

جلسه پنجم و ششم فارماکولوژی

**داروهای فعال کننده کولینوسپتور، مهارکننده کولین
استراز، مسدودکننده کولینوسپتور و تقویت کننده های
کولین استراز**

ویژه آزمون دکتری تخصصی سال ۱۴۰۰-۱۴۰۱

به روزرسانی شده منطبق بر

آزمون دکتری تخصصی سال ۱۳۹۹

گروه آموزشی دکتر جاویدی

هرگونه کپی، برداشت، و استفاده گروهی یا بدون پرداخت هزینه شرعا حرام است.

لطفا تاریخ های هر دور مطالعه خود را در جدول زیر وارد کنید

دور اول	دور دوم	دور سوم	دور چهارم

مطالبی که در این جلسه با آن آشنا می شوید:

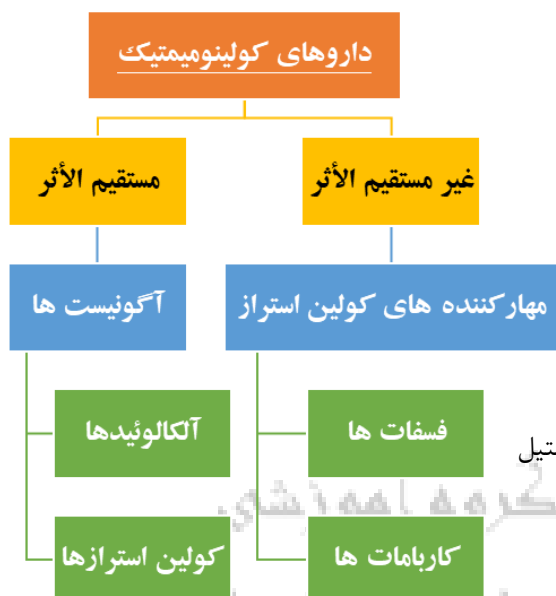
- سیستم کولینرژیک
- سیستم آدرنرژیک
- سمپاتیک و پاراسمپاتیک
- تنظیم سیستم های کولینرژیک و آدرنرژیک

داروهای کولینومیمتیک (Cholinomimetic)



✓ مستقیم الاثر (Direct)

مستقیماً روی گیرنده اثر کرده و آگونیست رسپتور می‌باشد: (استرهای کولین - آلکالوئیدها)



✓ غیر مستقیم الاثر (Indirect)

با مهار کولین استراز اثر نوروترنسمیتر در فضای سیناپس بیشتر باقی مانده و اثر استیل کولین تقویت می‌شود: فسفات ها - کاربامات ها - الکل ها

مثل همیشه درس را با چند تعریف شروع می‌کنیم:

داروی مقلد کولینرژیک متشکل از کولین (یک الکل) یا یک مشتق کولینی، استریفیه شده با یک ترکیب اسیدی (مانند اسید استیک یا اسید کاربامیک)؛ معمولاً حلالیت ضعیفی در لیپید دارد	استرهای کولین
حالتی بالینی ناشی از فعال سازی بیش از حد گیرنده های کولینرژیک؛ می‌تواند شامل ضعف عضله اسکلتی و اثرات پاراسمپاتیکی باشد، معمولاً توسط مهار کننده های کولین استراز ایجاد می‌شود؛ در مقابل بحران میاستنیک	بحران کولینرژیک
دارویی با خصوصیات قلیایی ضعیف (معمولاً یک آمین با منشاء گیاهی) که اثرات آن مشابه استیل کولین است؛ معمولاً محلول در چربی	آلکالوئیدهای مقلد کولینرژیک
انقباض شدید عضله جسم مژگانی چشم؛ تطابق حداکثر در دید نزدیک	سیکلواسپاسم
دارویی که به گیرنده های کولینرژیک متصل و آنها را فعال می‌سازد؛ اثرات این دارو از اثرات استیل کولین تقلید می‌کند	مقلد کولین با اثر مستقیم
یک ترکیب قوی متسع کننده عروقی، عمدتاً نیتریک اکسید (NO)، که از سلول های اندوتلیال رگی آزاد می‌شود	فاکتور شل کننده مشتق اندوتلیوم (EDRF)
دارویی که اثرات استیل کولین اندوژن را با مهار استیل کولین استراز تشدید می‌کند	مقلدهای کولین با اثرات غیر مستقیم
یک داروی مقلد کولینرژیک که به گیرنده های موسکارینی متصل و عمدتاً اثرات شبه - موسکارینی دارند	آگونیست موسکارینی
در بیماران با میاستنی، وخیم شدن حاد علائم؛ معمولاً با افزایش درمان توسط یک مهار کننده کولین استراز برطرف می‌شود؛ در مقابل بحران کولینرژیک	بحران میاستنیک

