proLékaře.cz | 8.1.2026

Čes. slov. Farm. 2015; 64, 254–263

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Cholinergický systém srdca

Cholinergic system of the heart

Matej Kučera • Anna Hrabovská

Došlo 18. novembra 2015 / Přijato 3. decembra 2015

Súhrn

Cholinergický systém v srdci môže byť buď neuronálneho, alebo neneuronálneho pôvodu. Neuronálny cholinergický systém v srdci je reprezentovaný pregangliovými parasympatikovými dráhami, parasympatikovými intrakardiálnymi gangliami a postgangliovými parasympatikovými neurónmi, ktoré projektujú predovšetkým do oblastí predsiení, SA uzla a AV uzla. Neneuronálny cholinergický systém je tvorený samotnými kardiomyocytmi, ktoré majú kompletnú výbavu pre syntézu a vylučovanie acetylcholínu. Podľa súčasných poznatkov neneuronálny cholinergický systém v srdci má vplyv na reguláciu srdcovej činnosti v priebehu aktivácie sympatiku a zohráva úlohu aj pri energetickom metabolizme kardiomyocytov. Acetylcholín či už neuronálneho alebo neneuronálneho pôvodu pôsobí v srdci prostredníctvom muskarínových a nikotínových receptorov. Účinok acetylcholínu v srdci je ukončovaný prostredníctvom cholínesteráz, acetylcholínesterázy a butyrylcholínesterázy. V poslednej dobe čoraz viac odborných publikácii naznačuje, že zvýšenie cholinergického tonusu v srdci prostredníctvom inhibítorov cholínesteráz má pozitívny vplyv pri niektorých ochoreniach kardiovaskulárneho systému, ako je napríklad zlyhávajúce srdce. Z toho dôvodu by sa inhibítory cholínesteráz mohli v budúcnosti úspešne používať pri terapii niektorých ochorení kardiovaskulárneho systému.

Kľúčové slová: cholinergický systém • inervácia srdca • neneuronálny cholinergický systém srdca • receptory • cholínesterázy v srdci

Summary

The cholinergic system of the heart can be either of neuronal or non-neuronal origin. The neuronal cholinergic system in the heart is represented by preganglionic parasympathetic pathways, intracardiac parasympathetic ganglia and postganglionic parasympathetic neurons projecting to the atria, SA node and AV node. The non-neuronal cholinergic system consists of cardiomyocytes that have complete equipment for synthesis and secretion of acetylcholine. Current knowledge suggests that the non-neuronal cholinergic system in the heart affects the regulation of the heart during sympathetic activation. The non-neuronal cholinergic system of the heart plays also a role in the energy metabolism of cardimyocites. Acetylcholine of both neuronal and non-neuronal origin acts in the heart through muscarinic and nicotinic receptors. The effect of acetylcholine in the heart is terminated by cholinesterases acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. Recently, papers suggest that the increased cholinergic tone in the heart by cholinesterase inhibitors has a positive effect on some cardiovascular disorders such as heart failure. For this reason, the cholinesterase inhibitors might be used in the treatment of certain cardiovascular disorders in the future.

Key words: cholinergic system • heart innervation • non-neuronal cholinergic system of the heart • receptors • cholinesterases in the heart

Úvod

Kardiovaskulárny systém svojou nepretržitou činnosťou zabezpečuje cirkuláciu krvi, a tak umožňuje výmenu látok medzi tkanivami, respektíve orgánmi. Jeho činnosť je neustále modulovaná širokou škálou regulačných mechanizmov, ktoré majú za úlohu zabezpečiť rozdielne nároky tkanív na kyslík a živiny a popri tom zachovávať celkovú funkciu obehovej sústavy. Spomedzi všetkých regulačných mechanizmov kardiovaskulárneho systému je najvýznamnejšia neuronálna regulácia, reprezentovaná vegetatívnym nervovým systémom. Srdce je inervo-

PharmDr. Matej Kučera (✉) • A. Hrabovská
Katedra farmakológie a toxikológie
Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: mtj.kucera@gmail.com, kucera@fpharm.uniba.sk

proLékaře.cz | 8.1.2026

vané oboma zložkami vegetatívneho nervového systému, sympatikom aj parasympatikom. Podľa neurotrasmitera vylučovaného postgangliovým neurónom sa sympatikový vegetatívny nervový systém nazýva aj adrenergický a parasympatikový vegetatívny nervový systém aj cholinergický[1]. Výskum neuronálnej regulácie srdcovej činnosti sa do dnešných dní zameriaval prevažne na adrenergický systém, zatiaľ čo cholinergický systém bol v úzadí záujmu odbornej verejnosti. Tento stav môžeme prisúdiť viacerým skutočnostiam popísaným vo vedeckej literatúre. Napríklad adrenergická inervácia je prítomná v celom srdci, zatiaľ čo cholinergická je lokalizovaná prevažne v oblasti predsieni[2]. Kým aktivácia adrenergického systému vedie ku dramatickému nárastu srdcovej frekvencie, tlaku krvi a iných srdcových parametrov, aktivácia cholinergického systému je miernejšia a spôsobuje prevažne „iba" pokles srdcovej frekvencie[3, 4]. Tieto, ale aj mnohé iné poznatky prispeli k tomu, že s výnimkou srdcovej frekvencie sa cholinergickému systému pripisoval len minimálny vplyv na srdce. Avšak v posledných rokoch sa začali objavovať publikácie, ktoré vyzdvihujú regulačnú úlohu cholinergického systému v srdci, a to predovšetkým pri patogenéze rôznych závažných ochorení kardiovaskulárneho systému. Z toho dôvodu začal naberať výskum cholinergického systému v srdci na význame. V budúcnosti by mohlo viesť farmakologické ovplyvnenie tohto systému k prevencii respektíve terapii mnohých kardiovaskulárnych ochorení, ktoré sú v rozvinutých krajinách na popredných priečkach v príčinách úmrtnosti.

Neuronálny cholinergický systém srdca

Prepangliové parasympatikové dráhy inervujúce srdce

V centrálnej nervovej sústave sú parasympatikové centrá, ktoré ovplyvňujú srdce, lokalizované v strednej oblasti predĺženej miechy. Medzi ne zaraďujeme jadrá *nucleus ambiguus*, *nucleus tractus solitarius* a dorzálne motorické jadrá. Činnosť týchto parasympatikových centier je ovplyvňovaná hypothalamom[5]. Z parasympatikových jadier v predĺženej mieche vychádzajú eferentné parasympatikové nervové dráhy štyrmi hlavovými nervami (*n. oculomotorius, n. facialis, n. glossopharyngeus* a *n. vagus*). Srdce inervuje *n. vagus*, teda desiaty hlavový nerv. Parasympatikové nervové dráhy sú prerušené v gangliách, ktoré sa nachádzajú buď v tesnej blízkosti inervovaného orgánu, alebo v samotnom orgáne[6]. Okrem priameho ovplyvňovania srdcovej činnosti pôsobia eferentné parasympatikové dráhy, aj na sympatikové nervové zakončenia, a tak môžu regulovať aj vylučovanie noradrenalínu. Aferentné vágové dráhy[5] modulujú baroreflexy[7], sympatikové, ale aj ostatné parasympatikové dráhy. Podľa všeobecne zaužívanej definície vedie stimulácia, respektíve aktivácia pravostranného vágu predovšetkým k ovplyvňovaniu sinoatriálneho (SA) uzla, na druhej strane aktivácia ľavostranného vágu ovplyvňuje najmä atrioventrikulárny (AV) prevod akčného potenciálu[5].

Existuje viacero experimentálnych prác, ktoré sa venujú fyziológii a anatómii parasympatikových dráh. U ľudí vstupujú parasympatikové nervy do srdca v oblasti srdcového hilu. Komory sú inervované parasympatikovými nervami, ktoré vstupujú arteriálnou časťou hilu a naopak nervy, ktoré inervujú prevažne predsiene vstupujú do srdca venóznou časťou srdcového hilu[8]. Experimenty na potkanoch preukázali podobnú vágovú inerváciu srdca ako u ľudí. Nervy vstupujúce do srdca potkana cez arteriálnu časť srdcového hilu smerujú do epikardu komôr. Naopak nervy vchádzajúce venóznou časťou srdcového hilu ostávajú lokalizované na báze srdca, a vytvárajú tak nervový plexus srdcového hilu[9]. Podobne ako u človeka a potkana aj u myší vstupujú vágové nervové dráhy do srdca v oblasti hilu. Kým pravostranný vágus vstupuje do srdcového hilu v oblasti bázy srdca, ľavostranný vágus dosahuje srdce v oblasti lokalizovanej medzi vstupom pľúcnych žíl do srdca a ľavou predsieňou[10].

