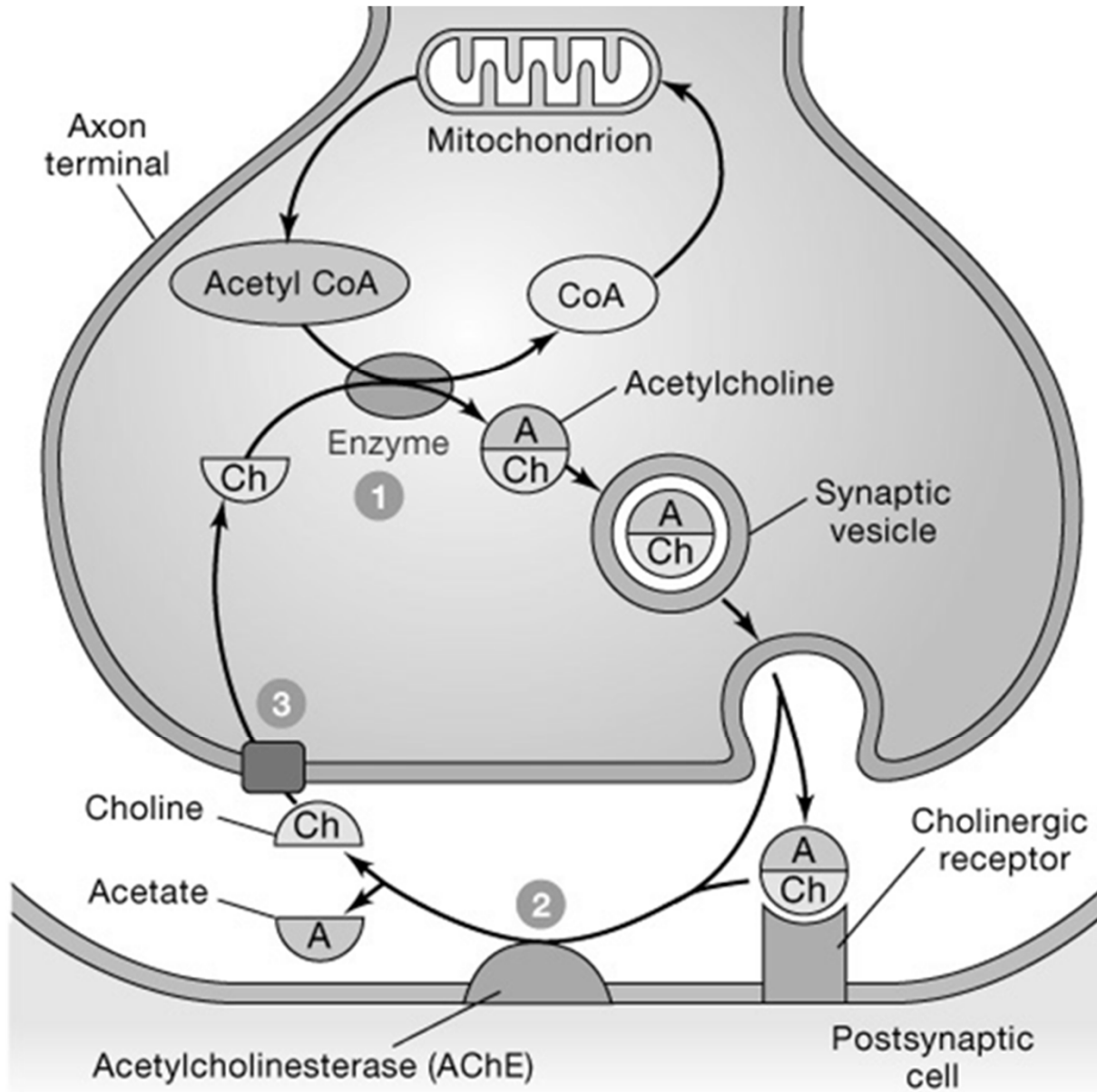


CHOLINERGNÍ NERVOVÝ SYSTÉM LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ CHOLINERGNÍ SYSTÉM

Podklady z přednášek Farmakologie

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku přednášek a seminářů předmětu Farmakologie studentů Lékařské fakulty MU. Obsahuje podklady k probírané látce, jejichž doplnění o aktuální údaje a prohloubení jejich znalostí je předmětem jednotlivých přednášek či seminářů.