اگونیسست نیکوتینی	یک داروی مقلد کولینرژیک که به گیرنده های نیکوتینی متصل و عمدتا اثرات شبه - نیکوتینی دارد
ارگانوفسفات	یک استر اسید فسفریک با یک الکل که کولین استراز را مهار می کند
پیری ارگانوفسفات	فرایندی که توسط آن ارگانوفسفات، پس از اتصال به کولین استراز؛ به صورت شیمیایی تغییر می یابد و محکم تر به آنزیم اتصال می یابد
مقلد پاراسمپاتیک	دارویی که اثرات آن مشابه اثرات تحریک کنندگی اعصاب پاراسمپاتیک است

اثر داروهای کولینومیتیک بر ارگان های مختلف:



CNS

- ❖ در مغز بیشتر گیرنده ها موسکارینی و در نخاع و بصل النخاع بیشتر گیرنده های نیکوتینی هستند که نقش تنظیمی دارند.
- ❖ تحریک گیرنده نیکوتینی باعث هوشیاری می شود به همین دلیل افراد سیگاری با کشیدن سیگار دچار حالت خوشایند می شوند.
- ❖ در جلوی مغز و سمت پایین آن، یک سری نورون های کولینرژیک وجود دارد که انتهای آن ها را به قسمت های مختلف مغز از جمله هیپوکمپ و جاهایی که در حافظه و یادگیری نقش دارند می برد. گیرنده موجود در این قسمت از نوع M_1 می باشد. بنابر این استیل کولین با اثر بر روی گیرنده ی M_1 در حافظه و یادگیری نقش دارد.

نکته : در بیماری آلزایمر مقدار استیل کولین موجود در مغز کاهش می یابد بنابراین به افرادی که دچار آلزایمر هستند بایستی داروهای مقلد استیل کولین تجویز کرد.

- ❖ در داخل مغز، جسم سیاه و striatum وجود دارد. نورون های جسم سیاه حاوی دوپامین هستند و از انتهای آن دوپامین آزاد می شود. در کنار این نورون های جسم سیاه که دوپامین آزاد می کنند، نورون های کوچک تری هم وجود دارند که

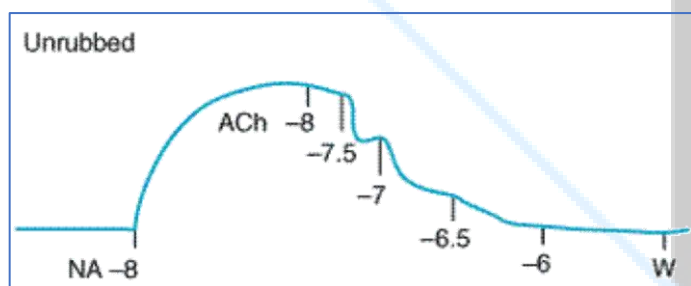
استیل کولین آزاد می کنند. میان دوپامین و استیل کولین تعادلی وجود دارد که اختلال در این تعادل موجب بیماری پارکینسون می گردد.

نکته: افراد مبتلا به پارکینسون یا دچار کمبود دوپامین هستند یا اینکه استیل کولین در مغز آن ها زیاد است، برای درمان پارکینسون بایستی از داروهای آکوئست دوپامین یا آنتاگونیست استیل کولین استفاده کرد.

