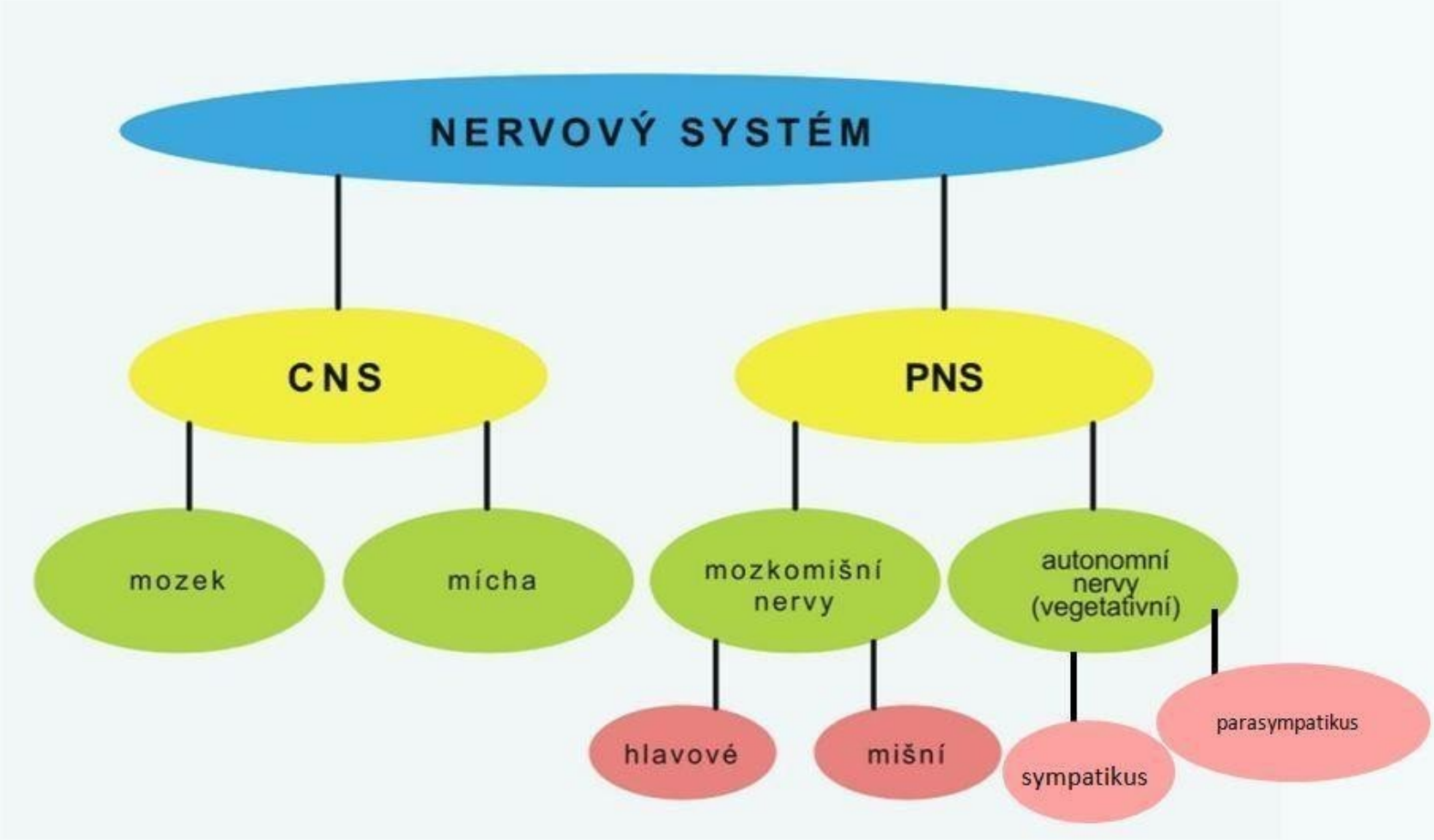