1 **Acetylcholine (ACh)** is made from choline and acetyl CoA.

cholinacetyltransferáza

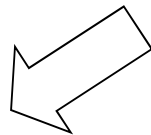
2 In the synaptic cleft ACh is rapidly broken down by the enzyme **acetylcholinesterase**.

3 Choline is transported back into the axon terminal and is used to make more ACh.

CHOLINERGNÍ LÁTKY OVLIVŇUJÍ:

- 1) synapse parasymptiku
- 2) synapse vegetativních ganglií
- 3) synapse nervosvalové ploténky
- 4) synapse v CNS

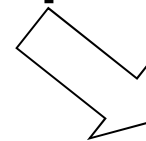
Cholinergní receptory



NIKOTINOVÉ: N

-sval příčně pruhovaný N_M

-vegetativní ganglia N_N



MUSKARINOVÉ:

M₁, M₂, M₃, M₄, M₅

-nadledviny

-CNS

Cholinergní receptory

N_M nervosvalová ploténka

N_N ganglia, CNS, nerv. zakončení

} otevření iontového kanálu
= **depolarizace, excitace**

M₁ CNS, žlázy (parietální buňky žaludku, slinné žlázy)

- aktivace fosfolipázy C = ↑ intracelulárního Ca²⁺ = excitace
- **paměť a učení, sekrece HCl, ↑ motility GIT**

M₂ srdce, CNS a presynaptické zakončení neuronu

- inhibice adenylátcyklázy = ↓ cAMP, ↓ Ca²⁺, ↑ K⁺
- **inhibice srdeční činnosti; zpětnou vazbou inhibice vylučování Ach**

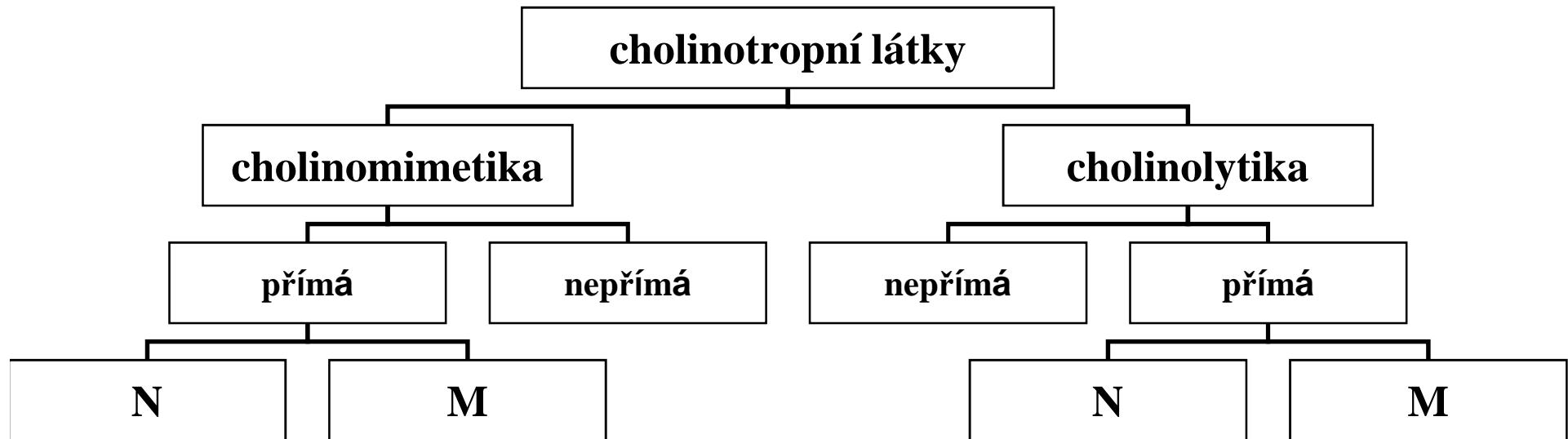
M₃ hladké svaly orgánů, žlázy, endotel cév

