A KOLINERG TRANSZMISSZIÓ FARMAKOLÓGIÁJÁNAK ALAPJAI

2019

Dr. Al-Khrasani Mahmoud
al-khrasani.mahmoud@med.semmelweis-univ.hu

KOLINERG NEURON

Acetilkolin (Ach)

Szintézis

Raktározás

release

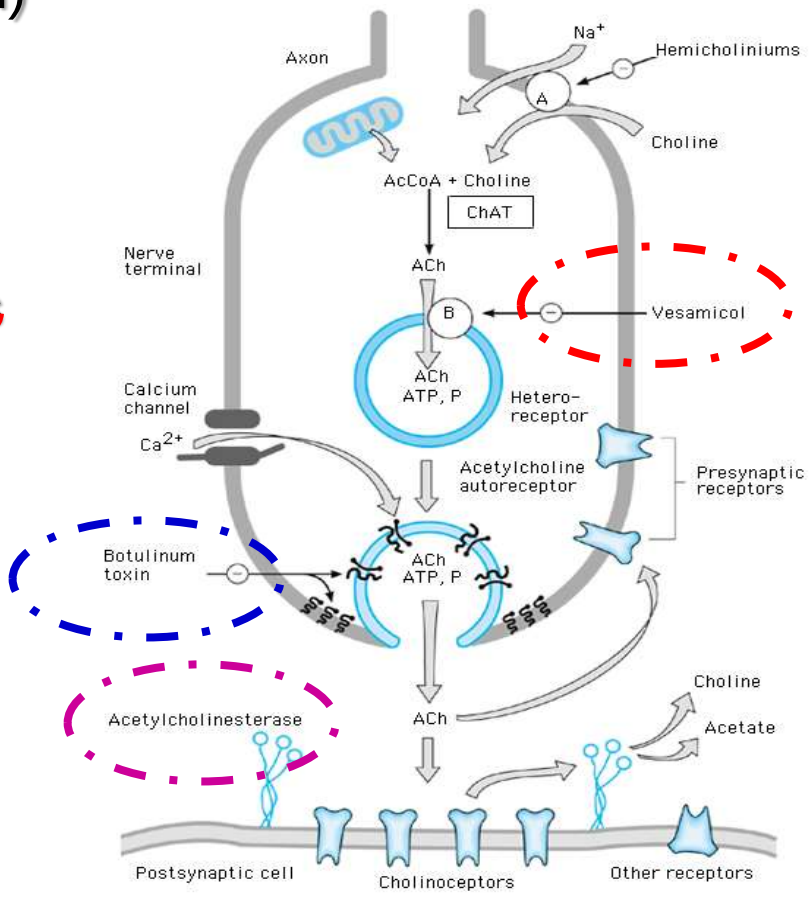
Sors

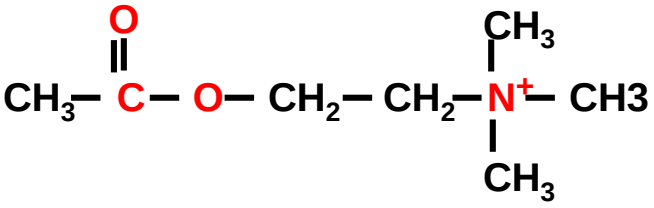
Receptor

Kolinésztrázok

Metabolizmus

Transzmitter: ACh

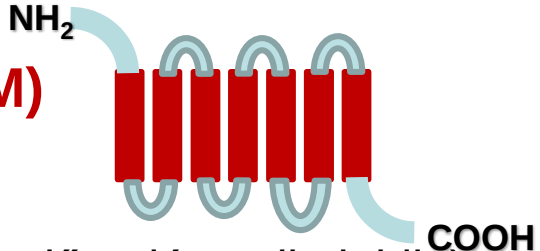




Acetilkolin

From B.G. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology

KOLINERG RECEPTOROK (I)

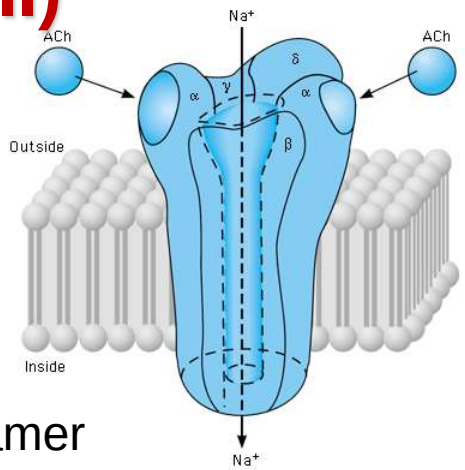


I- Muszkarinos receptorok (M)

- **G protein** kapcsolt receptorok
- Magas affinitás muszkarinra (légyölő galóca alkaloidja)
- Szubtipus

- ❑ **M_1** (ideg: KIR, parietális sejtek; $G_{q/11,}$ ↑ IP3/DAG) ⇒ **Excitáció**
- ❑ **M_2** (szív, ideg, simaizom; $G_{i/o}$, ↓ cAMP, ↑ K^+ cs.) ⇒ **Gátlás**
- ❑ **M_3** (mirigyek, simaizom, ér (endothelium, NO); $G_{q/11}$, ↑ IP3/DAG) ⇒ **Excitáció**
- ❑ M_4 (KIR, TÜDŐ; $G_{i/o}$, ↓ cAMP)
- ❑ M_5 (kir; $G_{q/11}$)

KOLINERG RECEPTOROK (II)



Pentamer

From B.G. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology

II- Nikotinos receptorok (Ionotropos)