قلب

در سیستم کولینرژیک به بطن اعصاب زیادی نمی رسد بیشتر اعصابی که مربوط به این سیستم هستند در گره S.A قرار دارند. در قلب تحریک گیرنده های M_2 را داریم که این تحریک از طریق G - protein coupled receptor می باشد. ساب یونیت α_i با کاهش cAMP مانع فعالیت کانال های سدیمی و کانال های کلسیمی فعال شده توسط دیپولاریزیشن می شود و ساب یونیت γ_B می تواند کانال های پتاسیمی را باز کند و سبب هایپرپلاریزاسیون شود. به این ترتیب rate و قدرت انقباضی قلب کم می شود. البته اثر استیل کولین بر قدرت انقباضی قلب ناچیز است.

رگ

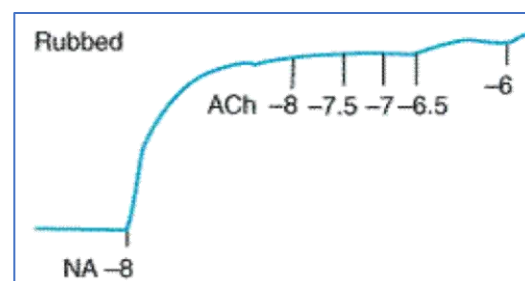


❖ زمانی که رگ سالم است (نمودار ۱) هم جداره رگ و هم سلول های اندوتیال رگ هردو گیرنده M_3 دارند. با اثر استیل کولین بر روی M_3

اندوتلیوم ماده ای را آزاد می کند که گشاد کننده است و به (EDRF Endothelium)

معروف بود. بعدها متوجه شدند که EDRF همان

NO (نیتریک اکساید) می باشد.



❖ زمانی که رگ آسیب دیده (نمودار ۲) چون اندوتلیوم از بین رفته فقط گیرنده‌های موسکارینی جداره عروق باقی

مانده که تحریک این گیرنده ها سبب انقباض می‌شود.

- آرترو اسکروز در افرادی که فشار خون، چربی خون و یا سن بالایی دارند ایجاد می‌شود. در این افراد پلاک ها اندوتلیوم را تخریب

می‌کنند بنابراین استیل کولین عروق را تنگ می‌کند.

❖ NO باعث فعال شدن گوانیل سیکلز می‌شود و گوانیل سیکلز فعال شده GTP را به cGMP تبدیل می‌کند.

همان طور که می‌دانیم برای انقباض عروق نیاز به MLC (Myosin light chain phosphate) است. cGMP با برداشتن

فسفات از MLC باعث تبدیل آن به Myosin light chain می‌شود. که این ماده دیگر اثر انقباضی ندارد و سبب گشاد شدن

عروق می‌گردد.

❖ آنزیمی به نام فسفودی استراز باعث تخریب cGMP می‌شود یعنی آن را به GMP تبدیل می‌کند. اگر فسفودی

استراز از بین برود و یا تخریب شود، cGMP افزایش می‌یابد و موجب گشادی عروق می‌گردد. مکانیسم دارویی به نام

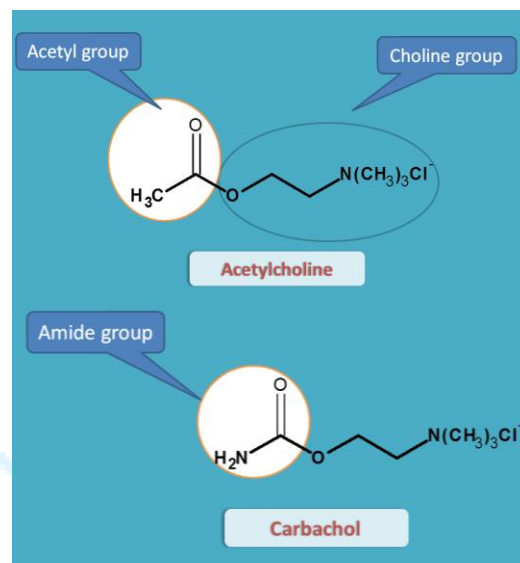
Viagra یا Sildenafil به همین طریق (تخریب فسفودی استراز) است. این دارو در مردان استفاده می‌شود و موجب گشادی

عروق می‌شود.

