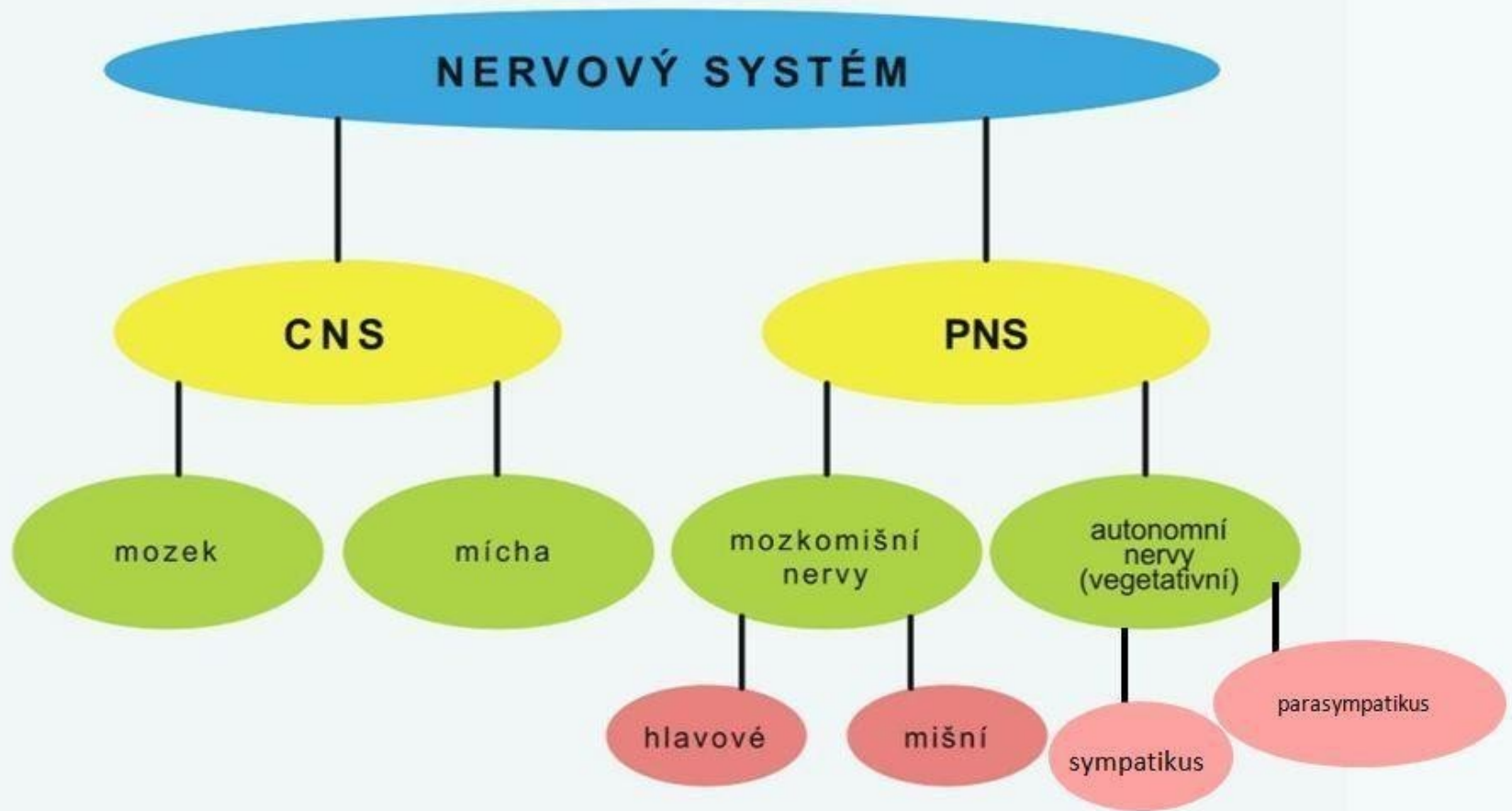
