

نظري

84

24

كلية الصيدلة  
السنة الثالثة

مناهضات الفعل الكوليني

د. عبد الناصر عميرين

الأدوية | Pharmacology

RB Pharmac

نظري

84

24

كلية الصيدلة  
السنة الثالثة

مناهضات الفعل الكوليني

د. عبد الناصر عميرين

الأدوية | Pharmacology

RB Pharmac

## السلام عليكم \*

نستكمل معكم قسم الدكتور عبد الناصر عميرين، وسنتحدث في هذه المحاضرة عن مناهضات الأسيتيل كولين، باسم الله نبدأ 😊

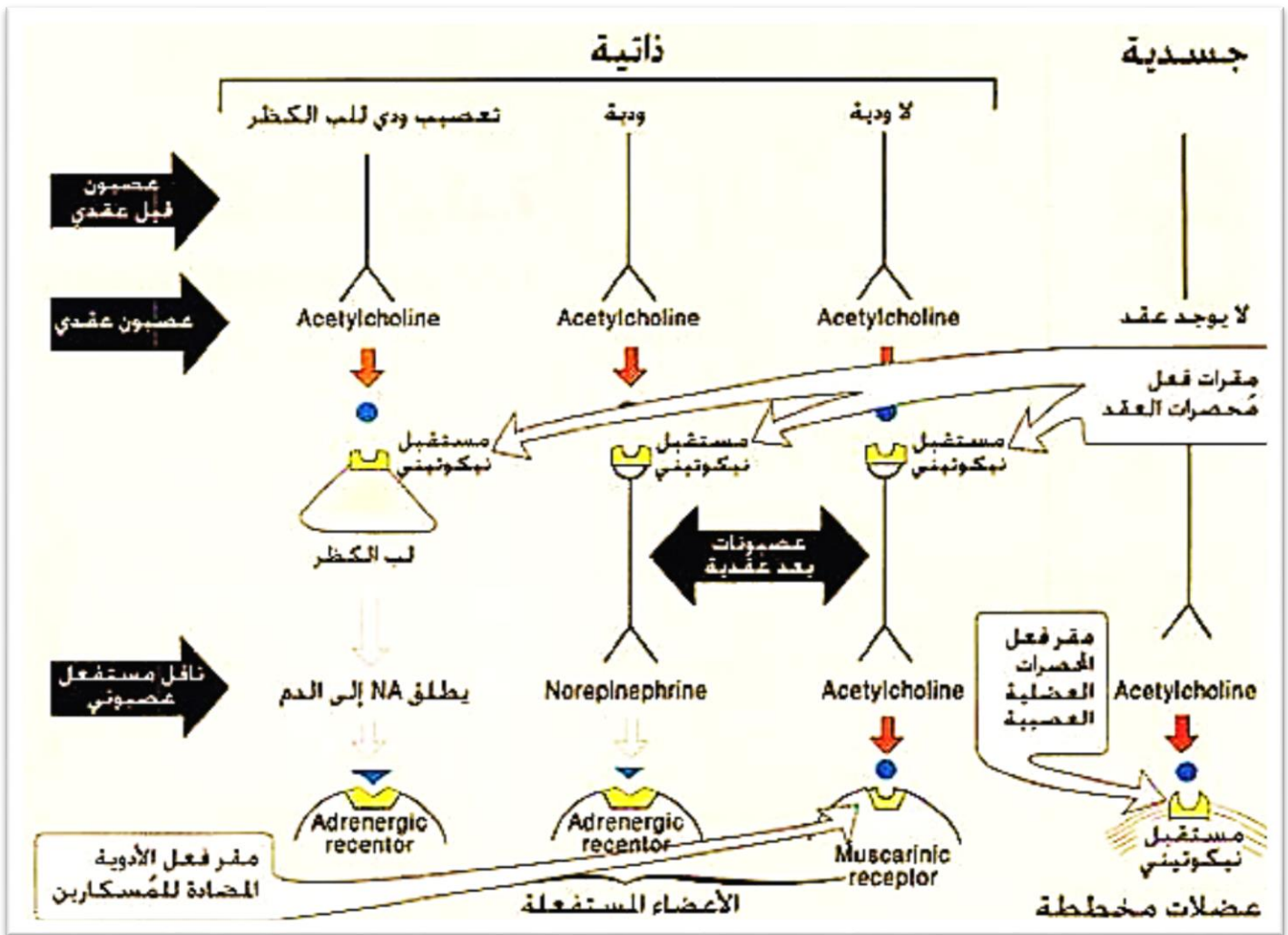
## الفهرس

أقسام المناهضات الكولينية	2
المناهضات المضادة للمسكارين - الأتروبين	3
سكوبولامين - إبيراتروبيوم - تيوتروبيوم	10
محصرات العقد	12
محصرات الوصل العصبي العضلي	16
المحصرات المزيلة للاستقطاب	19
ملخص لما سبق	22

## مناهضات الفعل الكولينية

تقسم إلى ثلاثة أقسام:

- 1) الأدوية المضادة للموسكارين (حاصرات المستقبلات الموسكارينية) antimuscarinic agents.
- 2) الأدوية مُحَصِّرات العقد (تَحَصِّرُ مستقبلات نيكوتينية في العقد العصبية) ganglionic blockers.
- 3) الأدوية مُحَصِّرات الوصل العظلي العصبي أو اللوحة النهائية neuromuscular blockers.



يمثل المخطط السابق:

مواضع (مقرّات) أفعال المعاكسات الكولينية الثلاث.



## الأدوية المضادة للمسكارين

هي الأدوية الحاصرة للمستقبلات المسكارينية (M1, M2, M3, M4, M5) مثل:

1. الأتروپين Atropine
2. سكوبولامين scopolamine
3. إيبيراتوبيوم + (ipratropium<sup>+</sup>) تيوتروبيوم + (tiotropium<sup>+</sup>)
4. تروبيكاميد Tropicamede وسايكلوبنتولات Cyclopentolate
5. بنزتروپين benztropine وتري هيكسيفينديل trihexyphenidyl
6. أوكسي بوتينين oxybutynin

### 1 الأتروپين Atropine:

☠ وهو عفار من نبات البلادونا (المسمى قديماً ب ست الحسن) سميت بذلك لتأثيرها الموسّع للحدقة.

☠ يؤثر الأتروپين مركزياً ومحيطياً، تدوم تأثيراته أربع ساعات ما عدا تطبيقه الموضعي في العين حيث يدوم فعله عدة أيام.

