المقلدات الكولينرجية

السلام عليكم ^_^

نقدم لكم محاضرة جديدة سنكمل فيها حديثنا عن الجملة العصبية الذاتية بقسمها نظير الودي وسنتحدث فيها عن المقلدات الكولينرجية وعملها واستعمالاتها السريرية...
نبدأ هذه المحاضرة بمقدمة بسيطة تتضمّن تذكرة لأهم المعلومات..

مقدّمة

❖ يوجد نوعين من المستقبلات التي تعتمد على الأستيل كولين كناقل للإشارة العصبية، هما:

1. المستقبلات الموسكارينيّة M:

- تنقسم لخمسة أنواع، أهمّها: M_1, M_2, M_3.
- توجد على عقد الجهاز العصبي المحيطي وعلى العديد من الأعضاء المعصّبة بالجهاز العصبي الذاتي، مثل القلب، العضلات الملساء، الدماغ، الغدد خارجيّة الإفراز (كالغدد اللعابية).
- يؤدي تنبيه تلك المستقبلات إلى أفعال نظيرة وديّة في الأعضاء المذكورة.

2. المستقبلات النيكوتينية N:

- هي النوع الثاني من مستقبلات الأستيل كولين، لها نوعان هما:

1. **المستقبلات النيكوتينية العقدية (Nn):** توجد في العقد الذاتيّة الوديّة ونظيرة الوديّة، يؤدي تنبيهها إلى نقل الإشارة داخل العقدة العصبيّة، كما يوجد بعضها في CNS.
2. **المستقبلات النيكوتينية العضلية (Nm):** توجد في الوصل العصبي العضليّ، والذي يعصّبه عصبون حركي من الجهاز الجسدي، يؤدي تنبيهها لإثارة الليف العضلي الموافق للتعصيب.

alkamal
22330409

ننتقل الآن للحديث عن بعض المفاهيم وتوضيحها...

المشابهات (المقلدات) والمعاكسات الكولينرجية

❖ **المشابهات الكولينرجيّة:** هي المواد الكيميائيّة التي لها **نفس** تأثير الأستيل كولين.

❖ **المعاكسات الكولينرجيّة:** هي المواد الكيميائيّة التي **تعاكس** تأثير الأستيل كولين.

❖ تستخدم كل من المشابهات والمعاكسات طبيّاً من أجل علاج أو تصحيح مرض أو عرض وسنتكلّم عنها بشكل مفصّل في المحاضرات القادمة.

لماذا نلجأ إلى استعمال المقلّدات والمعاكسات الكولينرجيّة؟

♦ إن الأستيل كولين "كناقل عصبي" **ليس له أي استعمالات سريرية**، وذلك بسبب:

1. تأثيراته العامة (غير الانتقائية).
2. تخرّبه السريع جداً بأنزيمات الأستيل كولين استيراز AChE (مدة تأثيره قصيرة).

♦ نلجأ إلى استعمال المقلدات الكولينرجية والمعاكسات الكولينرجية الصنعية لأنّها **أكثر انتقائية** وذات استعمالات سريرية **محدودة** نوعاً ما (علماً أن المعاكسات الكولنرجية تكون ذات استعمالات سريرية **أكثر توسعاً** من المقلدات).

♦ توجد حالياً محاولات لتطوير بعض المشابهات ومعاكسات الكولينرجية **ذات التأثيرات الانتقائية**.

لا توجد في الوقت الحاضر مركبات دوائية مهمة سريرياً تؤثر على M_4 أو M_5.

المشابهات (المقلّدات) الكولنرجيّة Cholinergic Agonists

❖ تقسم المشابهات الكولنرجيّة إلى فئتين أساسيتين:

1. مشابهات الأستيل كولين مباشرة التأثير Direct-Acting Cholinomimetics:

- تعتمد في آلية عملها على **الارتباط بمستقبلات** الأستيل كولين وتفعيلها بشكل مشابه لما يفعل الأستيل كولين.

2. مشابهات الأستيل كولين غير مباشرة التأثير Indirect-Acting Cholinomimetics:

- تعتمد في عملها على آليات أخرى **تزيد من تراكيز الأستيل الكولين** (زيادة اصطناع الأستيل كولين أو زيادة تحرره أو منع استقلابه).

بعض المشابهات تكون منحلة في الماء لذا تكون تأثيراتها ضمن المحيط فقط، أما تلك التي تنحل في الدسم فتستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي Blood-Brain Barrier (BBB) فنلاحظ أن لها تأثيرات مركزية بالإضافة للمحيطيّة.[1]

المشابهات المباشرة للأستيل كولين

- تُقلِّد هذه الفئة الأستيل كولين، وذلك بتفّعليها **المباشر** لمستقبلات الأستيل كولين.
- يحدث التفعيل المباشر على مستوى المستقبلات الموسكارينية فقط أو النيكوتينية فقط أو كليهما معاً؛ أي تكون المقلدات المباشرة للأستيل كولين نوعية لأحد نوعي المستقبلات الكولينرجية أو أنَّها تشمل نوعي المستقبلات معاً.
- تختلف هذه الفئة من المقلدات فيما بينها بقدرتها على **عبور الحاجز الدموي الدماغي BBB**، فالمقلدات التي تعبره بسهولة تصل إلى الجملة العصبية المركزية CNS، فتظهر تأثيراتها المركزية على نحوٍ مسيطر، أمَّا المقلدات التي لا تقوى على العبور فتملك تأثيرات محيطية مسيطرة بشكلٍ عام.
- يمكن أن تصنف المقلدات المباشرة للأستيل كولين إلى مجموعتين:

1. استرات الكولين *Choline Esters*:

- تتضمن الأستيل كولين والايسترات الصنعية للكولين (كالكارباكول والبيتانيكول).

