

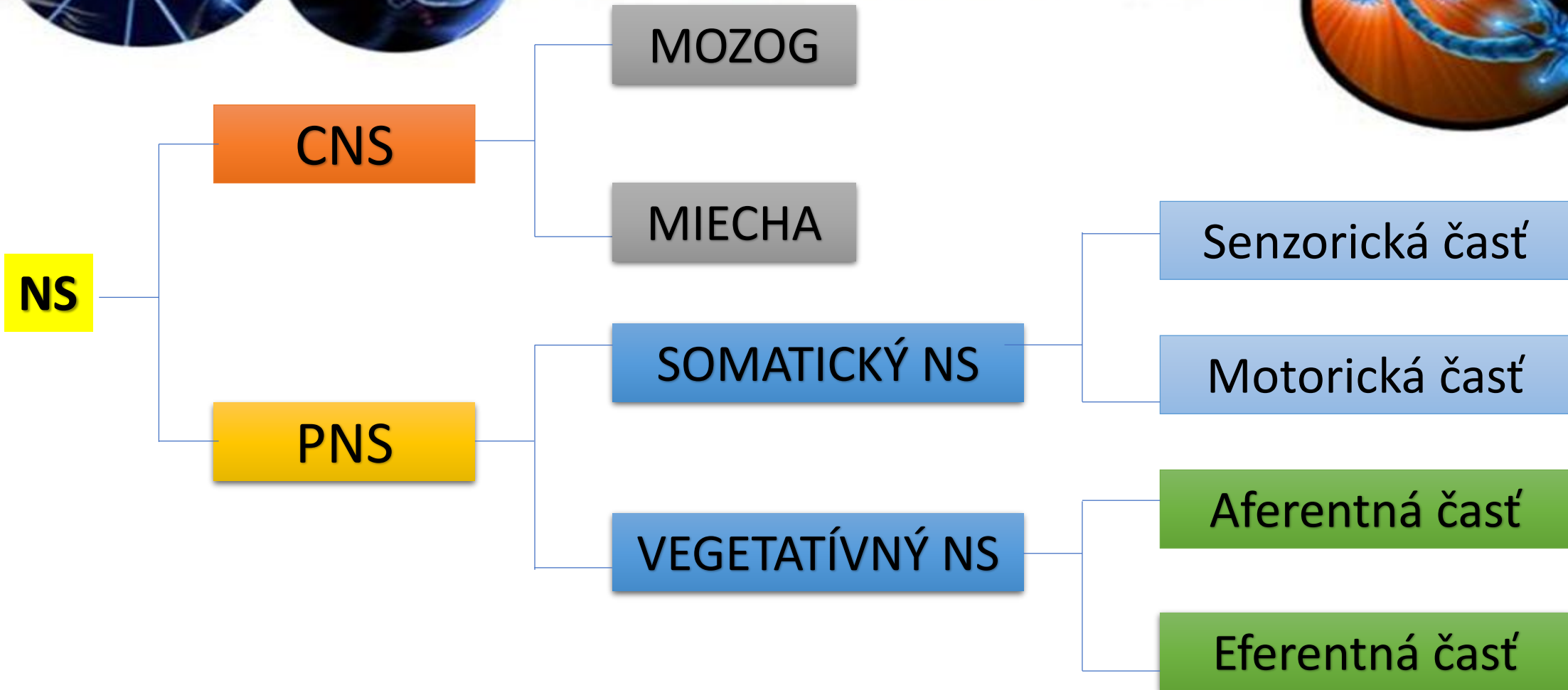
Prednáška č. 3

Periférny NS. Sympatiktropiká.
Parasympatiktropiká. Myorelaxanciá

Mgr. et Mgr. Marián Čurda

Základy farmakológie NS I.

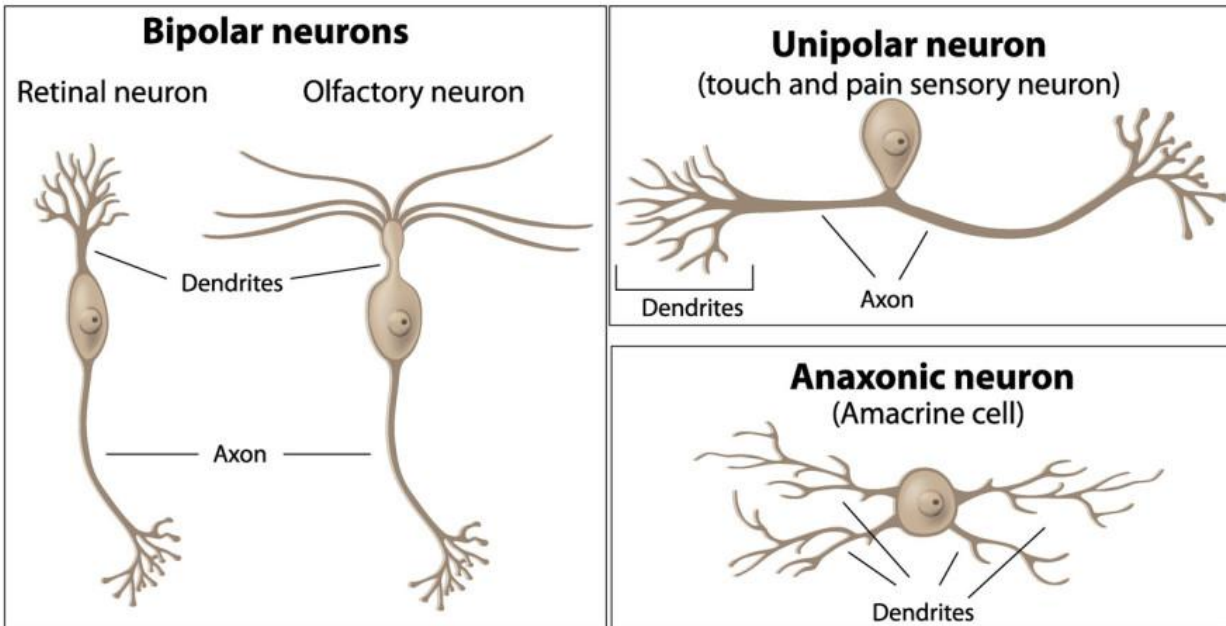
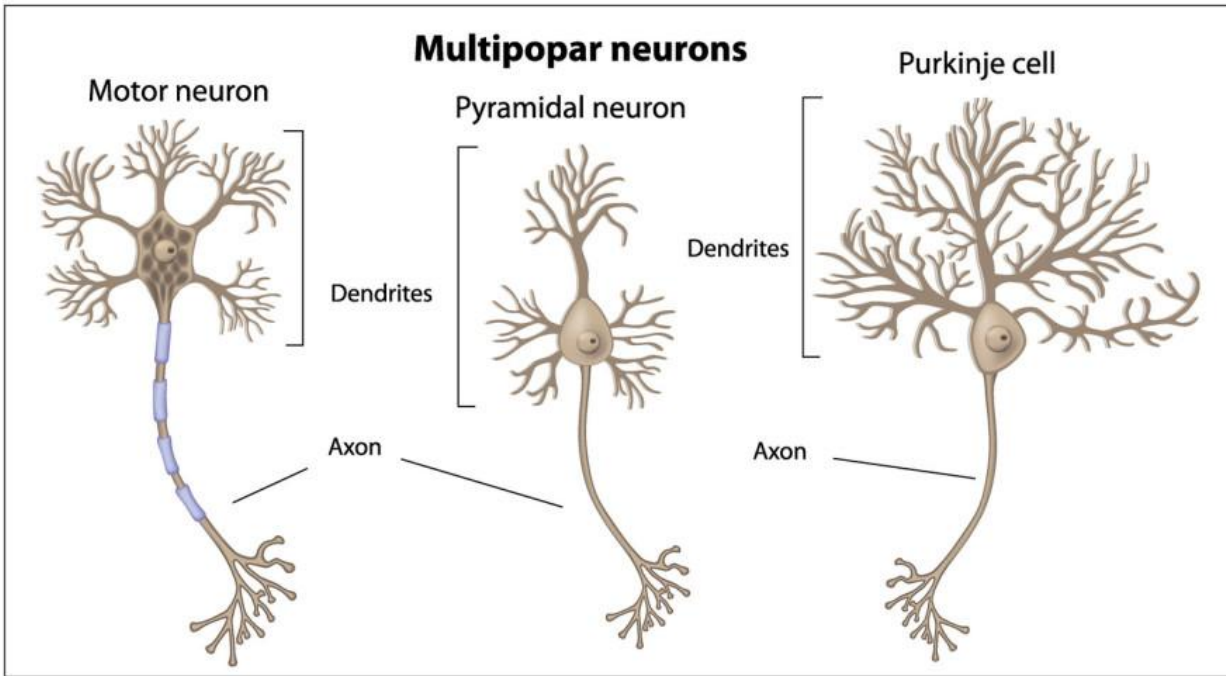
ANATÓMIA, MORFOLÓGIA A FYZIOLOGIA NS