### تأثيرات الأتروپين

#### ⚡ تأثير الأتروپين على العين:

- ✓ موسع للحدقة (عكس الاستيل كولين) Mydriasis حيث أنه يمنع استرخاء العضلة القزحية (ينبهاها) لأنه يحصر مستقبلات M3 في المصرة القزحية مؤدياً إلى شللها.
- ✓ يشلّ عضلات الجسم الهدبي والمصرة الهدبية حيث يؤثر على المستقبلات المسكارينية في الجسم الهدبي (عضلات طولانية وأدائرية)، ونتيجة لذلك تتناول الحدقة بدلاً من شكلها المحدب (تتناول بشكل قطع ناقص) مما يحسن من الرؤية البعيدة ويسبب ضبابية في الرؤية القريبة (عدم القدرة على التركيز للرؤية القريبة Blurry vision).
- ✓ وبعكس الأستيل كولين فهو يرفع الضغط داخل العين على نحو خطير جداً لذلك يمنع استعمال الأتروپين في حالات الزرق ضيق (مغلق) الزاوية narrow glaucoma angle.



### تذكرة:

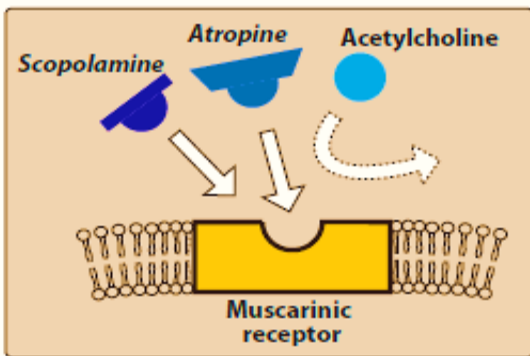
الأستيل كولين يعمل كمقلص للعضلات الهدبية الطولانية فيسحب الشبكة التطبيقية وينصرف الخلط المائي مما يؤدي إلى خفض الضغط داخل العين (عكس الأتروبين الذي ينقص تصريف الخلط المائي).

كان يستعمل الأتروبين (يُعطى بشكل قطرة) في فحص قعر العين في منظار على شكل قطرة لتوسّع الحدقة لكنه طويل المفعول (يدوم مفعول الأتروبين ليوم أو لعدة أيام) مما يزجج المريض (حيث تبقى الحدقة في حالة توسع) لذلك تستعمل الأدوية الأقصر مفعولاً مثل: **التروبيكاميد tropicamide** هو دواء حاصر للمستقبلات الموسكارينية حيث يدوم تأثيره على العين لمدة 3-8 ساعات.

كما يمكن توسيع الحدقة بمنبهات  $\alpha_1$  الأدرينية مثل الفينيل ايفرين.

### آلية عمل الفينيل ايفرين:

- تقليص العضلات الشعاعية التي تحوي على  $\alpha_1$  والتي بتنبيهها تتقلص هذه العضلات (تقصر) وبالتالي تكبر الحدقة Mydriasis دون أي تأثير على الجسم الهدبي (حجم العضلات يقل فتتوسع الحدقة).



### يمثل الشكل التالي:

- منافسة الأتروبين والسكوبولامين مع الأستيل كولين على المستقبلات الموسكارينية.
- إن كل من الأتروبين والسكوبولامين حاصر لمستقبلات المسكارينية وبالتالي يوقف عملها دون أن يحدث تأثير.
- حيث أن الأستيل كولين يرتبط بالمستقبل ويعطي تأثير تنبيهي أو تثبيطي حسب نوع المستقبل.

**النتيجة:** الأتروبين يرتبط بالمستقبل ولا يعمل شيئاً، أي له ألفة للمستقبل وليس له أي فعالية، ويمنع ارتباط الأستيل كولين أوزيرجه (**تنافس موضعي**) وكذلك السكوبولامين.



## ملاحظة:

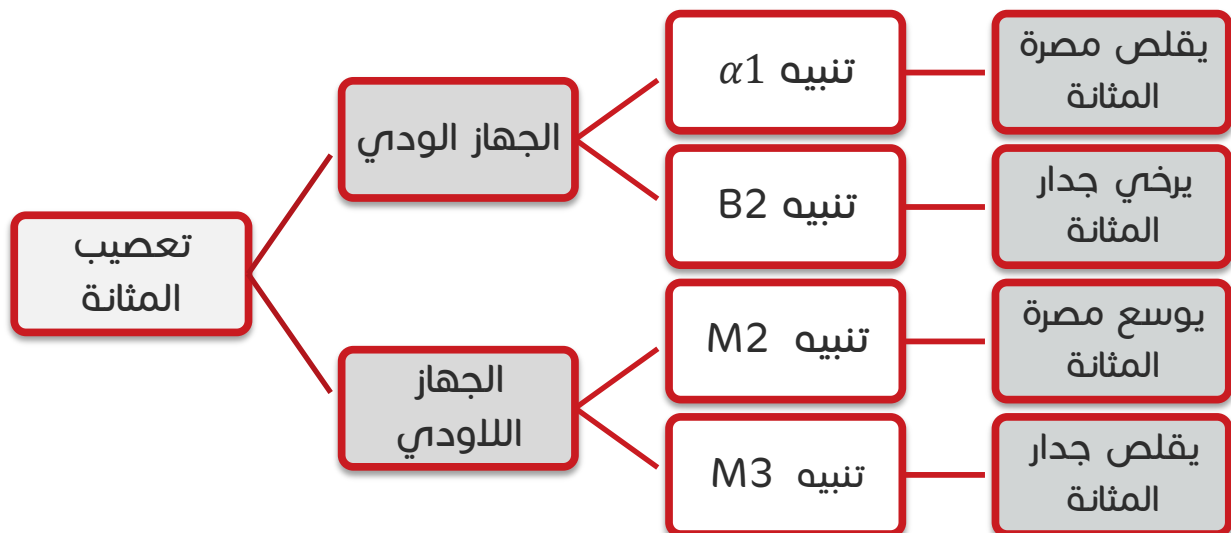
كل المستقبلات الموسكارينية تعمل بالتنافس الموضعي مع الأسيتيل كولين.

## ⚡ تأثير الأتروبين على السبيل المعدي المعوي (Git) Gastrointestinal tract

- ✓ الأسيتيل كولين يقلص العضلات الملساء في جهاز الهضم
- ✓ فإن الأتروبين له تأثير معاكس لتأثير الأسيتيل كولين فهو يحصر المستقبلات الموسكارينية للأسيتيل كولين ويعمل **كمضاد تشنج**.

## ⚡ تأثير الأتروبين على السبيل البولي Urinary System:

- ✓ يستخدم في معالجة **السلس البولي عند الأطفال Enuresis** (اضطراب البول).
- ✓ حيث أن الأسيتيل كولين يعمل على توسع المصرة المثانية من خلال تنبيهه لمستقبلات M2 فيها.
- ✓ وبالتالي فإن الأتروبين يعمل كحاصر لهذه المستقبلات فيمنع توسع المصرة المثانية => علاج السلس البولي.





- ولكن طُورت ناهضات (منبهات) مستقبلات الألفا (عندما نقول ألفا بدون تحديد نقصد  $\alpha_1$ ) ذات تأثيرات جانبية أقل وبالتالي تكون ذات فعالية أكبر مثل: **دواء Imipramine**
- حيث أن تنبيهها يقوم بتقليص العضلات الملساء (والمصرة عضلة ملساء)  $\Rightarrow$  تتقلص بتنبيه  $\alpha_1$   $\Rightarrow$  يمنع التبول اللاارادي.
- هذه المستقبلات نوعية أكثر حيث تؤثر على  $\alpha_{1a}$  فتغلق المثانة دون أن تؤثر على  $\alpha_1$  في الأوعية الدموية التي ترفع ضغط الدم.

