**Kolinerge og antikolinerge farmaka   
Jeppe Følner**

**Acetylcholinreceptorer**  
nAChR  
”Nikotinerg”  
Ligand ionkanal (alle kationer)  
Findes på neuroner og ved muskulær end-plate. Fører til depolarisering!

mAChR

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Type** | **Subtyper** | **Placering** | **Effekt** |
| GPCR | **M1(Gq)**  *Danner IP3 og DAG*  **M2 (Gi)** *Hæmmer AC --> nedsat cAMP*  **M3 (Gq)** *Danner IP3 og DAG*  **M4 (Gi)** Ligegyldig  **M5 (Gq)** Ligegyldig | **M1(Gq)**  MTK  **M2 (Gi)**  Hjertet  **M3 (Gq)**Kirtler  Glatmuskulatur Endothel | **M1(Gq)** MTK: Mavesyresekretion og peristaltik  **M2 (Gi)**  Hjertet: Nedsat frekvens og kontraktilitet  **M3 (Gq)**Kirtler: øget sekretionGlatmuskulatur: pupilkontraktion, bronkiekonstriktion, blærekontraktion  Endothel: *Vasodilation* (NO-diffusion til tunica media!) |

**Kolinerge farmaka  
Overordnede typer**   
Agonister  
Agonister binder til det ortosteriske site på n- og m-AChR --> *aktivererende*   
Indirekte agonister  
Acetylcholinesterase-hæmmere --> forlænget ACh-effekt  
Antagonister  
Kæmper med ACh om ortosteriske site --> antagonistisk   
  
**Farmaka**Agonister

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Acetylcholin** | **Nikotin** | **Pilokarpin** |
| **Type** | Agonist nAChR Agonist mAChR | Agonist nAChR | Agonist mAChR (M1-M4) |
| **Virkning** | nAChR: åbner kationkanaler mAChR: Gq og Gi aktivering | Åbner kationkanaler | Effekt rettet mod M3 |
| **Effekt** | M1 (Gq)  Mavesyresekretion øget  M2 (Gi) *Hjertet* Nedsat frekvens **(BT ned)** Nedsat kontraktilitet **(BT ned)**  M3 (Gq) *Endothel* Øget vasodilation **(BT ned)**  *Kirtler* Øget kirtelsekretion *Glatmuskulatur* Øget bronkiekonstriktion Øget pupilkonstriktion Øget blærekonstriktion | Se bivirkninger – ingen ”positiv” effekt. | Pupilkonstriktion  Spytsekretion |
| **Bivirkninger** | Hypotension (nedsat BT) | Vanedannende Brady- eller takykardi Sphincterafslappende Kvalme M.v. | Øget bronkiekonstriktion Øget blærekonstriktion |
| **Indikationer** | ANVENDES IKKE SOM LÆGEMIDDEL – VIRKNINGSTID KUN 10-20 SEKUNDER PGA. ACETYLCHOLINESTERASE-AKTIVITET | Rygeafvænning | Grøn stær (glaukom) Inden operation  Tør mund F.eks. xerostomi eller sjögrens syndrom |
| **Kontra-indikationer** | … | Følings syndrom | Iritis  Astma og KOL |
| **Admini-stration** | … | Peroralt (nikotintyggegummi) Topikalt (nikotinplastre) Inhalering (e-cigaretter) | Peroralt (tør mund) Topikalt (i øjet) |
| **Kinetik** | Absorption Dårlig 🡪 ACh er hydrofil  Eliminering Hurtig 🡪 ACh-esterase synaptisk og pseudocholinesterase i plasma  Virkningstid 10-20 sekunder (IV) 🡪 anvendes derfor ikke som lægemiddel | Eliminering Lever og renalt | Eliminering Renalt |

Indirekte agonister (acetylcholinesterasehæmmere)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Neostigmin** | **Organo-fosfat** |
| **Type** | Indirekte agonist: ACh-esterase-hæmmer | Indirekte agonist ACh-esterase-hæmmer |
| **Virkning** | Forhindrer binding af ACh til ACh-esterase  Reversibel *Effekt rettet mod M3* | Samme  Irreversibel |
| **Effekt** | Blærekontraktion | … |
| **Bivirkninger** | Bl.a. Øget bronkiekonstriktion | … |
| **OD** | Atropin som antidot | … |
| **Indikationer** | Blære-atoni Svækket blæremuskel så vandet ikke kan lades | INGEN KLINISK ANVENDELSE (anvendes som insektdræber og kemisk kampvåben) |
| **Kontra-indikationer** | Mekanisk urinvejsobstruktion Her skyldes det altså ikke musklen, at vandet ikke kan lades – vil forværre situationen at give neostigmin | … |
| **Admini-stration** | Peroralt | … |

Antagonister

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Atropin** | **Ipratropium** |
| **Type** | Antimuskarinerg antagonist (kompetitiv) | Antimuskarinerg antagonist (kompetitiv) |
| **Virkning** | Binder reversibelt til mAChR | Binder reversibelt til mAChR (IKKE I CNS!) |
| **Effekt** | M1 *Normal funktion (Gq)* MTK: mavesyresekretion   *Atropiveffekt* PNS: nedsat excitatorisk postsynaptisk potentiale MTK: nedsat mavesyresekretion og peristaltik  M2 *Normal funktion (Gi)*  Hjertet: nedsat hjerterytme- og kontraktilitet  *Atropineffekt* Hjertet: øget hjerterytme og kontraktilitet  M3 *Normal funktion (Gq)*Kirtler: øget kirtelsekretion  Glatm: pupil-, blære- og bronkiekonstriktion Endothel: vasodilatation  *Atropineffekt* Kirtler: nedsat kirtelsekretion (inkl. spyt) Glatm: pupil-, blære- og bronkieafslappende | Hydrofilt – virker ikke i CNS  Virker overvejende på M3 – derfor:   *Bronkiedilaterende* Lokaleffekt opnås ved inhalering |
| **Bivirkninger** | M1 Obstipation: forstoppelse sfa. manglende mavesyresekretion  M2 Øget BT  M3 *Kirtler* Xerostomi: mundtørke sfa. manglende spytsekretion Synkebesvær: sfa. manglende spytsekretion | FÅ! Sv.t. M3 – derfor:   Mundtørke Synkebesvær  Nedsat glatmuskelaktivitet |
| **OD** |  |  |
| **Indikationer** | Antidot mod cholinesterasehæmmere!  Hvis acetylcholin-aktivitet er uhensigtsmæssigt forøget som følge af manglende nedbrydelse, kan den kompetitive antagonist nedsætte denne. | KOL Bronkodilaterende |
| **Kontra-indikationer** | Grøn stær (glaukom) Tør mund Blære-atoni (øget blæresphincteraktivitet) |  |
| **Interaktioner** |  | β2-adrenoceptor-agonister Øget Gs --> Øget cAMP --> Øget hæmning af MLCK |
| **Admini-stration** | Parentalt (IV) | Inhalation |
| **Kinetik** | … | … |