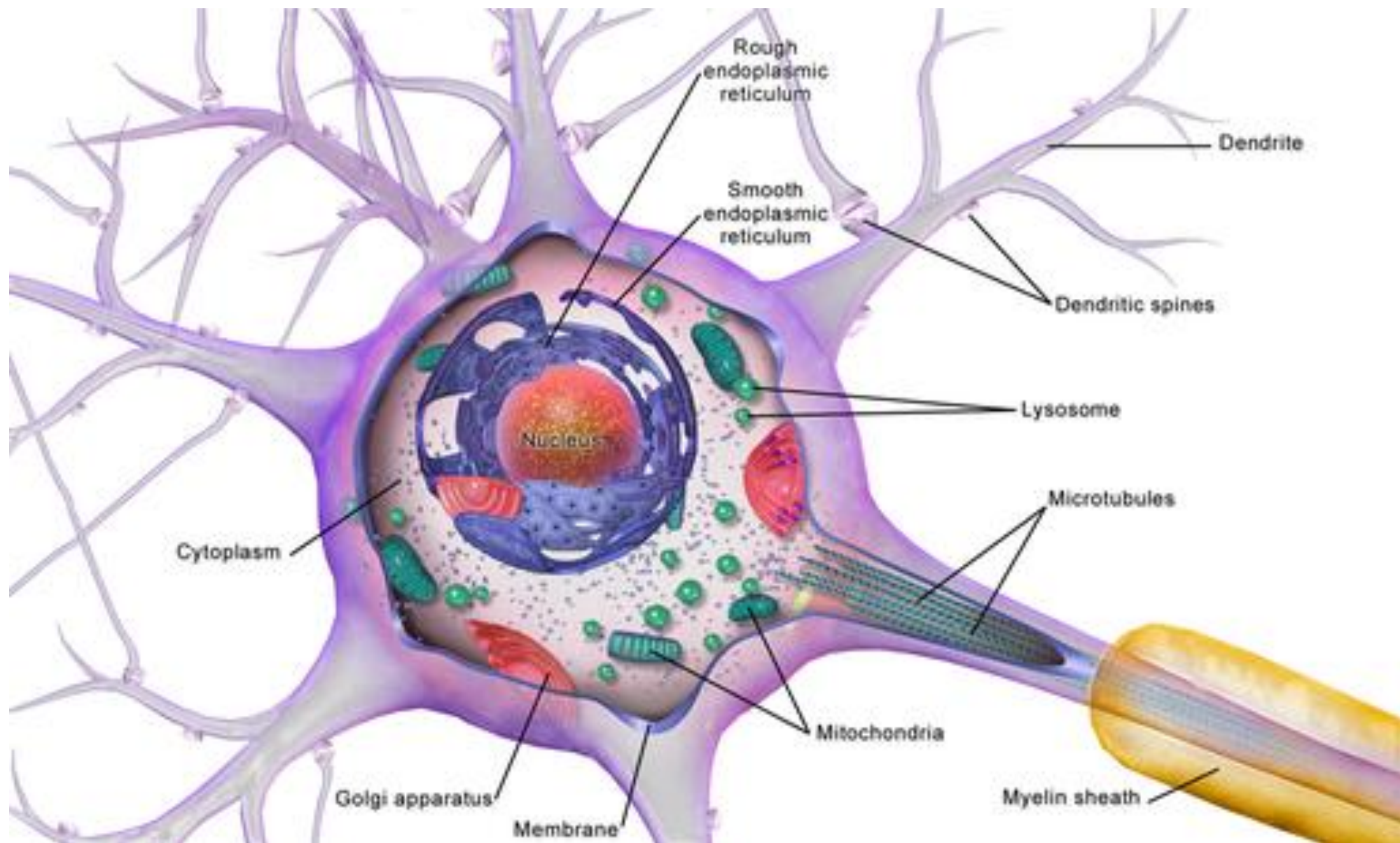


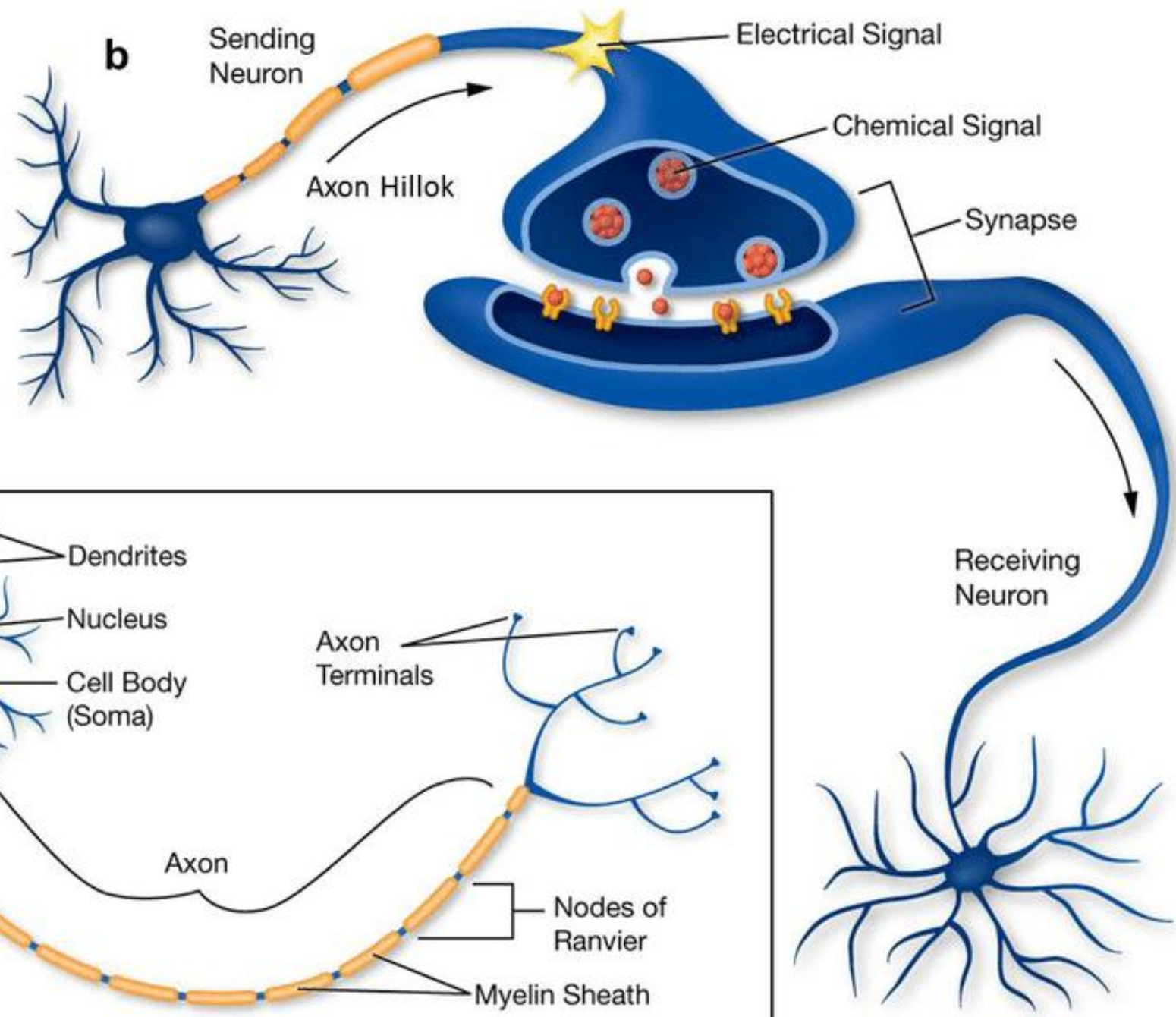
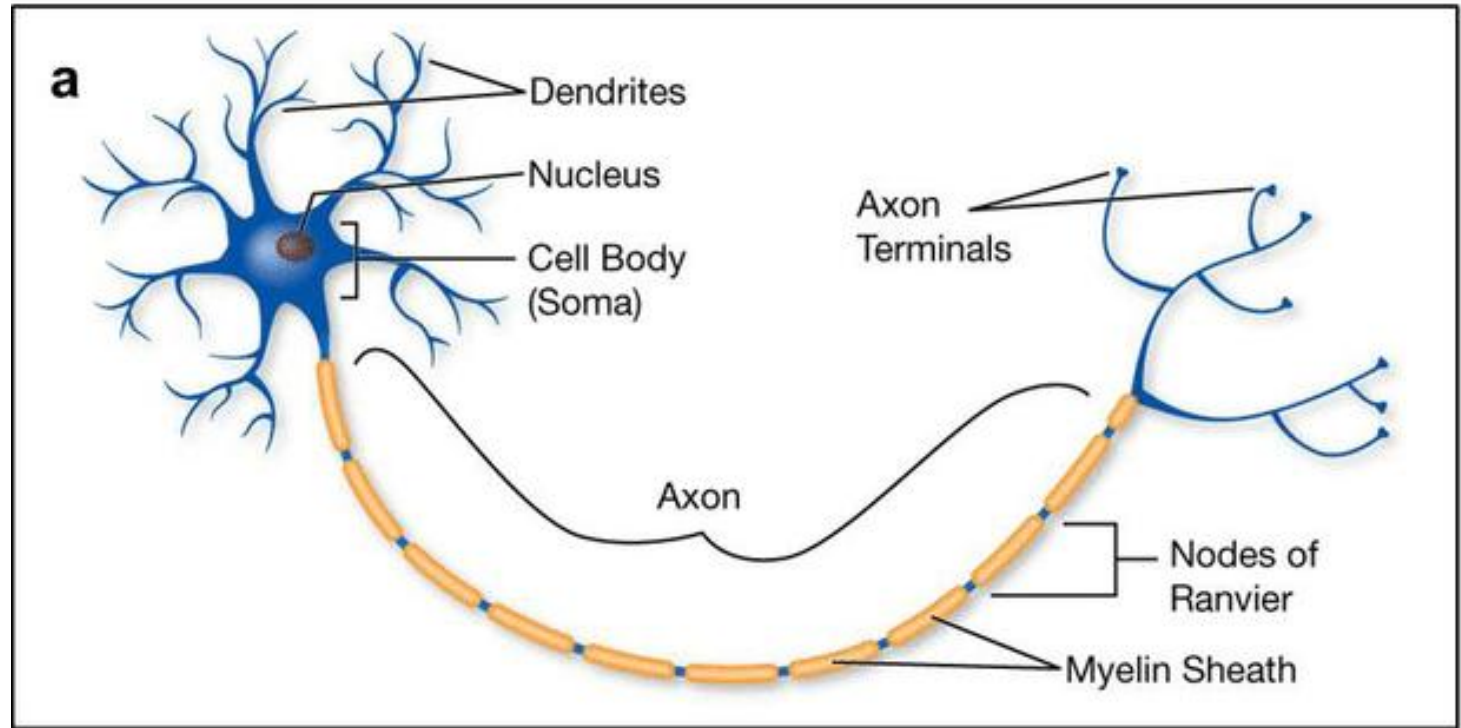
A) Sympatikus B) Parasympatikus C) ENS

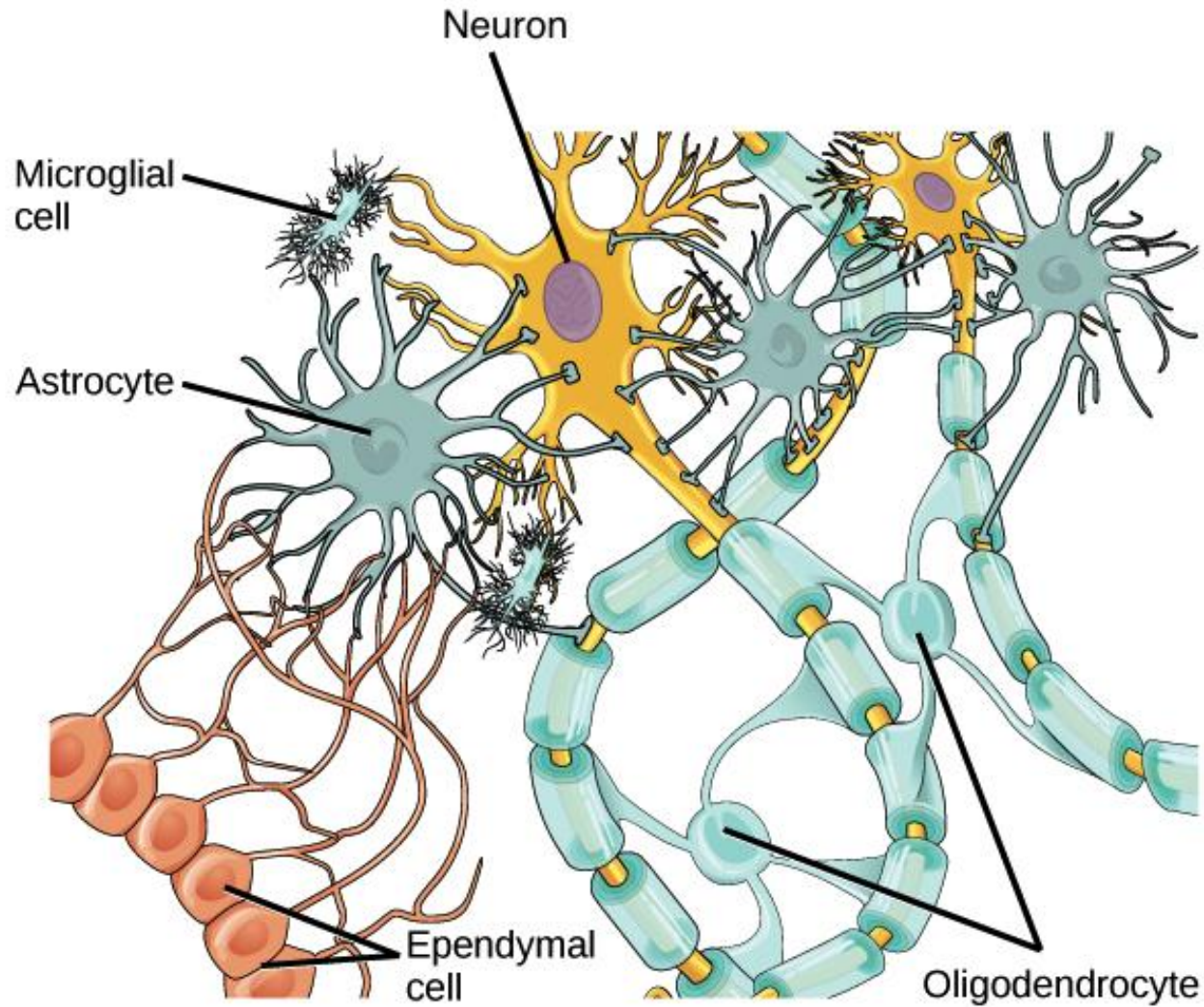
Types of Neurons

- Základná funkčná a štruktúrna jednotka NS ⇒ **NEURÓN** (nervová b.)
- Vyživá neuronóv ⇒ **podporné bb. = GLIE** (GLIOVÉ bb.)

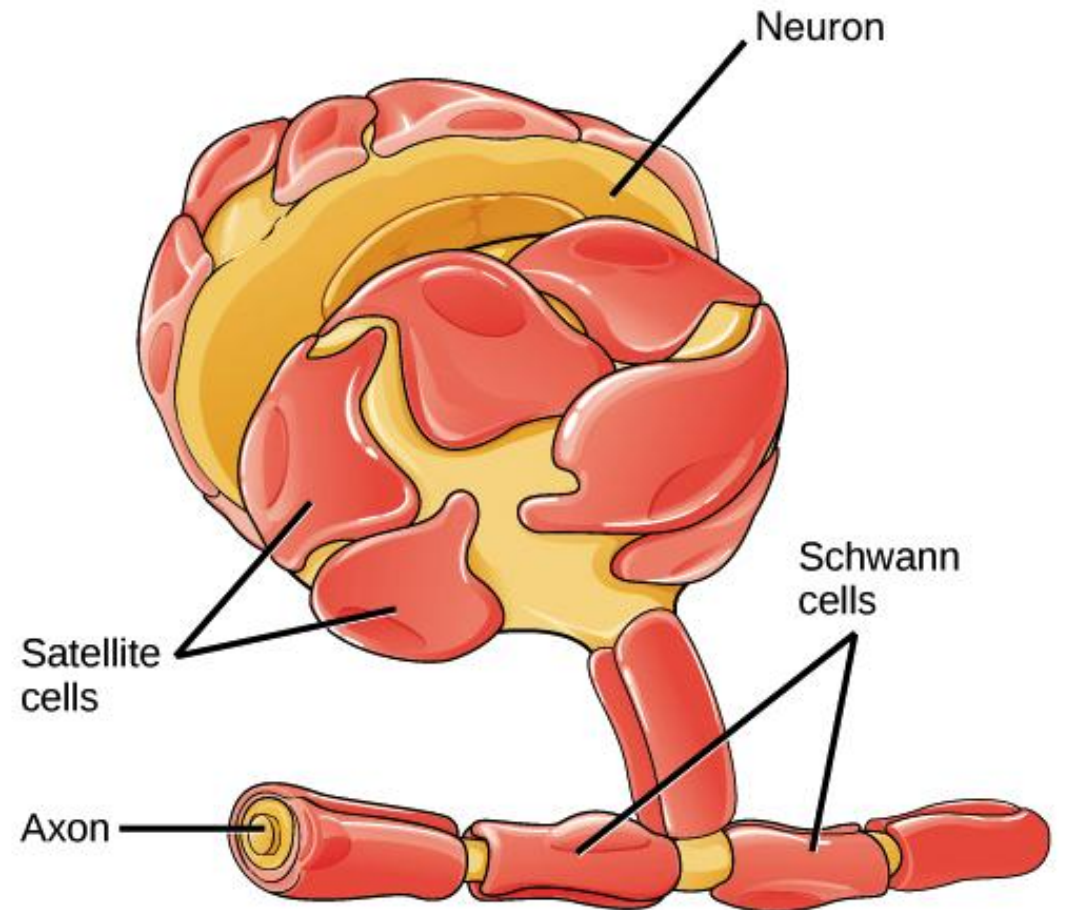




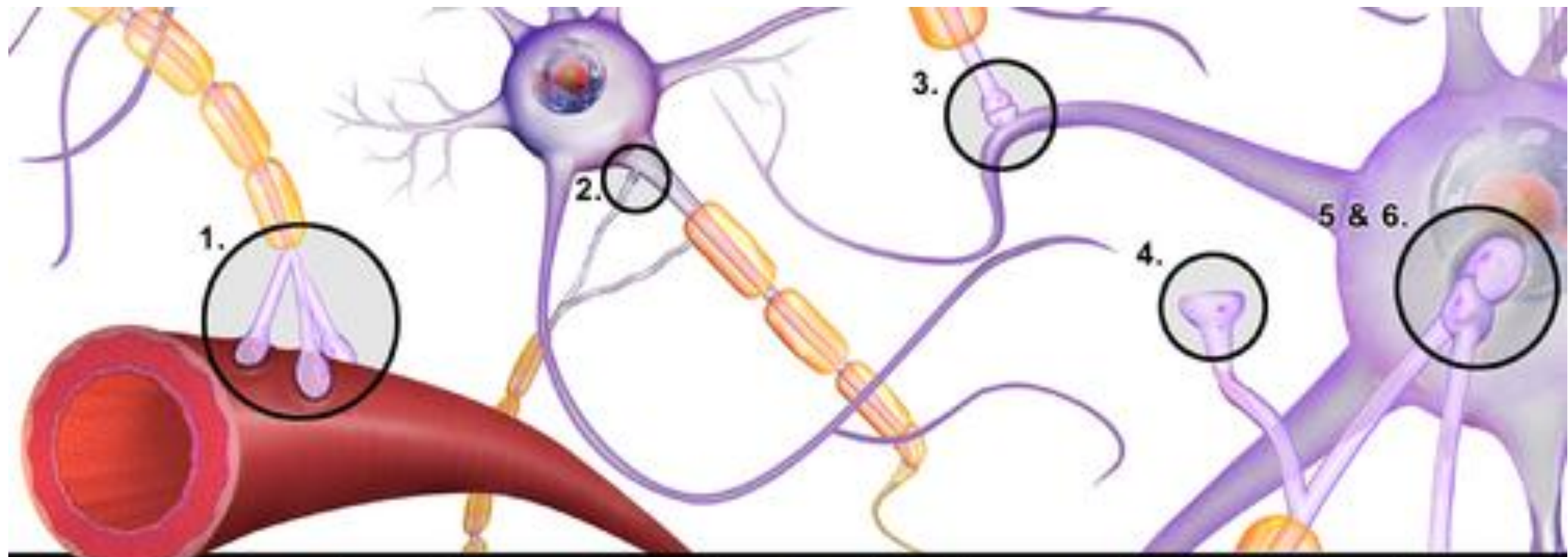




Central nervous system



Peripheral nervous system



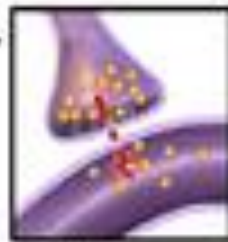
1.



Axosecretory

Axon terminal secretes directly into bloodstream

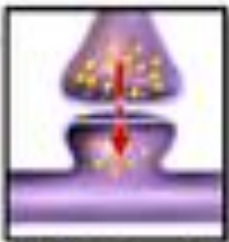
2.



Axoaxonic

Axon terminal secretes into another axon

3.



Axodendritic

Axon terminal ends on a dendrite spine

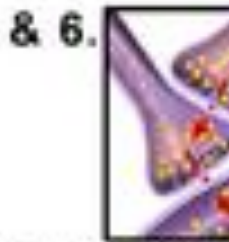
4.



