

Avtakoidi

in zdravila, ki posegajo v njihovo delovanje

Lovro Stanovnik

Splošne značilnosti:

- biološka učinkovitost
- sinteza, sproščanje in učinkovanje lokalno omejeni (razlika od hormonov)
- njihova prisotnost ni vezana samo na živčevje (Hi, 5-HT in številni drugi tudi mediatorji)

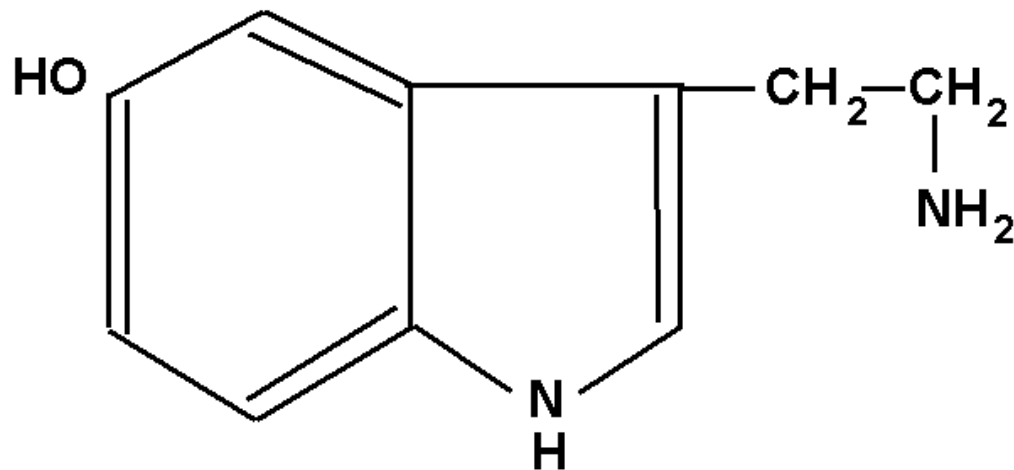
sinonimi: avtakoidi (etimologija: $\alpha\upsilon\tau\omicron\varsigma$ $\alpha\kappa\omicron\varsigma$),
lokalni hormoni, tkivni hormoni

Predstavniki avtakoidov

- Histamin
- Serotonin (5-HT)
- Lipidni derivati
 - derivati arahidonske kisline: PG, LT, TX
 - PAF (platelet activating factor)
- NO
- Polipeptidi
 - citokini (IL in drugi citokini TNF, NGF, interferon..)
 - SP, NPY, CCK, CGRP
 - sistem koagulacije in fibrinolitski sistem
 - renin-angiotenzinski sistem
 - sistem komplementa
 - kinini

Serotonin

5-hidroksi-triptamin (5-HT)



Sinteza in razgradnja serotonina



Inaktivacija serotonina

Privzem v celice, iz katerih se je bil sprostil, in v druge celice:

- nevroni
- enterokromafine celice
- trombociti

Trombociti – model za študij privzema serotonina

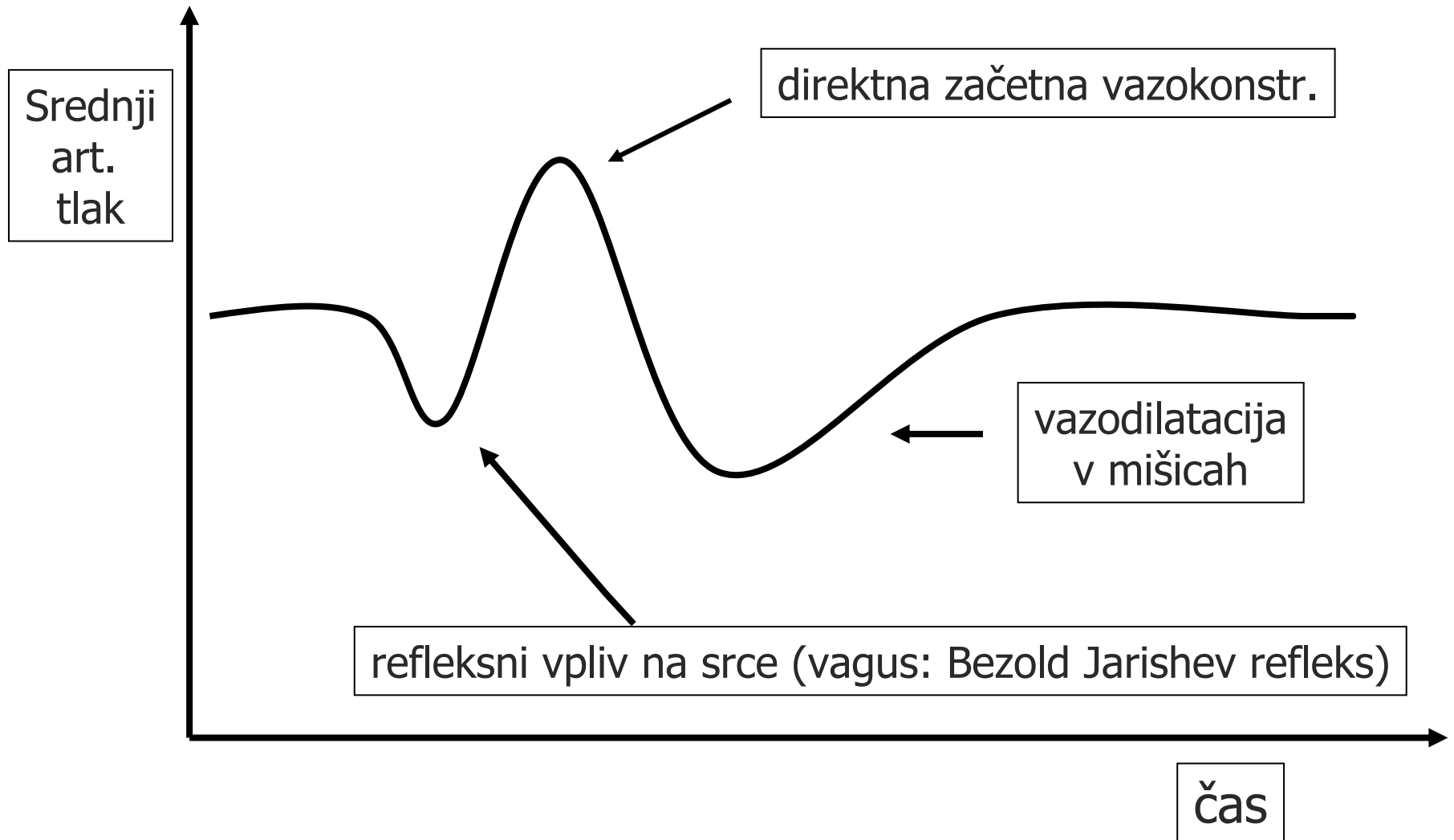
Lokalizacija serotonina v organizmu

- enterokromafine celice 90 %
- trombociti 8 %
- centralno živčevje (CŽ) 2 %
- mastociti (pri glodalcih)

Učinki serotonina

- ŽILJE
 - vazokonstrikcija
 - vazodilatacija (skeletna mišica)
- SRCE ← + inotropni, + kronotropni
- AFERENTNI ŽIVCI
 - stimulacija končičev (bolečina)
 - gangliji
 - sredica suprarenalke
- GLADKA MUSKULATURA (črevo, bronhi) - kontrakcija, povečanje motilitete
- ARTERIJSKI PRITISK

Vpliv serotonina na arterijski pritisk



Vloga serotonina v organizmu

- Enterokromafine ce - regulacija motilitete črevesa, tudi preko živčevja v črevesu
- Trombociti (uptake - sinteze ni)
5-HT₂ R → agregacija
→ regulacija hemostaze?
- CŽ - mediatorska vloga – nn. raphe
 - patogeneza depresije
 - stranski učinki antipsihotikov
 - motorika
 - senzorna percepcija
 - spanje

Zdravila, ki delujejo preko 5-HT

R	Delovanje	Zdravila	Indikacije
5-HT _{1A}	DA	buspiron, ipsaperon	anksiozn., depresija
5-HT _{1D}	A	sumatriptan	migrena
5-HT _{2A/2C}	Ant	metisergid, ketanserin, risperidon	migrena, depresija, shizofren.
5-HT ₃	Ant	ondansetron	bruhanje (KT)
5-HT ₄	A	cisaprid	motnje GIT
5-HT- transport	inhib.	fluoksetin, sertralin	depresija, obses. komp.

Secale alkaloidi

- alkaloidi iz rženih rožičkov (Secale cornutum, ergot)
- ergotizem (gangrene, abortus, konvulzije)
- derivati lisergične kisline
- kemijska razdelitev:
 - amidni derivati: ergonovin (ergometrin)
 - aminokislinski deriv. (ergopeptini)
 - ergotamin
 - ergotoksinova skupina
 - ergokristin
 - ergokornin
 - ergokriptin
- številni sintetski derivati

Učinki ergot alkaloidov

- žilje
 - vazokonstrikcija
 - vazodilatacija (različen vpliv na različne vrste žilja, odvisen od derivatov)
 - okvara endotela
- uterus - kontrakcija
- CNS
 - inhib. kardiovask. refleksov - padec RR
 - halucinogeni eff.
 - emetičen efekt
 - konvulzije
 - inhib. sekr. prolaktina

Mehanizem delovanja ergot alkaloidov

- Delovanje na 3 vrste R:
 - R- α ,
 - R-5-HT,
 - R-dopamin
- Različen način delovanja:
 - agonisti
 - delni agonisti
 - antagonisti

Različni predstavniki – različno izraženo delovanje na posamezne R

Indikacije za uporabo EA

- **MIGRENA**
 - med napadom: ergotamin, triptani
 - profilaksa: metisergid, ciproheptadin
- **PORODNIŠTVO**
 - kontrakcija uterusa v 3. porodni dobi: ergonovin, ergometrin, Me-ergonovin
- **NEVROLOGIJA**
 - parkinsonizem – bromokriptin
 - Hidrirani derivati ergotoksinske skupine - CŽ -
izboljšanje posledic skleroze ?

Primerjava učinkov različnih EA

Zdravilo	5-HT - R	α - R	D - R	Kontr. uterusa	Glavna uporaba	Stranski učinki
Ergotamin	Antag./DA (5-HT1)	DA (žile) Antag. (druga mesta)	Brez učinka	++	Migrena	Emeza Vazokonstr. (cave periferno žilno obolenje) Cave nosečnost
Dihidroergotamin	Antag/DA (5-HT1)	Antagonist	Brez učinka	+	Migrena (v glavnem obsoleten)	Manjša emeza kot pri ergotaminu
Ergometrin	Antag./DA (5-HT1 šibek)	Šibek antag./DA	Šibek Ant/DA	+++	Preprečitev poporodnih krvavitev	
Bromokriptin	Brez učinka	Šibek antag.	Ag./DA	-	Parkins. bolezen Endokrine motnje	Emeza
Metisergid	Antag./DA (5-HT2)	-			Karcinoidni sindrom - profilaksa	Retroperiton. mediastinalna fibroza Emeza

Neželeni učinki EA

- glavobol
- navzea
- bruhanje
- diareja
- vrtoglavica
- mravljinčenje, hladna koža
- zmedenost
- konvulzije

ZNAKI ERGOTIZMA