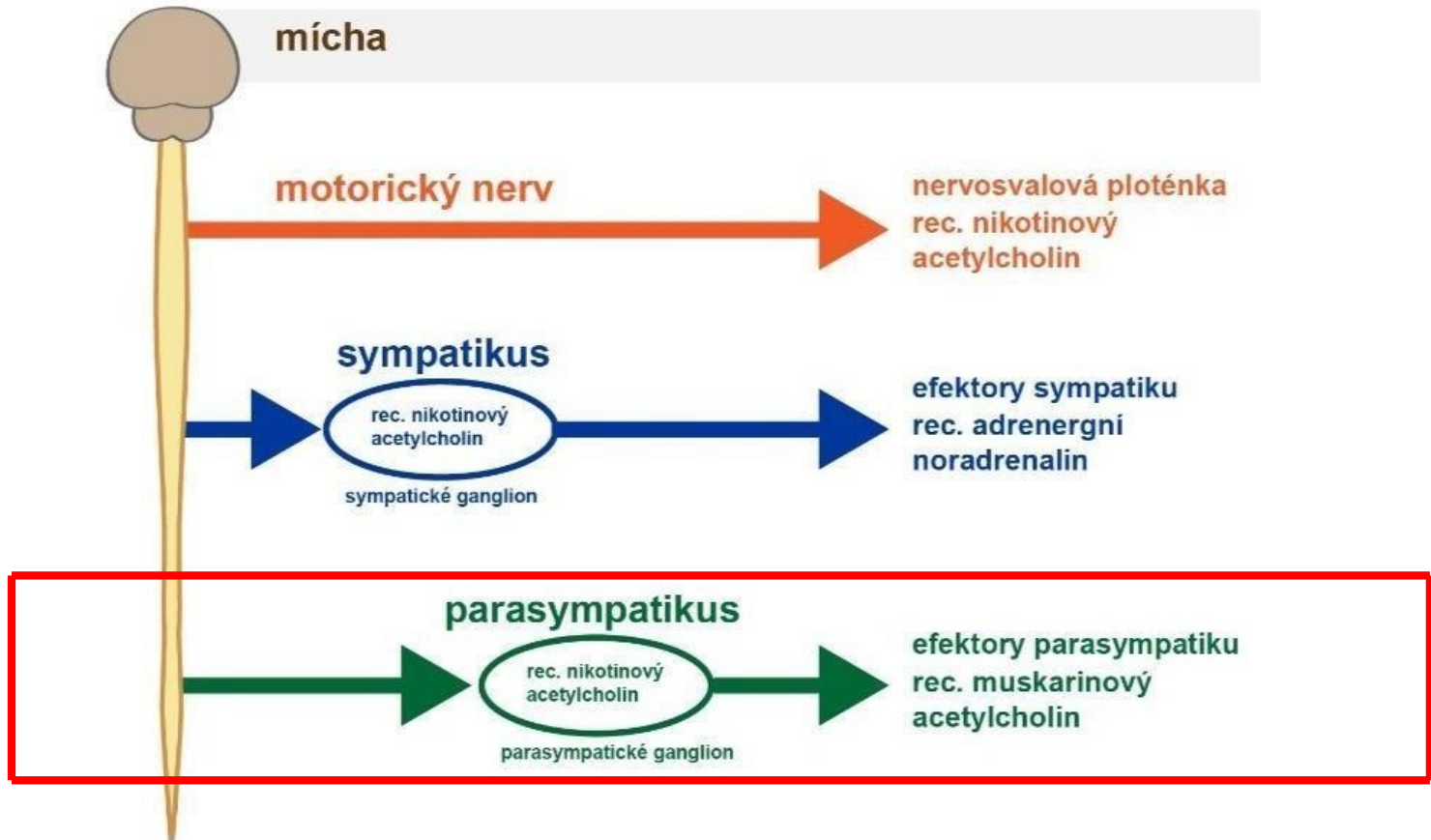