2. القلويدات الطبيعية *Alkaloids*:

- مثل النيكوتين والبايلوكاربين.

جميع المقلدات المباشرة للأستيل كولين تمتلك مدة تأثير **أطول** من الأستيل كولين.

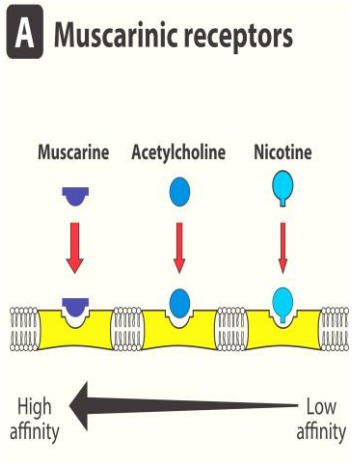
[1] تذكر أن عبور المواد لـ BBB يختلف حسب انحلالها في الماء أو الدسم، وحجمها، ووجود المستقبلات النوعية لها أو عدمها.

↙ يعرض الجدول التالي أهم مشابهات الكولين، والتي سنتحدث عنها بالتفصيل[2]:

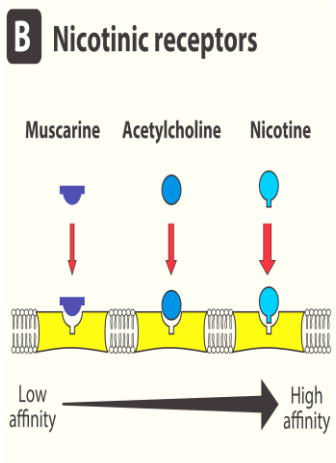
المشابه Agonist	التأثر بـ Cholinesterase	التأثير على المستقبلات M	التأثير على المستقبلات N
Acetylcholine	+++	+++	+++
Carbachol[3] (N>M)	-	++	+++
Methacholine (M>N)	++	+++	+
Bethanechol	-	+++	-
Muscarine	-	+++	-
Nicotine	-	-	+++
Pilocarpine (Alkaloid)	-	++	-
Oxotremorine	-	++	-

ملاحظات عن الجدول:

- بشكل عام فالمقلّدات السابقة تؤثّر على المستقبلات الموسكارينية، ماعدا الأستيل كولين والميتاكولين والكارباكول، فهي تؤثر على نوعي المستقبلات معاً.
- كما أن النيكوتين يؤثر على المستقبلات النيكوتينية فقط.
- الميتاكولين يشابه إلى حدٍ كبير الأستيل كولين، لذلك فهو يتأثر بالأستيل كولين استيراز.



توضح الصورتان جانبًا ألفة كل من المستقبلات النيكوتينية والموسكارينية لكل من الأستيل كولين والموسكارين والنيكوتين



[2] بحسب شرح الدكتور جميع المقلدات في الجدول هي مقلدات صنعية ماعدا الأستيل كولين والموسكارين والنيكوتين. (أرشيف)

[3] يذكر الدكتور أن الكارباكول يؤثر بشكل متساوي على نوعي المستقبلات، ولكن بشكلٍ أدق فإنَّ تأثيره على المستقبلات النيكوتينية أقوى (أرشيف)

ننتقل الآن للحديث عن المشابهات المباشرة بشيء من التفصيل، ونبدأ بالكارباكول..

الكارباكول Carbachol (Carbamylcholine)

تركيبه:

- ينتج عن **تغيّر كيميائي** في بنية الأستيل كولين، بحيث يحلُّ حمض الكاربامايك Carbamic Acid مكان حمض الأستيك Acetic Acid في بنية الأستيل كولين، فينتج لدينا الكارباكول.

ميزاته:

- يكسبه التغيير الكيميائي في بنيته مقاومة تجاه **إنزيمات الأستيل كولين استيراز AChE** (لا يتخرب بهذه الإنزيمات، فهو ركيزة ضعيفة لها)، وبالتالي أصبح أكثر فعالية من الأستيل كولين.

سلبياته:

- يُعتبر **أكثر سمية** من الأستيل كولين لأنَّه لا يتخرب أنزيمياً، كما أنّ تأثيراته **غير نوعية**.

استعماله:

- إن الاستعمالات الجهازية للكارباكول تكون معدومة، واستعمله السريري محدود فقط بالطرق **الموضعية** (قطرات عينية في معالجة الزرق Glaucoma أو ارتفاع الضغط داخل العين)، حيث يعتمد تأثيره المضاد للزرق على التأثير **المقبض للحدقة والخافض للضغط** داخل العين.

يُفعِّل الكارباكول المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية معاً، وذلك كالأستيل كولين، لكن تأثيره على المستقبلات النيكوتينية أقوى.

بايلوكاربين Pilocarpine

ميزاته:

- هو قلويد نباتي.
- لا يتأثر بأنزيمات **الأستيل كولين استيراز AChE**.
- يُنبّه المستقبلات **الموسكارينية فقط**.
- يتميز بتأثير منبه قوي لإفراز اللعاب والعرق والدمع (لذلك استعماله السريري تنبيه للمفرزات بشكل عام).