## ⚡ تأثير الأتروبين على الجهاز القلبي الوعائي (CVS) Cardio vascular system

- تأثيره يكون حسب الجرعة.
- $\Rightarrow$  في الجرعات المنخفضة:
- يؤدي إلى تباطؤ القلب.
- بالآلية التالية:
- ⊖ تنبيه نواة العصب المبهم في الجهاز العصبي المركزي (والذي يمتد من جذع الدماغ إلى القلب).
- ⊖ يؤدي إلى إفراز الاستيل كولين والذي بدوره يؤثر على M2 في العقدة الجيبية الأذينية
- ⊖ ما يؤدي إلى تباطؤ القلب.
- ⊖ أي أن تنبيه هذه المستقبلات تثبيطي وتعد هذه العقدة مصدر ضربات القلب.
- ⊖ لذلك الجرعات الصغيرة من الأتروبين لا تستطيع حصر M2، بل تنبه نواة العصب المبهم على العصبونات قبل المشبكية المثبطة للعصب المبهم الحافية على مستقبلات M1.

### ملاحظة هامة:

**تثبيط التثبيط** يؤدي إلى تنبيه ويسمى هذا المصطلح بـ Disinhibition. وبالتالي يتنشط التدفق المبهمي الصادر فيزداد إفراز الأسيتيل كولين ACH فتنبه M2 في العقدة الجيبية الأذينية ويتباطأ القلب.

باختصار:

- نواة العصب المبهم تنبيهها ينبه ويفرز الأسيتيل كولين.
- تنبيه M1 يثبط فعل العصب المبهم  $\Rightarrow$  تثبيط فعل الأسيتيل كولين.
- تثبيط M1 ينبه المبهم  $\Rightarrow$  يفرز الأسيتيل كولين.







## 📌 في الجرعات العالية:

- ⊖ يحصر M2 محيطياً في القلب في عقدة الجيب الأذيني مؤدياً إلى تسارع القلب.
- ⊖ وهو يستعمل في الجرعات العليا نسبياً كتطبيق علاجي لعلاج حالات بطن القلب الشديد إذا كان سببه زيادة نشاط المبهم.
- ⊖ (المبهم يعصب القلب والكثير من العضلات الملساء، قناة الهضم، جهاز التنفس، ..إلخ).

## إذا تأثير الأتروبين:

**مركزي:** يؤثر على الدماغ في الجرعات القليلة.  
**محيطي:** يؤثر على القلب في الجرعات المرتفعة.

لذلك كي نفهم تأثيرات الأتروبين المتناقضة يجب القول أن تأثيرات الأتروبين معتمدة على الجرعة Dose dependent:

التأثيرات	جرعة الأتروبين
بطء قلب خفيف، جفاف فم خفيف، تثبيط التعرق	0.2 - 0.5 mg
تسرع قلب فجائي "خفقان"، جفاف فم، توسع حدقي، ضبابية (تغيُّم) الرؤية القريبة.	5 mg
هلوسة، توهمات، غيبوبة (سبات).	10 mg وأكثر

## أنواع النظم القلبية ((للاطلاع))

- 📌 الخفقان palpitation (72-100 ضربة/دقيقة).
- 📌 تسرع القلب Tachycardia (120-180 ضربة/دقيقة).
- 📌 رفرقة flutter (180-240 ضربة/الدقيقة).
- 📌 رجفان vibration (240-400 ضربة/الدقيقة).

يعد تسرع القلب، والرفرفة، والرجفان من اضطرابات النظم في القلب.  
 أخطر انواع اضطرابات النظم في القلب هو الرجفان البطيني.



## معلومة

عندما نستخدم محصرات  $\beta_1$  كمضادات اضطراب نظم القلب لا يمكن استخدامها بجرعات كبيرة فتسبب اضطرابات نظم قلب سلبية bradycardia.

## ⚡ تأثير الأتروبين على الإفرازات:

✓ نعلم أن الأستيل كولين يزيد من إفراز اللعاب ⇨ الأتروبين يحصر الغدد اللعابية مسبباً **جفاف**

**الفم xerostomia والأغشية المخاطية.**

✓ يستعمل الأتروبين كمضاد تسمم وترياق مركزي ومحيطي عند التسمم بالناهضات الكولينرجية (مبيدات حشرية أو بعض الفطور أو الغازات السامة "السارين" وهو من مركبات الفوسفات العضوية المتطايرة) فهو ينافس الأستيل كولين ويخفف من فعله.

## الحرائك الدوائية للأتروبين

الامتصاص	سريع الامتصاص عند إعطائه فمويًا.
التوزع	يصل إلى الدماغ ويؤثر فيه (بما أنه غير متأين).
الاستقلاب جزئياً	في الكبد.
الإطراح	يطرح مع البول.

## التأثيرات الضارة التي ترافق المعاكسات الموسكارينية Adverse effect

في الجرعات العالية: يسبب الأتروبين (جفاف فموي، ضبابية في الرؤية، تسرع القلب، إمساك).  
 ⚡ له تأثيرات عصبية مركزية فهو يسبب التخليط confusion (تشوش التفكير) وهلوسة delirum (وخاصة عند كبار السن).  
 ⚡ يسبب وهط (توسع الأوعية الدموية وبالتالي نقص ضغط الدم) الجهاز القلبي الوعائي Cardio Vascular System (CVS) ويثبط مركز التنفس في البصلة السيسائية ويمكن أن يؤدي إلى الموت.





✍ يحرض الأتروبين احتباس السوائل عند المسنين.

✍ قد يزيد درجة الحرارة عند الرضع والأطفال على نحو خطير. Atropine fever

**في الجرعات القليلة:** يوسع القصبات بجرعات علاجية ولكن هو لا يستخدم في علاج الربو لتأثيراته الجانبية الكثيرة.

✍ الجرعات القليلة من مثبطات AChE مثل physostigmine تتغلب على هذه السمية من الأتروبين ولا نستخدم الأستيل كولين في إحضار تأثير الأتروبين لأنه يتحلل بسرعة، وفترة تأثيره قصيرة، وقد يكون له تأثيرات جانبية عامة وضارة على كل الجسم.

**نتيجة:** في حال التسمم بـ

- الأتروبين يُعطى ← الفيزوستغمين.
- الكورار curare يُعطى ← نيوستغمين.

أي بحالة التسمم بالغازات السامة كالمسارين أو بالكورار نستخدم مثبطات غير عكوسة كالنيوستغمين.

