

منبهات غير مباشرة (مثبطات الكولين استراز) : (INDIRECT ACTING (reversible)

Ambenonium MYTELASE

Donepezil ARICEPT

Galantamine RAZADYNE

Neostigmine PROSTIGMIN

Physostigmine ANTILIRIUM

Pyridostigmine MESTINON

Rivastigmine EXELON

Tacrine COGNEX

INDIRECT ACTING (irreversible)

Echothiophate PHOSPHOLINE IODIDE

الاستيل كولين Acetylcholine

○ مركب أمونيوم رباعي

○ غير مهم علاجيا بسبب تعدد أفعاله وسرعة تعطيله بانزيمات الكولين استيراز

○ يملك فعالية :

موسكارينية : نتيجة اتحاد الاستيل كولين مع المستقبلات الموسكارينية

نيكوتينية : نتيجة اتحاد الاستيل كولين مع المستقبلات النيكوتينية

التأثير المسكاريني هو الاقوى و هو الذي يظهر - أما التأثير النيكوتيني لا يظهر الا بحصر المستقبلات المسكارينية
التأثيرات الفيزيولوجية :

○ العضلات الملساء smooth muscle :M3

○ الامعاء M3: تقلص وزيادة الحركة الحيوية motility + زيادة افراز+ تقبض الجدران + ارتخاء المصرة

○ المثانة M3 : يزيد مقوية العضلة الدافعة للبول ← فيسهل عملية التبول + يرخي المصرة لتمتلئ المثانة و يتدفق البول

○ الرحم M3: تقلص uterine contraction

○ المعدة M3: زيادة افراز الحمض Increases gastric secretion

○ اللعاب : يزيد الافراز اللعابي salivary secretion Increases

○ القصبات M3: تقلص+ زيادة افراز enhances bronchiolar secretions

○ القلب M2: نقص معدل ضربات القلب و النتاج القلبي نتيجة تثبيط الاستيل كولين للعقدة الجيبية

الاذينية SA Decrease in heart rate + cardiac output

○ الاوعية الدموية M3 : لا يوجد تعصيب نظير ودي و توجد مستقبلات مسكارينية

حقن الاستيل كولين ← تحرر اوكسيد الازوت NO من الخلايا البطانية ← توسع الاوعية ← هبوط الضغط

○ العين M3:

يقلص العضلة الهدبية من أجل مطابقة الرؤية القريبة

يقلص العضلة الدائرية للحدقة ← تقبض الحدقة

الاستيل كولين:

تقلص العضلة الدائرية ← توسع فتحات فونتان ← زيادة صرف السائل

تقلص العضلة الهدبية ← توسع قناة شليم ← زيادة صرف السائل

○ العضلات الهيكلية : تقلص

المستقبل	استجابة تنبيه الاعصاب نظيرة الودية	العضو
M3	تقبض الحدقة	العين العضلة الهدبية + الدائرية
M2	تباطؤ	القلب (العقدة الجيبية الاذينية)
M3	توسع : انخفاض الضغط	بطانة الاوعية الدموية
	توسع	الاوعية التاجية
M3	تقلص	القصبات

M3	تقلص	الأمعاء/ العضلات العاصرة
M3	ارتخاء	الامعاء/ المصرات
M3	يزداد	الافراز
M3	تنقبض	المثانة/ العضلات العاصرة
M3	ترتخي	المثانة/ المصرة
M3	تقلص	الرحم
	تقلص	العضلات الهيكلية

بيتانيكول Bethanechol

- يشبه الاستيل كولين بنيويا
- لا يحلمه بالاستيل كولين استيراز
- ليس له تأثير نيكوتيني nicotinic
- له تأثير مسكاريني قوي muscarinic activity
- فترة تأثيره حوالي الساعة
- يؤثر بشكل رئيسي على العضلات الملساء بالسبيل المعدي المعوي ← زيادة المقوية و الحركات
- المثانة ← تقلص العضلة الدافعة للبول + ارتخاء المصرة + ارتخاء عضلات المثلت المثاني ← تدفق البول
- التأثيرات الجانبية : التعرق - الالعباب - الوهج - انخفاض الضغط - غثيان - اسهال - ألم بطني - تشنج قصي
- يستخدم علاجيا :
- 1. لتنشيط المثانة المرتخية خصوصا بعد الولادة + بعد العمل الجراحي
- 2. لعلاج الاحتباس البولي غير الانسدادي
- 3. لعلاج الارتخاء العصبي المنشأ كالقولون العرطل

كارباكول (Carbachol (carbamylcholine)

- مقاوم جيد للاستيل كولين استيراز
 - ليس له تأثير نيكوتيني nicotinic
 - له تأثير مسكاريني قوي
 - يمتد تأثيره أكثر من ساعة
 - له تأثيرات قلبية وعائية + هضمية
 - يسبب تحرر الايبي نفرين من لب الكظر
 - يسبب تقبض الحدقة + تشنج المطابقة
 - تأثيراته الجانبية معدومة بالجرعة المستخدمة لطب العيون
 - لا يستخدم علاجياً بسبب فعاليته الشديدة + فترة تأثيره الطويلة
 - يستعمل علاجياً فقط لمعالجة الزرق أو الغلوكوما (ارتفاع ضغط العين) كمقبض للحدقة + ينقص ضغط باطن العين
- الكارباكول ← توسع قناة شليم + فتحات فونتان ← زيادة صرف السائل