سلبياته:

- أقل قوة بكثير من الأستيل كولين Acetylcholine ومشتقاته.
- إنّ تأثيراته غير النوعية تحدّ من استعماله.

استعمالاته:

1. ارتفاع الضغط داخل العين:

- يعتبر **الدواء المختار** في الحالات الإسعافية لارتفاع الضغط داخل العين (استعمال موضعي على شكل قطرات عينية)، وذلك في حالتي:
  1. الزرق ضيق (مغلق) الزاوية Narrow (Closed) Angle.
  2. الزرق مفتوح الزاوية Open Angle.

2. تعزيز افراز اللعاب:

- يستعمل لتعزيز إفراز اللعاب عند المرضى الذين يعانون من جفاف الفم Xerostomia الناجم عن المعالجة الشعاعية للرأس والعنق.

3. علاج متلازمة جوغرن Sjogren:

- يستعمل **كحبوب عن طريق الفم** بالمشاركة مع ال **Cevimyline** (مقلد كولينرجي) في معالجة متلازمة جوغرن Sjogren (التي تتميز بجفاف الفم ونقص إفراز الدمع).

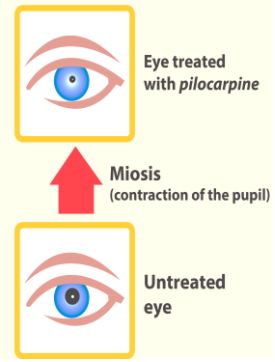
توضيح أربيسيزي:

♦ **الزرق Glaucoma:** هو مرض يصيب العين نتيجة ارتفاع الضغط داخلها، يحدث فيه تليّف للعصب البصري بالإضافة لفقدان الخلايا العصبية الموجودة في الشبكيّة، مما ينتج عنه أذية في الرؤية غير قابلة للتراجع، وله نوعان:

1. **الزرق مفتوح الزاوية:** تكون فيه الزاوية الموجودة بين القرنية والقزحية مفتوحة.
2. **الزرق مغلق الزاوية:** يحدث فيه انسداد للزاوية الموجودة بين القزحية والقرنية.

فيديو حول الزرق

♦ **متلازمة جوغرن Sjogren Syndrome:** هو مرض روماتيزمي مناعي ذاتي يستهدف الغدد خارجية الإفراز بشكل رئيسي مما ينتج عنه جفاف الفم ونقص إفراز الدمع، كما قد يعاني بعض المصابون بها من جفاف في البشرة.



توضح الصورة جانباً تأثير البيلوكاربين عند استخدامه موضعياً كمقبض للحدقة؛ حيث يعمل على تقلص العضلة الهدبية، مما يؤدي إلى جريان الخلط المائي إلى قناة شليم وبالتالي انخفاض الضغط داخل العين

بيتانيكول Bethanechol

تركيبه:

- حلَّ حمض الكاربامك Carbamic Acid محل حمض الأستيك Acetic Acid في بنية الأستيل كولين، فهو يشبه الكارباكول بينوياً، (لكن هنا تمت عملية متيلة بالإضافة لاستبدال الكاربامك أسيد بالأسيتك أسيد)[4].

ميزاته:

- أكسبه هذا التغيير الكيميائي مقاومة تجاه أنزيمات الأستيل كولين استيراز AChE.
- يتميز عن الكارباكول بأنَّه **انتقائي** حيث يقتصر تأثيره على المستقبلات **المسكارينية فقط**.
- تتمحور استعمالاته السريرية حول **حالات نقص المقوية العضلية** عموماً، حيث:
  1. يزيد كلاً من المقوية العضلية والحركية في الأمعاء.
  2. ينبّه العضلة الدافعة للمثانة مما يؤدي إلى التبول.

استعمالاته:

1. تنبيه المثانة الوانية (الواهنة) Atonic Bladder:

- وخاصةً بعد الوضع (الولادة) Postpartum، أو بعد التداخلات الجراحية، حيث يؤدي استعماله إلى نتائج جيدة.

2. الاحتباس البولي غير الانسدادي Nonobstructive Urinary Retention:

- الناجم عن نقص المقوية العضلية.

3. معالجة الوهن من منشأ عصبي Neurogenic Atony.

4. تناذر الكولون العرطل Megacolon.

[4] ما بين قوسين من مرجع Rang and Dales Pharmacology للاطلاع.

النيكوتين Nicotine

- يعتبر النيكوتين مشابهاً مباشراً للأستيل كولين، يستخرج من التبغ ويمر عبر الدخان.
- يُفعِّل **المستقبلات النيكوتينية** في العقد الذاتية وفي الجملة العصبية المركزية CNS وفي الوصل العصبي العضلي (NMJ)، وتختلف تأثيراته باختلاف الجرعة؛ حيث نكون أمام ثلاث حالات:

1. في حالة الجرعات الصغيرة:

- تكون الجرعات الصغيرة عادةً **منبّهة**، حيث تتنبه المستقبلات **النيكوتينية** في العقد **الذاتية** N_N، وبالتالي تتنبه الألياف بعد العقد محررةً من نهايتها النورأدرينالين أو الأستيل كولين.
  - ← وذلك حسب نوع النهاية العصبية؛ النورأدرينالين من النهايات العصبية الأدرنرجية ولب الكظر، والأستيل كولين من النهايات العصبية الكولينرجية.
- يسبب الغثيان والإقياء وزيادة الحركات الحوية المعوية، ويسمى هذا التأثير **بطور التنبيه**.
- تسهل المقادير القليلة من النيكوتين النقل العصبي العضلي، ولكن تعتبر تأثيراته في الوصل العصبي العضلي NMJ **قليلة الأهمية** إذا ما قُورنت بتأثيراته في العقد الذاتية.