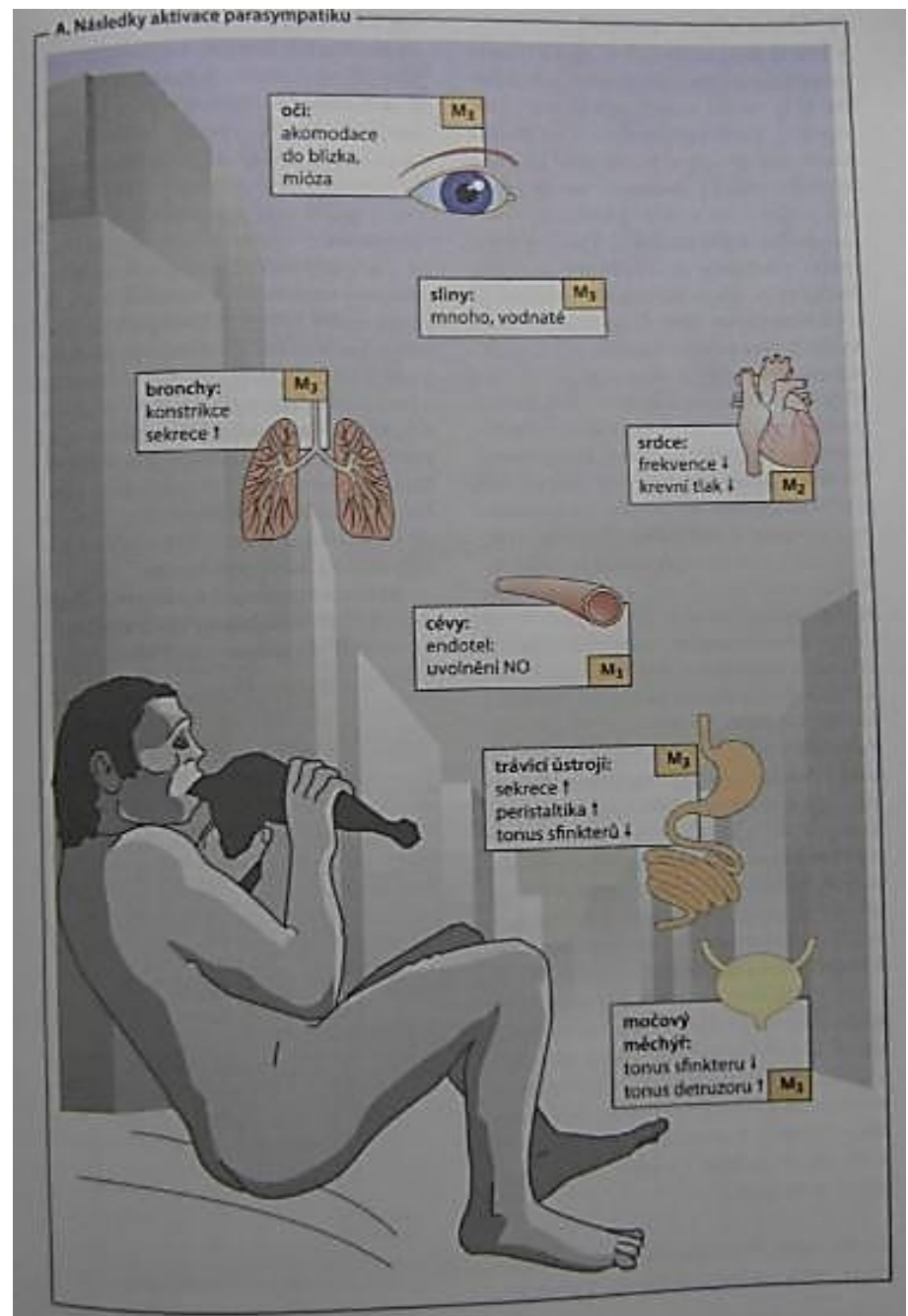
Parasympatikus



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 i postgangliová vlákna
parasympatiku (+ somatická motorická vlákna)

