المحاضرة الخامسة

المعاكسات الكولينيرجية (حالّات النظير ودي- حاصرات النظير ودي- مناهضات النظير ودي) Cholinergic Antagonist

إعداد الدكتورة: سلوى الدبس

العام الدراسي 2022-2023

مناهضات الفعل الكوليني: هي الأدوية التي تعاكس تأثير الأستيل كولين وهي تقسم إلى 3 أقسام:

1- الأدوية المضادة للموسكارين(حاصرات المستقبلات الموسكارينية) مثل:

1. الأتروبين
2. سكوبولامين(هيوسين)
3. ابراتروبيوم(موسع قصبي)
4. تروبيكاميد
5. سيكلوبنتولات(موسع للحدقة)
6. بينزوتروبين
7. أوكسي بوتينين

2- حاصرات العقد (تحصر المستقبلات النيكوتينية في العقد العصبية) مثل:

- النيكوتين بجرعات عالية، ميكاميلامين وهيكساميثونيوم.

3- حاصرات الوصل العصبي العضلي أو اللوحة النهائية مثل:

- المركبات المشتقة من الكورار وهي (تحصر قنوات الأيون الشاردية بشكل تنافسي)
- وسوكسينيل كولين (وهو من المحصرات المزيلة للاستقطاب).

أولاً– الأدوية المضادة للموسكارين: تعمل هذه الادوية على حصر المستقبلات الموسكارينية (M1-M2-M3-M4-M5) دون التأثير على المستقبلات النيكوتينية وبالتالي ليس لها تأثيرات على الوصل العصبي العضلي أو العقد الذاتية.

من هذه الأدوية:

- الاتروبين
- السكوبولامين
- ايبراتروبيوم
- تروبيكاميد وسيكلوبنتولات.
- بنزوتروبين
- أوكسي بوتينين

أ). الأتروبين: هو قلويد ثلاثي الأمين يستخرج من نبات البيلادونا يمتلك إلفة عالية نحو المستقبلات الموسكارينية، حيث يرتبط معها ويمنع الأستيل كولين من الارتباط بها، يؤثر الأتروبين مركزياً ومحيطياً، يدوم تأثيره حوالي 4 ساعات يستثنى من ذلك تأثيره على العين حيث يدوم لعدة أيام.

التأثيرات المختلفة للأتروبين:

A). تأثير الأتروبين على العين:

يسبب الأتروبين توسعاً حدقياً يستمر تأثيره لمدة يوم أو عدة أيام مما يزعج المريض، كما يسبب عدم التركيز للرؤية القريبة، لذلك يفضل عنه سيكلوبنتولات والتروبيكاميد الذي يدوم تأثيره 3-8 ساعات فقط، وبعكس الاستيل كولين فإن الاتروبين يرفع الضغط داخل العين، كما يمكن توسيع الحدقة باستخدام منبه مستقبلات (a1) فينيل ايفرين أثناء الفحص العيني.

b). تأثير الأتروبين على الافرازات :

الغدد اللعابية: يؤدي الأتروبين الى نقص افراز اللعاب وجفاف الفم .

الغدد المعدية: يؤدي الأتروبين الى نقص افراز حمض كلور الماء .

غدد البنكرياس: ليس للأتروبين تأثير واضح على غدد البنكرياس وذلك لأنها تخضع لسيطرة مجموعة من الهرمونات مثل : كولي سيستوكينين بانكريوزيمين.

الغدد العرقية: يؤدي الأتروبين الى نقص افراز الغدد العرقية – جفاف الجلد .

الغدد التنفسية: يؤدي الأتروبين الى نقص المفرزات القصبية والقصيبية ومفرزات الانف والبلعوم (يصبح المريض جافاً كالحطب) .

c). تأثير الأتروبين على السبيل المعدي المعوي.

يستعمل الأتروبين كمضاد للتشنجات المعدية والصفراوية و يعمل على انقاص المقوية العضلية في العضلات الملساء ابتداءً من المري وحتى المستقيم ؛ ويستفاد منه في معالجة الآلام البطنية القولونية المعوية والصفراوية وذلك لأنه يرخي العضلات الملساء في الحويصل الصفراوي ؛ كما يعمل الأتروبين على تقليص المصرات، لذلك يستخدم في السلس البولي.

d). الجهاز البولي.