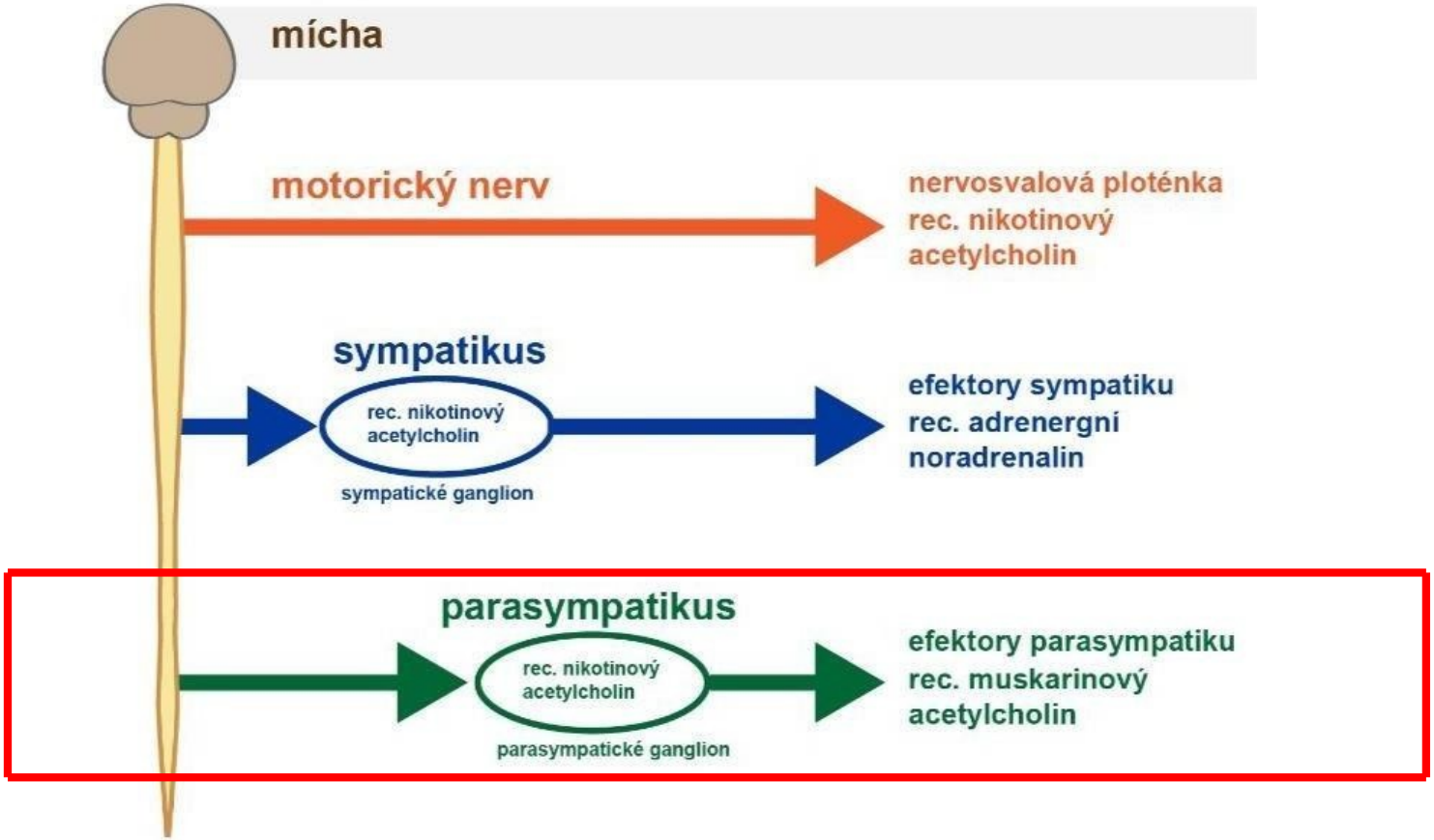