Hlavná časť parasympatikových nervov (približne 75 %) vychádza u potkanov z ventrolaterálnych jadier *nucleus ambiguus*[11, 12]. U mačiek boli preukázané tri hlavné, približne rovnaké populácie vágových prepangliových neurónov, ktoré vychádzajú z *nucleus ambiguus* a participujú na regulácii srdcovej frekvencie. Jedná sa o skupiny neurónov, ktoré inervujú SA ganglium, spodné predsieňové ganglium alebo obe tieto gangliá súčasne[13]. Podrobnejšia analýza preukázala, že v *nucleus ambiguus* sa nachádzajú telá navzájom oddelených skupín neurónov, ktoré sprostredkúvajú buď dominantný vyššie spomínaný negatívne chronotropný efekt, alebo menej výrazný negatívne inotropný efekt vágu. Telá týchto dvoch skupín neurónov sa v *nucleus ambiguus* navzájom prekrývajú, ich dráhy sú oddelené, ale k srdcu smerujú paralelne vedľa seba. Väčšina neurónov, ktoré spôsobujú negatívne chronotropný efekt, projektujú do SA ganglia. Na druhej strane tie, ktoré spôsobujú negatívne inotropný efekt, projektujú do kranioventrikulárneho ganglia[14]. Neuróny vychádzajúce z *nucleus ambiguus* projektujúce do spodného predsieňového ganglia majú podobnú štruktúru ako neuróny projektujúce do SA ganglia[13]. Nervové vlákna u potkanov, ktoré vychádzajú z dorzálnych motorických jadier, inervujú rovnaké srdcové gangliá ako neuróny vychádzajúce z *nucleus ambiguus*. Napriek tomu, že obe skupiny nervových vlákien projektujú do rovnakých ganglií, inervujú odlišné subpopulácie gangliových neurónov. To môže byť podľa autorov štúdie jasným dôkazom, že tieto dve parasympatikové centrá majú rozdielnu úlohu pri kontrole srdcovej činnosti[15].

Parasympatikové gangliá v srdci

Ako bolo spomenuté vyššie, parasympatikové dráhy inervujúce srdce sú prerušené v gangliách. Všetky gangliá, respektíve gangliové plexy v srdci sú inervované eferentnými vágovými nervovými vláknami. Prepangliové vágové neuróny, respektíve ich axóny vytvárajú okolo hlavných postgangliových neurónov zakončenia, ktoré sa podobajú na košík. Presnejšie povedané, zakončenia axónov, na ktorých sa nachádzajú varikozity, sú tesne obtočené okolo tiel hlavných gangliových neurónov[16]. Jednotlivé gangliá sú medzi sebou pospájané do väčších gangliových plexov prostredníctvom intergangliových neurónov. Počet a lokalizácia ganglií sa u jednotlivých živočíšnych druhov výrazne líšia. U myší bola väčšina srdcových ganglií lokalizovaná na báze srdca, pri vy-

proLékaře.cz | 8.1.2026

ústení pľúcnych žíl do ľavej predsiene[10]. Priemerný počet ganglií v myšacom srdci je okolo 18[16]. Tie sú pospájané interneurónmi do 9 väčších plexov. Detailná analýza preukázala, že myšacie gangliá majú oválny tvar a obsahujú väčšinou 2 až 3 vrstvy buniek, avšak niekoľko ganglií obsahuje dokonca 4 až 5 vrstiev buniek[10]. Najväčší výskyt ganglií v myšacom srdci je v oblasti SA uzla, AV uzla a nižšej ľavej pulmonálnej vény, pričom gangliové plexy SA uzla a AV uzla obsahujú zhodne 5 až 8 ganglií. Plexus ganglií, ktorý sa nachádza v tesnej blízkosti nižšej ľavej pulmonálnej vény, obsahuje 3 až 5 ganglií, pričom tieto gangliá sú menšie ako gangliá predošlých dvoch gangliových plexov. U potkanov bolo preukázané obdobné rozmiestnenie a počet ganglií ako u myší s tým rozdielom, že gangliá potkanov sú výrazne väčšie[16]. Na rozdiel od myšacieho alebo potkanieho srdca sa v mačacom srdci nachádza iba 8 ganglií. Väčšina z ganglií mačacieho srdca je lokalizovaná v tukovom a spojivovom tkanive na povrchu srdca, poprípade obklopujú veľké cievy. Polovica ganglií sa nachádza v oblasti predsieni a druhá polovica v oblasti komôr. Z fyziologického hľadiska sú najdôležitejšie SA ganglium, ktoré sa spolu so spodným predsieňovým gangliom zúčastňuje na riadení srdcovej frekvencie, AV ganglium, ktoré moduluje AV prevod a kranioventrikulárne ganglium, ktoré ovplyvňuje kontraktilitu ľavej komory. Celkový počet neurónov v mačacom srdci je približne 6274 s variabilitou ± 1061, pričom až 51 % sa nachádza v komorách[13, 17]. Čo sa týka parasympatikových ganglií v ľudskom srdci, literatúra uvádza rozdielne údaje. Armour a kol.[18] identifikovali v predsieňach ľudského srdca 485 ± 43 ganglií a v komorách 88 ± 7 ganglií, ktoré sú obsiahnuté v desiatich gangliových plexoch[18]. Na druhej strane Pauza vo svojej publikácii uvádza, že v ľudské srdce obsahuje až 836 ± 76 ganglií v deviatich gangliových plexoch[8]. Najväčšia hustota ganglií sa nachádza v oblasti srdcového hilu, konkrétne na dorzálnej a dorzolaterálnej strane ľavej predsiene, kde sa nachádza až 50 % všetkých ganglií ľudského srdca. Ľavá predsieň je inervovaná tromi, pravá predsieň dvomi, pravá komora jedným a ľavá komora tromi gangliovými plexmi[8]. Komorové gangliové plexy sa nachádzajú v tukovom tkanive na bázach oboch komôr[18]. Nedávne experimenty na psoch preukázali, že ganglium nachádzajúce sa pri vstupe pulmonálnych vén do ľavej predsiene obsahuje nielen cholinergické neuróny, ale aj adrenergické neuróny. Toto zistenie je v rozpore s doterajšími poznatkami, ktoré hovoria, že v srdci sa nachádzajú iba cholinergické neuróny. Obe populácie neurónov projektujú svoje axóny do SA uzla a ovplyvňujú srdcovú frekvenciu, čo autori štúdie potvrdili nielen neuroanatomickými, ale aj fyziologickými experimentami[19].

Postgangliové parasympatikové neuróny v srdci

Z ganglií, ktoré sa nachádzajú predovšetkým v epikarde, vychádzajú postgangliové neuróny, ktoré sa nazývajú aj vnútorné srdcové nervy. Tieto nervy zabezpečujú inerváciu jednotlivých štruktúr srdca. Prechádzajú z epikardu smerom do myokardu[20]. Jedná sa napríklad o vyššie spomínanú inerváciu buniek SA uzla neurónmi vychádzajúcimi z SA ganglia alebo spodného predsieňového ganglia, poprípade inerváciu komôr sprostredkovanú kranioventrikulárnym gangliom[8, 13, 14, 17]. Vnútorné nervy sú zhlukované do zreteľných dráh a projektujú do rôznych oblastí predsiení a komôr[9]. Inervácia srdca postgangliovými nervovými dráhami nie je homogénna, ale existujú oblasti s hustejšou či redšou sieťou nervových vlákien[8]. Popri myokarde je bohato inervovaný aj epikard a endokard. Na povrchu endokardu sa nachádza hustá sieť parasympatikových nervových vlákien[8, 21]. Hustota vnútorných nervov v predsieňach a komorách prasiat a ľudí je vyššia v endokarde ako v epikarde[20, 21]. Porovnanie inervácie vrstiev srdca preukázalo, že pravá predsieň obsahuje hustejšiu inerváciu endokardu ako ľavá predsieň a naopak ľavá predsieň má hustejšiu inerváciu epikardu ako pravá predsieň[21].

V myšacom srdci sa na inervácii SA uzla podieľa okolo 1000 vnútorných kardiálnych neurónov. V prípade AV uzla je to približne 860 neurónov[22]. Stimulácia neurónov projektujúcich do SA uzla u človeka vedie k spomaleniu trvania predsieňového cyklu. Čím je frekvencia impulzov stimulácie vyššia, tým je predsieňový cyklus pomalší. Stimulácia neurónov projektujúcich do SA uzla nemá vplyv na AV prevod vzruchu[23]. Prítomnosť parasympatikových neurónov bola dokázaná aj na povrchu mitrálnych chlopní, o ktorých sa dlho predpokladalo, že neobsahujú žiadnu cholinergickú inerváciu. Nervové vlákna vstupujú do chlopní potkana z fibromuskulárnej oblasti a preferenčne sa šíria do bazálnej a inermediálnej oblasti chlopne[24]. Inervácia v ľudskom srdci je väčšia v predsieňach ako v komorách, pričom hustota neurónov je nižšia v ľavej ako v pravej predsieni[20, 25]. Prevodový systém je inervovaný hustou sieťou vnútorných srdcových neurónov. Zaujímavé je, že počet ich nervových zakončení je v prevodovom systéme vyšší ako počet nervových zakončení adrenergických sympatikových neurónov[22, 25]. V komorách prechádzajú neuróny paralelne s koronárnymi artériami[20], ako je napríklad ľavá predná descendentná koronárna artéria. Pravá komora je u prasiat aj u človeka hustejšie inervovaná ako ľavá komora[20, 21]. Inervácia oboch komôr klesá z bázy smerom k apexu a zadná strana komôr je bohatšie inervovaná ako predná strana[20].

Neneuronálny cholinergický systém srdca

V posledných rokoch sa začali objavovať publikácie, ktoré poukázali na prítomnosť takzvaného neneuronálneho cholinergického systému srdca. Experimenty na izolovaných kardiomyocytoch preukázali, že nielen neuróny v srdci, ale aj kardiomyocyty z predsieni a komôr sú schopné syntetizovať a vylučovať acetylcholín (ACh), nakoľko obsahujú kompletnú výbavu pre syntézu a vylučovanie ACh[26, 27].

