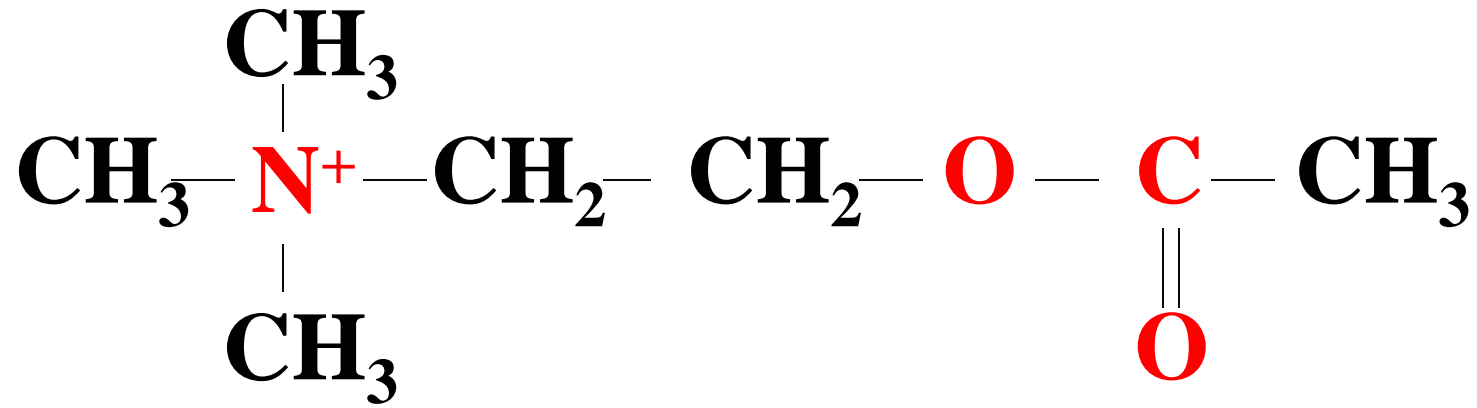
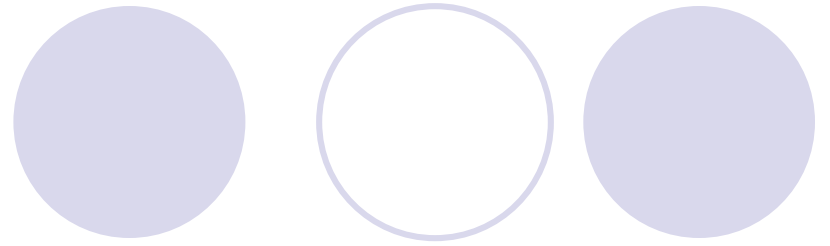
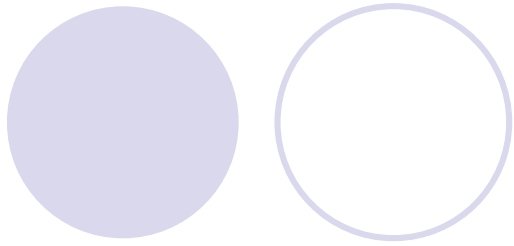


# A kolinerg transzmisszió farmakológiája



Riba Pál  
Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet  
2019. szeptember 25.



**Acetilkinolin**

# Főbb kolinerg transzmissziós helyek és kolinerg receptorok

- 1. Központi idegrendszer
  - M és N<sub>N</sub> receptorok
- 2. Vegetatív ganglion (mind szimpatikus, mind paraszimpatikus)
  - N<sub>N</sub> receptorok
- 3. Neuromuszkuláris junkció
  - N<sub>M</sub> receptorok
- 4. Paraszimpatikus posztganglionáris rostok
  - M receptorok
- 5. Egyes szimpatikus posztganglionáris rostok
  - M receptorok