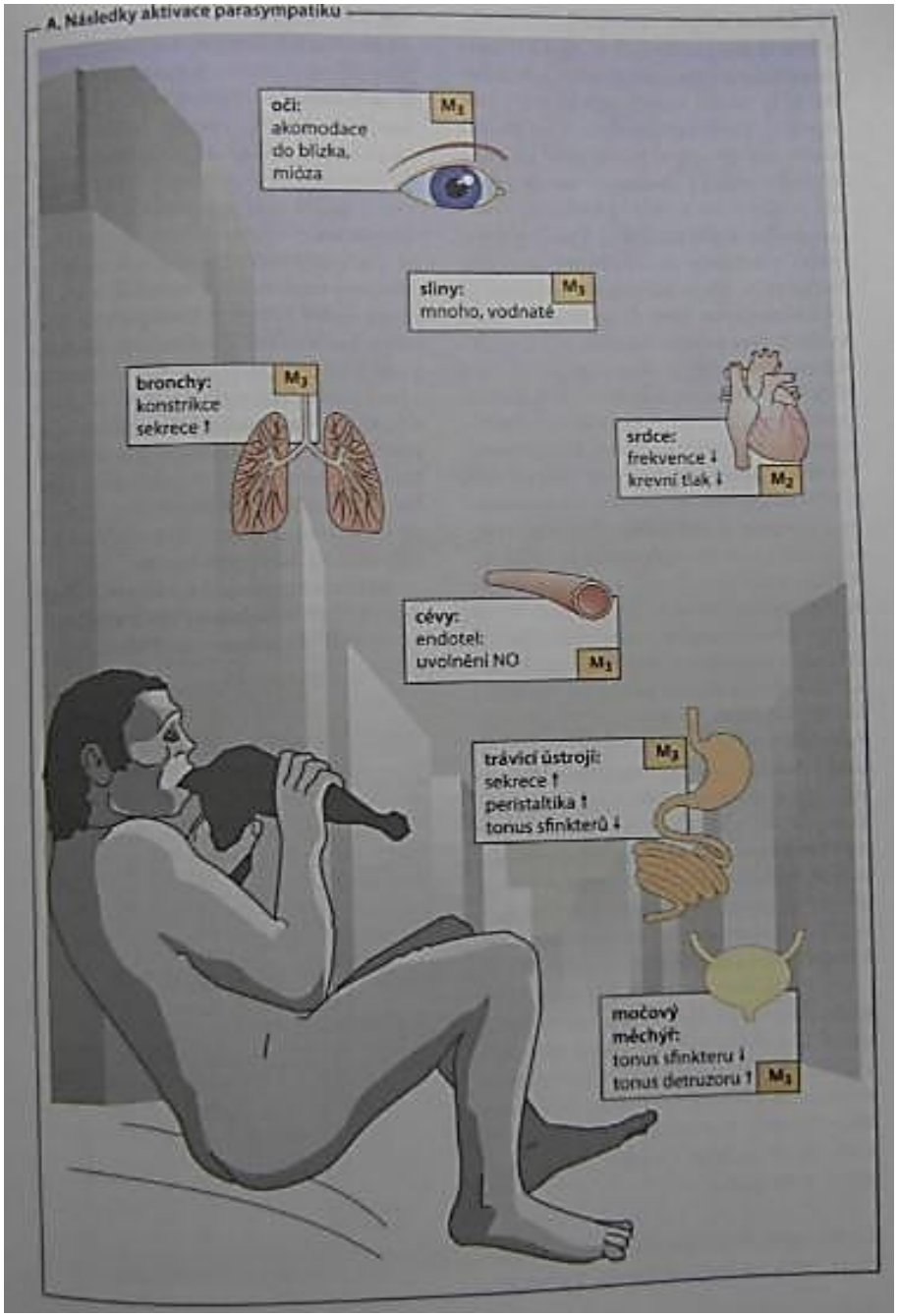
Parasympatikus