- Agonista: nikotin
- Szubtipus

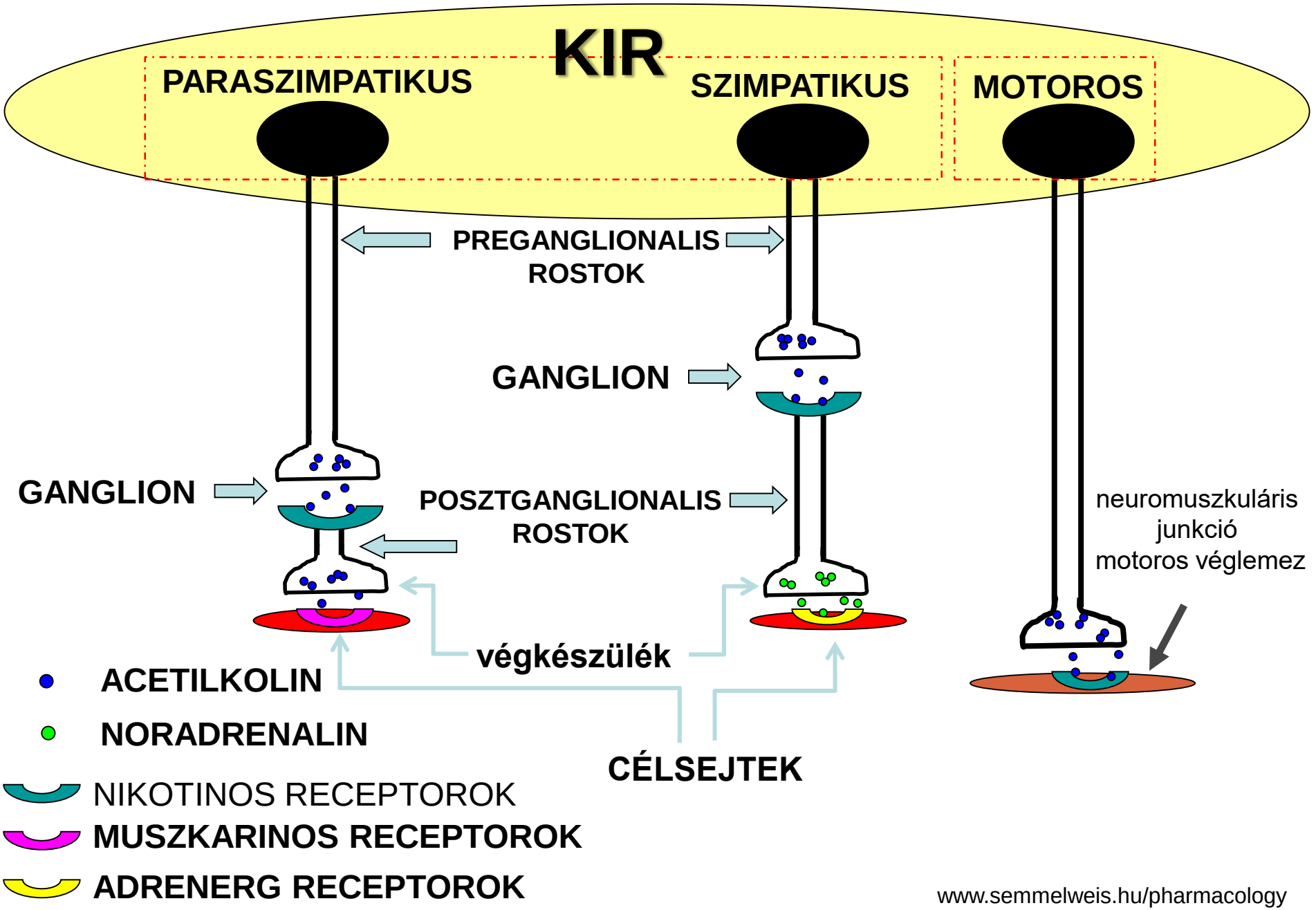
- Neuronális N receptorok **(N_N):** csak $2\alpha_3$ & 3β alegység, 2 Ach molekula kell az aktivációhoz (kompetitív antagonista: **hexamethonium**). **Kötőhely $2\alpha_3$**
- M (muszkuláris – neuromuszkuláris **(N_m)**: pentamer-($2\alpha_1$,β, ε, δ), 2-5Ach molekula kell az aktivációhoz (kompetitív antagonista: **kuráre**). **Kötőhely $2\alpha_1$**

Depolarizációs blokád

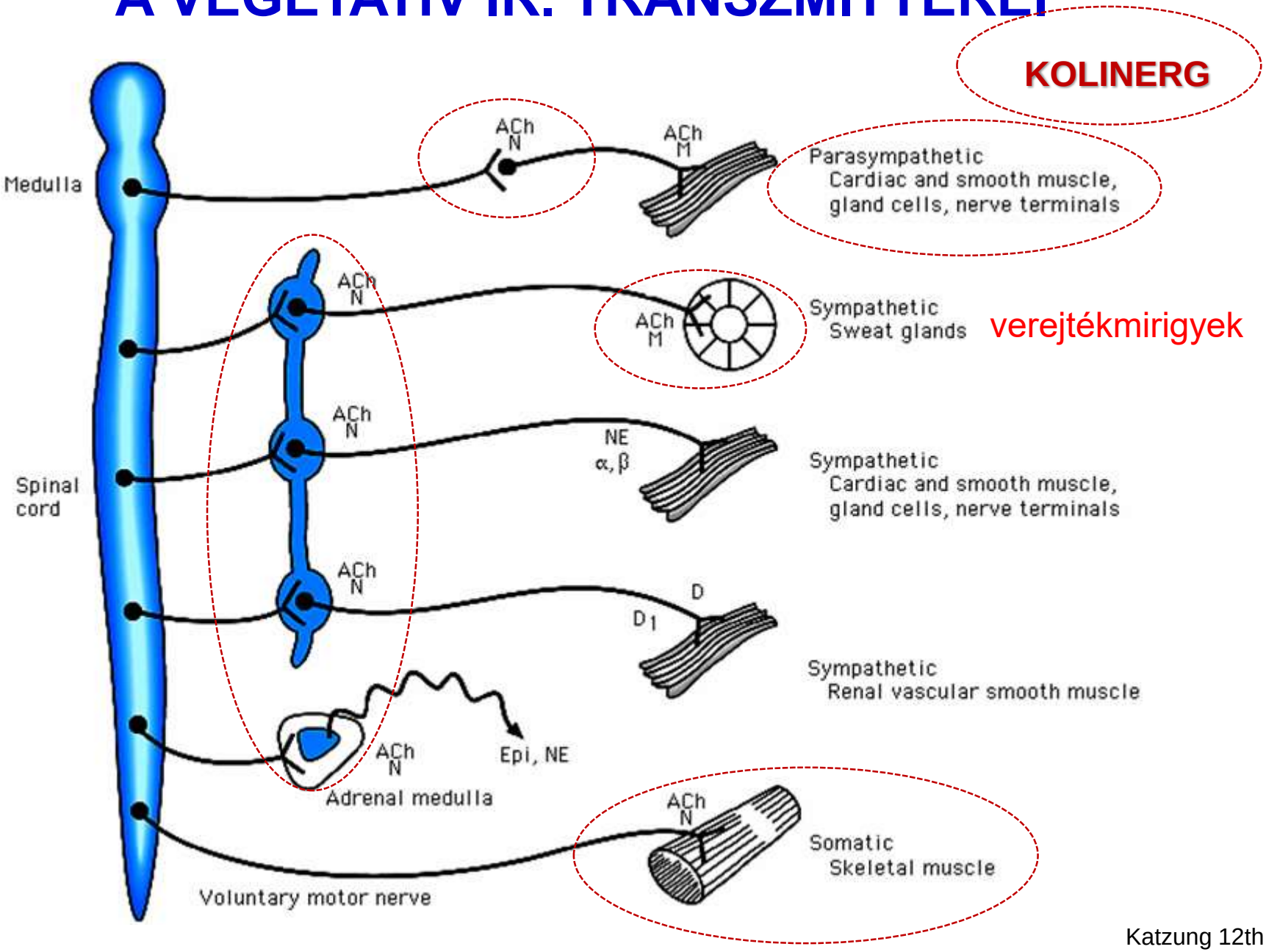
A receptorok tartós aktiválása nem lehetséges, az aktiváció gátlásba fordul át.

