návykový
  - stimuluje sympatická i parasympatická ganglia
  - ve velkých dávkách depolarizační blokáda
  - stimuluje četné receptory, bifázicky působí na uvolňování adrenalinu z dřeně nadledvin
  - v GIT zvyšuje motilitu a sekreci
  - intoxikace je většinou náhodná (40-50mg)
  - smrt i během několika minut (selhání dýchání)



# Nepřímá parasymptomimetika

- účinky vyvolány bloádou AchE
- neselektivní působení – parasymptomimetické i cholinomimetické (M i N - rp.)
- AchE má 2 oblasti – anionické místo  
– esterické, aktivní místo
- Ach se naváže na obě místa → odštěpení cholinu → hydrolýza acetylové skupiny
- jednotlivé inhibitory se liší strukturou a fyzikálně chemickými vlastnostmi → délka účinku
- z praktického hlediska se dělí na reverzibilní a ireverzibilní

# Reverzibilní inhibitory AchE

- strukturou více či méně podobné Ach
- **účinky na srdce:** převládají M-účinky - ↓ FS, zpomalení AV vedení, ↓ kontraktility síní
- **nervosvalový přenos:** ↑ síly stahů (svalové záškuby)
- **CNS:** stimulace CNS
- ↑ žláзовé sekrece, hypermotilita GIT

# Reverzibilní inhibitory AchE

- **terapeutické využití:**
  - prevence a léčba pooperačních atonií GIT a močových cest
  - vyvolání miózy a ↓ nitroočního tlaku u glaukomu
  - antidota periferních kompetitivních myorelaxancií
  - léčba Alzheimerovy choroby
  - myasthenia gravis
- **NÚ:**
  - mióza, ↑ žlázové sekrece, nauzea, vomitus, bronchokonstrikce, bradykardie, ↓TK, excitace, zmatenost, křeče, koma, cholinergní krize (svalová paralýza) – při předávkování

# Reverzibilní inhibitory AchE

- edrofonium (Enlon®)
  - krátký účinek (2-10 min)
  - diferenciální diagnóza myasthenia gravis (i.v.)
  - léčba myasthenické krize
  - antagonizace účinku periferních kompetitivních myorelaxancií
- neostigmin (Syntostigmin®)
  - pooperační atonie v GIT a močových cestách
  - antagonizování účinku periferních kompetitivních myorelaxancií
  - léčba myasthenie gravis
  - nežádoucí parasymptické účinky lze potlačovat podáváním atropinu

# Reverzibilní inhibitory AchE

- pyridostigmin (Mestinon®)
  - slabší účinek než neostigmin, delší nástup, trvá déle
  - myasthenia gravis – kombinace s neostigminem
  - centrální a periferní parézy
  - střevní atonie, atonická obstipace
  - pooperační retence moči
- distigmin (Ubretid®)
  - podává se p.o., zvýšené riziko cholinergní krize (prodloužený účinek)
  - pooperační atonie v GIT a močových cestách
  - paralytický ileus, hypotonická chronická zácpa
  - myasthenia gravis

# Irreverzibilní inhibitory AchE

- **ne terapeuticky**, toxikologický význam (organofosfáty)
- některé kontaktní nervové jedy – **sarin, soman, tabun**
- v zemědělství – insekticidy – parathion, DDT
- vysoce lipofilní – pronikají i neporušenou kůží
- velmi pevná vazba na AchE, účinek dny-týdny; pozdní neurotoxické komplikace (polyneuritidy, demyelinizace)
- nutná rychlá a včasná opatření
- projevy intoxikace: mioza, poruchy vidění, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, křeče v GIT, zvýšená sekrece žláz, bradykardie pokles TK, svalové záškuby/křeče
- antidota - reaktivátory AchE, tzv. oximy (trimedoxim, pralidoxim)



# Parasympatolytika

= antagonisté Ach na muskarinových receptorech (antimuskarinika)

- periferní efekt je výrazně závislý na použité dávce

## **EFEKT:**

**účinek na žláзовou sekreci:** ↓ sekrece slinných, slzných, bronchiálních a potních žláz (žaludeční sekrece ovlivněna méně) - suchá, horká kůže

**oko:** mydriáza,  
ztráta schopnosti reagovat na světlo,  
↓ lakrimace, ↑ nitroočního tlaku



**KVS:** běžné dávky (0,4-0,6 mg) - ↑ tonu n. vagus – přechodné ↓ FS

# Parasympatolytika

**KVS:** střední a vyšší dávky – tachykardie

**dýchací systém:** bronchodilatace, inhibice mukociliární funkce, zvýšení tendence ke kumulaci bronchiálního sekretu

**GIT:** až ve vyšších dávkách – relaxace dutých orgánů, ↓ motility a tonu GIT; zpomalení vyprazdňování žaludku, zpomalení střevní pasáže; relaxace žlučových cest