❖ نیتروگلیسرین زیر زبانی نیز به محض استفاده به دلیل NO فراوان باعث گشادی عروق می‌شود..

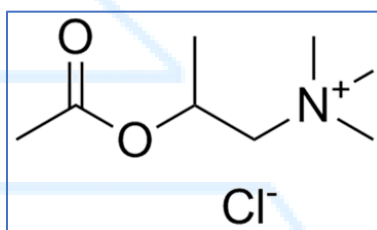
Carbachol

در داروهای کولینرژیک اگر در ساختمان استیل کولین تغییراتی بدهیم به داروهای دست خواهیم یافت. به طور مثال اگر به جای CH_3 در ساختمان استیل کولین NH_2 قرار دهیم Carbachol به دست می آید. این دارو هم خاصیت موسکارینی دارد و هم خاصیت نیکوتینی. توسط استیل کولین استراز تجزیه نمی شود. این دارو در هنگام اعمال جراحی چشم موجب تنگ شدن مردمک چشم می شود.



Methacholine

مشتقی از استیل کولین است که روی کربن β خود متیل دارد. استیل کولین استراز سبب



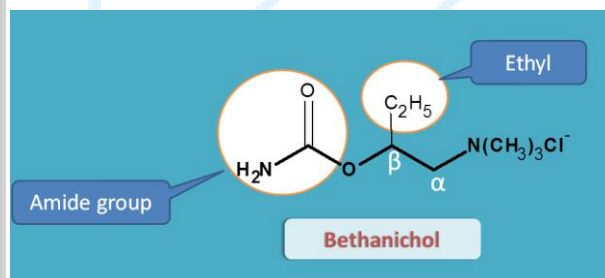
تجزیه ی آن می شود. با این کار به شدت از خاصیت تاثیر بر روی گیرنده نیکوتینی کاسته

شده و بر روی گیرنده موسکارینی تاثیر گذار است.

Bethanichol

دارویی است که از ترکیب Carbachol و Methacholine به دست

می آید. یعنی هم دارای NH_2 و هم دارای گروه متیل بر روی خود



است. توسط استیل کولین استراز تجزیه نمی شود. اثر نیکوتینی نیز ندارد. زمانی که بیمار از اتاق عمل خارج می شود دستگاه گوارش

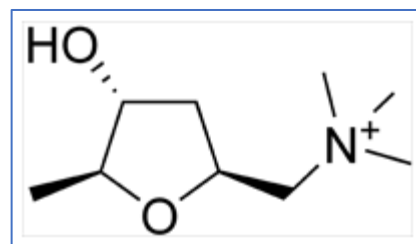
و ادرار آن از کار می افتد با استفاده از این دارو دستگاه ادراری به کار می افتد.

نکته: چون این دارو دارای ازت کواترنر است از سد خونی-مغزی عبور نمی کند و برای اثر بر روی CNS مناسب نیست.

Muscarine

یکی از انواع آلکالوئیدها، موسکارین است. از قارچی خاص به دست می آید. دارای ازت

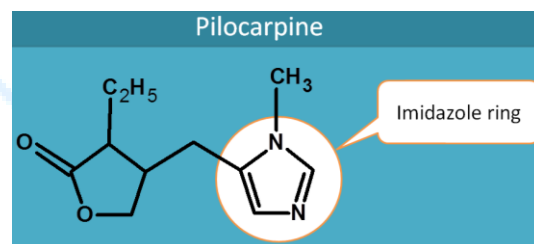
کواترنر است و وارد مغز نمی شود. جذب گوارشی دارد و باعث مسمومیت می گردد.



Pilocarpine

دارویی بسیار مهم در پزشکی است و به صورت موضعی یک داروی عالی در

درمان گلوکوم است و در هر دو نوع بیماری گلوکوم (close angle و open

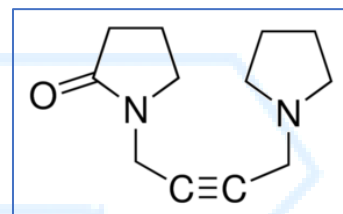


angel) کاربرد دارد. ازت کواترنر ندارد و دارای اثرات مغزی است.