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
oko	m. sphincter pupillae	M ₃	kontrakce → mióza (zúžení zornice), snížení nitroočního tlaku
	m. ciliaris		kontrakce, uvolnění závěsného aparátu čočky, čočka se stane více vypouklou → akomodace, vidění do blízka
srdce	SA uzel	M ₂	pokles srdeční frekvence (bradykardie)
	síň		pokles síly stahu
	AV uzel		zpomalení rychlosti vedení
	komory		pokles síly stahu
cévy		M ₃	dilatace nepřímá vyplavení NO z endotelu → sklon k hypotenzi
bronchy	hladké svaly	M ₃	bronchokonstrikce
	žlázy	M ₃	zvýšení sekrece → kašel, dechová tíseň

Přehled muskarinových účků

Cílový orgán , receptory	Účinky periferní
GIT motilita M ₂	zvýšená motilita
svěrače	uvolnění svěrače
sekrece žláz	zvýšená motilita → syndrom průjmu
močový měchýř m. detrusor M ₂ , M ₃	kontrakce
svěrač	uvolnění → mikce
žlázy potní, slinné, slzné M ₃	zvýšení sekrece → pocení, slinění, slzení
účinky centrální	
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

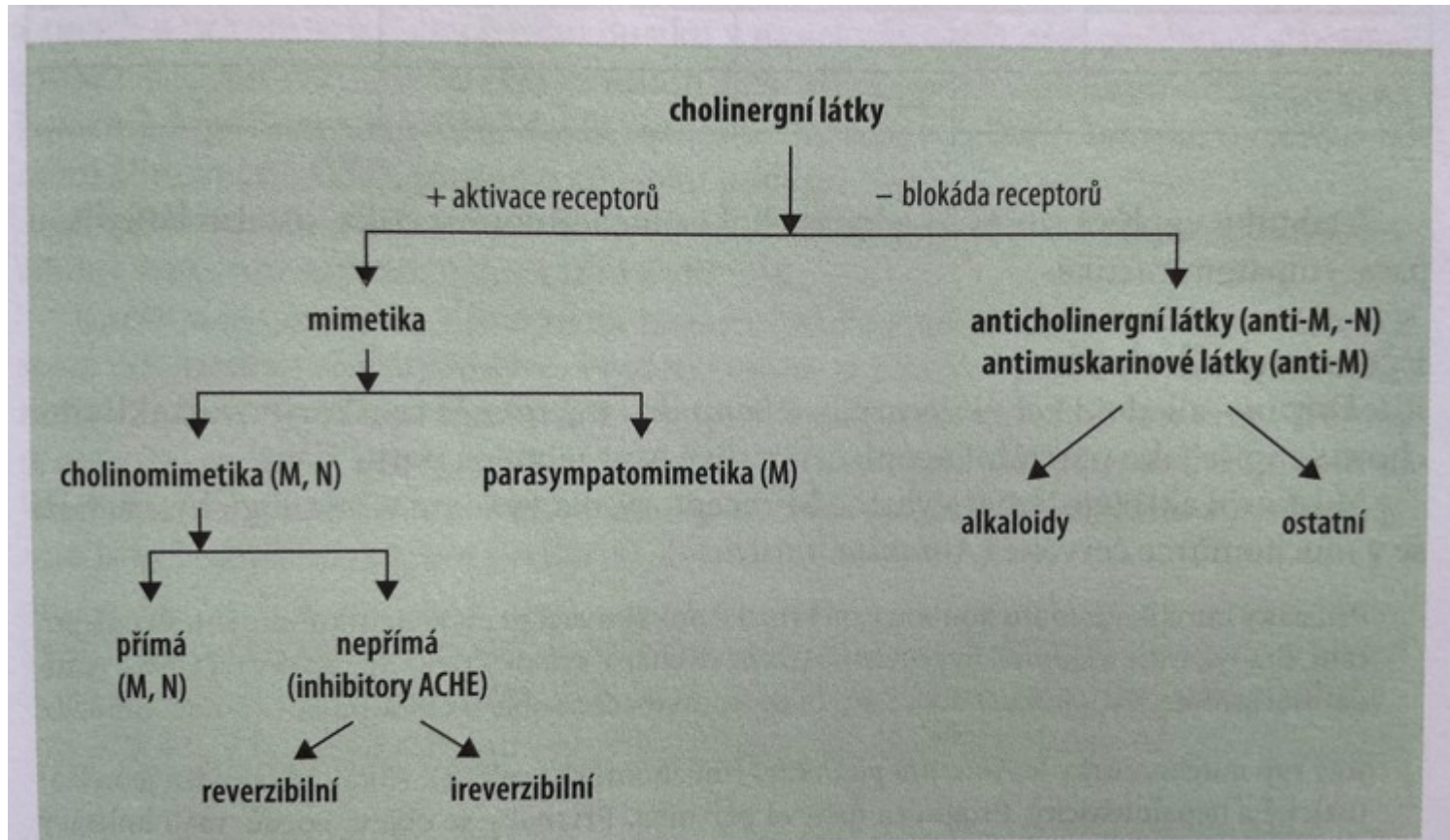
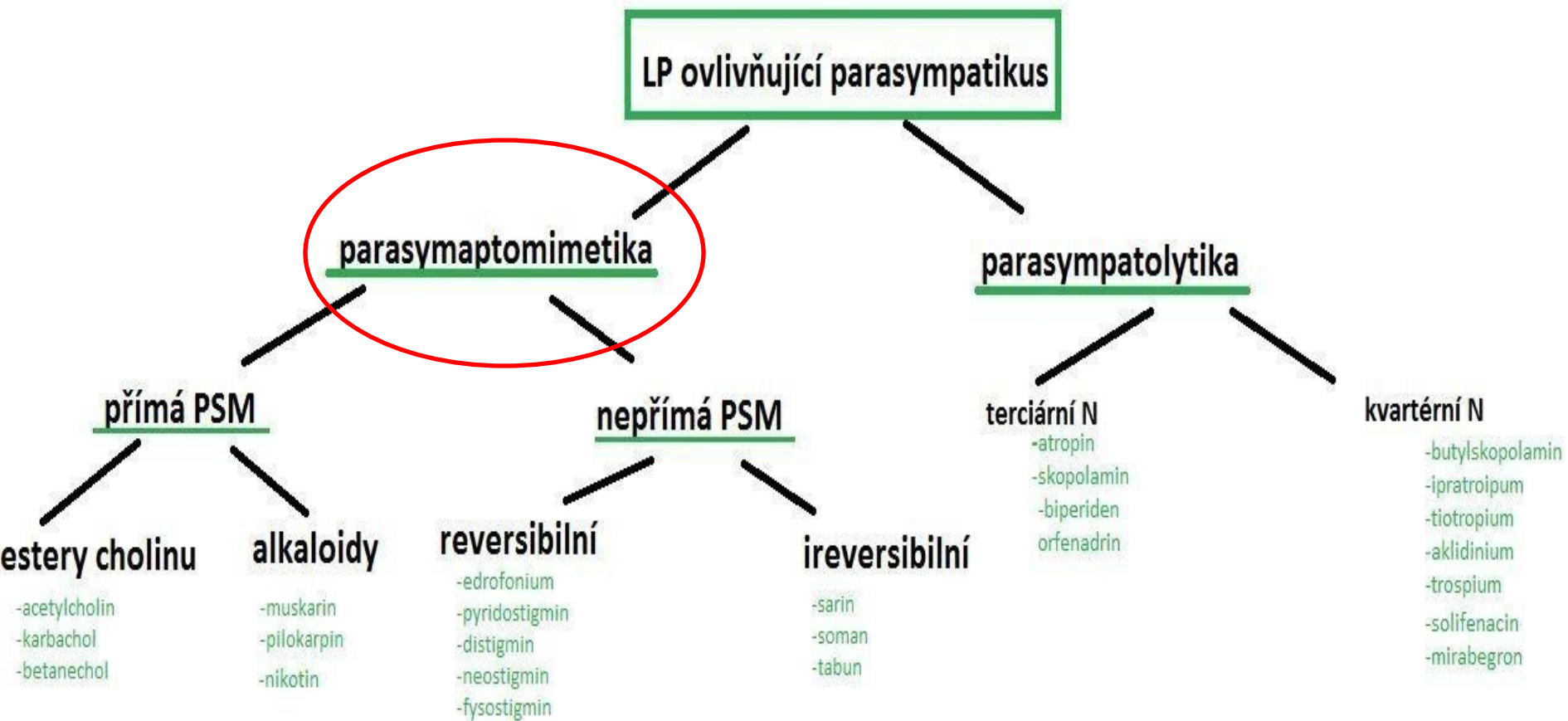