Axoextracellular

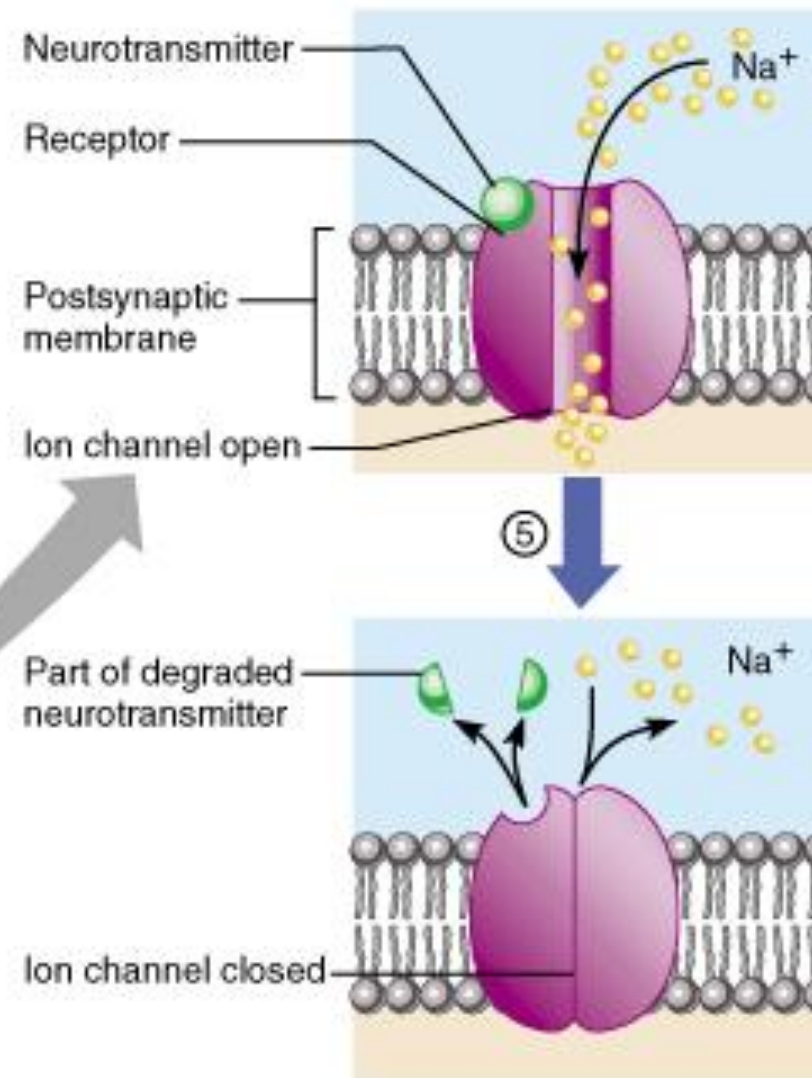
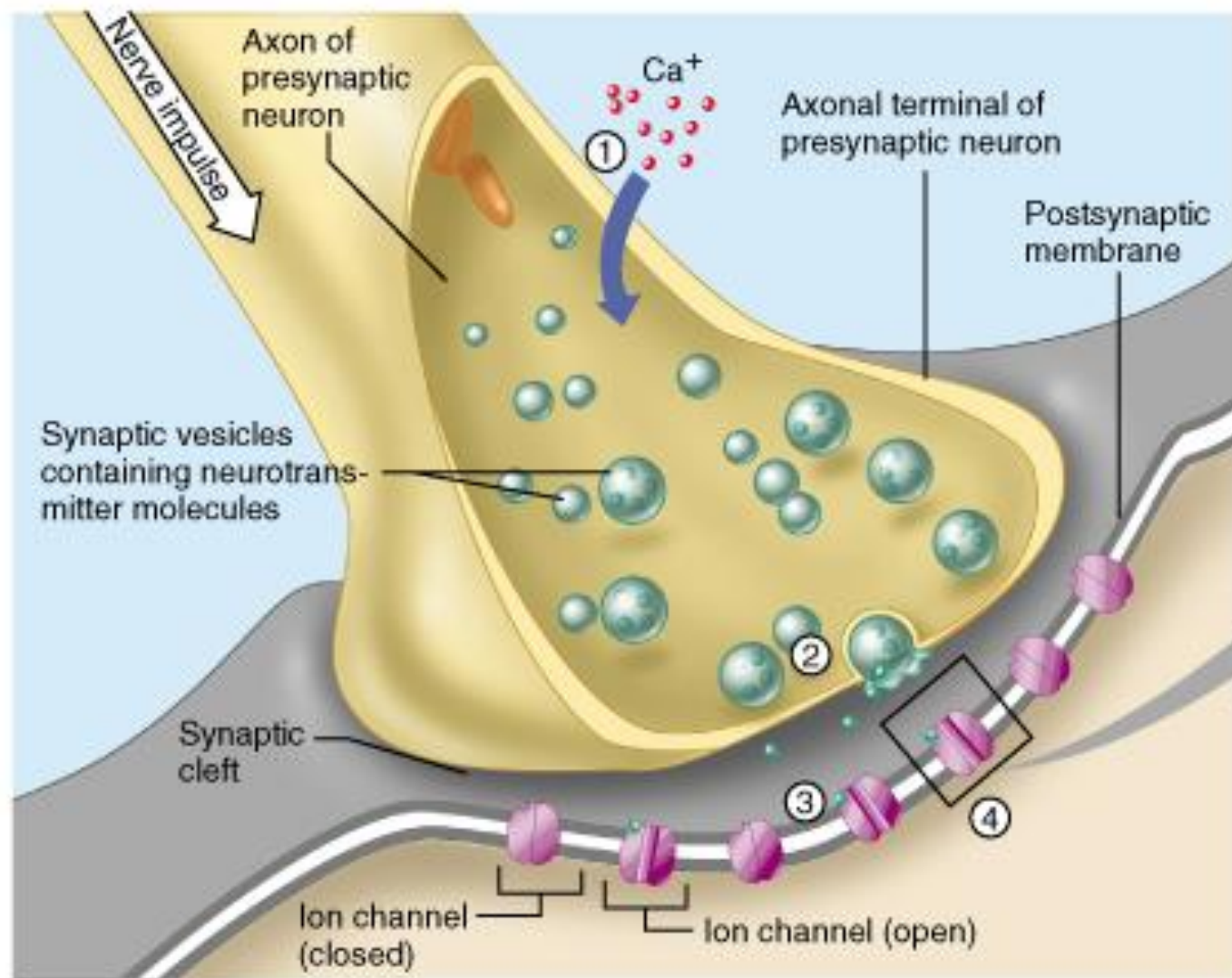
Axon with no connection secretes into extracellular fluid

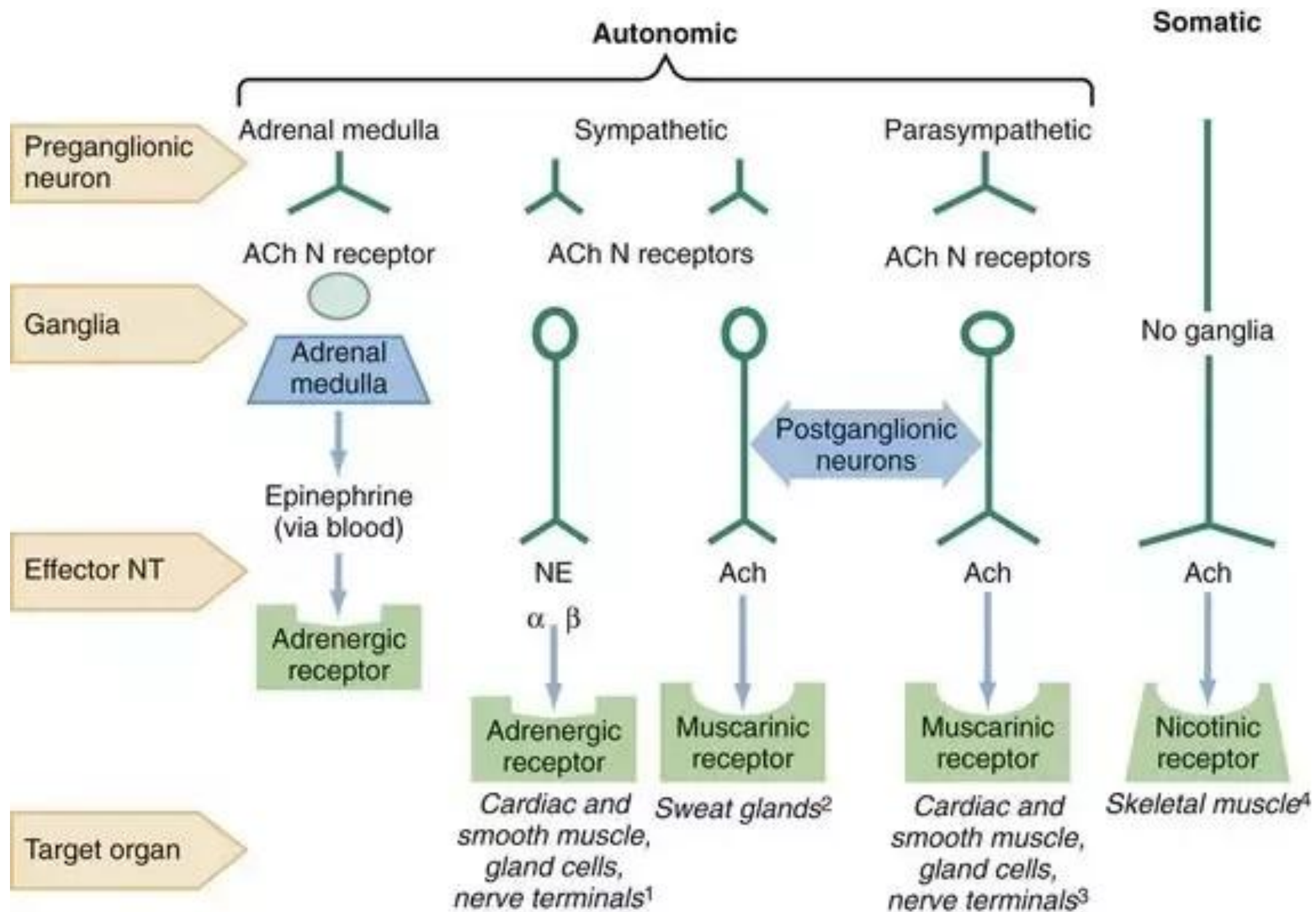
5 & 6.

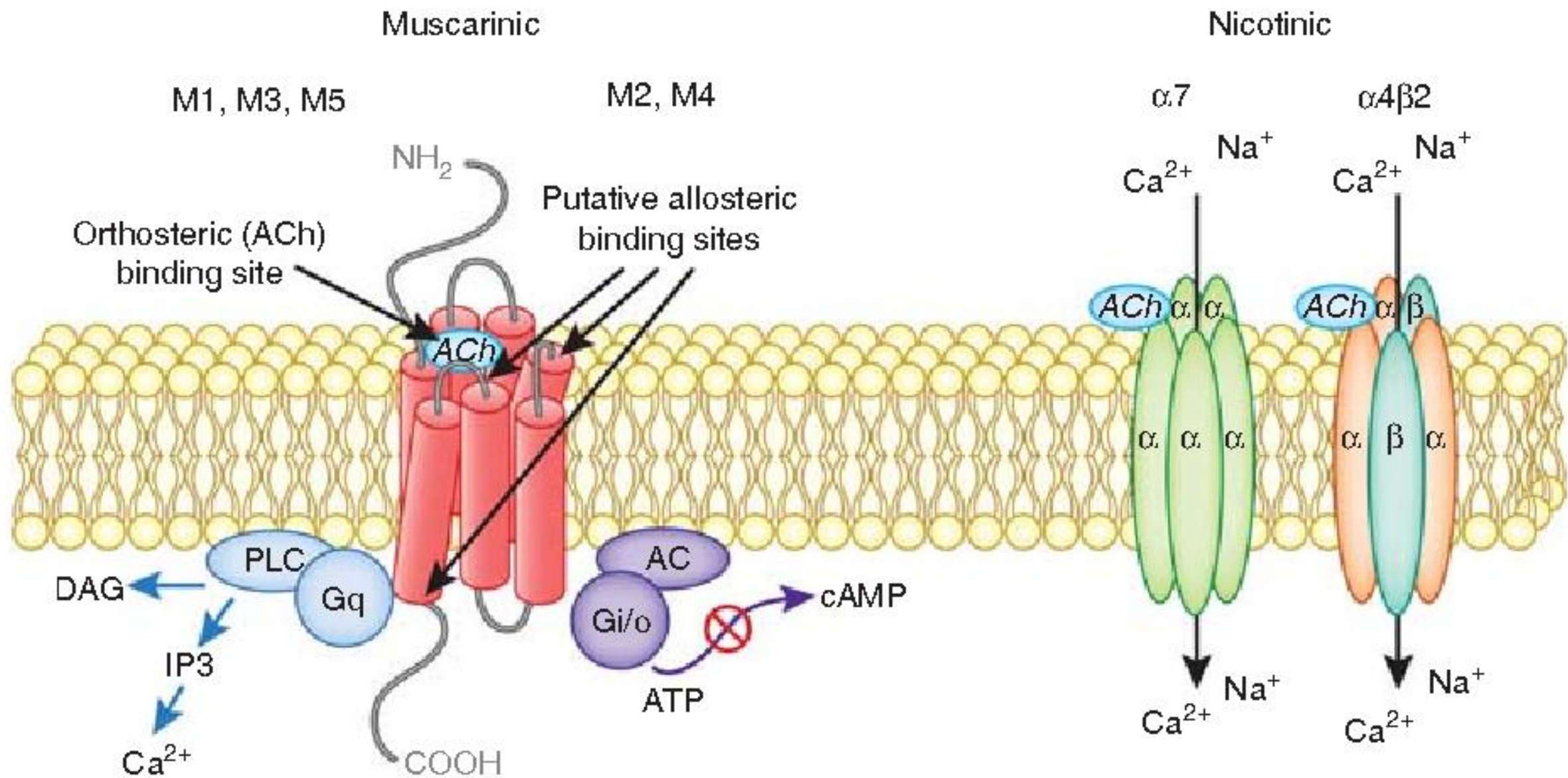


Axosomatic

Axon terminal ends on soma
Axosynaptic
Axon terminal ends on another axon terminal







Preganglionic sympathetic

- T1 to L2 spinal cord
- Thoracolumbar

Preganglionic parasympathetic

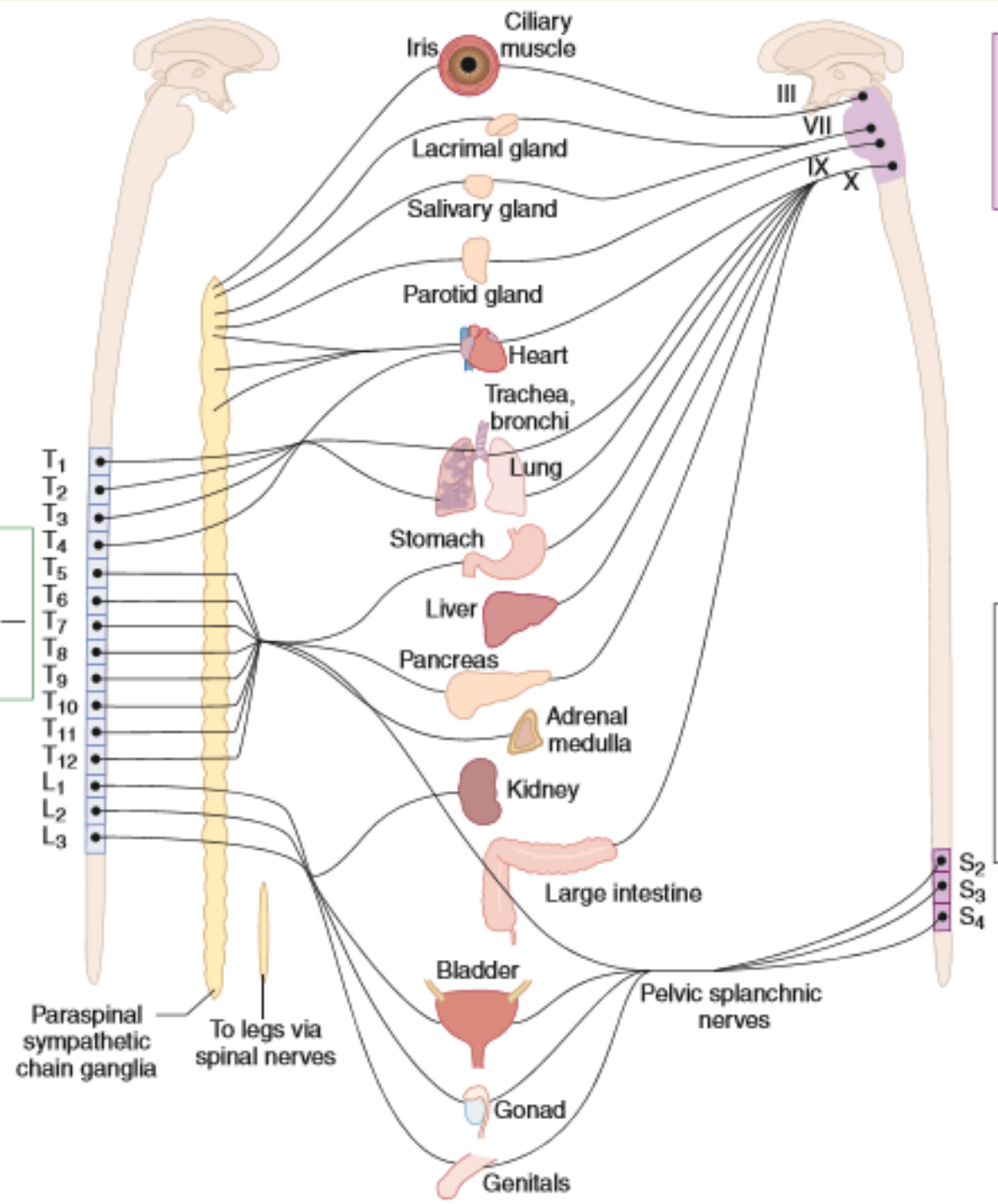
- Brainstem
- S2 to S4 spinal cord
- Craniosacral