### أهم التأثيرات الجانبية الشائعة الملاحظة بالمعاكسات الكولينية



ضبابية الرؤية  
Blurry vision



تخليط، تشوش (اضطراب ذهني)  
Confusion



توسُّع الحدقة  
Mydriasis



إمساك  
Constipation



احتباس أو انقطاع البول  
Urinary retention



### ملاحظة:

الأثروبين لا يستخدم كعلاج حالياً، لأنه يحصر جميع المستقبلات (الموسكارينية وبالتالي فإنه سيُحقق الغاية المرجوة منها لكن مع وجود تأثيرات جانبية، و حالياً يسعى العلماء لإيجاد دواء يعالج المرض بدون إحداث تأثيرات جانبية.

## 2

### سكوبولامين scopolamine:

- ✖ هو أيضاً حاصر للمستقبلات المسكارينية.
- ✖ يعد الدواء المختار والخط الأول للعلاج والوقاية من داء الحركة (دوار أو غثيان السفر) motion sickness.
- ✖ له تأثير حاصر للذاكرة قصيرة الأمد قبل العمليات الجراحية لإنقاص التوتر والخوف لدى المريض.
- ✖ يستخدم كمضاد لإفرازات قبل العمليات الجراحية.
- ✖ له نفس حرائك الأثروبين وتأثيراته الضارة.
- ✖ يمكن أن يعطى عن طريق الجلد Transdermal عن طريق لصاقات جلدية.

## 3

### إيبراتروبيوم + (Ipratropium<sup>+</sup>) + تيوتروبيوم + (Tiotropium<sup>+</sup>):

- ✖ التيوتروبيوم هو الأطول أمداً.
- ✖ هي عبارة عن حاصرات مسكارينية مشتقة من الأثروبين.
- ✖ تستخدم استنشاقاً لأنهما لا يعبران الحواجز الخلوية بشكل جيد، لذلك تعطى استنشاقاً لعلاج المشاكل التنفسية مثل:
- الداء الرئوي الانسدادي المزمن (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) COPD
- ✖ متأينان إيجابياً.
- ✖ تستخدم في علاج الربو القصبي حيث تقوم بتوسيع القصبات.
- ✖ حيث توجد في الرئتين مستقبلات M3 في العضلات الملساء القصبية تعمل هذه الأدوية على حصر M3 في العضلات الملساء القصبية فترخي هذه العضلات وتوسع القصبات.

حاصرات المستقبلات المسكارينية هي خط أول (الأفضل) لتوسيع القصبات.  
أما في حالات الربو فإن منبهات  $\beta_2$  هي الأفضل.

4

**تروبىكاميد Tropicamide وسايكلوبنتولات Cyclopentolate :**

✠ بديلان عن الأتروبين في فحص العين ومدة تأثيرها أقل من الأتروبين.

5

**بنزتروبين benztropine وتري هيكسيفينيدل trihexyphenidyl :**

✠ تستخدم كمساعد في علاج داء باركنسون وللتخفيف من أعراضه الناتجة عن تفاعلات عصبية مركزية ومحيطية والمتمثلة بـ:

- ◆ الرعاش.
- ◆ عدم القدرة على الكلام.
- ◆ عدم القدرة على الجلوس والمشي في المراحل المتقدمة. ويسمى هذا المرض "بالشلل الرعاشي".

### داء باركنسون

- ✠ هو مرض عصبي نتيجة تنكس الأعصاب الدوبامينية.
- ✠ سببه نقص الدوبامين في النوى القاعدية في الدماغ.
- ✠ العلاج في الدرجة الأولى يجب أن يعوّض نقص الدوبامين.
- ✠ حيث أنه في الوضع الطبيعي يوجد توازن بين الدوبامين وال Ach.
- ✠ أما في داء باركنسون فيقل الدوبامين ويزداد ال Ach.
- ✠ للعلاج نقوم بحصر الاستيل كولين، فنعطي ليفودوبا levodopa الذي يصل إلى الدماغ (مع أنه متأين) ويتحول إلى دوبامين (لا نستخدم الدوبامين بل ليفودوبا وذلك لأن الدوبامين لا يعبر الحاجز الدماغي الدموي).
- ✠ ثانياً: يمكن استخدام أدوية مساعدة في العلاج تحصر الفعل الكولينري (في المستقبلات الموسكارينية في الدماغ) المتزايدة نتيجة نقص الدوبامين.
- ✠ هذه الأدوية الحصرة للفعل الكولينري في الدماغ مثل: trihexyphenidyl, benztropine.

## أوكسي بوتينين Oxybutynin (الأهم)

6

Fesoterodine, solifenacin, Darifenacin, tolterodine, trospium chloride

- ✖ تستخدم في علاج المثانة عصبية المنشأ مُفرطة النشاط (السلس البولي).
- ✖ نوعية أكثر من الأتروبين لمستقبلات M2، حيث تقوم بحصرها (تحصر M2 في المصرة البولية).
- ✖ أفضل هذه الأدوية Oxybutynin الأكثر تحملاً لأنه أقل إحداثاً لجفاف الفم من المستحضرات الفموية، فهو يتواجد بشكل لصاقات على الجلد transdermal (عبر الأدمة) أي يصل إلى الدوران وليس موضعي.

**ملاحظة:** نقوم بإعطاء الدواء بتطبيقه بشكل لصاقات على الجلد، لكن الهدف منه أن يصل إلى الدم "عن طريق الأدمة" فهو يختلف كثيراً عن التطبيق الموضعي Local.

## محصرات العقد

- ♠ تحصر المستقبلات النيكوتينية في العقد المستقلة (التلقائية).
- ♠ وهي تعمل بشكل نوعي على المستقبلات النيكوتينية من النوع  $N_N$  في العقد الذاتية الودية واللاودية.
- ♠ ونظراً لحصرها لكل من العقد الودية واللاودية ولتأثيراتها الجانبية الكثيرة لم تعد تستخدم حالياً بعد اكتشاف حاصرات  $\alpha, \beta$  لأن حاصرات  $\alpha, \beta$  أفضل وتأثيراتها الجانبية أقل.
- ♠ بما أن هذه المحصرات تحصر المستقبلات النيكوتينية في العقد الودية (ناقلها العصبي النورابنفرين) فهي استخدمت قديماً بكثرة في علاج ارتفاع ضغط الدم (نقص إفراز النورابنفرين) إلا أنها غير انتقائية فهي تؤثر على العقد اللاودية أيضاً لذلك قل استعمالها.



1

## ميكاميلامين Mecamylamine:

- حاصر تنافسي للمستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية.
  - يُعطى فمويًا، ويستخدم أحياناً في خفض ضغط الدم في الحالات الإسعافية الطارئة.
  - يثبط الميكاميلامين الأسيتيل كولين على مستوى العقد الذاتية مما يؤدي إلى انخفاض التوتر الشرياني.
- ← لكن كيف؟

- لا يكون الناقل العصبي في الجهاز الودي في العصبون قبل العقدة هو الأسيتيل كولين
- لا يقوم الأسيتيل كولين بتنبيه المستقبلات النيكوتينية
- لا جهد يستمر على طول العصب
- لا إطلاق النور أدرينالين (النورإبينفرين) من العصبون بعد العقدة
- لا بتنبيه مستقبلات  $\alpha_1$  الأدرينية
- لا فيسبب تقبُّض الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم
- لا وبالتالي فإن عمل ميكاميلامين يقوم على إحطار تأثير الأسيتيل كولين فلا يحدث إطلاق للنور أدرينالين فتتوسع الأوعية الدموية وينخفض ضغط الدم.