# Nikotinos acetilkolin receptorok

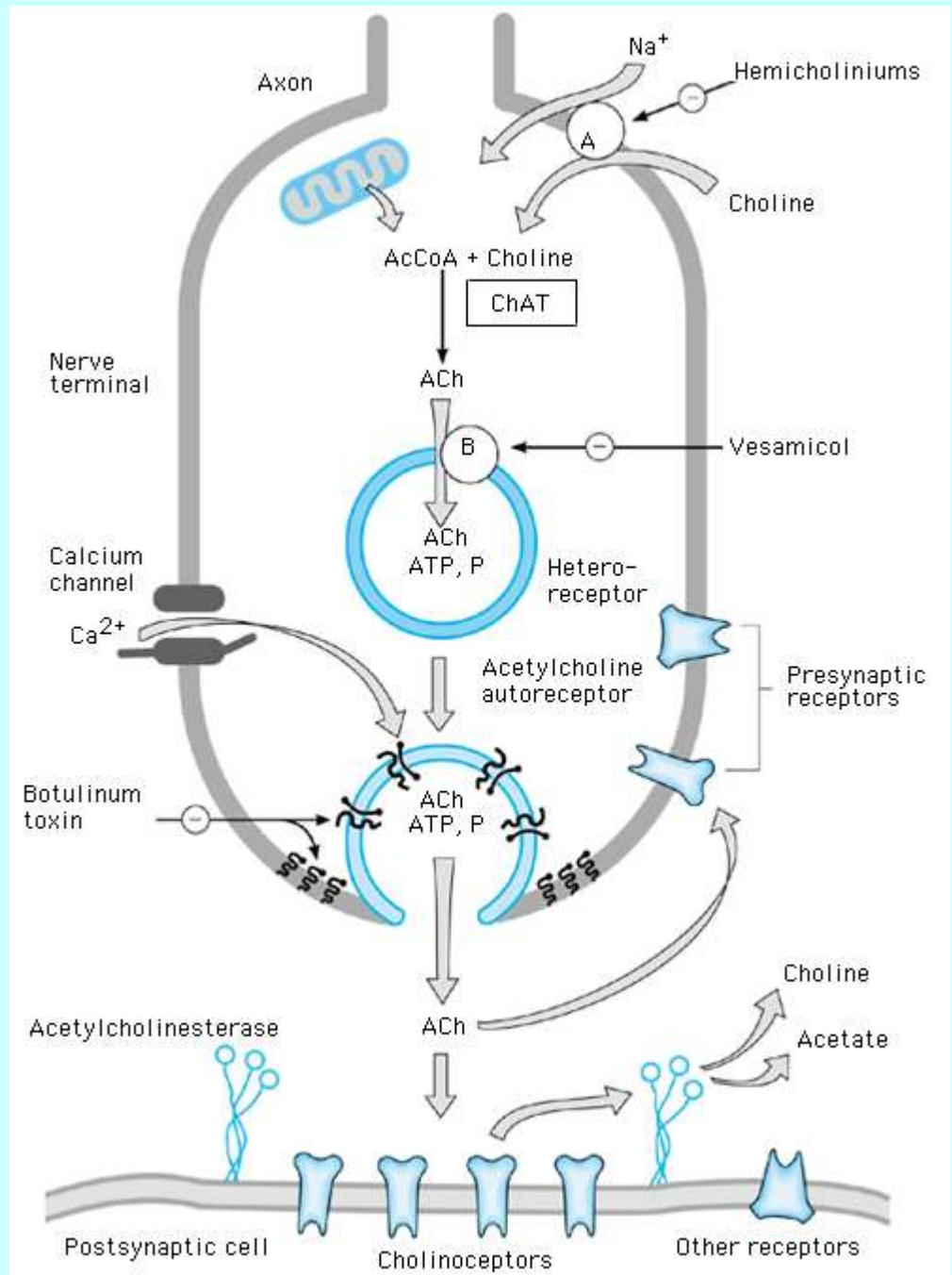
- Kation-szelektív ioncsatorna ( $\text{Na}^+$ )
- Két fő típusa:
  - $\text{N}_N$ , neuronális -  $\alpha$  és  $\beta$  alegységek – több altípus
  - $\text{N}_M$ , muszkuláris - pentamér:  $(\alpha_2\beta\gamma\delta)^2$
- 2-5 acetilkolin molekula szükséges (kooperatív kölcsönhatás)
- Folyamatosan nem ingerelhető
  - depolarizációs blokk jön létre

# Muszkarinos acetilkolin receptorok és second messengereik

- G-protein kapcsolt receptorok
- Öt altípus és lokalizációjuk:
  - $M_1$  (idegek):  $IP_3$ , DAG kaszkád
  - $M_2$  (szív, idegek, simaizom): cAMP,  $K^+$ -csatorna nyitása
  - $M_3$  (mirigyek, simaizom, endothel):  $IP_3$ , DAG
  - $M_4$  (KIR): cAMP ↓
  - $M_5$  (KIR):  $IP_3$ , DAG kaszkád

# A kolinerg transzmisszió befolyásolásának lehetőségei

1. Preszinaptikus stimuláció
2. Preszinaptikus gátlás
3. Posztzinaptikus stimuláció  
(direkt és indirekt  
kolinomimetikumok)
4. Posztzinaptikus gátlás  
(receptor antagonisták)



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

# Az acetilkolinészteráz működése

- 1. ACh kötődik az aktív centrumhoz
- 2. Az enzim hidrolizálja az észterkötést
- 3. Az enzim acetilálódik, a kolin elhagyja az enzimet
- 4. Az acetil csoport spontán hidrolizál az enzimről ( $150\mu\text{s}$ )



# Preszinaptikus stimuláció

- Preszinaptikus izgató receptorok:
  - $M_1$ , néhány prosztaglandin,  $\beta_2$ ,  $AT_1$
  - a neuromuszkuláris junctionóban:  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -adrenerg
- 4-aminopyridine ( $K^+$ -csatorna gátló)
  - **Fampridine**: sclerosis multiplexben
- Alfa-latrotoxin (fekete özvegy pók)
- magasabb EC  $Ca^{++}$  szint
- A preszinaptikus gátló receptorok gátlása