الغلوكوما glaucoma

- الخلط المائي يفرز من ظهارة الجسم الهدبي ← ثم يتدفق الى الغرفة الامامية ← ثم الى زوايا الترشيح حيث توجد القزحية لتخرج عبر ← قناة شليم الموجودة في العضلة الهدبية + فتحات فونتان في العضلة الدائرية ← يصرف منها السائل
- أسباب الغلوكوما :
1. ارتخاء العضلة الدائرية
 2. ارتخاء العضلة الهدبية

البيلوكاربين Pilocarpine

- ثابت بالحلمهة بخميرة الكولين استيراز
- يملك فعالية مسكارينية
- يستعمل بشكل رئيسي في طب العيون

- من أقوى محرضات الافراز : العرقية – الدمعية- اللعابية لا يستخدم بسبب نقص انتقائيته يطبق موضعياً على القرنية بسبب:
- تقبضاً حديقاً + تقلص العضلة الهدبية
- تمر العين بحالة تشنج المطابقة تصبح الرؤية مثبتة لمسافة محدودة ← يعاني المريض من صعوبة المطابقة و الرؤية الواضحة
- يستخدم لتحريض الالعب عند المرضى المصابين بجفاف الفم الناتج عن المعالجة الشعاعية للرأس و العنق
- العلاج النوعي الاسعافي لخفض ضغط باطن العين في الزرق الضيق و الواسع الزاوية
- تقلص العضلة الهدبية ← توسع قناة الشليم ← زيادة صرف المياه
- يدوم التأثير 8 ساعات و يمكن تكرار اعطائه
- يفيد في معاكسة تأثير الاتروبين الموسع للحدقة
- مضادات انزيم انهيدراز كاربونيك (مثل أسيتازولاميد) – تيمولول تستخدم لعلاج الزرق و لكن ليس للحالة الاسعافية
- التأثيرات الجانبية :
- يدخل الدماغ ويسبب اضطرابات عصبية مركزية
- يسبب حدوث تعرق والعب غزير

المقلدات الكولينيرجية غير مباشرة التأثير

مثبطات الكولين استيراز العكوسة

INDIRECT-ACTING CHOLINERGIC AGONISTS

ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS (REVERSIBLE

INDIRECT ACTING (reversible)

Ambenonium MYTELASE

Edrophonium

Donepezil ARICEPT

Galantamine RAZADYNE

Neostigmine PROSTIGMIN

Physostigmine ANTILIRIUM

Pyridostigmine MESTINON

Rivastigmine EXELON

Demecarium

Tacrine COGNEX

INDIRECT ACTING (irreversible)

Echothiophate PHOSPHOLINE IODIDE

الكولين استراز : انزيم مسؤول عن تفكك الاستيل كولين الى أسيتات + كولين لها تأثير كوليني ← لأنها تزيد نصف عمر الاستيل كولين في الفجوة المشبكية

فيزوستغمين Physostigmine

- مركب قلوي ثلاثي الامين يوجد في النباتات الطبيعية
- يشكل ركيزة لخميرة الكولين استراز ← تثبط الخميرة بشكل قابل للعودة ← تعزيز الفعل الكوليني
- له طيف واسع من التأثيرات لأنه يفعل المستقبلات النيكوتينية والمسكارينية للجلمة الذاتية + المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي تنبيه مباشر للعضلات الادارية
- يدوم تأثيره 2-4 ساعات
- يدخل CNS
- يزيد حركية الامعاء والمثانة ← يستخدم لمعالجة حالات ارتخاء و الوهن العضلي
- يطبق موضعيا في العين ← تقبض الحدقة + تشنج المطابقة + انخفاض الضغط داخل العين ← يستخدم لمعالجة الزرق
- لمعالجة التسمم بالادوية المضادة للكولين مثل الاتروبين- الفينوتيازينات - مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة تأثيراته الجانبية:
- بالجرعات العالية على CNS ← اختلاجات
- بطء القلب + نقص النتاج القلبي

○ نادرا شلل عضلي في العضلات الهيكلية ← بسبب تراكم Ach في الوصل العصبي العضلي

Edrophonium

- هو نموذج من المثبطات القصيرة التأثير
- يرتبط بشكل عكوس على المركز الفعال من الانزيم AChE فيمنع حلمة ACh
- يمتص بسرعة - مدة فعله قصيرة 10-20 دقيقة
- هو أمين رباعي يستخدم لتشخيص الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis [مرض ذاتي مناعي ينتج من تشكل أضداد ضد المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي فتتخرب و يقل عددها]
- يحقن وريديا ← زيادة سريعة في المقوية العضلية
- الاترويين هو الترياق النوعي لمعالجة الجرعة المفرطة

Neostigmine

مقارنة مع الفيزوستغمين :

- هو أكثر قطبية و امتصاصه ضعيف ← لا يدخل CNS
 - تأثيره أكبر على العضلات الهيكلية ← يقلصها قبل الشلل
 - له فترة تأثير متوسطة 30د - 2 ساعة
 - يستخدم لثبتيه المثانة و السبيل المعدي و المعوي
 - مضاد ترياق للتوبوكورارين + بقية الادوية الحاصرة للوحة المحركة
 - المعالجة العرضية للوهن العضلي الوخيم
- التأثيرات الجانبية : تتضمن أعراض التحريض الكولنجي المعمم : الالاب - الوهج- هبوط الضغط - غثيان - ألم بطني - اسهال - تقبض القصبات

Pyridostigmine , ambenonium

تستخدم في التدبير العلاجي المزمن للوهن العضلي الوبيل

فترة تأثيره 3-6 ساعات

التأثيرات الجانبية شبيهة بالنيوستغمين