2

## النيكوتين Nicotine:

- يكون تأثيره حسب الجرعة:
- بالجرعات المنخفضة (نيكوتين مخفف) يؤدي إلى زوال الاستقطاب في العقد الذاتية **فهو منبه**.
- بالجرعات العالية (نيكوتين مركز) يحصل زوال استقطاب **مستمر** بدون راحة مما يؤدي إلى **شلل** جميع العقد (ينبه ثم يثبط).

سؤال: إذا كان عندي مجهول وشاكين ب نيكوتين مخفف أو أيونات باريوم ( كلاهما ينبه ) كيف نفرق بينهما؟؟

نعطي نيكوتين مركز، إذا حصل تقلص تكون أيونات باريوم، إذا لم يحصل يكون نيكوتين مخفف (المركز حجب تأثير المخفف).

## سؤال: إذا قمنا بحقن أستيل كولين بعد حقن نيكوتين مركز.. ماذا يحصل؟

يحصل تأثير حيث أن الأستيل كولين لا يؤثر فقط على المستقبلات النيكوتينية بل يؤثر أيضاً على المستقبلات المسكارينية (وهو الأقوى)، أي تنقلص العضلة حتى لو تم حجب المستقبلات النيكوتينية.

يخفض ضغط الدم المرتفع:

← يحصر مستقبلات ال  $N_M$  على الجهاز الودي فيمنع انطلاق النورابنفرين إلى العصبون بعد العقدة.

← **الآلية:** كما ذكرنا سابقاً أن الأستيل كولين ينطلق قبل العقدة وينبه المستقبلات النيكوتينية وعند أخذ النيكوتين المركز يمنع انطلاق النورابنفرين فينخفض الضغط.

← دخول شوارد الصوديوم ⇨ زوال الاستقطاب ⇨ يذهب إلى نهاية العصبون وتحرير النورابنفرين.

يتوافر بشكل **لصاقات أو علكة** حيث ينقص الرغبة بالنيكوتين و التدخين فيمكنه أن يستعمل طبيياً.

يسبب تحسُّن المزاج بالجرعات القليلة (مزهزه).

كل المواد التي تسبب الإدمان مثل "النيكوتين" تزيد تركيز الدوبامين فيشعر الشخص بسعادة كاذبة (إدمان).

الشكل يوضح: النيكوتين يزيد:

1. الدوبامين  $DA = dopamine$ :

يسبب البهجة، كبح الشهية.

2. النورابنفرين  $N.Epi$ :

يسبب اليقظة وزيادة التركيز وكبح الشهية

3. الأسيتل كولين  $Acetylcholine$ :

يسبب اليقظة والتنبه، تحسين الأداء المعرفي.

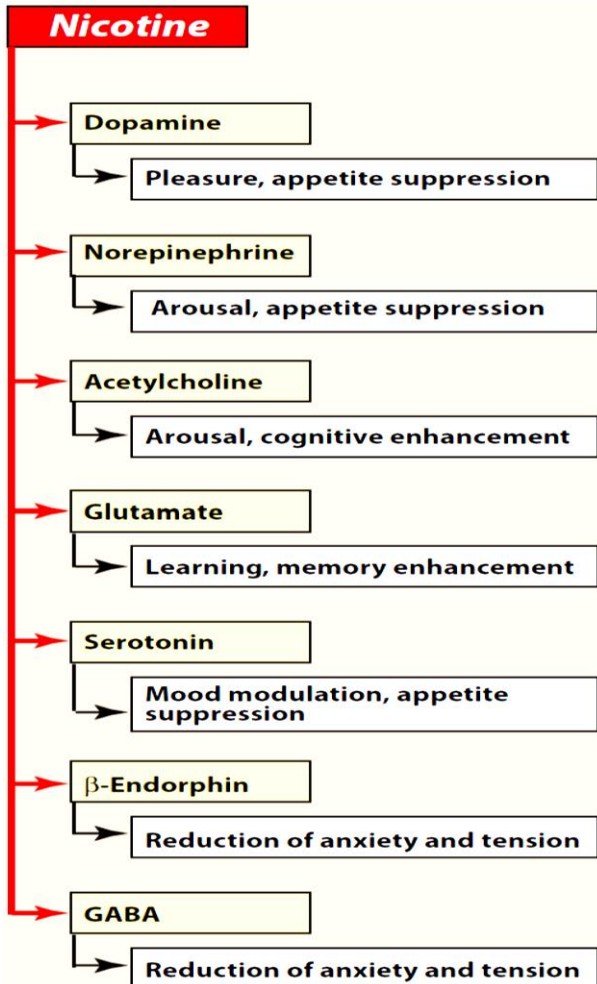
4. الغلوتامات  $Glutamate$ : يسبب تحسين الذاكرة، التعلم.

5. السيروتونين  $serotonin$ :

يسبب كبح الشهية وتعديل المزاج وتحسينه.

6.  $endorphin-\beta$ : يسبب إنقاص القلق والتوتر.

7.  $GABA$ : يسبب إنقاص القلق والتوتر.







الشكل 5.7 ملخص للمناهضات الكولينية الممنوع استخدامها في حالة الزرق مغلق الزاوية.

## ملخص المناهضات الكولينية التي تعد ممنوعة الاستعمال في الزرق<sup>1</sup>

### المحصرات المسكارينية

Drug	Therapeutic uses
<b>Muscarinic blockers</b>	
<i>Trihexyphenidyl</i> <i>Benztropine</i>	● Treatment of Parkinson's disease
<i>Darifenacin</i> <i>Fesoterodine</i> <i>Oxybutynin</i> <i>Solifenacin</i> <i>Tolterodine</i> <i>Tropium</i>	● Treatment of overactive urinary bladder
<i>Cyclopentolate</i> <i>Tropicamide</i> <i>Atropine*</i>	● In ophthalmology, to produce mydriasis and cycloplegia prior to refraction
<i>Atropine*</i>	● To treat spastic disorders of the GI tract ● To treat organophosphate poisoning ● To suppress respiratory secretions prior to surgery ● To treat bradycardia
<i>Scopolamine</i>	● To prevent motion sickness
<i>Ipratropium</i> <i>Tiotropium</i>	● Treatment of COPD
<b>Ganglionic blockers</b>	
<i>Nicotine</i>	● Smoking cessation

✱ بنزتروبين وتري هكسيفينيديل :

✍ معالجة داء باركنسون.