Vysokoafinitný cholínový transportér (ChT1) zabezpečuje transport cholínu z extracelulárneho priestoru do vnútra bunky[28]. V kardiomyocytoch pochádzajúcich z dospelých (6–8 týždňov) a starých (20–24 mesiacov) jedincov bola jeho prítomnosť preukázaná nielen na úrovni mRNA, ale aj na proteínovej úrovni. Neonatálne kardiomyocyty tento transportný proteín vôbec neobsahujú. U starých jedincov dochádza k nárastu hladín

proLékaře.cz | 8.1.2026

ChT1 v predsieňach, kým naopak v komorách dochádza k poklesu jeho hladín[27]. Sekrécia ACh kardiomyocytmi je závislá na aktivite ChT1 a na vychytávaní cholínu z extracelulárneho prostredia[29]. Pritom transport cholínu do bunky je limitujúcim krokom v syntéze ACh[28]. Absencia ChT1 nie je zlučiteľná zo životom. V prípade 50 % delécie tohto transportéra dochádza u mutantných zvierat k výraznému, až 50 %, poklesu hladín ACh v srdci. To má za následok vyššiu pokojovú srdcovú frekvenciu a vyšší pokojový systolický tlak krvi, ako majú myši divokého kmeňa[30].

Ďalším proteínom, ktorý zohráva dôležitú úlohu pri syntéze ACh v kardiomyocytoch, je cholínacetyltransferáza (ChAT). Tento enzým je v srdci nerovnomerne rozmiestnený. Jeho najvyššie hladiny sa nachádzajú v oblasti SA a AV uzla. Nižšie hladiny je možné pozorovať v predsieňach a najnižšie v komorách[31]. Nielen neuróny, ale aj komorové a predsieňové kardiomyocyty pochádzajúce z dospelých a starých jedincov obsahujú ChAT. Podľa niektorých štúdií sa však v neonatálnych kardiomyocytoch potkanov ChAT nenachádza ani na proteínovej úrovni a takisto ani na úrovni mRNA[27]. Tieto tvrdenia však boli vyvrátené v prípade myšacích a potkaních neonatálnych kardiomyocytov[26, 29]. U starších jedincov nastáva s vekom zníženie hladín ChAT v kardiomyocytoch[27]. V prípade absencie ChAT dochádza k nárastu srdcovej frekvencie, čo je spôsobné poklesom hladín ACh v srdci[32]. Naopak u mutantných myši s vysokými hladinami ChAT, a tým pádom aj ACh v srdci prekvapujúco nedochádza ku žiadnym zmenám srdcovej frekvencie[33]. V srdciach potkanov bolo preukázané, že inhibícia ChAT nepotláča syntézu ACh úplne. Autori štúdie túto skutočnosť pripisujú prítomnosti karnitínacetyltransferázy, nakoľko syntéza ACh by mohla byť produktom jej aktivity[31]. Avšak neskôr Rana spolu s kolegami demonštrovali, že ChAT je hlavný enzým, ktorý sa podieľa na syntéze ACh v kardiomyocytoch[27]. Na rozdiel od mozgu, kde je prítomný zostrihový variant ChAT s veľkosťou 80 kDA, v kardiomyocytoch sa nachádza zostrihový variant veľký 52 kDa[29]. Aplikácia ACh alebo agonistu muskarínových receptorov (MR) vyvoláva zvýšenie hladín ChAT v kardiomocytoch. To následne vedie ku zvýšeniu syntézy a následnému zvýšenému uvoľňovaniu ACh. Tento efekt je sprostredkovaný MR, pretože aplikácia antagonistu MR atropínu zabraňuje zvýšeniu expresie ChAT a potláča vylučovanie ACh až o 45 %[26].

Posledným významným proteínom pri syntéze a vylučovaní ACh, ktorý sa nachádza v kardiomyocytoch, je vezikulárny acetylcholínový transportér (VAChT)[26, 27]. V kardiomyocytoch sa VAChT nachádza v perinukleárnom priestore, kde je kolokalizovaný s vezikulami[29]. VAChT je zodpovedný za transport ACh z cytoplazmy do týchto transportných vezikúl[28]. Pritom aj samotné vylučovanie ACh kardiomyocytmi do extracelulárneho priestoru je závislé na aktivite VAChT[29] a prebieha rovnakým spôsobom ako v neurónoch[32]. Podobne ako v prípade ChAT, aj VAChT bol preukázaný v kardiomyocytoch pochádzajúcich z neonatálnych, dospelých a starých jedincov[27, 29]. Niektoré publikácie však kontroverzne uvádzajú, že v neotanálnych kardiomyocytoch sa VAChT nenachádza ani na proteínovej úrovni a ani na úrovni mRNA[27]. Kardiomyocyty starých jedincov sa vyznačujú downreguláciou VAChT v predsieňach a upreguláciou v komorách v porovnaní s kardiomyocitmi dospelých jedincov[27]. Delécia VAChT vedie u myší k potlačeniu sekrécie ACh z kardiomyocytov. Následne sa znížené hladiny ACh prejavujú nárastom srdcovej frekvencie podobne, ako tomu je u myší s absenciou ChAT[32].

Existuje viacero štúdií, ktoré sa zaoberajú úlohou neneuronálneho ACh v srdci. Ten je produkovaný nielen komorovými, ale aj predsieňovými kardiomyocytmi. Experimenty preukázali, že predsieňové kardiomyocyty produkujú viac ACh ako komorové kardiomyocyty[27]. Zvýšené vylučovanie neneuronálneho ACh v srdci nemá žiadny vplyv ani na srdcovú frekvenciu a ani na hemodynamické parametre, ako je systolický alebo diastolický tlak krvi[33]. Potlačenie vylučovania respektíve absencia ACh v kardiomyocytoch má však za následok zmeny v regulácii srdcovej činnosti za stresových podmienok. Jedná sa najmä o spomalený návrat srdcovej frekvencie na bazálne hodnoty po fyzickej aktivite, výraznejší nárast srdcovej frekvencie v priebehu fyzickej aktivity alebo poruchu funkcie ľavej komory pri stimulácii agonistom β-adrenergických receptorov (β-AR). Na bunkovej úrovni dochádza k nadmernej aktivácii Ca^{2+} kanálov, hypertrofii kardiomyocytov a následnej remodelácii[32]. To je v súlade s výsledkami, ktoré preukázali, že ACh produkovaný kardiomyocytmi potláča účinok izoprenalínu na úrovni vápnikovej signalizácie, zabraňuje remodelácii kardiomyocytov navodenej fenylefrínom a inhibuje hypertrofickú signálnu kaskádu indukovanú izoprenalínom[29]. Všetky tieto pozorovania sú jasným dôkazom o regulačnej úlohe neneuronáneho ACh v priebehu aktivácie sympatiku[32]. Podľa niektorých experimentálnych prác potláča neneuronálny ACh v srdci energetický metabolizmus kardiomyocytov[26, 34]. Presnejšie povedané, znižuje spotrebu kyslíka a zachováva hladiny ATP v kardiomyocytoch[34]. Experimenty na mutantných myšiach s vysokými hladinami neneuronálneho ACh v srdci poukazujú na jeho protektívnu úlohu pri infarkte myokardu. Nielenže sa takéto myši vyznačujú výrazne nižšou mortalitou po infarkte myokardu ako myši divokého kmeňa, ale majú aj oveľa menšie infarktové ložisko, výraznejšiu angiogenézu a sú odolnejšie voči ischemicko-reperfúznemu poškodeniu[33].

Cholinergické receptory srdca

Muskarínové receptory v srdci

V ľudskom organizme bolo doteraz identifikovaných 5 podtypov MR. Patria do veľkej rodiny receptorov spriahnutých s G-proteínom. Podľa typu G proteínu ich rozdeľujeme na dve skupiny. Prvou skupinou sú MR spriahnuté s Gq proteínom, kam patria podtypy M_1R, M_3R a M_5R, pričom väzba agonistu na tieto podtypy MR spôsobuje aktiváciu signálnej kaskády fosfolipáza C – diacylgylcerol/inozitoltrifosfát – Ca^{2+}. Do druhej skupiny patria MR spriahnuté s Gi proteínom, kam zaraďujeme podtypy M_2R a M_4R. Ich aktivácia vedie k inhibícii adenylátcyklázy, poklesu hladín cAMP a zníženiu aktivity cAMP dependentných proteínkináz[4, 35]. M_2R, ktoré sú predominantným kardiálnym podtypom MR, môžu byť v srdci

proLékaře.cz | 8.1.2026

spojené aj s niektorými K^+ kanálmi. Zároveň sú schopné ovplyvňovať Ca^{2+} kanály, I_f prúd, fosfolipázu A2, fosfolipázu D, poprípade tyrozínkinázy[35]. V literatúre sa okrem M_2R spomína prítomnosť aj M_3R[36–38] a okrajovo aj M_1R[39] a M_4R[40] podtypov MR. Lokalizácia MR sa prekrýva s cholinergickou inerváciou v oblasti vstupu pľúcnych žíl do ľavej predsiene, vstupu dutej žily do pravej predsiene, ďalej v parasympatikových gangliách, v tkanive SA a AV uzla, Hisovom zväzku a Purkyneho vláknach. V pravej aj ľavej komore sa nachádza iba nízka hustota MR[41]. Pri štúdiu lokalizácie a dynamiky MR na povrchu kardiomyocytov sa zistilo, že len 10 % buniek srdca exprimuje M_2R. Ich pohyb je rýchly a chaotický pričom nedochádza ku vytváraniu receptorových zhlukov. To znamená, že existujú iba vo forme monomérov poprípade dimérov[42]. Absencia M_2R sa nijako neprejaví na fyziologických parametroch srdca. Až dlhodobá stimulácia β-AR vedie k poruche funkcie ľavej komory srdca[43].