NERVOVÝ SYSTÉM
CNS
PNS
mozek
mícha
mozkomišní nervy
autonomní nervy (vegetativní)
hlavové
mišní
sympatikus
parasympatikus

Parasympatikus



Účinky parasympatiku



Parasympatický nervový systém

- převládá za anabolického stavu
- neurotransmiter – **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)
	síně		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 účinků

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

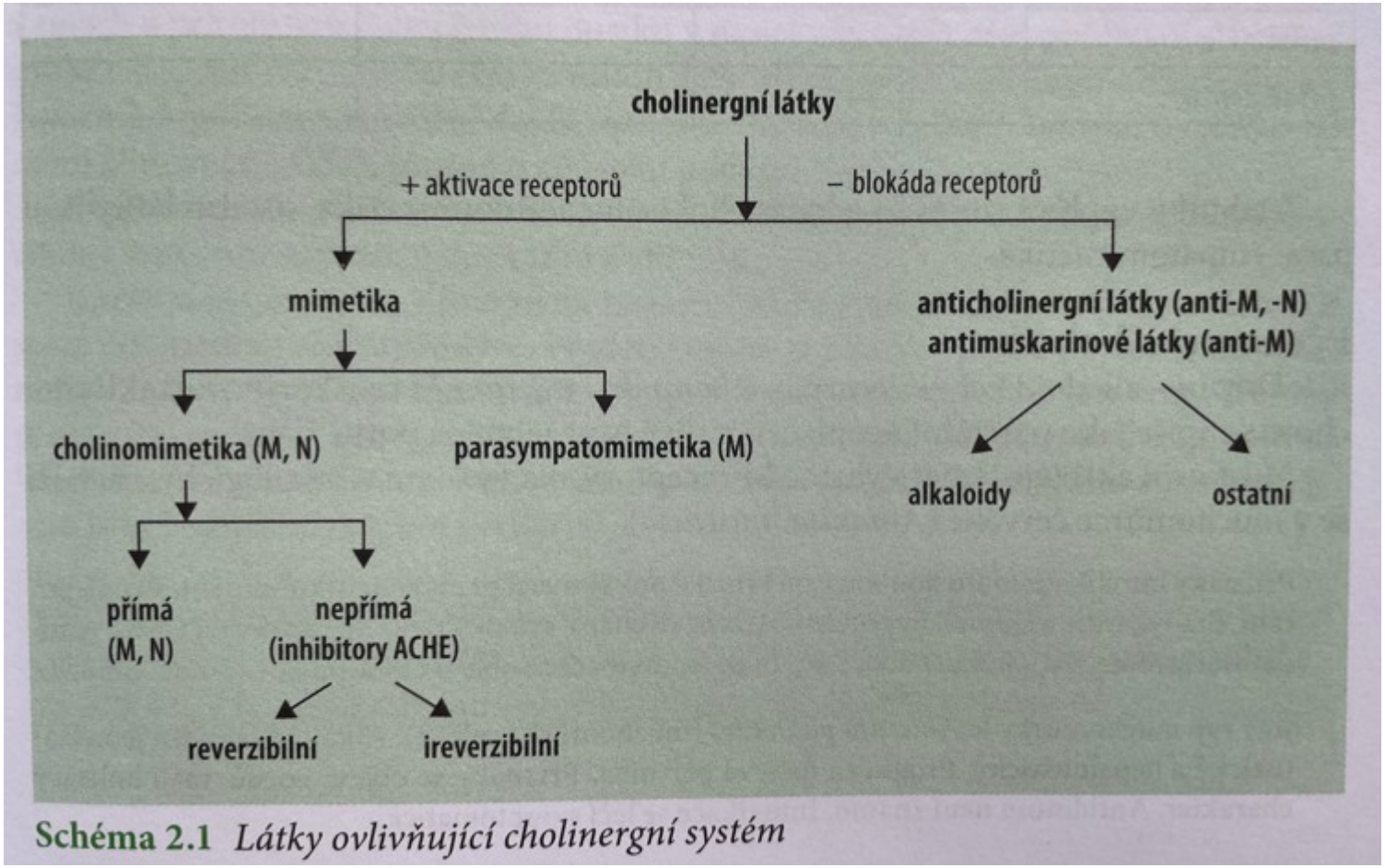
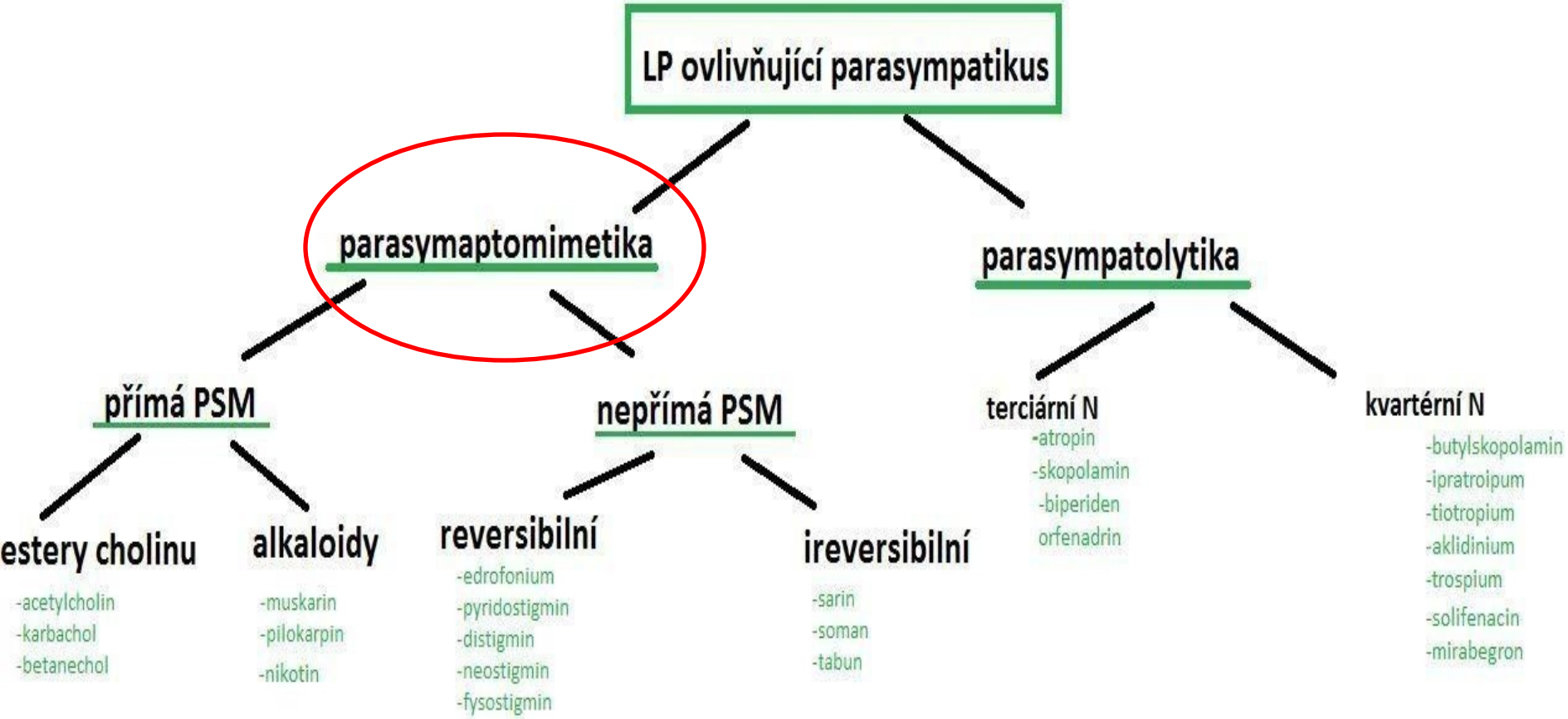