2. في حالة الجرعات الكبيرة أو الكبيرة جداً:

- **تثبط** المقادير الكبيرة من النيكوتين النقل العقدي، فهو يقوم بشل العقد إذا استعمل بمقادير كبيرة جداً ويطال بتأثيراته مختلف نواحي العضوية.
- يسبب تناقص المقوية الحركية للأمعاء، ويسمى هذا التأثير **بطور الشلل**.
- يثبط النقل العصبي العضلي على مستوى الوصل العصبي العضلي (NMJ).
- يسبب رجفان و اختلاجات بالمقادير الكبيرة، تُعاكس باستعمال مضادات داء باركنسون.

3. في حال إعطاء جرعة بمقدار معتدل في الوريد:

- يكون التأثير هنا على مرحلتين:
  - ← **الأولى:** يحدث فيها هبوط للضغط الشرياني (تنبيه العقد نظيرة الودية[5])، ويمكن إلغاء هذا التأثير باستعمال الأتروبين Atropine.
  - ← **الثانية:** يحدث فيها ارتفاع للضغط الشرياني (نتيجة تنبيه العقد الودية)، ويمكن إلغاء هذا التأثير باستعمال حاصر أدرينالييني α1 (كالـ Doxazosin).

[5] لأن الألياف بعد العقدة في نظير الودي قصيرة وقريبة على أماكن تأثيرها فيكون تأثيرها أسرع.

النيكوتين إما أن ينبّه أو يثبط مختلف المفرزات الهضمية والجلدية وذلك وفقاً لمقدار الجرعة المعطاة (طور التنبيه أو طور الشلل).

تأثيرات النيكوتين في الجملة العصبية المركزية:

- إن تأثيرات النيكوتين في الجملة العصبية المركزية غير معروفة بشكلٍ جيد، إلا أنَّه:
  - يحسِّن الانتباه في الاعمال الرتيبة (الروتينية) ويسهّل عملية التذكّر.
  - يُعتبر من حالّات (مزيلات) القلق Anxiolytic، لذلك يلجأ الإنسان القلق والخائف إلى التدخين.
  - يثبط فعالية أنزيمات الـ MAO[6] في الدماغ (لذلك نلاحظ إحصائياً قلة تواتر حدوث داء باركنسون عند المدخنين، ولكننا لا نعلم إن كان له دور وقائي فعلاً، فلا تزال الدراسات قائمة).
  - يؤدي الـ Nicotine إلى حدوث **ظاهرة التحمل Tolerance** (أي الحاجة إلى زيادة الجرعة للوصول إلى نفس التأثير)، مما يقود المدخن إلى زيادة استهلاكه للسجائر، الأمر الذي يؤسس للاعتماد النفسي الشديد ثم الاعتماد الفيزيائي[7]؛ يجعل ذلك التوقف عن التدخين أمراً صعباً.

ملاحظات هامة:

- يمكن معاكسة مجموع التأثيرات **المنبهة** للنيكوتين في الجملة العصبية الذاتية باستعمال **مادة شالة للعقد** كالـ Penthonium، بحيث تؤدي إلى خمود ومن ثم زوال تأثيرات النيكوتين عندما تستعمل بشكل متكرر ومتقارب.
- يُحدِث الـ Nicotine عندما يستعمل بشكل متكرر ومتقارب ظاهرة **تسرع المناعة (تسرع المقاومة) Tachyphlaxi**، بحيث تزول حساسية المستقبل تجاه النيكوتين، وهذه الظاهرة هي أساس ظاهرة التحمل.
- يُحدِث الـ Nicotine بالمقادير المعتدلة **تبدلات تنفسية** (ناجمة عن تنبيه المستقبلات الحساسة للمواد الكيميائية الموجودة في الجيب السباتي)، وتؤدي المقادير السامة إلى **تثبيط التنفس**، الذي قد يصل إلى درجة توقف التنفس.
- يستعمل ال Nicotine **سريرياً** لتسهيل ومحاولة الإقلاع عن التدخين فقط، ويتوافر بشكل مضغات Gum أو أقراص للمص Lozenges أو لصاقات جلدية Transdermal-Patches.

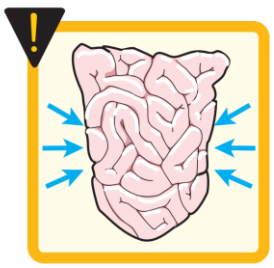
[6] Mono Amin Oxidase، تقوم بالتأثير على استقلاب السيروتونين و الكاتيكولامينات.

[7] فمراحل الإدمان هي التحمل ومن ثم الاعتماد النفسي وأخيراً الاعتماد الفيزيائي.

