

HOLINERGIČKI I ANTIHOLINERGIČKI LEKOWI

Cholinergic Drugs

Acetylcholine

CC(=O)OCCN(C)C

Choline Acetate

AChE = Acetylcholinesterase

Acetate

Choline

Cellular response

Alila MEDICAL MEDIA

The diagram illustrates the cholinergic system and the mechanism of action of cholinergic drugs. It shows a nerve terminal releasing acetylcholine (ACh) into the synaptic cleft, where it binds to receptors on the postsynaptic cell, leading to a cellular response. ACh is then broken down by the enzyme acetylcholinesterase (AChE) into acetate and choline. Cholinergic drugs are shown as blue ovals that inhibit AChE, preventing the breakdown of ACh and allowing it to remain in the synaptic cleft longer. The chemical structure of acetylcholine is shown as CC(=O)OCCN(C)C, with the choline and acetate components labeled. The diagram also shows the synthesis of ACh from choline and acetate, and the role of AChE in breaking it down. A central diagram shows a nerve terminal releasing ACh, which binds to receptors on a postsynaptic cell, leading to a cellular response. AChE is shown breaking down ACh into acetate and choline. Cholinergic drugs are shown as blue ovals that inhibit AChE. The chemical structure of acetylcholine is shown as CC(=O)OCCN(C)C. The diagram is labeled 'Cholinergic Drugs' and 'Alila MEDICAL MEDIA'.



MUSKARINSKI RECEPTOR

(mAChR, M)



Muskarin se prvi put izolovao iz *Amanita muscaria* 1869. godine, pa odatle vodi poreklo njegovo ime, a kasnije otkrićem receptora preko kojih deluje i samo ime receptora.

Inače, koncentracija muskarina u *Amanita muscaria* je daleko niža u poređenju sa drugim otrovnim pečurkama.

A. muscaria je otrovna i psihoaktivna pečurka. Sadrži nekoliko biološki aktivnih supstanci:

- ✓ psihoaktivnu supstancu – **muscimol**, glavni toksin *A. muscaria*
- ✓ neurotoksin – **ibotensku kiselinu**, koja je u stvari pro-toksin (prekursor) muscimola, jer se nakon ingestije sa približno 10–20% metabolize se u muscimol
- ✓ agonistu muskarinskih receptora – **muskarin**

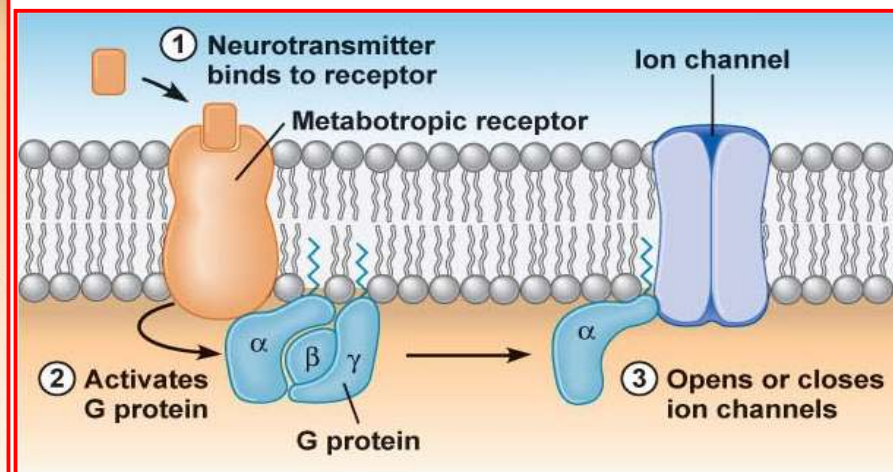
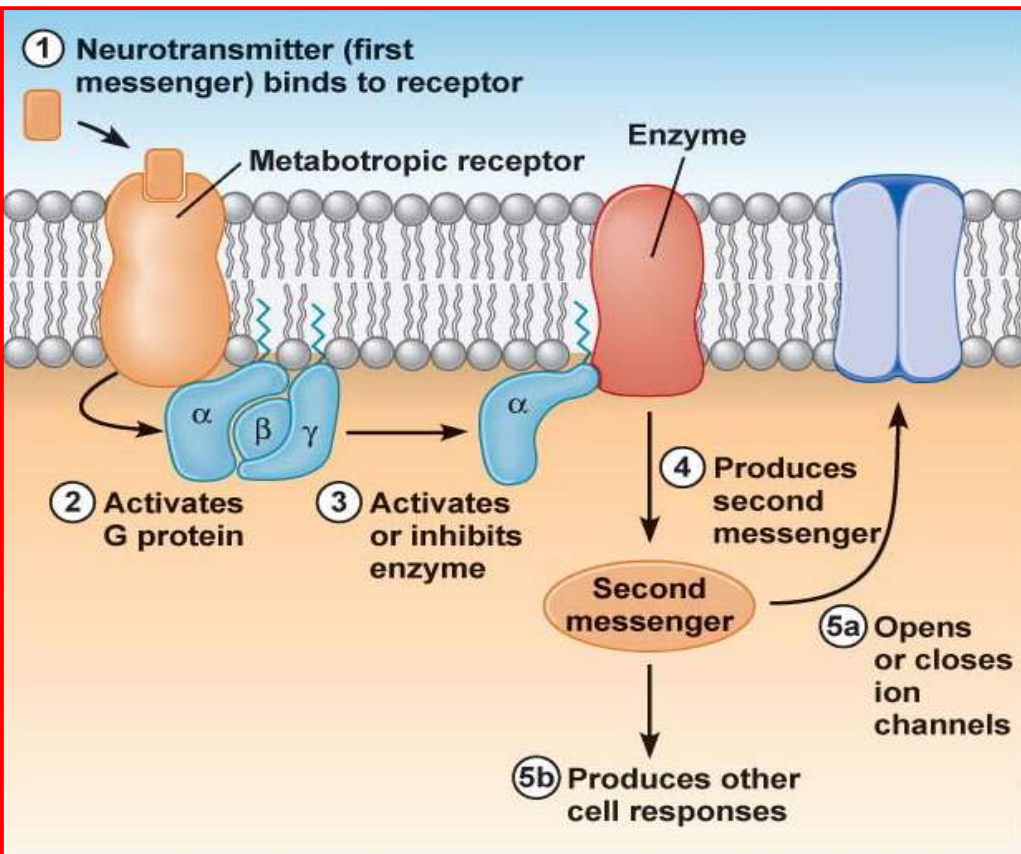
Iako je klasifikovana kao otrovna pečurka, izveštaji o smrti ljudi usled konzumacije – izuzetno su retki, a procenjuje se da bi ingestija oko 15 „šesira“ ove pečurke mogli dovesti do smrtog ishoda. Slučajevi trovanja su uglavnom opisani kod sasvim male dece i ljudi koji su pečurku koristili radi halucinogenog iskustva.