Postganglionic sympathetic

- Paravertebral ganglia — sympathetic chain
- Preaortic ganglia

Postganglionic parasympathetic

- Organ ganglia
- Four cranial ganglia
 - Ciliary
 - Pterygopalatine
 - Otic
 - Submandibular



Paraspinal sympathetic chain ganglia
To legs via spinal nerves

Pelvic splanchnic nerves

SYMPATOMIMETIKÁ

SYMPATOLYTIKÁ



VEGETATÍVNY NERVOVÝ SYSTÉM



- koordinácia, regulácia a integrácia vegetatívnych funkcií organizmu – nie sú priamo ovládané vôľou
- dve časti:
 - **centrálne** – centrá v mozgovom kmeni a predĺženej mieche
 - ✦ hypotalamus – regulácia metabolizmu, termoregulácia
 - ✦ predĺžená miecha – srdcová činnosť, vazomotorika, kašeľ a i.
 - **periférna** – eferentná (mozog → miecha) a aferentná časť (periféria → mozog)
 - ✦ eferentné nervové vlákna – preganglionová a postganglionová časť



○ eferentné nervové vlákna:

✦ **sympatikové**

- z miechy vych. prednými koreňmi (C₈-L₃) → *truncus sympaticus* → prepojenie
- niektoré prerušené v prevertebrálnych gangliách, menej vo veget. gangliách orgánov

✦ **parasympatikové**

- **kraniálny parasympatikus** – vlákna vych. hlavovými nervami (III., VII., IX., X.) – inervácia oblasti hlavy, krku, hrudníka a brucha
- **sakrálny parasympatikus** – vych. spolu s miech. nervami S₁-S₄ → *plexus pelvinus*

NEUROTRANSMISIA



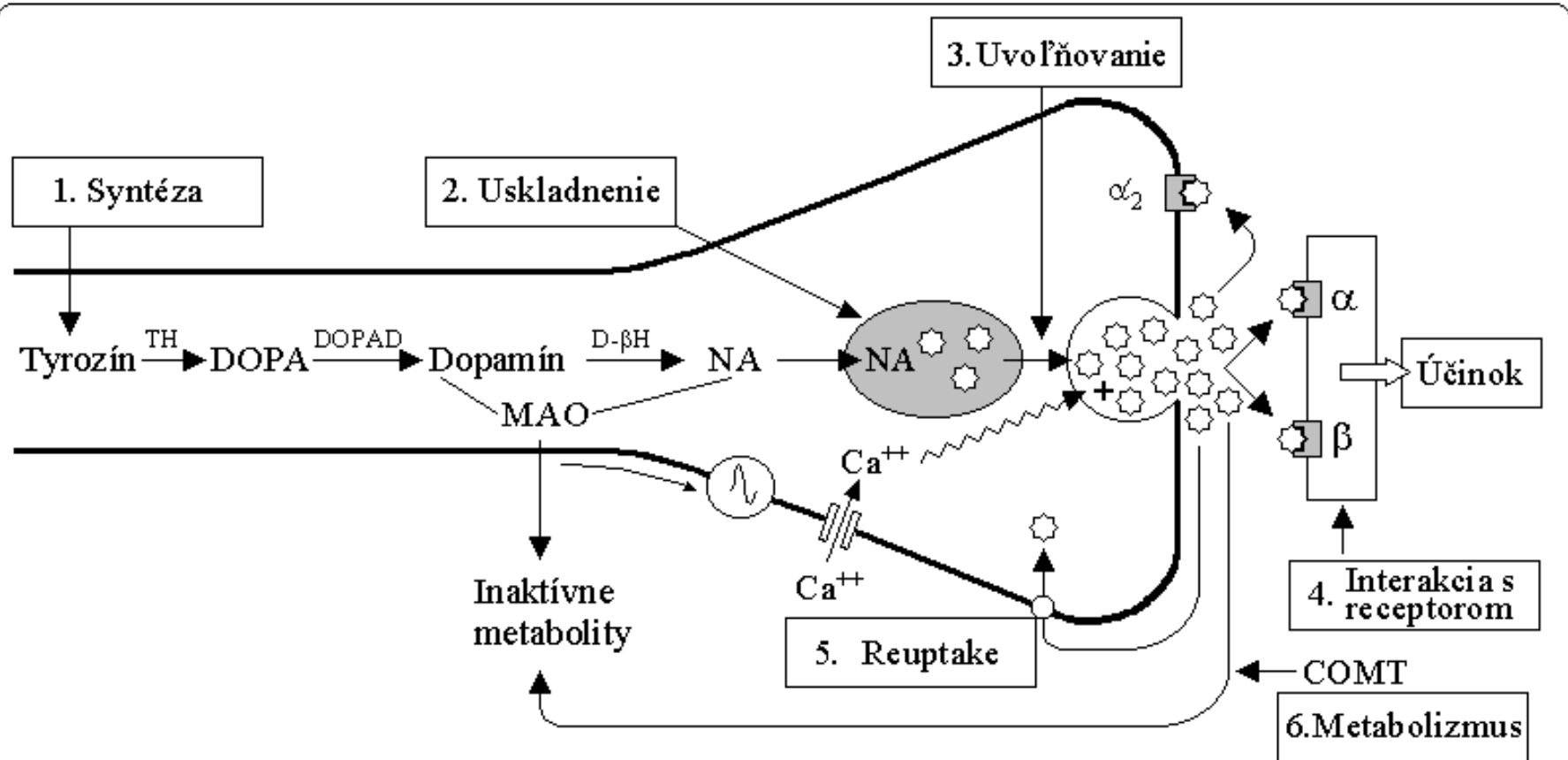
- **neurotransmitery** = **ACH** a **NA** → v gangliách (ACH), pri prenose z postganglion. parasymp. zakončení na cieľový orgán, na neuromuskulárnej platničke, na zakončení postganglion. symp. vlákien (NA)
- podľa toho, či nerv. bunka uvoľňuje zo zakončenia ACH alebo NA → **cholinergické** a **adrenergické** neuróny
- regulácia **inými látkami**:
 - histamín, dopamín, serotonín
 - ATP, ADP, adenzín
 - neuropeptid Y, VIP, substancia P, angiotenzín II, enkefalíny
 - eikozanoidy
 - GABA, NO



- **STUPNE NEUROTRANSMISIE**

- syntéza neurotransmitterov
- uskladňovanie
- uvoľňovanie neurotransmitterov z nerv. zakončení
- interakcie s postsynaptickými receptormi
- ukončenie účinku

STUPNE NA NEUROTRANSMISIE

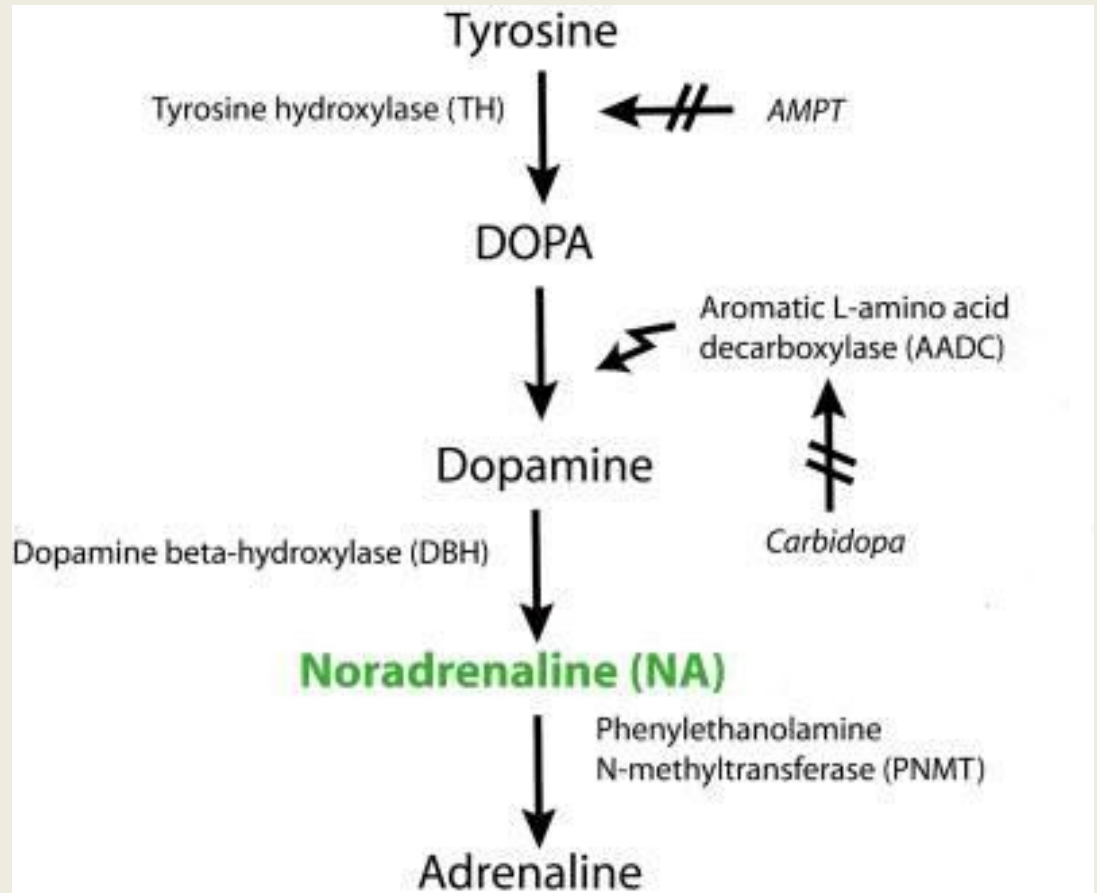


Obr. II.2. Základné stupne noradrenergickej neurotransmisie. TH – tyrozín hydroxyláza, DOPAD – DOPA dekarboxyláza, D-βH – dopamin β hydroxyláza, NA – noradrenalín, MAO – monoamino oxidáza, COMT – katechol-orto-metyl transferáza, α₂ – presynaptické receptory, α-β – postsynaptické receptory



o syntéza

- ✦ v cytoplazme
- ✦ TH – enz. selekt. pre syntézu KA
- ✦ inhibítor TH – α -metyltyrozín (terapia feochromocytómu)
- ✦ inh. DOPA-d. – karbidopa
- ✦ inh. β -h. – disulfiram





○ uskladňovanie

- ✦ vo vezikulách – viazaný NA (+ 4 ATP na 1 NA, chromogranín A)
- ✦ malá časť v cytoplazme - voľný NA
- ✦ aktívny transportný mechanizmus využ. energiu z ATP na prenos NA cez membrány vezikúl
- ✦ blokáda → deplécia NA v nerv. zakončeníach

○ uvoľňovanie

- ✦ depolarizácia membrány → otvorenie Ca^{2+} kanálov → vstup Ca^{2+} do bunky → zvýšenie uvoľňovania NA z vezikúl exocytózou (aj ATP, chromogranín A a dopamín-hydroláza)
- ✦ ↓ uvoľňovania – guanetidín, bretýlium, betanidín, debrisočín



✦ uvoľňovanie NA **znižujú:**

- presynapt. α_2 – adrenerg. receptory (inh. AC)
- dopamínnergické r.
- PG E
- purínnergické r. (ADP, ATP)
- M-receptor

✦ uvoľňovanie NA **zvyšujú:**

- presynapt. β_2 - adrenerg. receptory
- N-receptor
- AT receptor



○ interakcia s receptormi

- ✦ aktivácia **α_1 -rec.** → excitačné reakcie (kontrakcia *hladkých svalov*, vazokonstrikcia), ↑ periférneho odporu, ↑ TK, mydriáza, zníženie sekrécie *žliaz*
- ✦ aktivácia **α_2 -rec.** → postsynapticky spostr. vazokonstrikciu, inh. lipolýzy, ↓ uvoľňovania NA, inzulínu, renínu; v CNS – hypotenzia; relaxácia GIT



○ interakcia s receptormi

- ✦ aktivácia **β_1 -rec.** → pozitívne účinky na *srdci* (tachykardia, ↑ kontraktility myokardu), relaxácia čriev, lipolýza, ↑ uvoľňovania renínu, zníženie sekrécie žliaz
- ✦ aktivácia **β_2 -rec.** → bronchodilatácia, vazodilatácia, relaxácia uteru a GIT; vplyv na *metabolizmus* cukrov (↑ glykogenolýza vo svaloch a v pečeni, ↑ uvoľňovania glukagónu)



○ ukončenie účinku

- ✦ spätné vychytávanie (inhibítory → TCA, kokaín, amfetamín)
- ✦ metabolická degradácia
 - **MAO** (intracelulárne) → kys. 3,4-dihydroxymandľová
 - **COMT** (extracelulárne) → kys. 3-metoxi-4-hydroxymandľová
- ✦ IMAO – antidepresíva, inh. COMT - antiparkinsoniká

SYMPATOMIMETIKÁ



- **PRIAMO PÔSOBIACE**

- agonisti na adrenergnych receptoroch

- **delenie:**

- ✦ katecholamíny – A (α , β), NA (α , β_1), izoprenalín (β), dobutamín (β_1 , D_2)
- ✦ α_1 -SM – fenylefrín, metoxamín, nafazolín, tetryzolín, oxy- a xylometazolín
- ✦ α_2 -SM – klonidín
- ✦ β_2 -SM – salbutamol, salmeterol, terbutalín, metaproterenol, fenoterol, klenbuterol

Katecholamíny



○ ADRENALÍN (*EpiPen, Jext*)

- ✦ v dreni nadobličiek, menej na zakonč. adrenerg. nervov a v CNS
- ✦ cirkulačné a metabolické funkcie
- ✦ **KVS a cievy**
 - pozitívne úč. na srdce → zvýšenie systolického sťahu, vzostup minútového objemu srdca, zrýchlenie srdcovej frekvencie, zvýšenie dráždivosti srdca → zvýšenie spotreby O_2
 - **malé dávky** → aktivácia β_2 -rec. → vazodilatácia (cievy kostr. svalstva, mozgu a pečene), ↓ periférneho odporu a ↓ TK
 - **vyššie dávky** → aktivácia α_1 -rec. → **vazokonstrikcia** (kožná a splachnická oblasť)
 - β_1 -rec. → ↑ syst. tlak, znížený krvný prietok v kožnej a splach. oblasti, zvýšený v kostr. svaloch
 - **vysoké dávky** → zvýšenie perif. odporu, ↑ diastolický tlak



✦ resp. systém

- bronchodilatácia (β_2 -rec.) → hl. po predchádzajúcej bronchokonstrikcii
- vysoké dávky → zastavenie dýchania

✦ metabolizmus

- glykogenolýza v pečeni a kostr. svalstve (β_2), zvýšenie sekrécie glukagónu (β_2), zníženie sekrécie inzulínu (α_2) → hyperglykémia
- zvýšená utilizácia kys. mliečnej v pečeni, zvýšená oxidácia MK → zvýšenie spotreby O_2
- zvýšenie aktivity lipázy → lipolýza

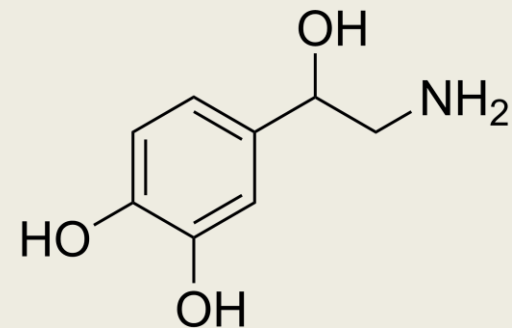
✦ iné

- zvýšenie aktivity kostr. svalstva (β_2) – na unavenom svale (*klenbuterol*)
- zníženie uvoľňovania histamínu v pľúcach
- zvýšenie vyplavovanie ACTH → eozinopénia