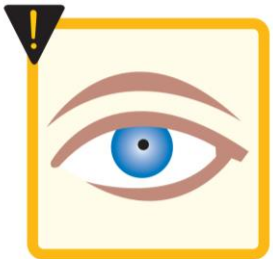
النيكوتين		
الجرعات الصغيرة	الجرعات الكبيرة	جرعة معتدلة في الوريد
تكون الجرعات الصغيرة عادةً منبّهة	يكون مثبّطاً في حالة الجرعات الكبيرة والكبيرة جداً	• يكون التأثير هنا على مرحلتين: 1. يحدث فيها هبوط للضغط الشرياني (تنبيه العقد نظيرة الودية). 2. يحدث فيها ارتفاع للضغط الشرياني (نتيجة تنبيه العقد الودية).
ينبّه المستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية	يشلّ العقد الذاتية ويُعتبر مُثبطاً للنقل العقدي	
يسبب الغثيان والإقياء وزيادة الحركات الحوية المعوية	يسبب تناقص المقوية الحركية للأمعاء	
يسّهل النقل العصبي العضلي	يثبّط النقل العصبي العضلي	
—	يسبب رجفان واختلاجات بالمقادير الكبيرة	

التأثيرات العامة للمقلدات الكولينرجية

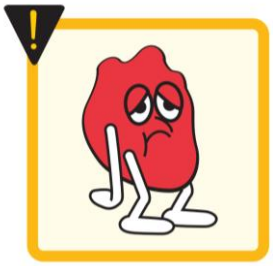
- **إنقاص معدل ضربات القلب** Heart Rate **والنتاج القلبي** Cardiac Output.
- **إنقاص ضغط الدم (الضغط الشرياني)** Blood Pressure.
- **زيادة الحركية** Motility **والإفرازات** Secretion **بمستوى الأنبوب الهضمي** GI.
- **تقبض الحدقة** Miosis.



Contraction of visceral smooth muscle



Miosis



Bradycardia

Hypotension

صورة توضّح التأثيرات العامة للمقلدات الكولينرجية

المشابهات غير المباشرة للأستيل كولين

- تعمل هذه المجموعة على زيادة تراكيز الـ Acetylcholine داخلي المنشأ، وذلك عن طريق:
  1. زيادة الاصطناع الحيوي للأستيل كولين.
  2. زيادة تحرر الأستيل كولين.
  3. تثبيط تخريب ومنع استقلاب الأستيل كولين.

1. زيادة الاصطناع الحيوي للأستيل كولين:

- أجريت عدة محاولات لزيادة الاصطناع في العضوية باستعمال الكولين Choline وجميعها لم تعطِ نتائج.

2. زيادة تحرر الأستيل كولين:

- تم استعمال الـ **Cisapride**، الذي يحرّر الأستيل كولين من النهايات الكولينرجية للأنبوب الهضمي، الأمر الذي يؤدي إلى:
  1. **زيادة الحركية** في المريء والمعدة والعفج والمعي الدقيق والكولون (الأنبوب الهضمي عموماً).
  2. **زيادة الضغط في المصرة السفلية للمريء**، معاكساً القلس المعدي المريئي.
- كما أنَّ الـ Cisapride يعتبر مشابهاً للمستقبلات السيروتونينية من النوع 4 (5HT-4)، ممّا يعزز من تأثيره المقوي للحركية الهضمية.

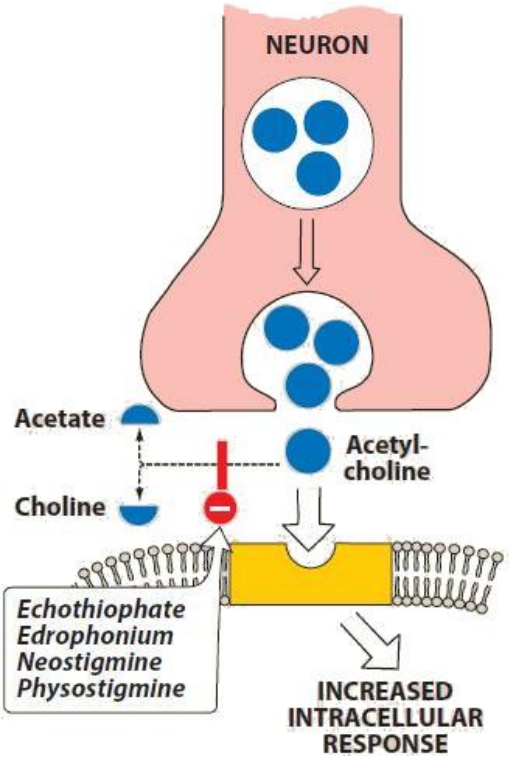
3. تثبيط تخريب (منع استقلاب) الأستيل كولين:

- إنّ **المجموعة الأهم** من المقلدات غير المباشرة هي التي تقوم بتثبيط تخريب الأستيل كولين باستعمال **مثبطات الأستيل كولين استيراز AChE Inhibitors**، وهذا يؤدي إلى زيادة تركيزه في العضوية بشكلٍ **غير مباشر**.
- تصنف مثبطات الكولين استيراز Cholinesterase Inhibitors وفقاً لشدة وفترة تأثيرها إلى:
  1. مثبطات الكولين استيراز العكوسة Reversible.
  2. مثبطات الكولين استيراز غير العكوسة[8] Irreversible (في الواقع تكون عكوسة ببطءٍ شـديدٍ، لذلك تصنف على أنها غير عكوسة).

[8] توجد في المبيدات الحشرية، وتحتوي على مركبات الفوسفور العضوية.