- aktivace fosfolipázy C = ↑ intracelulárního Ca²⁺ = excitace
- **sekrece, kontrakce; vazodilatace (přes NO)**

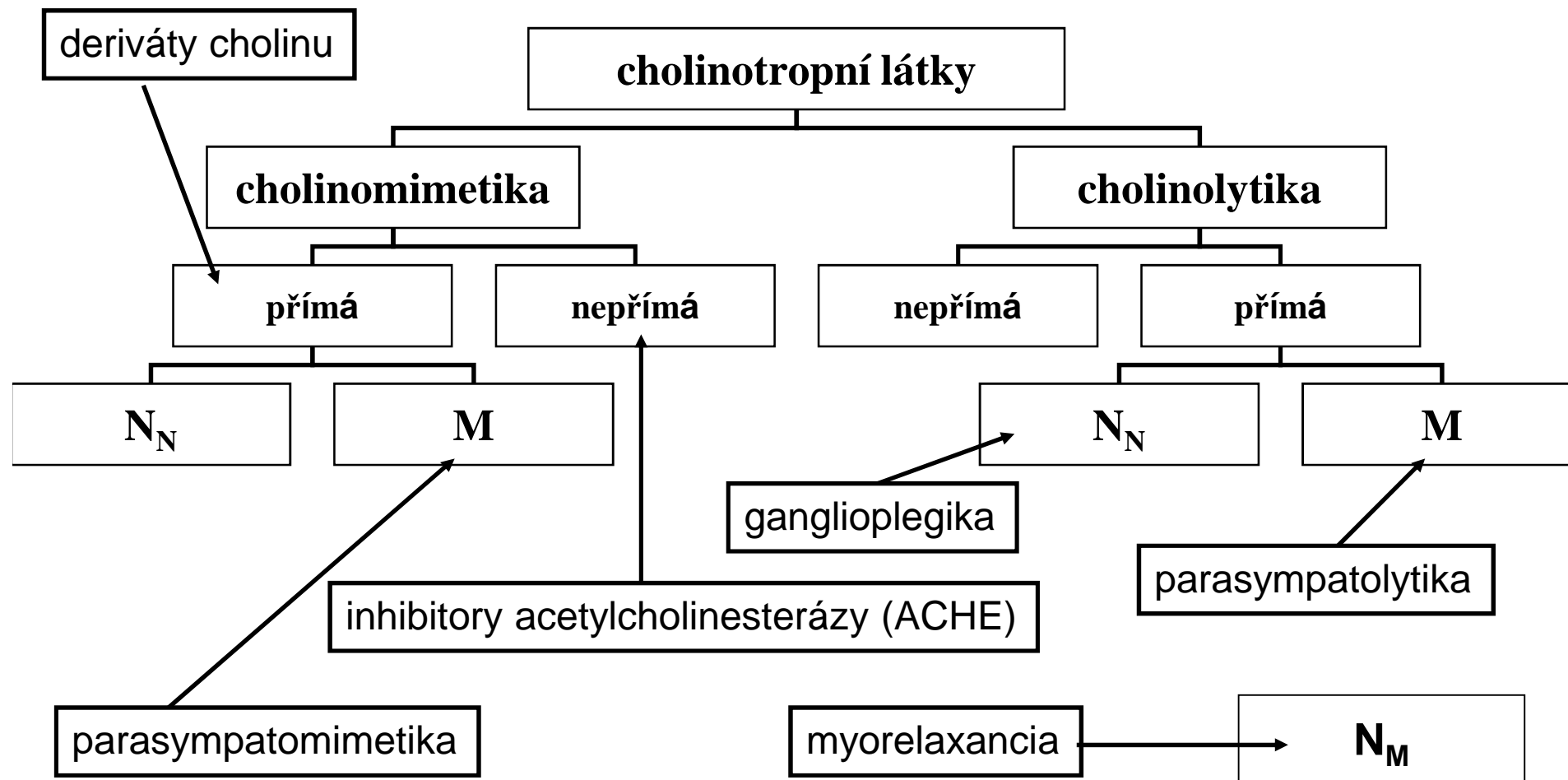
M₄ CNS; vliv na lokomoci, inhibiční autoreceptorová regulace, ovlivnění dopaminergní neurotransmise; ↓ cAMP