Oxotremorine

ازت کواترنر ندارد و اثرات مغزی زیادی دارد. در ایجاد لرزش (Tremor) کاربرد دارد. بیشتر

جنبه ی تحقیقاتی دارد.



عمل نیکوتینی	عمل موسکارینی	حساسیت به کولین استراز	استرکولین
+++	+++	+++	استیل کولین کلرید
صفر	+++	+	متاکولین کلرید
+++	++	نامحسوس	کارباکول کلرید
صفر	++	نامحسوس	بتانکول کلرید

کاربردهای بالینی داروهای کولینومیمتیک

✓ Bethanechol در درمان مشکلات ادراری مصرف می شود.

✓ Carbachol در اعمال جراحی چشم استفاده می شود و ایجاد میوز چشمی می کند. در جراحی که برای دفع گلوکوم انجام می شود، اهمیت زیادی دارد.

✓ Pilocarpine نیز فشار کره چشم را پایین می آورد و یک داروی بسیار مهم در درمان گلوکوم است

✓ در بیماری لوچی یا دوبینی که عمل تطابق به خوبی صورت نمی گیرد و یکی از چشم ها به درستی جایی را نمی بیند، ممکن است یکی از اعصاب کولینرژیک فرد ضعیف شده باشد (به دلایل ژنتیکی یا ضربه) به همین دلیل برای درمان این بیماری به فرد داروی کولینومیمتیک داده می شود.

✓ در درمان بیماری مگاکولون که در آن کولون فرد به شدت بزرگ شده و مدفوع در داخل کولون بزرگ می شود و باعث گشاد شدن روده می گردد، با استفاده از داروهای کولینومیمتیک و افزایش انقباضات روده، مدفوع تخلیه می گردد و اندازه ی روده ی فرد پس از مدتی به حالت اول خود باز می گردد. ولی در درمان یبوست از این داروها استفاده نمی شود.

✓ در درمان reflux esophagitis که سبب باز گشت محتویات معده به مری می شود از داروهای کولینومیمتیک استفاده می شود که حرکات معده را به سمت انتها افزایش می دهد.

✓ در درمان خشکی دهان از Pilocarpine و داروی جدیدی به نام Cevimeline استفاده می شود.

نکته : داروی Bethanechol با نام تجاری Urecholine (اوره کولین) شناخته می شود،

داروهای آگونیست نیکوتین



ابتدا باید اشاره نمود داروهایی که آنتاگونیست گیرنده های نیکوتینی هستند استفاده چندانی ندارند.

نیکوتین

از تنباکو بدست می آید. از نیکوتین برای ترک سیگار استفاده می شود. نیکوتین باعث افزایش قدرت حافظه می شود بنابراین افرادی که سیگار می کشند دیرتر دچار آلزایمر می شوند. نیکوتین لیپوفیل است، وارد مغز می شود. آلکالوئید مایع است. از راه پوست نیز جذب می شود. بسیار Potent می باشد. بعنوان ضد حشره نیز استفاده می شود.

Lobeline

مانند نیکوتین است. از نظر potency نسبت به نیکوتین ضعیف تر است.

DMPP (Dimethyl Phenyl Piperazinium)

یک داروی سنتتیک است. دارای ازت کواترنر است و وارد مغز نمی شود. Potency زیادی دارد.

نکته: وارنیکلین یک آگونیست نسبی گیرنده نیکوتینی است که در ترک سیگار استفاده می شود.

ویژگی خاص گیرنده های نیکوتینی:

یک ویژگی که در آنتاگونیست های نیکوتین وجود دارد این است که اگر نیکوتین یا هر کدام از داروهای آگونیست نیکوتین به مقدار کم مصرف شود، نیکوتین اثر خود را گذاشته و سبب فعال شدن گانگلیون ها می شود. اما اگر از نیکوتین به مقدار زیاد استفاده شود علی رغم این که سلول دپلاریزه می شود ولی Action potential اتفاق نمی افتد که به این پدیده بلوک دپلاریزان یا Desensitization می گویند.