- I. fázis: feszültségfüggő Na csatornák inaktiválása
- II. fázis: a receptor deszenzibilizálása

KÉMIAI INGERÜLETÁTVITEL ALAPVETŐ JELLEMZŐI



A VEGETATÍV IR. TRANSZMITTEREI



Katzung 12th

Kolinerg receptorok

- **vegetatív idegrendszer**

  - minden preganglionáris neuron

  - minden posztganglionáris paraszimpatikus neuron

  - az izzadtságmirigyek posztganglionáris szimpatikus neuronjai

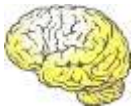
- **neuromuszkuláris junkció a hcs. izmokban**

- **neuronok a központi idegrendszerben**

A KOLINERG RENDSZER AKTIVÁLÁSÁNAK FŐBB KÖVETKEZMÉNYEI

Szerv	Hatások	Receptor
	- simaizom kontrakció - m. sphincter pupillae - miosis - akkomodáció közellátáshoz (M. ciliaris) - könnymirigy - fokozott szekréció, (csarnokvíz elfolyása javul)	M_3
	- nyálmirigyek - fokozott szekréció	M_3
	- simaizom kontrakció - bronchusszűkület - bronchiális mirigyek - fokozott szekréció	M_3
	- SA, AV: negatív kronotróp, dromotróp hatás - bradycardia - pitvari kontraktilitás csökken (kamrákon hatás minimális!)	M_2
	- simaizom kontrakció - simaizom relaxáció! - NO (endothel) + NA ↓	M_3 M_3, $M_{2,4}$
	- simaizom kontrakció - GI motilitás serkentése - sphincterek elernyedése - szekréció fokozódása (pl. gyomorsav)	M_3
	- hólyagfal összehúzódik(detrusor) - sphincterek elernyedése	M_3

A KOLINERG RENDSZER AKTIVÁLÁSÁNAK FŐBB KÖVETKEZMÉNYEI

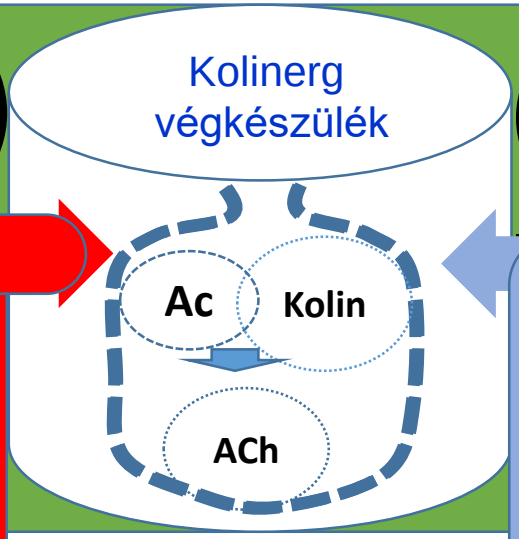
Szerv	Hatások	Rec.
	- verejtékmirigyek - fokozott szekréció	M_3
	- kognitív működés, mezolimbikus DA felszabadulás modulálása - mezolimbikus DA felszabadulás (nikotin addikció), tremor, hányinger - kognitív működés, fájdalomérzet modulálása	$M_{1(2-5)}$ $N_N\ (\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ $N_N\ (\alpha_7)_5$
	- gyulladásos citokinek (pl. TNF-α, IL-1β) gátlása	$N_N\ (\alpha_7)_5$
	- szimpatikus és paraszimpatikus ganglionok stimulálása - kevert hatások	$N_N\ \alpha_3\beta_{2/4}$ M_1
	- harántcsíkolt izomzat kontrakciója	$N_M\ (\alpha_1)_2\beta_1\delta\varepsilon$

A KOLINERG TRANSZMISSZIÓ BEFOLYÁSOLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

Preszinaptikus serkentés Preszinaptikus gátlás	→	Preszinaptikusan ható szerek
Posztszinaptikus stimuláció	→	Direkt és indirekt ható kolinomimetikumok
Posztszinaptikus gátlás	→	Receptor antagonisták

Preszinaptikus serkentés

- **K+ csatorna blokkoló**
- **Magas Ca^{2+} conc.**
- **Latrotoxin**
- **Preszinaptikus serkentő receptorok aktiválása (M_1, AT_1).**
- **α- vagy β-adrenerg (NMJ)**



Preszinaptikus gátlás

- **Botulin („botox")*,ω-conotoxin**
- **Hemikolin**
- **Magas Mg^{2+} conc.**
- **Tetrodotoxin(TTX)**
- **Vesamicol (szintetikus molek.)**
- **Aminoglikozidok, tetracyclinek (NMJ)**
- **Preszinaptikus gátló receptorok serkentése pl. M_2, α_2, D_2, opioid, adenosin**

4-aminopyridin (fampridin):
K^+ csatorna gátló:**sclerosis multiplex** (SM)
Ephedrin: ↑NA + direkt hatás β_2-on
Régen myasthenia gravisban használták.

Latrotoxin (fekete özvegy pók)
Pórusokat képezhet a neuron-membránokban
→ Ca^{2+} beáromlás (motor-szenzori neuronok)

*izomrelaxánsokra rezisztens harántcsíkolt izom spazmusokra (pl. blepharospasmusra) - strabismusra)

Puffer-hal

KOLINOMIMETIKUMOK

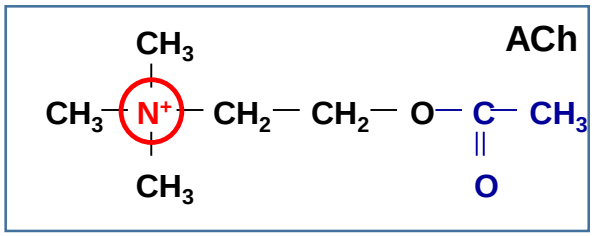
POSZTSZINAPTIKUS SERKENTÉS

Vegyületek		Molekuláris célpontok
DIREKT HATÓ	- Kolin észterek	M vagy M & N receptorok
	- Alkaloidok & egyéb	M & N vagy N receptorok
INDIREKT HATÓ	- Alkoholok	Acetilkolinésztráz ↑ ACh M & N receptorok
	- Karbamátszármazékok	
	- Alkilfoszfátok	