✱ درايفيناسين، فيزوتيرودين، أوكسيبوتينين،

سوليفيناسين، تولتيرودين، تروسبيوم:

✍ معالجة المثانة مفرطة النشاط.

✱ تروبيكاميد وسايكلوبنتولات والأتروبين:

✍ في طب العيون، تستخدم لإحداث توسع

في حذقة العين وشلل العضلة الهدبية.

✱ الأتروبين:

✍ لمعالجة تشنجات واضطرابات جهاز الهضم.

✍ لمعالجة حالات التسمم بالفوسفات

العضوية.

✍ لكبح إفرازات جهاز التنفس قبل الجراحة.

✍ لمعالجة تباطؤ القلب.

✱ سكوبولامين:

✍ للوقاية من غثيان السفر.

✱ إبراتروبيوم، تيوتروبيوم:

✍ معالجة الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

### محصرات العقد

✱ النيكوتين:

✍ للإقلاع عن التدخين.

<sup>1</sup> هذه الفقرة للاطلاع.







## الأدوية المحصرة للوصل العصبي العضلي

حاصرات الوصل العصبي العضلي تفيد في إرخاء العضلات الهيكلية لذلك تسمى المرخيات العضلية. تعمل هذه الأدوية كحاصرات للمستقبلات النيكوتينية antagonist على العضلات الهيكلية  $N_M$ ، وتمنع ارتباطها مع الأسيتيل كولين فتحصر تأثيرها وبالتالي تمنع زوال استقطاب أغشية الخلايا العضلية وتثبط التقلص العضلي.

### الاستخدام:

تستخدم المرخيات العضلية مع المخدر العام لمنع العضلات من التقلص والانقباض كما أن لاستخدامها دور في تقليل جرعة المخدر العام حيث نعلم أننا بحاجة لجرعة عالية من المخدر لإرخاء العضلات (فقدان الوعي وتسكين الألم) ورغم خطورته حيث أن بجرعة عالية قد يثبط التنفس و بالتالي الوفاة لذلك نشاركه مع المرخيات العضلية.

تسهيل التنبيب (إدخال أنبوب في الجسم عبر فتحة داخلية أو خارجية).

تصنف إلى:

### محاصرات لا استقطابية (تنافسية) Non depolarizing blockers

❏ هي مناهضات على المستقبلات النيكوتينية في الصفيحة الانتهازية للوصل العصبي العضلي.  
❏ يعد الكورار هو الدواء الأول المكتشف القادر على حصر الوصل العصبي العضلي، حيث استعمله الصيادون لشل طرائدهم، فهو سم نباتي يُستعمل كمرخي عضلي، يمكن أن يكون التأثير السمي له طويل فحالة الاسترخاء تبقى لمدة طويلة ولا تستطيع العضلات العودة لحالة التقلص مباشرة.

❏ ترتبط هذه الأدوية مع المستقبل النيكوتيني وتمنع من ارتباطه بالأسيتيل كولين ACH (الذي يعتبر منبه موسكاريني ونيكوتيني) وبالتالي تمنع هذه الأدوية زوال استقطاب أغشية الخلايا العضلية وتثبط التقلص العضلي.





## لماذا تسبب هذه الأدوية بالمحصرات التنافسية؟

لأنها تنافس الأسيتيل كولين موضعياً على المستقبلات فترتبط بها دون أن تنبهاها.

بالإضافة للكورار نجد العديد من الأدوية المتبقية المستخدمة حتى الآن:  
Cisatracurium, Pancuronium, Vecuranium, Rocuronium  
قديمًا كانت تستعمل الأدوية Mevacurium, Atracurium, Tubocurarine لكن انخفض استعمالها بعد أن تبين أنها تطلق الهيستامين من الخلايا البدينة<sup>2</sup> مسببة:  
👉 تحسس.

👉 انخفاض في ضغط الدم وتورّد.

👉 تقبض القصبات.

- يمكن التغلب على تأثير هذه الأدوية بمثبطات AChE مثل Neostigmine (يعطى في حال التسمم بهذه الأدوية).
- النيوستغمين أقل عبوراً للحاجز الدماغي الدموي من الفيزوستيغمين (تأثيره المحيطي أكبر).

تحصر هذه الأدوية بالجرعات العالية القنوات الشاردية في **الصفحة الانتهاية المحركة** (التي تحتوي كميات كبيرة من الأسيتيل كولين)، مما يؤدي إلى ازدياد الضعف في النقل العصبي العضلي، فتشل العضلات على مراحل حيث تبدأ **بالعضلات سريعة التقلص** (الوجه والعينين ثم الأصابع ثم عضلات الأطراف والعنق والجذع ومن ثم **عضلة الحجاب الحاجز** diaphragm) وهذا شيء إيجابي في تأخير التأثير على عضلات التنفس.

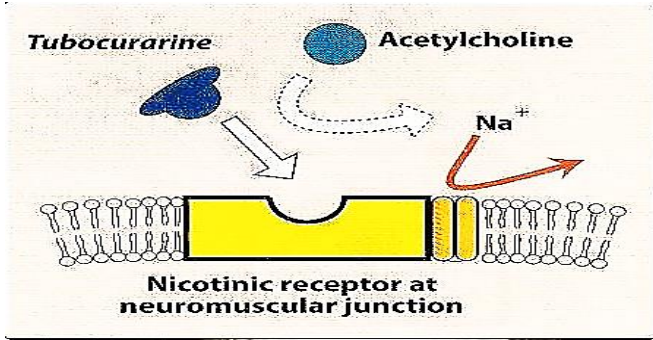
لأ الأمينوغليكوزيدات تثبط إطلاق ACh من الأعصاب الكولينرجية فتؤثر هذه الأدوية في شل العضلات حيث أن المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية (رينومايسين، جنتامايسين، تربتومايسين) تثبط إطلاق الأسيتيل كولين بجرعات عالية .  
لأ التوبوكورارين له سمية أقل من الكورار، ولكن التوبوكورارين ومشابهاته يغلقان قناة الصوديوم مباشرةً ويمنعان تأثير الأسيتيل كولين.

<sup>2</sup> الخلايا البدينة: تسمى أيضا بالخلية الصارية moist cell تتواجد في الجلد، وأغشية العين و الرئتين والعقد اللمفاوية.



## آلية عمل المحصرات العصبية العضلية التنافسية

- ✳ نلاحظ من الشكل الآتي توضع المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي.
- ✳ يقوم الأسيتيل كولين عندما يرتبط مع المستقبلات النيكوتينية بتنبيهها وذلك بفتح قنوات الصوديوم المجاورة لها فيدخل الصوديوم لداخل الخلية مسبباً إزالة استقطاب الغشاء الخلوي فتتحرك العضلات بشكل طبيعي.
- ✳ لكن وجود التوبوكورارين بجرعة أعلى سوف ينافس الأسيتيل كولين ويحل محله ويرتبط بالمستقبلات ولا ينبهها (له ألفة وليس له فعالية) فيلغي فعل الأسيتيل كولين وتبقى القنوات مغلقة مما يؤدي إلى شلل مؤقت نتيجة حصول تثبيط للتقلص.
- أما بالجرعات العادية فهو فقط يمنع الاستيل كولين من الارتباط بمستقبله.