آلية عمل مثبطات الكولين استيراز AChE

- كما نعلم فإنه بعد تحرر الأستيل كولين من النهايات العصبية قبل المشبكية، يقوم بالارتباط مع مستقبلاته النوعية بعد المشبكية (الموسكارينية أو النيكوتينية).
- يزول تأثير الأستيل كولين عندما يتخرب **في الشق المشبكي** بتأثير إنزيم الأستيل الكولين استيراز AChE، فيعطي كلاً من الكولين والأسيتات.
- تعمل مثبطات الأستيل كولين استيراز في هذا المستوى (أي مستوى الشق المشبكي)؛ حيث تعمل على **منع هذا الأنزيم عن عمله**، مما يؤدي إلى تراكم الأستيل كولين، وزيادة تركيزه في الشق المشبكي، ومنه **استمرار تأثيراته** عن طريق ارتباطه بمستقبلاته النوعية.
- فتزداد الاستجابة داخل الخلوية والتي تختلف باختلاف نوع المستقبل ومكان وجوده.



يوضح الشكل آلية عمل مثبطات الكولين استيراز

في الحالة الطبيعيّة:

تحرّر الأستيل كولين من النهايات العصبية قبل المشبكية ← ارتباطه مع مستقبلاته النوعية بعد المشبكية ← تخرّبه بتأثير الأستيل كولين إستيراز في الشق المشبكي ← زوال تأثيره نتيجة تخرّبه

في حال وجود مثبّطات الكولين استيراز:

تحرّر الأستيل كولين من النهايات العصبية قبل المشبكية ← ارتباطه مع مستقبلاته النوعية بعد المشبكية ← تقوم مثبطات الأستيل كولين استيراز بمنع تخرّبه في الشق المشبكي ← تراكم الأستيل كولين في الشق المشبكي واستمرار تأثيراته

المثبطات العكوسة للكولين استيراز[9]

- **تثبط الأنزيمات بشكل عابر (عكوس)، ومعظمها يستخدم سريرياً.**

الدواء	التأثيرات الدوائية	الاستعمالات السريرية
الإزرين (الفيزوستغمين) Eserine (Physostigmine)	• يملك تأثيرات **مباشرة وغير مباشرة**. • يملك خصائص موسكارينية (تأثيره **غير** المباشر). • منبه **مباشر** للمستقبلات النيكوتينية. • **يعبر** الحاجز الدموي الدماغي (تأثيراته المركزية كثيرة). • يسهل النقل العصبي العضلي في مستوى اللوحة المحركة.	• انسداد الأمعاء الشللي حيث يزيد حركية المثانة والامعاء. • وهن الأمعاء (بعد العمل الجراحي مثلاً). • الوهن العضلي الوخيم. • الزرق[10] وحالات ارتفاع الضغط داخل العين. • ينقص التأثيرات العصبية والقلبية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ويعاكس التأثيرات العصبية للأتروبين. • نزع مركبات الكورار بعد التخدير. • يستعمل كعلاج للتسمم بمضادات الكولين مثل الأتروبين[11].
نيوستغمين Neostigmine	• أكثر تحملاً من الEserine. • **لا يجتاز** الحاجز الدماغي الدموي (تأثيراته المركزية ضئيلة جداً). • يصطفي الجهاز الهضمي والمثاني. • تأثيراته على العضلات الهيكلية أكثر من الفيزوستيغمين[12].	• الوهن المعوي والمثاني التالي للعمليات الجراحية. • الوهن العضلي الوخيم. • تسريع نزع مركبات الكورار. • ترياق ضد حاصرات الوصل العصبي العضلي التنافسية مثل التوبوكوراين Tubocurarine.
Tacrine Donepezil Galantamine Rivastigmine	• **يعبر** الحاجز الدماغي الدموي BBB (لأننا نحتاج إلى تأثير مركزي).	• داء الزهايمر.

[9] ذكر الدكتور أن المثاليين الأساسين المهمين هما: الفيزوستغمين والنيوستغمين.

[10] إلا أنَّ البايلوكاربين أكثر فعاليةً منه.

[11] إضافة من مرجع Lippincott.

[12] إضافة من مرجع Lippincott.

دوائين إضافيين عرضهما الدكتور في جدول في نهاية المحاضرة:

Edrophonium[13]	• تشخيص الوهن العضلي الوخيم. • ترياق ضد حاصرات وصل عصبي عضلي تنافسية مثل Tubocurarine.
Echothiophate[14]	• الزرق مفتوح الزاوية.

ملاحظات:

- أحد الفوارق الجوهرية بين الفيزوستغمين والنيوستغمين هي أنَّ الفيزوستغمين هو أمين ثالثي (غير متشرد)، فيستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي، أما النيوستغمين فهو أمين رابعي (متشرد) فلا يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي، ولكنَّ **استعمالهما سريرياً متقاربٌ عموماً** (للاطلاع).
- نستخدم مركبات الكورار كأدوية مساعدة في عملية التخدير، بسبب **تأثيراتها المرخية للعضلات**، ولكن أحياناً يكون هناك زيادة في تركيز مركبات الكورار المعطاة، لذلك نثبط عملها باعطاء مثبطات الأستيل كولين استيراز، والتي تزيد من تركيز الأستيل كولين في الشق المشبكي، فتحدث منافسة بين الأستيل كولين المتراكم في الشق المشبكي ومركبات الكورار، والمنافسة تعتمد على **مبدأ الكتلة**؛ فالذي تكون كتلته أكبر (كميته أكبر) يتغلب في المنافسة.

المثبطات غير العكوسة للأستيل كولين استيراز

- تتثبت هذه المواد على إنزيمات الكولين استيراز بروابط تكافؤية وتثبطها بشكل **غير عكوس** (عكوس ببطء شديد).
- تضم المثبطات غير العكوسة مركبات الفوسفور العضوية، وتوجد في المبيدات الحشرية بمعظمها، كما أنَّ جميعها لا تستعمل في السريريات نظراً **لسميتها الشديدة**، باستثناء الـ:
  1. **المالاثيون Malathion**: الذي يستعمل موضعياً على الجلد في علاج داء القمل في الجلد المشعر.