Muskarinski receptori pripadaju grupi receptora vezanih za G-protein (*G-protein-kuplovani receptori*).

Uključeni su u mnoge važne fiziološke procese:

- ✓ regulacija kontraktilnosti srca i frekvencija srčanog rada,
- ✓ kontrakcija glatke muskulature,
- ✓ sekrecija egzokrinih žlezda,
- ✓ oslobađanje neurotransmitera.

Na osnovu farmakološke aktivnosti, postoji 5 subtipova muskarinskih receptora ($M_1 - M_5$).



Subtipovi i lokalizacija različitih subtipova muskarinskih receptora

M_1 („nervni“)	M_2 („srčani“)	M_3 („glatko-mišićni“)	M_4, M_5
CNS gastrointestinalne žlezde	Srce CNS	glatki mišići oko egzokrine žlezde endotel krvnih sudova	CNS

Na osnovu vrste G-proteina za koji su kuplovani, cela familija muskarinskih receptora može se podeliti u dve grupe. Suptipovi M₂ i M₄ su kuplovani za Gi-proteine, a suptipovi M₁, M₃, M₅ za G_q-proteine

VRSTA MUSKARINSKOG RECEPTORA



VRSTA G-proteina

Gi

Gq

ENZIM

Adenilat ciklaza

Fosfolipaza C

*inhibicija enzima i smanjena
produkcija
cAMP*

*aktivacija enzima i produkcija
dva glasnika
DAG IP₃*

INTRACELULARNI GLASNIK

ODGOVORI:

- ✓ ELEKTRIČNI
- ✓ MEHANIČKI
- ✓ FIZIOLOŠKI

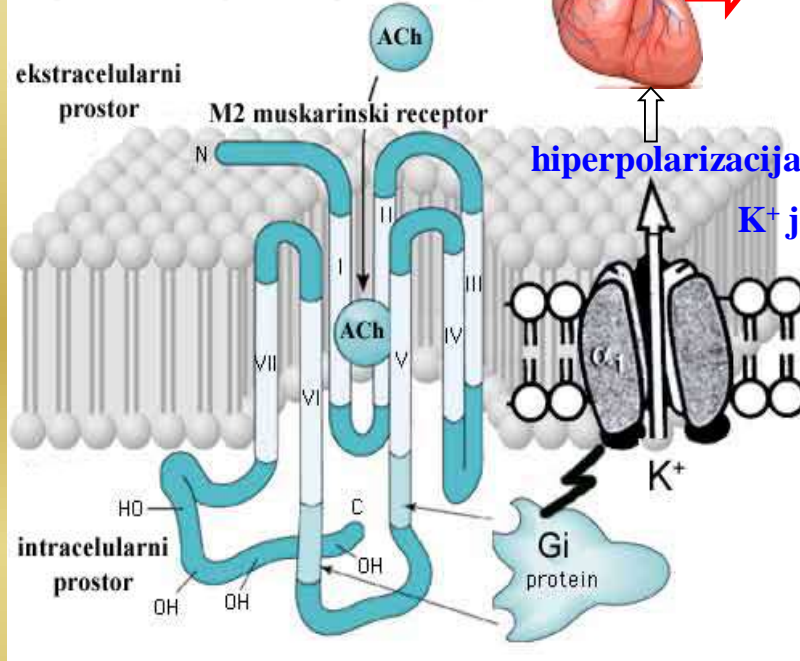
- Hiperpolarizacija (srce)
- Smanjenje srčane frekvencije
- Antagonizam relaksacije glatkih mišića

- Depolarizacija
- Kontrakcija glatkih mišića
- Sekrecija žlezda

Muskarinski M₂ („srčani“) receptor



⇒ smanjenje srčane frekvencije
(bradikardija)



hiperpolarizacija

K⁺ jonski kanal je otvoren

Muskarinski M₃ („glatko-mišićni“) receptor u digestivnom traktu



1g
1 min

EFS

EFS

Kontraksije izolovanog *ileuma pacova*

A. kontrakcije izazvane električnom poljnom stimulacijom (EFS) pre primene rastućih koncentracija ACh

B. kontrakcije izazvane primenom rastućih koncentracija ACh (0,1; 0,3; 1; 3; 10 μM)

C. kontrakcije izazvane električnom poljnom stimulacijom (EFS) posle primene rastućih koncentracija ACh

B.