Schéma 2.1 *Látky ovlivňující cholinergní systém*


LP ovlivňující parasympatikus
parasymaptomimetika
parasympatolytika
přímá PSM
nepřímá PSM
terciární N
-atropin
-skopolamin
-biperiden
orfenadrin
kvartérní N
-butylskopolamin
-ipratroipum
-tiotropium
-aklidinium
-trospium
-solifenacin
-mirabegron
estery cholinu
-acetylcholin
-karbachol
-betanechol
alkaloidy
-muskarin
-pilokarpin
-nikotin
reversibilní
-edrofonium
-pyridostigmin
-distigmin
-neostigmin
-fysostigmin
ireversibilní
-sarin
-soman
-tabun

Parasymatomimetika

- imitují stimulaci parasympatiku (napodobují působení Ach na M-rp. PS)

- přímá – estery cholinu
  – alkaloidy

- nepřímá – reverzibilní inhibitory AchE
  – irreverzibilní inhibitoryAchE

Přehled přímých parasympatomimetik a cholinomimetik

Mimetikum	Muskarinové receptory	Nikotinové receptory	Hydrolýza AChE
Acetylcholin	+++	+++	+++
Karbachol	++	+++	-
Betanechol	+++ (M_3)	-	-
ALKALOIDY			
Muskarin	+++	-	-
Pilokarpin	++	-	-
Nikotin	-	+++	-

Přímá parasympatomimetika

<u>účinky na KVS:</u>

- zpomalení FS, snížení síly kontrakce
- vazodilatace cév

<u>účinky na respirační systém:</u>

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

<u>účinky na GIT a urogenitální systém:</u>

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

Přímá parasympatomimetika

<u>účinky na sekreci žláz:</u>

- zvýšení žlázové sekrece (potní, slzné a jiné)

<u>účinky na oko:</u>

- 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

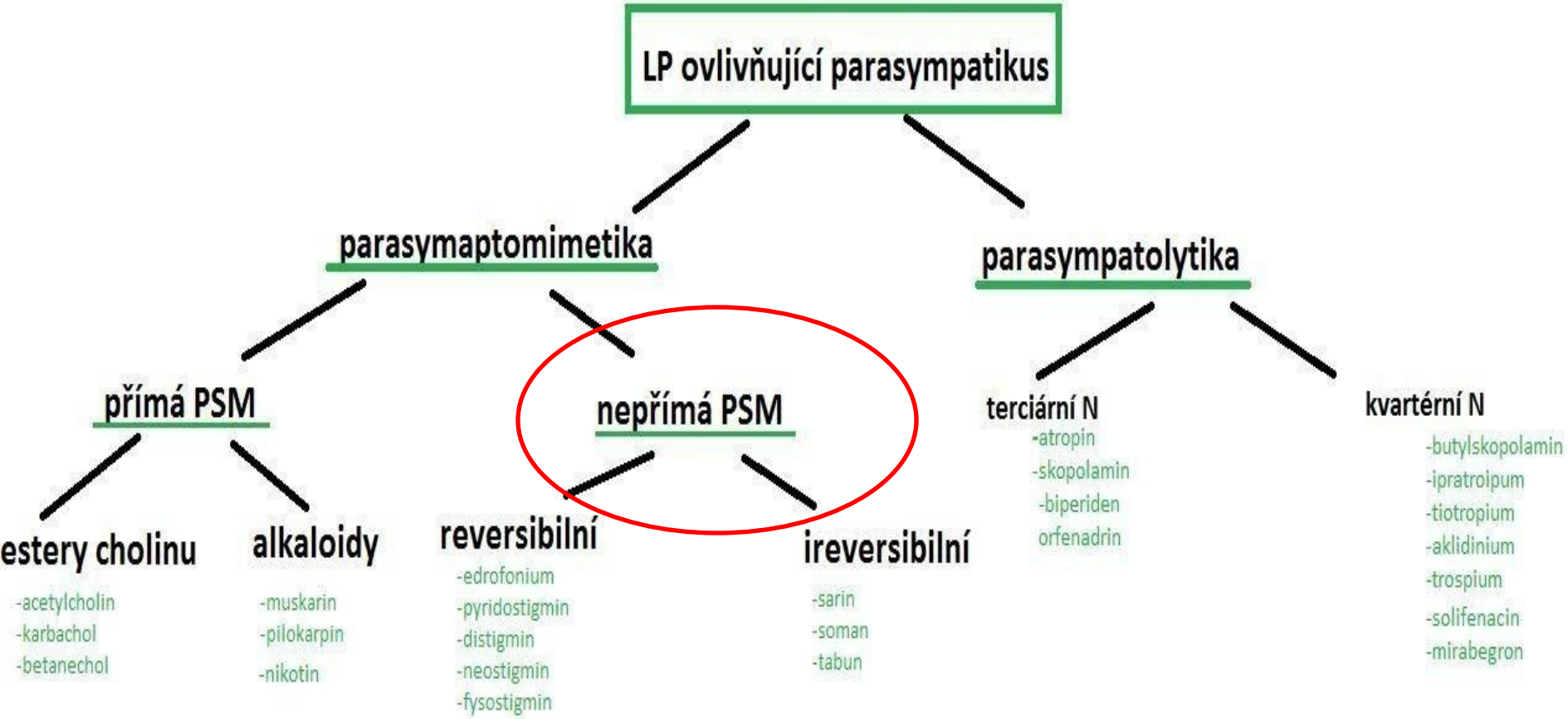
- *muskarin* – Amanita muscaria
- toxikologický význam
- M-rp.
- příznaky intoxikace typické pro aktivaci PS (slinění, slzení, pocení, bradykardie, hypotenze, zhoršené dýchání, svalový třes)