يُرخي الأتروبين عضلات المثانة ويُقلص مصراتها.

e). الجهاز التنفسي.

يرخي الأتروبين العضلات الملساء للقصبات وينقص المفرزات لذلك يمكن استخدامه في علاج الربو لكن لا يستخدم بسبب تأثيراته الجانبية ويفضل عليه مركب الايبراتروبيوم.

f). الجهاز القلبي الوعائي.

يسبب الأتروبين تأثيرات مختلفة في الجهاز القلبي الوعائي **اعتماداً على الجرعة**

- ✓ فالجرعات المنخفضة 0.2-0.5 ملغ من الأتروبين لها تأثير مبطئ للقلب
- ✓ أما الجرعات العالية 1-5 ملغ فتزيد من سرعة القلب بشكل معتدل.

الاستعمالات العلاجية للأتروبين:

1- استعمالات عينية: يمتلك الأتروبين تأثيراً موسعاً للحدقة وشالاً للمطابقة عندما يستخدم موضعياً في العين.

2- مضاد للتشنج: حيث يرخي السبيل المعدي المعوي والمثانة.

3- ترياق للمبيدات الحشرية ومثبطات الكولين استيراز مثل المركبات الفوسفورية العضوية: وهو استخدام هام ويتطلب جرعات كبيرة من الأتروبين

4- مضاد للإفراز: يستعمل الأتروبين لتقليل الافرازات في السبيل التنفسي العلوي والسفلي قبل العمل الجراحي.

5- مضاد للإسهال: حيث له تأثير مثبط للحركات المعدية المعوية، يستخدم بالمشاركة مع مشتقات المورفين.

الحرائك الدوائية للأتروبين:

الامتصاص: يمتص الأتروبين بسهولة من الأغشية المخاطية الهضمية (عند إعطائه فموياً) ومن العضلات (عند إعطائه حقناً في العضل)

التوزع والانتشار : ينتشر بسرعة ويتوزع في جميع أخلاط الجسم .

الاستقلاب : يستقلب الأتروبين في الكبد بالشكل التالي :

50% من الأتروبين يستقلب بالاقتران مع حمض الغلوكورونيك .

25% من الاتروبين يستقلب بالإماهة بواسطة أنزيم أتروبين استيراز الذي يحوله إلى جزيئيه وهما : حمض التروبيك و تروبانول .

25% من الاتروبين يبقى بالشكل الحر .

الإطراح : ينطرح الاتروبين خلال 20- 10 ساعة من تناوله بالأشكال الثلاثة السابقة . ويمكن للاتروبين ان يطرح عن طريق الغدد اللبنية لذلك ينبغي اتخاذ الحذر الشديد عند وصف الاتروبين أو أحد مشابهاته للأم المرضع .

التأثيرات الجانبية للأتروبين:

1. جفاف الفم وصعوبة بالكلام.
2. تسارع النبض وضعفه.
3. تشوش شديد في الرؤية.
4. حدوث الامساك.
5. احتباس أو انقطاع البول.
6. احمرار الجلد وارتفاع حرارته ويصبح الجلد أحمر كالشوندر.
7. هلوسة وهياج وتململ شديد
8. رنح ثم دخول في سبات عميق (في الجرعات العالية جداً أكثر من 10ملغ/كغ).

ب). السكوبولامين (الهيوسين): هو قلويد مشتق من نبات الداتورا أو البنج، حاصر للمستقبلات الموسكارينية له استخدامات دوائية متعددة:

1- يعد الدواء المختار والخط الأول في علاج **داء الحركة (دوار السفر)**.

2- له تأثير مسكن ومهدئ ومنوم أي مثبط للجملة العصبية المركزية ولكن بالجرعات العالية يسبب التهيج.

3- له تأثيرات مرخية للعضلات المحيطية.

4- مضاد للرجفان الباركنسوني.

ج).إيبراتروبيوم + تيوتريبيوم(تأثيره أطول أمداً): مشتق أتروبيني، يستخدم في علاج الربو القصبي والداء الرئوي الانسدادي المزمن عند المرضى

غير القادرين على تناول المقلدات الادرنرجية، حيث تحصر المستقبلات M3 الموجودة في الرئتين مما يؤدي لتوسع القصبات، تستخدم استنشاقاً لأنهما لا يعبران الحواجز الخلوية بشكل جيد، لا يصل هذا الدواء إلى الدوران أو الدماغ، وتعد تأثيراته محصورة على الرئتين.