10 μM
3 μM
1 μM
0,3 μM
ACh 0,1 μM

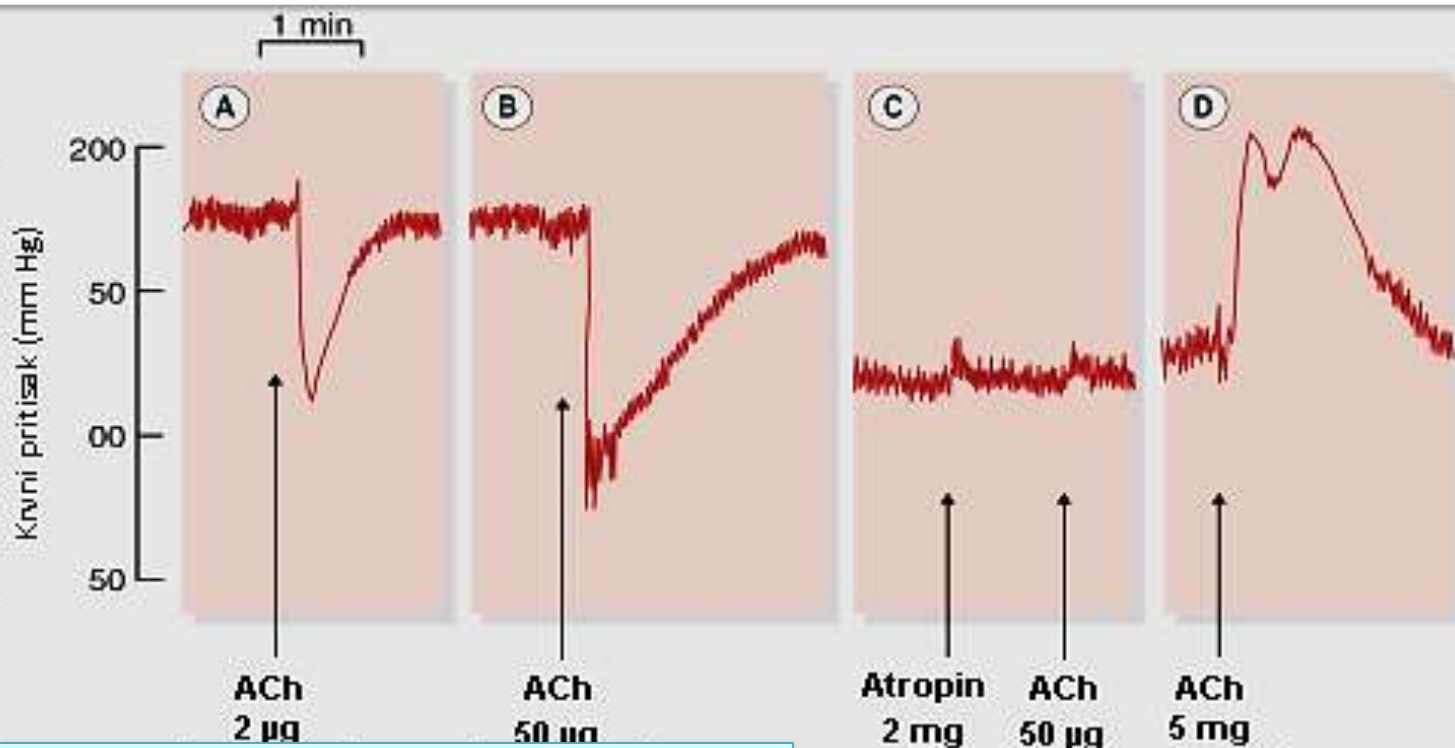
A.

C.

Dve različite vrste efekata ACh na arterijskom krvnom pritisku mačke (Dale-ov eksperiment)

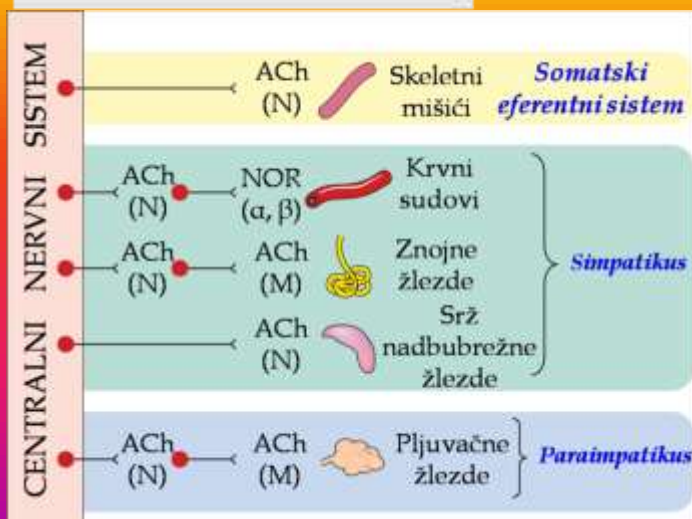
Muskarinski M₃
(„glatko-
mišićni“)
receptor
u endotelu
krvnih sudova

Henry Dale
1936. god
Nobelova
nagrada



Aktivacija M₃ receptora u endotelu dovodi do vazodilatacije i pada krvnog pritiska. Ovaj efekat nastaje zato što aktivacija M₃ receptora stimuliše produkciju azotnog oksida (NO), koji prelazi u glatkomišićne ćelije zidova krvnih sudova, što rezultira relaksacijom glatkih mišića te dilatacijom krvnih sudova. **Atropin je neselektivni antagonist** svih suptipova muskarinskih receptora, pa posle njegove primene, ACh ostaje bez efekta. Međutim, ako se u prisustvu atropina, primeni 100x veća doza ACh (5 mg), dolazi do porasta krvnog pritiska, kao posledica:

- ✓ aktivacije nikotinskih receptora u simpatikusnim ganglijama (prvi zubac).
- ✓ dok se sekundarna hipertenzija (drugi zubac) javlja zbog aktivacije nikotinskih receptora u srži nadbubrežne žlezde i posledičnog oslobađanja adrenalina.