Pokles srdcovej frekvencie vyvolaný aktiváciou parasympatiku je sprostredkovaný M_2R v SA uzle, poprípade AV uzle[4]. V SA uzle je hustota MR až dvojnásobne vyššia ako v pracovnom myokarde[36]. Na molekulovej úrovni dochádza pri poklese srdcovej frekvencie k aktivácii draslíkových kanálov (K_{ACh}), ktorých otvorenie spôsobuje následnú hyperpolarizáciu v bunkách SA uzla. Okrem toho nízke dávky agonistu môžu spôsobovať spomalenie srdcovej frekvencie aj potlačením I_f prúdu[44]. Aktivácia M_3R v SA uzle vedie k výraznému spomaleniu sínusového rytmu, čo je sprevádzané spomalením diastolickej depolarizácie. V pracovnom myokarde predsieni a komôr dochádza ku skráteniu akčného potenciálu[36].

V prípade aplikácie ACh na srdce dochádza k miernemu, ale zato signifikantnému poklesu inotropie[45]. Negatívne inotropný efekt, ktorý nastáva po aktivácii MR, je na izolovanom srdci, poprípade na izolovaných ľavých komorách, možné pozorovať iba po predchádzajúcom zvýšení aktivity adenylátcyklázy, a tým pádom aj hladín cAMP. Naopak v predsieňach je možné negatívne inotropný efekt pozorovať aj bez predchádzajúceho zvýšenia aktivity adenylátcyklázy[4]. Negatívne inotropný efekt ACh je sprostredkovaný M_2R[35]. Na druhej strane experimenty na myšiach s absenciou jednotlivých podtypov MR preukázali, že okrem negatívne inotropného efektu je možné v predsieňach sledovať aj pozitívne inotropný efekt, ktorý je spôsobený aktiváciou M_3R[46].

Zmeny hladín MR je možné pozorovať pri rôznych ochoreniach kardiovaskulárneho systému, ako je napríklad zlyhávajúce srdce[47, 48], hypertrofia myokardu[38], ischémia alebo arytmie[49]. V prípade zlyhávajúceho srdca dochádza k upregulácii M_2R v ľavej komore. Napriek zvýšenej inhibícii adenylátcyklázy nedochádza ku zmene kontraktility spôsobenej stimuláciou β-AR[47]. Okrem upregulácie M_2R dochádza pri zlyhávajúcom k srdci aj k upregulácii M_3R. Zmeny ich hladín sú spájané hlavne s hypertrofiou myokardu v priebehu chronického srdcového zlyhávania[38]. V prípade ischémie myokardu zohrávajú M_3R kardioprotektívnu úlohu[50].

Popri spomínaných patologických stavoch je v srdci možné sledovať zmeny hladín týchto receptorov aj pri dlhodobej aplikácii ich agonistov alebo antagonistov. Aplikácia agonistov MR, akým je napríklad karbachol, vyvoláva už po 4 dňoch downreguláciu MR[35]. Na kardiomyocytoch dochádza k poklesu hladín M_2R na úrovni mRNA a rovnako aj na proteínovej úrovni[51]. K podobnému efektu dochádza aj po aplikácii inhibítorov cholínesteráz. Tá vedie k zvýšeniu koncentrácie ACh v srdcovom tkanive a následnému poklesu hladín MR[52]. Pokles hladín MR prebieha v dvoch krokoch. Prvým je desenzitizácia receptorov spôsobená fosforyláciou za pomoci GRK (z angl. „G-protein-coupled receptor kinases“), ktorá nastáva v priebehu sekúnd až minút po naviazaní agonistu na receptory. Druhým krokom je internalizácia, čiže proces transportu receptorov do vnútra bunky, ktorá nastáva približne po 20 minútach od naviazania sa agonistu na receptory[35]. Na rozdiel od agonistov dlhodobá aplikácia antagonistov MR spôsobuje viac ako 100% nárast hladín MR v srdci. Takýto nárast je pravdepodobne spôsobený tým, že veľká časť receptorov sa nachádza v inaktivovanom stave a regulačné mechanizmy na úrovni bunky sa snažia zvýšiť množstvo voľných „aktívnych“ receptorov[35, 51].

Nikotínové receptory v srdci

Na rozdiel od MR, nikotínové receptory (NR) patria medzi ligandom (ACh) otvárané iónové kanály. Skladajú sa z piatich podjednotiek obkolesujúcich centrálny iónový kanál. Podľa toho, či sú NR zložené z jedného alebo viacerých typov podjednotiek, ich označujeme ako homopentaméry alebo heteropentaméry. Do dnešných dní bolo identifikovaných až 17 rôznych podjednotiek NR: α1-α10, β1-β4, γ, δ a ε[28,53].

V srdci sa nachádza viacero podtypov NR, avšak stále nie je známe presné zastúpenie ich podjednotiek a ich úloha vo fyziológii a patológii srdca. Pomocou metódy RT-PCR bola na úrovni mRNA v srdcových neurónoch preukázaná prítomnosť α2, α3, α4, α5, α7, β2, β3 a β4 podjednotiek NR. Pritom jednotlivé srdcové neuróny exprimujú rôzne populácie podjednotiek NR[54]. V srdcových gangliách sa najčastejšie vyskytujú α3, α4, α7, β2 a β4 podjednotky[55–58]. α3 podjednotky sú u potkanov a myší najčastejšie spojené s β4 podjednotkami a vytvárajú heteropentaméry α3β4, ktoré sú hlavným typom NR v srdcových gangliách týchto živočíšnych druhov[55]. NR obsahujúce β4 podjednotky sa okrem srdcových ganglií s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytujú aj na srdcových zakončeniach sympatikových neurónov[59]. V prípade absencie NR obsahujúcich β4 podjednotky dochádza k oslabeniu odpovede vo forme bradykardie na vysokofrekvenčnú vágovú stimuláciu[49]. Pokiaľ β4 podjednotky NR chýbajú, dochádza k ich nahradzovaniu práve minoritnými β2 podjednotkami[60]. Na rozdiel od β4 podjednotiek zohrávajú β2 podjednotky pri kontrole srdcovej činnosti u myší a potkanov len minimálnu úlohu[55]. U myší je napríklad β2 podjednotka súčasťou heteropentaméru αβ42. Jeho aktivácia vedie k bradykardii, ktorú je možné blokovať atropínom[58]. Navyše u psov je β2 podjednotka súčasťou α3β2 heteropentaméru, ktorý sprostredkúva prenos vzruchu v srdcových gangliách[56].

Okrem spomínaných podtypov NR sa v srdcových neurónoch[61] nachádzajú aj α7 podjednotky NR, ktoré vytvárajú homopentaméry[55]. α7 NR sa popri neurónoch

proLékaře.cz | 8.1.2026

vyskytujú aj na fibroblastoch a kardiomyocytoch[61]. Z fyziologického hľadiska sa tieto receptory zúčastňujú na prenose nervového vzruchu v srdcových gangliách[56]. Ďalej sa podieľajú aj na počiatočnom poklese srdcovej frekvencie navodenej nikotínom[55, 59]. Naopak podľa štúdie uskutočnenej na myšiach s absenciou α7 podjednotiek sa spomínané receptory nezúčastňujú na kontrole srdcovej činnosti. V priebehu širokej škály fyziologických experimentov uskutočnených za bazálnych podmienok a počas aplikácie rôznych farmák sa nevyskytli žiadne rozdiely v parametroch srdca medzi týmito mutantnými myšami a myšami divokého kmeňa[62]. Podľa najnovších zistení sú α7 NR spájané s niektorými ochoreniami kardiovaskulárneho systému. Konkrétne sa podieľajú na angiogenéze po infarkte myokardu pretože absencia α7 podjednotiek NR spôsobuje výrazné potlačenie angiogenézy v infarktovom ložisku[63]. Okrem toho znížená vágová aktivita a hypertrofia myokardu majú za následok kompenzačné zvýšenie hladín α7 NR[64].