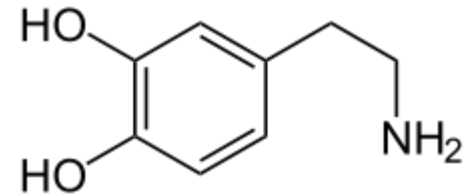
○ NORADRENALÍN (*N. Léciva*)

- ✦ na cievach → len α zložka
- ✦ β zložka → len tam kde α **NIE** (srdce)
- ✦ **KVS**
 - pozitívne inotropný úč.
 - bradykardia (výsledok vág. reflexu vyv. zvýšením diast. TK (α_1)) → odstránenie atropínom
 - vazokonstrikcia na perif. cievach (aj v cievach kostr. svalstva) → **zvýšenie TK**
- ✦ slabé metabolické účinky





- **LI:**
 - ✦ A/NA + IMAO → hypertenzná kríza
- **NÚ:**
 - ✦ s.c. → ischémia až lokálna nekróza
 - ✦ zvýšená srdcová dráždivosť → komorová fibrilácia
 - ✦ pľúcny edém po vysokých dávkach A
 - ✦ lézie myokardu po vysokých dávkach NA
- **I:**
 - ✦ anafylaktický šok, angioneurot. edém, sérová choroba, urtikária, dekongescia slizníc, glaukóm (vo forme prekursoru *dipifevrínu*)
 - ✦ prísada k LA (1:10 000 až 1:100 000)
- s.c. alebo i.v. podanie



○ DOPAMÍN (*Tensamin*)

✦ účinnok:

- **nízke dávky** – aktivácia **D₁**- a **β₂**-rec. → vazodilatácia obličkových, mezenterických a koronárnych ciev (zvýšenie prekrvenia obličiek a splanch. oblasti, zvýšenie glom. filtrácie); **D₂**-rec. → zníženie uvoľňovania NA
- **stredné dávky** – **β₁**-rec. → pozitívne inotropný úč. zvýšenie kontraktility a frekvencie srdca; **α₁**-rec. → zvýšenie periférneho odporu
- **vysoké dávky** - **α₁**-rec. → zosilnenie vazokonstrikcie
- ✦ **I:** kardiogénny a septický šok s obmedz. prekrvením obličiek
- ✦ **Int.:** fenytoín (hypotenzia a zástava srdca)

○ DOBUTAMÍN

- ✦ selekt. **β₁**- úč. na srdce, žiadny vplyv na **D₂**-rec. v obličkách
- ✦ **I:** akútny IM so zlyhávaním srdca, kardiogénny šok; len **i.v.**



○ IZOPRENALÍN

- ✦ aktivácia β_1 -rec. → stimulácia srdcovej činnosti, pozitívne úč. (využ. pri **sínusovej bradykardii**)
- ✦ aktivácia β_2 -rec. → relaxácia hladkého svalstva ciev a bronchov, zníženie tonusu čriev, tlmenie kontrakcií uteru

○ ORCIPRENALÍN

- ✦ bronchodilatácia, slabší účinok na srdce



- **FENYLEFRÍN** (*Vibrocil*)
 - ✦ lokálna vazokonstrikcia pri konjunktivitíde alebo opuchu nosnej sliznice
 - ✦ periférne analeptický účinok (systémová vazokonstrikcia = \uparrow periférneho odporu, \uparrow TK \rightarrow prevencia a terapie hypotenzie)

- **ETYLEFRÍN**
 - ✦ hypotenzia so zníženým tonusom sympatika (aj po p.o. podaní)

- **Sk. IMIDAZOLÍNU**
 - ✦ nafazolín (*Sanorin*), tetryzolín, oxy- (*Nasivin*) a xylometazolín (*Olynth*)
 - ✦ dekongescia slizníc (pri dlhom použ. \rightarrow atrofia sliznice)
 - ✦ u citlivých pacientov \rightarrow obehové poruchy, retencia moču

α_2, β_2



○ KLONIDÍN

- ✦ pôsobenie v mozgovom kmeni → ↓ TK a srdcovej frekvencie
- ✦ i.v. → akútna hypertenzia (akt. α_2 -rec. v cievnej stene)
- ✦ terapia hypertenzie, abst. príznakov po vynechaní morfínu a BDZ
- ✦ **NÚ:** sucho v ústach, sedácia

○ SALBUTAMOL (*Ventolin*)

- ✦ veľmi slabé úč. na srdce, bronchodilatačný úč. (inh. al. p.o.)

○ FENOTEROL (*Berodual N*)

- ✦ dlhodobý bronchodilatačný úč., tokolytický úč. (pri hroziacom potrate)

○ METAPROTERENOL

- ✦ min. úč. na β_1 -rec.; rezistentný na pôs. COMT → predĺž. úč. (3-4 h.)



- **NEPRIAMO PÔSOBIACE**

- inhibítory spätného vychytávania NA (kokaín)
- látky podporujúce uvoľňovanie NA (amfetamín, efedrín)
- zníženie metabolizmu NA:
 - ✦ inhibícia MAO-A
 - ✦ inhibícia MAO-B
- inhibícia COMT



○ AMFETAMÍN

- ✦ centrálné dráždivý úč.
- ✦ ↑ uvoľňovanie NA, S a D (vytláča NA z vezikúl)
- ✦ čiastočná inhibícia MAO
- ✦ pozitívne inotropný úč., vazokonstrikcia → zvýšenie syst. aj diast. TK
- ✦ vyššie dávky → dráždenie dych. a vazomotorického centra
- ✦ **I:** analeptikum, terapia narkolepsie, anorektikum
- ✦ **NÚ:** arytmie, ↑ TK, sucho v ústach, mydriáza, obstipácia, vracanie
- ✦ nie je degradovaný MAO-B



• ZMIEŠANÉ

○ EFEDRÍN (*E. Biotika*)

- ✦ ↑ uvoľňovanie NA, stim. úč. na α - a β - receptory
- ✦ priame pôsobenie na cievy a pôs. na vazomotorické centrum → vazokonstrikcia
- ✦ akt. β -rec. v srdci → pozitívne inotropný úč., ↑ TK
- ✦ bronchodilatácia
- ✦ stimulačný úč. na CNS → odstraňuje únavu; vyššie dávky → nepokoj, nespavosť, bolesti hlavy
- ✦ dráždi mozg. kôru, dychové a vazomotorické centrum
- ✦ zvýšená kontraktilita kostrových svalov

- ✦ **NÚ:** tachyfylaxia, vznik závislosti (efedrinizmus), preťaženie pravého srdca a kardiálna astma (chron. použ,)
- ✦ **I:** bronch. astma, ortostat. hypotenzia, pri otrave hypnotikami a narkotikami, centr. stimulans, MG (s ACEI), lok. vazokonstringens



SYMPATOLYTIKÁ



- **PRIAMO PÔSOBIACE**

- kompetitívna inhibícia R
- blok. reakcie vyv. podráždením sympatika aj reakcie vyv. podaním priamych a nepriamych SM
- **delenie:**
 - ✦ α -sympatolytiká
 - ✦ β -sympatolytiká



○ **α -SYMPATOLYTIKÁ**

✦ menia presorický úč. α -SM na depresorický

✦ delenie:

○ **neselektívne**

- fenoxymetanol, tolazolín (aj 5-HT rec.), fentolamín, námeľové alkaloidy
- feochromocytóm, poruchy periférnej cirkulácie

○ **α_1 -selektívne**

- prazosín, doxazosín, terazosín, alfuzosín, tamsulosín (α_{1A} -rec.)
- hypertenzia, hypertrofia prostaty, pľúcny edém

○ **α_2 -selektívne**

- yohimbín, idazoxan

α -neselektívne



○ FENOXYBENZAMÍN

- ✦ blok. α_1 - postsynapt. aj α_2 -presynapt. rec. → ireverz. a nekompet.
- ✦ **NÚ:** ortostatická hypotenzia, nosová kongescia, nauzea, vracanie, poruchy ejakulácie
- ✦ **I:** feochromocytóm, hypertrofia prostaty, pľúcny edém, premedikácia pri CA (znižuje senz. myokardu na pôs. A)

○ TOLAZOLÍN

- ✦ periférna dilatácia (aj priamym pôs. na cievy)
- ✦ tachykardia, zvyšuje min. objem srdca, mierny pokles TK
- ✦ **NÚ:** vracanie, hnačky, aktivácia žal. vredu, ortostat. hypotenzia, nosová kongescia, tachykardia
- ✦ **I:** feochromocytóm, poruchy periférnej cirkulácie (Raynaudova ch.), poruchy cirkulácie na sietnici, lokálne na omrzliny, zriedkavo pri pľúcnej hypertenzii

○ NÁMEĽOVÉ ALKALOIDY

✦ ERGOTAMÍN

- silná mimetická zložka
- uterotonikum, antimigrenikum

✦ DIHYDROERGOTAMÍN

✦ DIHYDROERGOTOXÍN

- poruchy periférneho prekrvenia (senilná cerebrálna insuficiencia)

✦ DIHYDROERGOKRISTÍN (*Anavenol*)

- centrálné vazodilatačné účinky, hypotenzia
- kombinácia s diuretikami, rutínom, aeskulínom – terapia chronickej žilovej nedostatočnosti





- **PRAZOSÍN, DOXAZOSÍN** (*Cardura, Kamiren*), **TERAZOSÍN** (*Kornam*) (**α_1**)
 - ✦ výrazný antihypertenzívny úč. (relaxácia arteriálneho aj venózneho hladkého svalstva)
 - ✦ min. úč. na srdce, renálny prietok a glom. filtráciu
 - ✦ nevyvolávajú reflexnú tachykardiu
 - ✦ **NÚ:** únava, nosová kongescia, bolesti hlavy, menej ortostatická hypotenzia
 - ✦ **I:** hypertenzia (úč. sa zvyšuje v komb. s β -SL a diuretikami), hypertrofia prostaty

- **YOHIMBÍN, IDAZOXAN** (**α_2**)
 - ✦ vazodilatácia v panvovej oblasti
 - ✦ kardiotonické úč. (pokles TK)
 - ✦ dráždenie sex. centier v mieche → erekcia
 - ✦ na periférii – antihypertenzívum, v CNS - neuroleptikum



○ **β-SYMPATOLYTIKÁ**

✦ delenie:

○ **neselektívne**

- propranolol, metipranolol, nadolol, timolol, sotalol

○ **neselektívne s β-agonistickou aktivitou**

- pindolol, bopindolol, oxprenolol, alprenolol, penbutolol

○ **selektívne β₁**

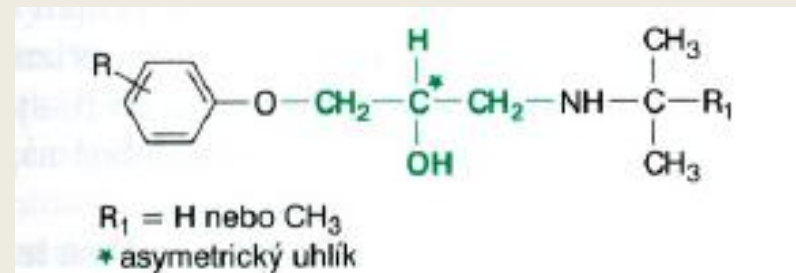
- esmolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol, atenolol, nebivolol

○ **selektívne s β-agonistickou aktivitou**

- acebutolol

○ **hybridné**

- aj vazodilatačný úč.
- labetalol, celiprolol (ISA),
karvedilol





- ✦ kompetitívny a reverzibilný úč.
- ✦ β_1 – kardioselektívne (selektivita sa stráca pri vyšších dávkach) = **kardioprevalencia**
 - *atenolol, acebutolol, bisoprolol, celiprolol*
- ✦ s ISA → nedochádza k výraznému poklesu frekvencie srdca (nemajú ochranný úč. pre IM) (hlavne *pindolol* a *penbutolol*)
- ✦ úč. výrazný pri **zvýšenej** adrenergickej aktivite



✦ mech. súvisiace s kompetitívnou inhibíciou

- zníženie frekvencie srdca (\downarrow AV prevod)
- zníženie kontraktility srdca
- zníženie systolického objemu (neg. i., ch. a d. úč.), antiarytmický úč.
- zníženie koronárnej cirkulácie, **zníženie spotreby O_2**
- blokáda vazodilatačného úč. vyv. β -SM
- inh. metabolických úč. vyv. β -SM (glykogenolýza) \rightarrow predĺženie hypoglykemického úč. inzulínu
- inhibícia uvoľňovania renínu
- \downarrow VOT



- ✦ **mech. nesúvisiace s kompetitívnou inhibíciou**
 - membránostabilizujúci efekt → zosilnenie bradykardie
 - vazodilatačný účinok (blokáda Ca^{2+} kan.) – *karvedilol*

- ✦ **FK: výrazný FPE**
 - $t_{1/2}$ → propranolol (2-3 h.), acebutolol (3-4 h.), jeho metabolit diacetolol (8-13 h.), bisoprolol (9-12 h.)

- ✦ **Int:** p.o. antidiabetiká → hypoglykémia



✦ NÚ:

- oslabené vedenie vzruchu → AV-blokáda, arytmie
- depresia kontraktility srdca
- hypotenzia
- **bradykardia**
- **hypoglykémia** (zníženie glykogenolýzy a sekrécie glukagónu)
- zvýšenie TAG
- zníženie HDL } zvýšené riziko **aterosklerózy**
- hyperkaliémia (pri dlhodobom podávaní)
- **bronchokonstrikcia** až astmatický záchvat
- **CNS** (slabosť, poruchy spánku, depresia, halucinácie)
- poruchy ejakulácie
- znížené prekrvenie kože → studené ruky a nohy



✦ **I:**

- AP (β -SL bez ISA)
- hypertenzia (**NIE** pri bradykardii)
- zlyhávajúce srdce (*metoprolol, karvedilol, bisoprolol*)
- supraventrikulárne arytmie (*atenolol, metoprolol, bisoprolol*)
- zníženie vyskytu IM (spolu s ASA)
- feochromocytóm
- migréna
- abstinenčné príznaky u alkoholikov
- tyreotoxikóza (zvýšená dráždivosť srdca)
- chronická liečba glaukómu (*timolol*)
- úzkostné stavy



- **NEPRIAMO PÔSOBIACE**

- ovplyvň. tvorbu, ukladanie a uvoľňovanie NA
- znižujú ponuku NA na oboch receptoroch
- **MÚ:**
 - ✦ **tvorba falošného mediátora**
 - α -metyldopa
 - ✦ **deplécia NA vo vezikulách**
 - rezerpín, guanetidín
 - ✦ **zníženie uvoľňovania NA z nerv. zakončení**
 - bretýlium, guanetidín, betanidín, deprizochín
 - ✦ **zníženie uvoľňovania NA akt. presynapt. α_2 -rec.**
 - klonidín



○ α -METYLDOPA (*Dopegyt*)

- ✦ tvorba α -metylnoradrenalínu (korbadrínu)
- ✦ stimuluje centrálné α_2 -receptory
- ✦ pokles TK (po 4-6 h.) → zvýšený prietok krvi obličkami (prim. hypertenzia)
- ✦ **Int.:** antihypertenzíva (zvýšenie hypotenz. úč.), CA (zníženie dávky), IMAO
- ✦ **NÚ:** ospalosť, retencia tekutín; zriedkavo ortostat. hypotenzia, depresia, impotencia
- ✦ **I:** liek 1. voľby pri liečbe **hypertenzie v gravidite**



○ GUANETIDÍN, BETANIDÍN, BRETÝLIUM

- ✦ **G** – kumulácia v cytoplazm. granulách → blokáda vstupu A
- ✦ úč. v cirkulácii → hypotenzia (dlhotrvajúca), znížená srdcová frekvencia, tepový aj min. objem srdca
- ✦ neovplyvňuje úč. cirk. NA
- ✦ **Br** – znižuje uvoľň. NA
- ✦ **NÚ**: prevaha PSM → vracanie, hnačky, riedka stolica
- ✦ v súčasnosti sa **nepoužívajú**