# Preszinaptikus gátlás



- 1. Szintézis: hemicholin
- 2. Raktározás: vesamicol
- 3. Kiáramlás: botulinum toxin,  $\omega$ -conotoxin
- 4. Kolin visszavétel: hemicholin
- 5. Preszinaptikus gátló receptorok izgatása:  $M_2$ ,  $\alpha_2$ ,  $D_2$ , opioid, ATP, adenzin, szerotonin, Neuropeptid Y
- Hcs. izomban: aminoglikozidok, tetracyclinek

# Preszinaptikusan ható, a kolinerg transzmissziót serkentő gyógyszerek klinikai felhasználása

- Preszinaptikus izgatók:

- 4-amino-pyridin (fampridine) – sclerosis multiplex (SM): a neuronális aktivitást fokozza a központi idegrendszerben. Nem kolinerg neuron specifikus
- Ephedrin (szimpatomimetikum!): régen myasthenia gravisban használták izomerő fokozására: egyrészt fokozza a NA kiáramlást a szimpatikus idegvégződésekből, másrészt direkt  $\beta_2$  agonista hatása van az izmon

# Preszinaptikusan ható kolinerg gyógyszerek klinikai felhasználása

- Gátlók:

- Botulinum toxin: helyileg arcplasztikai beavatkozásra („botox”) és más izomrelaxánsokra rezisztens harántcsíkkolt izom spazmusokra (pl. blepharospasmusra, kancsalságra)

# Posztszinaptikus stimuláció

- Paraszimpatomimetikumok

- Kolinészterek
- Alkaloidok
- Szintetikus vegyületek
- Kolinészterázbénítók

- Nikotin agonisták

- Kolinészterek
- Alkaloidok
- Szintetikus vegyületek
- Kolinészterázbénítók

# Muscarin receptor által mediált (paraszimpatomimetikus) hatások

- 1. Szem: a m. sphincter pupillae és a m. ciliaris konstriktója
- 2. Nyálmirigyek: emésztő nyál szekréciója
- 3. Szív: bradycardia (negatív kronotrop és dromotrop hatás, a kamráknak NINCS paraszimpatikus beidegzésük)
- 4. Tüdő. Bronchokonstriktió
- 5. Gyomor: savszekréció fokozódás
- 6. Belek: fokozott motilitás és szekréció, sphincterek elernyednek
- 7. Húgyhólyag: a detrusor összehúzódik, a sphincterek elernyednek.
- 8. Pénisz: erekció
- 9. Mirigyek: szekréció fokozódás (az izzadságmirigyeket a szimpatikus idegrendszer idegzi be!!!)

# Posztszinaptikus gátlás

- Paraszimpatolitikumok (M-antagonisták)
  - Tropeinek
  - Nem-tropeinek
- Nikotin antagonisták
  - Ganglionbénítók
    - Kvaterner szerkezetek (tetraetilammónium, hexamethonium)
    - Tercier szerkezetek (trimetaphan, mecamlamin)
  - Harántcsíkolt izom relaxánsok

# Az atropin perifériás hatásai

- Midriázis (pupillatágulat)
- Akkomodáció bénulás
- Szájszárazság
- Bronchodilatáció
- Tachycardia
- Csökkent gyomorsav szekréció
- Székrekedés
- Dysuria
- Bőrszárazság (atropin-láz kisgyerekeknél)



# Az atropin KIR hatásai

- Hányáscsillapító (kinetosisokra)
- nyugtalanság, izgatottság
- extrapyramidális tünetek (dyskinesia)
- dührohamok
- hallucinációk
- epileptiform görcsök
- kóma, halál (100-150mg)

# A paraszimpatolitikumok klinikai indikációi

- Pupillatágítás
- asthma bronchiale, krónikus bronchitis (ipratropium spray)
- bradycardia, I. fokú AV-blokk
- Incontinentia
- Pre- vagy intraoperatív alkalmazás – antagonizálja egyes anesztetikumok vagostimuláns hatását
- Kurare típusú izomrelaxánsok hatásának antagonizálása esetén a kolinészterázbénítő paraszimpatomimetikus hatásának kivédésére
- gyomorfekély (pirenzepine)
- hasmenés (opiátokkal)
- simaizomgörcsök (fájdalomcsillapítókkal és simaizomgörcs-oldókkal)
- Parkinson szindróma (központilag hatók)
- Organofoszfát mérgezésben

# Néhány más indikációjú gyógyszer paraszimpaticus mellékhatásokkal

- Antipszichotikumok egy része
  - chlorpromazin, clozapin, olanzapin, quetiapin
- Triciklikus antidepresszánsok
  - imipramin, amitriptylin
- Néhány antiaritmiás szer
  - chinidin, dysopyramid