Cholínesterázy v srdci

Výskum cholínesteráz bol doposiaľ orientovaný prevažne na typické cholinergické tkanivá, ako je kostrový sval alebo nervová sústava. Existuje pomerne málo publikácii, ktoré sa zaoberajú výskumom cholínesteráz v srdci. V cicavčom srdci bola preukázaná prítomnosť obidvoch cholínesteráz: acetylcholínesterázy (AChE) aj butyrylcholínesterázy (BChE)[65–71], spolu s ich kotviacimi proteínmi – kolagénom Q (ColQ)[72] a membránovou kotvou bohatou na prolín (PRiMA)[73]

Acetylcholínesteráza v srdci

Aktivita AChE v srdci je nižšia ako v typických cholinergických tkanivách – mozgu a kostrovom svale[68, 71]. Najvyššia aktivita AChE v srdci sa nachádza v oblastiach s najhustejšou cholinergickou inerváciou, ako je napríklad SA uzol, AV uzol, predsiene alebo oblasti prevodového systému srdca[8,–10, 14, 66, 69]. Z týchto oblastí je najvyššia aktivita AChE v okolí SA uzla a AV uzla, kde je väčšina aktivity tvorená tetramérmi AChE[69]. Z najväčšou pravdepodobnosťou sa jedná o tetraméry AChE kotvené prostredníctvom proteínu PRiMA, ktoré sú súčasťou neuronálneho cholinergického systému srdca. Túto myšlienku podporuje zistenie, že hlavnou molekulovou formou v *n. vágus*, ktorý zabezpečuje cholinergickú inerváciu srdca, sú práve tetraméry[74].

Ďalšou molekulovou formou AChE, ktorá sa nachádza v srdci, sú tetraméry kotvené prostredníctvom ColQ. Ako bolo spomenuté vyššie, ColQ môže kotviť jeden, dva alebo tri tetraméry katalytických podjednotiek[72]. ColQ kotví v srdci buď dva, alebo tri tetraméry katalytických podjednotiek AChE[70, 71]. AChE kotvená ColQ sa podieľa, v závislosti od živočíšneho druhu, na 8–25 % celkovej aktivity AChE srdca[70, 71, 75]. Niektorí autori uvádzajú, že ColQ kotvená AChE je v celom srdci rovnomerne distribuovaná[69, 70]. Podľa iných autorov sú najvyššie hladiny AChE kotvenej ColQ v pravej predsieni[74]. Mikroskopická analýza preukázala, že ColQ môže kotviť AChE aj na povrchu kardiomyocyov. Väčšina AChE kotvenej ColQ sa nachádza v blízkosti bazálnej laminy na rozhraní medzi kardiomyocytmi[76].

Popri spomínaných kotvených molekulových formách AChE sa v srdci nachádzajú aj solubilné monoméry, diméry a tetraméry. U ľudí, potkanov aj myší majú najväčší podiel na celkovej aktivite AChE v srdci[70, 71, 75]. Okrem vyššie spomínaných solubilných dimérov bola v ľudskom srdci preukázaná aj prítomnosť dimérov kotvených glykofosfatydylinozitolovou kotvou[75], ktoré sa bežne vyskytujú na erytrocytoch, krvných doštičkách alebo v čreve[77]. Nie je však jasné či tieto molekulové formy AChE sú súčasťou neuronálneho alebo neneuronálneho systému srdca. Rovnako je pravdepodobné, že sa jedná o reziduálnu aktivitu pochádzajúcu z krvi.

Butyrylcholínesteráza v srdci

Podľa viacerých experimentálnych prác je aktivita BChE v srdci relatívne vysoká, dokonca vyššia ako v kostrovom svale[68, 71]. Súčasne platí že, v srdci je aktivita BChE vyššia ako aktivita AChE. Pomer medzi aktivitou AChE a BChE v srdci sa u jednotlivých živočíšnych druhov značne líši[65, 71, 78, 79]. Najvýraznejší podiel aktivity BChE je možné pozorovať v srdci potkana, kde až 90 % celkovej aktivity cholínesteráz pripadá BChE[78]. Naopak najmenší podiel aktivity BChE je možné nájsť v ľudskom srdci, kde je aktivita BChE dvojnásobne vyššia ako aktivita AChE[79]. V myšacom srdci pripadá 85–90 % celkovej aktivity BChE solubilným monomérom a dimérom, ostatných 10–15 % pripadá tetramérom. Prekvapujúce je, že na rozdiel od AChE, BChE v myšacom srdci nie je kotvená prostredníctvom ColQ[71].

Zaujímavé je, že najnižšia aktivita BChE v psom srdci sa nachádza v SA uzle. Zároveň v tejto časti srdca sa nachádza aj najvyššia aktivita AChE a vysoká hustota cholinergickej inervácie[8– 10, 14, 66]. Napriek tomu do dnešných dní neexistujú žiadne experimentálne práce, ktoré by skúmali úlohu BChE vo fyziológii alebo patológii srdca. Tým pádom nie je možné posúdiť, či BChE zohráva úlohu v neuronálnom alebo neneuronálnom cholinergickom systéme srdca.

Farmakologické ovplyvnenie cholínesteráz v srdci

Aktivitu cholínesteráz je možné ovplyvniť pomocou inhibítorov. Z farmakologického hľadiska zaraďujeme inhibítory cholínesteráz medzi nepriame parasympatomimetiká. Mechanizmus účinku inhibítorov cholínesteráz spočíva v zabránení štiepenia neuromediátora ACh a následnom zvýšení jeho koncentrácie v blízkosti NR a MR. To vedie ku zvýšenej aktivácii týchto receptorov a zosilneniu cholinergickej odpovede tkanív a orgánov. Inhibítory cholínesteráz sa v terapeutickej praxi využívajú napríklad pri terapii Alzheimerovej choroby, pri diagnostike a symptomatickej liečbe myasthenia gravis, pri liečbe atónie čriev a močového mechúra, pri liečbe glaukómu, pri intoxikácii antagonistami MR alebo na ukončenie nervovo-svalovej blokády po nedepolarizujúcich myorelaxanciách[6, 80, 81].

Aplikácia inhibítorov cholínesteráz na srdce vyvoláva podobný efekt ako stimulácia *n. vagus*. To znamená, že po ich podaní dochádza k negatívne chronotropnému, inotropnému, dromotropnému a batmotropnému efektu[1, 6, 80, 81]. V súčasnosti sa inhibítory cholínesteráz nevyužívajú pri terapii ochorení kardiovaskulárneho systému. Existuje však viacero experimentálnych prác, kto-

proLékaře.cz | 8.1.2026

ré poukazujú na pozitívny prínos podávania inhibítorov cholínesteráz v prípade viacerých chorôb srdca[82–87].

Jedno z potenciálnych možných využití inhibítorov cholínesteráz je pri terapii zlyhávajúceho srdca. Zlyhávajúce srdce sa vyznačuje zvýšenou sympatikovou aktivitou, ktorá spolu s renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom patrí medzi najvýznamnejšie kompenzačné mechanizmy tohto ochorenia. Úloha parasympatiku pri srdcovom zlyhaní nie je do dnešných dní uspokojivo vysvetlená. Avšak existuje množstvo dôkazov, ktoré poukazujú na zníženú parasympatikovú aktivitu[5, 88, 89]. Viacero experimentálnych prác sa snažilo nájsť odpoveď na otázku, či zvýšenie parasympatikového tonusu pomocou inhibítorov cholínesteráz má pozitívny prínos pri terapii srdcového zlyhania. Pyridostigmín spôsobuje okrem zvýšenia parasymaptikového tonusu v srdciach pacientov so zlyhávajúcim srdcom[82] aj nárast variability srdcovej frekvencie a zníženie komorovej ektopickej aktivity[83]. Navyše aplikácia neostigmínu zlepšuje aj hemodynamický profil u pacientov so zlyhávajúcim srdcom v priebehu zvýšenej fyzickej aktivity[84]. Výsledky experimentov, pri ktorých bolo srdcové zlyhanie navodené laboratórnym zvieratám, sú v súlade s vyššie uvedenými klinickými štúdiami. Dlhodobé podávanie inhibítorov cholínesteráz vedie nielen k spomínanému zvýšeniu parasymaptikového tonusu, ale aj k poklesu sympatikovej kontroly srdcovej frekvencie[90]. To následne zlepšuje funkciu ľavej komory[91], čo je reprezentované aj zvýšeným vývrhovým objemom, vyššou ejekčnou frakciou, vyšším srdcovým výdajom a zvýšenou kontraktilitou ľavej komory[90, 92]. Na molekulovej úrovni dochádza k zníženiu expresie proteínov zúčastňujúcich sa na remodelácii srdca[92], čo sa prejaví zmenšením priemeru kardiomyocytov a znížením hustoty kolagénu v ľavej komore. Popritom dochádza k zvýšeniu hladín endotelového rastového faktora, ktorý je markerom angiogenézy[90], poklesu hladín TNF-α, ktorý sa podieľa na remodelácii srdca a jeho dysfunkcii a k zvýšeniu hladín IL-10, ktorý je dôležitým protizápalovým cytokínom[91]. Všetky tieto zistenia prispeli k myšlienke použitia inhibítorov cholínesteráz v terapii srdcového zlyhania. V súčasnosti prebieha druhá fáza klinického skúšania, pri ktorej je pacientom so zlyhávajúcim srdcom samostatne podávaný inhibítor cholínesteráz pyridostigmín[89].

Okrem zlyhávajúceho srdca je ďalšou možnou terapeutickou indikáciou inhibítorov cholínesteráz posturálna ortostatická tachykardia. U pacientov trpiacich týmto ochorením dochádzalo po aplikácii inhibítorov k výraznému potlačeniu tachykardie počas státia, zlepšeniu záťažových symptómov a v prípade aplikácie pyridostigmínu aj k zlepšeniu diastolického tlaku[85, 86].

