

### **Demecarium**

يشبه النيوستغمين بالآلية و التأثيرات الجانبية والبنية

يستعمل لمعالجة :

الزرق المزمن مفتوح الزاوية

الزرق مغلق الزاوية بعد خزع القرنية

لتشخيص و معالجة الحول العيني

### **Tacrine, Donepezil, Rivastigmine, Galantamine**

- تستعمل لمعالجة داء الزهايمر
- Tacrine كان الدواء الاول و لكنه استبدل بسبب سميته الكبدية
- تؤخر ترقى المرض فقط و لا توقفه
- تسبب كرب معدي معوي

المقلدات الكولنرجية غير مباشرة التأثير ( غير العكوسة)

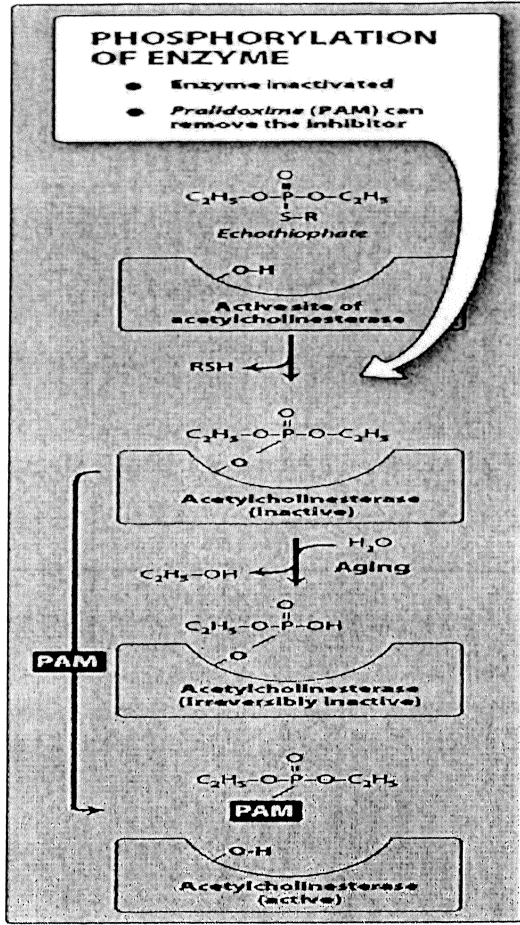
**INDIRECT-ACTING CHOLINERGIC AGONISTS**

مثبطات الكولين استيراز غير العكوسة

**ANTICHOLINESTERASES (IRREVERSIBLE)**

- هي مجموعة من مركبات الفوسفور التركيبية لها القدرة على الارتباط بخميرة الكولين استراز بشكل غير قابل للعودة
- الكثير منها شديد السمية طورت للمجالات العسكرية كغازات سامة للاعصاب + بعضها مبيد حشري مثل parathion

## Echothiophate



آلية التأثير: هو مركب فوسفوري عضوي يرتبط بشكل دائم تساهميا من خلال مجموعة الفوسفات مع serine-OH المركز الفعال لخميرة الكولين استيراز AChE ← تعطيل الانزيم نهائيا ← نحتاج تركيب جزيئات انزيمية جديدة

يحرر الانزيم المفسفر مجموعة الايتيل ← يصبح التعطيل غير

عكوس

اعادة تفعيل الانزيم المثبط :

يقترن pralidoxime المنشط الكيميائي مع مواقع السالب للانظيم حيث توجد مركبات الفوسفور العضوية ← يحرر الانظيم

فقدان الزمرة الالكيلية من الانزيم المعطل و تحوله الى غير

عكوس ← تجعل من المستحيل على pralidoxime ان تفك الارتباط بين الانزيم و الدواء المتبقي

يعاد تنشيط الانزيم بالمنشطات الكيميائية pralidoxime

- تنبيه كوليني معمم
- شلل الوظيفة العضلية ← صعوبة في التنفس
- تقبض حديقي شديد *intense miosis*
- الاتروپين *Atropine* يعاكس تأثيراته
- يستعمل لمعالجة الزرق مفتوح الزاوية
- خطورة حدوث الساد ← حد من استعماله
- غير قادر على دخول CNS

Cholinergic Antagonists المضادات الكولينيرجية  
 cholinergic blockers المعاكسات أو الحاصرات الكولينيرجية  
 parasympatholytics أو الادوية الحالة للاودي  
 anticholinergic drugs أو المضادة للكولين