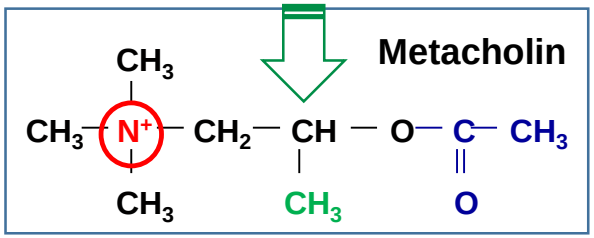
M: Muszkarinos; N:Nikotinos

DIREKT HATÓ KOLINOMIMETIKUMOK: KOLINÉSZTEREK

Ecetsav-észterek



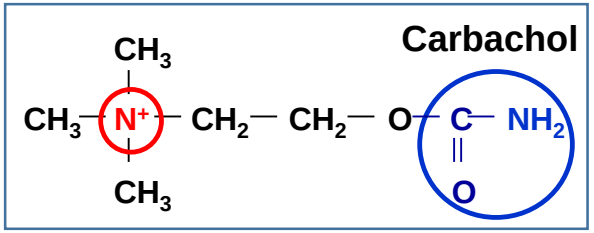
Muszkarin szelektivitás



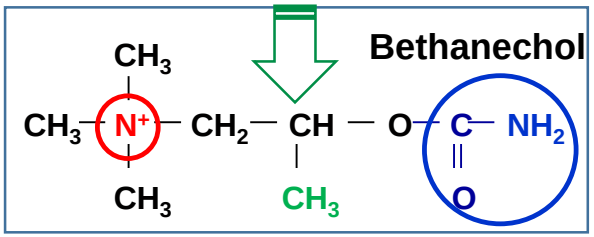
Karbamoil csoport

↑ Kolinészteráz rezisztencia

Karbaminsav-észterek



Muszkarin szelektivitás

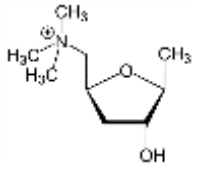
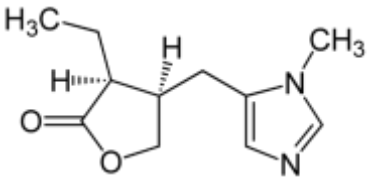


Vegyület	Kolinésztráz érzékenysége	M hatás	N hatás	Indikáció
ACh	+++	+++	+++	- Csak szemészeten
Methacholin	+	+++	+	- bronchiális provokációs teszt
Carbachol	Ø	++	+++	- glaukoma, szemműtét - (bél-, hólyagatónia - p.o., s.c., i.m.)
Bethanechol	Ø	++	Ø	- bél-, hólyagatónia (p.o., s.c.)

Mind kvaterner amin
Gyenge GI abszorbció& KIR penetráció
Kiválasztás: vesével

M: Muszkarinos; N:Nikotinos

DIREKT HATÓ KOLINERG AGONISTÁK: ALKALOIDOK

Vegyület	Szerkezet	M hatás	N hatás	Indikáció
Muszkarin	**kvaterner amin** (nem észter– nem hidrolizálja a kolinészteráz) 	+++	Ø	- Méreg, experimentális célre. Amanita muscaria (mérges gomba)
Pilocarpin	 **tercier amin**	+++	(+)	- glaukóma (Pilocarpin 1-2% -os oldat) - sugárterápia által okozott xerostomia (szájszárazság), p.os tabl. - Sjogren-szindróma (xerostomia, xerophthalmia), p.os tabl.
Arecolin	**tercier amin**	++	++	-Eufórikus hatás
SZINTETIKUS VEGYÜLETEK				**M: Muszkarinos; N:Nikotinos**
Cevimelin	**tercier amin**	**M3** enyhe M1		- Sjogren's szindróma

KOLINOMIMETKUMOK: NIKOTINOS RECEPTOR AGONISTÁK:

Vegyület	Szerkezet	M hatás	N hatás	Indikáció	egyéb
ALKALOIDOK					
Nikotin	**tercier amin**	**Ø**	**+++**	méreg, dohányzásról való leszoktatás - Rágó tabletta - Transdermális tapasz	- Alacsony dózis - N_N (N_M) aktiváció - Nagy dózis – N_N (N_M) gátlás (depolarizációs blokk)
SZINTETIKUS VEGYÜLETEK					
Vareniclin	Cytisin analog	**Ø**	$(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ N_NR parciális agonista	dohányzásról való leszoktatás	Ganglionizgató
Suxamethonium vagy **Succinylcholin**	**kvaterner amin**	**Ø**	**N_M**	endotrachealis intubáció (általános anesztézia)	depolarizáló harántcsíkolt izomrelaxánsok*

M: Muszkarinos; N:Nikotinos

***** Izomrelaxánsok eloadás

DIREKT HATÓ KOLINOMIMETIKUMOK TERÁPIÁS FELHASZNÁLÁSA

MUSZKARINOS RECEPTOR AGONISTÁK

- Szemműtét
- Glaukóma
- Xerostomia
- Emésztőrendszeri atonia, hólyag atonia, perioperatív vizeletvisszatartás

NIKOTINOS RECEPTOR AGONISTÁK

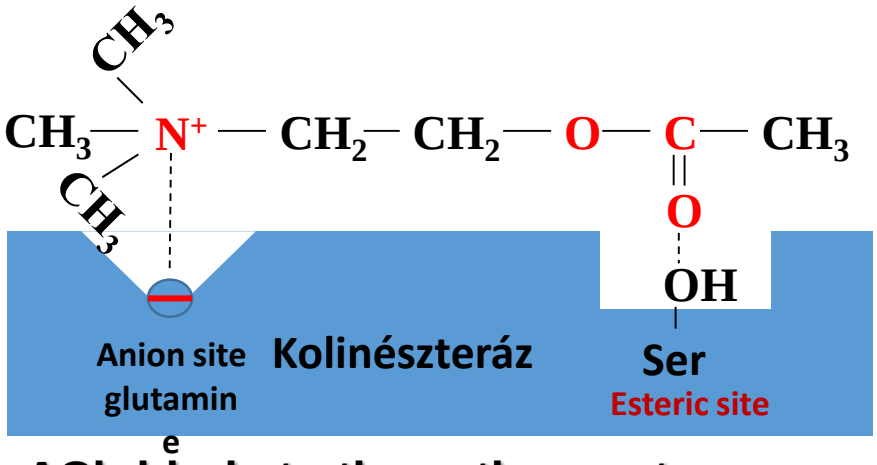
- Dohányzás abbahagyása
- Endotracheális intubáció

