الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الجامعة السورية الخاصة
كلية طب الأسنان
علم الأدوية
د. وائل الأغواني

الفصل الأول
2019 /2018

المحاضرة الرابعة

المنبهات والمعاكسات الكولينيرجية

Cholinergic Agonists
المنبهات الكولينيرجية

The Cholinergic Neuron الأعصاب الكولينيرجية

الألياف ما قبل العقدة العصبية المنتهية في لب الكظر، العقد العصبية التلقائية (الودية ونظيرة الودية)، والألياف ما بعد العقدة العصبية في الجهاز العصبي نظير الودي تستخدم الأسيتيل كولين كناقل عصبي.

بالإضافة إلى ما سبق، فإن الأعصاب الكولينيرجية تعصب العضلات في الجهاز الجسمي somatic system وتلعب دوراً مهماً في الجهاز العصبي المركزي.

Cholinergic Receptors (Cholinoceptors): المستقبلات الكولينيرجية

هناك عائلتان من المستقبلات الكولينيرجية (cholinoceptors)، يتم الرمز إليهما بالمستقبلات المسكارينية muscarinic receptors والمستقبلات النيكوتينية nicotinic receptors.

يتم التفريق بينهما بناء على الفتهما تجاه نوعين من المواد التي تحاكي فعل الأسيتيل كولين acetylcholine (محاكيات أو مقلدات نظير الودي).

Muscarinic receptors
المستقبلات المسكارينية

هذه المستقبلات، بالإضافة إلى أنها ترتبط مع الأسيتيل كولين، فإنها أيضاً تميز وترتبط مع قلويد **المسكارين muscarine**، القلويد النباتي الموجود في عدد من النباتات السامة.

المستقبلات المسكارينية تبدي ألفة منخفضة تجاه **النيكوتين nicotine**.

هناك خمسة انماط فرعية من هذه المستقبلات ترمز كما يلي:

$\mathbf{M_1}$, $\mathbf{M_2}$, $\mathbf{M_3}$, $\mathbf{M_4}$, and $\mathbf{M_5}$

فقط الأنماط M1 وM2 و M3 تم تحديدها وظيفياً.

تموضع المستقبلات المسكارينية

هذه المستقبلات وجدت عند الأعضاء المستهدفة بالتعصيب التلقائي مثل القلب، العضلات الملساء، الدماغ، والغدد الإفرازية.

مستقبلات M_1 توجد على الخلايا الجدارية في المعدة، ومستقبلات M_2 على خلايا العضلة القلبية والعضلات الملساء.

مستقبلات M_3 توجد في المثانة، والغدد الإفرازية وبعض أنماط العضلات الملساء.

Direct-Acting Cholinergic Agonists
المنبهات الكولينيرجية المباشرة

المقلدات الكولينيرجية (تعرف أيضاً باسم محاكيات نظير الودي) تقلد فعل الأسيتيل كولين وذلك بالارتباط المباشر إلى أحد أنماط المستقبلات الكولينيرجية.

جميع هذه المقلدات الكولينيرجية لها فترة تأثير أطول من الأسيتيل كولين. البعض منها يرتبط بشكل مفضل إلى المستقبلات المسكارينية (pilocarpine و bethanechol)، لذا يتم الإشارة إليها بأنها مواد أو أدوية مسكارينية. على أية حال فإن المنبهات الكولينيرجية المباشرة تظهر انتقائية منخفضة في أفعالها الدوائية، الأمر الذي يحد من فوائدها السريرية.

A. Acetylcholine الأستيل كولين

إن الأسيتيل كولين هو مركب أمونيوم رباعي، لا يستطيع اختراق الأغشية الخليوية. وهو ناقل عصبي للجهاز العصبي نظير الودي وكذلك للأعصاب الإرادية الجسمية والعقد التلقائية، وليس له أي قيمة علاجية كدواء بسبب تعدد تأثيراته وتخربه السريع بخميرة الكولين استراز cholinesterases.

Action of Acetylcholine الأفعال الدوائية

1- **نقص في النظم والنتاج القلبي:** يحاكي تأثير الأسيتيل كولين على القلب تأثير تنبيه العصب المبهم (نظير الودي). فهو يؤدي لدى حقنه وريدياً إلى نقص النظم القلبي ونقص حجم الدم الخارج من القلب.

2- نقص الضغط الدموي: إن حقن الأسيتيل كولين يؤدي إلى توسع وعائي وإلى انخفض الضغط الدموي.

يقوم الأسيتيل كولين بتنبيه مستقبلات M3 الموجودة على الخلايا البطانية الموجودة في الأوعية الدموية وهذا ما ينتج عنه تحرر أوكسيد النتريت NO، والذي يتسرب بسرعة إلى العضلات الملساء الوعائية ما يسبب ارتخاءها وإحداث التوسع الوعائي.

بغياب المنبهات الكولينيرجية، فإن المستقبلات المسكارينية لا عمل لها، لان الأسيتيل كولين لا يتسرب طبيعياً بكميات مؤثرة إلى الدوران. الأتروبين يحجب المستقبلات المسكارينية ويمنع تأثير الأسيتيل كولين المحدث للتوسع الوعائي.