# Nikotin antagonisták I.

- Ganglion blokkolók

- kompetitív vagy annak látszó:

- hexamethonium, mecamylamin, trimethaphan

- depolarizáló blokkolók

- nikotin

- DMPP

# Nikotin antagonisták II.

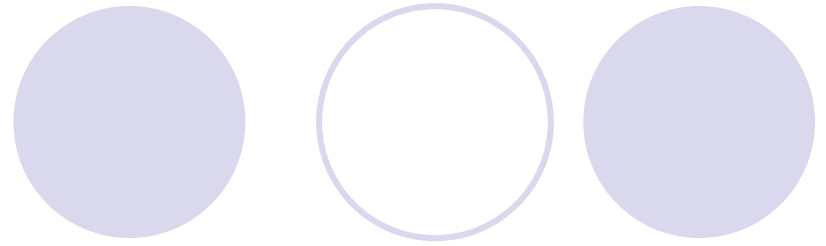
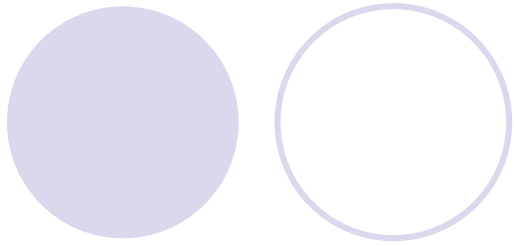
- Harántcsíkolt izom relaxánsok

- kompetitív

- d-tubocurarin, pancuronium, pipecuronium

- depolarizáló

- succinylcholin, decamethonium

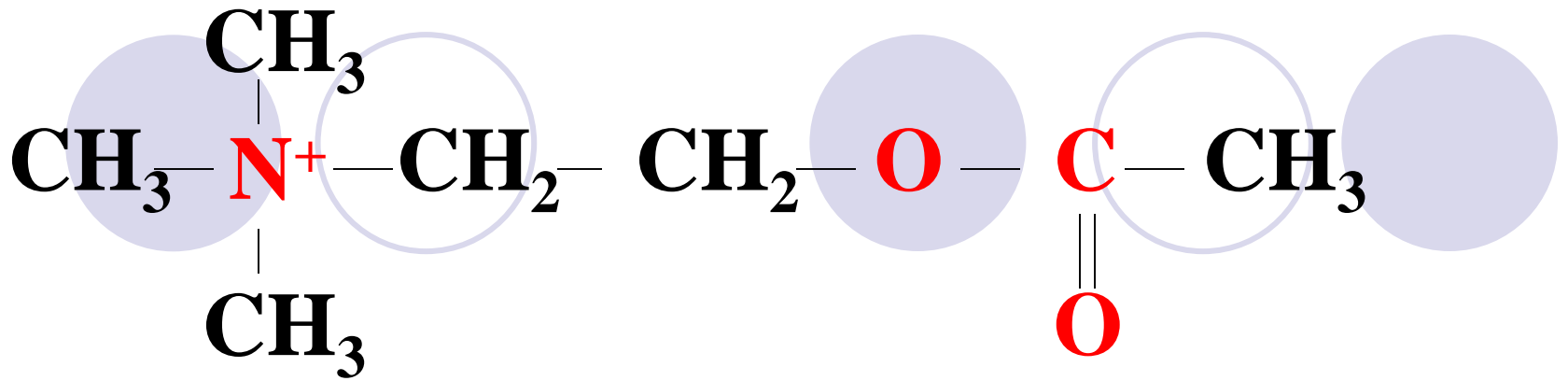


- EXTRA DIÁK:
- Paraszimpatomimetikumok
- Paraszimpatolítikumok

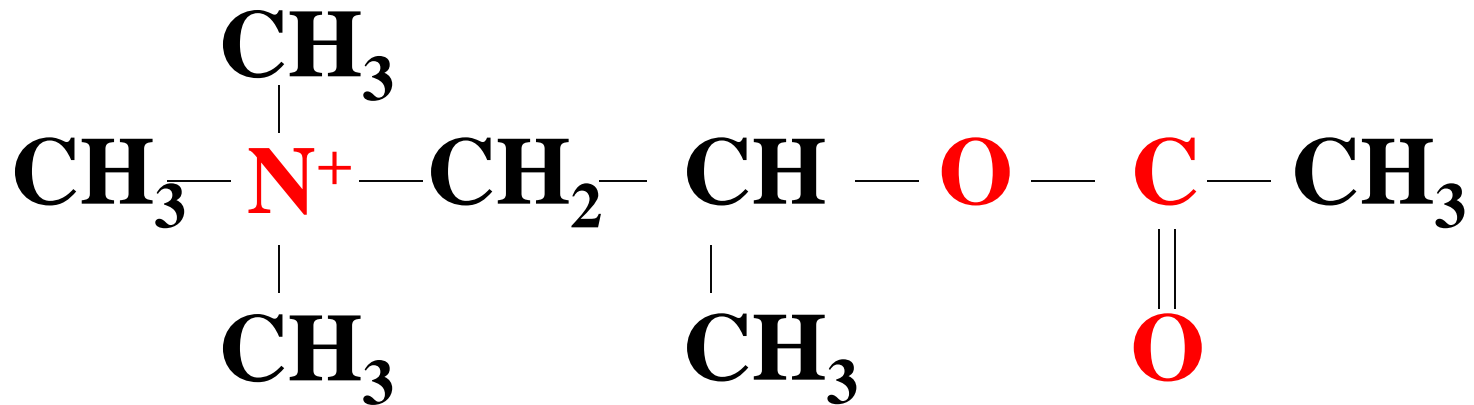
# Posztszinaptikus izgatás I. (kolinomimetikumok)