PARASYMPATOMIMETIKÁ

PARASYMPATOLYTIKÁ



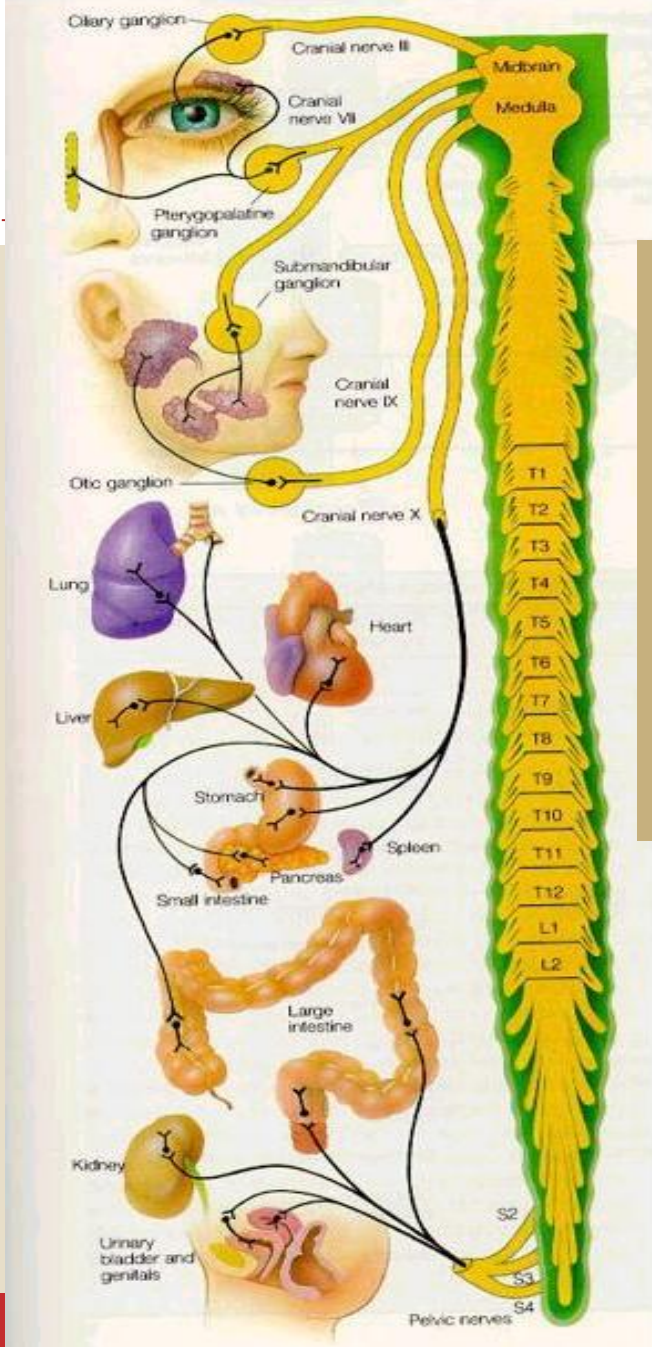
charakteristika, znak	SYMPATIKUS	PARASYMPATIKUS
souhrnná - celková funkce	rychlá mobilizace energetických zdrojů	udržení dynamické stability organismu
výstup z CNS	Th1 - L2 resp.C8 – L2 nebo L3 (→ thorakolumbální systém)	mozkový kmen, S2- S4 (→ kraniosakrální systém)
rozsah a distribuce vláken	skrz celé tělo (téměř všechny tkáně)	útroby hrudní, břišní dutiny a pánve, slinné žlázy, oční bulbus, vzpřimovače chlupu v kůži
délky pregangliových vs. postgangliových vláken	pregangliová < postgangliová	pregangliová > postgangliová
lokalizace ganglií	paravertebrální (v sympatickém řetězci po stranách páteře), prevertebrální (podél sestupné aorty)	ve stěně nebo v blízkosti cílového orgánu
větvení dráhy v gangliích	velké (1 pregangliové vlákno může aktivovat až 20 postgangliových neuronů)	malé (1 pregangliové vlákno aktivuje maximálně několik postgangliových neuronů)
pleteně	periarteriální (zejména v místech větvení aorty)	ve stěnách nebo v blízkosti orgánů
gangliové synapse (neurotransmitter, receptory)	ACh na nikotinové receptory	ACh na nikotinové receptory
cílové synapse (neurotransmitter, receptory)	NA na α nebo β receptory	ACh na muskarinové receptory

VNS

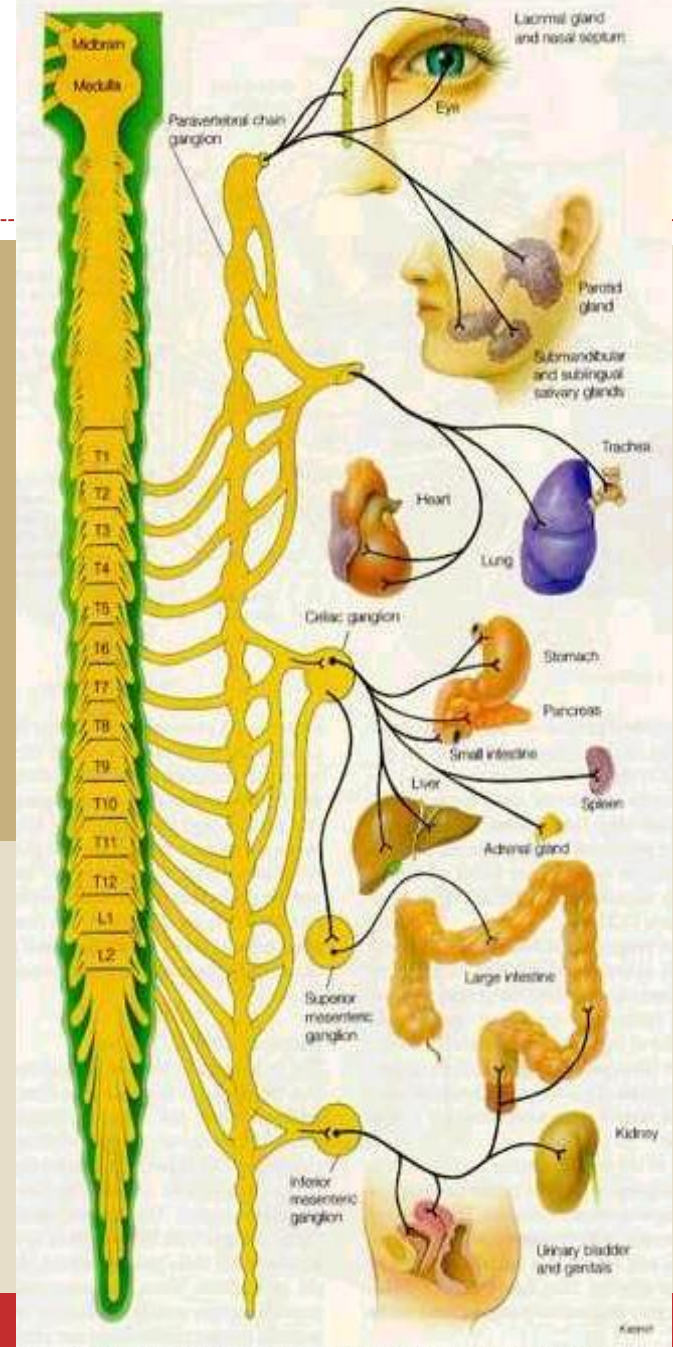


✦ **parasymptikové nervové vlákna**

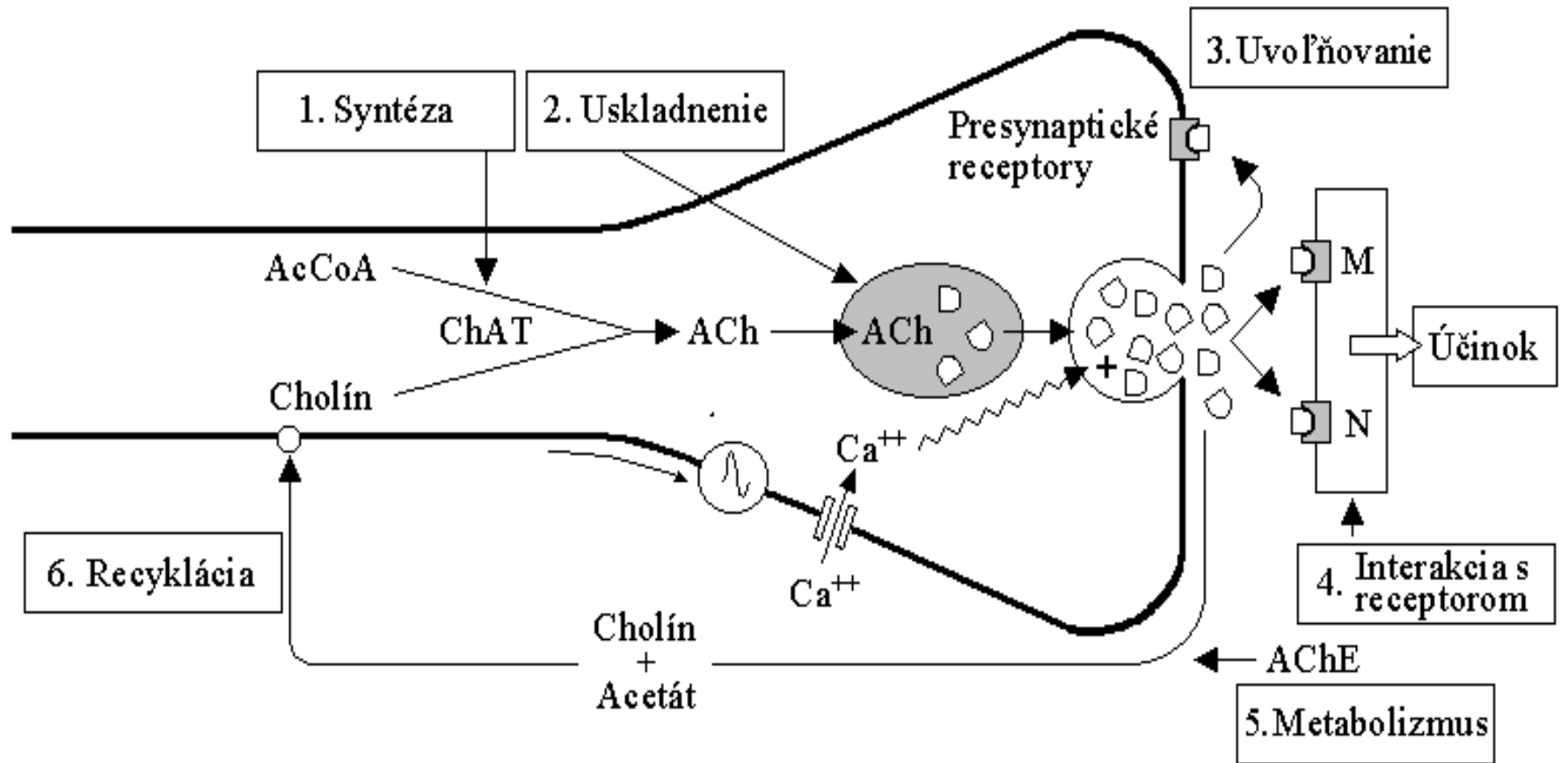
- **kraniálny parasymptikus** – vlákna vych. hlavovými nervami (III., VII., IX., X.) – inervácia oblasti hlavy, krku, hrudníka a brucha
- **sakrálny parasymptikus** – vych. spolu s miech. nervami S₁-S₄ → *plexus pelvinus*



Väčšina orgánov má sympatkovú aj parasympatkovú nerváciu. Oba systémy obvykle pôsobia proti sebe – jeden má účinok aktivačný, druhý tlmivý.



Stupne neurotransmisie



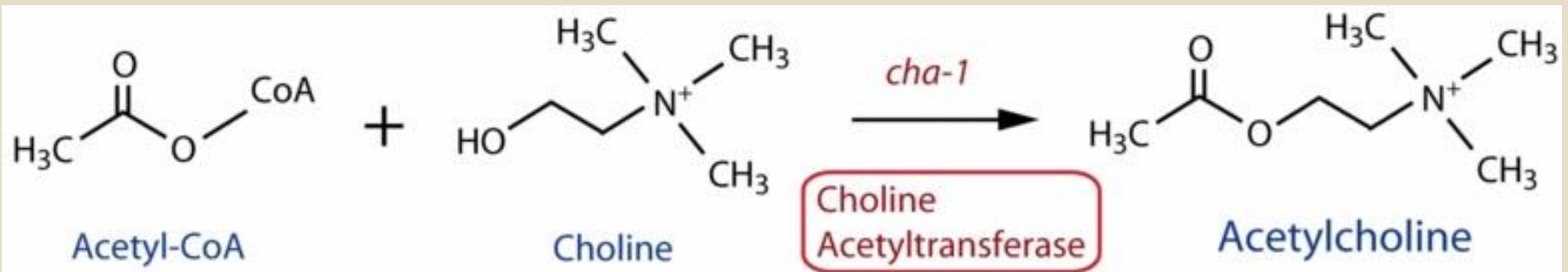
Obr. II.3. Základné stupne cholínergickej neurotransmisie. AChE – acetylcholín esteráza, ACh – acetylcholín, AcCoA – acetyl koenzým A, ChAT – Cholín acetyl transferáza, M, A – postsynaptické receptory



• ACH TRANSMISIA

○ syntéza

- ✦ vnútri postgangliových nerv. zakončení
- ✦ limitujúci faktor – dostatok cholínu → tvorí sa z ACH pôs. ACHE
- ✦ uvoľnený ACH inh. vychytávanie cholínu
- ✦ **hemicholínium** – znižuje vychyt. cholínu





○ uskladňovanie

- ✦ vo vezikulách (+ ATP a proteoglykán)

○ uvoľňovanie

- ✦ depolarizácia → vstup Ca^{2+} do nerv. zakončení → uvoľňovanie ACH exocytózou
- ✦ ACH znižuje tvorbu NA, pôsobením na presynapt. receptory znižuje aj vlastné uvoľňovanie
- ✦ **botulotoxín** – znižuje uvoľňovanie ACH

○ interakcia s receptormi

- ✦ zmena permeability postsynapt. membrány pre Na^+ → depolarizácia
- ✦ **dva typy** receptorov – muskarínové (M) a nikotínové (N)



✦ **M-receptory**

- spojené s G-proteínom
- **M₁** (neurálne):
 - v CNS, periférnych neurónoch a pariet. b. → excitačné reakcie (zníženie reakcie = demencia)
 - sekrécia HCl stim. *nervus vagus*
- **M₂** (kardiálne) – v srdci, presynapt. zakonč. periférnych a centr. nerv. zakončení a v hl. svaloch GIT → inhibičný účinok (kardiálna inh. – zníženie frekvencie, sily kontrakcie a srdcového výdaja; inh. neurónov)



- **M₃** (glandulárne):
 - vo svalovine ciev, v oku a v exokrinných žľazách → **stimulácia sekrécie žliaz**
 - kontrakcia hl. svalstva visc. org.
 - vazodilatácia (uvoľň. NO)
 - bronchokonstrikcia
- **M₄** a **M₅** – CNS, pľúca, slinné žľazy, *m. ciliaris pupillae*