Efekti aktivacije pojedinih suptipova muskarinskih receptora u različitim organima i organskim sistemima



Organ/Organski sistem	Efekat i subtip muskarinskog receptora
Srce	↓ frekvenca (neg. hronotropni efekat) – M_2
	↓ kontraktilnost (neg. inotropni efekat) – M_2
	↓ brzina sprovođenja (neg. dromotropni efekat) – M_2
Krvni sudovi	Vazodilatacija i hipotenzija – M_3 na endotelu
Vazdušni putevi	Bronhokonstrikcija – M_3, M_2
Bronhijalne žlezde	Povećana sekrecija – M_3, M_2
Žlezde: znojne, pljuvačne, suzne	Povećana sekrecija – M_3, M_2
Gastrointestinalni trakt	Povećan motilitet – M_3, M_2
	Relaksacija sfinktera – M_3, M_2
	Povećana sekrecija žlezda – M_3, M_1
Urinarni trakt	Povećan tonus mokraćne bešike – M_3
	Relaksacija sfinktera mokraćne bešike – M_3
Oko	Kontrakcija <i>m. sphincter pupillae</i> – mioza – M_3, M_2
	Kontrakcija <i>m. ciliaris</i> – akomodacija – M_3, M_2

NIKOTINSKI RECEPTOR (nAChR, N)

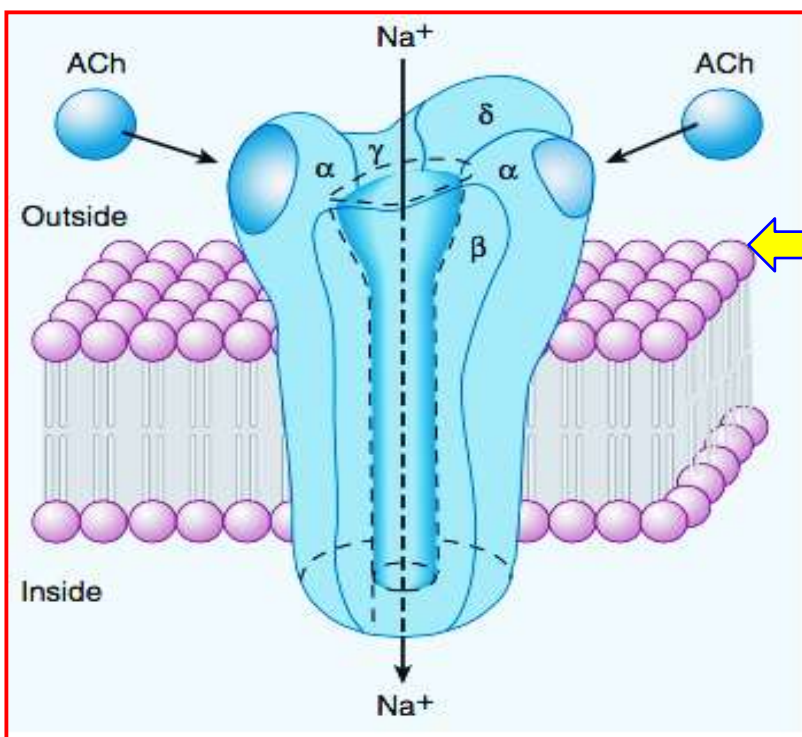
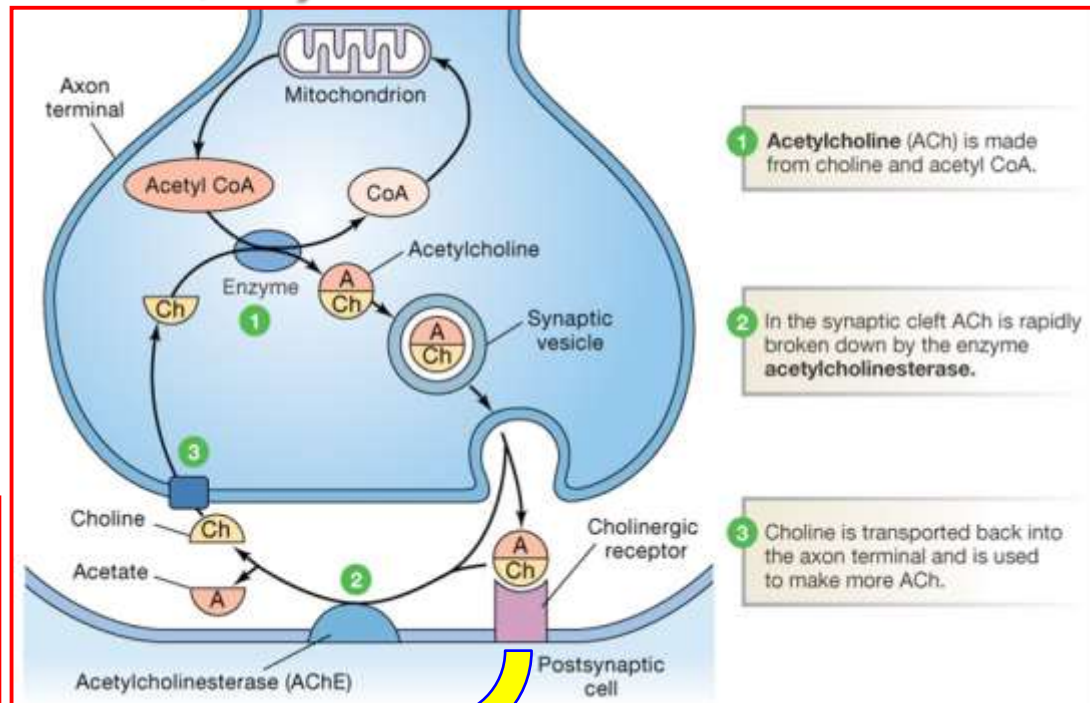


Nicotiana tabacum

NIKOTINSKI RECEPTOR (nAChR, N)

Nikotinski receptori su tipični predstavnici jonskih kanala koje otvara ligand (ligand-zavisni jonski kanali).

