

مثبطات أو حالات نظير الودي

د. أحمد حسن

25/10/2017

RB Pharmac

الكيمياء الصيدلانية 2 | د. نظري

مسالخير أحيائي * _ *

نعود معكم مع محاضرة جديدة نتحدث فيها عن الأدوية نظيرة الودية...

فلنبداً 😊

فهرس المحاضرة :

• مثبطات
الكولين استراز

30

• المستقبلات
الكولينية

9

• الحاجبات
الكولينية

40

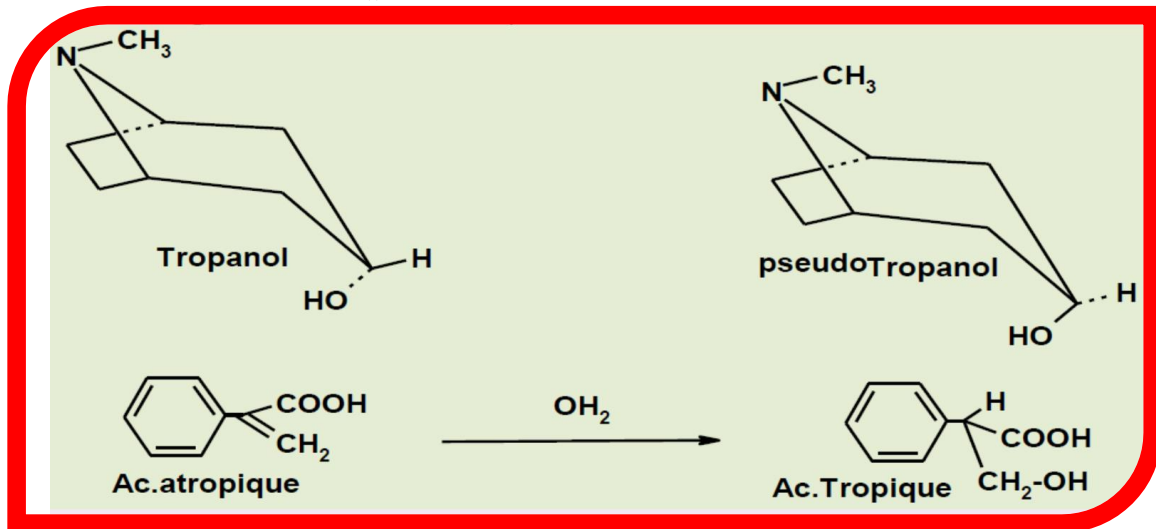
• الناهضات
الكولينية

22

مثبطات أو حالات نظير الودي PARA SYMPATHOLYTIC

الأتروبين

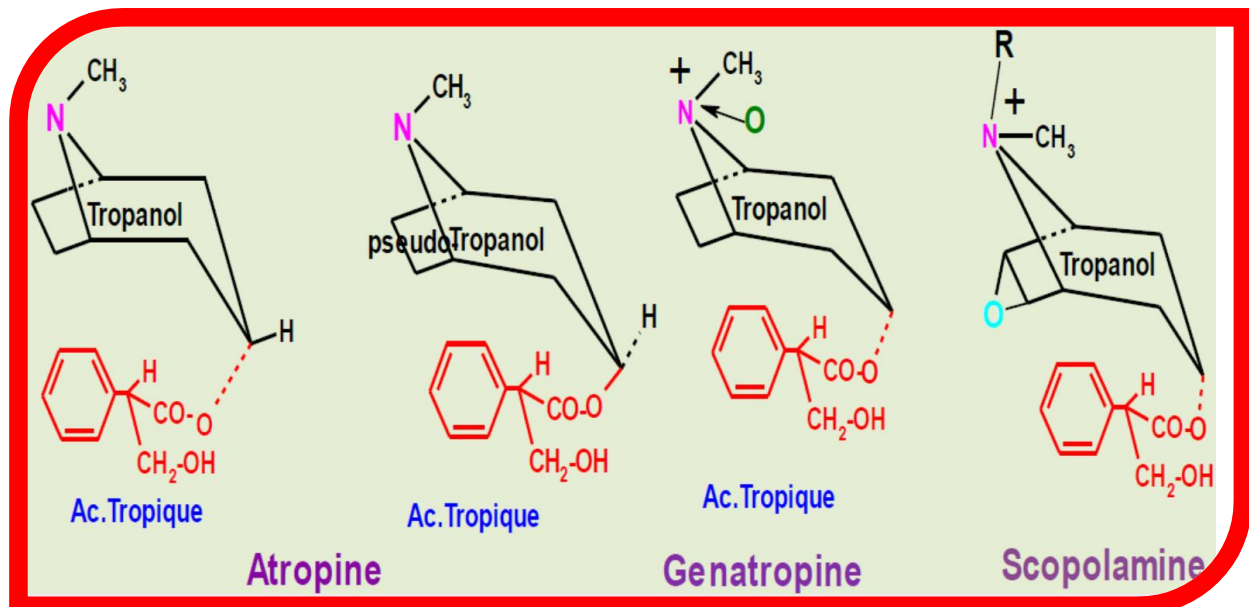
هو النموذج الأول لهذه الزمرة وهو احد قلويدات الفصيلة الباذنجانية انه ايستير حمض التروبيك والتروبانون واهم المركبات المشتقة هي:



الأتروبين ومشتقاته:

I- البنية الكيميائية والاستحصال:

يتم الحصول عليه من نبات اللقاح *Atropa belladonna*



الصفات الكيميائية:

1. خواص تعود إلى المجموعات الوظيفية:

تفاعلات مجموعة الأساس العضوي الآزوتي (تفاعل القلويدات) مع:

1 -دراجندروف (تحت أزوتات البزموت + KI+HCl) ← لون

2 -بوشاردا (يود+ يود البوتاسيوم ← لون)

3 -ماير (ثاني كلور الزئبق+ يود البوتاسيوم ← لون)

4 -فيتالي- موران (حمض الازوت+ بوتاس ميتانولي ← لون بنفسجي)

5 -لأبا (حمض الكبريت+ثاني كرومات البوتاسيوم ← رائحة الدهيد الجاوي)

2. المعايرة:

يعاير بإحدى الطرق التالي:

⊕ بوسط لامائي ويعاير بواسطة حمض فوق الكلور المعاير،

⊕ أما اذا كان على شكل كبريتات فيعاير مباشرة بالصود لانه اساس ضعيف لحمض قوي.

IV-التأثيرالفيزيولوجي والاستعمال:

من مثبطات العصب نظير الودي ويعاكس الاستيل كولين وله تأثيران:

مركزي يتجلى ب:

- أعراض هذيان وهلس
- مركن لمرض باركنسون

محيطي يتجلى ب:

- توسع حدقة ،تثبيط تشنج العضلات الملساء،
- انقاص الافرازات بشكل عام.

الجرع:

جينوسكوبولامين
(1.25) ملغ.السكوبولامين
(الهيوسين)
(10 - 60) ملغالجناتروبين
(3 - 6) ملغالأتروبين
(0.25 - 0.5)
ملغ

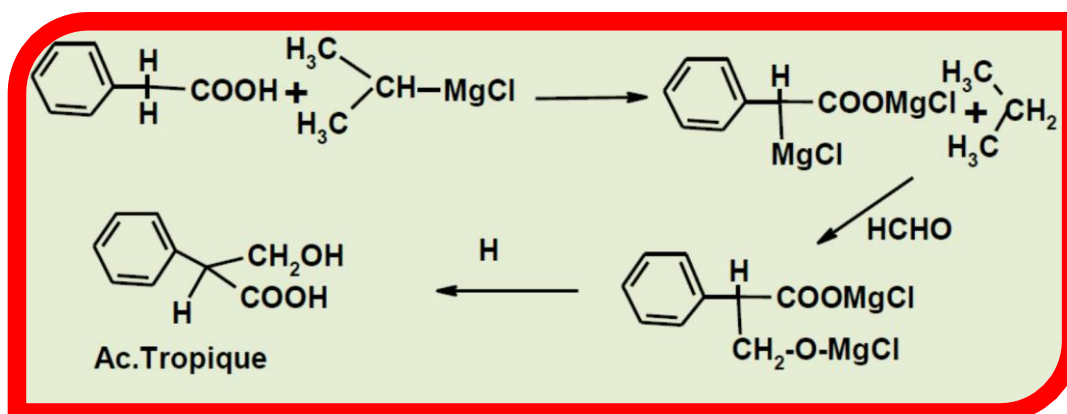
2-مشابهات الأتروبين الاصطناعية

يمكن ان تقسم مثبطات أو حالات نظير الودية الاصطناعية إلى ثلاث أقسام:

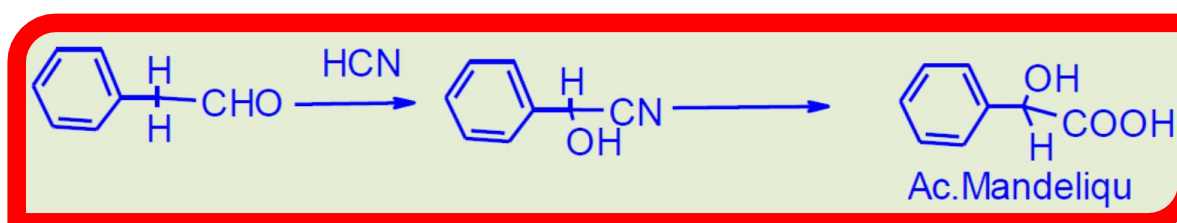
3-مركبات
الأمونيوم
الرباعية2-أمينات
لا تحمل اية
مجموعة
إيستيرية1-إيستيرات
أغوال أمينية

أهم الحموض المستعملة:

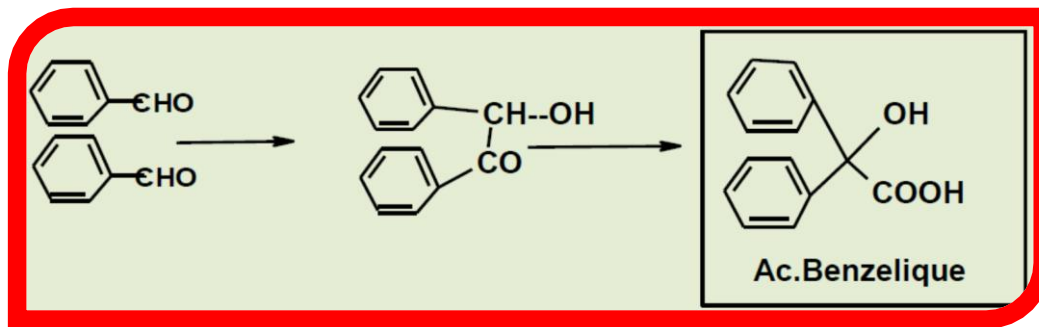
حمض التروبيك:



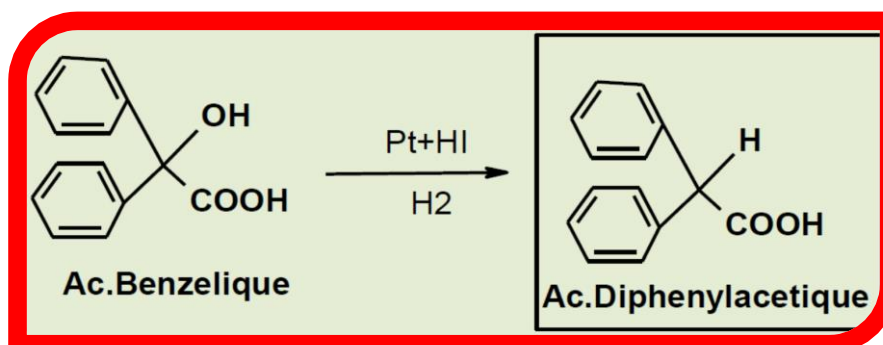
حمض المندليق:



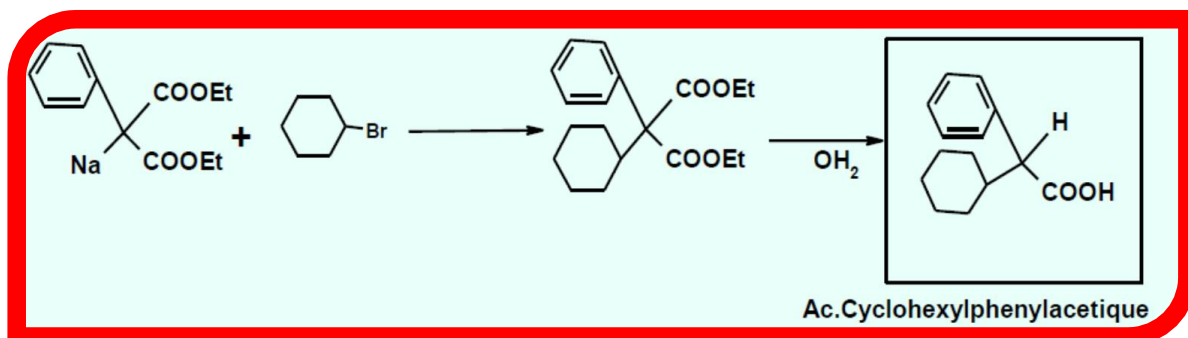
حمض البانزيليك:



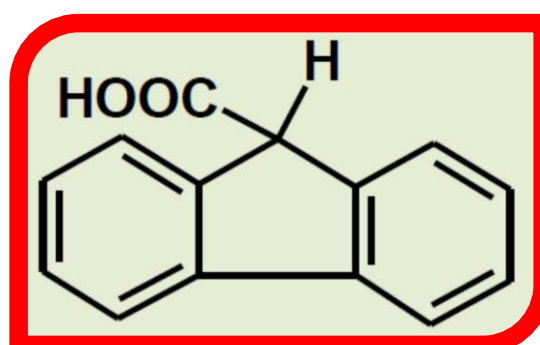
حمض دي فينيل اسيتيك:



حمض سيكلو هكزيل فينيل اسيتيك:

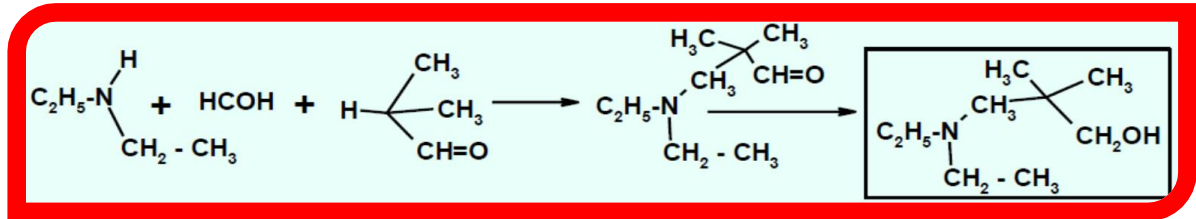


حمض فلورين كاربوكسيليك:

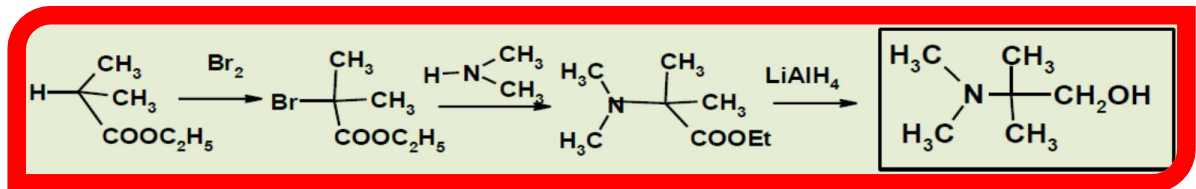


أهم الاغوال الامينية المستعملة

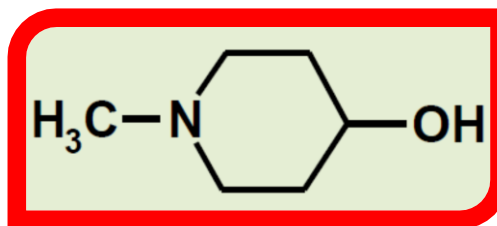
1- دي ايتيل امينو 3 - دي ميتيل 2 ، 2 بروبانول-1



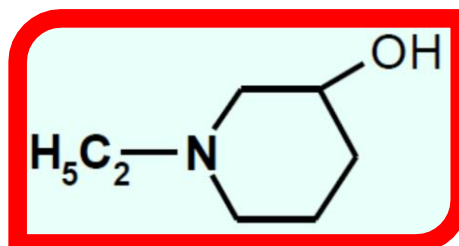
دي ميتيل امينو 2 - ميتيل 2 - بروبانول:



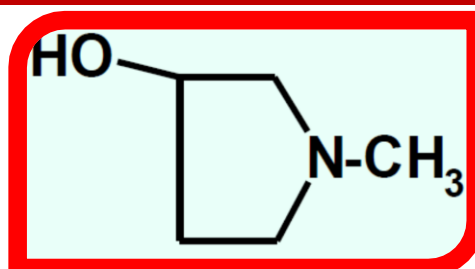
3-میتیل 1 - بییریډینول-4 :



4-ايتیل 1 - بییریڊینول-3:



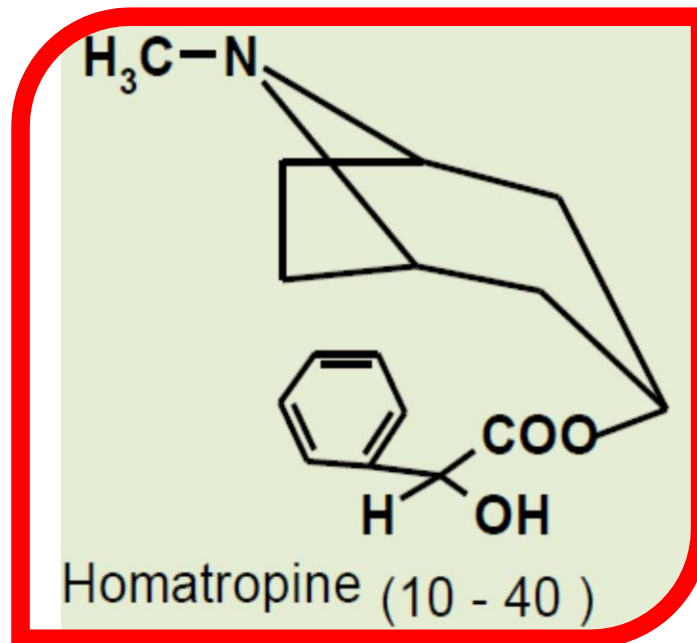
5-میتیل 1 - بیرولیدنول-3 :



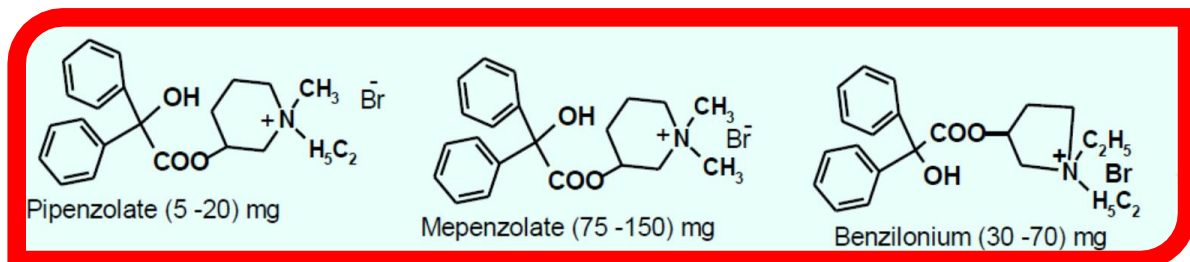
أهم الايستيرات المستعملة

1-ايستيرات التروبانونول:

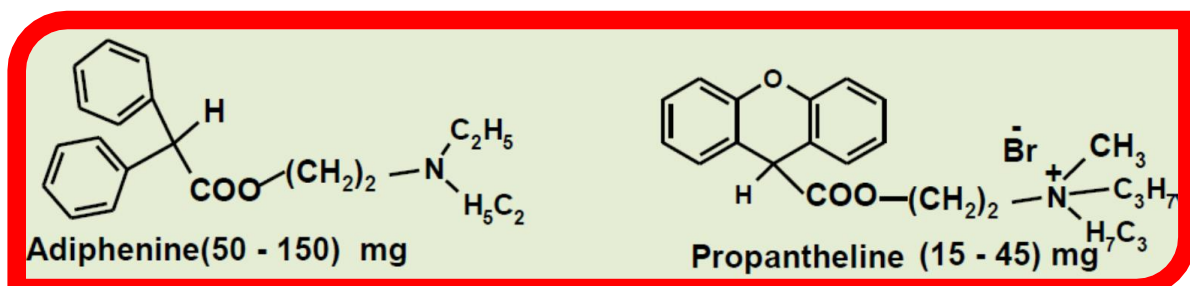
أ-هوماتروبين:



2-ايستيرات التروبانونول:



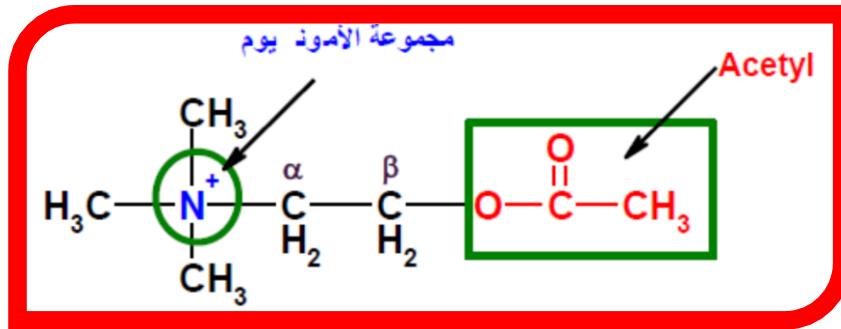
3-ايستيرات اغوال أمينية اليفاتية:



الأدوية المؤثرة على العوامل الكolinية Drugs Affecting Cholinergic Agents

مقدمة Introduction

يعتبر الاستيل كولين ناقل عصبي مهم يتحرر من العصبونات ويملك الصيغة الكيميائية التالية:



لذا تم تقليد هذا الأستيل كولين وان الأدوية المقلدة له إما أن تؤثر بشكل مباشر على مستقبلات الأستيل كولين أو أن تثبط أنزيم الاستيل كولين استر (AChE) وهو الأنزيم المثبط للأستيل كولين في النهايات العصبية.

يتألف الجهاز العصبي التلقائي من قسمين: الودي ونظير الودي، والأستيل كولين هو الناقل العصبي في النهايات العصبية **Postganglionic Neurofibers** في الجهازين نظير الودي والودي قبل العقد، والألياف العصبية نظيرة الودية **parasympathetic** بعد العقد، و بعض الألياف العصبية الودية **sympathetic** بعد العقد (الغدد العرقية واللعابية على سبيل المثال).

الأدوية أو المواد التي تنبه الجهاز نظير الودي تسمى مقلدات نظير الودي بينما تلك التي تثبطه تسمى مثبطات نظير الودي، وكذلك العناصر التي تقلد الجهاز الودي هي مقلدات ودي وحاجباته تسمم مثبطات الودي.