## ● Kolinészterek

- 1. **Acetilcolin** (gyors metabolizmus, csak szemészetben, N és M hatások)
- 2. **Metacholin** (3-szor rezisztensebb az enzimre, csak M hatások)
- 3. **Carbachol** (rendkívül enzimrezisztens, N és M hatások)
- 4. **Bethanechol** (rendkívül enzimrezisztens, csak M hatások)

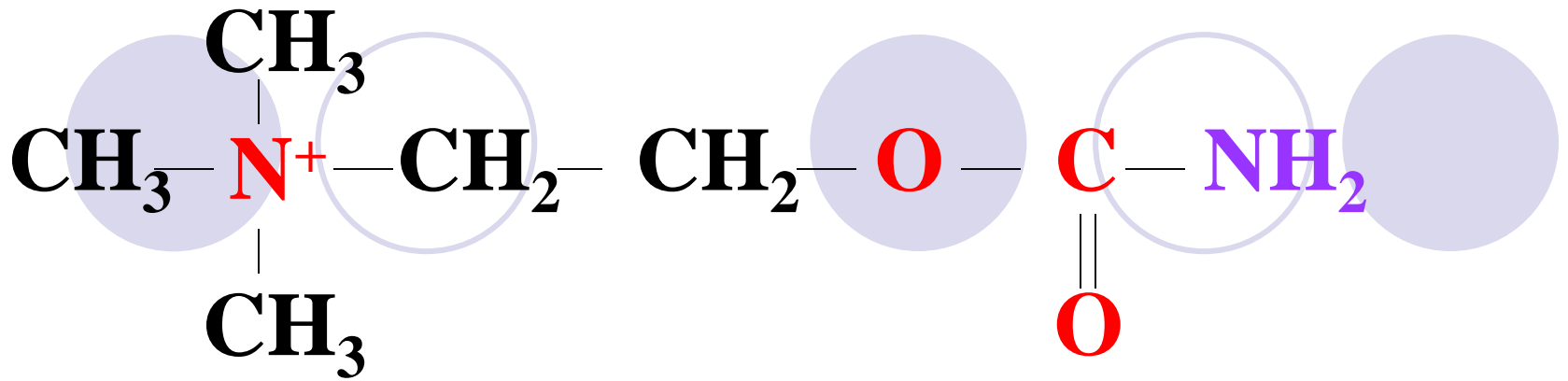


**Acetylcholin**

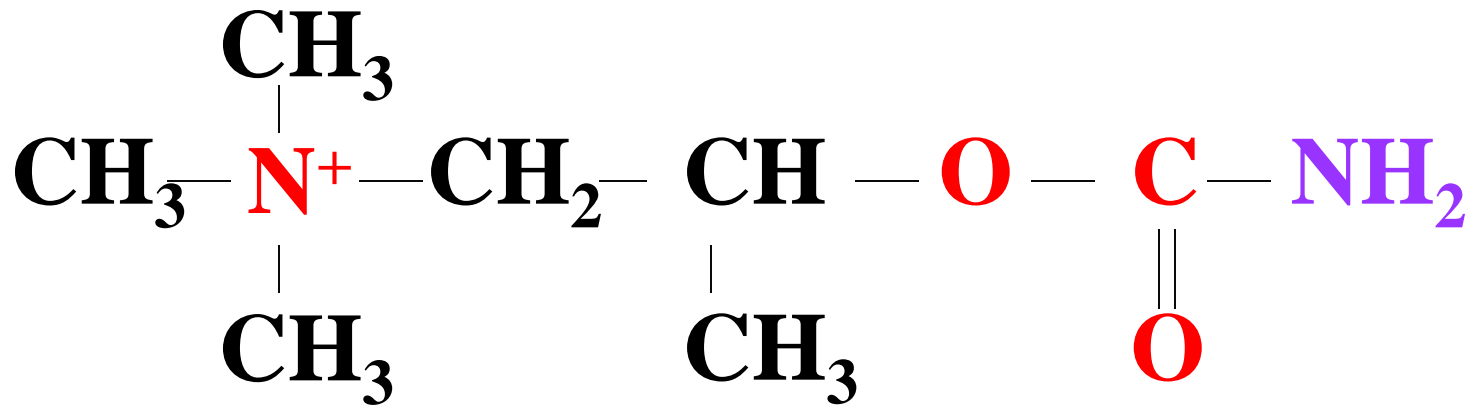


**Methacholin**





**Carbachol**



**Bethanechol**

# Posztszinaptikus izgatás II. (alkaloidok)

- 1. **Muscarin** (kvaterner amin, gombaméreg, csak M hatások)
- 2. **Pilocarpin** (tercier amin, csak szemcseppként használt glaukomára)
- 3. **Nikotin** (tercier amin, erős méreg, csak N hatások)
- 4. **Lobelin** (tercier amin, erős méreg, csak N hatások)