Postoje dva glavna tipa nikotinskih receptora: *mišićni* i *neuronski*.

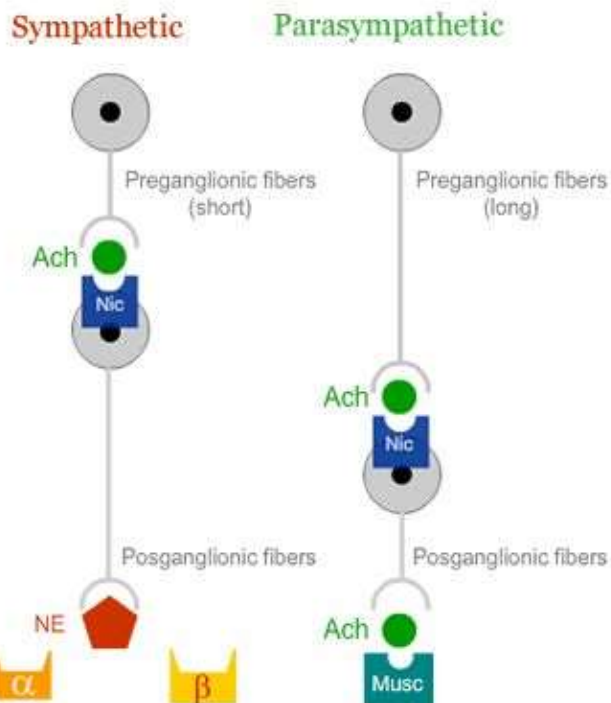


Mišićni tip nikotinskih receptora je lokalizovan u neuro-mišićnim sinapsama skeletne muskulature.

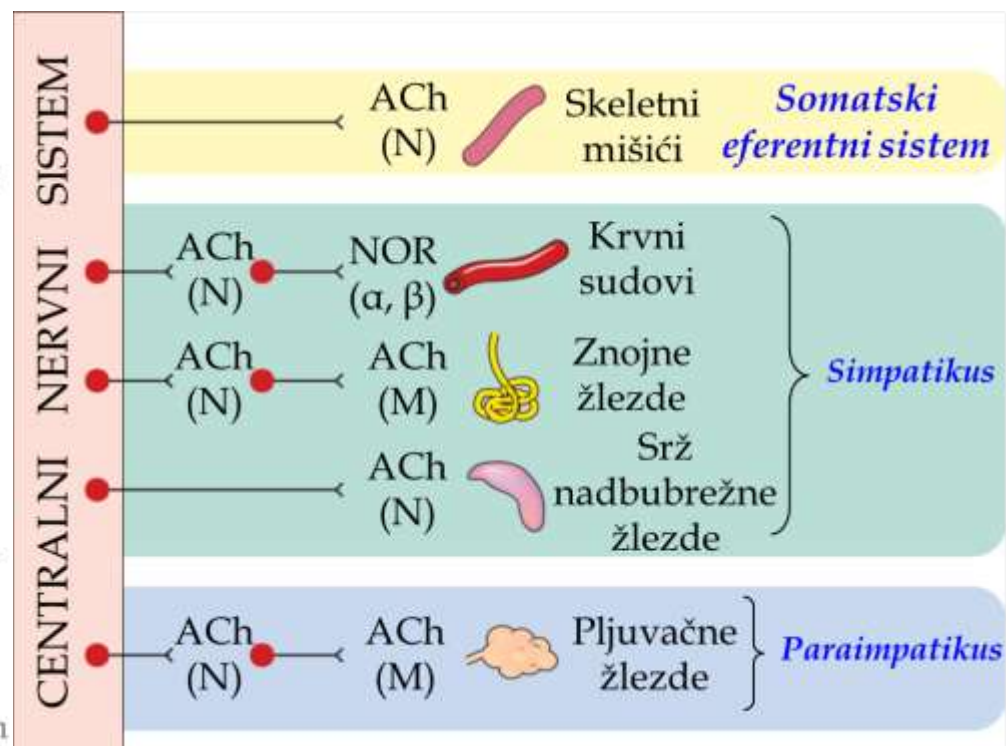
Neuronski tip nikotinskih receptora se nalazi u CNS-u i autonomnim ganglijama. U CNS-u nikotinski receptori regulišu oslobađanje neurotransmitera. **Ganglijski tip** receptora je odgovoran za transmisiju u vegetativnim ganglijama simpatikusa i parasimpatikusa, kao i za sekreciju kateholamina (adrenalin, NOR) iz nadbubrežnih žlezda.