وهناك تصنيف آخر يعتمد على الناقل العصبي المتحرر من نهاية العصب : الأدوية التي تؤثر على الأعصاب تقسم الأدوية الأدرينالية تؤثر على الألياف الودية بعد العقد و التي تحرر الأدرينالين والنورأدرينالين والأدوية الكولينرجية Cholinergic لباقي الألياف في الجهاز التلقائي والألياف الحركية في الجهاز الحركي والتي تحرر الأستيل كولين.

المستقبلات الكولينية Cholinergic Receptors:

يوجد نوعان من المستقبلات الكولينية تختلف عن بعضها بالتركيب ومكان التوضع و الوظيفة الفارماكولوجية ولديها منبهات ومثبطات نوعية.

تصنف المستقبلات الكولينية إلى نوعين:

مستقبلات نيكوتينية Nicotinic Receptors ومستقبلات مسكارينية Muscarinic Receptors وذلك بناءً على قدرتها الاتحادية مع القلويدات الطبيعية النيكوتين والمسكارين كل بحسب ترتيب وروده.

يذكر أن هناك أنماطاً فرعية لكل المستقبلات النيكوتينية والمسكارينية وهي تختلف عن بعضها بالموقع وبشكل خاص بالمنبهات (الناهض) Agonist والحاجبات (المناهض) Antagonist.

1. المستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptors:

المستقبلات النيكوتينية تكون مقترنة بشكل مباشر بالقنوات الشاردية Ion Channels وعند تفعيلها بال Ach فإنها تتوسط حدوث استجابة سريعة

القنوات الشاردية Ion Channels هي المسؤولة عن الاستثارة الكهربائية لخلايا الأعصاب والخلايا العضلية وعن حساسية الخلايا الحسية وهي عبارة عن مسامات تفتح وتغلق خلال فاصل زمني يتراوح بين (0.1-10) ميلي ثانية مما يؤمن معابر مائية عبر الغشاء الباسمي و يمكن الشوارد من العبور.

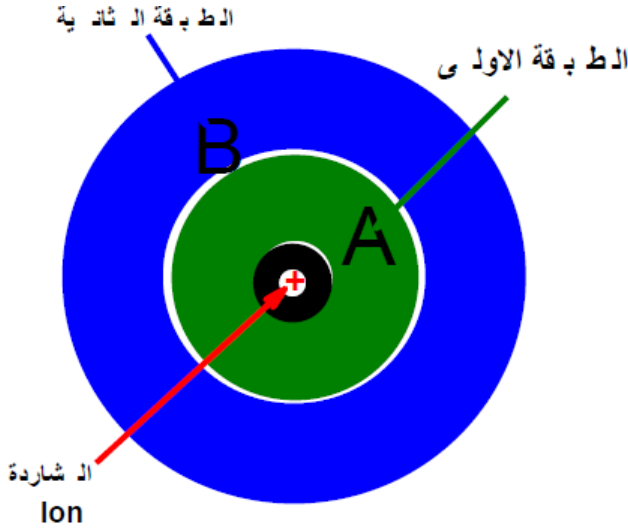
العوامل التي تؤثر في انتقائية المسامات الشاردية تتضمن كلاً من شحنة وحجم الشاردة .

الشوارد في المحاليل المائية تكون ممهة Hydrated ويشكل الماء المحيط بها طبقتين مميزتين حولها:

○ طبقة مترابطة بشدة ومنظمة بشكل كبير تحيط مباشرة بالشاردة

○ و طبقة ثانية أقل ابتنائية.

إن نقل الشوارد عبر القناة يتطلب تجريد الشاردة قليلاً من الغلاف المائي المحيط بها.



والشكل التالي يمثل ذلك:

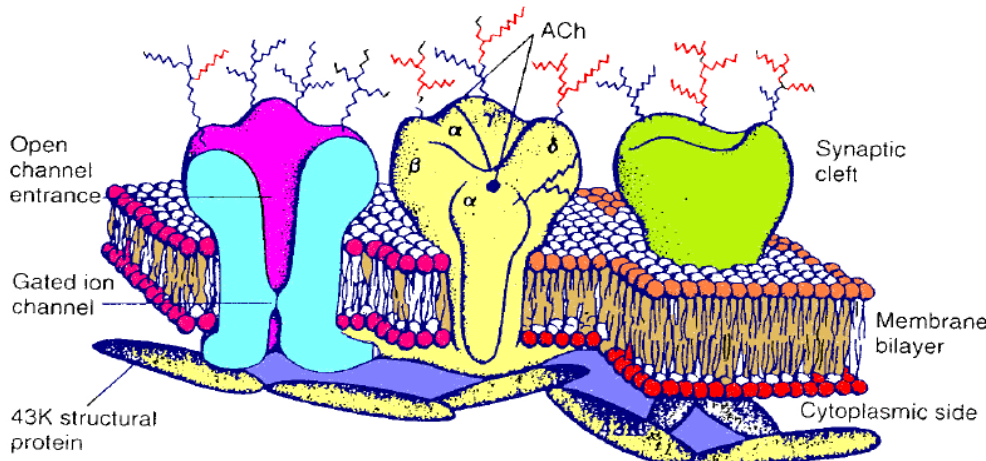
درجة تنظيم بنية الغلاف المائي المحيط بالشاردة يحدد الطاقة المطلوبة لإزالة وهذا الغلاف وهذا يشكل عاملاً في انتقائية القناة الشاردية Ion Channel.

المستقبلات النيكوتينية هي عبارة عن غليكوبروتين Glycoprotein مغمور Embedded داخل غشاء متعدد المشابك Polysynaptics والمستقبل هو عبارة عن بروتين أسطواني وزنه الجزيئي حوالي 25.000 دالتون

يتألف من خمسة سلاسل ببتيدية وحيدات Subunit يبدو اثنان منهما منطبقان وهذه الوحيدات Subunit الخمسة هي $\alpha_1, \delta, \gamma, \beta, \alpha_2$. تترتب السلاسل الببتيدية لتشكيل فتحة في المركز هذه الفتحة هي القناة الشاردية.

كل سلسلة α تحوي موقع ارتباط سالب الشحنة لمجموعة الأمونيوم الرباعية في Ach.

هناك بروتين بنيوي وزنه الجزيئي 43000 وهو يقوم بربط المستقبلات النيكوتينية إلى الغشاء.



⊕ عندما يرتبط ال ACH مع المستقبل النيكوتيني يسبب تغير في نفوذ الغشاء
 يسمح بمرور الشوارد الموجبة Na، K، Ca مما يسبب زوال استقطاب مؤقت ينتج
 عنه تقلص عضلي في اللوحة العصبية أو استمرار الدفق العصبي في العقد التلقائية.
 ⊕ لأن المستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptors في منطقة الوصل العصبي
 العضلي Neuromuscular junction هي موضع اهتمام في الوهن العضلي
 الخفيف myasthenia gravis المناعي الذاتي وفي المرحلات العضلية المستخدمة
 في العمليات الجراحية.
 ⊕ كما أن المستقبلات النيكوتينية في العقد التلقائية عندما يتم حجبها بالأدوية فإنها
 تلعب دوراً بالتحكم في ارتفاع الضغط.

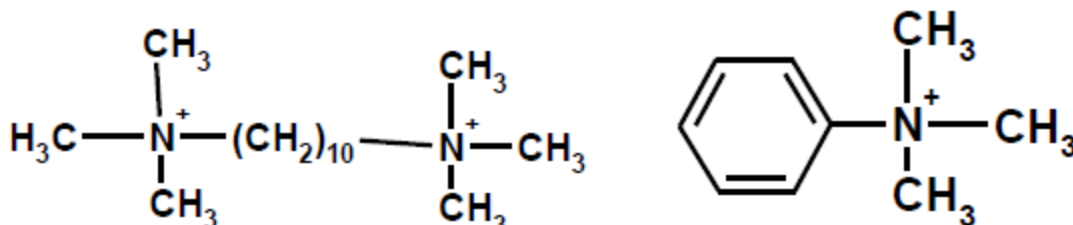
المستقبلات النيكوتينية الفرعية - Nicotinic Receptors Subtypes:

المستقبلات النيكوتينية التي تتوضع في منطقة الوصل العصبي العضلي تختلف عن تلك
 التي في العصبونات وهي تختلف عن تلك الموجودة في الجملة العصبية المركزية
 والعقد التلقائية وبالتالي فهي تختلف في المركبات الانتقائية التي ترتبط بها استناداً
 إلى المستقبلات النيكوتينية:

المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي (N1):

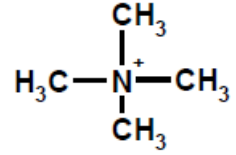
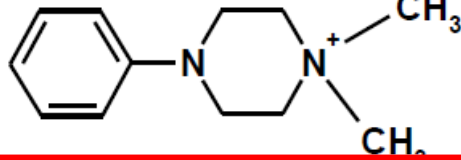
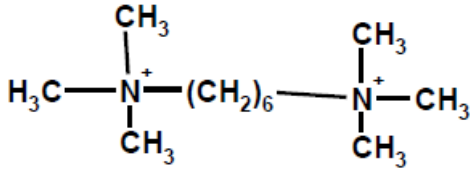
تجب ب سكينيل كولين . تيوبوكورارين . ديكاميثونيوم .

وتتعرض ب فينيل تري ميتيل أمونيوم .



المستقبلات النيكوتينية الموجودة في العقد التلقائية (N2):

تحجب ب هكساميتيل أمونيوم. ثلاثي ميتافان وتتنبه ب رباعي ميتيل الأمونيوم وثنائي ميتيل . 4. فينيل بيرازونيوم.



هكساميتيل أمونيوم

ثنائي ميتيل . 4. فينيل بيرازونيوم

رباعي ميتيل الأمونيوم

كما وجدت مستقبلات نيكوتينية في CSN لكن وظيفتها التشريحية لم تفهم وتحدد بدقة كاملة بعد.

المستقبلات الموسكارينية Muscarinic Receptors:

تلعب دوراً هاماً في تنظيم وظيفة الأعضاء المعصبة بالجهاز العصبي التلقائي لتأمين استقرار العضوية، تأثير الاستيل كولين Ach يمكن أن يكون منبه أو مثبط للعضو المتأثر:

يثبط

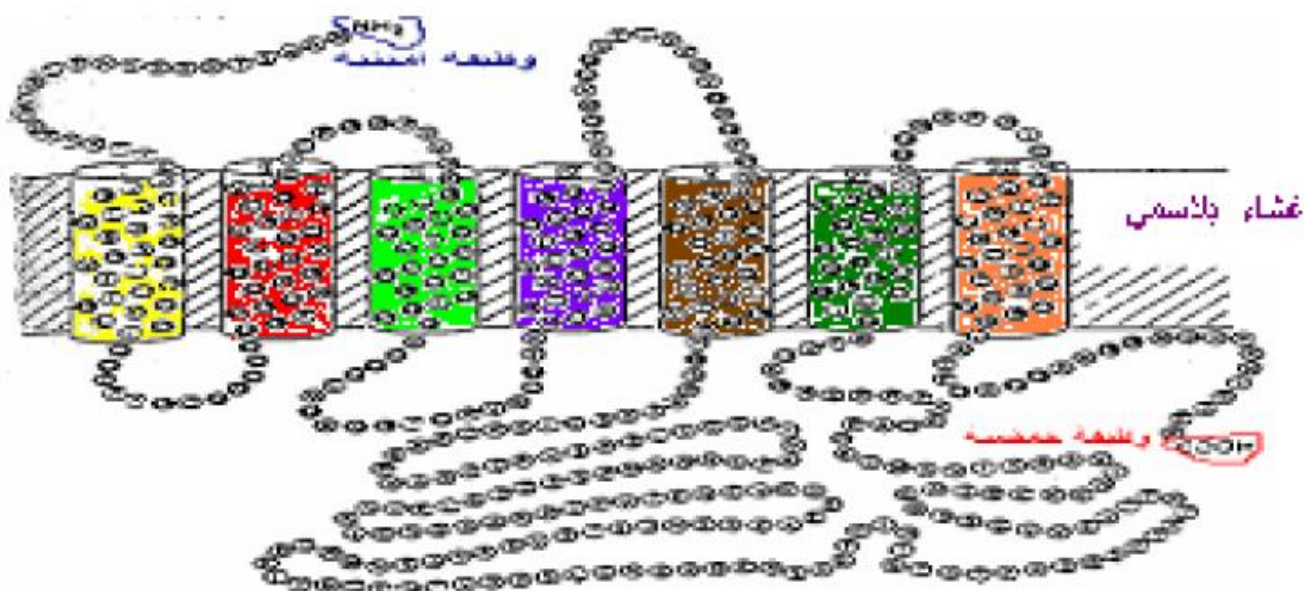
تقلص القلب ويرخي العضلات الملساء الوعائية.

يحرز

الافراز من الغدد اللعابية والعرقية ويزيد الافراز ويقلص المعوي ويضيق الطرق التنفسية.

وتبين بالدراسات أنه لا يكفي مستقبل موسكاريني واحد لتوسط فعل الاستيل كولين Ach .

تقوم المستقبلات المسكارينية بعملها عن طريق تفعيل غوانوزين ثلاثي الفوسفات GTP المرتبط مع البروتينات G الرابطة، هذه المستقبلات تملك سبع بروتينات حلزونية (محورية) تخترق الغشاء البلاسمي مشكلة اربعة سلاسل خارج خلوية وأربعة سلاسل داخل خلوية كما هو مبين في الشكل التالي:



السلاسل الداخلية ترتبط مع البروتين G مسببة تغيرات بيوكيميائية ينتج عنها الفعل الفارماكولوجي الذي يحدث عند تنبيه المستقبلات.

الأنماط الفرعية للمستقبلات المسكارينية Muscarinic Receptors Subtypes

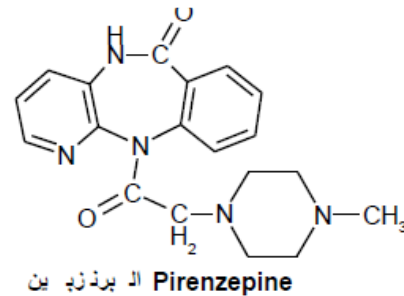
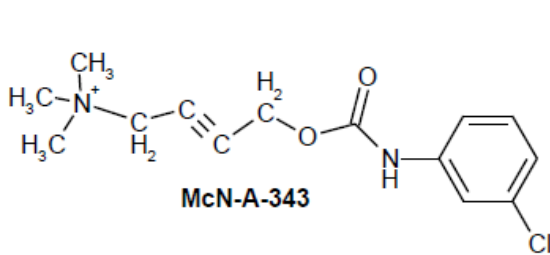
تتوضع هذه الأنزيمات في CNS والجهاز العصبي المحيطي ويوجد في الثدييات خمس بروتينات جزيئية مختلفة في المستقبلات المسكارينية المتعارف على تسميتها من m1 إلى m5.

من وجهة أخرى صنفنا هذه المستقبلات حسب ألفتها للمنبهات والمثبطات والتأثيرات الفارماكولوجية التي تسببها من (M1 إلى M5) بالأحرف الكبيرة التسمية الاعتيادية التي تم تبنيها هي تلك المتعلقة بالتأثيرات الفارماكولوجية من M1 إلى M5.

إن المستقبلات M1 وM2 وM3 متوافقة مع المستقبلات M1, M2, M3. M4 يشار إليه أيضاً بالنمط الفرعي M4 وله خواص مشابهة لـ M2 بينما M5 ليس له مشابه بين المستقبلات (M) المصنفة حسب التأثير الدوائي.

مستقبلات M1:

- تبدى مستقبلات M1 ألفة شديدة تجاه البرنزيبين Perenzepine وألفة قليلة لمركبات مثل AF-DX116 وقد سميت مستقبلات عصبية بسبب توزيعها في بنى معينة من الدماغ وبالإضافة للجمة العصبية المركزية تتوضع مستقبلات M1 في الغدد خارجية الإفراز وفي العقد التلقائية عند البشر وهذه المستقبلات لها دور في إثارة الانتباه حركية العين السريعة (REM) Rapid eye movements أثناء النوم، الاستجابات العاطفية، اضطرابات الشعور المتضمنة الاكتئاب، ويعتقد أنها تشارك في وظائف الدماغ الأرقى مثل الذاكرة والتعلم.
- أبحاث عن مرض الزهايمر أبدت تداخل الأعصاب والمستقبلات الكولينية دون وجود براهين أكيدة عن أنها المسؤول الأساسي في هذا المرض.
- مستقبلات M1 وجدت في الغدد المخاطية وبعض العضلات الملساء حيث تتوضع في الخلايا الجدارية في القناة المعوية المعدية (GI)، والعقد التلقائية المحيطية كتلك الموجودة في العقد داخل الجدارية في جدار المعدة وإن تحريض M1 يسبب إفراز معدي.
- كذلك McN-A-343 اختير كناهض Agonist، بينما البرنزيبين هيدروكلورايد يعمل كحاجب (مناهض) M1 Anagonist وهو يستخدم خارج الولايات المتحدة في علاج القرحة الهضمية.



مستقبلات M2:

- وهي معروفة بألفتها العالية للأمينوكترامين (عديد أمين) وألفتها القليلة للبرنزيبين
- تدعم M2 بالمستقبلات المسكارينية القلبية لأنها متوضعة في الأذينة وفي أنسجة القلب الناقلة تحريضها يسبب انخفاض في قوة ومعدل تقلص العضلة

- القلبية وهذا التأثير ناتج عن تأثيرها في مستويات شوارد k^+ , Ca^{+2} داخل خلايا النسيج القلبي.
- ⊕ حيث أنه ربما تقوم مستقبلات M2 بتفعيل أقنية K^+ مما يسبب حدوث فرط استقطاب الخلايا القلبية.
- ⊕ كذلك قد تتصرف من خلال البروتين G المثبط لتقليل فعالية الأدينيل سيكلاز وتخفيض مستويات 3،5 أدينوزين Adenosine -5`-3` وحيد الفوسفات الحلقي (cAMP) في الخلايا القلبية، وتخفيض كمية (cAMP) يسبب إنقاص كمية الكالسيوم الشاردي الحي في الخلايا القلبية وبالتالي تخفيض معدل ضربات القلب.
- ⊕ M2 تعتبر أيضاً من المستقبلات التلقائية في النهايات قبل المشك للأعصاب presynaptic الكولينية بعد العقدة Postganglionic حيث تثبط تحرر الأسيتيل كولين.
- ⊕ التوازن بين التأثيرات المتعددة لأنماط العديدة من المستقبلات المسكارينية يحدد حجم الممر الهوائي في العضلات الملساء القصبية.
- ⊕ التقلص بشكل أساسي ينتج من تأثير الأسيتيل كولين على مستقبلات M3 وذلك بعد تحريض العصب المبهم.
- ⊕ في الوقت نفسه الأسيتيل كولين يحرض مستقبات M2 التلقائية المثبطة المتوضعة في النهايات العصبية لتحدد من تحرر الأسيتيل كولين.
- ⊕ في حالات الربو المستقبلات M2 في الرئة لا تعمل بشكل طبيعي.

مستقبلات M3:

- ⊕ تسمى المستقبلات الغدية لتوضعها في الغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء وهي غالباً معرضة لهذه الأجهزة.
- ⊕ تسبب زيادة الاطراح من الخايا الدمعية و اللعابية و القصبية و البنكرياسية والمخاطية في القناة المعدية المعوية هي تأثيرات مميزة لتفعيل المستقبلات M3 وكذلك تقلص العضلات الملساء الحشوية.
- ⊕ تتم هذه التأثيرات بتواسط بروتين G المنشط للفوسفوليپاز C Phospholipase (PLC) ليتم تشكيل المرسال Messenger الثاني الأينوزيتول تري فوسفات

Inositol Triphosphate (IP3) ودي أسيل غليسيرول
Diacylglycerol.(DAG)

⊕ إن البطانة تستطيع التحكم بنمط التقلص الوعائي العضلي بتصنيع: مرخي قوي هو العامل المرخي المشتق منه Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) وهو أكسيد الآزوت (NO) ومقلص قوي هو العامل المقلص المشتق من البطانة (EDCF) إن تصنيع وتحرير هذه المواد يساهم في التحكم بتوتر الظهارة الوعائية.

⊕ عندما تتفعل M3 في الخلايا البطانية فإنها تسبب تحرر Endothelium (EDRF) Derived Relaxing Factor الذي يساهم في توسيع الأوعية.

مستقبلات M4:

تعمل مثل المستقبلات M2 من خلال البروتين المثبط (G1) لتثبط الأدينيل سيكاز والتأثير المنظم المباشر على القنوات الشاردية Ca^{+2} , k^{+} ، وهي موجودة في العضلات الملساء القصية وعند تحريضها تثبط تحرر الـ Ach بنفس طريقة المستقبلات M2.

مستقبلات M5:

لا تزال قيد الدراسة وبما أن مستقبلات RNA المرسل mRNA Messenger موجودة في المادة السوداء **Substantia Nigra** فقد اقترح أن مستقبلات M5 ربما تنظم الدوبامين المتحرر من النهايات داخل المادة المخططة.



ب - التأثيرات البيوكيميائية لتحفيز المستقبلات المسكارينية *Biochemical effects of Muscarinic reseptors stimulation:*

إن النقل في المشابك Synapse التي يشترك فيها المرسال الثاني Second Messenger تكون أبطأ وتستغرق حوالي 100 ميلي ثانية، مقارنة مع بضع ميلي ثواني في المشابك التي تتفعل فيها القنوات الشاردية بشكل مباشر.

إن التأخير في تنبيه المستقبلات يعزى إلى شلال الأحداث البيوكيميائية التي يجب أن تحدث للوصول لاستجابة الفارماكولوجية.

يبدأ توالي الأحداث في حال وجود الرسول الثاني بتفعيل المستقبلات بالمرحضات وتفعيل البروتين G المرتبط ببروتين في السلاسل داخل الخلية للمستقبلات المسكارينية وقد دعي البروتين G كذلك لتداخله مع الغوانوزين نكليوتيد ثلاثي الفوسفات (GTP) والغوانوزين ثنائي الفوسفات (GDP).

يتألف البروتين G من ثلاث وحدات α : subunit, β , γ ، عندما يشغل المستقبل الوحيدة α subunit ذات الفعالية الأنزيمية تحرض تحول GTP إلى GDP. إن الوحيدة α subunit المرتبطة مع GTP هو الشكل الفعال للبروتين G والذي يشارك أنزيمات متعددة PLC Phospholipase C (أدليل سيكاز) والقنوات الشاردية Ca^{2+} , K^{+} .

إن البروتينات G متنوعة وأن تحت الوحدة α قد تسبب تفعيل G_s أو عدم تفعيل G_i الأنزيمات والقنوات.

حديثاً تبين أن الوحيدة β subunit, γ ، تشارك في التأثيرات الفارماكولوجية المستقبلات M1, M3, M5 تفعيل PLC وتسبب تحرر Inositol (IP3) Diacylglycerol (DAG) . Triphosphat التي تحرر بدورها الكالسيوم داخل الخلوي وتفعيل البروتين كيناز.

المستقبلات M2 و M4 تثبط الأدنيل سيكاز.

نظام الفوسفواينوزيتول :Phosphoinositol system

⊗ يتطلب هذا النظام تحطم الفوسفاتيديل أينوزيتول 5.4 دي فوسفات Phosphatidyl-Inositol 4,5-Diphosphate (PIP₂) والذي يكون مرتبط بغشاء الخلية.