# Posztzinaptikus izgatás III. (kolinomimetikum)

- Szintetikus

- **Cevimelin**

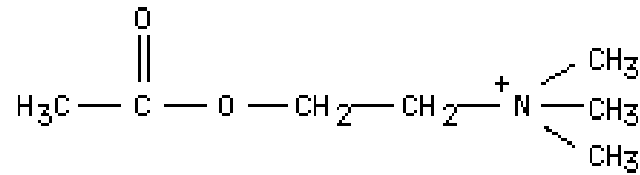
- M agonista (Sjögren's szindrómában)

- **Vareniclin**

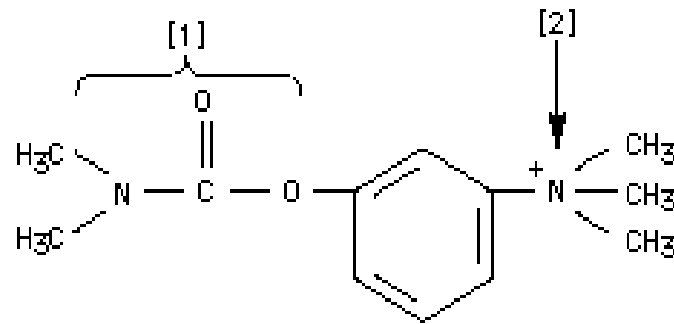
- parciális  $N_N$  agonista
- a jutalmazási pályákon lévő  $N_N$  altípusra hat
- dohányzásról való leszoktatásra használják
- depressziót okozhat (öngyilkossági készletés?)

# Posztszinaptikus izgatás IV. (indirekt kolinomimetikumok)

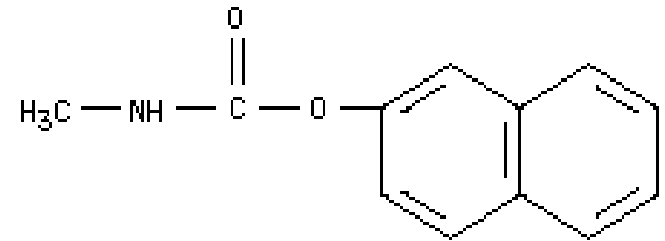
- Reverzibilis kolinészteráz gátlók:
  - kompetitív: **edrophonium** (rövid hatástartam **5-15 perc**)
  - non-kompetitív: karbamátok
    - **physostigmin** (tercier amin, KIR hatások is, **0,5-2 óra**)
    - **rivastigmin** (Alzheimer-kórban)
    - **neostigmin** (kvaterner amin, csak perifériás hatások, **0,5-2 óra**)
    - **distigmin** (mint neostigmin)
    - **pyridostigmin** (myasthenia gravis kezelése, **3-6 óra**)
    - **ambenonium** (myasthenia gravis kezelése, **4-8 óra**)
    - **demecarium** (szemcsepp glaukomára, **4-6 óra**)