M₅ CNS, slinné žlázy, oko; aktivace fosfolipázy C

Terminologie 1



Terminologie 2



Terminologie

Cholinotropní látky: **Receptory N i M**

Cholinomimetika (+)

Cholinolytika (-)

Parasympatotropní látky: **M receptory**

Parasympatomimetika (+)

Parasympatolytika (-)

Vliv parasymptatiku na orgány

srdce a KVS	↓ frekvence, ↓ síly stahu, ↓ vodivosti, ↓ krevního tlaku (dilatace arteriol)
bronchy	bronchokonstrikce, ↑ sekrece žláz
GIT	↑ sekrece a motility, ↓ tonu sfinkterů, kontrakce žlučníku, syntéza glykogenu v játrech, ↑ sekrece HCl v žaludku
UGT	↓ tonu sfinkterů, ↑ tonu stěn (mikce), erekce
žlázy	↑ sekrece, sliny tekuté a hojné
oko	mióza, akomodace do blízka, ↓ NOT

= anabolický stav organismu, tvorba zásob

Farmakologické ovlivnění PS

- MIMETIKA:

přímá = stimulace receptorů

nepřímá = blok acetylcholinesterázy

↓ srdeční frekvence, ↓ síly stahu, zpomalení vedení vzruchu,
↓ spotřeby kyslíku myokardem; vazodilatace cév (často reflexně
spuštěn S); sekrece v dých. cestách, bronchokonstrikce; mikce,
↑ peristaltiky a sekrece GIT; ↑ kognitivních funkcí, tremor; mióza,
uvolnění Schlemmova kanálu = ↓ nitroočního tlaku

- LYTIKA:

prostupující HEB (terciární N)

neprostupující HEB (kvartérní N)

zrychlení srdeční akce; bronchodilatace, ↓ funkce řasinek;
relaxace hladkých svalů, ↓ motility GIT, ↓ HCl; ↓ kognitivních
funkcí; cykloplegie, mydriáza, uzavření Schlemmova kanálu = ↑
nitroočního tlaku

Přímí agonisté receptorů PS

Cholinomimetika = **agonisté N- i M-receptorů**

- **acetylcholin** – endogenní látka, i.v. rychlý rozklad (5-20 s)

Parasympatomimetika = **agonisté pouze M-receptorů**

- alkaloidy:

antidotum při intoxikaci – atropin

- muskarin – toxikologický význam, obsažen v *Amanita muscaria*
- **pilokarpin** – terapie glaukomu (oční kapky, gely), *Pilocarpus jaborandi*, terapie xerostomie, Sjögrenův sy.
- arekolin – prostupuje HEB → stimulace CNS, *Areca catechu* = betel (zneužívání)

Látky s nepřímým MÚ

nepřímá cholinomimetika

- MÚ: inhibice acetylcholinesterázy

acetylcholin \downarrow octová kys. + cholin

Látky s nepřímým MÚ

nepřímá cholinomimetika

- na aktivní místo enzymu **acetylcholinesterázy** se naváže karbamoylová skupina nebo fosfát → nedostupnost aktivního enzymu → **zabránění hydrolýzy ACh** → **nahromadění endogenního ACh** = neselektivní účinek

Acetylcholinesteráza „pravá cholinesteráza“

v cholinergních zakončeních – extracelulárně (vázána k povrchu membrány synapse, hydrolyzuje uvolněný ACh), intracelulárně (regulace koncentrace ACh v neuronech)