3- تأثيرات أخرى: في القناة الهضمية، فإن الأسيتيل كولين يزيد الإفراز اللعابي ويحرض على إفراز وزيادة حركة الأمعاء.

في الجهاز البولي، فإن توتر وتقلص العضلة الدافعة للبول detrusor muscle يزيد مما يؤدي إلى إفراغ البول.

في العين، فإن الأسيتيل كولين يؤدي إلى تقلص عضلات الجسم الهدبي لمطابقة الأجسام القريبة، وإلى تقلص العضلات الدائرية للقزحية pupillae sphincter muscle، مما يؤدي إلى حدوث عملية تضيق الحدقة miosis.

البيثانيكول Bethanechol

البيثانيكول مشابه بنيوياً للأسيتيل كولين، لكنه لا يتعرض للحلمهة بخميرة الأسيتيل كولين استراز acetylcholinesterase.

يفتقد البيثانيكول الفعل النيكوتيني، ولكن لديه فعل مسكاريني قوي.

إن معظم تأثيراته تكون على البنية العضلية الملساء للمثانة والقناة الهضمية.

له فترة تأثير حوالي ساعة.

1- **الأفعال الدوائية:** ينبه البيثانيكول وبشكل مباشر المستقبلات المسكارينية، مؤدياً إلى زيادة حركة الأمعاء. كما أنه يؤدي إلى تنبيه عضلة المثانة detrusor muscles بينما المصرة ترتخي بتأثيره، مسبباً بذلك اندفاع البول.

2- **الاستعمالات العلاجية:** في المعالجة البولية، فإن البيثانيكول يستعمل لتنبيه المثانة المرتخية atonic bladder ، خاصة في حالات ما بعد العمليات الجراحية، وفي حالات الاحتباس البولي غير الانسدادي.

3- **التأثيرات الجانبية:** البيثانيكول يسبب التأثيرات الجانبية العامة للتنبيه الكولينيرجي، وهذا يتضمن:

التعرق، زيادة اللعاب، اندفاع الدم خاصة في الوجه، نقص الضغط الدموي، غثيان، ألم بطني، اسهال وتشنج قصبي.

Cholinergic Antagonists
المعاكسات الكولينيرجية

لمحة عامة:

إن المعاكسات الكولينيرجية (تدعى أيضاً الحاجبات الكولينيرجية، حالات نظير الودي، والأدوية المضادة للأسيتيل كولين) ترتبط بالمستقبلات الكولينيرجية، لكنها لا تحث التأثيرات الخلوية المألوفة المتواسطة بواسطة المستقبل.

ومعظم الفائدة لهذه الأدوية يأتي من خلال حجب المستقبلات المسكارينية. وهكذا يتم قطع التعصيب النظير ودي، وتبقى حينها أفعال التعصيب الودي غير معرضة للتعاكس.

المجموعة الثانية من الأدوية هي التي تحجب العقد العصبية، أي المستقبلات النيكوتينية، لكل من الجهاز العصبي الودي ونظير الودي. وسريرياً، فإنها أقل أهمية من حاجبات المستقبلات المسكارينية.

أما المجموعة الثالثة، فهي حاجبات اللوحة العصبية العضلية (التشابك العصبي مع العضلات الهيكلية)، والتي تتداخل مع نقل الاشارات العصبية للعضلات المخططة الهيكلية. هذه الأدوية تستخدم كعلاج مساعد في التخدير الجراحي.

Antimuscarinic Agents
الحاجبات المسكارينية

هذه الأدوية والمعروفة عموماً بالمضادات المسكارينية (كالأتروبين والسكوبولامين) تحجب المستقبلات المسكارينية مسببة تثبيط وظيفتها.

وعلى النقيض من المنبهات الكولينيرجية، والتي لها استعمالات علاجية محدودة، فإن الحاجبات الكولينيرجية لها فوائد عديدة في كثير من الحالات السريرية.

A. Atropine الأتروبين

الأتروبين، قلويد مستخرج من نبات belladonna ، له ألفة عالية تجاه المستقبلات المسكارينية، حيث يرتبط معها بشكل تنافسي وبشكل يمنع ارتباط الأسيتيل كولين بالمستقبل.

فترة تأثيره تدوم 4 ساعات باستثناء عندما يتم تطبيقه موضعياً في العين، حيث يدوم تأثيره لعدة أيام.

A. Atropine الأتروبين

الأفعال الدوائية

العين: الأتروبين يحجب فعل الأسيتيل كولين على العين، مما يسبب توسع حدقة مطول، وعدم استجابة للضوء، وعدم القدرة على مطابقة الأجسام القريبة.