**močové cesty:** relaxace hladkých svalů moč.měchýře, ↓ frekvence mikce, nucení na močení

# Parasympatolytika

**CNS:** (látky s terciárním dusíkem)

- atropin – zpočátku stimulace, poté útlum (únava, ospalost)
- skopolamin – od počátku útlum (lepší průnik do CNS)
- centrálně působící PSL ovlivňují extrapyramidový systém –  
↓ třesu a svalové rigidity u Parkinsonismu
- antiemetický účinek
- dementogenní účinek (dlouhodobá blokáda M1rp. V CNS)

**NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:**

- sucho v ústech, suchost kůže, poruchy akomodace,  
↑ nitroočního tlaku, palpitace, obstipace, retence moči,  
účinky na CNS (neklid, dezorientace, excitace, delirium)

# Parasympatolytika

## INDIKACE:

- **spasmolytika GIT, močových, žlučových cest**
- **bronchodilatancia**
- Antiarytmika (při bradykardiích)
- ↓ žlázné sekrece
- antiparkinsonika
- mydriatika (vyšetření očního pozadí)
- premedikace před CA
- antiemetika (skopolamin)
- antagonisté při intoxikaci inhibitory AchE

# Parasympatolytika

parasympatolytika s terciárním dusíkem (převážně oph gtt)

**atropin**

homatropin

tropikamid

skopolamin

cyklopentolát

parasympatolytika s kvarterním dusíkem (inh plv)

**butylskopolamin**

fenspiverin

otilonium

**trospium**

**ipratropium**

**tiotropium**

**aklidinium**

selektivní parasympatolytika (M1 rp. v žaludku)

*pirenzepin*

*telenzepin*

# Parasympatolytika s terciárním dusíkem

- podobnou strukturu mají i některá neuroleptika, antihistaminika, antidepressiva - muskarinové NÚ
- dobře se resorbují po p.o. podání, procházejí membránami (HEB)
- v terap. dávkách neovlivňují N-receptory (až vyšší dávky)
- atropin (Atropin<sup>®</sup>) – většina uvedených indikací, především léčba bradyarytmií, premedikace CA, spasmolytikum GIT a močových cest,...  
v očním lékařství – mydriatikum



# Parasympatolytika s terciárním dusíkem

- skopolamin – podobný atropinu, lépe prochází do CNS
  - hlavně antiemetikum (p.o., čípky, náplasti)
  - náplasti nedostupné v ČR

## další zástupci

- *tropikamid* (Unitropin) – mydriatika
- *biperiden* (Akineton®), *orfenadrin* (Neodolpasse®) → léčba parkinsonismu (i polékového) /mírnění extrapyramidových příznaků



# Parasympatolytika s kvarterním dusíkem

- špatně rozpustné v tucích, špatně pronikají skrz membrány
- špatně se resorbují po p.o. – parenterální podání
- nepůsobí na CNS, při lokální aplikaci neprochází do oční komory
- oslabený antimuskarinový úč., zesílený účinek na N-receptory → spasmolytika u funkčních poruch GIT a močových cest



# Parasympatolytika s kvarterním dusíkem

- urologie: ↓ nucení na močení (hyperaktivní močový měchýř, léčba enuresis nocturna)  
zástupci: *propiverin* (Mictonorm<sup>®</sup>), *solifenacin* (Vesicare<sup>®</sup>),  
*trospium* (Spasmed<sup>®</sup>), *mirabegron* (Betmiga<sup>®</sup>)
- složené přípravky s analgetikem
- muskulotropní spasmolytikum → *butylskopolamin* (Buscopan<sup>®</sup>)
- léčba CHOPN a astma  
zástupci: *tiotropium* (Spiriva<sup>®</sup>), *aklidinium* (Bretaris, Genuair<sup>®</sup>),  
*ipratropium* (Berodual<sup>®</sup>)

# zapamatovat

- anabolický stav
- hlavním NT – Ach
- receptory muskarinové a nikotinové
- rozlišení parasymptotropní (M-rp.) a cholinotropní (M i N-rp.) látky
- PSM – stimulace PS (zvýšení sekrece žláz, zvýšení motility GIT, bradykardie, bronchokonstrikce): Ach, neostigmin, pyridostigmin, organofosfáty
- PSL – inhibice PS (sucho sliznic, relaxace hladkých svalů, bronchodilatace, snížení motility GIT, tachykardie, neklid): atropin, butylskopolamin, propiverin, solifenacin, ipratropium