⊗ يتم تحطيم (PIP₂) بواسطة PLC فوسفوليبيز C إلى DAG + IP₃.

⊗ حيث أن DAG يلعب دور المرسال الثاني Second Messenger في الخلية IP₃ ينقل شوارد الكالسيوم Ca من المخزونات داخل الخلية في الشبكة الهيولية الباطنية لرفع مستوى شوارد الكالسيوم في العصارة الخلوية (السيتوزول) مما يسبب تقلص العضلات.

Diacylglycerol (DAG) هو عبارة عن مادة تشبه الليبيدات تعمل في مستوى الغشاء عبر تفعيل البروتين كيناز C مما يسبب فسفرة البروتينات الخلوية ويؤدي ذلك إلى التقلص العضلي

Adenylate cyclase الأدينيل سيكلاز :

⊗ الأدينيل سيكلاز هو أنزيم غشائي وهو هدف آخر لتفعيل المستقبلات المسكارينية، الرسول الثاني (cAMP) يصنع داخل الخلية من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP بتأثير أدينيل سيكلاز.

⊗ تأثيرات الأدينيل سيكلاز كثيرة حيث يمكن أن يفعل العديد من أنزيمات البروتين كيناز.

⊗ أنزيمات البروتين كيناز هذه تفسر الأنزيمات والقنوات الشاردية مما يسبب دخول كميات كبيرة من الكالسيوم إلى داخل الخلية مسببة حدوث التقلص العضلي.

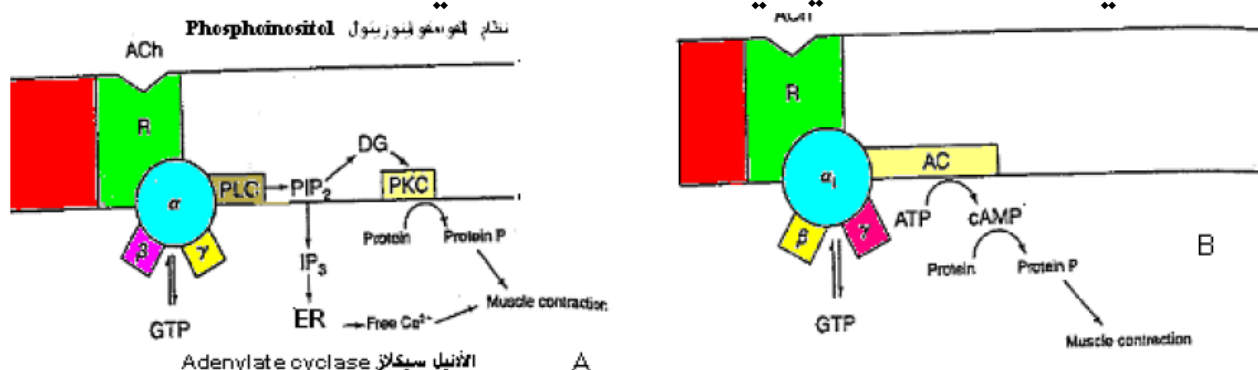
⊗ تنبيه المستقبلات المسكارينية يسبب انخفاض (Camp) مما يسبب ارتخاء العضلات حسب الآلية السابقة.



القنوات الشاردية IonChannels:

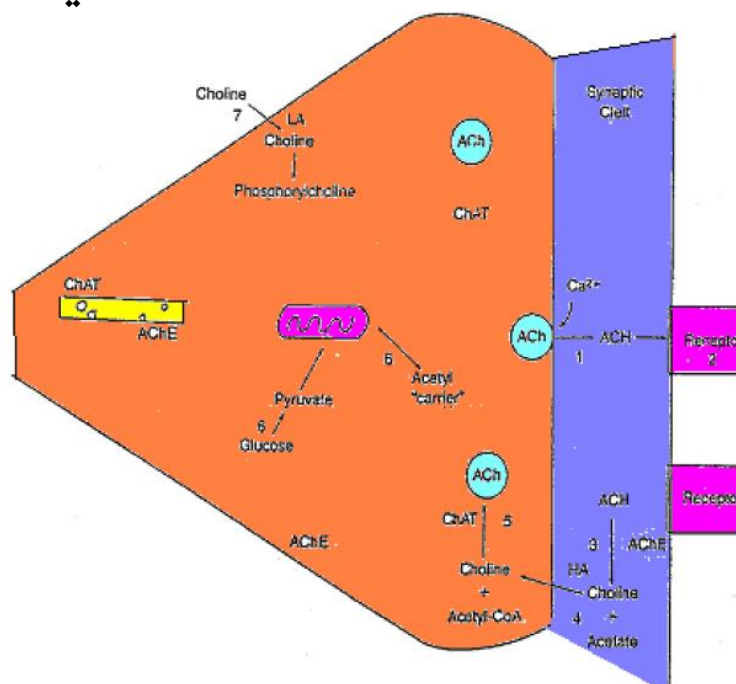
بالإضافة إلى قيام أنزيم البروتين كيناز بفسفرة القنوات الشاردية وتغيير تراكيز الشوارد فإن البروتين G يرتبط مباشرة مع القنوات الشاردية لتنظيم عملها.

قنوات الكالسيوم الموجودة في الغشاء الخلوي تتفعل بواسطة البروتين G من دون الحاجة لرسول ثاني مما يسمح بدخول الكالسيوم لداخل الخلية تحت الوحدة α في البروتين G في أنسجة القلب تعمل مباشرة على فتح قنوات البوتاسيوم مسببة فرط استقطاب في غشاء الخلايا يؤدي في النهاية إلى بطء في...



الكيمياء العصبية الكولونية Cholinergic Neurochemistry:

الأعصاب الكولونية تصنع وتخزن وتحرر الأستيل كولين وكذلك تصنع أستيل كولين ترانسفيرازAcht وأستيل كولين أستيرازAche كما هو مبين في الشكل التالي:

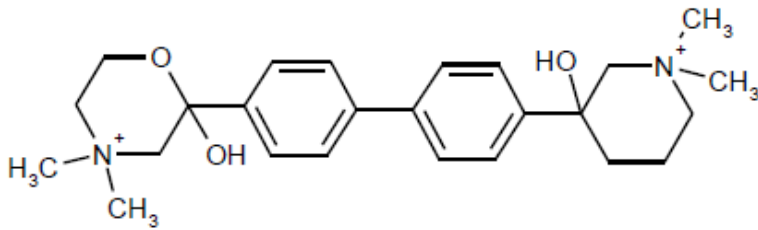


آلية تصنيع وتخزن وتحرر (AchE- AchT- Ach):

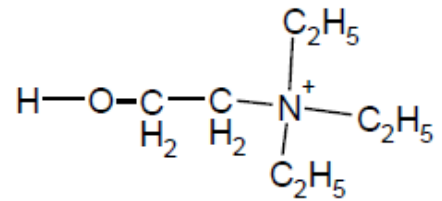
⊗ يحضر الأسيتيل كولين في النهايات العصبية بنقل زمرة الأسيتيل من الأسيتيل كوانزيم AChT والتفاعل يحفز ب AChT معظم الأسيتيل كولين يكون موجود في الحويصلات المشبكية عند نهاية العصب لكن يوجد القليل منه بشكل حر في السيتوزول Cytosol.

⊗ الكولين وهو الركيزة الأساسية لتصنيع الأسيتيل كولين-يأتي معظمه من حلمة الأسيتيل كولين في المشابك ويعاد التقاط الكولين من قبل النهايات قبل المشبك بتأثير شوارد الصوديوم لتصنيع الأسيتيل كولين .

⊗ هناك عدة أسس رباعية الأمونيوم تعتبر مثبطات تنافسية لعود التقاط الكولين مثل الهيمي كولينيوم (HC-3) و 2-هيدروكسي اتيل تري أمونيوم.



Hemicholinium (HC-3)



2-Hydroxytriethylammonium

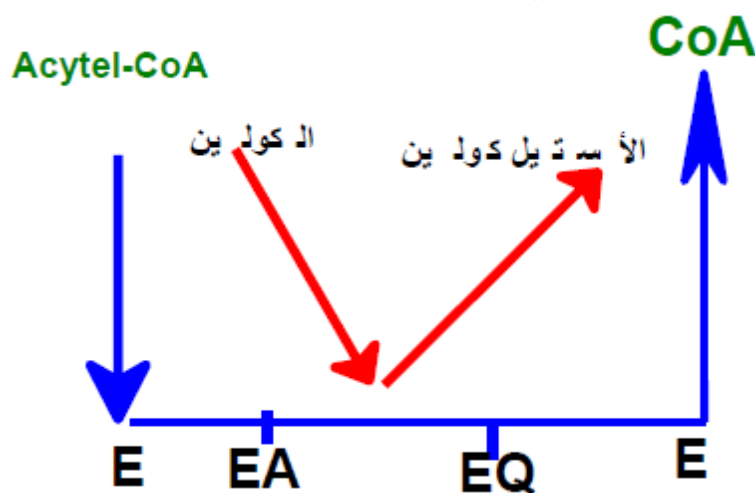
⊗ تؤثر هذه المركبات على غشاء ما قبل المشبك وتثبط إعادة التقاط الكولين لداخل العصب.

⊗ هذه المركبات تسبب شلل مديد في المشابك الكولونية متكررة التفعيل ويمكن أن تسبب شللاً تنفسياً في حيوانات التجربة.

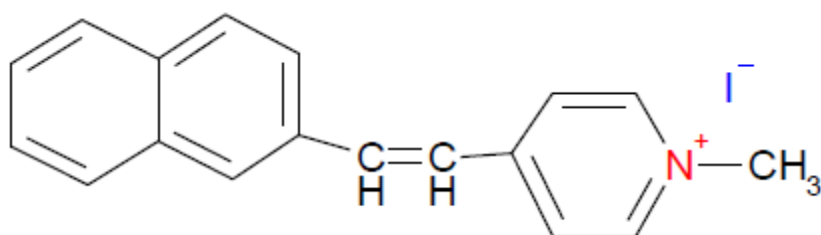
⊗ إن الحجب المديد يعزى إلى استنفاد الأسيتيل كولين المختزن ويمكن عكسه بالكولين.

⊗ إن زمرة الأسيتيل المستعملة لتصنيع الأسيتيل كولين يتم الحصول عليها من تحويل الغلوكوز إلى بيروفات في بلاسما العصبون ليتشكل في النهاية أسيتيل كوانزيم Acetyl-CoA وبسبب عدم نفوذية غشاء الميتوكوندريا للأسيتيل كوانزيم فإن هذه الركيزة تحمل للسيتوبلازما بواسطة حامل الأسيتيل.

- ⊕ يحرض تشكيل ال Ach بواسطة ChAT حيث تنقل زمرة الأستيل من استيل CoA إلى الكولين ب طريقة عشوائية أو منظمة لنظرية الصدفة.
- ⊕ تتالي الخطوات في تصنيع الأستيل كولين هو أولاً يرتبط الأستيل كروأنزيم-Acytel-CoA مع الأنزيم E ليتشكل معقد (EA) الذي يتحد بعدها مع الكولين ويتشكل الأستيل كولين الذي ينفصل عن الموقع الفعال في الأنزيم.
- ⊕ يتحرر بعدها ال CoA من المعقد الأنزيمي EQ ويتم الحصول على الأنزيم الحر من جديد E. حسب المخطط التالي:



- وجدت الدراسات أنه يتم تثبيط ACHT في الزجاج بواسطة مفروق N ميتيل 4-1- نافثيل فينيل) بييدينيوم اليودي ولكن قدرته المثبطة في الحيوانات لا يعود عليها.

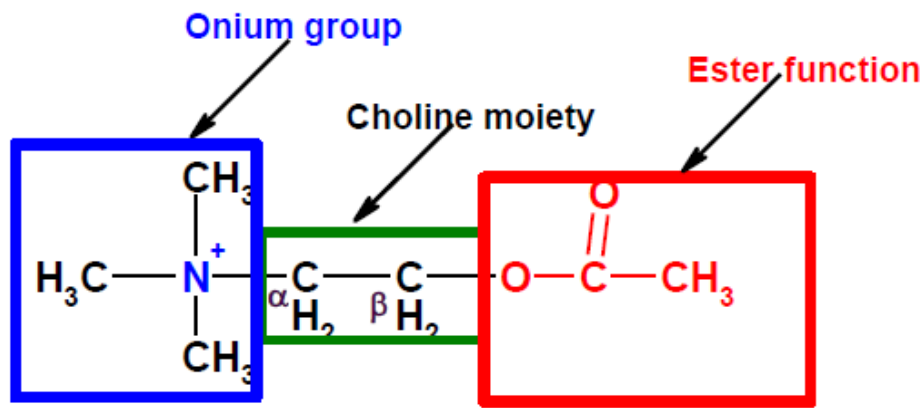


Trans-N-Methyl-4-(1-naphthylvinyl)Pyridinium iodid

- ⊕ الأستيل كولين المتشكل يتحرر من الغشاء قبل المشبك Pre Synaptic عند حدوث زوال استقطاب في نهاية العصب حيث تتغير نفوذية الغشاء لشوارد الكالسيوم فتدخل للعصب وتسبب تحرر محتوى الأستيل كولين من عدة حويصلات مشبكية إلى الشق المشبكي Synaptic Cleft وال Ach المتحرر يسبب زوال استقطاب Depolarization في الغشاء بعد المشبك Post Synaptic.

- ⊗ كمية ال Ach المتحررة قد تكون أكبر بمئات المرات من تلك المتحررة في منطقة الوصل العصبي العضلي.
- ⊗ كما يتم إفراز ال Ach بشكل عفوي بكميات صغيرة من الغشاء قبل المشبك وهذه الكمية القليلة من الناقل العصبي تتحكم بتوتر العضلة بالتأثير على المستقبلات الكولينية في غشاء بعد المشبك.
- ⊗ ينقص تركيز الأستيل كولين المتحرر في الشق المشبكي بسرعة بعد تحرره لوجود كمية كافية من AChE في النهاية العصبية لحلمة الأستيل كولين إلى استيات وكولين.

4. المحرضات (الناهضات) الكولينية *Cholinerg Agonists* :



Cholinergic Agonists

- ⊗ رغم أن المستقبلات المسكارينية قد تم تصنيفها وتم التعرف على تسلسل الحموض الأمينية فيها إلا أن بنيتها ثلاثية الأبعاد لا تزال قيد الدراسة ومن غير الممكن الاعتماد على هذه المعلومات فقط لتصميم بنية دواء نوعي لذلك لا زال العلماء يلجؤون لاختبارات الفارماكولوجية والحيوية لتحديد البنية المثلى لأفضل فعالية.
- ⊗ إن جزيئة Ach بسيطة نسبياً وأوضحت الدراسات وجود مشتقات كثيرة له تصنع وتدرس حيث يتم التغيير في الجزيئة في ثلاث مجموعات:



مجموعة الأونيوم Onium group:

- ⊕ أساسية من أجل الفعالية الداخلية حيث أن لها دور في ألفة الجزيء للمستقبلات من جهة من خلال طاقة الارتباط binding energy ومن جهة أخرى من خلال عملها كمجموعة توجيه وتحري.
- ⊕ تبين معلومات البنية الجزيئية أن موقع الربط في المستقبل المسكاريني هو ثمالة حمض الأسبارتي المشحون سلباً في البروتين المحوري الثالث من البروتينات السبعة المكون للمستقبل المسكاريني.
- ⊕ من الجدير بالذكر أن هناك أنماطاً كارهة للماء تتوضع في الحلزون helices 4,5,6,7 من المستقبل المسكاريني، إن مجموعة تري متيل أمونيوم هي المجموعة الوظيفية المثالية للفعالية واستبدالها بمجموعات أخرى مثل الفوسفات، السلفات، الزنيخ أو أي مجموعة أكبر من المتيل على ذرة الآزوت سوف تزيد حجم الجزء الشرجي مع حدوث خلل في الشحنة الموجبة يسبب إعاقة فراغية في ارتباط الدواء مع المستقبل مما ينتج عنه انخفاض الفعالية.

الوظيفة الأستيرية Ester function

- ⊕ للوظيفة الأستيرية دور في ارتباط المركب مع المستقبل المسكاريني بسبب تشكيلها لرابط هيدروجيني مع ثمالة التريرونين والأسبارجين في موقع الاستقبال.
- ⊕ لدى دراسة سلسلة من أملاح N. الكيل تري متيل أمونيوم تبين أنه من أجل فعالية مسكارينية عظمى لابد أن تكون مجموعة الأمونيوم الرباعية متبوعة بسلسلة من خمس ذرات وسميت هذه قاعدة الذرات الخمس

الجزء الكولين Choline moiety

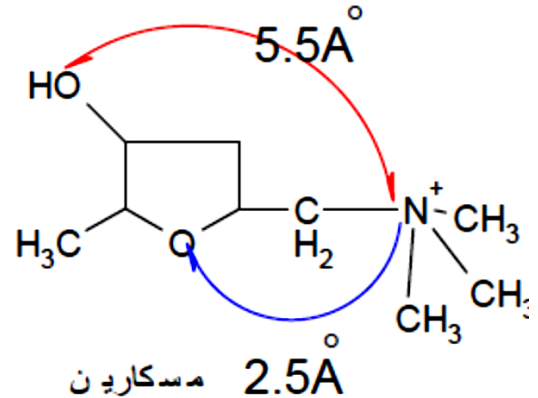
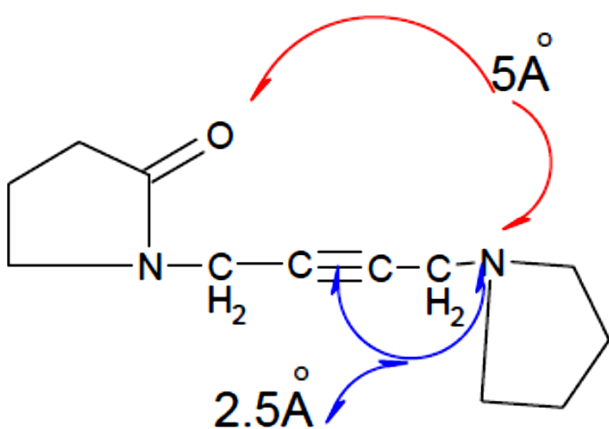
- ⊕ تقصير أو تطويل سلسلة الذرات التي تفصل الوظيفة الأستيرية عن زمرة الأمونيوم يخفض الفعالية المسكارينية.

⊗ إن أي استبدال يطرأ على الكربون α في جزئية الكولين ينقص كلا الفعالتين المسكارينية والنيكوتينية لكن الفعالية المسكارينية تتناقص لدرجة أكبر.

⊗ أما الفعالية النيكوتينية فهي تتناقص بشكل كبير عند أي استبدال يطرأ على الكربون β لذلك فإن أستيل α متيل كولين له فعالية نيكوتينية أكبر من المسكارينية أما أستيل β متيل كولين (ميتاكولين) يبدي فعالية مسكارينية أكبر من النيكوتينية.

⊗ كذلك فإن معدل الحلمة بـ AchE تتأثر أكثر بالاستبدال على الموقع β منها على الموقع α حيث أن معدل حلمة β متيل أستيل كولين هو 50% من حلمة Ach بينما حلمة مركب أستيل α متيل كولين الراسيمي يكون 90% أسرع.

1-أوكسو تريمورين Oxotrimorine:

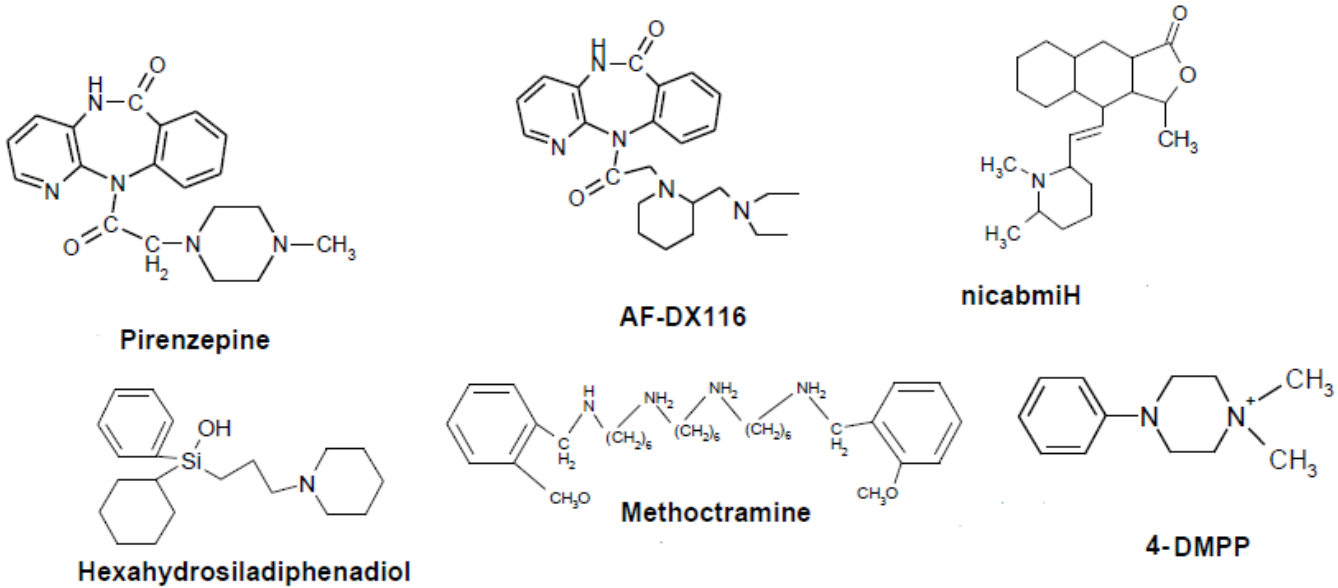


هو منبه للمستقبلات المسكارينية في CNS يسبب فعله على الدماغ رعشات في حيوانات التجربة حيث تزيد مستويات Ach الدماغية بمعدل 40% وقد تمت دراسته كدواء لمعالجة داء الزهايمر حيث أنه ينشط الذاكرة.

2-Arecoline أيركولين:

قلويد مشتق من بذور الجو. المقيء وقد استخدمه السكان المحليون في الهند الشرقية كمصدر للحصول على مادة محدثة للنشوة Euphoria creating substance .

حاصرات المستقبلات الموسكارينية Cholinergic Receptors :Antagonists



بينت الدراسات أن الحاجبات ذات الألفة العالية لمستقبل مسكاريني واحد وألفة قليلة للمستقبلات الأربعة الباقية قليلة جداً حيث أن العديد من الحاجبات ترتبط مع عدة مستقبلات بنفس الألفة.

M1 معروفة بألفتها العالية للبيرنزبين وألفة قليلة لمركب AF-DX116 فإن مركب بيرنزبين يميز M1 عن M2 و M3 و M5 لكن له ألفة ملحوظة للمستقبل M4. الهيمباسين Himbacin يميز بين M1 و M4.

ميتوكترامين (عديد متيلين تترامين) يميز بين M1 و M2 ولديه انتقائية جيدة لـ M2.