- *pilokarpin* (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)


LP ovlivňující parasympatikus
parasymaptomimetika
parasympatolytika
přímá PSM
nepřímá PSM
terciární N
-atropin
-skopolamin
-biperiden
orfenadrin
kvartérní N
-butylskopolamin
-ipratroipum
-tiotropium
-aklidinium
-trospium
-solifenacin
-mirabegron
estery cholinu
-acetylcholin
-karbachol
-betanechol
alkaloidy
-muskarin
-pilokarpin
-nikotin
reversibilní
-edrofonium
-pyridostigmin
-distigmin
-neostigmin
-fysostigmin
ireversibilní
-sarin
-soman
-tabun

Nepřímá parasympatomimetika

- účinky vyvolány blokádou AchE
- AchE má 2 oblasti – anionické místo
  – esterické, aktivní místo
- Ach se naváže na obě místa → odštěpení cholinu → hydrolýza acetylové skupiny
- neselektivní působení – parasympatomimetické 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..

- **<u>účinky na srdce:</u>** převládají M-účinky - ↓ FS, zpomalení AV vedení, ↓ kontraktility síní
- **<u>nervosvalový přenos:</u>** ↑ síly stahů (svalové záškuby)
- **<u>CNS</u>**: stimulace CNS
- ↑ žlázové 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 parasympatické účinky lze potlačovat podáváním atropinu

Reverzibilní inhibitory AchE

- *pyridostigmin* (Mestinon®)