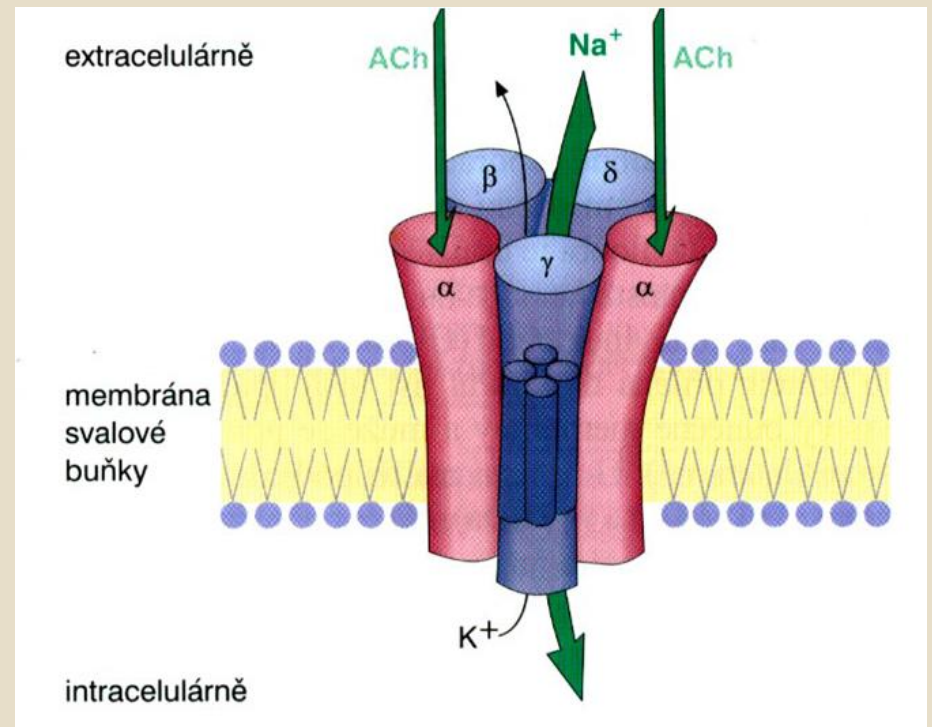


TYP	M₁ (neurálny)	M₂ (kardiálny)	M₃ (glandulárny)
Lokalizácia	CNS, mozg. kôra, hipokampus, parietálne bunky	Srdce, CNS	Exokrinné žľazy – žalúdočné, slinné, v oku; endotel, hladké svaly GIT
Účinky	Excitácia CNS, zvýšenie sekrécie HCl	Kardiálna a neurálna inhibícia, centrálny M-úč., tremor	Zvýšenie sekrécie slín a HCl, kontrakcia hladkého svalstva GIT, vazodilatácia, mióza
Antagonista	Atropín Oxybutynín Ipratropium Pirenzepín	Atropín Oxybutynín Ipratropium Galamín	Atropín Oxybutynín Ipratropium



✦ N-receptory

- spojené s iónovými kanálmi
- **svalové** – na neuromusk. platničke
- **gangliové** – v gangliách
- **centrálne** – v CNS





N-rec.	Svalový typ	Gangliový typ	CNS typ
Lokalizácia	Nervovosvalová platnička	Vegetatívne gangliá	Mozog
Membránové účinky	Excitácia = zvýšenie permeability pre Na ⁺ , K ⁺	Excitácia = zvýšenie permeability pre Na ⁺ , K ⁺	Excitácia = zvýšenie permeability pre Ca ²⁺
Agonista	ACH	ACH Nikotín	ACH Nikotín
Antagonista	Tubokurarín Pankurónium Dekametónium	Dimekamín Mekamylamín Trimetafán	Mekamylamín α-konotoxín



○ ukončenie účinku

✦ prostredníctvom ACHE

- **pravá** – na membráne b. v synapt. štrbine → hydrolýza uvoľneného ACH
- **pseudocholínesteráza** (BCHE) – v tkanivách, pečeni, koži, mozgu, hl. svalstve GIT, v plazme → hydrolýza aj iných esterov (butyrylcholín, suxametónium, prokaín, propanidín)

PARASYMPATOMIMETIKÁ



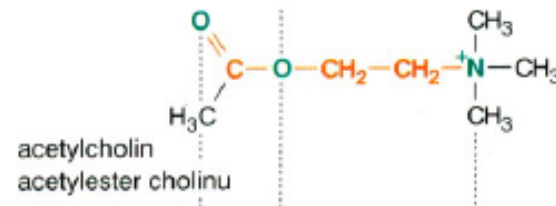
- podobné účinky ako po podráždení PS
- **delenie:**
 - **priamo pôsobiace** – väzba na M-receptor
 - ✦ ACH a jeho deriváty:
 - metacholín, karbachol, betanechol
 - ✦ alkaloidy – muskarín, pilokarpín, arekolín
 - **nepriamo pôsobiace** – inhibítory ACHE
 - ✦ reverzibilné
 - fyzostigmín, pyridostigmín, neostigmín, distigmín, edrofónium + II. gen (donepezil, rivastigmín, galantamín)
 - ✦ ireverzibilné
 - organofosfáty



• PRIAMO PÔSOBIACE

○ ACETYLCHOLÍN

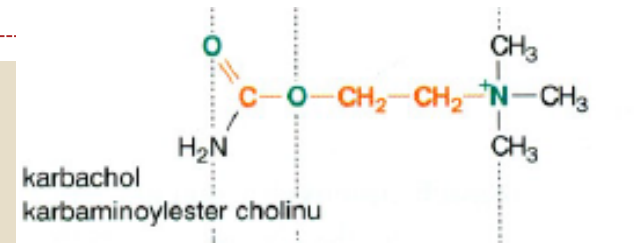
- ✦ prirodzený mediátor, úč. na M- aj N-receptory
- ✦ **srdce** – kardiálna inhibícia (neg. inotropný úč.) – ↓ frekvencie a syst. výdaja
- ✦ vazodilatácia (uvoľnenie NO) → sčervenanie kože, zvýšenie kožnej teploty, zvýšenie potenia
- ✦ vdychovanie ACH → bronchospazmus až asfyxia
- ✦ **vysoké dávky** → N-účink = zvýšenie TK, tachykardia
- ✦ zvýšenie kontrakcie kostrových svalov
- ✦ **GIT** – zvýšenie sekrécie a motility, zvýšenie tonusu črevnej svaloviny
- ✦ **bronchy** – zvýšenie sekrécie, bronchokonstrikcia
- ✦ **oko** – mióza
- ✦ **rýchlo inaktivovaný** = nemá farmakologicky významné účinky





○ METACHOLÍN

- ✦ synt. derivát ACH
- ✦ pomalšie rozkladaný ACHE → predĺžený účinok
- ✦ výrazné zmeny na srdci a krvnom obehu (kardiálna inhibícia, vazodilatácia, ↓ TK po vyšších dávkach) → arytmie, srdcový blok
- ✦ **NÚ:** nevoľnosť, vracanie, zvýšené potenie, salivácia, bronchospazmus
- ✦ **I:** spastické poruchy periférnej cirkulácie, pooperačné atónie čriev, retencia moču



○ KARBACHOL

- ✦ nerozkladaný ACHE
- ✦ menej úč. na KVS, úč. hl. na tonus a motilitu GIT a moč. mechúra
- ✦ lokálne do oka → mióza → **antiglaukomatikum** (2-3%)

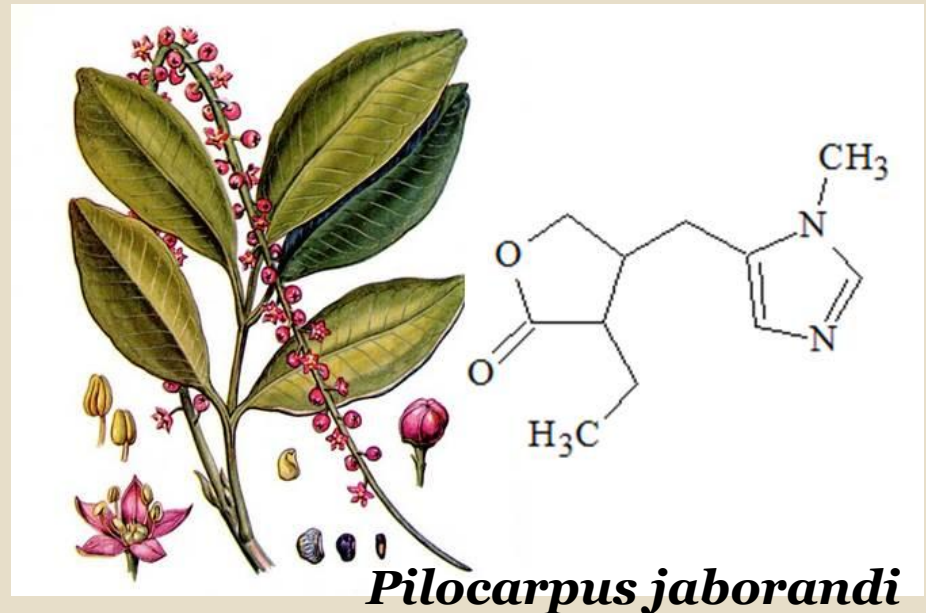
○ BETANECHOL

- ✦ M-účinky → zvýšenie tonusu a motility GIT, zvýšenie tonusu detrusora moč. mechúra (hl. na **M₃** receptory)
- ✦ **I**: atónia GIT a moč. mechúra
- ✦ **NÚ**: hypotenzia, poruchy funkcií srdca, zvýšená salivácia, hnačky, vracanie, bronchokonstrikcia



○ PILOKARPÍN

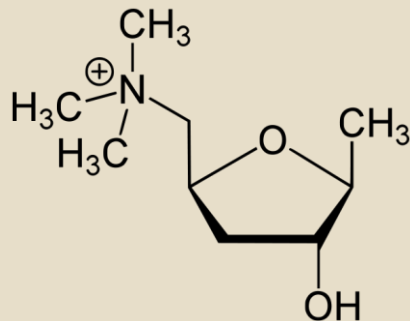
- ✦ lokálne podanie do spojivkového vaku → zníženie VOT → **antiglaukomatikum** (1-2 %)
- ✦ na zvýšenie potenia (v tejto indikácii už sa nepoužíva)
- ✦ stomatológia → xerostómia





○ MUSKARÍN

- ✦ selektívne pôsobenie na M-receptory
- ✦ **len toxikologický význam** (otrava muchotrávkou červenou)
- ✦ po 30-40 min. (najneskôr po 2 hod.) → vracanie, bolesti brucha, slinenie; potenie, dyspnoe a mióza; neskôr hnačky, celková slabosť, pokles TK až KVS kolaps, krče
- ✦ antidotum = **atropín**



Amanita muscaria



- **NEPRIAMO PÔSOBIACE**

- inhibítory ACHE

- delenie:

- ✦ **reverzibilné** – krátkodobo účinné

- fyzostigmín, neostigmín, pyridostigmín, distigmín, edrofónium

- ✦ **reverzibilné II. gen.**

- donepezil, rivastigmín, galantamín

- ✦ **ireverzibilné**

- organofosfáty

Reverzibilné



○ FYZOSTIGMÍN (Eserín)

- ✦ okrem blokády ACHE → úč. na žľazy, b. hladkého a kostrového svalstva
- ✦ **M-účinky** → oko (mióza, zníženie VOT), črevo (zvýšenie motility a tonusu), slabší účinok na bronchy a moč. mechúr
- ✦ **N-účinky** → zosilnenie svalovej kontrakcie (MG), vysoké dávky = paralýza
- ✦ **CNS** → dráždivý, neskôr tlmivý úč.
- ✦ **I:** antiglaukomatikum (0,1-1%), diagnostika MG, otrava nedepolarizujúcimi myorelaxanciami (s atropínom)



Physostigma venenosum



○ NEOSTIGMÍN (*Syntostigmin*)

- ✦ silnejšie N-úč. na neuromusk. platničke ako fyzostigmín, slabší účinok na oko
- ✦ do CNS neprechádza
- ✦ **I:** MG, glaukóm, poruchy črevnej peristaltiky (obstipácia, paralytický ileus), retencia moču, otrava nedepolarizujúcimi myorelaxanciami (s atropínom)

○ PYRIDOSTIGMÍN (*Mestinon*), EDROFÓNIUM

- ✦ podobné úč. ako neostigmín
- ✦ diagnostika a liečba **MG** → edrofónium úč. 10-20 min., pyridostigmín 3-6 hod.
- ✦ **antidotum** pri otrave tubokurarínom a galamínom



○ **INDIKÁCIE:**

- ✦ zvýšenie intestinálnej motility (atónie rozličného pôvodu)
- ✦ miotický účinok (terapia glaukómu)
- ✦ antidotum pri otravách
 - myorelaxanciami
 - atropínom
- ✦ diagnostika a terapia myasthenia gravis



○ **NEŽIADUCE ÚČINKY:**

- ✦ salivácia
- ✦ ↓ TK
- ✦ nauzea
- ✦ abdominálna bolesť
- ✦ bronchospazmus
- ✦ krče (vysoké dávky fyzostigmínu)

Reverzibilné II. gen.



- **DONEPEZIL** (*Adonep, Aricept, Calofra, Cognezil, Donesyl, Landex, Promemore, Yasnal*), **RIVASTIGMÍN** (*Exelon, Nimvastid, Ristidic, Vastigmex*), **GALANTAMÍN** (*Galsya, Reminyl*)
 - ✦ terapia demencie Alzheimerovho typu
 - ✦ **D** – špecifický úč. na ACHE
 - ✦ **R** – úč. na ACHE aj BCHE
 - ✦ **G** – selekt. úč. na ACHE, zvyšuje vnútornú aktivitu ACH na N-rec.



Ireverzibilné



○ ORGANOFOSFÁTY

- ✦ diizopropylfluorofosfát (DFP), tetraetylpyrofosfát (TEPP), hexaetylpyrofosfát (HEPP)
- ✦ insekticídy - paraoxón, paration, malation
- ✦ bojové chem. látky – sarin, soman, tabun
- ✦ **ireverzibilná väzba** na ACHE → dlhodobé zvýšenie ACH → dlhotrvajúci účinok (1 týždeň), znížená aktivita ACHE pozorovateľná až 2 mesiace



✦ **CNS:**

- stimulačný, neskôr tlmivý úč. (aj na kostr. svalstve a vo veget. gangliách)

✦ **hladké svalstvo:**

- bronchokonstrikcia
- zvýšená motilita GIT a močového mechúra
- ↓ TK

✦ **žlazy:**

- zvýšená bronchiálna sekrécia
- zvýšené slzenie, slinenie, potenie

✦ **kostrové svalstvo:**

- zvýšenie tonusu
- tonicko-klonicko kŕče



✦ **OTRAVA organofosfátmi**

- perkutánná resorpcia → potenie, svalové zášklby v danom mieste
- inhalácia → bronchospazmus, sekrécia nos. sliznice, mióza, akomodačný spazmus
- p.o. → nauzea, vracanie, hnačky, kolikovitú bolesti; neskôr zhoršené dýchanie, videnie, kŕče, bolesti hlavy, bradykardia

- **kŕče** – generalizované, strata orientácie, kóma
- **smrť** → zastavením dýchania (za 4-9 hod.)
- ak prežije → neurotoxické poškodenia (polyneuritídy, degenerácia nerv. vlákien), obrny a atrofie kostrového svalstva



✦ LIEČBA:

- zamedziť príjem OF
- umelé dýchanie
- antidotá (atropín – 2-2,5 mg; v 5-min. intervaloch 2 mg až do predávkovania)
- diazepam pri krčoch
- reaktivátory ACHE **i.v.** (pralidoxim, trimedoxim) – aj preventívne (p.o.)