د).تروبيكاميد وسايكلوبنتولات: بديلان عن الأتروبين في **فحص قاع العين** و مدة تأثيرهما أقل من الأتروبين.

هـ) بنزتروبين وتريهكسيفيديل: يستخدم كمساعد في علاج داء باركينسون (الشلل الرعاشي).

و). **أوكسي بوتينين**: يستخدم في علاج المثانة عصبية المنشأ(السلس البولي) هو أكثر نوعية من الاتروبين لمستقبلات M2، يتواجد بشكل لصاقات على الجلد عبر الأدمة ليصل إلى الدوران الدموي.

ثانياً: حاصرات العقد Ganglionic Blockers.

تؤثر حاصرات العقد في المستقبلات النيكوتينية من النوع Nn لكل من العقد الذاتية الودية و اللاودية بدون انتقائية و لا تؤثر على المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي.

نظراً لحصرها لكل من العقد الودية واللاودية ولتأثيراتها الجانبية الكثيرة لم تعد تستخدم علاجياً ولكن غالباً تستخدم كأدوات في علم الأدوية التجريبي.

أهم حاصرات العقد هو:

1- النيكوتين(له تأثير شال للعقد) يعمل لنيكوتين بالجرعات المنخفضة1000/1 على تنبيه العقد ويسهل انتقال الأستيل كولين(له تأثير منبه)

أما في الجرعات العالية100/1 فهو يسبب شلل العقد لأنه يسبب زوال استقطاب مستمر(ينبه ثم يثبط).

التأثيرات الدوائية للنيكوتين:

على العقد: منبه بالجرعات القليلة و شال بالجرعات الكبيرة.

على الجهاز القلبي الوعائي:

الجرعات الصغيرة منبه لعضلة القلب ورافع للضغط الدموي لأنه يسبب تحرر الادرينالين وزوال سيطرة المبهم على القلب.

بالجرعات العالية بداية يسبب هبوط ضغط عابر مع بطء القلب ثم ارتفاع عابر للضغط مع تسرع القلب ثم هبوط مديد في الضغط وبطء القلب.

على الجهاز التنفسي: الجرعات الصغيرة: ينبه المستقبلات الكيميائية في الجسم السباتي والجسم الابهري ويسبب زيادة معدل التنفس.

بالجرعات الكبيرة: يؤدي إلى ارتخاء عضلات التنفس وشلها ويمكن أن يثبط مركز التنفس في البصلة.

العضلات الهيكلية:

الجرعات الصغيرة: ينبه المستقبلات النيكوتينية ويؤدي إلى تقلص عضلي.

الجرعات الكبيرة يبدي تأثير مرخي للعضلات.

الجهاز العصبي المركزي: النيكوتين منبه للجهاز العصبي المركزي ينبه الأعصاب ويحسن المزاج بالجرعات القليلة لأنه يزيد اطلاق الدوبامين، النورادرينالين، الاستيل كولين، الغلوتامات، السيروتونين، اندروفين لكن بالجرعات العالية قد يسبب رجفان واختلاج في الأطراف.

التأثير على الجهاز الهضمي:

الجرعات الصغيرة: مقلص للأمعاء

الجرعات الكبيرة: تسبب ارتخاء العضلات الملساء في الأمعاء.

يستخدم النيكوتين على شكل علكة أو لصاقات من أجل الاقلاع عن التدخين.

2- ميكاميلامين: حاصر تنافسي للمستقبلات النيكوتينة في العقد الذاتية.

يعطى فموياً، ويستخدم أحياناً في خفض الضغط في الحالات الإسعافية.

يثبط الميكاميلامين الاستيل كولين على مستوى العقد الذاتية مما يؤدي إلى احصار العقد وعدم تحرر النورادرينين وبالتالي انخفاض التوتر الشرياني.

ثالثاً: الأدوية الحاصرة العصبية العضلية.

حاصرات الوصل العصبي العضلي تفيد في إرخاء العضلات الهيكلية لذلك تسمى المرخيات العضلية، تعمل هذه الأدوية كحاصرة للمستقبلات النيكوتينية Nmعلى العضلات الهيكلية وتمنع ارتباطها مع الاستيل كولين فتحصر تأثيرها وبالتالي تمنع زوال استقطاب أغشية الخلايا العضلية وتثبط التقلص العضلي.