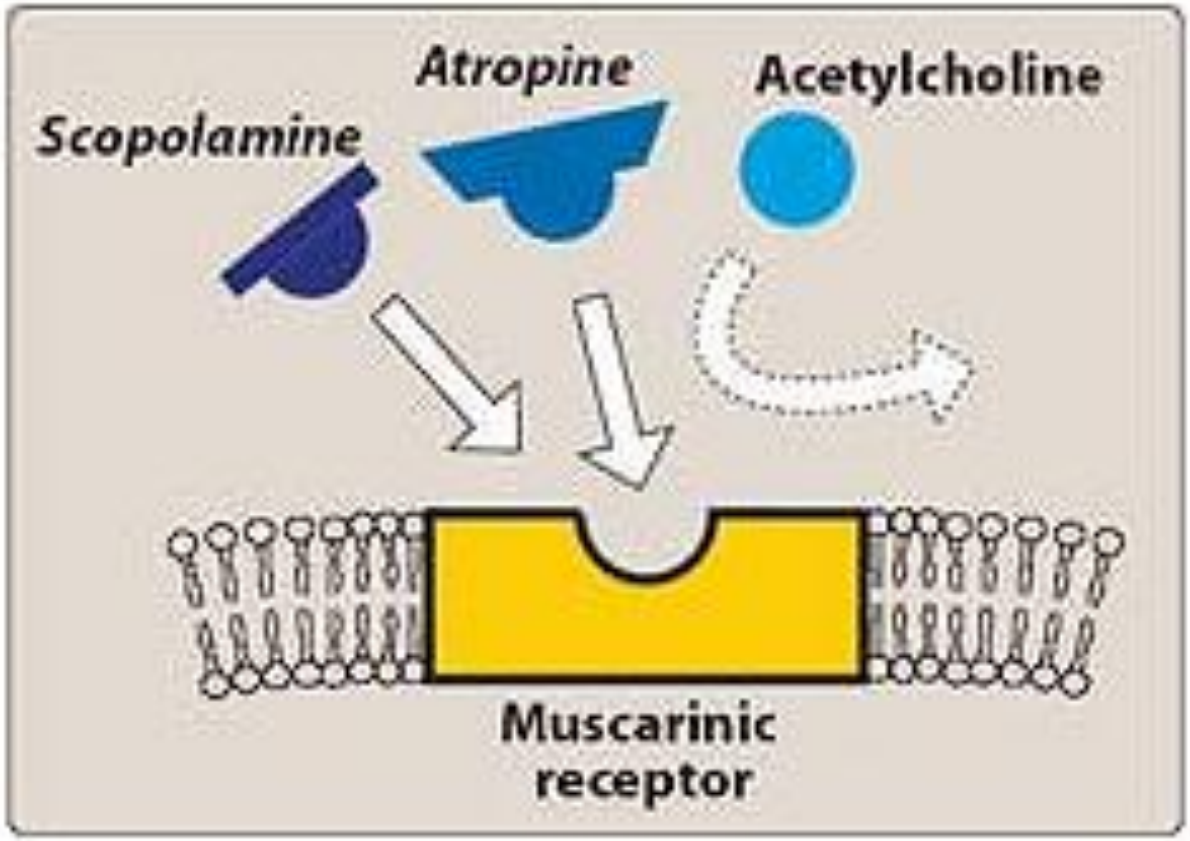
عند المرضى الذين لديهم داء الغلوكوما glaucoma (ارتفاع الضغط داخل العين)، فإن الضغط داخل العين ممكن له أن يرتفع بصورة خطيرة.

القناة الهضمية Gastrointestinal tract GI: يمكن استخدام الأتروبين كمضاد تشنج antispasmodic لإنقاص فعالية القناة الهضمية. الأتروبين والسكوبولامين على الأغلب من الأدوية الأكثر فاعلية والتي تسبب هذا التأثير. وعلى الرغم من أن نشاط المعدة يتراجع، فإن إفراز حمض كلور الماء لا يتأثر بشكل واضح (لا ينقص كثيراً). لذا فإن هذه الأدوية غير فعالة في معالجة القرحة الهضمية.

الجهاز البولي Urinary system: يستخدم الأتروبين لإنقاص فرط حركة المثانة البولية. كما انه يستخدم لمعالجة السلس البولي enuresis (إفراغ لا إرادي للبول) عند الطفال.

الجهاز القلبي الوعائي:

إن مستقبلات M_2 الموجودة على القلب سيتم حجبها بالتالي يزداد معدل ضربات القلب.


Atropine
Acetylcholine
Scopolamine
Muscarinic
receptor

الاستعمالات العلاجية Therapeutic uses

المجال العيني Ophthalmic: عند تطبيق الأتروبين على العين يحدث كل من التوسع الحدقي وشلل للمطابقة. على أية حال فقد تم استبداله بأدوية أخرى مضادة مسكارينية ذات فترة تأثير أقصر مثل دواء tropicamide وذلك بسبب طول فترة تأثير الأتروبين الموضعي على العين (7-14 يوم). الأتروبين أيضاً يرفع الضغط داخل العين خاصة عند الأشخاص الذين لديهم داء الغلوكوما.

مضاد تشنج Antispasmodic: يستعمل الأتروبين كمضاد تشنج antispasmodic agent لإرخاء القناة الهضمية والمثانة.

مضاد إفراز Antisecretory: هذا الدواء يستخدم كمضاد افراز لحجب الإفراز في المجاري التنفسية العليا قبل إجراء عملية جراحية.