Schéma 2.1 Látky ovlivňující cholinergní systém



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 ₃)	-	-
ALKALOIDY			
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 kyselá 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)



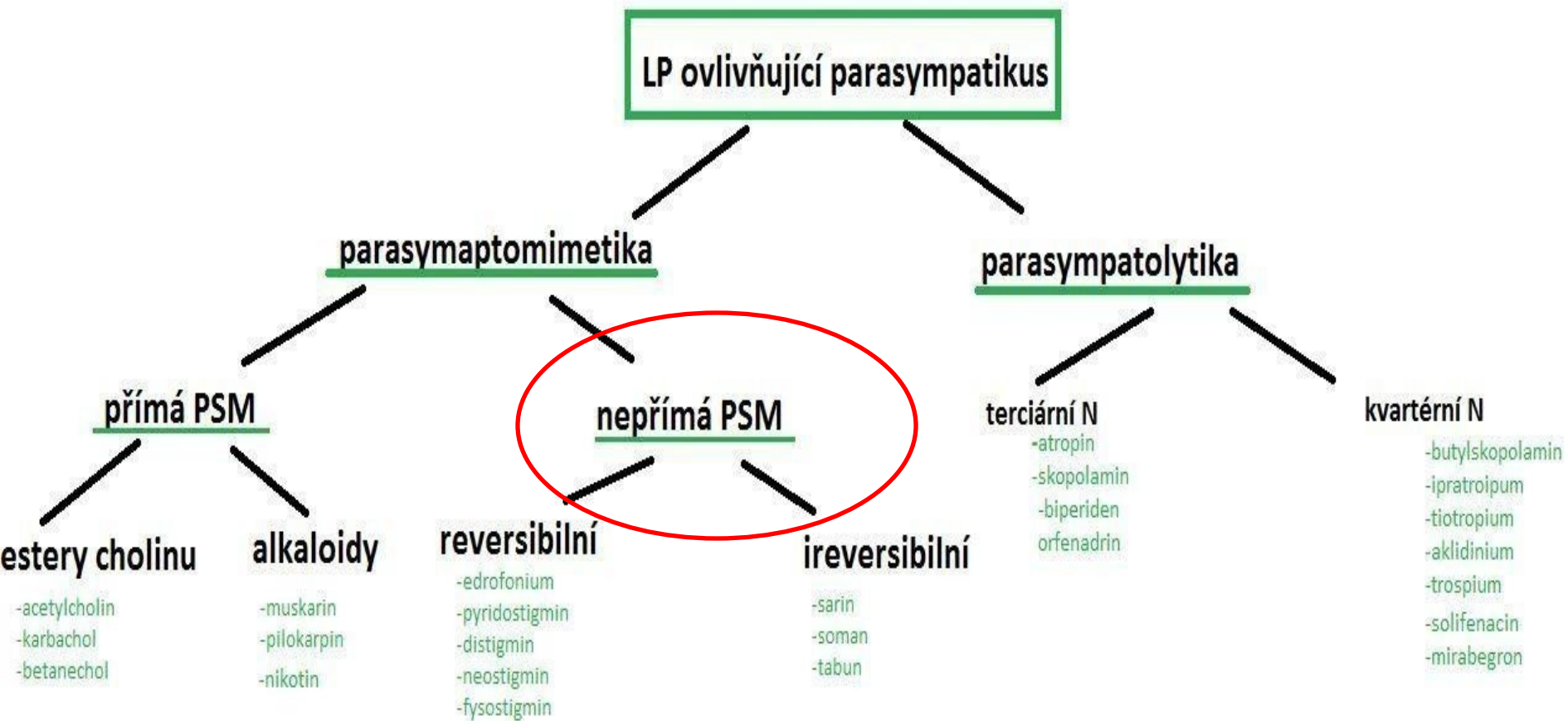
- pilocarpin (Fotil[®], Fotil Forte[®])
 - dobře se resorbuje (trojmocný dusík)
 - prochází HEB → stimulace CNS
 - výhradně v oční lékařství – mióza, snížení nitroočního tlaku po operacích, léčba glaukomu