Butyrylcholinesteráza = "pseudocholinesteráza"

nespecifická, široká substrátová specifita (hydrolýza dalších látek - prokain, suxamethonium)
je přítomna v plazmě a tkáních

Látky s nepřímým MÚ

nepřímá cholinomimetika

- **MÚ: inhibice acetylcholinesterázy**

acetylcholin \nrightarrow octová kys. + cholin

- inhibice **reverzibilní** nebo **ireverzibilní**
- ovlivňují **přenos na nervosvalové ploténce** = zvyšují sílu svalové kontrakce, intoxikace \rightarrow fascikulace, křeče, paralýza svalů
- **IND:** pooperační atonie GIT a močových cest, miotika, antiglaukomatika, antidota periferních myorelaxancií (tubokurarin a deriváty), terapie *myasthenia gravis*, terapie Alzheimerovy choroby – úprava nedostatku ACh
- **NÚ:** předávkování \rightarrow **cholinerní krize**
 - depolarizační blokáda ganglií a nervosvalových plotének
 - generalizovaná svalová slabost, průjmy, zvracení, bradykardie, hypersekrece bronchů, hypersalivace, poruchy polykání...

Látky s nepřímým MÚ

nepřímá cholinomimetika

reverzibilní inhibitory AChE

Nežádoucí účinky: pocení, salivace, ↓TK, nauzea, bolesti

„muskarinové“

břicha, spazmy v GIT, bronchokonstrikce
průjem, KVS kolaps, srdeční zástava

„nikotinové“

vysoké dávky = riziko cholinergní krize
depolarizační blokáda v ggl. NS ploténce

po lokální aplikaci u glaukomu: hyperemie, bolesti očí a hlavy

!zvýšená opatrnost: u pacientů s astmatem, bradykardií,
Parkinsonovou chorobou, vředovou chorobou GD,
mechanickou střevní nebo močovou obstrukcí a u
pooperačních stavů

- CNS - převážně M efekty - stimulace, excitace, zmatenost, křeče, ve vysokých dávkách bezvědomí a dechové selhání
- antidotum - atropin

Látky s nepřímým MÚ reverzibilní inhibitory AChE

fyzostigmin

- alkaloid *Physostigma venenosum*, prochází HEB
- dnes v terapii glaukomu (lokální podání)
- antidotum při otravě parasymptolytiky

pyridostigmin – lék volby pro *myasthenia gravis* (MG)

distigmin, neostigmin

- doplňková terapie MG
- distigmin – dlouhodobý účinek, vysoké riziko cholinergní krize
- neostigmin – krátkodobý účinek, podávání před zátěží

rivastigmin, galantamin, donepezil

- dobře pronikají HEB → centrální účinky = terapie Alzheimerovy choroby

Látky s nepřímým MÚ ireverzibilní inhibitory AChE

IREVERZIBILNÍ INHIBITORY AChE = ORGANOFOSFÁTY

- lipofilní = rychle prostupují HEB = kontaktní nervové jedy
- sarin, soman, tabun, VX (bojové plyny) + insekticidy

PROJEVY INTOXIKACE:

- zhoršené dýchání – bronchospasmus, pocení, salivace, nauzea, zvracení, křeče, kóma, pozdní neurolog. změny (polyneuritidy,...)

- při zasažení oka - mióza, cysty duhovky, katarakta, akomodační křeč

Sýrie 8/2013 – 305 L sarinu, asi 400 mrtvých, 4000 zasažených

Látky s nepřímým MÚ ireverzibilní inhibitory AChE

IREVERZIBILNÍ INHIBITORY AChE = ORGANOFOSFÁTY

- lipofilní = rychle prostupují HEB = kontaktní nervové jedy
- sarin, soman, tabun, VX (bojové plyny) + insekticidy

CHARAKTERISTIKA INTOXIKACE A LÉČBA:

- obnova AChE trvá měsíce, smrt paralýzou dýchacích svalů
- terapie: atropin, diazepam + řízená ventilace
- reaktivátory AChE = OXIMY (pralidoxim) i.v., i.m.
 - podat co nejrychleji, než dojde k vazbě toxinu a enzymu

Cholinolytika

- přímá:
- látky blokující receptory pro acetylcholin:
 - Parasympatolytika** - blokátory M-receptorů
 - Ganglioplegika** - blokátory N_N -receptorů
 - Periferní myorelaxancia** (nedepolarizující)
 - blokátory N_M -receptorů
- nepřímá: např. presynaptická inhibice vyplavení ACh

Parasympatolytika

- **MÚ:** kompetitivní antagonisté M-receptorů
- **IND:spasmolytika** – dráždivý tračník, hyperaktivní moč. měchýř
kinetózy – skopolamin
bronchodilatancia při astmatu a CHOPN
premedikace před celk. anestézií (↓ sekrece GIT a žláz)
léčba vředové choroby **GD**
úprava bradykardií – atropin, ipratropium
snížení žlázové sekrece (**hyperhidróza**)
mydriatika pro diagnostické účely (vyš. očního pozadí), ev.
pro terapeut. účely
terapie Parkinsonovy choroby – úprava nadbytku ACh
- **KI:** glaukom, benigní hyperplazie prostaty, tachyarytmie, paralytický ileus, relativní KI u geriatrických pacientů

Rozdělení parasimpatolytik dle charakteru účinků

1.) PS-LYTIKA S CENTRÁLNÍMI ÚČINKY

a) atropin a skopolamin

ATROPIN (rostlinný alkaloid – v: *Atropa belladonna*,
Hyoscyamus niger a *Datura stramonium*)

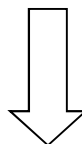
- lipofilní  dobrý průnik přes membrány (CNS, placenta)

- kompetitivní blokáda M receptorů, NESELEKTIVNÍ

ODSTUPŇOVANÉ ÚČINKY



žlázy > oko + srdce > hl. svalovina > CNS



0.5 mg: ↓ sekrece slinných, potních a bronchiálních žláz, bradykardie

1 – 2 mg: sucho v ústech, žízeň, tachykardie, mydriáza, neostré vidění

5 mg: ↓ sekrece žalud. žláz, poruchy řeči, polykací potíže, neklid, bolesti hlavy, suchá horká kůže, snížení peristaltiky, retence moči

10 a více mg: zrychlený slabý tep, poruchy vidění, červená horká a suchá kůže, ataxie, neklid, excitace, halucinace, delirium, kóma, selhání dechu



PŘÍZNAKY INTOXIKACE!!!

Rozdělení parasymptolytik dle charakteru účinků

1.) PS-LYTIKA S CENTRÁLNÍMI ÚČINKY

- a) atropin a skopolamin (v ČR nereg.)
- b) oftalmologika – tropikamid, cyklopentolát
- c) antiparkinsonika – biperiden

2.) PS-LYTIKA S PŘEVAHOU PERIFERNÍCH ÚČINKŮ

- a) spasmolytika GIT – butylskopolamin, fenpiverin
- b) spasmolytika moč. měchýře – solifenacin, darifenacin
- c) bronchodilatancia – SAMA – ipratropium, LAMA/U-LAMA –
– tiotropium, aklidinium

3.) SELEKTIVNÍ M₁-ANTAGONISTÉ – pirenzepin (dříve, vřed. choroba)

SAMA = short acting muscarinic antagonists

LAMA (U-LAMA) = (ultra) long acting muscarinic antagonists

Anticholinergní účinky jiných léčiv

- H₁-antihistaminika 1. generace – bisulepin apod.
- tricyklická antidepresiva – imipramin, amitriptylin apod.
- některá antipsychotika (neuroleptika) – chlorpromazin apod.
- ...

= sucho v ústech, suchá kůže, zácpa, retence moči, tachykardie, kognitivní poruchy, zmatenost, světloplachost, cykloplegie...