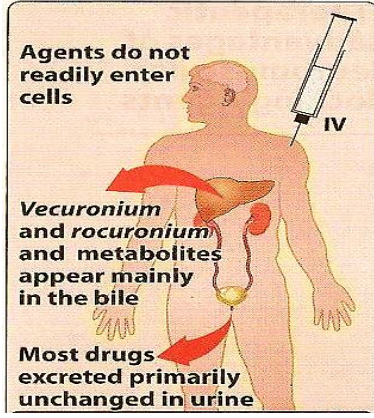
آلية الفعل التنافسي للأدوية  
المحصرة للوصل العصبي  
العضلي.

## الحرائك الدوائية لمحصرات الوصل العصبي العضلي

- ✳ لا تدخل هذه الأدوية بسهولة إلى الخلايا أو إلى الحاجز الدموي الدماغي.
- ✳ تُعطى وريدياً غالباً (IV)، لأنها غير فعالة عند الإعطاء الفموي.
- ✳ Vecuronium, Rocuronium ومستقلباتهما يظهران على نحو رئيسي في الصفراء.
- ✳ تطرح معظم هذه الأدوية دون تبدل في البول.
- ✳ غالباً معظم الأدوية يتم طرحها عبر الكلية وتستقلب في الكبد.

✳ تقوم هذه الأدوية بالجرعات الكبيرة بحصر قنوات الأيون (الشاردية) أيضاً في الصفيحة الانتهاية.

✳ وبالتالي ازدياد الضعف في النقل العصبي العضلي مؤدية الى شلل بالعضلات بدءاً من الأسرع ( العين والوجه ثم الأصابع فالأطراف والعنق والجذع وأخيراً الحجاب الحاجز Diaphragm)



نجد من الشكل أن :

❌ لا تدخل هذه الأدوية مباشرة إلى الخلايا أو إلى الجهاز الدماغي الدموي.

❌ تعطى وريدياً IV

Vecuronium و Rocuronium : ومستقبلاتها يظهران بشكل رئيسي في الصفراء.  
تطرح دون تغيير وتبدل في البول ويتم طرحها عن طريق الكلية وتستقلب في الكبد.

### المحصرات المزيلة للاستقطاب Depolarizing Agent

- ❖ تعتبر هذه الأدوية حاصرة Agonist للمستقبلات النيكوتينية حيث يؤدي إلى زوال استقطاب غشاء الخلية (قلب للشحنات) وحدوث التقلصات الحزمية و المتبوعة بشلل رخو.
- ❖ حيث تقوم هذه الأدوية بالارتباط بالمستقبلات النيكوتينية  $N_M$  وتنبهها ولكن نتيجة للتنبيه المستمر يحصل لدينا تثبيط (زوال مستمر للاستقطاب) بسبب فقدان فعالية وحساسية المستقبل.

مثال:

السوكسينيل كولين Succinylcholine (يتربك من جزيئين من الاستيل كولين)

- ✱ يرتبط بالمستقبل النيكوتيني ويفعله كالأستيل كولين ولكن ينبهها بشكل مستمر.
- ✱ يسبب ارتجافاً حزمياً fasciculation للعضلات فتشل عضلات التنفس في النهاية.
- ✱ قصير الأمد يتحطم بالكولين إستراز البلازما (الكاذب).
- ✱ ثمة تباير جيني يتمثل بنقص أو غياب الكولين إستراز ويسبب إطالة الشلل.
- ✱ يستعمل في تنبيب الرغامى السريع.

بما أنه يرتبط بالمستقبل النيكوتيني كالأستيل كولين لماذا يسبب شلل رخو؟

لأن الأستيل كولين لا يسبب إزالة الاستقطاب بشكل مستمر كالسوكسينيل كولين بل يزيل الاستقطاب وبعدها يتحطمه.



## التأثيرات الضارة

### 1. فرط الحرارة الخبيث *malignant hyperthermia*:

- ♥ عندما يستخدم السوكسينيل كولين مع بعض المخدرات العامة كالهالوتان يسبب أحياناً فرط حرارة خبيث عند المستعدين وراثياً يتمثل بالأعراض التالية (تيبس عضلات مع فرط سخونة).
- ♥ حيث أنه في هذه الحالة يزداد معدل الأيض داخل العضلات نتيجة فرط وإطلاق الكالسيوم في الهيولى العضلية بالإضافة إلى عجز الجسم عن توفير الأوكسجين.
- ♥ وفي هذه الحالة لا يستجيب الجسم لخافضات الحرارة العادية (السيتامول) لأن السبب وراثي (طفرة تصيب مستقبلات الريانودين المسؤولة عن إطلاق الكالسيوم من الهيولى العضلية) ومتعلق بالعضلات.

### ٢ علاج فرط الحرارة الخبيث:

عن طريق إعطاء **الدانترولين dantrolene** الذي يحصر مستقبلات الريانودين أي حصر إطلاق قنوات الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية مما يؤدي إلى تغير معدل الأيض في العضلات وينقص معدل التقلص وقد يعطى المريض كمادات أيضاً.

### 2. انقطاع التنفس *Apnea*:

✳ عند معوزي أنزيم الكولين استراز البلازمي وراثياً فينشل الحجاب الحاجز.