[13] من مثبطات الأستيل كولين استيراز العكوسة التي تتميز بمفعولها قصير الأمد وتفيد بالتشخيص عبر حقنها عبر الوريد يؤدي إلى تحسّن أعراض المرض خلال ثواني، ويدوم التّحسن لمدّة 2 – 3 دقائق.

[14] من مثبطات الأستيل كولين استيراز غير العكوسة.

2. **الميتريفونيت Metrifonate: الذي يستخدم كطارد للديدان في علاج داء المنشقات المنسونية الدموية "البلهارسيا[15]".**

- **من المثبطات التي تستعمل كمبيدات حشرية:**

✓ Parathion.
✓ Formation.
✓ Diazinon.
✓ Diethion.
✓ Tetra Ethyl Pyrophosphate (T.E.P.P).

ننتقل الآن للحديث عن المبيدات الحشرية، وأعراض التسمم بها، وطرق تدبير هذا التسمم..

التسمم بالمبيدات الحشرية

أعراض التسمم بالمبيدات

➢ **تتظاهر حسب الكمية والجرعة بـ:**

1. أعراض موسكارينية:

- **تقبض حدقي، إلعاب، إسهال، تعرق، بطء قلب وطوفان قصبي.**

2. أعراض وعلامات نيكوتينية:

- **حس نمل، معص، شلل، تسرع قلب، ارتفاع الضغط الشرياني.**

3. في حال الجرعات الكبيرة تظهر تأثيرات مركزيّة:

- **مثل صداع، نعاس، تشوش، سبات، نوبات، وهي مهددة للحياة.**

تكون الاضطرابات السابقة شديدة في الحالات الخطرة (أو في حالة عدم المعالجة) وتنتهي بتوقف التنفس والموت (**تثبيط مركزي وشلل في النقل العصبي العضلي**).

[15] عبارة عن ديدان من صف المثقوبات شعبة الديدان المسطحة (للاطلاع).

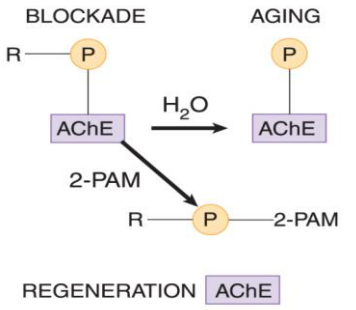
تدبير التسمم بالمبيدات

1. نقوم بإيقاف التعرض للمادة السامة:

- إنَّ أول ما نجريه للمصابين بالتسمم ممن يقومون برش المبيدات الحشرية، هو غسلهم وغسل ملابسهم، وذلك لنزع المواد السامة العالقة بجلدهم أو بثيابهم.

2. نلجأ وبشكلٍ اسعافي إلى:

- **إعطاء الأتروبين Atropine** بالطرق الخلالية Parenteral بجرعات كبيرة (معاكسةً للتاثيرات **الموسكارينية**).
- **إعطاء الـ Pralidoxime (2-PAM)** وريدياً، فهو يُعيد تفعيل أنزيمات الكولينستيراز المُثبَطة نتيجة نزع الفوسفات من موقع تثبته على الإنزيم عند مستقبلات نيكوتينية التي لا يعمل عليها الأتروبين.



تأثير دواء الـ 2-PAM

للاطلاع، صورة رائعة توضح الأعراض الناجمة عن التسمم بمثبطات الأستيل كولين استيراز Ache، وهذه الأعراض مجموعة بكلمة DUMBBELESS، حيث أنَّ:

- D= Diarrhea.
- U= Urination.
- M= Miosis.
- B= Bradycardia.
- B= Bronchoconstriction.
- E= Emesis.
- L= Lacrimation
- E= Excitation (CNS/Muscle).
- S= Salvation.
- S= Sweating/Salvation

بعض مقاطع الفيديو المساعدة في الدراسة:

فيديو من كابلان عن المقلدات الكولينرجية المباشرة وغير المباشرة

فيديو سكيتشي (المقلدات المباشرة)

فيديو سكيتشي (مثبطات الـ AChE)

تسهيلات الحفظ *_*

عنوان الفقرة	الجملة
المقلدات المباشرة للأستيل كولين بجملة	The Pilot Met –Nicole "putting Mascara" while he was fixing the Termosystem in his Car
	Pilot= Pilocarpine, Met=Metacholine, -Nicole= Bethanechol, Termo-system = OxoTremorine, Car = Carbachol
الاستعمالات السريرية للكارباكول	Remember that the glucose is in the car
	Glucose=Glaucoma, Car=Carbachol
الاستعمالات السريرية للبيلوكاربين	The 1st Civilian Pilot is eating Glucose and his Saliva was out of his mouth
	1st= drug of choice, Civilian= Cevimyline, Pilot= Pilocarpine, Glucose= Glaucoma, Saliva out of mouth= the process of promoting salvation
الاستعمالات السريرية للبيتانيكول	β-Nicole is going to pee
	Bethanechol is using for urinary retention