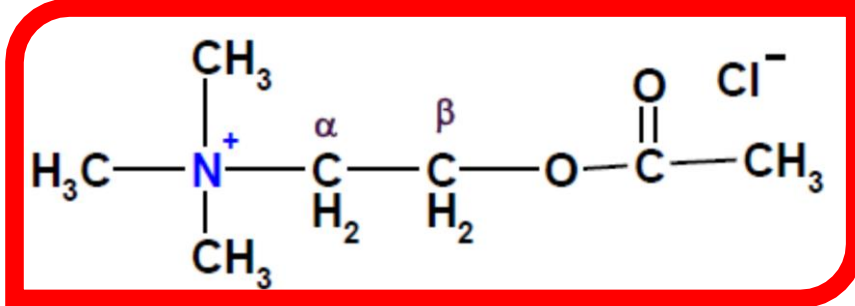
مستقبلات M2 تتحد مع AF-DX116 والغلامين وهو حاجب عصبي حركي.

مستقبلات M3 لديها ألفة عالية لـ 4 دي فيل استيوكسي . N- متيل بيريردين - (4 DAMP).

وهكذا هيدروسيلا دي فينيديول (HHSiD) Hexahydrosiladiphenadiol (وهذه المركبات تبدي أيضاً ألفة لمستقبلات M1 و M2. تروبيكاميد هو حاجب لمستقبلات M4.

Products المركبات:

1-استيل كولين كلوريد Acetylcholine Chloride:



منبه قوي للجهاز العصبي نظير الودي وقد جرت محاولات لجعله مقلد كوليني لكن مدة تأثيره قصيرة جداً بسبب حلمته السريعة بواسطة AchE وانخفاض انتقائية تأثيره الجهازية..

يسبب الـ Ach تنبيه العصب المبهم والجهاز نظير الودي وينتج عن ذلك فعل مقوي للعضلات الملساء كما يحرض الافراز من الغدد اللعابية والدمعية.

له تأثير مثبت للقلب حيث يقلل من معدل ضربات القلب كما يقلل من قوة تقلص القلب وله فعل موسع وعائي ويتم بشكل أساسي على الشرايين والشريانات مع فعل مميز على الأوعية المحيطية.

ويكون التقلص القسبي هو تأثير جانبي مميز عندما يعطى الدواء .

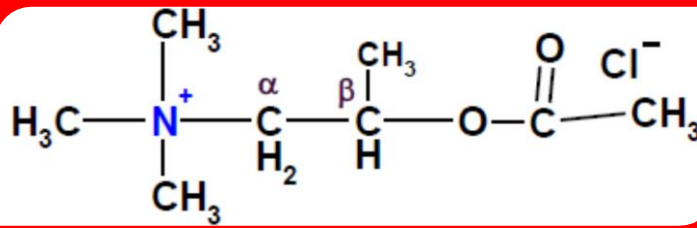
أحد أكثر حاجبات الأستيل كولين فعالية هو الأتروبين وهو حاجب مسكاريني غير انتقائي حيث يحجب تأثير الأستيل كولين المثبط للعضلة القلبية والموسع للأوعية المحيطية (التأثيرات المسكارينية) ولكن لا يؤثر على تقلص العضلات الهيكلية (التأثيرات النيكوتينية).

الأستيل كولين هيدروكلوريد هو بودة ماصة للرطوبة توجد بشكل مزيج مع المانيتول يحل في ماء عقيم قبل حقنه مباشرة.

يكون تأثيره قصير عندما يطبق في الجهة الأمامية للعين وهو مفيد خاصة بعد جراحة الساد أثناء تغيير الفرز.

عندما يطبق موضعياً في العين فإن قيمته العلاجية تكون قليلة بسبب نفاذيته الضعيفة للقرنية بالإضافة لتخربه السريع بالـ AchE.

2-ميثاكولين كلورايد:Methacoline chloride

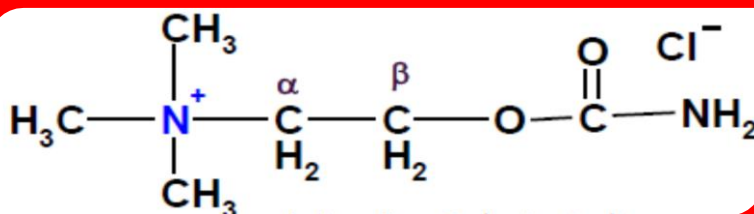


⊗ وهو استيل β متيل كولين كورايد. يمثل ثابتية ملحوظة في الجسم فيعطي تأثير محرض نظير ودي مديد.

⊗ يتميز الميثاكولين بأن له تأثير نيكوتيني ضعيف حروالي (1 / 1000 من فعالية ال ach) يعزى تأثيره المسكاريني بشكل أساسي للمتماكب (s) رغم أنه يستعمل بشكل مزيج راسيمي ونسبة الفعالية المسكارينية بالمقارنة مع S/R هي 1:240

⊗ هو عبارة عن بلورات بيضاء أو عديمة اللون وعديمة الرائحة أو ذات رائحة خفيفة نجده بشكل متميع ينحل بحرية في الماء، الكحول، الكلوروفورم. يتحلله بسهولة في المحاليل القلوية، محاليل ثابتة نسبياً بالحرارة عندما تبرد تبقى على الأقل 2-13 أسابيع قبل أن تنمو عليها الفطور.

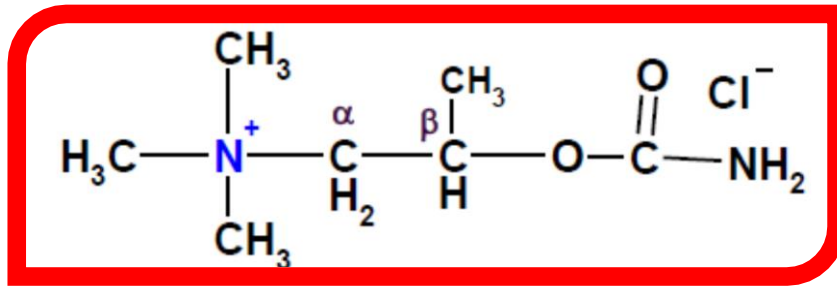
الكارباكلول:Chrbachol



⊗ كولين كلورايد كاربامات غير إنتقائي التأثير على المستقبلات المسكارينية تأثيراته الفارماكولوجية مشابهة للتي يملكها الأستيل كولين أي له خواص منبهة للمستقبلات الكولينية الموسكارينية والنيكوتينية، كذلك له تأثير غير مباشر من خلال تحريض إفراز ال Ach وفعاليته المثبطة الضعيفة ل AcHE حيث يشكل الكارباكلول استر كارباميل في الموقع الفعال ل AchE والذي يتحلله ببطء أكثر من الأستر الأستيلي وهذه الحلمة البطيئة تقلل كمية الأنريم الحر ويطيل مدة تأثير ال Ach في المشبك.

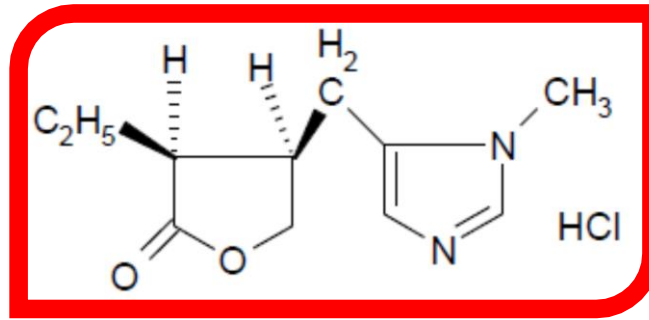
- ⊗ الكارباكول أيضاً يحرض العقد التلقائية ويسبب تقلص العضلات الهيكلية لكن يختلف عن العوامل المسكارينية بأن لا تأثير له على الجهاز القلبي الوعائي.
- ⊗ يستعمل موضعياً في حالة الغلوكوما لأنه مقبض حدقة يخفض توتر العين وذلك عندما لا ينفع البيلوكاربين أو النيوستغمين.
- ⊗ اختراقه للقرنية ضعيف لكن يمكن تحسينه بإضافة عامل مرطب في المحاليل العينية.
- ⊗ كذلك يستخدم في العمليات التي تجرى على عدسة العين عندما تكون هناك حاجة لإطالة فترة انقباض الحدقة لفترة أكبر من التي يحدثها الأستيل كولين كلورايد.
- ⊗ يتميز الكارباكول عن الأستيل كولين بأنه أكثر ثباتية تجاه الحموضة.

بيتانيكول كلورايد Bethanechol Chloride:



- ⊗ β متيل كولين كلورايد كاربامات (يوري كولين) Urecholine فعله غير انتقائي على المستقبلات الموسكارينية بشكل عام لكن يبدو أنه أكثر فعالية على المستقبلات M3 له خواص فارماكولوجية مشابهة للميتاكوولين.
- ⊗ يفقد فعاليته بسرعة أقل ب AchE من الميتاكوولين وبما أنه استر للكارباميل فمن المتوقع أن تكون محاليله المائية ثابتة كما هو الحال في الكارباكول.
- ⊗ استعماله الأساسي في تخفيف الاحتباس البولي والتمدد البطني التابع للعمليات الجراحية.
- ⊗ يستعمل فمويّاً أو حقن تحت الجلد ولا يعطى بتاتاً بالعضل أو بالوريد خوفاً من فرط التحريض الكولينى بالإضافة لضعف انتقائية التأثير.
- ⊗ يستعمل بحذر عند مرضى الربو ويسبب عند استعماله في الغلوكوما صداع جبهي.
- ⊗ مدة تأثير اليوري كولين هو ساعة واحدة فقط.

بيلوكارين هيدروكلورايد Pilocarpine Hydrochloride:



- ⊗ البيلوكارين هو قلويد يستخرج من وريقات نبات يسمى *Pilocarpus Jaborandi*.
- ⊗ يتواجد بشكل بلورات عديمة اللون شبه شفافة عديمة الرائحة وبطعم مر خفيف
- ⊗ تنحل هذه البلورات بالماء بنسبة 0.3-1 و بالكحول 1-4 و بالكلوروفورم 1-360
- ⊗ التعبير عن الانحلال 1-360 يعني 1 غ من المادة ينحل في 360 مل من المحل بدرجة حرارة 25 م .
- ⊗ البيلوكارين محب للرطوبة ويتأثر بالضوء محاليله حمضية تجاه عباد الشمس ويمكن تعقيمها بالصاد الموصد
- ⊗ البيلوكارين هو منبه غير انتقائي للمستقبلات المسكارينية.
- ⊗ أفعاله على المستقبلات M3 في العضلات الملساء تسبب تقلص في الأمعاء، الرغامي والعين.
- ⊗ في العين يسبب تقبض الحدقة وهذا مفيد في علاج الغلوكوما حيث أن تقبض الحدقة وتقلص العضلات الهدبية يقلل الضغط في الحجرة الأمامية للعين عن طريق زيادة تصريف السائل الدمعي عبر قناة شليم Schlemm.
- ⊗ يستعمل البيلوكارين كمحلول بتركيز 0.5-0.6% في معالجة الغلوكوما.
- ⊗ التأثيرات الجهازية للبيلوكارين تضم تعرق غزير وزيادة إفراز اللعاب وزيادة الإفراز المعدي.

بيلوكاربين نترات Pilocarpine Nitrate:

بلورات بيضاء لامعة غير ماصة للرطوبة، لكنها حساسة للضوء حلولة في الماء بنسبة 1-4 وفي الكحول بنسبة 1-75 لكنها غير حلولة بالأيتر والكلوروفورم.

Cholinesterase Inhibitors: مثبطات الكولين استراز

للكولين استراز نمطان: استيل كولين استراز وبوتيريل كولين استراز (الكولين استراز الكاذبة) يختلفان عن بعضهما بمكان التوضع في الجسم ونوعية الكيمة الانتقائية التي يعمل عليها الأنزيم.

الاستيل كولين استراز AchE:

تتوضع على السطح الخارجي لخلايا الدبق العصبي في المشابك وتعرض حلمة Ach إلى كولين وحمض الخل (الاستيك)

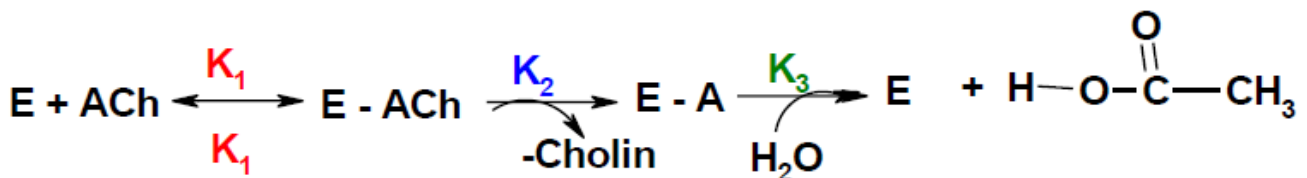
تثبيطها يطيل مدة تأثير الناقل العصبي في المشابك وتؤدي لتأثيرات فارماكولوجية مشابهة للحاصلة عند تطبيق Ach ومثبطات الأسيتيل كولين استيراز تلعب دور منبهات كولينية غير مباشرة تستعمل لمعالجة الوهن العضلي الوخيم، وكسل القناة المعدية المعوية والغلوكونا.

وتستعمل في المبيدات الحشرية الزراعية بالإضافة لاستخدامها في غازات الأعصاب كما تستخدم كدواء لمعالجة الأعراض (معالجة عرضية) لمرضى الزهايمر.

بوتيريل كولين استراز BuchE:

تتوضع في البلازما ولها خواص مشابهة لل AchE لكنها بالإضافة له تحلله الاسترات الغذائية والجزئيات الدوائية في الدم.

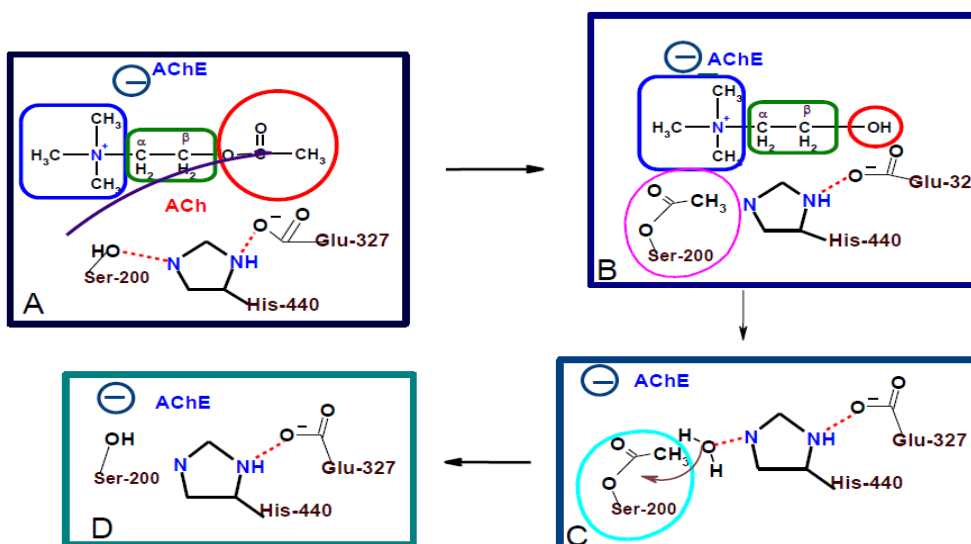
أول خطوة في حلمة الأسيتيل كولين بواسطة AchE هي تشكيل معقد (أنزيم-ركيزة) قابل للفك (عكوس) معدل الارتباط يعبر عنها بـ $k+1$ ومعدل الفصل بـ $k-1$.



- ⊗ معقد (أنزيم - ركيزة) قد يشكل مركب وسيط (استيل - أنزيم) E-A بمعدل K2 يكون K2 أبطأ من K1 وعند تشكيل المركب الوسيط E-A يتم تحرير الكولين بعد ذلك يتم حلمة المركب الوسيط لاعادة تشكيل الأنزيم الحر + حمض الخل.
- ⊗ معدل الأستلة K2 هو أبطأ مرحلة في هذه السلسلة.
- ⊗ الدراسات الحركية على ركائز مختلفة ومثبطات مختلفة أظهرت أن المركب الفعال ل AchE يتألف من عدة مواقع رئيسية:

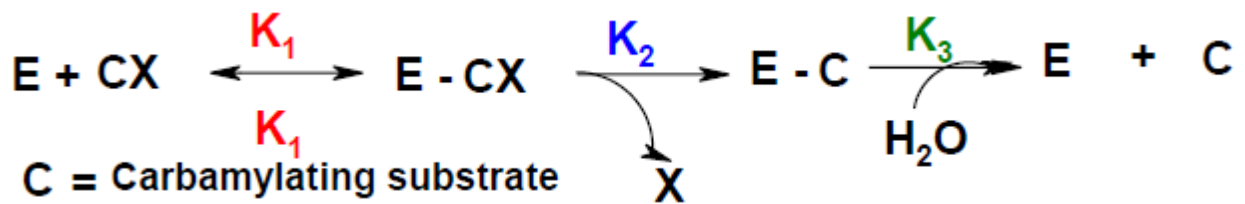
- 1- موقع ذو شحنة سالبة anionic site يرتبط به مجموعة التري متيل أمونيوم.
 - 2- موقع استري Esteratic site يسبب حلمة الجزء الأستري من الأستيل كولين.
 - 3- موقع كاره للماء يربط الركيزة الأريلية aryl substrates بالإضافة لمركبات غير مشحونة وكذلك يستطيع ربرر الجزء الألكيلي في الجزء الحمضي من الأستيل كولين.
- ⊗ كان يعتقد أن الموقع السالب مؤلف من مجموعة كاربوكسيات لثمالة (بقية) Residue حمض الغلوتامين ثم تبين أن الجزء العطري من ثمالة الترتوفان والفنيل الأمين هو الذي يربط مجموعة الأمونيوم الرباعي لل Ach.
- إن موقع ثمالة (بقية) Residue السيرين والهستيدين وحمض الغلوتاميك والتوضع الفراغي لها في الموقع الاستري هو الذي يحدد بنية الموقع الأستري وهذه الثلاثية المكونة من بقايا الحموض الأمينية الثلاثة هذه هي التي تساهم في الفعالية المحفزة العالية لل Ach.

- ⊗ تقوم خميرة ACHE بمهاجمة الوظيفة الاسترية في الاستيل كولين بواسطة الوظيفة الهيدوكسيلية الموجودة على السيرين وتشكل معقد (أريل - أنزيم) ويتحرر الكولين تاركاً ثمالة السيرين المؤستلة على الأنزيم.



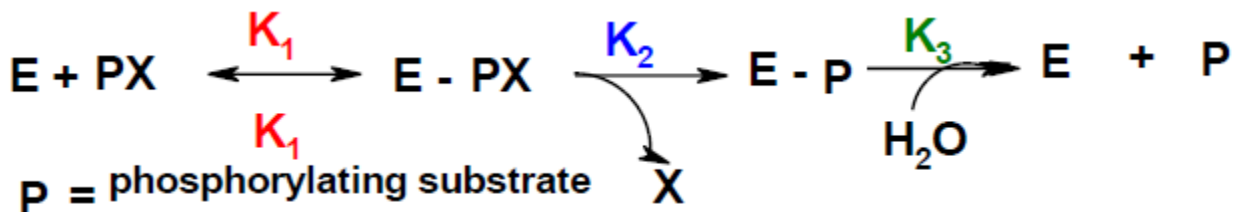
الكولين تاركاً ثمالة السيرين المؤستلة على الأنزيم. المركب الوسيط (استيل - أنزيم) يتم شطره لإعادة تشكيل الأنزيم الحر.

الكاربامات كالكاربامول تشكل ركيزة ل ACHE ويتشكل (كارباميلات - أنزيم) وفي هذه الحالة يكون K3 أبطأ ب 10^7 من K3 في حالة الاستيل.



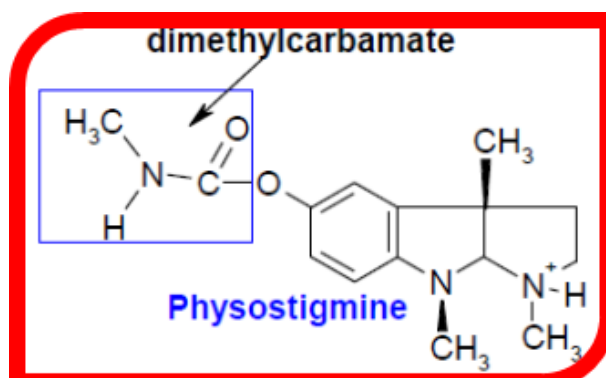
⊕ أن K3 معدل الاماهة البطيئة- يحد من الاستطاعة الوظيفية المثلى لل AchE مما يجعل ركائز الكاربامات حاجبات نصف عكوسة للأسيثيل كولين استيراز. ايضاً استيراز الفوسفات العضوية تستطيع أن تؤستر السيرين في الموقع الفعال لل AchE ومعدل حلمة (سيرين- فوسفوريلات) بطيء جداً كما أن تحرر الأنزيم الحر وحمض الفوسفور محدود جداً لذلك تعتبر حاجبات غير عكوسة.

⊕ تستعمل مركبات الفوسفات العضوية في معالجة الغلوكوما وفي تصنيع المبيدات الحشرية والغازات العصبية في الحروب والارهاب الحيوي وبعضها يستخدم في علاج الزهايمر.



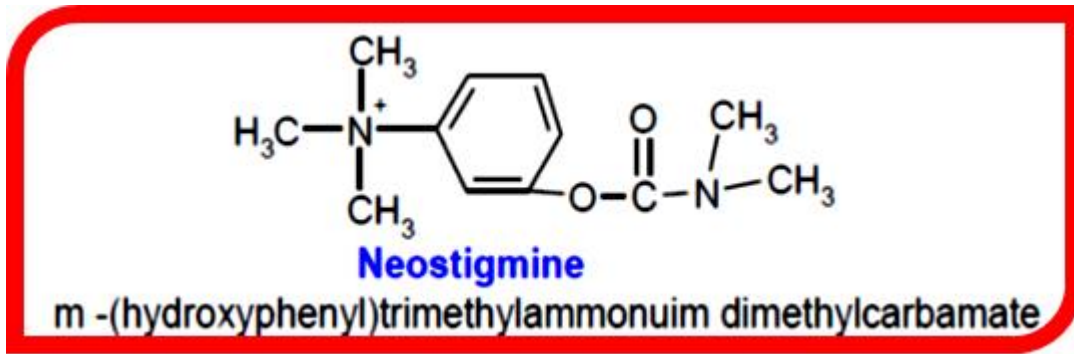
المثبطات العكوسة Reversible Inhibitors:

فيزوستغمين Physostigmin:



قلويد مشتق من البذور الجافة لنبات الكزيرة البئر أول ما استعمل موضعياً لمعالجة الغلوكوما ويستعمل لمعالجة التسمم بالأتروبين وبقية حاجبات الكولينرجية بإطالة مدة تأثير Ach عن طريق تثبيط AchE.

نيوستغمين بروميد Neostigmine Bromide:



يستعمل لعلاج الوهن العضلي الوخيم نصف عمره 50 دقيقة بعد الإعطاء الفموي والوريدي.