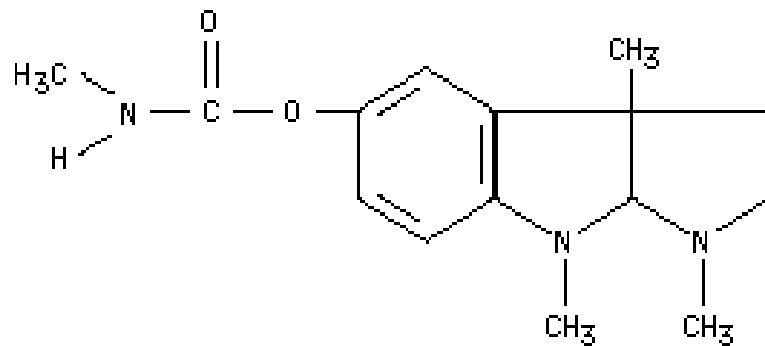
Acetylcholine



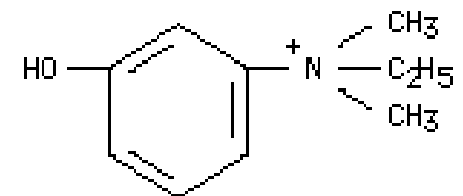
Neostigmine



Carbaryl



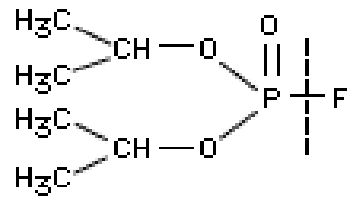
Physostigmine



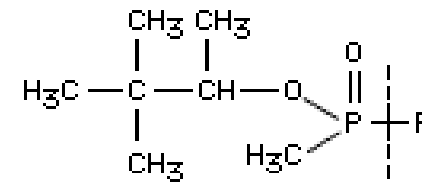
Edrophonium

# Posztzinaptikus izgatás IV. (indirekt kolinomimetikumok)

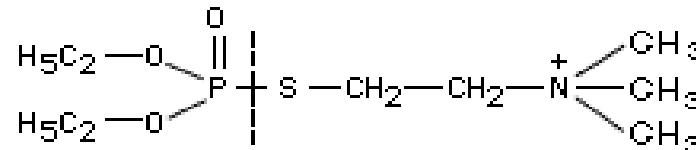
- Irreverzibilis acetilkolinészteráz gátlók
  - alkilfoszfátok (organofoszfátok)
    - rovarirtók és harci gázok
    - az enzim szubsztrátjai: foszforilálnak
    - a foszfát spontán nem hidrolizál az enzimről
    - egy idő múlva (vegyülettől is függ) az enzim „öregszik” (elveszít egy oxigént): végső inaktiválás
    - „öregedés” előtt: a reaktiválás oximcsoportot tartalmazó vegyületekkel lehetséges