Release yourself, when you eat Caesar salad, Coz it will make your stomach run and run	المشابهات غير المباشرة للأستيل كولين
Release= Cisapride increases the releasing of Ach, Caesar salad= cisapride, Run and run= increase the motility	
Our new physiology teacher who has a blue eyes, makes physiology easier and can cross our brain barriers, she teaches us that fast food can cause rare paralyses and weak gut and muscles	الاستعمالات السريرية للفيزوستغمين
Physiology= physostigmine, easier= eserine, blue eyes= glaucoma, rare= curare, paralyses= paralytic ileus, weak gut= GI weakness, muscle= myasthenia gravis	
Galai plays videogames and has an attacking plane and she reverses all its sadness to happiness, she is doing brain puzzles	مثبطات الكولين استراز العكوسة التي تستعمل لعلاج الزهايمر
GAlai =galantime, aTACking= tacrine, reverses = rivastigmine, doing buzzles= Donepezil, Brain = a sign for Alzheimer	
The Neon sign store owner (which had a bladder hose in his hand) was kicking out crayon kid because he made the ground like a grave	الاستعمالات السريرية للنيوستغمين
Neon= neostigmine, Bladder hose= bladder weakness, crayon kid= curare, grave= myasthenia gravis	
Theon Greyjoy treat a person who has a bug on his hand Try to make a phone when you see a worm	مثبطات الكولين استراز غير العكوسة
Theon= malathion try phone= metrifonate	
We need extra information about the dead person and how he died in the bar	المثبطات غير العكوسة للكولين استراز التي تستعمل كمبيدات حشرية
Extra=tetra, Died=diethion, diazinon, Information = formation, Bar= parathion	

المقلدات المباشرة للأستيل كولين				
المقلّد	التركيب	الميزات	السلبيات	الاستعمالات
كارباكول	يحلُّ حمض الكاربامِيك مكان حمض الأستيك في بنية الأستيل كولين	مقاوم لإنزيمات الكولين استيراز AChE (لا يتخرب بهذه الإنزيمات، فهو ركيزة ضعيفة لها)	يُعتبر أكثر سمية من الأستيل كولين لأنَّه لا يتخرب أنزيمياً، كما أنّ تأثيراته غير نوعية	معالجة الزرق Glaucoma أو ارتفاع الضغط داخل العين، كما أنّه محدود جداً
بايلوكاربين	هو قلويد نباتي	• لا يتأثر بأنزيمات الـ AChE. • يُنَبّه المستقبلات الموسكارينية فقط. • يتميز بتأثير منبه قوي لإفراز اللعاب والعرق.	• أقل قوة بكثير من الأستيل كولين Acetylcholine ومشتقاته. • إنّ تأثيراته غير النوعية تحدّ من استعماله.	• ارتفاع الضغط داخل العين. • تعزيز إفراز اللعاب. • علاج متلازمة جوغرن.
بيتانيكول	حلَّ حمض الكاربامِيك محل حمض الأستيك في بنية الأستيل كولين	• مقاومة تجاه أنزيمات الكولين استراز AChE. • تأثيره يقتصر على المستقبلات المسكارينية. • تتمحور استعمالاته السريرية حول حالات نقص المقوية العضلية عموماً.	—	• تنبيه المثانة الواهنة. • الاحتباس البولي غير الانسدادي. • معالجة الوهن من منشأ عصبي وتناذر الكولون العرطل.

المشابهات غير المباشرة للأستيل كولين			
آلية العمل		الدواء	تأثيره واستعمالاته
زيادة الاصطناع الحيوي		أجريت عدة محاولات لزيادة الاصطناع في العضوية باستعمال الكولين وجميعها لم تعط نتائج	
زيادة التحرر		Cisapride	• زيادة الحركية في المريء والمعدة والعفج والمعي الدقيق والكولون (الأنبوب الهضمي عموماً). • زيادة الضغط في المصرة السفلية للمريء، معاكساً القلس المعدي المريئي. • يعتبر مشابهاً للمستقبلات السيروتونينية من النوع 4.
تثبيط تخريب ومنع استقلاب	العكوسة	الإزرين (الفيزوستغمين) Eserine (Physostigmine)	• يمتلك خصائص موسكارينية (تأثيره غير المباشر)، ومنبه مباشر للمستقبلات النيكوتينية، كما يعبر BBB. • انسداد الأمعاء الشللي (يزيد حركية المثانة والامعاء). • وهن الأمعاء (بعد العمل الجراحي مثلاً). • الوهن العضلي الوخيم. • الزرق وحالات ارتفاع الضغط داخل العين. • نزع مركبات الكورار بعد التخدير. • ينقص التأثيرات العصبية والقلبية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ويعاكس التأثيرات العصبية للاتروبين.
		نيوستغمين Neostigmine	• لا يجتاز BBB (تأثيراته المركزية ضئيلة جداً) ويصطفي الجهاز الهضمي والمثاني، كما أن تأثيراته على العضلات الهيكلية أكثر من الفيزوستيغمين. • الوقاية من الوهن (الخزل) المعوي والمثاني التالي للعمليات الجراحية. • الوهن العضلي الوخيم. • تسريع نزع مركبات الكورار. • ترياق ضد حاصرات وصل عصبي عضلي تنافسية مثل Tubocurarine.
		Tacrine Donepezil Galantamine Rivastigmine	• تعبر BBB. • تستعمل في الزهايمر.
	غير العكوسة	المالاثيون Malathion	يستعمل موضعياً على الجلد في علاج داء القمل في الجلد المشعر.
		الميتريفونات Metrifonate	يستخدم كطارد للديدان في علاج داء المنشقات المنسونية الدموية "البلهارسيا".