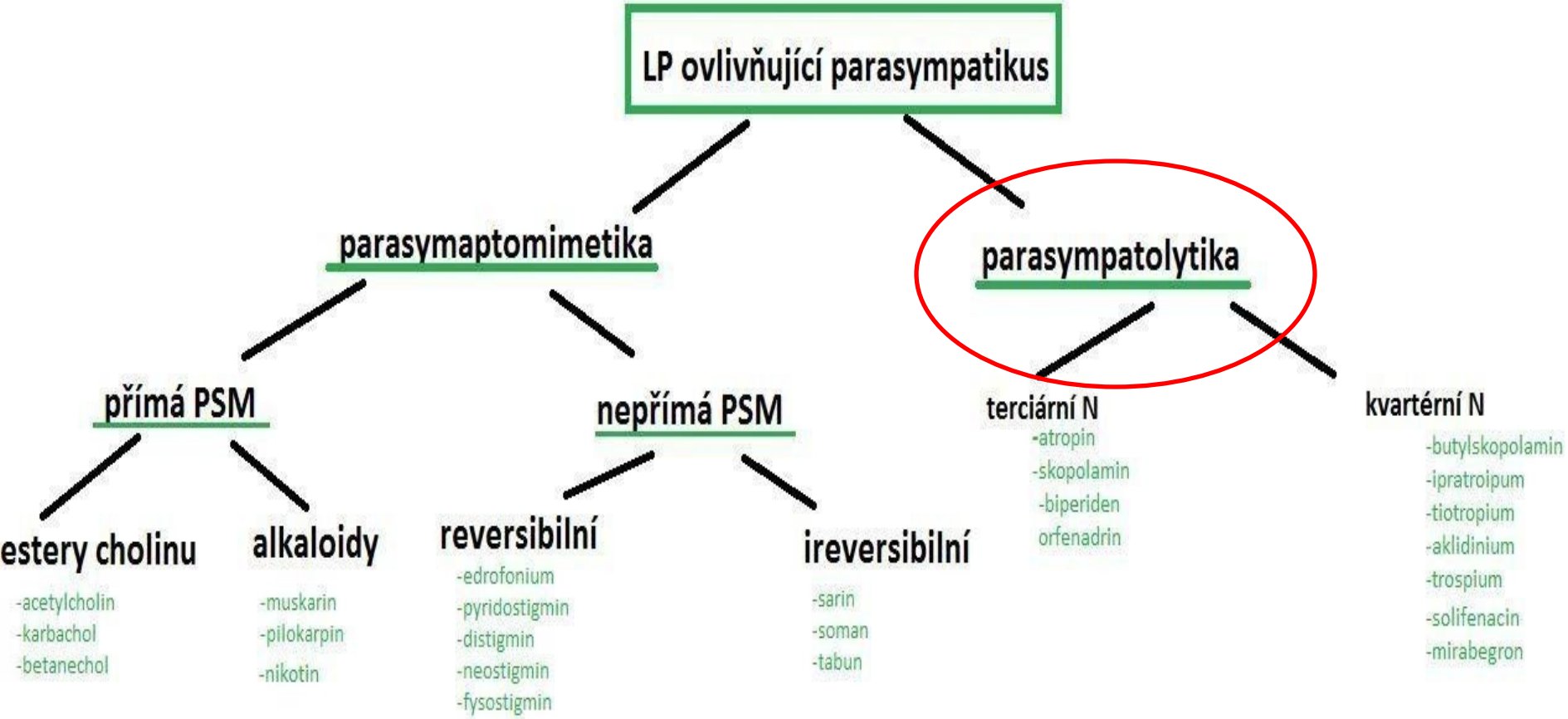
- slabší účinek než neostigmin, delší nástup, trvá déle
- myasthenia gravis – kombinace s neostigminem
- centrální a periferní parézy
- střevní atonie, atonická obstipace
- pooperační retence moči

- *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)


LP ovlivňující parasympatikus
parasymaptomimetika
parasympatolytika
přímá PSM
nepřímá PSM
terciární N
-atropin
-skopolamin
-biperiden
orfenadrin
kvartérní N
-butylskopolamin
-ipratroipum
-tiotropium
-aklidinium
-trospium
-solifenacin
-mirabegron
estery cholinu
-acetylcholin
-karbachol
-betanechol
alkaloidy
-muskarin
-pilokarpin
-nikotin
reversibilní
-edrofonium
-pyridostigmin
-distigmin
-neostigmin
-fysostigmin
ireversibilní
-sarin
-soman
-tabun

Parasympatolytika

= antagonisté Ach na muskarinových receptorech (antimuskarinika)

- periferní efekt je výrazně závislý na použité dávce

EFEKT:

účinek na žlázovou 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)
- ↓ žlázové 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 nokturna)

  zástupci: *propiverin* (Mictonorm®), *solifenacin* (Vesicare®), *trospium* (Spasmed®), *mirabegron* (Betmiga®)

- složené přípravky s analgetikem

- muskulotropní spasmolytikum → *butylskopolamin* (Buscopan®)

- léčba CHOPN a astma

  zástupci: *tiotropium* (Spiriva®), *aklidinium* (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 motilility GIT, tachykardie, neklid): atropin, butylskopolamin, propiverin, solifenacin, ipratropium