#### A. ANTIMUSCARINIC AGENTS

Atropine ATROPINE,  
 Cyclopentolate AK-PENTOLATE, CYCLOGYL  
 Darifenacin ENABLEX  
 Fesoterodine TOVIAZ  
 Oxybutynin DITROPAN, GELNIQUE, OXYTROL  
 Scopolamine ISOPTO HYOSCINE, SCOPACE,  
 Solifenacin VESICARE  
 Tolterodine DETROL  
 Tropicamide MYDRIACYL, TROPICACYL  
 Trosipium chloride SANCTURA

#### B. GANGLIONIC BLOCKERS

Nicotine COMMIT, NICODERM, NICORETTE, NICOTROL INHALER

#### C. NEUROMUSCULAR BLOCKERS

Atracurium  
 Cisatracurium NIMBEX  
 Pancuronium PAVULON  
 Rocuronium ZEMURON  
 Succinylcholine ANECTINE, QUELICIN

## Vecuronium

الحاصرات الكولينرجية ترتبط مع المستقبلات الكولينرجية  
لا تفعل التفاعلات داخل الخلية المتوسطة بالمستقبلات الغشائية  
أنواعها :

1. حاصرات المستقبلات المسكارينية antimuscarinic agents (تحصر التأثيرات اللاودية و لا تؤثر على الأفعال الودية)

2. حاصرات المستقبلات النيكوتينية أو حاصرات العقد the ganglionic blockers قليلة الاهمية سريريا

3. حاصرات الوصل العصبي العضلي neuromuscular-blocking drugs

تتداخل مع الدفعات العصبية الواصلة الى العضلات المخططة . تستعمل كعوامل مساعدة على التخدير خلال الجراحة

### الحاصرات المسكارينية

#### ANTIMUSCARINIC AGENTS

تحصر المستقبلات المسكارينية block muscarinic receptors

لا تحصر المستقبلات النيكوتينية + لا تؤثر على الوصل العصبي العضلي أو العقد الذاتية

#### الاتروپين Atropine

- قلويد ثلاثي الامين من نبات البلادونا
- له ألفة عالية تجاه المستقبلات المسكارينية
- يتنافس مع الاستيل كولين موضعياً ← يمنع ارتباطه مع المستقبل
- يؤثر مركزياً و محيطياً

○ تدوم أفعاله 4 ساعات ، إلا عند تطبيقه موضعياً على العين فيدوم أيام

### التأثيرات الدوائية:

1. العين :

○ شل العضلة الدائرية ← توسع حدقي مستمر + لا تستجيب العين للضوء + شلل المطابقة ( عدم القدرة على المطابقة للرؤية القريبة )

○ يرتفع ضغط باطن العين عند مرضى الزرق ضيق الزاوية

يفضل استخدام أدوية قصيرة الأمد لاحداث التوسع للفحص العيني مثل tropicamide, phenylephrine

2. السبيل المعدي المعوي :

○ ينقص الحركية المعوية ← مضاد تشنج قوي

○ لا يؤثر على الافراز الحمضي

○ *Pirenzepine* يحصر M1 في المخاطية المعدية ← ينقص الافراز الحمضي

3. الجهاز البولي :

○ يقلل فرط حركية المثانة

○ يستعمل في معالجة السلس البولي عند الاطفال

○ مقلدات  $\alpha$  أكثر فعالية و أقل آثار جانبية

4. الجهاز القلبي الوعائي : يبدأ بالتباطؤ ثم تسرع القلب

يسبب تأثيرات مختلفة اعتمادا على الجرعة:

○ الجرعات الخفيفة : تفعيل مركزي للعصب المبهم، تنجم عن حصر M1 قبل المشبك ← زيادة تحرر

الاستيل كولين ← ارتباطه مع M2 على القلب ← تناقص سرعة القلب

○ الجرعات العالية : 1مغ من الاترويين ← يحصر جميع مستقبلات M2 في العقدة الجيبية الاذينية ←

يجب تأثير العصب المبهم + يظهر تأثير العصب الودي ← تتسارع ضربات القلب

5. الافرازات :