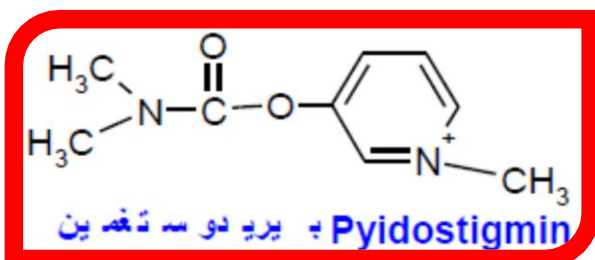
العضلات الهيكلية تتنبه بالنيوستغمين لكن ليس بالفيزوستغمين، استعمالاته مماثلة للفيزوستغمين لكنه يبدي فعل أكبر كمقبض للحدقة ومظاهر غير محبذة موضعية وجهازية أقل كما يبدي ثباتية أعلى.

الاستعمال الأكبر له هو هو تفادي كسل العضلات المعوية والعضلات الهيكلية وعضلات المثانة والأهم هو الوهن العضلي الوخيم الناتج عن المناعة الذاتية والذي يتطلب زيادة في تركيز الأستيل كولين في اللوحة العصبية العضلية.

Neostigmine Methyl sulfate متيل سلفات النيوستغمين

يستعمل كمنبه بولي وفي تشخيص ومعالجة الوهن العضلي الوخيم.

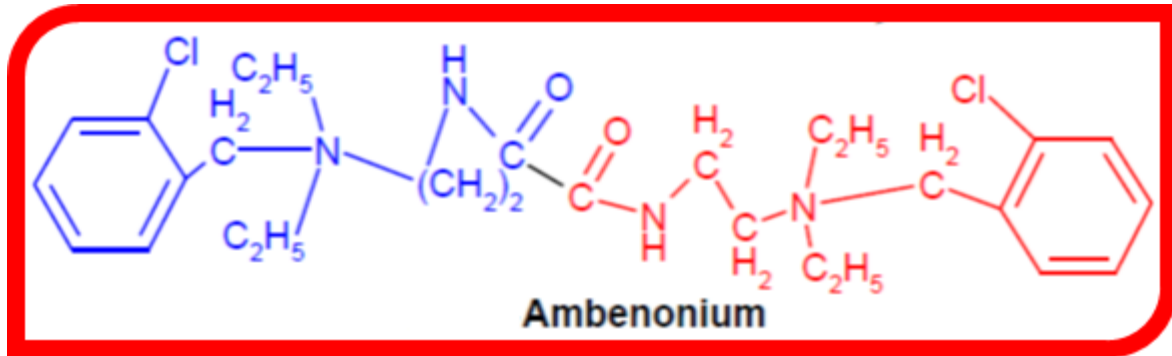
Pyridostigmine Bromide بيريدوستغمين برومايد



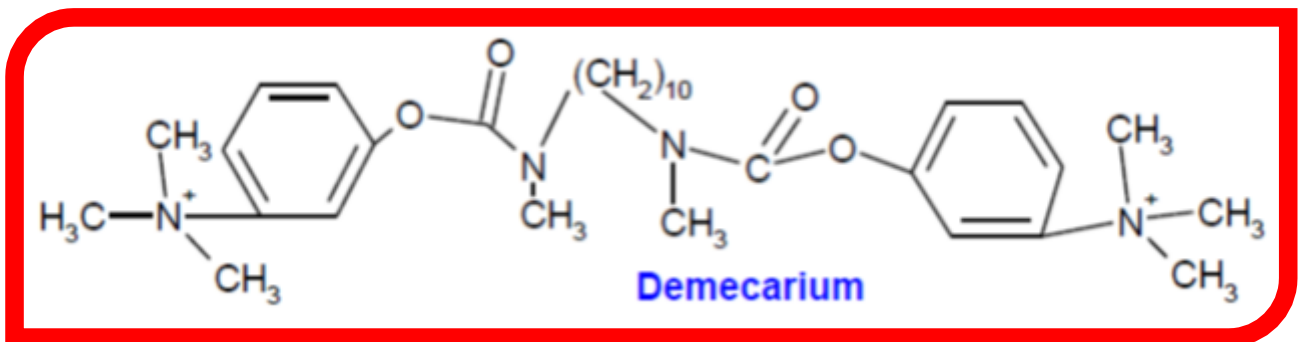
سميته 5/1 من النيوستغمين وهو الأكثر استعمالاً في معالجة الوهن العضلي الوخيم كونه مضاد للكولين استيراز.

أمبينونيوم كلورايد Ambenonium chloride:

يستعمل لعلاج الوهن العضلي الوخيم عند المرضى الغير مستجيبين للنيوستغمين والبيريدوستغمين تأثيره مديد نسبيا و يسبب آثار جانبية في القناة المعدية والمعوية أقل من بقية مثبطات الأسيتيل كولين استيراز لا يتحلله بالكولين استراز.

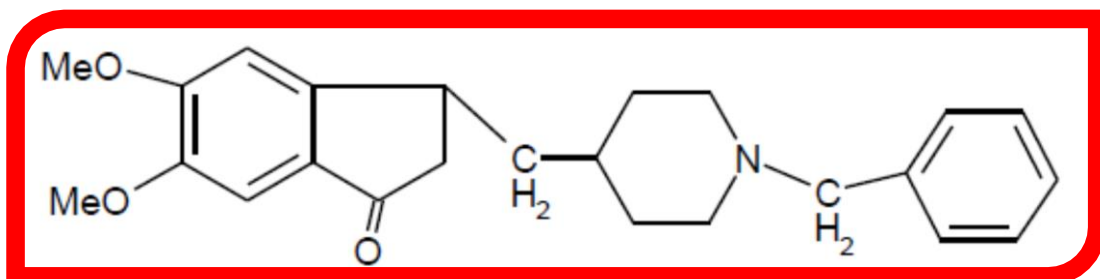


ديميكاريوم برومايد Demecarium Bromide:



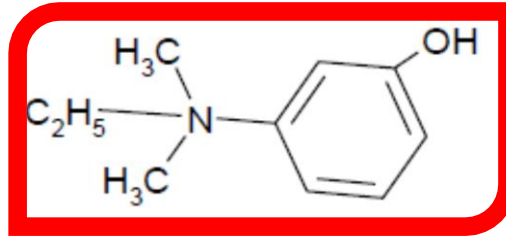
يعتبر جزيئة مضاعفة للبروستغمين يستعمل لعلاج الغلوكوما واسع الحجرة حيث يعطي تأثير مقبض للحدقة طويل المدى وعامل مطابق في الحول الأنسي.

دونيبيزيل Donepezil:



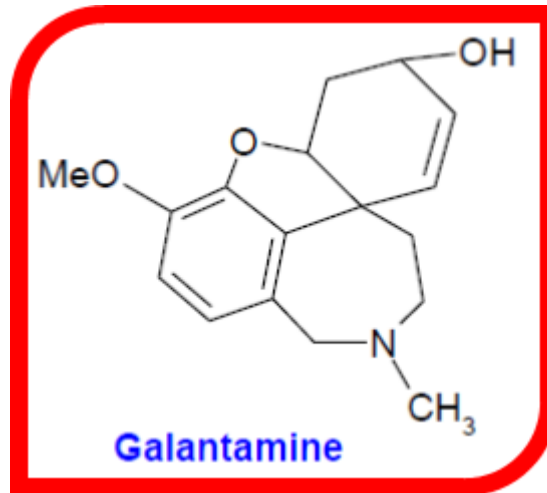
يستعمل لعلاج الزهايمر الخفيف إلى متوسط الشدة.

ايدروفونيوم كلورايد Edrophonium chloride:



يستعمل كمشخص قوي للوهن العضلي الوخيم ويزيد قوة العضلات بسرعة بدون آثار جانبية ملحوظة.

كالانتامين Galantamine:



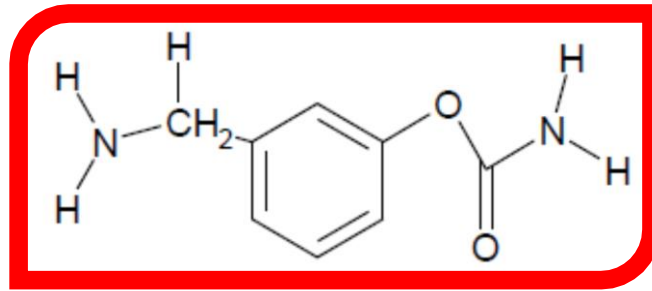
مثبط ل AchE ولا يؤثر على BuCHE.

ميتري فونات Metrifonate:

⊕ مركب فوسفاتي عضوي يستعمل لعلاج داء المنشقات الكبدي تحت الاسم التجاري (Bilarcil) وهو مثبط عكوس للكولين استيراز مع انتقائية قليلة لل BuCHE أكثر من Ach.

⊕ استعماله لعلاج الزهايمر لخفيف إلى المتوسط الشدة أصبح مشكوكاً فيه مؤخراً.

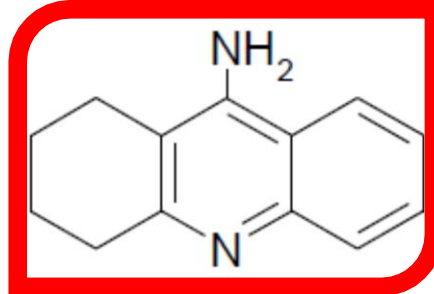
ريفاستغمين Rivastigmine:



مثبط ل AchE غير عكوس وغير حقيقي نصف عمره ساعتين على الأكثر لكن يدوم فعله المثبط حوالي 10 ساعات بسبب التحرر لبطيئ من الأنزيم AchE.

وافقت FDA على استعماله في داء الزهايمر الخفيف إلى المتوسط الشدة في أبريل 2000

تاكرين هيدروكلورايد Tacrine Hydrochloride:

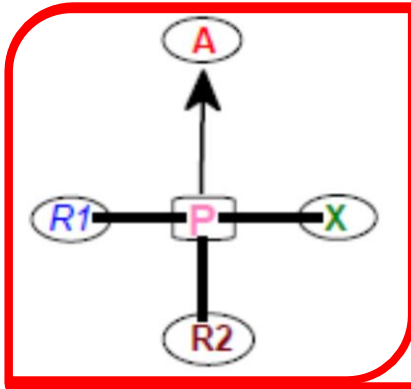


مثبط عكوس ل AchE يستخدم لعلاج الزهايمر.



المثبطات غير العكوسة irreversible inhibitors:

- تثبط خميرة AchE و BuchE كلاهما بمركبات استرات الفوسفات التي هي أساساً مركبات شديدة السمية حيث أن (LD₅₀ لها هي 0.001 - 0.1 ملغ/كغ).
- هذه المواد الكيميائية هي سموم عصبية وكانت تستخدم في الحروب وفي الأعمال الإرهابية كما تستخدم كمبيدات حشرية في الزراعة.
- وهي تسمح بتراكم الـ Ach في نهايات الأعصاب مما يسبب اشتداد التأثيرات الكولينية.
- تنتمي هذه المركبات لمجموعة استرات الفوسفات العضوية والصيغة العامة لهذه المجموعة هي:

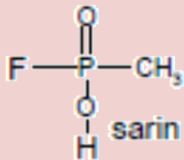


- A = تكون عبارة عن ذرة أوكسجين أو كبريت أو سيلينيوم.
- X = مجموعة تكون عادةً فلور-نتريل P-نتروفينوكسي P-
CN, F, Thiomalate, nitrophenyl.
- Alkoxy = R₁.
- R₂ = الكيل-أريل-الكوكسي-أريل أوكسي أو أمينو.

- A تكون عبارة عن ذرة أوكسجين أو كبريت أو سيلينيوم عندما تكون A هي كبريت فإن المركبات R₁R₂P(s)_x تكون صفاتها المحبة للإلكترونات أقل بكثير من مماثلاتها الحاوية على أوكسجين بدلاً من كبريت وتكون أقل قدرة على تشكيل روابط هيدروجينية وقدرتها المضادة للكولين أضعف بـ 10⁵ من مماثلاتها الحاوية على ذرة أوكسجين.
- X هي مجموعة سهلة الانفكاك leaving group عند تفاعل الجزيئة مع الأنزيم. مجموعات الانفصال تكون عادةً فلور، نتريل-P-فينوكسي.
- مجموعة R قد تكون أريل، ألكيل، الكوكسي، أريل أوكسي أو أمينو. وهذه المجموعة R تمنح المركب صفة محبة للدسم تساهم في سهولة امتصاصه عبر الجلد.
- يتم تثبيط AchE بواسطة مركبات الفوسفور العضوية عبر مرحلتين هما ارتباط الأنزيم مع المركب المثبط وحدوث الفسفرة حيث تتشكل ثمالة Residue السيرين في الموقع الاستري استر فوسفوري ثابت مع مركبات الفوسفور العضوية المثبطة، على الرغم من

أن المبيدات الحشرية وغازات الأعصاب هي مثبطات غير عكوسة للكولين استراز عبر فسفرة السيرين في الموقع الاستري للأنزيم إلا أنه من الممكن إعادة تفعيل الأنزيم إن اتخذت الإسعافات سريعاً بعد التعرض لهذه السموم حيث أن هناك مركبات تقوم بمهاجمة الأنزيم المفسفر مسببة تحرر الأنزيم بشكله الحر مثل: الكولين، هيدروكسيل أمين، هيدروكساميك أسيد.

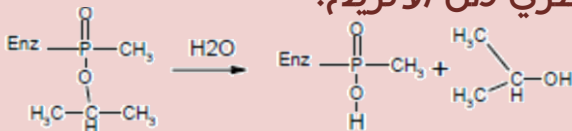
⊕ وهذه المركبات قادت إلى مركبات أكثر فعالية لإعادة تفعيل أنزيم الاستيراز مثل مركب: نيكوتينيك هيدروكساميك أسيد وبيريدين-2-ألدوكسيم ميثيوديد -Pyridin-2-Aldoxime Methiodide (PAM) 2-.



خميرة الكولين استراز التي تتعرض لعامل مفسفر مثل (sarin) تصبح عصية على إعادة التفعيل بالعوامل المفعلة.

⊕ يجري في هذه الحالة عملية تسمى (Aging) وهي تتم في العضوية وفي الزجاج لكلا الأنزيمين AchE و BuchE.

Aging: عي عملية يتم فيها حلمهة جزئية للجزء المفسفر المرتبط مع ثمالة السيرين في الموقع الاستري من الأنزيم.



⊕ استرات الفوسفات المستخدمة كمبيدات حشرية هي مواد سامة يجب التعامل معها بحذر ومظاهر التسمم بها هي: غثيان، إقياء، تعرق شديد، زيادة إفراز اللعاب، تقبض حدقة، بطء قلب، انخفاض الضغط، صعوبة في التنفس. [كل هذه العوارض تؤدي للموت :)].

⊕ مركبات الفوسفور العضوية و المستخدمة كمبيدات والتي لها سمية قليلة مثل المالاتيون عادة تسبب التسمم عند ابتلاع كمية كبيرة منها.

⊕ الباراثيون أو الميتيل باراثيون تسبب التسمم عبر الاستنشاق أو الامتصاص عبر الجلد ولأن هذه المركبات فعلها طويل الأمد فإن مظاهر التسمم بها قد تظهر بعد عدة تعرضات قصيرة الأمد.

المنتجات product:

A. ايزوفلورفات USP Isoflurphat :

سميته عالية، يجب تجنب ملامسته للعين و الأنف و الفم والجلد لأنه يمتص بسرعة عبر الجلد والأنسجة المخاطية، إعطاء سلفات الأتروبين و المغنيزيوم تحمي الأرناب من أثاره السمية، استعمل لعلاج الغلوكوما.

B. يود الأيكوتيفات USP Echothiophate Iodide :

توزعه في الأنسجة محدود عند تطبيقه موضعياً وهذا مرغوب جداً لذا يستخدم في علاج الغلوكوما كمثبط AchE طويل التأثير.

C. هكساتيل تترافوسفات (HETP) + تتراتيل بيروفوسفات (TEPP):

استعملت كمبيدات حشرية ميزتها أنها تتحلله بسرعة إلى مركبات غير سامة نسبياً منحلة في الماء هي حمض الفوسفور والكحول الأيتيلي وذلك خلال بضعة أيام أو أسابيع حسب الظروف الجوية.

D. المالاثيون Malathion:

مبيد حشري مثبط ضعيف لـ chE.

E. الباريتون Parathion:

مثبط ضعيف لـ chE.

F. سكردان Schradan:

أوكتاسيل بيروفوسفوراميد (OMPA). مبيد حشري للنباتات ومثبط ضعيف لـ chE في الزجاج، في العصبون يستقلب لمثبط قوي هو هيدروكسي ميتيل OMPA الذي يستقلب إلى N- ميتوكسيد وهو مثبط ضعيف للـ chE.

G. براليدوكسيم كلورايد USP pralidoxime chloride :

يستعمل كمضاد تسمم بالبارايتون وبعض المركبات الرباعية الحاوية على ذرة أزوت رباعي مثل ميتيل سلفات النيوستغمين وبروم البيريديوستغمين ويفضل أن يكون في غضون ساعات بعد التسمم

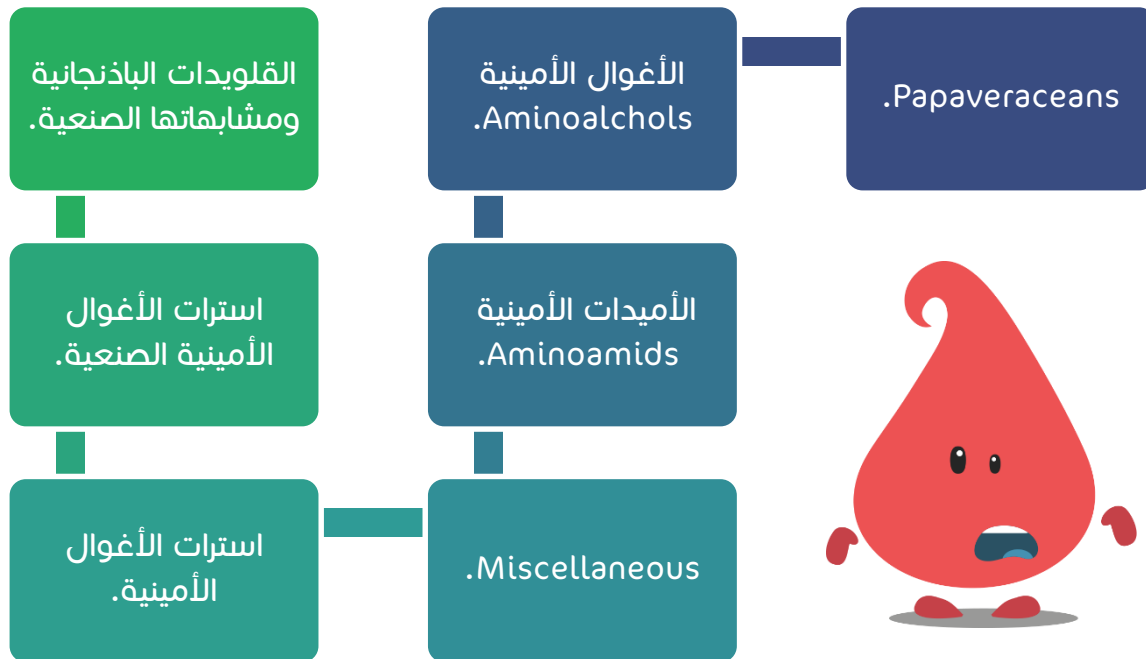
6. الحاجبات الكولينية cholinergic Blocking agents:

- ⊗ كثير من النسيج في الجسم تستجيب ل Ach المتحرر من العصبون أو المركبات المحاكية لنظير الودي التي يتم تناولها.
- ⊗ تتواجد المستقبلات الكولينية المحيطية في نهايات الأعصاب الكولينية بعد العقدة في العضلات الملساء كما تتواجد في العقد الودية ونظيرة الودية وفي منطقة الوصل العصبي العضلي في العضلات الهيكلية.
- ⊗ ال Ach يفعل هذه المستقبلات لكن هنالك حاجبات انتقائية لكل مستقبل مثل الأتروبين وهو عامل حاجب فعال لنهايات الأعصاب نظيرة الودية بعد العقد وهو يحجب كل الأنماط الفرعية للمستقبلات المسكارينية، مركب dتوبوكودارين يحجب تأثير ال Ach عن العضلات الهيكلية ويتم ذلك بحجبه المستقبلات النيكوتينية N1، هكزاميثونيوم يحجب النقل في العقد التلقائية حيث موضع مستقبلات N2.
- ⊗ الفعل المضاد للكولين لبعض الأدوية والمركبات يبدو أنها تعتمد على قدرتها على تخفيض عدد المستقبلات الحرة التي تستطيع التفاعل مع Ach.
- ⊗ شرحت نظرية ستيفنسون وأرينز Stephenson and Ariens العلاقة بين ارتباط (دواء- مستقبل) وبين الاستجابات البيولوجية الملاحظة وتقول هذه النظرية أن كمية معقد (دواء - مستقبل) المتشكلة خلال زمن معين تعتمد على ألفة الدواء للمستقبل وأن الدواء الذي يلعب دور منه أيضاً يجب أن يكون له خواص أخرى تسمى الفعالية الضمنية (الداخلية).
- ⊗ تفسير آخر لارتباط الدواء مع المستقبل هي نظرية باتون Paton بأن تعريف أي منه بيولوجي يكون بشكل متناسب مع معدل ارتباط الدواء للمستقبل، كلا هاتين النظريتين يتوافق مع مفهوم أن العوامل الحاسبة والتي لها ألفة عالية للمستقبلات قد تقلل عدد المستقبلات الحرة المتوافرة وبالتالي تقلل من فعالية الناقل العصبية داخلية المنشأ.



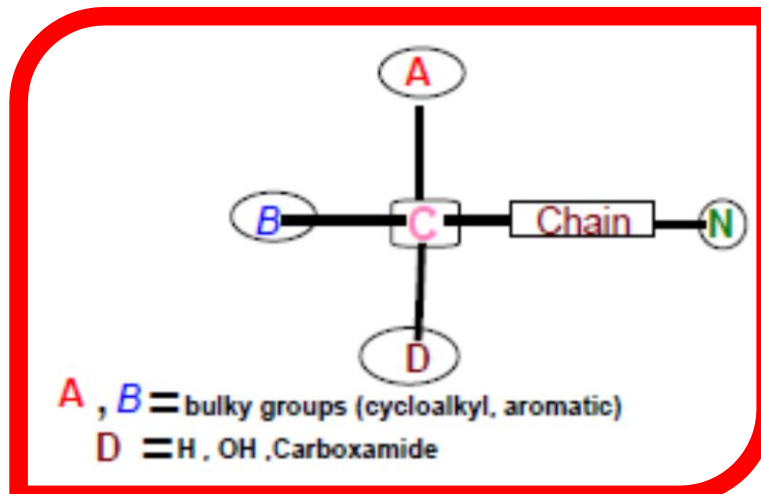
علاقة البنية بالتأثير Structure-Activity relationships:

هناك العديد من المركبات التي تملك صفات مضادة للكولين وتطوير هذه المركبات كان يتم تجريبياً بشكل كبير ويعتمد بشكل أساسي على الأتروبين كنموذج أساسي. تعديل البنية نتج عنه مركبات ليس لها علاقة واضحة مع النموذج الأصلي والتصنيف التالي يوضح الأنماط الرئيسية:



① إن التصنيف الكيميائي لمضادات الكولين التي تؤثر على نهايات الأعصاب نظيرة الودية بعد العقد هو تصنيف معقد.