PARASYMPATOLYTIKÁ



- kompetitívne antagonisty ACH na M-rec.
- **účinnok:**
 - malé dávky:
 - ✦ žľazy → blokáda sekrécie
 - stredné dávky:
 - ✦ oko → mydriáza, akomodačná paralýza
 - ✦ myokard → tachykardia
 - vyššie dávky:
 - ✦ GIT → znížená motilita a tonus žalúdka a čriev, znížená sekrécia
 - ✦ bronchy → relaxácia
 - ✦ moč. mechúr → relaxácia (**LEN** vysoké dávky)



- **delenie:**

- **PSL s terciárnym dusíkom**

- ✦ prírodné látky - atropín, homatropín, skopolamín
- ✦ oxybutynín, cyklopentolát, propiverín; tropikamid, tolterodín

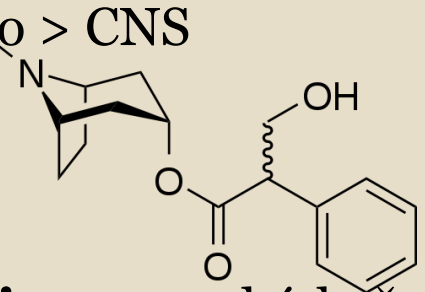
- **PSL s kvartárnym dusíkom** – butylbromid skopolamínu, ipratropium, oxyfenón, poldin

N3



○ ATROPÍN (A. Biotika, Reasec)

- ✦ anagonizuje všetky M-úč. (M_1 , M_2 aj M_3 -rec.)
- ✦ **poradie úč.:** žlazy > oko > srdce > hladké svalstvo > CNS
- ✦ **KVS**
 - prechodná bradykardia
 - vyššie dávky = tachykardia (1 mg)
- ✦ tlmenie sekrécie potných, slinných a bronch. **žliaz** → suchá koža, suchosť v ústach, výhodné pri vazomotorickej rinitíde
- ✦ **oko** (celkové aj lokálne podanie)
 - blokáda *m. sphincter pupillae* → mydriáza
 - blokáda *m. ciliaris* → paralýza akomodácie – **cykloplégia**
 - spomalenie odtoku komorovej vody → zvýšenie VOT pri glaukóme





✦ GIT

- zníženie motility a tonusu GIT (hl. ak sú zvýšené)
- mierne znížená sekrécia HCl
- na *m. sphincter oddi* (žlčník) – niekedy relaxácia, inokedy kontrakcia

✦ relaxácia bronch. svalstva (nie však po kontrakcii vyv. **histamínom**)

✦ **moč. mechúr** → retencia moču

✦ CNS

- mierny stim. účinok
- vyššie dávky → nepokoj, dezorientácia, halucinácie
- toxické dávky → útlm až paralýza

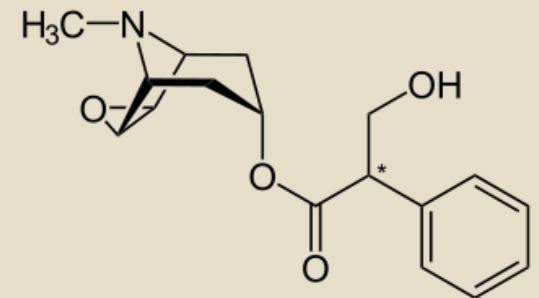


- ✦ s IMAO → hypertenzná kríza
- ✦ **NÚ:** všetky nepotrebné pre danú indikáciu
- ✦ **I:** spazmolytikum GIT, mydriatikum, zníženie sekrécie slín v stomatológii, zníženie potenia (TBC pľúc), premedikácia pred CA, antidótum pri otrave PSM a OF, nedepolarizujúcimi myorelaxanciami
- ✦ **OTRAVA** → mydriáza, suchosť v ústach, chrapot, tachykardia, poruchy akomodácie, nepokoj až halucinácie, zvýšenie telesnej teploty; delírium až kóma; smrť v dôsledku paralýzy vitálnych centier
- ✦ **terapia otravy** → BDZ, krátko úč. barbituráty, pri útlme fyzostigmín



○ SKOPOLAMÍN (Hyoscín)

- ✦ výraznejšie účinky na CNS, dlhší úč.
- ✦ **malé dávky** → únava a spavosť, celkový útlm (v motorickej oblasti)
- ✦ **vyššie dávky** → halucinácie
- ✦ tlmí rigiditu a tremor pri parkinsonizme
- ✦ mierny antiemetický úč.
- ✦ **I:** antiemetikum, antiparkinsonikum, spazmolytikum



○ HOMATROPÍN

- ✦ mydriatikum (2,5-5%)

N₄



- antag. N-rec., M-rec. → vplyv na hladké svalstvo GIT a močových ciest
 - **IPRATROPIUM** (*Berodual N*), **TIOTRÓPIUM BROMID** (*Spiriva*)
 - ✦ slabšie úč. na CNS
 - ✦ silnejší antinikotínový úč. v gangliách
 - ✦ zachovaný bronchodilatačný úč. (inh. M₃-rec.) → terapia **astmy**
 - ✦ terapia **bradykardie**
 - **BUTYLBROMID SKOPOLAMÍNU** (*Buscopan*)
 - ✦ nemá úč. na CNS
 - ✦ spazmolytikum GIT



○ OXYFENÓN

- ✦ dobrý pomer medzi antimuskarínovým a antinikotínovým úč.
- ✦ spazmolytikum GIT, žlčových a moč. ciest
- ✦ pri žalúdočnom a duodenálnom vrede, funkčnej cholecystopatii

○ METANTELÍN, PROPANTELÍN

- ✦ spazmolytiká GIT
- ✦ vyššie dávky → neuromuskulárna blokáda

○ PIRENZEPÍN

- ✦ selekt. antagonista **M₁-rec.** v GIT (M₂ len vo vyšších dávkach)
- ✦ znižuje sekrécie HCl, uľahčuje hojenie žal. vredu



- **POUŽITIE PSL:**

- antidotum pri otrave
 - ✦ ireverz. inh. ACHE (OF)
 - ✦ muskarínom
- ukončenie účinku periférnych myorelaxancií
- blokáda vágových reflexov (chirurgia)
- antiarytmikum
- kinetózy
- antiemetikum
- spazmolytikum GIT a uropoetického systému
- antiulcerózum
- antiastmatikum

GANGLIOPLEGIKÁ GANGLIOVÉ STIMULANCIÁ MYORELAXANCIÁ



LIEČIVÁ OVPLYVNĚNÍ VEGET. GANGLIÍ



- v gangliách – N- aj M- receptory
- neurotransmitter = **ACH** → trojfázový AP:
 - **iniciálny excitačný postsynaptický potenciál (EPSP)**
 - ✦ sprostredkovaný N-rec.
 - ✦ **agonista** – nikotín, ACH a lobelín; **antagonista** – hexametónium
 - **inhibičný postsynaptický potenciál (IPSP)**
 - ✦ sprostredkovaný M-rec.
 - ✦ **agonista** – ACH, metacholín; **antagonista** – atropín
 - **pozdny EPSP**
 - ✦ sprostredkovaný M-rec.
 - ✦ **agonista** – ACH, metacholín, muskarín a pilokarpín; **antagonista** – atropín



- delenie:

- **ganglioplegiká**

- ✦ zabraňujú depolarizácii kompetitívnou inhibíciou **N-rec.** → zabraňujú vzniku iniciálneho EPSP

- ✦ *pentametónium, hexametónium, trimetafán, mekamylamín*

- **gangliové stimulanciá**

- ✦ vyvolávajú depolarizáciu

- ✦ pôsobia na **N-rec.** → podporujú vznik iniciálneho EPSP

- *nikotín, lobelín, ACH, dimetylfenylpiperazín*

- ✦ pôsobia na **M-rec.** → podporujú vznik pozdného EPSP

- *muskarín, pilokarpín, ACH, metacholín*

GANGLIOPLEGIKÁ



- blokujú prenos cez sympatikové a parasympatikové gangliá
- blokáda toho veget. systému, ktorý pôsobí v danom orgáne

Miesto účinku	System	Výsledný efekt
Arterioly	S	Vazodilatácia, ↑ krvný prietok, hypotenzia
Vény	S	Dilatácia, ↓ venózný návrat, ↓ systolický objem
Srdce	PS	Tachykardia
Zornička	PS	Mydriáza
GIT	PS	↓ tonusu a motility, obstipácia
Močový mechúr	PS	Retencia moču
Slinné žľazy	PS	Xerostómia
Potné žľazy	S	Anhidróza



- PENTAMETÓNIUM, HEXAMETÓNIUM, TRIMETAFÁN, MEKAMYLAMÍN
 - ✦ zníženie cievneho tonusu → vazodilatácia, zníženie periférneho odporu, zníženie žilového návratu, ↓ **TK** (záv. od polohy pacienta a od východiskovej hodnoty TK)
 - ✦ blokáda **PS** = ↓ tonusu GIT, moč. mechúra a ↓ žal. a črevnej sekrécie
 - ✦ vyššie dávky → obstipácia až paralytický ileus
 - ✦ **I**: zriedkavo na terapiu hypertenzie (trimetafán pri pľúcnom edéme alebo pri aneurizme aorty, kontrolovaná hypotenzia pri chirurg. zákrokoch v silne prekrvených org.)
 - ✦ **KI**: IM, koronárna insuficiencia, renálna insuficiencia a poruchy močenia

GANGLIOVÉ STIMULANCIÁ



○ NIKOTÍN

- ✦ uvoľňuje sa z tabaku pri fajčení → pľúca, GIT
- ✦ v tabak. listoch – 0,5-8 % nikotínu
- ✦ **LD₅₀** = 50-60 mg
- ✦ **nízke dávky** → gangliová stimulácia, **vyššie** → blokáda





✦ **periférne účinky:**

- ↑ srdcového vývrhu, ↑ TK
- ↓ motility GIT
- ↑ potenia
- zvýšené uvoľňovanie A z nadobličiek → konstriktia koronárnych ciev → **anginózne bolesti** (hl. u starších)
- ↑ uvoľňovanie antidiuretického hormónu
- ↑ plazmatická koncentrácia voľných MK
- stimulácia rec. v žalúdku a vágového centra v CNS = **nauzea, vomitus**



✦ CNS:

- dvojfázový úč. → dráždivý a tlmivý
 - zlepšenie psych. výkonov, dráždenie dých. a vazomotorického centra aj centra pre vracanie; vo vyšších dávkach – **krče**
 - zvýšenie peristaltiky a sekrécie GIT
 - dýchanie → prehĺbené a zrýchlené
 - neskôr tlmené dýchacie centrum → **obrna dýchacích svalov**
-
- ✦ dobrá resorpcia v GIT, pľúcach (90%) aj cez kožu
 - ✦ prechod cez placentu aj do materského mlieka
 - ✦ metabolizácia v pľúcach a pečeni, vylučovanie močom (pomalé)



✦ **OTRAVA:**

○ **akútna**

- vracanie, hnačky, bolesti brucha a hlavy
- zvýšené slinenie a potenie (studený pot)
- závraty so sklonom ku kolapsu
- zorničky miotické, neskôr mydriatické → poruchy videnia
- poruchy sluchu
- kŕče, obrna dýchania a zastavenie činnosti srdca



○ **chronická**

- tolerancia a závislosť
- zápalové ochorenia dýchacích ciest
- zníženie chuťových a čuchových vnemov, zníženie chuti do jedla
- migrenózne bolesti hlavy, poruchy videnia
- zvýšená pohotovosť ku svalovým kŕčom
- nádorové ochorenia
- poruchy metabolizmu lipidov



○ **abstinenčné príznaky:**

- podráždenosť
- dysfória
- úzkosť
- agresivita
- nekoncentrovanosť
- bolesti hlavy
- nespavosť
- únava
- triaška

MYORELAXANCIÁ



- blok. účinok ACH na neuromuskulárnej platničke → tlmia tonus a schopnosť kontrakcie svalov = paralýza
- **delenie:**
 - *centrálne*
 - ✦ *guajfenezín, meprobamát, karisoprodol*
 - ✦ *mefenoxalón, tizanidín*
 - ✦ *baklofén, tolperizón*
 - *periférne*
 - ✦ pôsobiace presynapticky
 - ✦ pôsobiace postsynapticky
 - *iný mechanizmom* ovplyvňujúce svalovú kontrakciu



- **PÔSOBIACE PRESYNAPTICKY**

- ovplyvňujú syntézu, uskladňovanie alebo uvoľňovanie ACH
- **HEMICHOLÍNIUM**
 - ✦ falošný prekursor → kompetícia s cholínom
 - ✦ neuromuskulárna blokáda nastáva a po spotrebovaní už vytvoreného ACH
 - ✦ vyššie dávky → blokáda väzby ACH na receptor (postsynapt. blokáda)
- vysoké koncentrácie Mg, nízke koncentrácie Ca
- ATB (neomycín, streptomycín, polymyxín)



○ BOTULOTOXÍN (typ A)

- ✦ znižuje permeabilitu presynaptickej membrány pre ACH
- ✦ zabraňuje uvoľneniu ACH z nervových zakončení → **dočasné** uvoľnenie svalov (po jednorázovom podaní trvá účinok 3-8 mesiacov)

- ✦ **I:**
 - stredne veľké až veľké glabelárne vrásky
 - svalové spazmy očných viečok a tváre (blefarospazmus)
 - svalové spazmy krku a ramien (cervikálna dystónia)
 - svalové spazmy zápästia a ruky po cievnej mozgovej príhode
 - nadmerné potenie v podpazuší
 - únik moča spojený s poranením miechy alebo roztrúsenou sklerózou
 - u detí s mozgovou obrnou (staršie ako 2 roky), chronická migréna



- **PÔSOBIACE POSTSYNAPTICKY**

- pôsobenie na receptory
- kompetitívna inhibícia depolarizácie = **kompetitívne**
(*nedepolarizujúce*) myorelaxanciá
- vyvolanie trvalej depolarizácie = *nekompetitívne*
(**depolarizujúce**) myorelaxanciá



- **KOMPETITÍVNE (NEDEPOLARIZUJÚCE)**
 - **TUBOKURARÍN**
 - ✦ **i.v.** (5-10 mg) → rýchla relaxácia kostrových svalov
 - najprv okohybné a viečkové svaly, potom žuvacie, svaly končatín, trupu a bránica
 - ✦ vedomie zachované aj pri úplnej svalovej paralýze
 - ✦ **terapeutické dávky** → ↓ TK (aj v dôsledku zvýšeného uvoľňovania histamínu → bronchospazmus)
 - ✦ **vyššie dávky** → ↓ uvoľňovania NA
 - ✦ **!** nebezpečenstvo smrti udusením v dôsledku paralýzy dýchacieho svalstva a bránice (nutné riadené dýchanie)
 - ✦ **odstránenie bloku** → podanie inh. ACHE (fyzostigmín, neostigmín) + atropín (1 mg) = antagonizovanie PSM úč. ACH



○ GALAMÍN

- ✦ slabší, rýchlejší a kratší úč. (1 hod.) ako tubokurarín
- ✦ rýchlejšie zastavenie dychu
- ✦ aj **PSL úč.** → tachykardia → **KI** pri exist. tachykardii; tiež pri MG, renálnej, kardiálnej a respiračnej insuficiencii
- ✦ **I:** hrudná a brušná chirurgia

○ ALKURÓNÍUM, PANKURÓNÍUM, VEKURÓNÍUM, ROKURÓNÍUM (*Esmeron*), ATRAKURIUM (*Tracrium*)

- ✦ menej výrazné NÚ ako tubokurarín (nie hypotenzia ani bronchokonstrikcia)
- ✦ pankurónium → tachykardia (PSL úč.)



	Dĺžka účinku	Blokáda ganglií	PSL účinok	Uvoľnenie histamínu
Tubokurarín	35 min.	+	+	+
Pankurónium	25 min.	-	slabý	-
Atrakurium	15,5 min.	-	-	+
Vekurónium	12 min.	-	slabý	-
Mivakurium	8 min.	-	-	+
Rokurónium	28 min.	-	-	-
Doxakurium	1-3 hod.	-	-	-



- **DEPOLARIZUJÚCE**

- trvalá depolarizácia

- účinok sa **nedá** znížiť zvýšením množstva ACH

- **DEKAMETÓNIUM, SUXAMETÓNIUM** (*Succinylcholinjodid*)

- ✦ podobný úč. na receptory ako ACH (dlhšie trvajúca depolarizácia)

- ✦ neuromusk. platnička nie je schopná prenášať vzruchy → **svalová paralýza**

- najskôr svaly končatín a šije, neskôr tváre, faryngu a laryngu, dýchacie svaly

- ✦ **NÚ:** bradykardia, srdcové arytmie, ↑ VOT

- ✦ **I:** intubácia pacienta (krátkotrvajúce výkony)



- **INÝ MECHANIZMUS**

- **DANTROLEN**

- ✦ v bunkách priečne pruch. svalov bráni uvoľňovaniu Ca^{2+} zo sarkoplazmatického retikula
- ✦ nepôsobí na hladké svaly a srdcový sval
- ✦ znižuje tvorbu tepla → použitie pri **malígnej hypertermii** (vyvolanej CA al. suxametóniom)
- ✦ aj pri neuroleptickom malígnom sy., svalových spazmoch (napr. pri rozstrúsenej skleróze), otrave MDMA, ...