Navyše bolo preukázané, že aplikácia donepezilu, galantamínu a rivastigmínu u pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou znižuje riziko infarktu myokardu až o 34%, pričom tento efekt je ešte výraznejší pri vyšších dávkach týchto inhibítorov[87]. Okrem zníženia rizika infarktu myokardu je možné u pacientov liečených inhibítormi cholínesteráz pozorovať aj výrazný pokles mortality pri kardiovaskulárnych ochoreniach[87, 93]. Niekoľko retrospektívnych klinických štúdií, uskutočnených na pacientoch trpiacich Alzheimerovou chorobou alebo vaskulárnou demenciou, sa zaoberalo vplyvom medikácie inhibítormi cholínesteráz na kardiovaskulárne riziko. Pri žiadnom z klinicky používaných inhibítorov nebolo preukázané zvýšenie kardiovaskulárneho rizika a ani nežiaduce účinky vo forme negatívne chronotropného efektu, zvýšeného počtu arytmií alebo poklesu krvného tlaku[94, 95]. Pokiaľ sa v priebehu klinického skúšania preukáže bezpečnosť a účinnosť inhibítorov cholínesteráz, v budúcnosti by mohli byť tieto látky úspešne používané pri terapii niektorých ochorení kardiovaskulárneho systému, predovšetkým zlyhávajúceho srdca.

Literatúra

1. **Trojan S.** Lékařská fyziologie. 4. vydání. Praha: Grada Publishing 2003.
2. **Jacobowitz D., Cooper T., Barner H. B.** Histochemical and chemical studies of the localization of adrenergic and cholinergic nerves in normal and denervated cat hearts. Circ. Res. 1967; 20(3), 289–298.
3. **Brodde E. O., Bruck H., Leineweber K., Seyfarth T.** Presence,distribution a physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. Basic Res. Cardiol. 2001; 69(6), 528–538.
4. **Brodde O. E., Michel, M. C.** Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. Pharmacol. Rev. 1999; 51(4), 651–690.
5. **Olshansky B., Sabbah H. N., Hauptman P. J., Colucci W. S.** Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. Circulation 2008; 118(8), 863–871.
6. **Katzung B. G.** Základní a klinická farmakologie. 2. vyd. Jinočany: Nakladatelství H & H 2006.
7. **Levy M. N., Ng M., Lipman R. I., Zieske H.** Vagus nerves and baroreceptor control of ventricular performance. Circ. Res. 1966; 18(1), 101–106.
8. **Pauza D. H., Skripka V., Pauziene N., Stropus R.** Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. Anat. rec. 2000; 259(4), 353–382.
9. **Batulevicius D., Pauziene N., Pauza D. H.** Key anatomic data for the use of rat heart in electrophysiological studies of the intracardiac nervous system. Medicina (Kaunas) 2004; 40(3), 253–259.
10. **Rysevaite K., Saburkina I., Pauziene N., Noujaim S. F., Jalife J., Pauza D. H.** Morphologic pattern of the intrinsic ganglionated nerve plexus in mouse heart. Hearth Rhythm. 2011; 8(3), 448–454.
11. **Hopkins D. A., Armour J. A.** Localization of sympathetic postganglionic and parasympathetic preganglionic neurons which innervate different regions of the dog heart. J. Comp. Neurol. 1984; 229(2), 186–198.
12. **Izzo P. N., Deuchars J., Spyer K. M.** Localization of cardiac vagal preganglionic motoneurones in the rat: immunocytochemical evidence of synaptic imputs containing 5-hydroxytryptamine. J. Comp. Neurol. 1993; 327(4), 572–583.
13. **Gray A. L., Johnson T. A., Ardell J. L., Massari V. J.** Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. J. Appl. Physiol. (1985) 2004; 96(6), 2273–2278.
14. **Blinder K. J., Johnson T. A., John Massari V.** Negative inotropic vagal preganglionic neurons in the nucleus ambiguus of the cat: neuroanatomical comparison with negative chronotropic neurons utilizing dual retrograde tracers. Brain Res. 1998; 804(2), 325–330.
15. **Cheng Z., Zhang H., Guo S. Z., Wurster R., Gozal D.** Differential control over postganglionic neurons in rat cardiac ganglia by NA and DmnX neurons: anatomical evidence. Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004; 286(4), 625–633.
16. **Ai J., Epstein P. N., Gozal G., Yang B., Wurster R., Cheng Z. J.** Morphology and topography of nucleus ambiguus projections to cardiac ganglia in rats and mice. Neuroscience. 2007; 149(4), 845–860.

proLékaře.cz | 8.1.2026

17. **Johnson T. A., Gray A. L., Lauenstein J. M., Newton S. S., Massari V. J.** Parasympathetic control of the heart. I. An interventriculo–septal ganglion is the major source of the vagal intracardiac innervation of the ventricles. J. Appl Physiol. (1985) 2004; 96(6), 2265–2272.
18. **Armour J. A., Murphy D. A., Yuan B. X., Macdonald S., Hopkins D. A.** Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. Anat. Rec. 1997; 247(2), 289–298.
19. **Zarzoso M., Rysevaite K., Milstein M. L., Calvo C. J., Kean A. C., Atienza F., Pauza D. H., Jalife J., Noujaim S. F.** Nerves projecting from the intrinsic cardiac ganglia of the pulmonary veins modulate sinoatrial node pacemaker function. Cardiovasc. Res. 2013; 99(3), 566–575.
20. **Kawano H., Okada R., Yano K.** Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. Heart Vessels 2003; 18(1), 32–39.
21. **Ulphani J. S., Cain J. H., Inderyas F., Gordon D., Gikas P. V., Shade G., Mayor D., Arora R., Kadish A. H., Goldberger J. J.** Quantitative analysis of parasympathetic innervation of porcine heart. Heart Rhythm. 2010; 7(8), 1113–1119.
22. **Pauza D. H., Saburkina I., Rysevaite K., Inokaitis H., Jokubauskas M., Jalife J., Pauziene N.** Neuroanatomy of the murine cardiac conduction system: a combined stereomicroscopic and fluorescence immunohistochemical study. Auton. Neurosci. 2013; 176(1–2), 32–47.
23. **Carlson M. D., Geha A. S., Hsu J., Martin P. J., Levy M. N., Jacobs G., Waldo A. L.** Selective stimulation of parasympathetic nerve fibers to the human sinoatrial node. Circulation 1992; 85(4), 1311–1317.
24. **Lovasova K., Kluchova D., Bolekova A., Dorko F., Spakovska T.** Distribution of NADPH-diaphorase and AChE activity in the anterior leaflet of rat mitral valve. Eur. J. Histochem. 2010; 54(1), e5.
25. **Hoover D. B., Ganote C. E., Ferguson S. M., Blakely R. D., Parsons R. L.** Localization of cholinergic innervation in guinea pig heart by immunohistochemistry for high-affinity choline transporters. Cardiovasc. Res. 2004; 62(1), 112–121.