② هناك عدة طرق يمكن بها دراسة علاقة البنية بالتأثير والطريقة التي سنستخدمها هي طريقة تعتمد على تبني جزئية (1-هوسيامين) على اعتبار أنه المضاد الكوليناري الأكثر فعالية والذي يمتلك الترتيب الأكثر ملائمة للمجموعات الوظيفية.



- ⊕ من الصيغة السابقة نجد أن المضاد الكولينري يحوي وظيفة أمونيوم رابعة أو قد تكون ثالثة وهي تشكل الرأس الكاتيوني (القسم الموجب).
- ⊕ ذرة النتروجين تكون مفصولة عن ذرة الكربون المحورية بسلسلة قد تحوي جزء استري أو إيتري أو هيدروكربوني.
- ⊕ B, A هي مجموعات حاجبة مثل سيكلوالكيل، مركب عطري.
- ⊕ C قد يكون هيدروجين، هيدروكسيل أو كاربوكساميد، يستطيع تشكيل رابط هيدروجيني مع المستقبل.

الرأس الكاتيوني (القسم الموجب) :The cationic head

- ⊕ يعتبر عادةً أن المواد المضادة للكولين يجب أن يكون لها نقطة ارتباط أساسية مع المستقبل الكولينري ويتم هذا الارتباط عبر الرأس الكاتيوني (مثلاً النتروجين المشحون إيجابياً) في مركبات الأمونيوم الرابعة يتم تشكيل الرأس الكاتيوني ببرتنة الأمين عند ال PH الفيزيولوجية.
- ⊕ العوامل الفراغية التي تسبب اضطراب في الشحنة السالبة أو تسبب حدوث ارتباط (دواء-مستقبل) أقل من التفاعل المثالي ينتج عنها نقص من الخواص المضادة للكولين وتسمح للدواء بالعمل كمضاد كولينري يسبب تفاعلات ارتباطية أخرى يقوم بها.

مجموعة الهيدروكسيل :The hydroxyl group

- ⊕ بالرغم من أنه لا تأثير لمجموعة الهيدروكسيل في الفعالية إلا أن التوضع المناسب لمجموعة الهيدروكسيل الغولية، يحسن الفعالية المضادة للمسكارين مقارنة مع المركبات التي لا تملك مجموعة هيدروكسيل.
- ⊕ تم الافتراض بأن مجموعة الهيدروكسيل تساهم في قوة الارتباط غالباً بارتباط الهيدروجين مع الجزء الغني بالالكترونات من سطح المستقبل.

المجموعة الاسترية :The Esteratic group

العديد من المركبات ذات الفعالية المضادة للمسكارين تملك مجموعة استرية، ووجود الأستر هو ميزة تساهم في الارتباط الفعال وهذا منطقي لأن ال Ach يملك زمرة وظيفية مماثلة للارتباط بنفس الموقع من المستقبل، لكن وجود هذه الوظيفة ليس ضروري للفعالية حيث أن العديد من المركبات المصنبة للكولين لا تملكها مثل (الايترات، الأمينات الغولية...).

المتبادلات الحلقية :Cyclic Substitution

تبين الملاحظة للمركبات المضادة للكولين أن وجود متبادل حلقي واحد على الأقل (فينيل، تيتيل...) هو صفة شائعة في كل المركبات المضادة للكولين تقريبا. وجود متبادلات عطرية غالباً يفيد للارتباط بنفس الموقع مع الشطر الحمضي من الوظيفة الاسترية غالباً الحموض المستخدمة تكون مشتقات أريالية لحمض الخل. استخدام الحموض العطرية يؤدي إلى إضعاف فعالية هذه المركبات كمضادة للكولين لكن تظهر لها فعالية كمخدرات موضعية.

العوامل الحاجبة نظيرة الودية قبل العقدة Parasympathetic :Postganglionic blocking agent

وهي التي تعرف بالحاجبات المسكارينية أو الحاجبات الكولينية أو الأدوية الحالة لنظير الودي أو الأدوية الحالة للكولين. تعمل الحاجبات المسكارينية بآلية تنافسية مع الاستيل كولين تكون ذات جزئية صغيرة نسبياً بينما لاحظ "أرينز" أن الحاجبات التنافسية العكوسة للاستيل كولين تكون عادةً ذات جزئية أكبر وتكون قادرة على إحداث ارتباط إضافي مع سطح المستقبل. أكثر الأدوية المضادة للكولين فعالية تكون مشتقة من المنبهات المسكارينية التي تحوي مجموعة أو مجموعتين كبيرتي الحجم.

⊕ اقترح "أرينز" أن المركبات التي تعمل حاجبات تنافسية عادةً تكون قادرة على الارتباط مع الموقع الفعال من المستقبل لكن يكون لها تفاعلات إضافية تزيد من إلفة المستقبل للدواء لكن لا يؤثر على فعالية الدواء.

⊕ بريمبلوكوب وبيبنجتون Brimblecomb and Bebbington قدما اقتراحاً عام 1965 بأن هناك منطقة كبيرة نسبياً تقع خارج موقع ارتباط (منبه - مستقبل) حيث يمكن لقوى فاندرفالس أن تقوم بدورها بين المنبه وهذه المنطقة من المستقبل.

⊕ لكن هذه النظرية لم تعد تطرح في النظريات المعاصرة عن ارتباط المستقبلات الكولينية مع الجزيئات صغيرة الحجم.

7. التأثيرات الدوائية Therapeutic Actions:

الأعضاء المعصبة (خلوها تروق p;) بالجهاز العصبي التلقائي عادة تكون معصبة بالجهاز العصبي الودي ونظير الودي معاً وهناك حالة توازن مستمر بينهما، هنالك ثلاثة فوائد طبية يمكن أن تجنيها من حجب التأثيرات المسكارينية لل Ach:

الفعل الموسع للحدقة والشلل للعضلة الهدبية.

الفعل المضاد للتشنج: التقليل من توتر القناة المعوية، والقناة البولية التناسلية.

الفعل المقلل للإفراز: يقلل إفراز اللعاب ويقلل الإفراز في القناة المعوية المعوية.

هذه الأعراض الثلاثة يتوقع أن تحدث عن طريق أي من الأدوية الحالة للكولين المعروفة لكن أحياناً يجب تناول جرعات كبيرة من المادة حتى يظهر التأثير، وفي حالات أخرى كما في الفعل المقبض للحدقة والشلل للعضلات الهدبية يمكن أن يحصل عليه بالتطبيق الموضعي ولا داعي للخوف من الآثار الجانبية التي يمكن أن تحصل لأن امتصاصها الجهازي يكون ضعيف بهذه الحالة، لكن هذا لا يصح عند تناول الجهازي للأدوية المضادة للتشنج حيث أن الأدوية التي لها أثر حاجب على مستقبلات الاستيل كولين في القناة المعوية المعوية

نادرًا ما تكون دون آثار جانبية على بقية الأعضاء والشيء نفسه يصح على الأدوية المستخدمة لتقليل الإفراز وتكون الأعراض الجانبية غالباً هي: جفاف الفم، توسع الحدقة، احتباس بولي.

⊗ الأدوية الموسعة للحدقة تستخدم عادةً في عيادة طبيب العيون واستخدامها الأساسي في الفحوصات المجرة لأجل تصحيح العدسات حيث أنها تسمح للمعالج بفحص الشبكية لفحص أي شذوذ أو أمراض وتسمح بتزويده بالمعطيات اللازمة لصنع النظارات الطبية الملائمة *-*. وبسبب عدم قدرة القرنية على التقلص خلال فترة تأثير هذه الأدوية، فهناك خوف على عين المريض لذلك ينصح بارتداء نظارات شمسية لحمايتها من أشعة الشمس القوية خلال فترة تأثير هذه الأدوية.

⊗ كما تستخدم هذه الأدوية في علاج التهاب القرنية والتهاب القرنية والجسم الهدبي والتهاب المشيمية.

⊗ الأمر المثير للاهتمام أن القرنية ذات اللون الداكن يكون توسعها أصعب من القرنية ذات اللون الفاتح وإنها ربما تحتاج لمساحيق مركزة أكثر.

⊗ لابد من الحذر عند استعمال الأدوية الموسعة للحدقة لأنها تسبب ارتفاع في ضغط العين حيث يسبب توسع الحدقة إعاقة تصريف السائل عبر قناة شليم فتتجمع في الفراغ الزاوي مما ينجم عنه زيادة الضغط داخل العين وهذا يجب الانتباه له عند مرضى الغلوكوما.

⊗ يستخدم الأتروبين كمضاد تشنج بسبب تأثيره المثبط للعضلات الملساء المعصبة تعصيب نظير ودي كما يبدو أنه يحجب جميع المستقبلات المسكارينية، والأتروبين هو المركب المعياري الذي تقارن به جميع الأدوية المشابهة.

⊗ بالإضافة لتأثير الأتروبين المباشر المثبط للعضلات فإن له فعل حاجب للنقل العصبي وهذا يسمى الفعل الموجه للعصب Neurotropic، ومن مضادات التشنج لدينا البابافرين والذي يعمل على تثبيط الخلايا العصبية بما يسمى الفعل الموجه للعضلة Musculotropic، والبابافرين هو المركب المعياري لمضادات التشنج التي تعمل بالآلية الموجهة للعضلة.

⊗ المركبات المضادة للكولين لها تأثير أقل في تدبير القرحة الهضمية والاستخدام الأكثر منطقية لها هذه الأيام هو في مشاركتها مع حمية غير مهيجة وغير مخرشة للمعدة لتقليل الإفراز الحمضي (معالجة مضادة للحموض) وإنقاص الشدة النفسية، كما تستخدم لتقليل الإفراز كمانع لإفراز اللعاب Antisialogogues وكمانع تعرق anhidrotics.

- ⊗ استخدام آخر لمضادات الكولين هو في علاج داء باركنسون وهو مرض تم تشخيصه لأول مرة على يد الطبيب الانكليزي جيمس باركنسون عام 1917 وأعراضه بطء الحركة وشذوذ المشي والجلوس، رعشة وفرط إفراز اللعاب.
- ⊗ مرض باركنسون بشكل أساسي يمثل خلل وظيفي في الجهاز خارج الهرمي، تم تشخيصه على أنه تنكس انتقائي متقدم في العصبونات الدوبامينية التي تنشأ في المادة السوداء من الدماغ الأوسط وتنتهي في النوى القاعدية.
- ⊗ عادة في المادة السوداء و الجسم المخطط لدينا توازن بين كمية الدوبامين و الاستيل كولين لذلك عند تخرب العصبونات الدوبامينية يحدث خلل في هذا التوازن لصالح الاستيل كولين وبالتالي التأثير المثبط للدوبامين وستزداد فعالية الاستيل كولين.
- ⊗ الهدف الأساسي لاستخدام مضادات الكولين لعلاج داء باركنسون هو تحقيق فعالية العصبونات الكولونية في النوى القاعدية.
- ⊗ لقد كان استخدام قلويدات البيلاذونا في علاج باركنسون اكتشاف عظيم ومنذ ذلك الوقت حضر العلماء مركبات صناعية كثيرة مشابهة للأتروبين لها نفس الخواص المضادة للرعشة لكن بآثار جانبية أقل، لكن حتى يكون الدواء فعال في داء باركنسون يجب أن يكون قادر على اختراق الحاجز الدماغي الدموي.

8. قلويدات الفصيلة الباذنجانية ومشتقاتها Solanaceous Alkaloids and analogues

- ⊗ قلويدات الفصيلة الباذنجانية الممثلة بالهيوسيامين، الأتروبين، السكوبولامين (الهيوسين) وهي الأفراد الأوائل في مجموعة الأدوية المضادة للمسكارين، وهناك قلويدات أخرى مثل أبو اتروبين، نور اتروبين، بيلاذونين، تيفلودين لكنها ذات فائدة علاجية أقل
- الهيوسين قلويد يستخرج من نبات البنج.
- الأتروبين يستخرج من نبات اللقاح.
- ⊗ هذه العقاقير الخام كانت تستخدم منذ القدم بسبب خصائصها الطبية المثبطة للجهاز العصبي نظير الودي والمنبه للمراكز العصبية الراقية.
- ⊗ للفاح تأثير موضعي مسكن يعزى لوجود الأتروبين لذلك كان يستخدم موضعياً في حالات البواسير بالإضافة لبعض الآفات الجلدية الحكة.

⊕ داخلياً يسبب اللقاح تقليل الإفراز ويزيد معدل ضربات القلب (بسبب تثبيط العصب المبهم)، يثبط حركة القناة الهضمية ويلعب دور مضاد تشنج في العديد من العضلات الملساء (الرحم، المثانة، القناة الصفراوية) بالإضافة إلى تنشيط مركز التنفس بشكل مباشر.

⊕ إن تأثير الأدوية الحاوية على السكوبولامين (الهوسين) يختلف عن تلك الحاوية على الأتروبين وهيوسيامين في عدم امتلاكها لتأثير منه ل CNS بل بالأحرى التأثير المسكن المهدئ هو السائد.

⊕ إن استخدام هذه الزمرة من الأدوية يكون مصاحب بفرصه كبيرة نسبياً لحدوث ردود فعل لها حسب الاستعداد الشخصي.

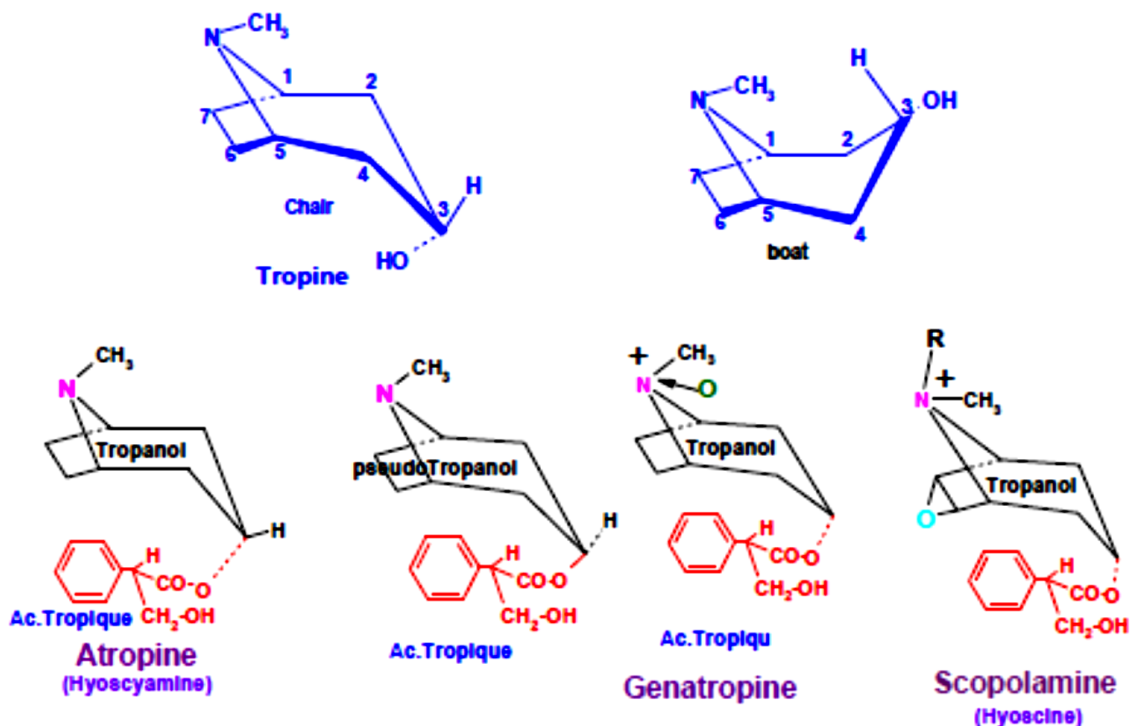
⊕ فرط الجرعة يؤدي غالباً للموت بسبب فشل التنفس.

8. الاعتبارات البنيوية Structural considerations:

جميع قلويدات الفصيلة الباذنجانية هي عبارة عن استرات لمركب bicyclic aminoalcohol 3-hydroxy tropan الصيغة البنيوية لمركب التروبين نرى فيها حلقة بيريدين بشكل كرسى يمكن لها أن تأخذ شكل آخر هو القارب لكن ذلك يحتاج لشروط معينة، التروبين له متماكين:

1. تروبين: تكون مجموعة الهيدروكسيل بوضع $(3\alpha\text{-tropan})\alpha$

2. بسودوتروبين: تكون مجموعة الهيدروكسيل بوضع $(3\beta\text{-tropan})\beta$



- ⊕ أهم قلويدات الفصيلة الباذنجانية هي السكوبولامين و الأتروبينونوفعاليتها المضادة للمسكارين مشتركة مع كل القلويدات الباذنجانية والتي تملك مجموعة الهيدروكسيل المؤسترة و المتوضعة بشكل محوري مثل التي يحويها الأتروبين.
- ⊕ بينت الدراسة البنيوية لهذه القلويدات أن الحمض المؤستر هو حمض التروبيك.
- ⊕ التماثل الشكلي (الصوري) Enantiomorph هو ضروري للحصول على فعالية عالية مضادة للمسكارين لكنه لا يؤثر في فعالية القلويدات على CNS.
- ⊕ تمت هناك محاولات لتطوير هذه القلويدات وذلك بتحضير استرات أخرى لمركب - 3atropanol لكن وجد أن حمض التروبيك نوعي جداً للفعل المضاد للكولين واستبداله بحموض أخرى يقلل الفعل الموجه للعصب وربما يزيد الفعل الموجه للعضلة، تغيرات أخرى تم إحداثها غير تغيير الحمض المؤستر مثلاً تحويل الأمين التالي إلى أمين رابعي مثال على هذه المركبات: ميتاسكوبولامين برومايد، هوماتروبين متيل برومايد
- ⊕ لوحظ وجود تناقص في الفعالية عند مقارنة الأتروبين ب المتيل أتروبين، والسكوبولامين بالميتيل سكوبولامين.
- ⊕ علل "أرنيز" انخفاض الفعالية خاصة عندما تكون المجموعات المرتبطة بالنتروجين أكبر من المتيل بسبب حدوث انخفاض في الألفة للموقع السالب Anionic site في المستقبل الكوليني ثم عزو هذا الانخفاض في الألفة إلى:
- حدوث تناافر الكتروني في هذه المجموعات بالإضافة إلى الإعاقه الفراغية لاقتراب الرأس الكاتيوني من الموقع السالب للمستقبل.
- ⊕ بكل الأحوال إن تحول الأمونيوم إلى رباعي يقلل الفعل المقلد لنظير الودي أكثر بكثير من الفعل الحال لنظير الودي، ربما يكون ذلك ناجم عن الحجب الإضافي للعقد نظيرة الودية والذي يسببه الأمين الرباعي.
- ⊕ كما وجد أن مجموعة الأمين الرباعية تزيد الفعالية الشبيهة بالكورار لهذه القلويدات والاسترات الأمينية وهناك شبيه آخر لجعل الأمين رباعي هو أن امتصاصه عبر جدار المعى يصبح أقل بكثير مما يجعل الفعالية أحياناً غير معتبرة.
- ⊕ ولما كان من الصعب لمركبات الأمونيوم أن تمتص فلا بد من وجود آليات أخرى للامتصاص حيث تتحد مركبات الأمونيوم الرباعية بشكل عكوس مع مواد داخلية المنشأ في المعى مثل الموسين لتشكيل معقدات متعادلة الشحنة تخترق هذه المعقدات الغشاء الليبيدي بالانتشار المنفع.

المنتجات :products

1. الأتروبين USP، atropin :

هو استر لحمض التروبي الراسيمي ويستعمل الأساس الحر في المحاليل الغير مائية (الزيتية) وفي القواعد المرهمية، نصف عمره في البلازما 2-3 ساعات، يستقلب في الكبد لعدة مركبات منها التروبين و التروبيك أسيد.

2. سلفات الأتروبين USP، atropin sulfate :

تأثيره موسع حدقة لأنه يشل القزحية والعضلات الهدبية لذلك يستخدم في النهايات القزحية والقرنية حيث القاعدة الأساسية في العلاج هي إراحة وشل حركة العضلات العينية، ويستعمل بشكل واسع في زراعة العدسات. يتم تطبيق الأتروبين بجرعات صغيرة قبل المخدر العام لتقليل الإفراز في الطرق الهوائية والفم، وعند تطبيقه مع المورفين فإنه يقلل تأثير المورفين المثبط للتنفس. كذلك استخدم لتأثيره المجفف للممرات في علاج الزكام والتهاب الأنف للإراحة من الأعراض واستعمل كمضاد تشنج لتخفيفه تقلص العضلات الملساء الذي يترافق مع استعمال المليينات، وقد يستعمل الأتروبين لعلاج بعض اللانظميات حيث يزيد معدل ضربات القلب بحجب تأثير الاستيل كولين على المبهم ويستعمل لعلاج لانظميات بطيئة محددة عكوسة ويستعمل تالياً للمخدر للوقاية من بقاء القلب وانخفاض الضغط وحتى توقف القلب الناتج عن استعمال كلور السوكسنيل كولين المرخي العضلي. وللاتروبين استعمال آخر هو متابعة تطور الفوسفاتاز القلوية المثبط القوي للاستيل كولين استيراز، الأتروبين هو مضاد نوعي يقي من التأثيرات الموسكارينية لتراكم الاستيل كولين كالأقياء والمغص البطني والاسهال، زيادة اللعاب، تعرق، تضيق قضيبي، زيادة الإفرازات القصبية. يستعمل الأتروبين يستعمل حقناً وريدياً، ولكنه لا يحمي من هبوط التنفس الناتج عن تثبيط مركز التنفس والعضلات التنفسية.

3. الهيوسيامين USP، hyoscyamine :

يستعمل لعلاج اضطرابات القناة البولية أكثر من أي مضاد تشنج آخر، ويستعمل لعلاج تشنج المثانة ويستعمل كمحرض بولي، يستعمل مع الناركوتيك لعلاج آلام تشنج الإحليل، يستعمل كمضاد تشنج في القرحة الهضمية.

4. الهيوسيامين سلفات USP, hyoscyamine sulfate

يستعمل كمضاد كوليني كالأتروبين و الهيوسيامين.

5. السكوبولامين scopolamine

اسمه القديم هيوسين أما السكوبولامين هو الاسم المعتمد في USA يفيد في الوقاية من داء الحركة (دوار السفر) لتأثيره على الأجهزة الدهليزية. يسبب الأتروبين تنبيه CNS ويسبب عدم راحة وصعوبة في التكلم أما السكوبولامين يعمل عادة كمثبط ل CNS.