INDIREKT HATÓ KOLINOMIMETIKUMOK

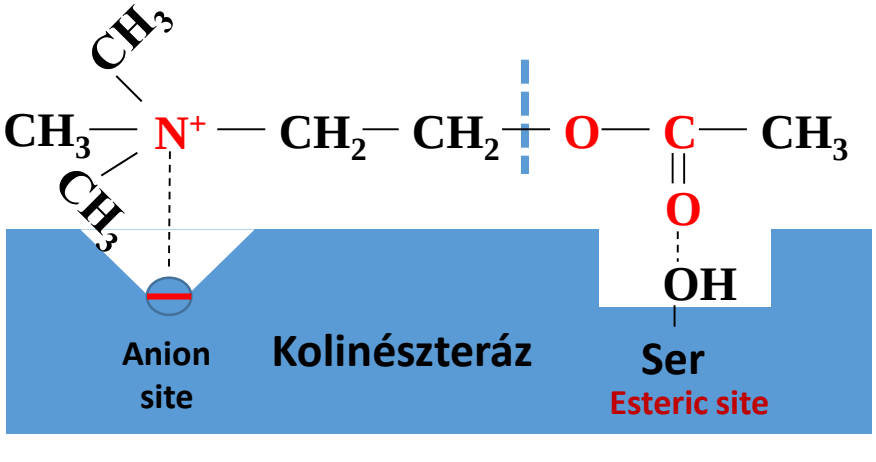
(Kolinészteráz-gátlók)

Csoport	Az enzimre gyakorolt hatás
- Alkoholok & egyéb strukt.	Reverzibilis kompetitiv gátlás
- Karbaminsav-észterek (Carbamatszármazék)	Nonkompetitiv gátlás
- Alkilfoszfátok	Irreverzibilis gátlás

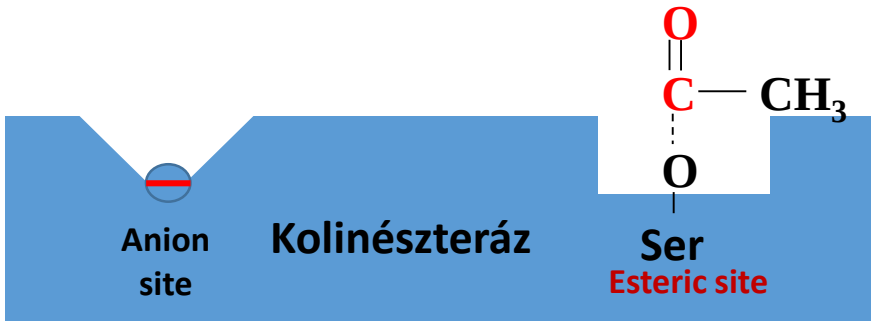
ACETILKOLINÉSZTERÁZ MŰKÖDÉSE



ACh binds to the active center



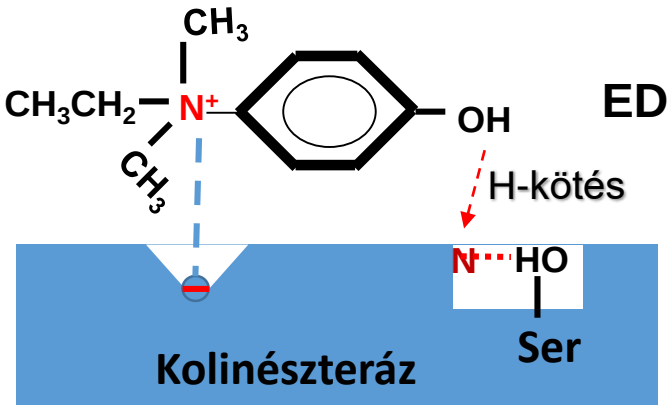
The enzyme cuts the ester bond in ACh



The enzyme becomes acetylated and choline leaves

The acetyl group leaves the enzyme by spontaneous hydrolysis (addition of H_2O) (150μs)

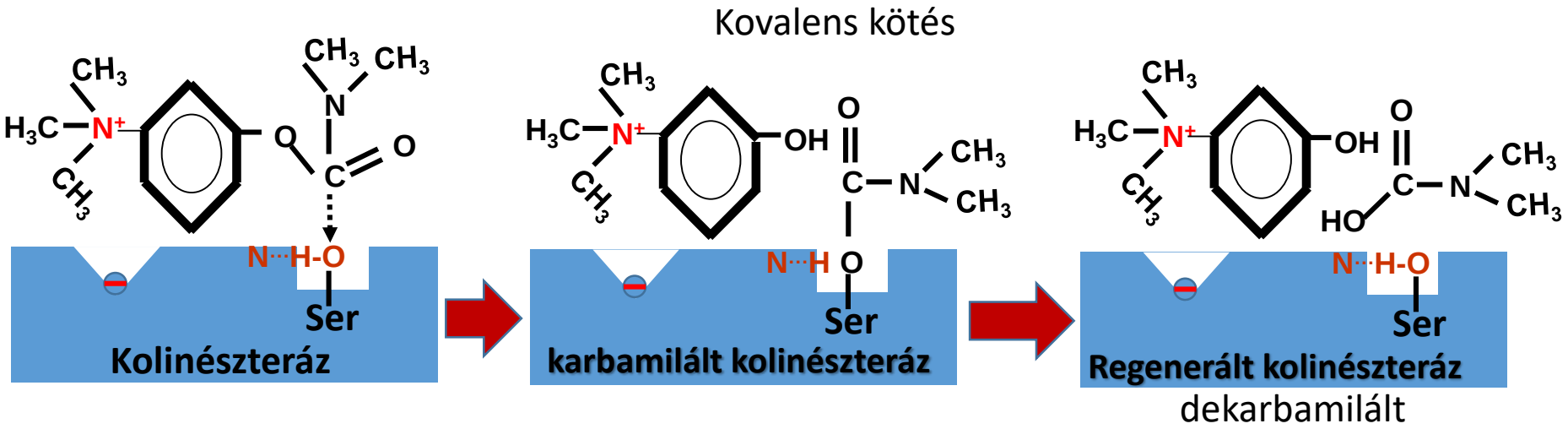
REVERZIBILIS KOLINÉSZTERÁZ GÁTLÓK:
Kompetitiv gátlók



EDROPHONIUM: korlátozza az acetilkolin hozzáférését, mind az enzim mind a vegyület nem szenved kémia átalakulást

Vegyület	Szerkezet	Hatás (h)	Indikációk	egyéb
Edrophonium	Alcohol, kvaterner amin Vízoldékony	0.5 – 2h (5-15min)	- myasthenia gravis diagnózisa ("Tensilon test", i.v./ i.m.) - nem-depol. izomrelaxánsok hatásának felfüggesztése (i.v.)	
Tacrin	tercier amin lipidoldékony		Alzheimer kór	hepatotoxikus
Donepezil	tercier amin lipidoldékony	58-90h (1 tabl./nap)	Alzheimer kór	hepatilus metabol.
Galantamin	lipidoldékony	5-7h	Alzheimer kór	Hepatikus metabol.~75%

REVERZIBILIS KOLINÉSZTERÁZ GÁTLÓK:
Carbamatszármazékok (nemkompetitiv, karbamilált)



Hisztadin jelenlétében

A karbamilált enzim lassan hidrolizálódik (kovalens kötés)

A hatás időtartama nagyrészben a gyógyszer-enzim komplex stabilitásán alapul, nem pedig a gyógyszer metabolizmusán vagy a kiválasztáson.