26. **Kakinuma Y., Akiyama T., Sato T.** Cholinoceptive and cholinergic properties of cardiomyocytes involving an amplification mechanism for vagal efferent effects in sparsely innervated ventricular myocardium. FEBS J. 2009; 276(18), 5111–5125.
27. **Rana O. R., Schauerte P., Kluttig R., Schröder J. W., Koenen R. R., Weber C., Nolte K. W., Weis J., Hoffmann R., Marx N., Saygili E.** Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart. Auton. Neurosci. 2010; 156(1–2), 82–89.
28. **Hrabovska A.** Localization, processing and function of cholinesterases in striatum. In: Striatum: anatomy, functions and role in disease. 1. vyd. New York: Nova Sciene Publishers, 2012; 1–36.
29. **Rocha-Resende C., Roy A., Resende R., Ladeira M. S., Lara A., de Morais Gomes E. R., Prado V. F., Gros R., Guatimosim C., Prado M. A., Guatimosim S.** Non-neuronal cholinergic machinery present in cardiomyocytes offsets hypertrophic signals. J. Mol. Cell. Cardiol. 2012; 53(2), 206–216.
30. **English B. A., Appalsamy M., Diedrich A., Ruggiero A. M., Lund D., Wright J., Keller N. R., Louderback K. M., Robertson D., Blakely R. D.** Tachycardia, reduced vagal capacity, and age-dependent ventricular dysfunction arising from diminished expression of the presynaptic choline transporter. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010; 299(3), 799–810.
31. **Slavíková J., Tuček S.** Choline acetyltransferase in the heart of adult rats. Pflugers Arch. 1982; 392(3), 225–229.
32. **Roy A., Fields W. C., Rocha-Resende C., Resende R. R., Guatimosim S., Prado V. F., Gros R., Prado M. A.** Cardiomyocyte-secreted acetylcholine is required for maintenance of homeostasis in the heart. FASEB J. 2013; 27(12), 5072–5082.
33. **Kakinuma Y., Tsuda M., Okazaki K., Akiyama T., Arikawa M., Noguchi T., Sato T.** Heart-specific overexpresion of choline acetyltransferase gene protects murine heart against ischemia through hypoxia-inducible factor-α1-related defense mechanisms. J. Am. Heart Assoc. 2013; 2(2), e004887.
34. **Kakinuma Y., Akiyama T., Okazaki K., Arikawa M., Noguchi T., Sato T.** A non-neuronal cardiac cholinergic system plays a protective role in myocardium salvage during ischemic insults. PLoS One 2012; 7(11), e50761.
35. **Dhein S., van Koppen CH. J., Brodde O. E.** Muscarinic receptors in the mammalian heart. Pharmacol. Res. 2001; 44(3), 161–182.
36. **Abramochkin D. V., Tapilina S. V., Sukhova G. S., Nikolsky E. E., Nurullin L. F.** Functional M3 cholinoreceptors are present in pacemaker and working myocardium of murine heart. Pflugers Arch. 2012; 463(4), 523–529.
37. **Wang Z., Shi H., Wang H.** Functional M3 muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts. Br. J. Pharmacol. 2004; 142(3), 359–408.
38. **Liu Y., Wang S., Wang C., Song H., Han H., Hang P., Jiang Y., Wei L., Huo R., Sun L., Gao X., Lu Y., Du Z.** Upregulation of M3 muscarinic receptor inhibits cardiac hypertrophy induced by angiotensin II. J. Transl. Med. 2013; 11: 209.
39. **Woo S. H., Lee B. H., Kwon K. I., Lee C. O.** Excitatory effect of M1 muscarinic acetylcholine receptor on automaticity of mouse heart. Arch. Pharm. Res. 2005; 28(8), 930–935.
40. **Cuevas J., Adams D. J.** M4 muscarinic receptor activation modulates calcium channel currents in rat intracardiac neurons. J. Neurophysiol. 1997; 78(4), 1903–1912.
41. **Hancock J. C., Hoover D. B., Hougland M. W.** Distribution of muscarinic receptors and acetylcholinesterase in the rat heart. J. Auton. Nerv. Syst. 1987; 19(1), 59–66.
42. **Nenasheva T. A. Neary M., Mashanov G. I., Birdsall N. J., Breckenridge R. A., Molloy J. E.** Abundance, distribution, mobility and oligomeric state of M2 muscarinic acetylcholine receptors in live cardiac muscle. J. Mol. Cell. Cardiol. 2013; 57, 129–136.
43. **LaCroix C., Freeling J., Giles A., Wess J., Li Y. F.** Deficiency of M2 muscarinic acetylcholine receptors increases ssusceptibility of ventricular function to chronic adrenergic stress. Am. J. Physiol Heart Circ Physiol. 2008; 294(2), 810–820.
44. **Yamada M.** The role of muscarinic K(+) channels in the negative chronotropic effect of a muscarinic agonist. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002; 300(2), 681–687.
45. **Takahashi H., Maehara K., Onuki N., Saito T., Maruyama Y.** Decreased contractility of the left ventricle is induced by neurotransmitter acetylcholine, but not by vagal stimulation in rats. Jpn. Heart J. 2003; 44(2), 257–270.
46. **Kitazawa T., Asakawa k., Nakamura T., Teraoka H., Unno T., Komori S., Yamada M., Wess J.** M3 muscarinic receptors mediate positive inotropic responses in mouse atria: a study with muscarinic receptor knockout mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009; 330(2), 487–493.
47. **Hussain R. I., Afzal F., Mork H. K., Aronsen J. M., Sjaastad I., Osnes J. B., Skomedal T., Levy F. O., Krobert K. A.** Cyclic AMP-dependent inotropic effects are differentially regulated by muscarinic G(i)-dependent constitutive inhibition of adenylyl cyclase in failing rat ventricle. Br. J. Pharmacol. 2011; 162(4), 908–916.
48. **Yoshizawa A., Nagai S., Baba Y., Yamada T., Matsui M., Tanaka H., Miyoshi S., Amagai M., Yoshikawa T., Fukuda K., Ogawa S., Koyasu S.** Autoimmunity against M2muscarinic acetylcholine receptor induces myocarditis and leads to a dilated cardiomyopathy–like phenotype. Eu. J. Immunol. 2012; 42(5), 1152–1163.
49. **Wang N., Orr-Urtreger A, Chapman J., Rabinowitz R., Korczyn A. D.** Deficiency of nicotinic acetylcholine receptor beta 4 subunit causes autonomic cardiac and intestinal dysfunction. Mol. Pharmacol. 2003; 63(3), 574–580.
50. **Pan Z., Guo Y., Qi H., Fan K., Wang S., Zhao H., Fan Y., Xie J., Guo F., Hou Y., Wang N., Huo Y., Zhang Y., Liu Y., Du Z.** M3 subtype of muscarinic acetylcholine receptor promotes cardioprotection via the suppression of miR-376b-5p. PLoS One 2012; 7(3), e32571.
51. **van Koppen C. J., Kaiser B.** Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signaling. Pharmacol. Ther. 2003; 98(2), 197–220.
52. **Mysliveček J., Trojan S., Tuček S.** Biphasic changes in the density of muscarinic and beta-adrenergic receptors in cardiac atria of rats treated with diisopropylfluorophosphate. Life Sci. 1996; 58(26), 2423–2430.