Lokalizacija nikotinskih receptora i najvažniji efekti njihove aktivacije

Skeletni mišići	CNS	Autonome ganglije	Srž nadbubrega
kontrakcija	regulacija neurotransmisije	transmisija u vegetativnim ganglijama simpatikusa i parasimpatikusa	sekrecija kateholamina (vazokonstrikcija – hipertenzija, tahikardija, bronhodilatacija)



PharmacologyCorner.com



Holinergički lekovi

(holinomimetici, parasimpatikomimetici)

Holinergički lekovi

(holinomimetici, parasimpatikomimetici)

Sa direktnim dejstvom na **mAChR** i **nAChR**
(agonisti holinergičkih receptora)

Sa indirektnim dejstvom
Inhibitori AChE (antiholinesteraze)

- **acetilholin** (mAChR, nAChR)
 - **metaholin** (mAChR, nAChR)
 - **karbahol** (mAChR, nAChR)
 - **betanehol** (mAChR)
- estri
holina*

- **pilokarpin** (mAChR)
 - **muskarin** (mAChR)
 - **arekolin** (mAChR, nAChR)
 - **nikotin** (nAChR)
(u niskoj dozi)
- alkaloidi*

Reverzibilne

- fizostigmin
 - neostigmin
 - piridostigmin
 - edrofonijum
- karbamati*

Ireverzibilne

- | <u>Antiholinesterazni
insekticidi
(organofosfati)</u> | <u>Antiholinesterazni
bojni otrovi</u> |
|---|--|
| - paration | - sarin |
| - paraokson | - soman |
| - malation | - tabun |
| - diazinon | - VX |
| - azametifos | |
| - dihlorvos | |

Antiholinergički lekovi

(holinolitici, parasimpatikolitici)

Antiholinergički lekovi (holinolitici, parasimpatikolitici)

Antimuskarinski lekovi (blokiraju mAChR)

- atropin
- skopolamin
- homatropin
- metilatropin
- tropikamid
- pirenzepin

Ganglijski blokatori (blokiraju nAChR u ganglijama)

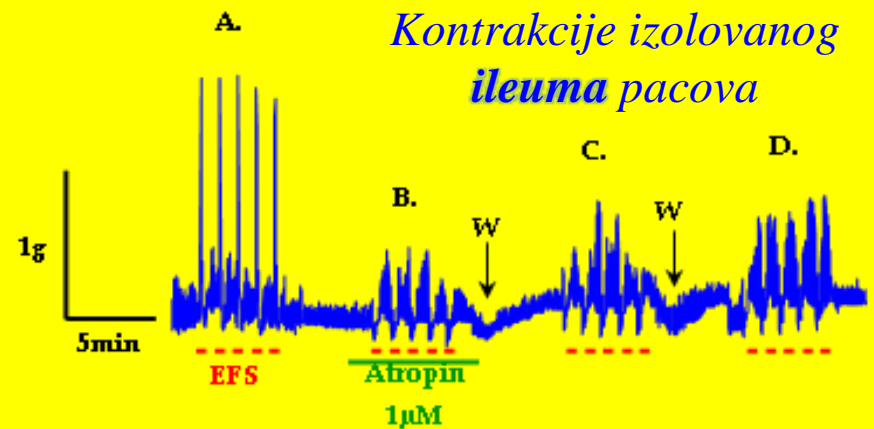
- heksametonijum
- azametonijum
- pentolinijum
- **mekamilamin**
- nikotin (u visokoj dozi)

Relaksantni lekovi (blokiraju nAChR u skeletnim mišićima)

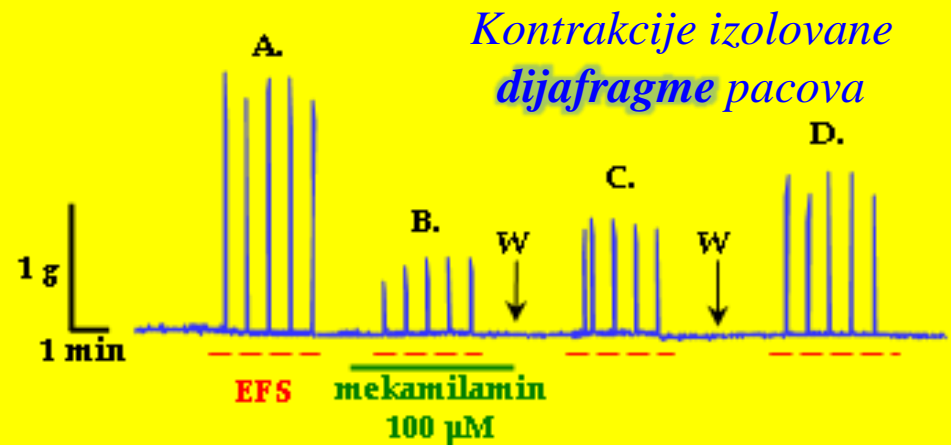
- tubokurarin
 - **pankuronijum**
 - vekuronijum
 - dekametonijum
 - suksametonijum (sukcinilholin)
- } nedepolarizirajući
- } depolarizirajući

- ✓ **Nedepolarizirajući** relaksantni lekovi se vezuju za nikotinske receptore na postsinaptičkoj neuromišićnoj membrani (motornoj ploči), sprečavajući ACh - kao fiziološki neurotransmiter da se vezuje za njih.
- ✓ **Depolarizirajući** relaksantni lekovi se takođe vezuju za nikotinske receptore na mišićnoj ploči, ali za razliku od prethodnih, oni deluju kao agonisti i pri tome ispoljavaju efekat. kroz 2 faze. U prvoj fazi izazivaju depolarizaciju (kao i ACh) usled čega nastaje kratkotrajna asinhrona fascikulacija skeletnih mišića. Druga faza se karakteriše dugotrajnom depolarizacijom motorne ploče, usled čega izostaje repolarizacija. ACh zbog toga ne može da ispolji svoj fiziološki efekat, pa nastaje paraliza skeletne muskulature.