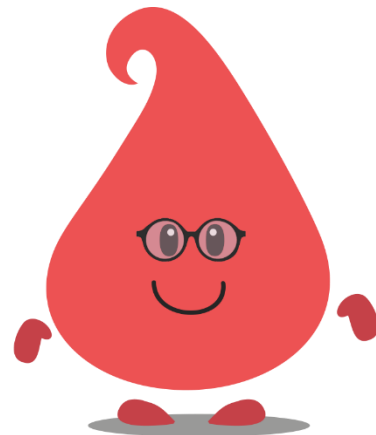
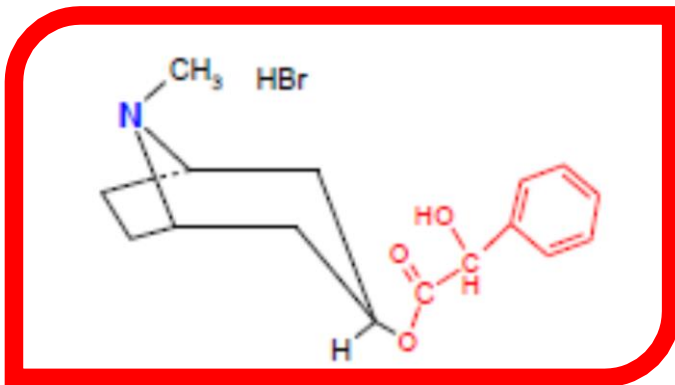
6. هيدروبروميد السكوبولامين USP, scopolamine hydrobromide

⊗ حاصر تنافسي للجهاز العصبي نظير الودي كالأتروبين لكنه يختلف عنه بشكل ملحوظ بتأثيره على المراكز العصبية الراقية. يعبران الحاجز الدماغي الدموي حتى بالجرعات العلاجية، تسبب اختلاطات خاصة عند كبار السن.

⊗ جرعات عالية من السكوبولامين تسبب الغرق في نوم مريح بلا أحلام * _ * مدة ثمانى ساعات متبوع بفترة نفسها تقريباً يكون المريض في حالة نصفواحي لا يتذكر ما يحدث له في هذه الفترة.

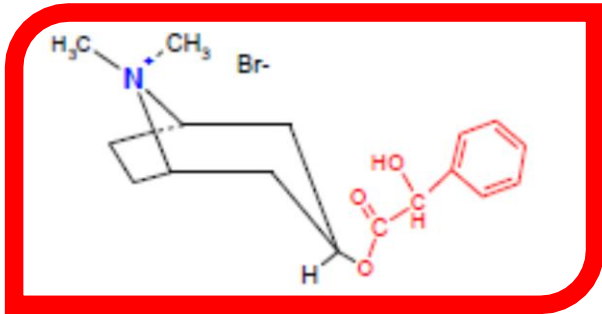
7. هيدروبرماين الهوماتروبين USP, homatropin hydrobromide

يستعمل موضعياً لشل البنية الهدبية العينية وتوسيع الحدقة. أقل سمية من الأتروبين وأضعف منه لكن في العين يعمل بسرعة أكبر ويبقى فتره أقل من الأتروبين، يستغرق توسيعه للحدقة حوالي 15-20 دقيقة ويستمر مدة 24 ساعة وباستعمال مقبض حدقة مثل الفيزوستغمين يمكن إعادة الحدقة لطبيعتها خلال ساعات قليلة.



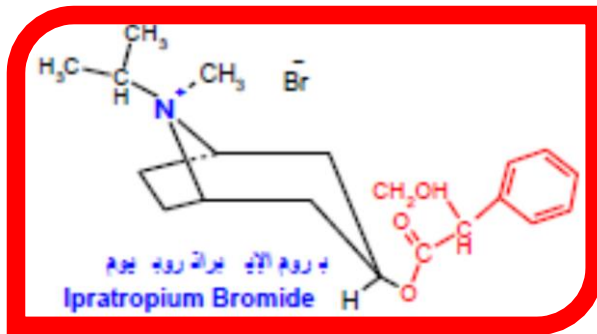
8. متيل بروميد الهوماتروپين USP, homatropin methyibromide :

يعبر بشكل قليل الحاجز الدماغي الدموي بسبب مجموعة الأمونيوم الرباعية التي يحويها لذلك له خصائص منبهه أقل من الأتروپين، له كل خصائص الأتروپين المثبطة للجهاز نظير الودي المحيطي، يستعمل لتخفيف فرط الإفراز وإزالة تشنج القناة المعدية المعوية.



9. بروم الإيبراتروپيوم Ipratropium bromide :

يستعمل استنشاقاً لتوسيع العضلات الملساء القصية في هجمات الربو الحادة لتوسيعه القصبات عن طريق التثبيط التنافسي للمستقبلات الكولينية في العضلات القصية الملساء، أو يعمل على سطح خلايا ماست لتثبيط تحرر الاستيل كولين ولا يستعمل لوحده في الهجمات الحادة لأنه يحتاج 5-15 دقيقة بعد ادخاله حتى يبدأ تأثيره (بطيء بدء الفعل).

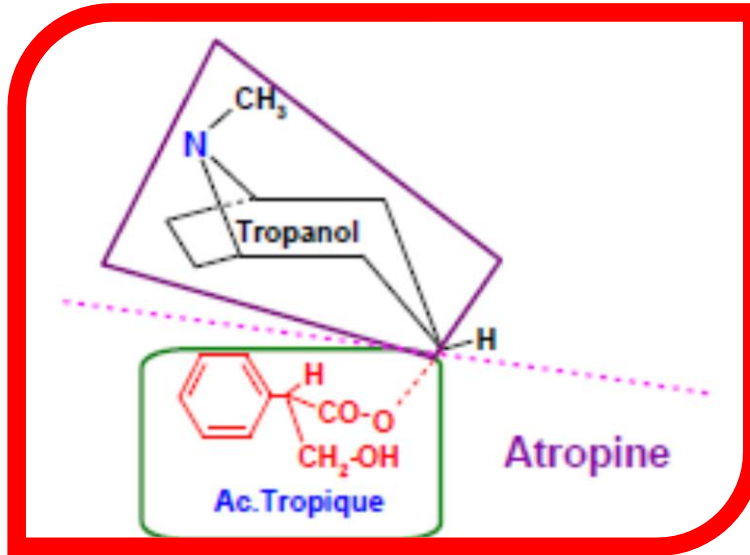


الحاجبات الكولينرجية الصناعية synthetic cholinergic blocking agents

A. استرات الأغال الأمينية aminoalcohol esters :

غالباً قلويدات الفصيلة الباذنجانية تكون لها فعالية حالة لنظير الودي لكن لها صفة غير مرغوب بها هي أنها حجب غير نوعي للوظائف التلقائية وبالتالي ينتج عنها الكثير من التأثيرات معاً، فمثلاً الجهود التي بذلت للحصول على الفعل المضاد للتشنج فقط لهذه القلويدات نتج عنها آثار جانبية: كجفاف الفم، وتموج في معدل ضربات القلب. لذلك فإن تصنيع مركبات تعطي تأثيرات حالة للكولين نوعية هو دراسة مطلوبة بشكل كبير وذلك بتعديل البنية للحصول على مركبات فعالة مفيدة: مضادة للتشنج، مضاد إفراز، موسع حدقة...

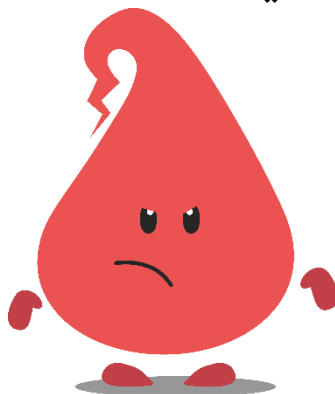
لدى فحص بنى مضادات التشنج تبين أن الجزء الحمضي قد صمم ليؤمن جزء ضخم كاره للماء أحد أهم التطورات في دراسة استرات الأغوال الأمينية كان الإدخال الناجح لمشتقات الأمونيوم الرباعية على استرات الأمينات الثلاثية وبالرغم من أن بعض استرات الأمينات الثلاثية لا تزال مستخدمة لليوم فإن الرباعية الأمونيوم هي النمط الأكثر شيوعاً وفعالية منها عند ملاحظة الصنعية التالية للأتروبين:



نرى الجزء المحاط بخط هذا الجزء هو المسؤول عن الفعالية الأساسية وهو يدعى أحياناً المجموعة المضادة للتشنج وتقارن مع المجموعة المخدرة الموجودة في الكوكائين.

استرات الأغوال الأمينية المضادة للكولين تستعمل بشكل أساسي كحالات للتشنج وموسعات حدقة أما الحالات الكولينية المصنفة كأغوال أمينية أو إيترات الأغوال الأمينية المشابهة للأتروبين هي أدوية مضادة لداء باركنسون.

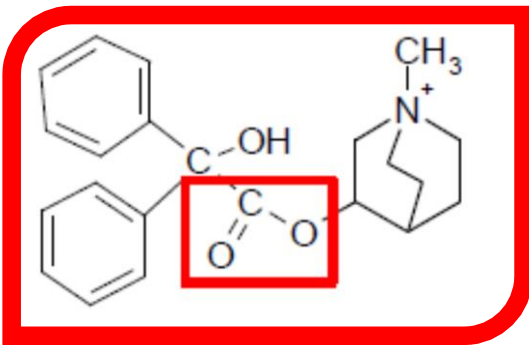
هناك بنية هامة في كثير من الحاصرات الكولينية الصنعية المستعملة كمضاد تشنج هي أنها تحوي أزوت رباعي، هذه المركبات تجمع الفعالية الحاصرة للمسكارين مع بعض الفعالية الحاصرة للعقد لتقوي الفعل الحاصر نظير الودي.



المنتجات :products

1. كلدينيوم برومايد USP، clidinum bromide :

هذا الحاصر الكولينى يسوق وحده أو في مزيج مع كلورديازيبوكسيد (ليبيريوم) في مستحضر معروف بـ "ليبراكس" الذي يستعمل لعلاج شكاوى القناة المعدية المعوية حيث يجمع العامل المزيل للقلق مع الحاصر الكولينى بسبب العلاقة الملحوظة بين القلق وتطور الحالة المرضية للـ GI.

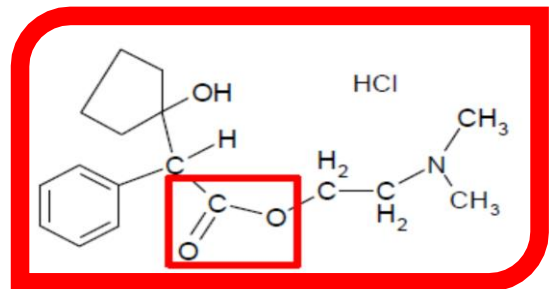


يستعمل للقرحة الهضمية، فرط حمض كلور الماء، الكولون التقرحي أو المتشنج، حالات القلق المترافقة مع اضطرابات وخلل GI العصبية المؤثرة على المعدة (معدة عصبية) وغيرها.

من موانع استعماله: الغلوكوما، ضخامة البروستات عند الرجال كبار السن والتي قد تؤدي إلى احتباس بولي.

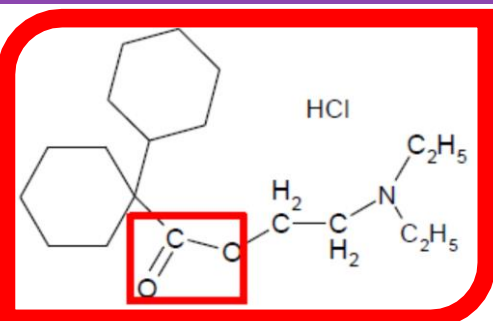
2. سيكلوبنتولات كلور هيدرات USP، cyclopentolate hydrochloride :

يستعمل لتأثيره على العين فقط، فيسبب عند تطبيقه فيها وبسرعة شل العضلات الهدبية وتوسيع الحدقة وهذا مفيد في علاج التهاب القرنية، التهاب القرنية، التهاب المشيمية. على الرغم من أنه لم يظهر له تأثير رافع لضغط العين إلا أنه من الأفضل الحذر عند مرضى الغلوكوما والمرضى الكبار في السن.



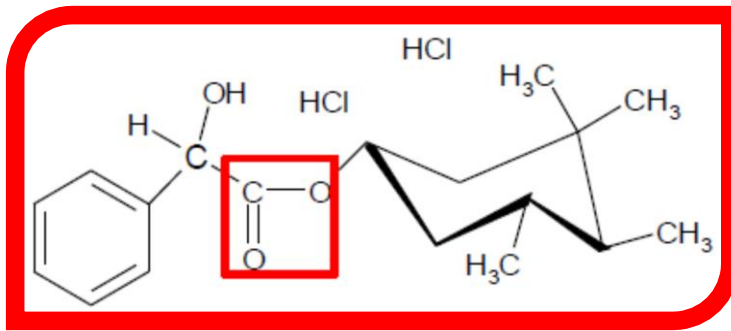
الغلوكونا والمرضى الكبار في السن.

3. دي سيكلومين هيدروكلوريد USP، dicyclomine hydrochloride :



يستعمل لتأثيره الحال للتشنج على العديد من العضلات الملساء خاصة في GI ويستعمل في عسر الطمث وتشنج البواب وخلل وظيفة المرارة.

4. أوكاتروبين هيدروكلوريد USP، eucatropin hydrochloride :



يستعمل كموسع حدقة.

5. غليكوبيرولات USP، glycopyrrolate :

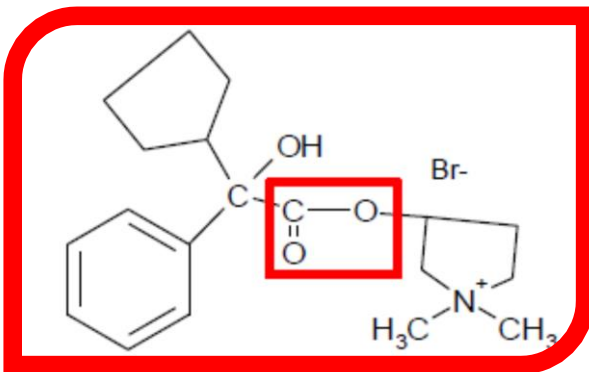
يستعمل كمضاد تشنج في GI والقناة البولية التناسلية كما أنه ينقص الإفرازات المعدية والمعتكلية، وكمية التعرق، واللعاب.

آثاره الجانبية هي كالأتروبين: جفاف فم، احتباس بولي، رؤية مشوشة، إمساك.

فعاليته كحاصر M1 أكبر من M2، M3 لهذا فإنه نادراً ما يسبب اضطرابات الجملة

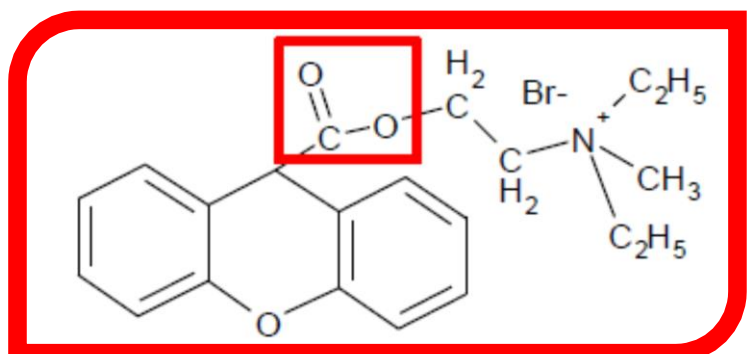
العصبية المركزية، يستعمل كعامل إضافي لعلاج القرحة والعلل في GI المترافقة بزيادة الحموضة وفرط الحركة والتشنج.

والشائع أنه يستخدم مع حاصرات كولينية أخرى.

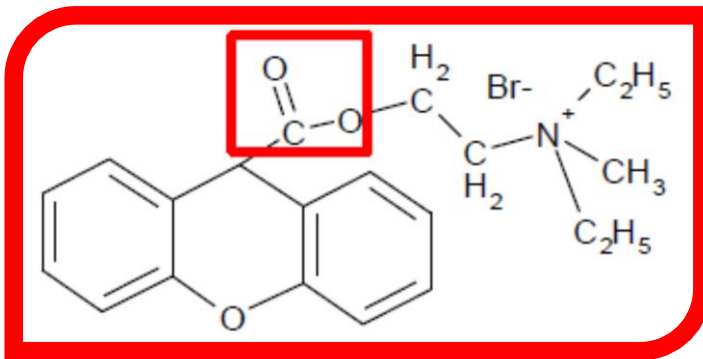


6. بروم ميبنزولات mepenzolate bromide :

له تأثير انتقائي في فرط حركة القولون، ويساعد في علاج الإسهال.



7. بروم ميتانتلين methantheline bromide :

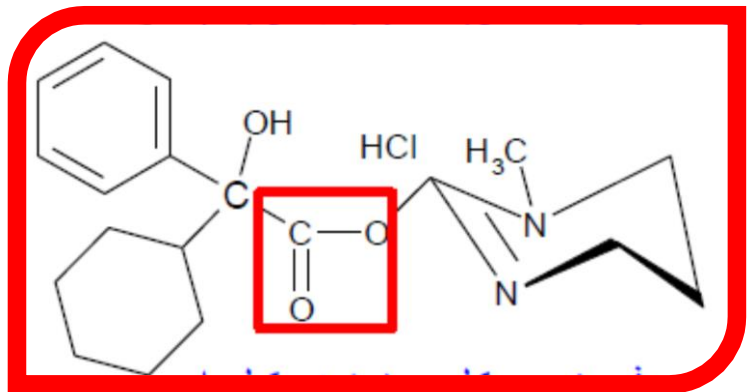


يمتص بشكل غير كامل في القناة المعوية المعدية، يستعمل في التهاب المعدة، فرط حركة الأمعاء، تهيج المثانة، التشنج الكولوني، التهاب المثانة، فرط التعرق، القرحة الهضمية، آثاره الجانبية شبيهة بالأتروبين ويمنع استعماله عند مرضى الغلوكوما.

8. أوكسي فين سيكليمين هيدروكلوريد oxyphencyclimine hydrochloride :

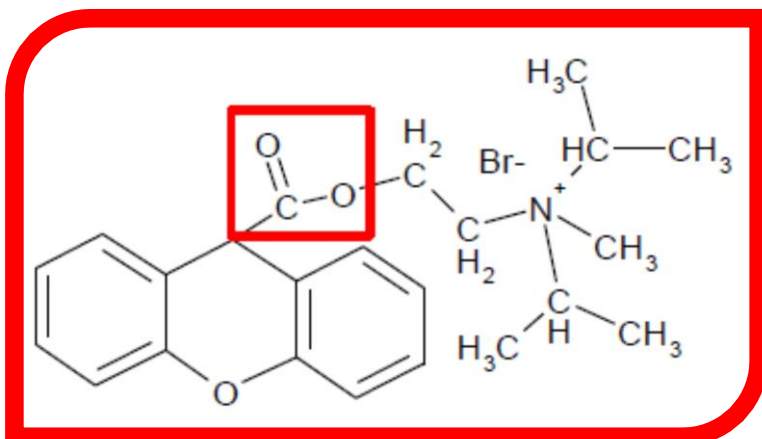
يستعمل في علاج القرحة الهضمية، التشنج البوابي، متلازمة الأمعاء الوظيفية.

التأثير الملحوظ له هو قدرته على إنقاص حجم والمحتوى الحمضي للعصارة المعدية وخاصة في معالجة



القرحة الهضمية، سميته قليلة مقارنة مع الحاصرات الكولينية المتوفرة، يمنع استخدامه عند مرضى الغلوكوما وتضخم البروستات.

9. البروبانثلين برومايد USP،propanthline bromide :



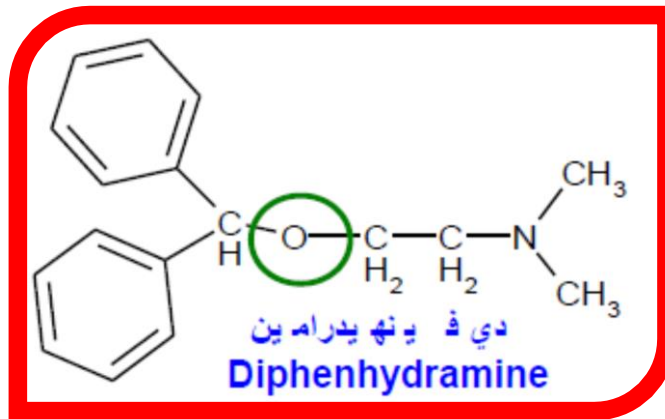
الفرق الرئيسي بينه وبين الميثانتلين برومايد هو في الفعالية حيث أنه أقوى ب 2-5 مرات.

B. ايترات الأغوال الأمينية aminoalcohol ethers:

استخدمت هذه المركبات كمضادات لداء باركنسون أكثر من المضادات الكولينية التقليدية (مضادات تشنج وموسعات حدقة).

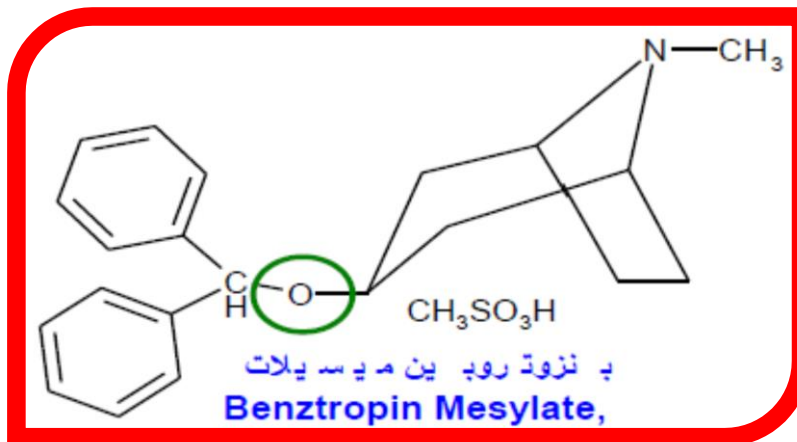
بشكل عام يعتبر أن هذه المواد تمتلك خواص مضادة للهستامين، حيث أنه في الحقيقة مضادات الهستامين تمتلك أيضاً فعالية مضادة للكولين وكانت تستخدم كعوامل مضادة لمرض باركنسون وأهم المركبات المشتقة:

1. دي فينهيدرامين diphenhydramine:



يستخدم كمضاد لداء باركنسون ومضاد تشنج.

2. بنزوتروپين ميسيلات benztropin mesylate:



يمتلك خواص مضادة للكولين، ومضادة للهستامين، وخواص كمخدر موضعي.

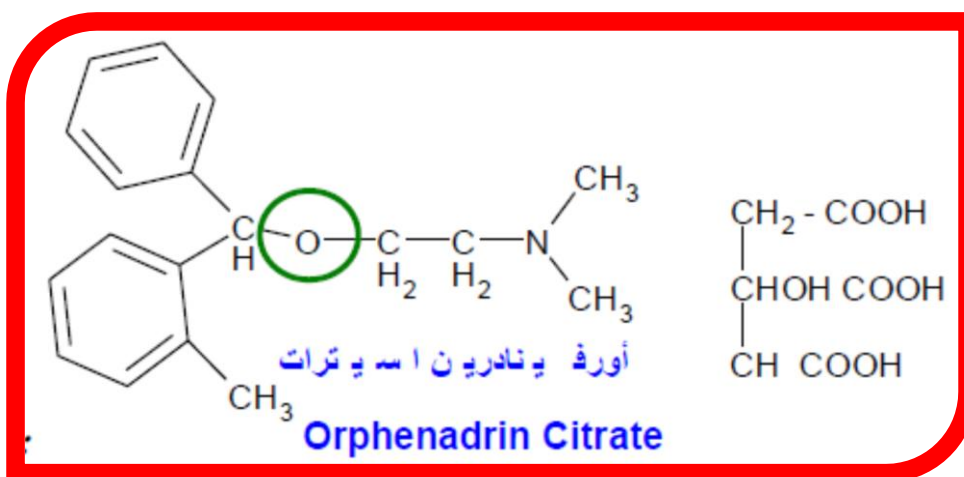
خواصه المضادة للكولين تجعل بالإمكان استخدامه في تدبير داء باركنسون، حيث يعالج البنزوتروپين الرعشات و التصلبات التي يعاني منها مريض باركنسون وهو

مفيد جداً للمرضى الذين لا يتحملون الآثار العصبية المركزية (مثل المرضى المسنين)

⊕ فعالية البنزوتروبين المضادة للكولين مشابهة لفعالية الأتروبين ويشاركه بآثاره الجانبية كتوسع الحدقة وجفاف الفم.