تستخدم هذه الأدوية في حالات التخدير من أجل منع العضلات من التقلص والانقباض كما ان لاستخدامها دور في تقليل جرعة المخدر العام ، تستخدم لتسهيل التنبيب.

تقسم إلى

1- المحصرات تنافسية(لا استقطابية) مثل: المركبات المشتقة من الكورار أول مركب تم استخدامه هو توبوكورارين وقد تم استبداله بمركبات أخرى بسبب تأثيراته الجانبية(استخدم الكورار قديماً من قبل الصيادين لشل طرائدهم، أما حديثا تستخدم مشتقات الكورار لإحداث شلل مؤقت في العضلات الوجهية لمعالجة التجاعيد والحد من ظهورها).

من هذه المركبات أتراكوريوم، ميفاكوريوم، بيبيكوريوم، روكوريوم.

الاستعمالات العلاجية لهذه المركبات:

تستعمل كعوامل مساعدة في التخدير خلال الجراحة، كما تستعمل في حالات التنبيب الرغامي.

الحرائك الدوائية: تعطى جميع هذه الأدوية عن طريق الحقن الوريدي، لأن التقاطها بالامتصاص الفموي قليل، وتطرح هذه الأدوية دون تبدل مع البول.

ملاحظة: تسمى هذه الأدوية بالمحصرات التنافسية وذلك لأنها تنافس الأستيل كولين موضعياً على الارتباط بمستقبلاته النيكوتينية، فترتبط بالمستقبلات دون تنبيهها، (له إلفة دون تنبيه) فيلغي فعل الأستيل كولين وتبقى القنوات مغلقة مما يؤدي لحدوث شلل مؤقت للعضلات على مراحل تبدأ بالعضلات سريعة التقلص مثل(الوجه، العينين، ثم الأصابع والأطراف والعنق والجذع) ومن ثم عضلة الحجاب الحاجز وهذا شيء ايجابي في تأخير التأثير على عضلات التنفس.

2- المحصرات مزيلة الاستقطاب مثل: سوكسينيل كولين

آليه تأثيره: يلتصق هذا المركب بالمستقبلات النيكوتينة Nm ويؤثر كأنه أستيل كولين فيزيل استقطاب الوصل، وعلى نحو غير شبيه بالأستيل كولين الذي يزيل الاستقطاب ومن ثم يتخرب بسرعة فإن سوكسينيل كولين يبقى بتراكيز عالية في الفجوة المشبكية ويبقى ملتصقاً مع

المستقبل لفترة طويلة من الزمن مسبباً تنبيهاً ثابتاً للمستقبلة، فيحدث بداية تنبيه وتقلصات عضلية ولكن نتيجة التنبيه المستمر يحصل لديها تثبيط (زوال مستمر للاستقطاب) بسبب فقدان فعالية وحساسية المستقبلة مما يؤدي لحدوث الشلل الرخو.

يتألف السكسونيل كولين من جزيئتين من الاستيل كولين ويستمر تأثيره 6-8 دقائق ثم تتم حلمهته بأنزيمات الكولين أستيراز الموجودة في البلاسما ولا يستقلب بأنزيمات الكولين أستيراز الموجودة في المشبك العصبي.

الاستعمالات العلاجية: بسبب سرعة بدء فعله ومدة تأثيره القصيرة فهو يستخدم في التنبيب الرغامي الذي يعد ضرورياً في البدء في التخدير.

التأثيرات غير المرغوبة:

1- **فرط الحرارة الخبيثة**(تيبس وصلابة عضلية وفرط حرارة مع تسرع في القلب) عند بعض الأشخاص المستعدين وراثياً.

2- **انقطاع التنفس**: إن استخدام السوكسينيل كولين عند الاشخاص المصابين بعوز جيني في انزيمات الكولين أستيراز **البلاسمية** قد يحدث لديهم انقطاع تنفس مديد نتيجة شلل عضلات الحجاب الحاجز.

3- **فرط بوتاسيوم الدم**: يزيد السكسونيل كولين من تحرر البوتاسيوم من مخازنه داخل الخلوية إلى الدم، مما يؤدي إلى خطورة عالية خاصة عند المصابين بالحروق أو بأذية نسيجية كبيرة حيث يفقد البوتاسيوم بسرعة من هذه الخلايا.