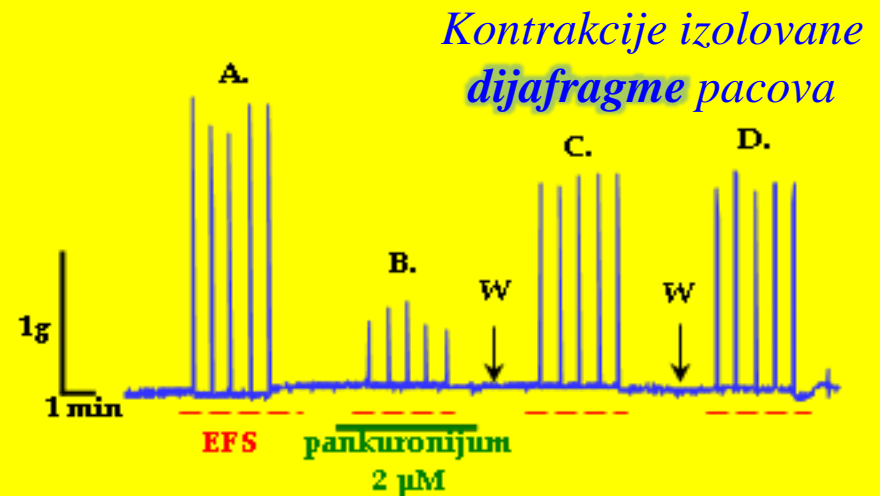
Antimuskarinski holinolitik (atropin)



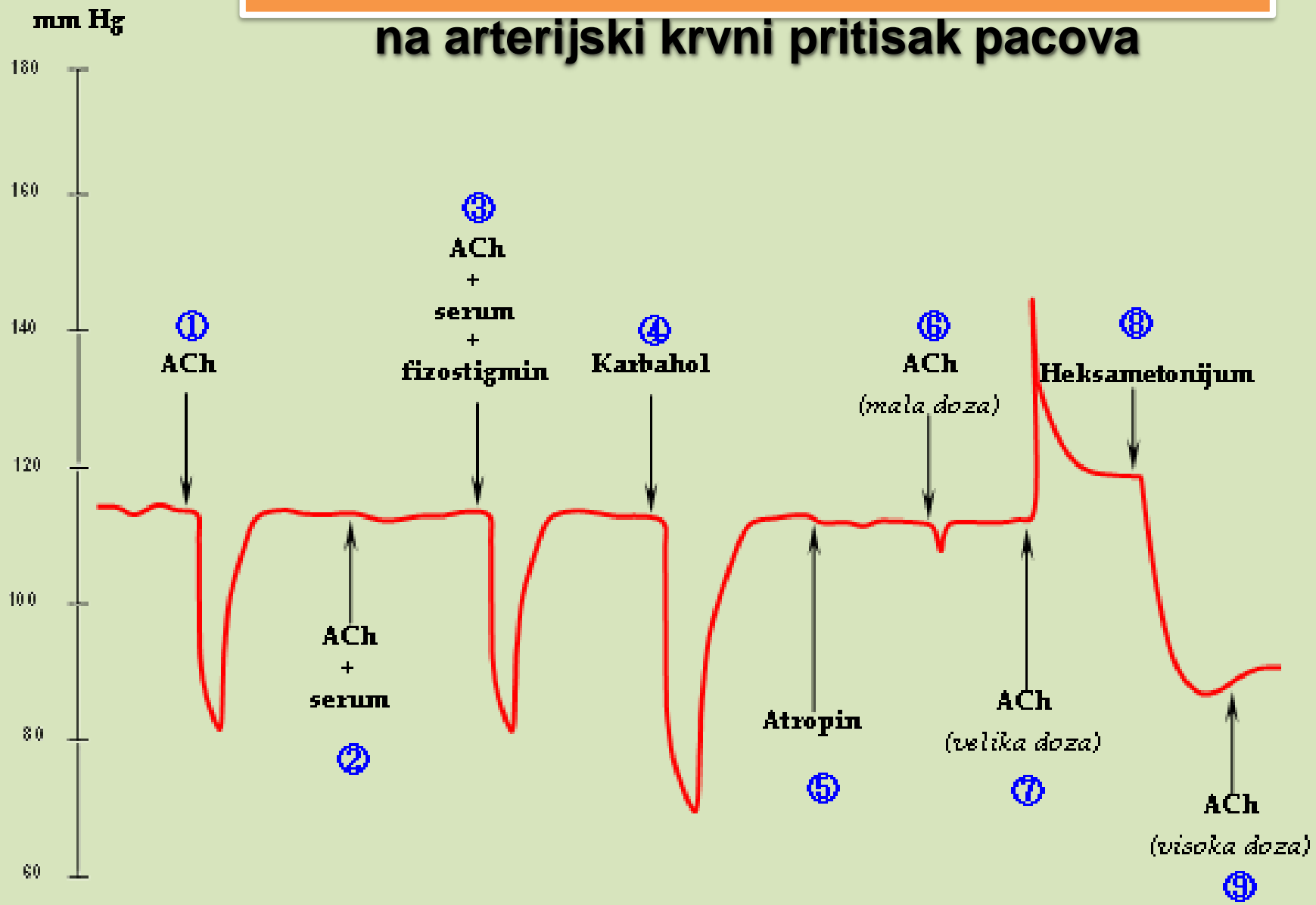
Ganglijski blokator (mekamilamin)



Relaksantni lek (pankuronijum)