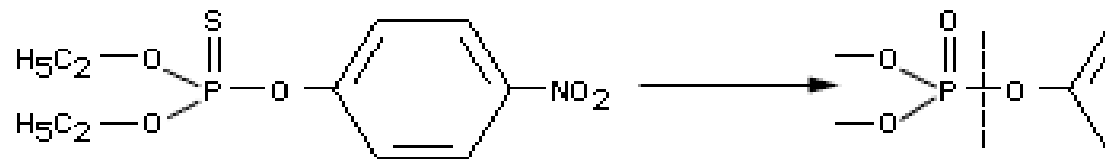
Isoflurophate



Soman

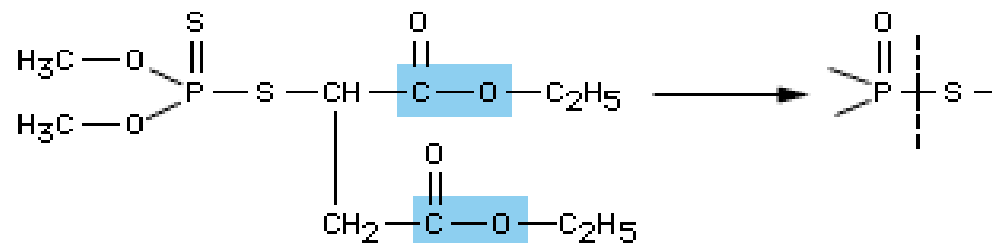


Echothiophate



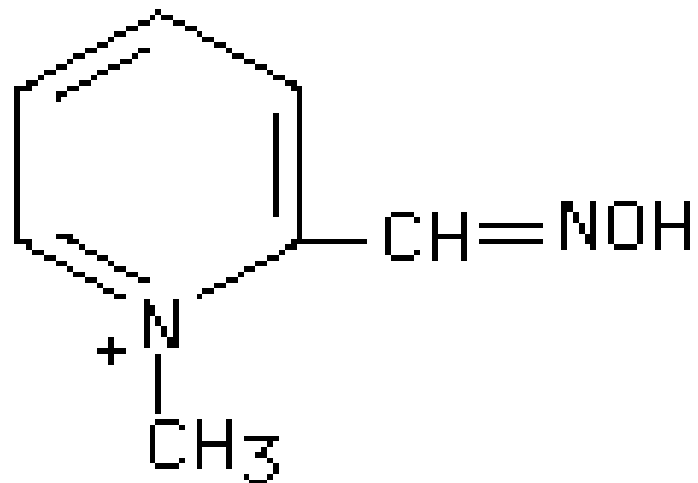
Parathion

Paraoxon

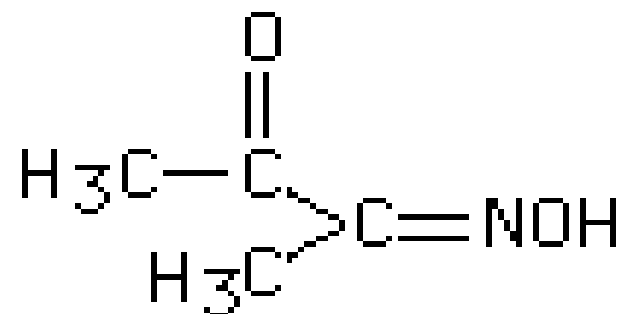


Malathion

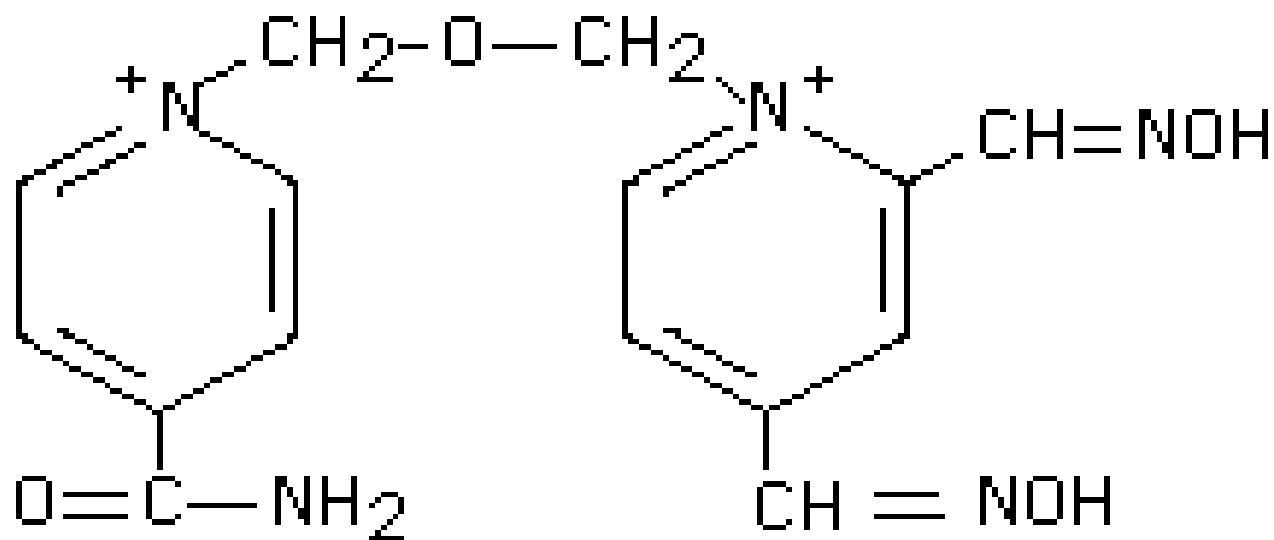
Malaoxon



Pralidoxime



Diacetylmonoxime



HLö7



# Posztszinaptikus gátlás I.

- 1. Muszkarin receptor antagonisták
  - paraszimpatolitikumok
- 2. Nikotin receptor antagonisták
  - ganglion-blokkolók
  - harántcsíkolt izom relaxánsok

# Posztszinaptikus gátlás II.

## Paraszimpatolitikumok.

- **Tercier tropeinek**

- **Atropin (hyosciamin)** ← *Atropa belladonna* (nadrágulya) vagy *Datura stramonium* (csattanó maszlag)
- **Scopolamin (hyoscin)** ← *Hyosciamus niger* (beléndek)
- **Homatropin** (félszintetikus tropin mandulasav észter)
- **Benzotropin** (Parkinson-kór)

# Posztszinaptikus gátlás II.

## Paraszimpatolitikumok.

- **Tercier tropeinek**

- **Atropin (hyosciamin)** ← *Atropa belladonna* (nadrágulya) vagy *Datura stramonium* (csattanó maszlag)
- **Scopolamin (hyoscin)** ← *Hyosciamus niger* (beléndek)
- **Homatropin** (félszintetikus tropin mandulasav észter)
- **Benztropin** (Parkinson-kór)

- **Kvaterner tropeinek**

- **Butilscopolamin** (félszintetikus, perifériás hatások)
- **Ipratropium** (bronchodilatátor, spray)
- **Thiotropium** ( $M_3$  szelektív, bronchodilatátor, spray)

# Posztszinaptikus gátlás III.

## Paraszimpatolitikumok.

- **Szintetikus gyógyszerek, terciér N-nel**
  - **Procyclidin** (Parkinson-kór)
  - **Biperiden** (Parkinson-kór)
  
  - **Tropicamid** (rövid hatástartam - 6-7h – szemcsepp)
  - **Cyclopentolat** (rövid hatástartam - 6-12h – szemcsepp)
  
  - **Oxybutinin** (incontinentia kezelésére)
  - **Tolterodine** (incontinentia kezelésére)
  - **Solifenacine** ( $M_3$  antagonistá incontinentia kezelésére)
  - **Darifenacine** ( $M_3$  antagonistá incontinentia kezelésére)

# Posztzinaptikus gátlás III.

## Paraszimpatolitikumok.

- **Szintetikus gyógyszerek, kvaterner N-nel**
  - **Glycopyrronium-bromid** (nyálfolyás ellen, COPD-ben inhalálva)
  - **Aclidinium** (bronchodilatátor, inhalációs por, COPD)
  - **Umeclidinium** (bronchodilatátor, inhalációs por, COPD)