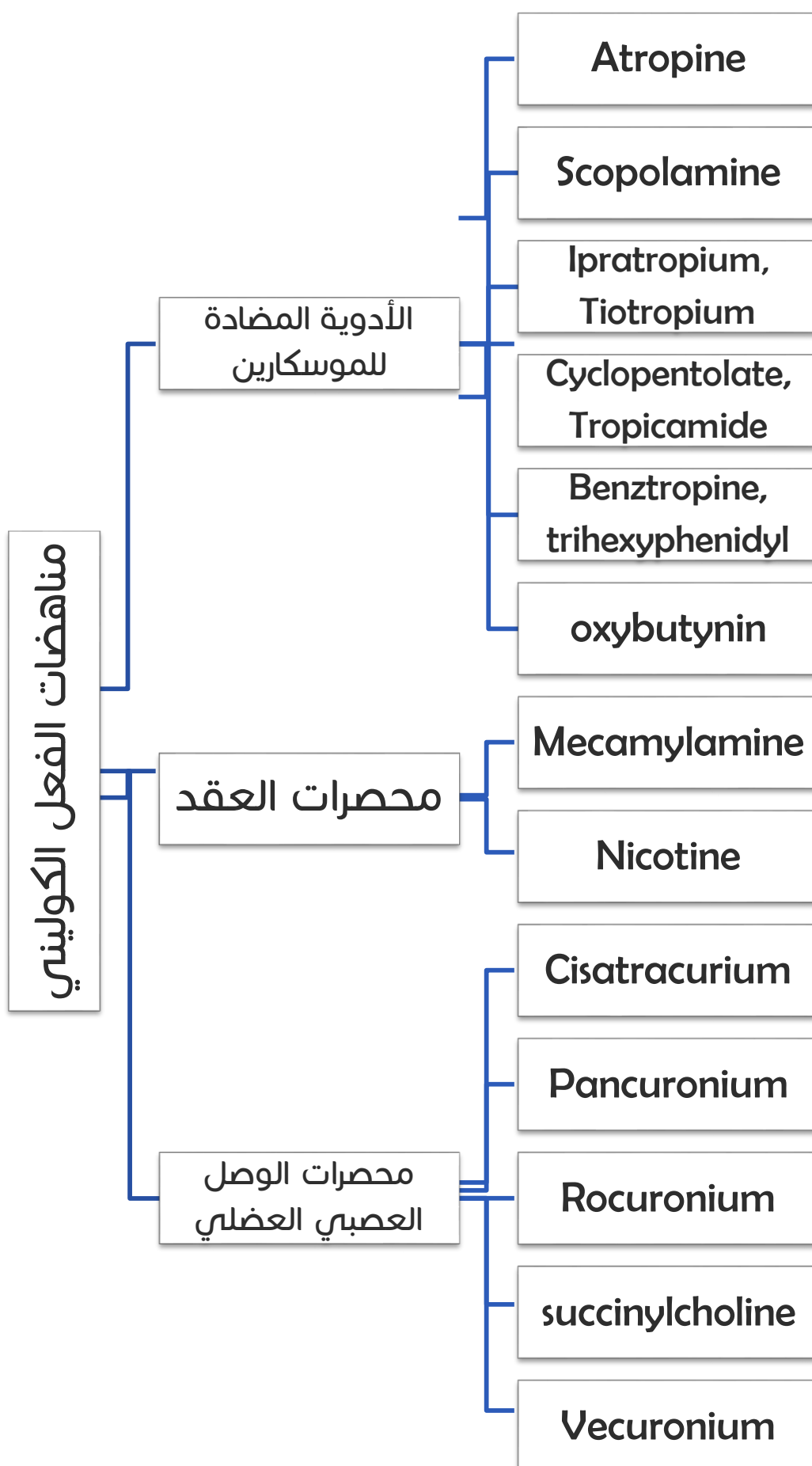
السبب كما ذكرنا سابقاً :

- ✳ أن السوكسينيل كولين يتحطم بهذا الأنزيم والذي يحطم أي مركب مثابه بتركيبه للأستيل كولين
- ✳ على عكس الأستيل كولين استراز النوعي والخاص ب Ach فقط.
- ✳ وبالتالي عند إعطاء جرعة للعلاج من السوكسينيل كولين فلن يتحطم وسيتحول لجرعة سامة قد تقتل عضلة الحجاب الحاجز ومن ثم الوفاة.

### 3. فرط بوتاسيوم الدم *Hyperkalemia*:

يسبب السوكسينيل كولين إطلاق البوتاسيوم بكثرة من المخازن داخل الخلوية.







## مراجعة سريعة لأهم الأفكار

الأدوية المضادة للمسكارين:

### ↪ الأتروبين:

موسع حدقة: (حصر مستقبلات M3 في المصرة القزحية).  
مضاد تشنج: (حصر مستقبلات موسكارينية للأستيل كولين).  
معالج السلس البولوي عند الأطفال (حصر M2 في المصرة البولية و M3 في جدار المثانة)  
على القلب:  
في الجرعات الصغيرة يؤدي الى تباطؤ القلب (تثبيط M2 محيطياً في عقدة الجيب الأذيني  
يسبب حفاف الفم.

### ↪ الآثار الجانبية عند اعطائه بجرعات كبيرة:

- |              |                           |
|--------------|---------------------------|
| ♥ جفاف الفم  | ♥ ضبابية في الرؤية        |
| ♥ امساك      | ♥ احتباس وانقطاع في البول |
| ♥ تسرع القلب | ♥ تشوش واضطراب ذهني       |

### ↪ سكوبولامين:

الأشيع استخداماً في علاج داء الحركة (دوار السفر) تنبيه مستقبلات M1 و h1 في تيه الأذن.

### ↪ ابراتروبيوم وتيوتروبيوم:

تستخدم ك نشؤقات لعلاج المشاكل التنفسية (توسع القصبات)

### ↪ تروبيكاميد وسكايكلوبنتولات:

مثل الأتروبين كموسع للحدقة (حصر M3 في القزحية)

### ↪ بينزوتروبين وتري هيكسيفينديل:

مساعدة في علاج داء باركنسون (حصر الفعل الكولينري المتزايد)

### ↪ أوكسي بوتينين:

لمعالجة المثانة المفرطة (حصر مستقبلات M2، M3 في المثانة)







## محصرات العقد:

تحصر المستقبلات النيكوتينية في العقد المستقلة

كاميلامين:

خفض ضغط الدم في الحالات الإسعافية (الطارئة) حيث يثبط الأسيتيل كولين على مستوى العقد الذاتية في الجهاز الودي .

نيكوتين:

يختلف تأثيره حسب الجرعة حيث يكون بجرعات قليلة منبه

## محصرات الوصل العصبي العضلي:

محصرات تنافسية:

مثل الكورار وهو مرخي عضلي يعمل كمنافس للأسيتيل كولين حيث يرتبط بالمستقبلات دون تنبيهها (له ألفة وليس له تأثير)

وبجرعات عالية: يحصر قنوات الأيون في الصفيحة الانتهاية. محصرات مزيلة للاستقطاب: ترتبط بالمستقبلات النيكوتينية وتنبيهها.

مثل سوكسينيل كولين :

يستعمل في تنبيب الرغامى السريع ويحطم يالكولين استراز البلازمي.

## الأثار الضارة:

فرط الحرارة الخبيث

انقطاع التنفس

فرط بوتاسيوم الدم

## بعض الاختصارات:

GI = gastrointestinal

COPD = chronic obstructive pulmonary disease

IV = intravenous

وقلك أنا ياريت  
نضيع درب البيت





## أسئلة طرحت في المحاضرة:

1. أي من الأدوية الآتية (الأترابين، الفينيل افرين، التروبيكاميد) يوسع الحدقة دون أن يشل العضلة الهدبية؟

✗ الأترابين يعمل على شل العضلة (المصرة) الهدبية وكذلك التروبيكاميد <== الفينيل افرين هو الذي يوسع الحدقة دون أن يؤثر على المصرة الهدبية ويشلها.

2. أي من المحصرات يستخدم في دوار السفر وأي منها يستخدم في علاج الربو؟  
(سكوبولامين، تروبيكاميد، ابراتروبيوم، بنزتروبين)  
✗ سكوبولامين لعلاج دوار السفر (داء الحركة).  
✗ ابراتروبيوم لعلاج الربو.

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا نأمل أن نكون قد حققنا لكم الفائدة ^\_^