REVERZIBILIS KOLINÉSZTERÁZ GÁTLÓK: Carbamatszármazékok (nemkompetitiv, karbamilált)

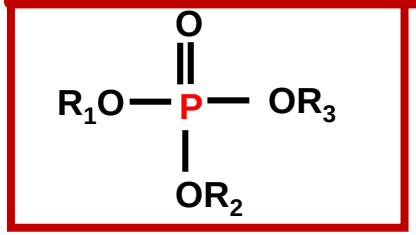
Vegyület	Szerkezet	Hatás (h)	Indikációk
Physostigmin (Eserin)	tercier amin	0,5 - 2	- glaucoma - atropin mérgezés (i.v.)
Neostigmin	kvaterner amin	0,5 - 2	- bél-, hólyagatónia (s.c., i.m., i.v.) - myasthenia gravis (s.c., i.m., i.v.) - izomrelax. hatás felfüggesztése (i.v.) - glaucoma
Pyridostigmin	kvaterner amin	3 - 6	- myasthenia gravis psuedoparalytica (p.os.) - bélatonia, atoniás obstiptio (p.os.) - izomrelax. hatás felfüggesztése (i.v.)
Rivastigmin	tercier amin	9 -	- Alzheimer-kór (p.o., tapasz)
Demecarium	kvaterner amin	4 - 6	- glaucoma
Ambenonium	kvaterner amin	4 - 8	- myasthenia gravis (p.o.)
Carbofuran	tercier amin	n.d.	- rovarirtó

A REVERZIBILIS KOLINÉSZTERÁZ-BÉNÍTÓK (kompetitiv vagy nemkompetitiv) TERÁPIÁS FELHASZNÁLÁSA

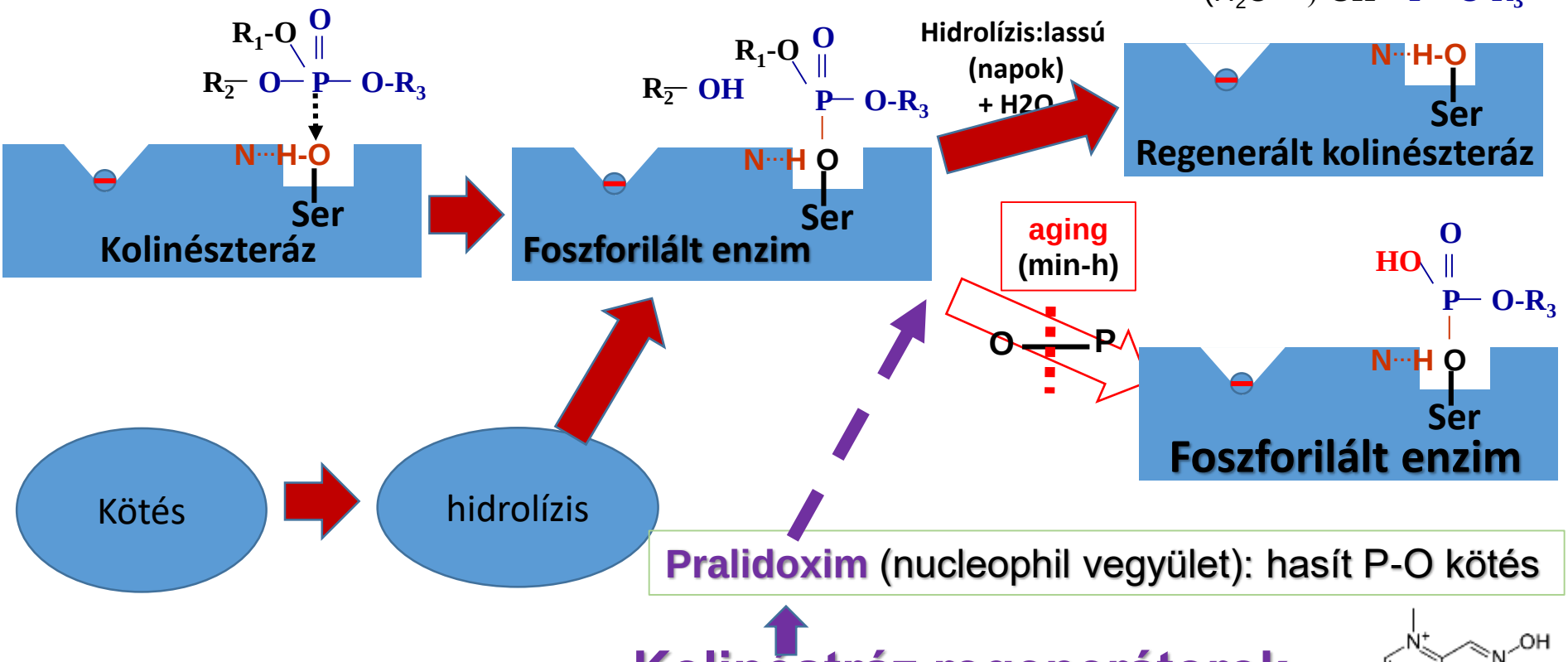
- **Myasthenia gravis (diagnózisa és kezelése)**
- **Alzheimer kór**
- **Poszt-operativ ileus**
- **Hólyagatónia**
- **Glaukóma**
- **Antikolinergek (atropin) mérgezés**
- **Nem-depol. izomrelaxánsok hatásának felfüggesztése**

IRREVERZIBILIS KOLINÉSZTERÁZ GÁTLÓK

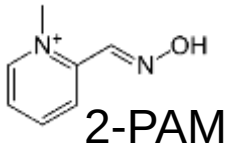
Alkilfoszfatok (foszforsav-észterek)



Kovelans kötés: P-Ser



Kolinésztráz regenerátorok



2-PAM

PAM: kilöks az alkilfoszfátot az enzim kötőhelyéről.