proLékaře.cz | 8.1.2026

53. **Lindstrom J. M.** Nicotinic acetylcholine receptors of muscles and nerves: comparison of their structures, functional roles, and vulnerability to pathology. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003; 998, 41–52.
54. **Poth K., Nutter T. J., Cuevas J., Parker M. J., Adams D. J., Luetje C. W.** Heterogenity of nicotinic receptor class and subunit mRNA expression among individual parasympathetic neurons from rat intracardiac ganglia. J. Neurosci. 1997; 17(2), 586–596.
55. d**e Biasi M.** Nicotinic mechanisms in the autonomic control of organ systems. J. Neurobiol. 2002; 53(4), 568–579.
56. **Bibevski S., Zhou Y., McIntosh J. M., Zigmond R. E., Dunlap M. E.** Functional nicotinic acetylcholine receptors that mediate ganglionic transmission in cardiac parasypathetic neurons. J. Neurosci. 2000; 20(13), 5076–5082.
57. **Li Y. F., LaCroix C., Freeling J.** Specific subtypes of nicotinic cholinergic receptors involved in sypathetic and parasypathetic cardiovascular responses. Neurosci Lett. 2009; 462(1), 20–23.
58. **Li Y. F., LaCroix C., Freeling J.** Cytisine induces autonomic cardiovascular responses via activations of different nicotinic receptors. Auton. Neurosci. 2010; 154(1–2), 14–19.
59. **Ji S., Tosaka T., Whitfield B. H., Katchman A. N., Kandil A., Knollmann B. C., Ebert S. N.** Differential rate responses to nicotine in rat heart: evidence for two classes of nicotinic receptors. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002; 301(3), p. 893–899.
60. **Xu W., Orr-Urtreger A., Nigro F., Gelber S., Sutcliffe C. B., Armstrong D., Patrick J. W., Beaudet A. L., De Biasi M.** Multiorgan autonomic dysfunction in mice lacking the beta2 and the beta4subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. J. Neurosci. 1999; 19(21), 9298–9305.
61. **Dvořáková M., Lipd K. S., Brüggmann D., Slavíková J., Kuncová J., Kummer W.** Developmental changes in the expression of nicotinic acetylcholine receptor alpha-subunits in the rat heart. Cell Tissue Res. 2005; 319(2), 201–209.
62. **Deck J., Bibevski S., Gnecchi-Ruscone T., Bellina V., Montano N., Dunlap M. E.** Alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit is not required for parasympathetic control of the heart in the mouse. Physiol. Genomics. 2005; 22(1), 86–92.
63. **Yu J. G., Song S. W., Shu H., Fan S. J., Liu A. J., Liu C., Guo J. M., Miao C. Y., Su D. F.** Baroreflex deficiency hampers angiogenesis after myocardial infarction via acetylcholine- 7-nicotinic ACh receptor in rats. Eu. Heart J. 2013; 34(30), 2412–2420.
64. **Ni M., Yang Z. W., Li D. J., Li Q., Zhang S. H., Su D. F., Xie H. H., Shen F. M.** A potential role of alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in cardiac angiogenesis in a pressure-overload rat model. J. Pharmacol. Sci. 2010; 114(3), 311–319.
65. **Li B., Stribley J. A., Ticu A., Xie W., Schopfer L. M., Hammond P., Brimijoin S., Hinrichs S. H., Lockridge O.** Abundant tissue butyrylcholinesterase and its possible function in the acetylcholinesterase knockout mouse. J. Neurochem. 2000; 75(3), 1320–1231.
66. **Sinha S. N., Keresztes-Nagy S., Frankfater A.** Studies on the distribution of cholinesterases: activity in the human and dog heart. Pediatr. Res. 1976; 10(8), 754–758.
67. **Slavíková J., Vlk J., Hlavičková V.** Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activity in the atria of the heart of adult albino rats. Physiol. Bohemoslov. 1982; 31(5), 407–414.
68. **Jbilo O., L'Hermite Y., Talesa V., Toutant J. P., Chatonnet A.** Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase expression in adult rabit tissues and during development. Eu. J. Biochem. 1994; 225(1), 115–124.
69. **Nyquist-Battie C., Dowell R. T., Fernandez H.** Regional distribution of the molecular forms of acetylcholinesterase in adult rat heart. Circ. Res. 1989; 65, 55–62.
70. **Nyquist-Battie C., Chodges-Savola C., Fernandez H.** Acetylcholinesterase molecular forms in rat heart. J. Mol. Cell. Cardiol. 1987; 19(9), 935–943.
71. **Gómez J. L., Moral-Naranjo M. T., Campoy F. J., Vidal C. J.** Characterization of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase forms in normal and dystrophic Lama2dy m ouse heart. J. Neurosci Res. 1999; 56(3), 295–306.
72. **Krejci E., Thomine S., Boschetti N., Legay C., Sketelj J., Massoulié J.** The mammalian gene of acetylcholinesterase-associated collagen. J. Biol. Chem. 1997; 272(36), 22840–22847.
73. **Perrier A. L., Massoulié J., Krejci E.** PRiMA: The Membrane Anchor of Acetycholinesterses in the Brain. Neuron 2002; 33, 275–285.
74. **Skau K. A., Brimijoin S.** Multiple molecular forms of acetylcholinesterase in rat vagus nerve, smooth muscle, and heart. J. Neurochem. 1980; 35(5), 1151–1154.
75. **Gonzáles R., Campos E. O., Morán S., Inestrosa N. C.** Characterization of acetylcholinesterase from human heart auricles: evidence for the presence of a G-form sensitive to phosphatidylinositol-specific phospholipase C. Gen. Pharmacol. 1991; 22(1), 107–110.
76. **Eghbali M., Silman I., Robinson T. F., Seifter S.** Visualization of collagenase-sensitive acetylcholinesterase in isolated cardiomyocytes and in heart tissue. Cell Tissue Res. 1988; 253(2), 281–286.
77. **Kučera M., Hrabovská A.** Molekulové formy cholínesteráz a ich kotviace proteíny. Chem. Listy 2013; 107, 695–700.
78. **Howard M. D., Mirajkar N., Karanth S., Pope C. N** Comparative effects of oral chlorpyrifos exposure on cholinesterase activity and muscarinic receptor binding in neonatal and adult rat heart. Toxicology 2007; 238(2–3), 157–165.
79. **Manoharan I., Boopathy R., Darvesh S., Lockridge O.** A medical health report on individuals with silent butyrylcholinesterase in the Vysya community of India. Clin. Chim. Acta 2007; 378(1–2), 128–135.
80. **Mirossay L., Mojžiš J.** Základná farmakológia a farmakoterapia. 1. vydanie. Košice: EQUILIBRIA 2006.
81. **Lullmann H., Mohr K., Wehling M.** Farmakologie a Toxikologie. 15. vydání. Praha: Grada Publishing 2004.
82. **Androne A. S., Hryniewicz K., Goldsmith R., Arwady A., Katz S. D.** Acetylcholinesterase inhibition with pyridostigmine improves heart rate recovery after maximal exercise in patients with chronic heart failure. Heart 2003; 89(9), 854–858.
83. **Behling A., Moraes R. S., Rohde L. E., Ferlin E. L., Nóbrega A. C., Ribeiro J. P.** Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrythmia and enhances heart rate variability in heart failure. Am. Heart J. 2003; 146(3), 494–500.
84. **Serra S. M., Costa R. V., Teixeira de Castro R. R., Xavier S. S., Nóbrega A. C.** Cholinergic stimulation improves autonomic and hemodynamic profile during dynamic exercise in patients with heart failure. J. Card. Fail. 2009; 15(2), 124–129.
85. **Kanjwal K., Karabin B., Sheikh M., Elmer L., Kanjwal Y., Saeed B., Grubb B. P.** Pyridostigmine is the treatment of postural orthostatic tachycardia: a single-center experience. Pacing Clin. Electrophysiol. 2011; 34(6), 750–755.
86. **Raj S. R., Black B. K., Biaggioni I., Harris P. A., Robertson D.** Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome. Circulation 2005; 111(21), 2734–2740.
87. **Nordström P., Religa D., Wimo A., Eriksdotter M.** The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction and death: a nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease. Eu. Heart J. 2013; 34(33), 2585–2591.
88. **Lara A., Damasceno D. D., Pires R., Gros R., Gomes E. R., Gavioli M., Lima R. F., Guinaraes D., Lima P., Bueno C. R. Jr., Vasconcelos A., Roman-Campos D., Menezes C. A., Sirvente R. A., Salemi V. M., Mady C., Caron M. G., Ferreira A. J., Brum P. C., Resende R. R., Cruz J. S., Gomez M. V., Prado V. F., de Almeida A. P., Prado m. A., Guatimosim S.** Dysautonomia due to reduced cholinergic neurotransmission causes cardiac remodeling and heart failure. Mol. Cell. Biol. 2010; 30(7), 1746–1756.
89. **Roy A., Guatimosim S., Prado V. F., Gros R., Prado M. A.** Cholinergic activity as a new target in diseases of the heart. Mol. Med. 2015; 20, 527–537.
90. **Lataro R. M., Silva C. A., Fazan R Jr., Rossi M. A., Prado C. M., Godinho R. O., Salgado H. C.** Increase in parasympathetic tone by pyridostigmine prevents ventricular dysfunction during the onset of heart failure. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2013; 305(8), 908–916.

proLékaře.cz | 8.1.2026

91. **Freeling J., Wattier K., LaCroix C., Li Y. F.** Neostigmine and pilocarpine attenuated tumor necrosis factor alpha expression and cardiac hypertrophy in the heart with pressure overload. Exp. Physiol. 2008; 93(1), 75–82.
92. **Handa T., Katare R. G., Kakinuma Y., Arikawa M., Ando M., Sasaguri S., Yamasaki F., Sato T.** Anti-Alzheimer's drug, donepezil, markedly improves long-term survival after chronic heart failure in mice. J. Card. Fail. 2009; 15(9), 805–811.
93. **Sato K., Urbano R., Yu C., Yamasaki F., Sato T., Jordan J., Robertson D., Diedrich A.** The effect of donepezil treatment on cardiovascular mortality. Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 88(3), 335–338.
94. **Isik A. T., Bozoglu E., Yay A., Soysal P., Ateskan U.** Which cholinesterase inhibitor is the safest for the heart in eldery patients with Alzheimer's disease? Am. J. Alzheimers Dis Other Demen. 2012; 27(3), 171–174.
95. **Isik A. T., Yildiz G. B., Bozoglu E., Yay A., Aydemir E.** Cardiac safety of donepezil in eldery patients with Alzheimer disease. Intern. Med. 2012; 51(6), 575–578.

ZPRÁVA

Proběhl 42. mezinárodní kongres k dějinám farmacie

Ve dnech 8. až 11. září 2015 se v tureckém Istanbulu konal 42. mezinárodní kongres k dějinám farmacie. Mezinárodní kongresy k dějinám farmacie se konají jednou za 2 roky a představují vrcholné setkání odborníků zabývajících se tímto oborem z celého světa. Letošní kongres uspořádala Turecká společnost dějin farmacie a Mezinárodní společnost dějin farmacie (ISHP). Kongres, který probíhal v Kongresovém centru Istanbulské univerzity a prostorách Farmaceutické fakulty IU, navštívilo přes 200 účastníků. K tématu Výměna farmaceutických vědomostí mezi Východem a Západem zaznělo pět plenárních přednášek (Lafont O. *The Greek Science at the Center of Dialogue between East and West;* Anagnostou S. *From East to West: Creation, Transmission and Development of Phytopharmaceutical Knowledge over the Centuries;* Higby G. *American Pharmacy and the Orient: The Example of Ginseng;* Beccarelli A. *Constantin the African: the Master of East and West;* Mat A. *Al-Biruni, Un Savant qui a Marqué son Siècle*), 79 krátkých sdělení a bylo prezentováno 47 posterů. Kongresu se se svými příspěvky zúčastnili také zástupci Sekce dějin farmacie ČFS ČLS JEP (krátké sdělení Babica J., Svatoš L., Valášková L. *Coffee – an Oriental Crop as a Drug in Early Modern Europe;* postery Valášková L., Babica J., Svatoš L. *Oriental Drugs in the Collections of the Czech Pharmaceutical Museum;* Ambrus T., Papp N., Czigle Sz. *Oriental Medicinal Plants in Taxa pharmaceutica posoniensis, 1745*; Vranová V., Lisá M. *Black Death – Causes and Consequences*). Plná znění příspěvků z tohoto kongresu budou publikována v tištěném sborníku.

Vedle odborného a společenského programu a odborných exkurzí proběhla v rámci kongresu také zasedání výboru a rozšířeného výboru Mezinárodní společnosti dějin farmacie, jíž je Sekce dějin farmacie ČFS ČLS JEP členem. Kromě jiné agendy projednávali delegáti např. modernizaci webových stránek ISHP nebo dokončení projektu zaměřeného na soustředění poznatků o vývoji lékopisné literatury v jednotlivých zemích (dosavadní výsledky jsou dostupné z: www.histpharm.org/ISHPWG.htm). ISHP mimo jiné aktivity finančně podporuje výzkumné projekty v dějinách farmacie či farmhistorickou sekci na kongresu Mezinárodní farmaceutické federace. 42. mezinárodní kongres k dějinám farmacie byl ukončen pozváním polských kolegů na 43. kongres, který se uskuteční v září 2017 ve Varšavě. Více informací o Mezinárodní společnosti dějin farmacie a mezinárodních kongresech k dějinám farmacie naleznete na www.histpharm.org.

Účast českých zástupců na 42. mezinárodním kongresu k dějinám farmacie finančně podpořila Česká farmaceutická společnost ČLS JEP, z.s.

J. Babica