○ يحصر الغدد اللعابية ← جفاف الفم

○ ثبیط افراز العرق ← ارتفاع حرارة الجسم

○ يقلل افراز الدمع

## الاستعمالات العلاجية

1. يسمح بقياس الاخطاء الانكسارية العينية refractive errors measurement of
2. مضاد تشنج Antispasmodic
3. ترياق لمعالجة التسمم بالمقلدات الكولينية: المبيدات الحشرية المثبطة للكولين استيراز و بعض أنواع الفطور السامة
4. مضاد لافرازات السبيل التنفسي قبل العمل الجراحي

## الحركية الدوائية Pharmacokinetics:

- يمتص بسهولة
- يستقلب جزئيا في الكبد
- يطرح بالبول
- عمره النصفى 4 ساعات

## التأثيرات الجانبية :

- جفاف الفم Dry mouth
- تشوش الرؤية blurred vision
- تسرع القلب tachycardia
- امساك constipation
- احتباس البول urinary retention
- زيادة ضغط العين glaucoma
- هلوسة و هذيان و تخليط hallucinations, and delirium confusion,
- تثبيط المركز الحركي الوعائي و التنفس ← الوفاة depression, collapse of the circulatory and respiratory systems, and death

## سكوبولامين Scopolamine

- مادة قلبية من نبات بلادونا

- تأثيره المركزي أقوى من المحيطي
- تأثيرات محيطية مشابهة للأترويين ولكن تأثيره أكبر على CNS و يدوم أطول
- هو الاكثر فعالية كمضاد لدوار الحركة أو السفر
- يسبب فقدان ذاكرة قصير الامد للحوادث المزعجة
- يسبب تركين sedation الجملة العصبية
- بجرعات عالية يسبب تهيج
- له تأثير منبه قوي على مركز التنفس
- أكثر فعالية في السيطرة على رعشة الاطراف لمرض باركنسون
- له نفس حركية و الاثار الجانبية للأترويين

### Tropicamide & cyclopentolate

- محاليل عينية مشابهة للأترويين
- توسيع حدقة + شلل مطابقة
- مدة التأثير أقصر من الأترويين Tropicamide 6 ساعات - cyclopentolate 24 ساعة

### Darifenacin , Fesoterodine , Oxybutynin , Solifenacin , Tolterodine , Trospium

- أدوية صناعية مشابهة للأترويين
  - تستخدم لمعالجة فرط نشاط المثانة + السلس البولي + تشنج المثانة بعد الجراحة البولية
  - حجب المستقبلات المسكارينية في المثانة ← تزداد سعة المثانة + تناقص تكرار تقلصات المثانة
- التأثيرات الجانبية : جفاف الفم ، امساك ، تشوش رؤية .

### حاصرات العقد GANGLIONIC BLOCKERS

- لا تستعمل علاجيا
- تحصر المستقبلات النيكوتينية في العقد التلقائية

### النيكوتين Nicotine

- مركب سام في دخان السجائر غير نافع علاجيا + ضار بالصحة
- يزيل استقطاب العقد بسبب تنبيه ثم شلل في العقد بالاستقطاب المستمر
- بجرعات صغيرة ينبه + جرعات كبيرة يثبط لانه يحصر العقد
- بالجرعات العالية: النيكوتين المركز ← هبوط ضغط شديد ينجم عن تثبيط المركز الحركي الوعائي في البصلة

النيكوتين المخفف يحدث التأثير المنبه على العقد التلقائية يؤدي الى ←

- ✓ تحرر الناقل من النهايات الادرينرجية + لب الكظر ← ارتفاع الضغط + تسرع قلب
- ✓ تحرر الاستيل كولين ← زيادة الحركة الحوية + زيادة الافرازات
- ✓ تحرر norepinephrine ,dopamine ← كبح الشهية + السعادة

### حاصرات الوصل العصبي العضلي

#### Neuromuscular Blocking Drugs

- تحصر النقل الكولينرجي بين النهايات العصبية الحركية و المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي

أدوية مشابهة للاستيل كولين بالتركيب تعمل :

- إما مضادة له مانعات زوال الاستقطاب
- مقلدة له مزيلة للاستقطاب
- مفيدة خلال الجراحة ← تسبب ارتخاء عضلي تام + تخفيض جرعة المخدر
- لتسهيل عملية التنبيب intubation