IRREVERZIBILIS KOLINÉSZTERÁZ GÁTLÓK

Vegyület	Indikáció
Ecothiophat	- Glaukoma szemcsepp
Tabun, Soman (2min), Sarin (5h), VX (nerve agent)	Harci gázok (nerve agents)
Parathion, Malathion, Diazinon, Dimethoate	növényvédőszerek

Mérgezés tünetei

- miosis, hasmenés, bronchus- szűkület, izzadás, hányás, nyálfolyás
- izomrángás, bénulás (NM)
- epilepsziás görcsök, szorongás, zavartság, tremor, légzésbénulás (KIR)

- Tüneti kezelés: görcsoldók (diazepam vagy a gyorsabban ható midazolam) és atropin.

VX (Venomous Agent X, azaz X mérgező ágens)

KOLINOMIMETIKUMOK: MELLÉKHATÁSOK

- Miosis
- Könnyezés
- Szekréció (nyál és izzadás)
- Hasmenés
- Vizelés
- Hörgőgörcs
- Bradycardia
- Izgatatság (központi idegrendszer és vázizmok)

POSZTSZINAPTIKUS GÁTLÁS

Antikolinerg szerek

Muszkarin-receptor antagonisták

(paraszimpatolitikumok)

- Tropeinek
- Nem-tropeinek

Nikotin-receptor antagonisták

1- Ganglionblokkolók (N_N)

- Kvaterner aminok [N^+]

tetraethylammonium

hexamethonium

- Tercier aminok [N]

(mecamylamin, trimetaphan)

2- Izomrelaxánsok (N_m)

(Harántcsíkolt izom)

MUSZKARINOS RECEPTOR ANTAGONISTÁK
(PARASZIMPATOLITIKUMOK)

Atropin (d,l-hyosciamin)

Előfordulás	Növény család: Solanaceae (Burgonyafélék család) - Atropa belladonna (Maszlagos nadragulya - Datura stramonium (Csattanó maszlag) - Mandragora officinarum (közönséges mandragóra)
Szerkezet	tercier amin (→ széleskörű eloszlás, KIR)
Hatástartam	~ 2-3 óra (mydriasis: 7-10 nap !)
Egyszeri dózis	0,3 - 0,5 mg
Letális dózis	~ 100 mg (csecsemők: 2 mg !)
Indikációk	- szemcsepp (0,5 - 1 %) - bradycardia, AV-blokk - GI / epe / húgyúti görcsök - kolinerg mérgezés (alkilfoszfát, Inocybe gombák) - sebészeti beavatkozások előtt, parenterális premedikációként

ATROPIN HATÁSOK

Periphériás

- Mydriázis- pupillatágulat

  Homályos látás (akkomodáció vesztés)
- Szájszárazság
- Bronchodilatatió
- Tachycardia
- Csökkent gyomorsav-szekréció
- Székrekedés
- Dysuria
- Száraz bőr (atropin láz gyermekeknél)

KIR

- Antiemetikus hatás (tengeri betegség)
- Nyugtalanság
- Dühöngés
- Extrapiramidális tünetek (diszkinézia)
- Hallucináció
- Epilepsziás görcsök
- Kognitív zavar
- Kóma, halál

Atropin mérgezés tünetei:

- **KIR:** testhőmérséklet emelkedése, agitált állapot, szomnolencia, excitációs állapot, ataxia, zavartság, delirium, hallucináció, konvulzió, kóma és végül légzésbénulás.
- **SZÍV:** szívritmuszavarok.
- **HÚGYUTAK:** vizeletretenció.
- **LÉGUT:** hörgők váladéka csökken, öntisztulása gátlódik, fokozódik a fertőzésekre való hajlam.
- **GI:** hányinger, hányás, székrekedés.
- **BŐR:** száraz bőr, égő érzés a bőrön, faciális erythema

Kezelés:

Tüneti kezelés (pl. hűtés, görcsgátlók: mesterséges lélegeztetésre fel kell készülni.)

Physostigmin (kis dózis, lassan i.v.)

MUSZKARINOS RECEPTOR ANTAGONISTÁK
(PARASZIMPATOLITIKUMOK)

Scopolamin (hyoscin)

Előfordulás	Növény család: Solanaceae (Burgonyafélék családja) - Hyoscyamus niger (Bolondító beléndek), - Datura stramonium (Csattanó maszlag)
Szerkezet	tercier amin (→ széleskörű eloszlás, KIR - szedáció, amnézia)
Hatástartam	~ 2-3 óra (mydriasis: 3-7 nap !)
Egyszeri dózis	0,2 - 0,4 mg
Letális dózis	~ 500 mg
Indikációk	- hányáscsillapítás (kinetózis) (per os, i.v., tapasz)

MUSZKARINRECEPTOR ANTAGONISTÁK

Vegyület	Szerkezet	Tulajdonság	Indikáció
Homatropin	tercier amin, tropein (félszintetikus)	2-5 %, 12-24 h	Pupillatágítás *diagnosztikus vagy terápiás célra
Tropicamid*	tercier amin	0,5 - 1 %, 6 h	
Cyclopentolat	tercier amin	0,5 - 2 %, 3-6 h	
Oxybutynin	tercier amin	Napi 3x	A hiperreaktív hólyag szindrómás felnőtt betegeknél előforduló késztetéses inkontinencia és/vagy gyakori és sürgető vizelési inger tüneti kezelése.
Darifenacin	tercier amin	M3 szelektiv (10-20x) napi1x	
Solifenacin	tercier amin	M3 szelektiv (2-3 x) napi 1x	
Tolterodin	tercier amin		
Fesoterodin	tercier amin		
Trospium	kvaterner amin		
Pirenzepin	tercier amin	„M_1 szelektiv” (20-30 x)	- Peptikus fekély
Telenzepin	tercier amin	„M_1 szelektiv” (20-30 x)	

Cyclopentolat: Pupillatágítás diagnosztikus vagy terápiás célból (pl. keratitis, iritis, iridocyclitis, uveitis esetében).
Cycloplegia előidézése a szem fénytörésének objektív meghatározása (skiascopia) céljából.

MUSZKARINRECEPTOR ANTAGONISTÁK

Vegyület	Szerkezet	Tulajdonság	Indikáció
Benz(a)tropin	tercier amin, tropein		Parkinson-kór
Biperiden	tercier amin		
Procyclidin	tercier amin		
Propanthelin	**kvaterner amin**		Simaizom görcsök
Butyl-scopolamin (Hyoscine-Butylbromide)	**kvaterner amin**, tropein (félszintetikus)		
Ipratropium	**kvaterner amin**, tropein	inhalációs aeroszol	COPD, asthma
Tiotropium	**kvaterner amin**, tropein	„M_3-szelektiv”, Inhalációs por	
Aclidinium	**kvaterner amin**	„M_3-selective”, inhalációs por	
Umeclidinium	**kvaterner amin**	„M_3-selective”, inhalációs por	

krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD)

Muszkarin-receptor antagonisták

- Pupilla tágulás és a szem akkomodációs képességének csökkenése (M_3).
- Könny-, nyál-, és a verejtékmirigyek szekréciójának csökkenése (M_3)
- Bronchodilatációt okoznak (M_3)
- Bronchus- váladék csökkentése (M_3)
- Gyomorsav termelődés csökkentés és a béltraktus simaizom tónusának és motilitásának a csökkentése (M_1, M_3)
- Húgyhólyag izomzatának elernyedése
- Kompetitiv módon gátolják a kolinomimetikumonak a hatásait.