⊕ كما يجب الحذر عند استخدامه في حالات الغلوكوما وضخامة البروستات.

3. أورفانيدرين استيرات orphenadrin citrate:



⊕ بنيته مشابهة لبنية الديفينهيدرامين لكن له فعالية مضادة للهستامين أقل وفعالية أكبر مضادة للكولين أكدت الفحوص الفارماكولوجية أنه لا يلعب دور مضاد كوليني محيط لأن تأثيره ضعيف على العضلات الملساء والعين وعلى تشنج العضلات الإرادية.

⊕ يستخدم هذا الدواء في المعالجة العرضية لداء باركنسون وهو يخفف التصلبات ويحسن المشية أكثر من الرعشات.

⊕ يعارض الدواء الخمول الذهني وشلل الحركة والوهن لكن هذا التأثير قد يخف بسرعة عند الاستخدام الطويل. والاستخدام المفضل له هو كمساعد للأدوية الأخرى مثل: بنزوتروبين، بروسيكليدين، تري هكسي فينديل.

⊕ كما يستخدم كعامل مساعد في المعالجة الفيزيائية وفي إجراءات أخرى لتخفيف الألم في التشنج الموضعي للعضلة.

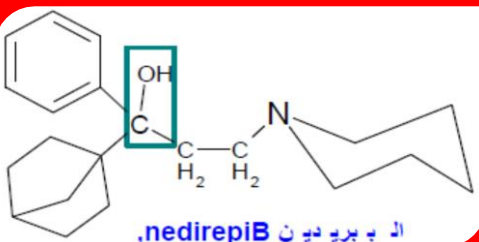
⊕ الآثار الجانبية للدواء أقل من الآثار الجانبية المعتادة لهذه المجموعة وهي: جفاف الفم، قلة الإفراز، غثيان.

C. الأغوال الأمينية aminoalcohols:

- العديد من الأدوية في هذه المجموعة ذات الخواص المضادة للمسكارين تملك مجموعات كبيرة الحجم بجوار مجموعة الهيدروكسيل ومجموعة الأمين الحلقي.
- هذه المركبات شبيهة لمضادات الكولين استرات الأمينية التقليدية المشتقة من الأتروبين ووجود مجموعة الهيدروكسيل كبديل لمجموعة الكاربوكسيل يكون مفيد في تكوين عوامل حاجبة لنظير الودي بشكل فعال.
- بنية أخرى معروفة لكل الأغوال الأمينية المضادة للكولين هي γ أمينو بروبانول التي تحوي 3 ذرات كربون التي تفصل بين مجموعة الهيدروكسيل و الوظيفة الأمينية.
- كل الأغوال الأمينية المستخدمة في علاج الشلل هي مركبات أمونيوم ثالثي حيث أن موضع التأثير المرغوب مركزي وتشكيل مركبات الأمونيوم الرابعة يزيل التأثير الدوائي المضاد لداء باركنسون ويتم جعل مركبات أمين رابعي لتطوير الفعالية المضادة للكولين وإنتاج مركبات مضادة للتشنج، ومضادة إفراز مثل مركب تري دي هيكسيتيل كلوريد، أهم المركبات المشتقة:

1. البيريدين biperiden:

- له فعل حشوي ضعيف نوعاً ما كمضاد للكولين لكن له فعل قوي حال للنيكوتين له قدرة على منع الاختلاجات المحرصة بالنيكوتين.
- فعله الموجه للعصب هو ضعيف نوعاً ما على عضلات الأمعاء والأوعية الدموية وفعله الموجه للعضلة قوي نسبياً (يعادل البابافيرين) عند مقارنته بباقي مضادات الكولين الصناعية، فعله على العين كموسع للحدقة أضعف من الأتروبين.
- يستخدم البيريدين في تدبير داء باركنسون بجميع أنماطه ويساعد على التخلص من شلل الحركة والتصلب والرعشات، كما يستخدم مع الأدوية التي تسبب أعراض خارج هرمية لتقليل الأعراض.
- أيضاً للبيريدين فائدة في علاج الاضطرابات التشنجية والتي ليس لها علاقة بداء باركنسون مثل: التصلب المتعدد، أذيات الحبل الشوكي، حالات شلل المخي، ونذكر أن من موانع استخدامه الصريح بكل أشكاله.

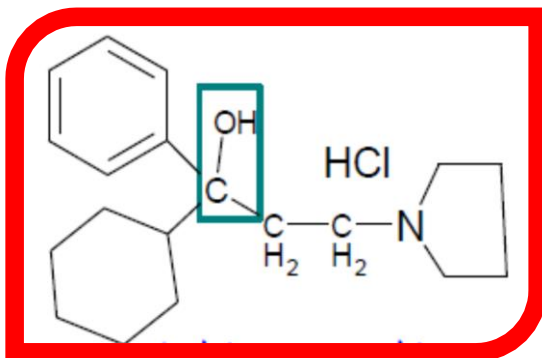


2. بيريدين هيدروكلوريد USP: biperiden hydrochloride

له كل خواص البيريدين لكن يستعمل الهيدروكلوري في المضغوطات لأنها مناسبة أكثر لهذا الشكل الصيدلاني من ملح اللكتات.

3. بروسيكليدين هيدروكلوريد procyclidine hydrochloride

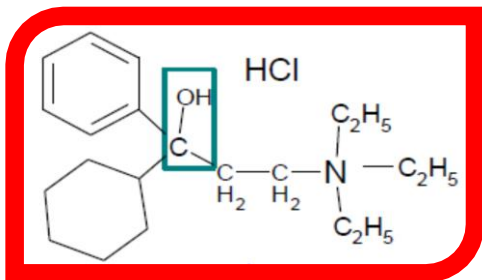
فائدة الطبية تكمن في قدرته على تخفيف تشنج العضلات الإرادية بفضل تأثيرها المركزي وتم استخدامها بنجاح في علاج داء باركنسون.



تأثيره على الرعشات غير معروف تماماً ويفضل مشاركته مع أدوية مماثلة.

في حدود الجرعة العلاجية الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هو جفاف الفم، تحذيرات استخدامه نفسها لكل مضادات الكولين.

4. تري دي هكزيثيل كلوريد tridihexethyl chloride

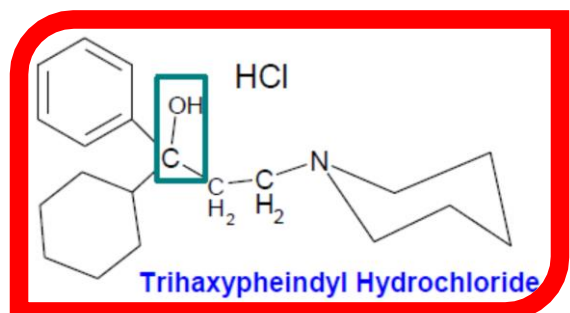


يملك خواص مضادة للتشنج والإفراز بسبب وجود الأمونيوم الرباعي فهي عديمة الفائدة في داء باركنسون.

الدواء مفيد كعلاج مساعد في أمراض القناة الهضمية مثل تشنج الكولون، القرحة الهضمية، فرط الحموضة المعدية، حالات الإسهال.

5. تري هيكزافينديل هيدروكلوريد trihexypheindyl hydrochloride

له نصف فعالية الأتروبين كمضاد للتشنج لكن آثاره الجانبية أخف مثل: توسع الحدقة، قلة الإفراز.. وجد له مكاناً في علاج داء باركنسون، وهو يساعد في التثبيط الفعلي الذي يكون مصاحباً له غالباً.

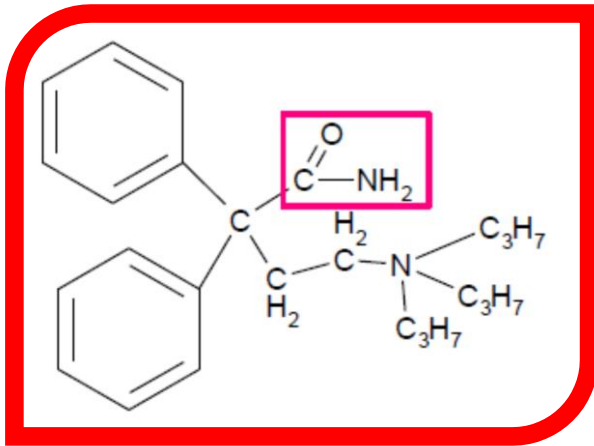


D. الأميدات الأمينية :aminoamides

تشبه بنيتها بنية الأغوال الأمينية مع استبدال زمرة هيدروكسيل فيها بزمرة الأميد كما تملك مجموعة الأميدات الأمينية مجموعات كبيرة الحجم تتوضع في إحدى جانبي الصيغة.

1. يود ايزوبروباميد USP: isopropamide iodine

مع أنه يحوي أمين رابعي فإنه لا يسبب حجب على مستوى العقد إلا بجرعات عالية، يتميز بفترة تأثير طويلة حيث جرعة واحدة تعطي تأثير حال للتشنج ومضاد إفراز يستمر لمدة 12 ساعة...

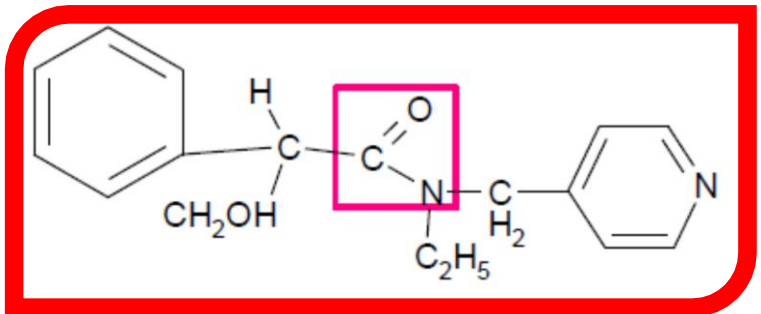


يستعمل كعلاج إضافي في معالجة القرحة الهضمية والحالات المرضية الأخرى للقناة GI المترافقة مع فرط الحركة وفرط الحموضة.

تأثيراته الجانبية: جفاف فم، توسع حدقة، صعوبة تبول....

2. تروبيكاميد USP: tropicamide

حاصر كوليني فعال عند استخدامه عينياً لتوسيع الحدقة بإرخاء العضلة الهدبية للقزحية يؤثر في غضون 20-25 دقيقة ويستمر تأثيره 20 دقيقة وينتهي تماماً بعد 6 ساعات.

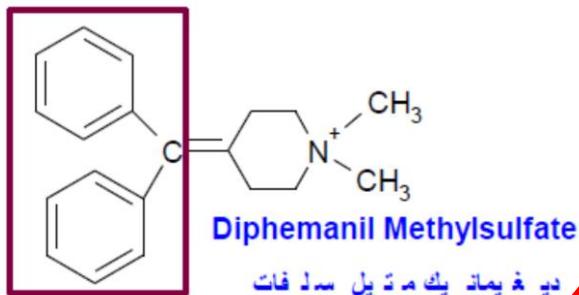


تصنيفات متنوعة miscellaneous:

هناك تصنيف بنيوي آخر للحاصرات المسكارينية التقليدية يعتمد على أن كل واحدة منها تحوي مجموعة نمطية مميزة للجزئية الحاصرة الكولينية. أحد التصنيفات يمثل جزيئة دي فينيل ميتلين مثل (ديفيمانيك) والثاني فينوتيازين (ايتوبروبازين) والثالث تيوكسانتين (ميتكسين).

1. ديفيमानيك متيل سلفات USP, diphemanil methylsulfate :

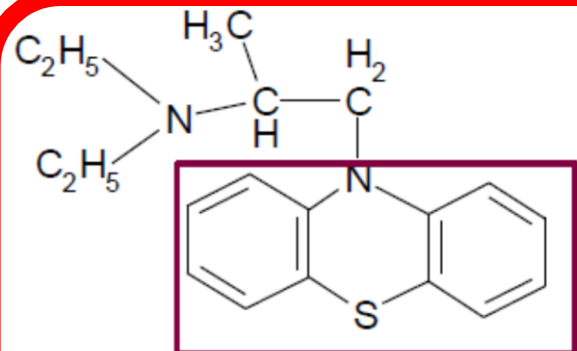
⊗ حاصر كوليني فعال حيث يحجب التدفق العصبي في العقد نظيرة الودية وتؤثر بانتقائية عالية على الأعصاب المنبّهة للإفرازات المعدية وحركة GI. ⊗ أثاره الجانبية غير ملحوظة في الجرعات الموصى بها، انتقائيته العالية على الوظيفة المعدية جعلته دواءً نافع جداً في علاج القرحة الهضمية خاصة مع قلة تأثيراته الجانبية المشابهة للأتروبين.



⊗ مفيد بجرعات قليلة في فرط الحموضة. ⊗ لا يمتص بشكل جيد في القناة في القناة المعدية المعوية خاصة بوجود الطعام لذلك يؤخذ بين الوجبات.

2. أيتوبروبازين هيدروكلوريد ethopropazine :

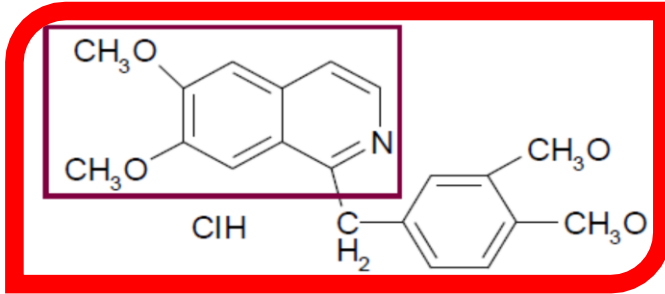
⊗ له فعالية حاصرة مسكارينية ومفيد في المعالجة العرضية لداء باركنسون بشكل خاص حيث يتحكم بالمشية والارتعاش وفرط اللعب والنوبات المصلية. ⊗ يستعمل مع أدوية أخرى مضادة لباركنسون للحصول على الفعالية التامة.



⊗ أثاره الجانبية: في الجرعات العادية: دوار، شعور بالنعاس. ⊗ في الجرعات العالية: جفاف فم، توسع حدقة، ⊗ مضادات الاستطباب: الغلوكوما.

3. كلور هيدرات البابافرين USP, papaverin hydrochloride :

يتم الحصول عليه من الأفيون، تأثيره الأساسي مضاد تشنج للعضلات الملساء كما يلعب دور مرخي مباشر غير نوعي على العضلات في الأوعية والقلب والعضلات الملساء الأخرى، وبسبب طيفه الواسع المضاد للتشنج وفعله غير النوعي على مستقبلات الاستيل كولين المسكارينية فإنه يسمى مضاد مسكاريني نوعي.



يتدخل البابافرين في آلية تقلص العضلة عبر تثبيط أنزيم الفوسفودي أستيراز نكليوتيد الحلقية والتي تحول CAMP إلى 5'-AMP وتحول

الغوانازين وحيد الفوسفات الحلقي CGMP إلى 5'-GMP وإن زيادة مستويات CAMP و CGMP يسبب ارتخاء العضلات الملساء.

العوامل الحاجبة للعقد ganglionic blocking agents:

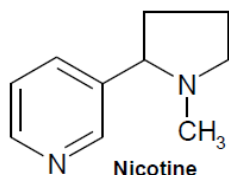
بين العالم " لانغلي " Langley أن كميات قليلة من النيكوتين تنبه العقد التلقائية ثم تحدث حجب للنقل في العقد بسبب حدوث عدم استقطاب مستمر من هنا استطاع "لانغلي" أن يرسم المخطط العام لتعصيب الأعضاء بالجهاز العصبي التلقائي.

وجد أن العقد نظيرة الودية تتوضع قرب الأعضاء التي تعصبها ويكون لها ألياف قبل العقد تخرج من القسم الرقبي والصدرى والحبل الشوكي.

أما العقد الودية تتألف من اثنان وعشرون زوج تتوضع على أحد طرفي العمود الفقري لتشكيل سلسلة وحشية هذه العقد موصولة ببعضها البعض وبالناحية القطنية والعجزية من الحبل الشوكي.

عند تنبيه العقد التلقائية بالاستيل كولين يحدث لدينا استجابة.

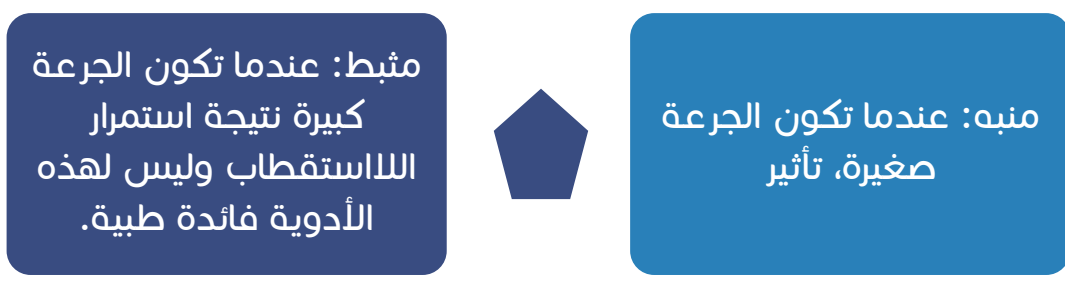
وتقليدياً لتحريض العقد المستقلة autonomic بواسطة الاستيل كولين الذي



يعتبر كمؤثر نيكوتيني كناقل عصبي الممثل بالصيغة التالية:

العوامل الحاجة للعقد المسببة لزوال الاستقطاب depolarizing ganglion blocking agents:

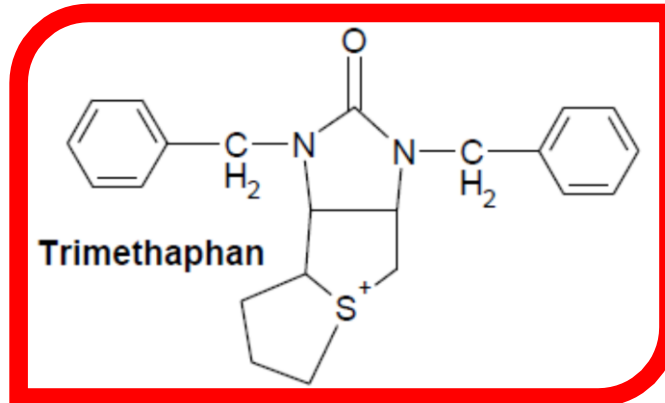
- هي في الحقيقة منبهات عقدية ganglion stimulants، بالنسبة للنيكوتين كمية قليلة منه تعطي فعل مماثل للاستيل كولين وهو يسمى الفعل النيكوتيني لل Ach ولكن بكميات أكبر من النيكوتين يصبح تأثيره كحاجب للعقد بسبب إحداثه لزوال الاستقطاب ويتبع ذلك التضاد بالتنافس الموضعي.
- لنقل الدفقة العصبية يجب على الخلية أن تكون قادرة على إحداث عملية استقطاب وزوال استقطاب وإن استمرت حالة زوال الاستقطاب دون عودة الاستقطاب لا يمكن أن يحدث النقل العصبي.
- الادوية التي تسبب هذا النمط من الحجب تكون غير ذات فائدة طبية.
- تعمل الحاجبات الاستقطابية بألية اللااستقطاب المستمر وكل الأدوية التي تعمل وفق اللااستقطاب لها تأثيرين:



حاجبات العقد اللااستقطابية التنافسية nondepolarizing competitive ganglionic blocking agents:

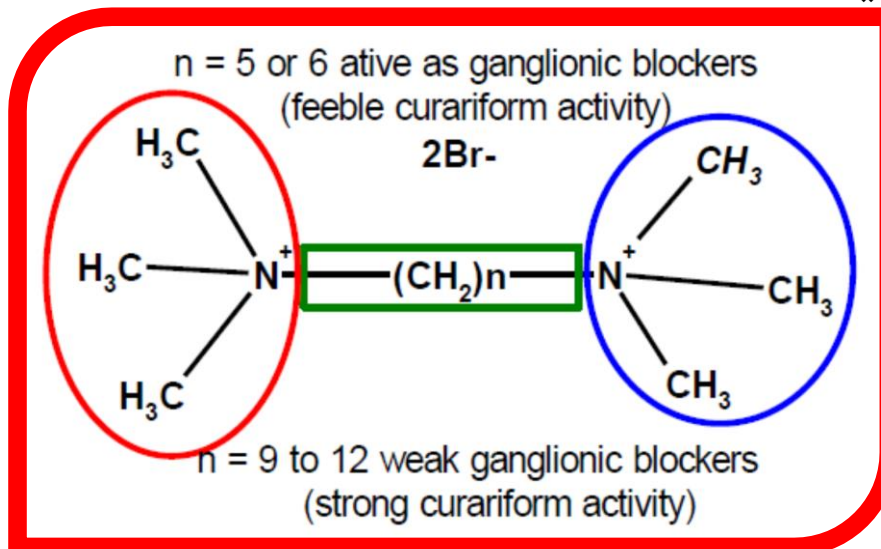
- المركبات في هذه المجموعة من الضروري أن تملك آلفة للارتباط مع المستقبلات الكولينية في الموقع المخصص لارتباط ال Ach معها. في شروط تجريبية تبين أنه عند وجود حاجبات عقد بدء من هذا النمط بتركيز معين فإن تركيز أكبر من Ach كفيل بإلغاء التأثير الحاجب عن طريق التنافس بنجاح على الموقع النوعي المخصص له.
- هذا دليل على ألية عمل هذه الحاجبات بألية التنافس الموضعي مع Ach على الموقع النوعي.

- ⊕ الأدوية في هذه المجموعة: Hexamethonium·Trimethaphan
⊕ Tetraethylammonium salt



حاجبات العقد اللاستقطابية غير التنافسية nondepolarizing
:noncompetitive ganglionic blockig agents

- ⊕ لا تؤثر بالمنافسة مع Ach على موقع الارتباط النوعي له وإنما تؤثر على خطوة في سلسلة الخطوات الضرورية لنقل الدفقة العصبية. عندما يحدث الحجب بهذه الحاجبات فإن زيادة تركيز ال Ach ستكون دون فائدة.
- ⊕ اختبر paton and zaimis "باتون وزايمز" فائدة أملاح مركب ثنائي تري مثيل أمونيوم بولي متيلين



- ⊕ وجدوا أنه يجب أن تكون n بين 5 و6 ليكون المركب حاجب للعقد.
- ⊕ التطبيق الأساسي لمركبات هذه المجموعة هي في معالجة فرط ارتفاع الضغط من خلال حجب العقد الودية لكن بسبب فعلها الحاجب غير النوعي فإنه يحدث حجب للعقد نظيرة الودية أيضاً مما يسبب تشوش في الرؤية وجفاف في الفم.