Přirozené alkaloidy

- nikotin - alkaloid *Nicotiana tabacum*
 - absorbuje se sliznicí dutiny ústní, z dýchacích cest
 - snadno prochází HEB
 - silně návykový
 - stimuluje sympatická i parasympatická ganglia
 - 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
- AchE má 2 oblasti – anionické místo
– esterické, aktivní místo
- Ach se naváže na obě místa → odštěpení cholinu →
hydrolýza acetylové skupiny
- neselektivní působení – parasymptomimetické i
cholinomimetické (M i N - rp.)
- 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
- zástupci: pyridostigmin, distigmin, neostigmin..
- **účinky na srdce:** převládají M-účinky - ↓ FS, zpomalení AV vedení, ↓ kontraktility síní
- **nervosvalový přenos:** ↑ síly stahů (svalové záškuby)
- **CNS:** stimulace CNS
- ↑ žlázkové 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

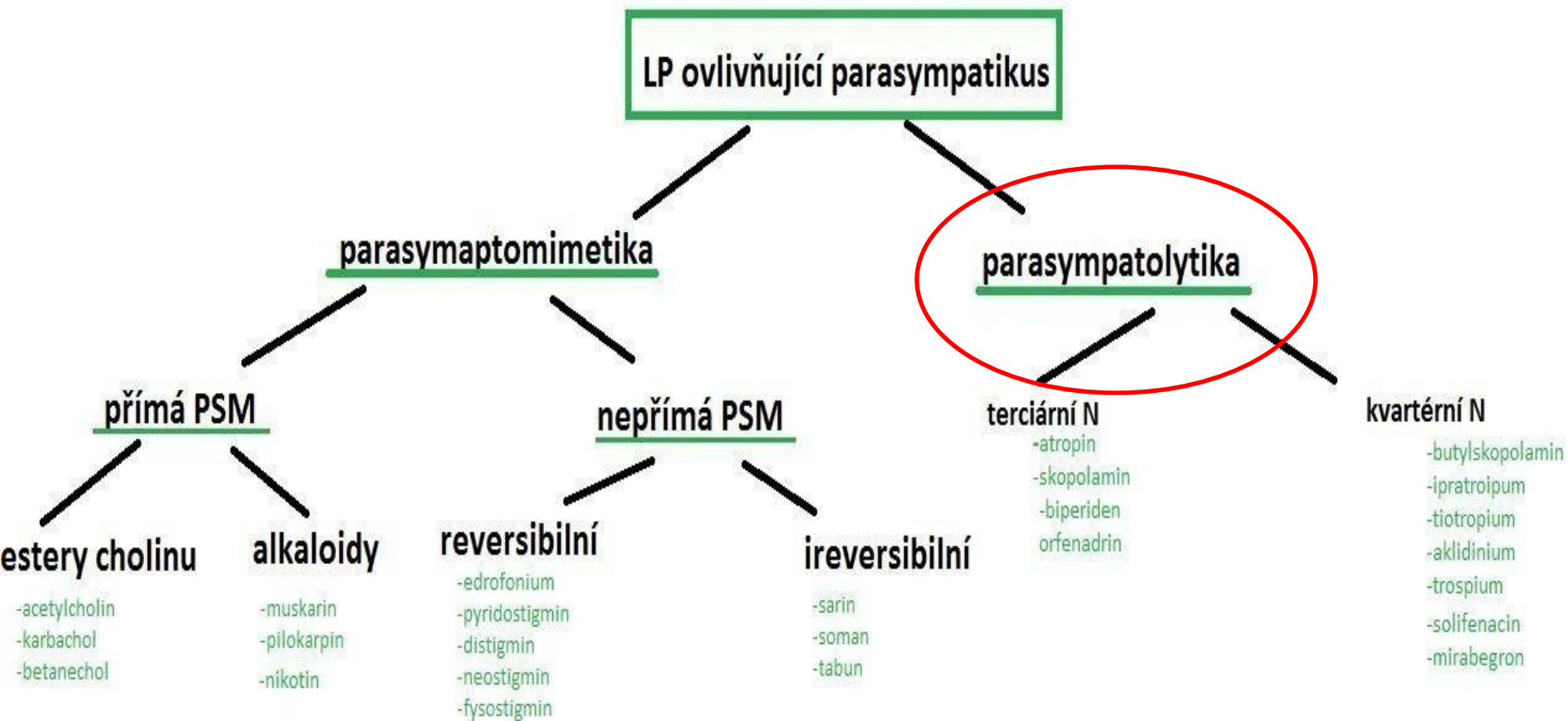
- edrofonium (Enlon®)
 - krátký účinek (2-10 min)
 - diferenciální diagnóza myasthenia gravis (i.v.)
 - léčba myasthenické krize
 - antagonizace účinku periferních kompetitivních myorelaxancií
- neostigmin (Syntostigmin®)
 - pooperační atonie v GIT a močových cestách
 - antagonizování účinku periferních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