PARASZIMPATOLITIKUMOK TERÁPIÁS FELHASZNÁLÁSA 1

- Pupillatágítás diagnosztikus vagy terápiás célból (pl. keratitis, iritis, iridocyclitis, uveitis esetében).
- Cycloplegia előidézése a szem fénytörésének objektív meghatározása (skiascopia) céljából.
- COPD-ben szenvedő betegek fenntartó kezelésére, tüneteik enyhítésére szolgál
- Bradycardia, első fokú AV-blokk.
- Pre- vagy intraoperativ medikációként (egyes érzéstelenítők vagális-stimulációs hatásainak antagonizálása).

PARASZIMPATOLITIKUMOK TERÁPIÁS FELHASZNÁLÁSA 2

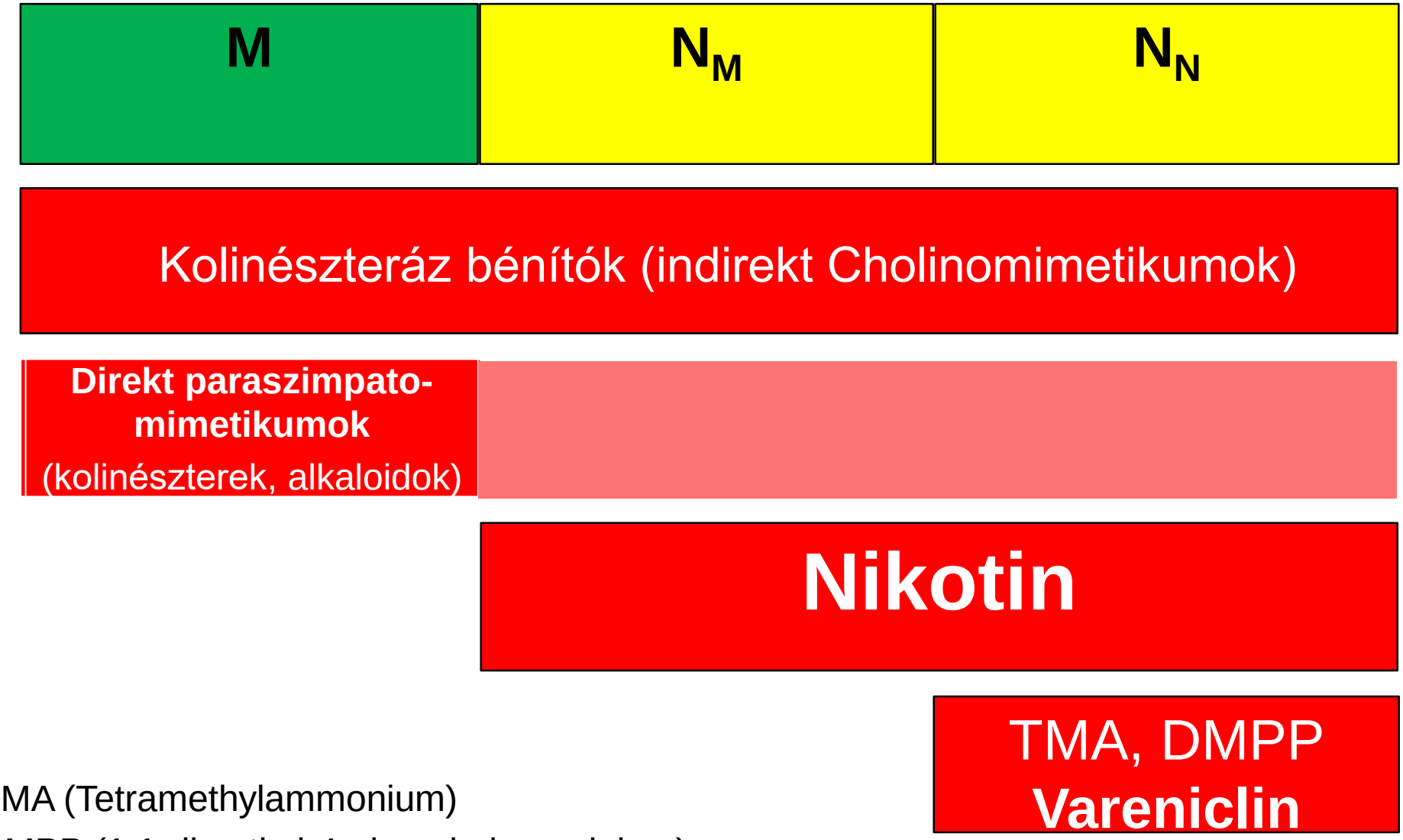
- A kolinészteráz-gátlók muszkarin-receptor hatásainak antagonizálása a kurare típusú izomrelaxánsok hatásának felfüggesztése esetén.
- Gyomorfekély (pirenzepin)
- Inkontinencia
- Hasmenés (opioiddal kombinálva)
- Hasi görcsök (fájdalomcsillapítókkal és simaizom görcs oldókkal)
- Parkinson-szindróma (központi hatású)
- Szerves foszfátmérgezés

PARASZIMPATOLITIKUMOK: MELLÉKHATÁSOK

- Atropin láz (Bőrszárazság, csökkent verejtékezés):
  Gyermekek érzékenyebben reagálnak a hőháztartás atropin által előidézett zavarára.
- Fénykerülés, mydriasis, intraocularis nyomás fokozódása, akkomodációs zavarok
- Szájszárazság, orrnyálkahártya szárazsága
- Székrekedés
- Vizeletürítési zavarok

KÖSZÖNÖM A FIGYELMÜKET

A kolinerg transzmisszió befolyásolása posztszinaptikus, serkentők



TMA (Tetramethylammonium)

DMPP (1,1-dimethyl-4-phenyl piperazinium)

A kolinerg transzmisszió befolyásolása

posztszinaptikus, gátlók

M	N_M	N_N
Paraszimpatolítikumok (kompetitív antagonisták) pl. atropin		
	kompetitív antagonisták (pl. kuráre)	**kompetitív antagonisták** (pl. trimethaphan)
	depolarizáló blokkolók (pl. suxamethonium)	**depolarizáló blokkolók** (pl. nikotin)