A. الحاصرات غير المزيلة للاستقطاب ( التنافسية )

### Nondepolarizing (competitive) blockers

Tubocurarine

pancuronium

Atracurium

Cisatracurium

Mivacurium

Metocurine

Vecuronium

Rocuronium

doxacurium

- قلويدات الكورار : مثل tubocurarine
- تحصر المستقبلات تنافسياً
- بالجرعات المنخفضة: تتحد مع المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي ← تمنع ارتباط الاستيل كولين تنافسياً ← تمنع زوال استقطاب غشاء الليف العضلي ← تثبيط التقلص العضلي
- يمكن التغلب عليها باعطاء مضادات كولين استيراز ( النيوستغمين ) زيادة تركيز الاستيل كولين في الفجوة المشبكية لتقصير فترة تأثير الحاصرات
- بالجرعات العالية: تثبط عمل القنوات الشاردية في اللوحة الانتهائية ← اضعاف النقل العصبي نتيجة حصر المستقبلات + القنوات الشاردية ← تأثير اضافي أي اضعاف النقل العصبي أكثر ← لا نستطيع مضادات الكولين استيراز العمل .
- لا تعاكس بمضادات الكولين استراز

- أول عضلة تصاب بالشلل هي العضلات الصغيرة في الوجه و العين ثم عضلات الاصابع ثم الاطراف ثم العنق و عضلات الجذع ، تنتهي بشل العضلة الوريية في النهاية عضلات الحجاب الحاجز
- تحرر الهيستامين ← هبوط في ضغط الدم + تقبض قصيبي
- تستخدم علاجيا كأدوية مساعدة لأدوية لتخدير خلال العمليات الجراحية لارخاء العضلات الهيكلية
- لتسهيل عملية التنبيب
- تعطى حقنا وريديا لأن امتصاصها الفموي ضئيل جدا + قدرتها على اختراق الاغشية ضعيف جدا لا تدخل الخلايا
- لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي
- لا تستقلب في الجسم ، *pancuronium* يطرح بالبول دون تغير ، بينما *vecuronium and rocuronium* تخضع لعملية أستلة في الكبد و تطرح في الصفراء

### الحاصرات المزيلة للاستقطاب Depolarizing agents

#### السوكسينيل كولين Succinylcholine

- يرتبط بالمستقبلات النيكوتينية ويعمل كالاستيل كولين ← زوال الاستقطاب
- طور1(تنبيه): تفتح قنوات الصوديوم ← زوال استقطاب ← تقلصات حزمية عابرة للعضلات
- طور2(تثبيط): باستمرار ارتباط السوكسينيل كولين مع المستقبل لفترة طويلة ← يجعلها غير قادرة على استقبال أي سيالات عصبية جديدة أي تنبيه ثابت ← مع الزمن يبدأعود استقطاب تدريجي باغلاق قنوات الصوديوم ← مقاومة (عصيان) نحو زوال الاستقطاب (الاستقطاب المستمر) ← شلل رخو
- تعاقب الشلل العضلي حتى النهاية بالعضلات التنفسية
- لا يتخرب بالاستيل كولين استيراز ← تبقى بتركيز عالية في الفجوة المشبكية ← تحريض مستمر للمستقبل
- مدة فعله قصيرة جدا بسبب تخربه السريع بانزيمات الكولين استراز الموجودة في البلازما
- تعطى حقناً وريدياً مستمراً بسبب مدة فعله القصيرة
- يستخدم في تنبيب الرغامى السريع بسبب سرعة بدء و قصر فترة تأثيره

○ يستعمل خلال المعالجة بالصدمة الكهربائية الاختلاجية

#### الآثار الجانبية :

- نتيجة استعمال الهالوثان كمخدر مع السوكسينيل كولين ← فرط حرارة خبيث خاص بأشخاص مستعدين وراثيا ← تقلص و صلابة عضلية مع فرط حرارة تعالج بتبريد المريض بسرعة + اعطاء الداترولين الذي يحصر تحرر الكاسيوم من الشبكة الهيولية البلاسمية للعضلات ← ينقص انتاج الحرارة + يرخي العضلات المتوترة
- عند المصابين بعوز جيني وراثي في انزيمات الكولين استراز البلاسمي ← شلل الحجاب الحاجز ← انقطاع التنفس
- يزيد فرط تحرر البوتاسيوم من مخازنه داخل الخلوية ← خطورة عالية للمصابين بالحروق أو أذية نسيجية كبيرة ← حيث يفقد البوتاسيوم بسرعة من هذه الخلايا