Ireverzibilní 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 fenpiverin

otilonium

trospium

ipratropium

tiotropium

aklidinium

selektivní parasympatolytika (M1 rp. v žaludku)

pirenzepin

telenzepin

Parasympatolytika s terciárním dusíkem

- podobnou strukturu mají i některá neuroleptika, antihistaminika, antidepresiva – anticholinergní NÚ
- v terap. dávkách neovlivňují N-receptory (až vyšší dávky)
- dobře se resorbují po p.o. podání, procházejí membránami (HEB)
- atropin (Atropin[®]) – 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* (Unitropic®) – 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[®]), *solifenacin* (Vesicare[®]),
trospium (Spasmed[®]), *mirabegron* (Betmiga[®])
- složené přípravky s analgetikem
- muskulotropní spasmolytikum → *butylskopolamin* (Buscopan[®])
- léčba CHOPN a astma
zástupci: *tiotropium* (Spiriva[®]), *aklidiinium* (Bretaris, Genuair[®]),
ipratropium (Berodual[®])

zapamatovat

- VNS – regulace fce vnitřních orgánů a systémů
- sympatikus x parasympatikus
- parasympatikus – anabolický stav
- hlavním NT – Ach
- receptory muskarinové a nikotinové
- rozlišení parasympatotropní (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