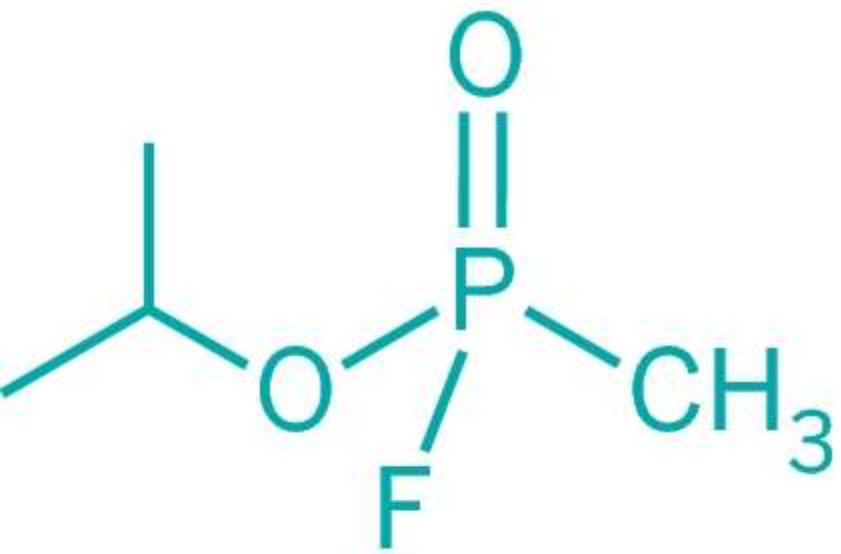


Uticaj holinergičkih i antiholinergičkih lekova na arterijski krvni pritisak pacova



- 1) Aplikacija ACh u maloj dozi (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$), prouzrokuje značajan pad arterijskog krvnog pritiska. Ovaj pad krvnog pritiska *nastaje brzo i traje kratko*. Pod dejstvom ACh aktiviraju se muskarinski M_3 receptori u endotelu krvnih sudova, što dovodi do oslobađanja azot oksida (NO) i posledične vazodilatacije i hipotenzije. Nastala hipotenzija traje kratko jer se ACh veoma brzo hidrolizuje pod dejstvom pseudoholinesteraze krvnog seruma.
- 2) ACh u količini koja odgovara maloj dozi (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$), inkubiran je 30 minuta na 37°C u 2 ml svežeg krvnog seruma. Aplikacija ovakve kombinacije: ACh + serum ne dovodi do promene vrednosti krvnog pritiska. Pseudoholinesteraza iz krvnog seruma je razgradila ACh tokom inkubacije, pa je izostao njegov hipotenzivni efekat (kao kod predhodne aplikacije).
- 3) Svežem krvnom serumu (2 ml) dodat je fizostigmin (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) i smeša inkubirana 30 minuta na 37°C . Zatim je dodat ACh u količini koja odgovara maloj dozi (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) i sva tri sastojka ponovo inkubirana 30 minuta na 37°C . Aplikacija ovako dobijene trokomponentne smeše: ACh + serum + fizostigmin, izazvala je isti pad krvnog pritiska kao kada je aplikovan ACh samostalno (prva aplikacija). U ovom slučaju, tokom pripremnog postupka, fizostigmin je doveo do inhibicije pseudoholinesteraze krvnog seruma (prva inkubacija), tako da je ACh ostao nerazgrađen (druga inkubacija) i ispoljio je svoj hipotenzivni efekat.
- 4) Karbahol (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) prouzrokuje pad arterijskog krvnog pritiska, koji je

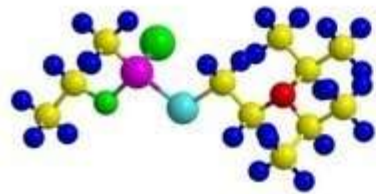
- 5) **Atropin (2 mg/kg) ne prouzrokuje značajnije promene arterijskog krvnog pritiska. U krvnim sudovima ne postoji parasimpatička inervacija, pa blokada M₃ receptora od strane atropina nema za posledicu promenu krvnog pritiska.**
- 6) Posle atropina, aplikacija **ACh u maloj dozi** (1 µg/kg), ne dovodi do pada krvnog pritiska, jer su muskarinski M₃ receptori u endotelu krvnih sudova blokirani atropinom.
- 7) **ACh u velikoj dozi** (1000 µg/kg), izaziva nagli porast krvnog pritiska. Ovo je posledica aktivacije nikotinskih receptora u ganglijama simpatikusa (srž nadbubrega), što dovodi do pojačane sekrecije adrenalina čiji je efekat vazokonstrikcija i hipertenzija.
- 8) Heksametonijum (10 mg/kg) dugotrajno snižava krvni pritisak. Ovakav efekat se javlja zbog toga što heksametonijum (ganglijski blokator) blokira nikotinske receptore u svim ganglijama, pa i u srži nadbubrega, usled čega izostaje oslobađanje adrenalina i njegovo učešće u održavanju vazomotornog tonusa krvnih sudova.
- 9) Posle aplikacije heksametonijuma, ACh primenjen u velikoj dozi (1000 µg/kg) ne prouzrokuje promenu krvnog pritiska. Kao što je objašnjeno u predhodnoj aplikaciji (aplikacija 8.), heksametonijum je blokator nikotinskih receptora u ganglijama, pa ACh ne može da ispolji svoje



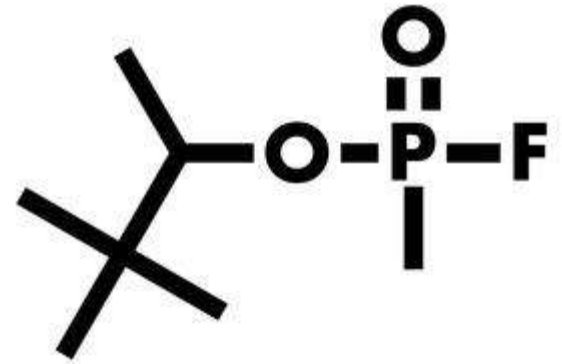
Sarin



VX nerve agent



Moscow theatre crisis, 2002



soman

alamy - 2HFH449