به طور مثال داروی سوکسینیل کولین (دو استیل کولین که از دم به هم چسبیدند) یک شل کننده عضله است. مکانیسم این دارو به این گونه است که ابتدا اثر استیل کولین را بر صفحه محرک انتهایی می گذارد و ابتدا عضله منقبض می شود ولی چون این انقباضات به صورت یکنواخت نیست، بعد از مدتی عضله شل می شود.

-شل کننده های عضلانی بر دو نوع اند :

۱. دپلاریزان: مانند سوکسینیل کولین

۲. غیردپلاریزان: مانند کورار که آنتاگونیست گیرنده های نیکوتینی است.

➤ به طور کلی از شل کننده های عضلانی مانند نیکوتین یا سوکسینیل کولین به مقدار زیاد استفاده نمی شود. زیرا این داروها

در ابتدا عضله را منقبض می کنند و ممکن است سبب فلج عضلانی شوند.

➤ نیکوتین همچنین Release وازوپرسین را افزایش می دهد. وازوپرسین دو کار را انجام می دهد:

۱. عروق را تنگ می کند. ۲. به عنوان آنتی دیورتیک در کلیه ها وجود دارد.



Cholinesterase inhibitors

داروهای مهار کننده استیل کولین استراز بر اساس خواص شیمیایی به سه دسته تقسیم می شوند:

۱. Alcohols مانند مشتقات Edrophonium

۲. Carbamates.

۳. Organophosphate از مشتقات اسید فسفریک

۱. الکل ها: زمانی که به آنزیم متصل می شوند یک پیوند الکترواستاتیک ضعیفی با آنزیم برقرار می کنند و آنزیم را به مدت چند

دقیقه مهار و جدا می کنند. طول اثر کم و کوتاهی دارند.

Edrophonium مهمترین داروی این گروه است. دارای ازت کواترنر است و وارد مغز نمی شود. Edrophonium در بیمارستان برای

بیمارانی که مبتلا به میاستنی گراو هستند، استفاده می شود. به این صورت که با تزریق Edrophonium اگر حال بیمار بهتر شد چنین

برداشت می‌شود که بیمار داروی خود را مصرف نکرده ولی اگر حال بیمار بدتر شد به این معنا است که بیمار مقدار زیادی از دارو خود را مصرف کرده زیرا مقادیر زیاد دارو باعث تخریب بیش از حد کولین استراز و تاثیر استیل کولین بر گیرنده‌های نیکوتینی عصب سمپاتیک می‌گردد که این تحریک موجب بروز مشکلاتی می‌شود.

۲. Carbamates: این داروها از نظر طول اثر متوسط اند. حد وسط دو گروه دیگر)

نفوستیگمین دارویی برای درمان میاستنی گراویس است. دارای ازت کواترنر است و اثرات مغزی ندارد در حالیکه فیزوستیگمین فاقد ازت کواترنر است و اثرات مغزی دارد. پیروستیگمین نیز مانند نفوستیگمین است با این تفاوت که طولانی اثر است و برای میاستنی گراو بهتر است.

مهمترین داروهای این گروه عبارتند از:

- Demecarium , Ambenonium , Pyridostigmine , Neostigmine - همگی دارای ازت کواترنر (عدم ورود به CNS)

- Galantamine , Donepezil , Tacrine , Rivastigmine , Physostigmine همگی فاقد ازت کواترنر (ورود به CNS)

نکته: Tacrine دارویی است که دارای اثرات سمی هر کدی است و کم اثر است بنابراین داروی دیگری به نام Donepezil ساخته شد که عوارض کمتر و طول اثر بیشتری دارد و در درمان آلزایمر از آن ها استفاده می‌کنیم.

۳. Organophosphate: اثر آن ها طولانی مدت است. گاهی بعنوان حشره کش استفاده می‌شود (مالاتیون - پاراتیون). این دو

داروپیش ساز یا prodrug هستند زیرا دارای گوگرد هستند و اینگونه نمی‌توانند آنزیم را مهار کنند، در بدن انسان یا حشره متابولیزه می‌شوند و به Paraoxon و Malaoxon تبدیل می‌شوند که شکل فعال دارو است. این داروها برای انسان چندان مضر نیستند زیرا در بدن انسان به وسیله ی آنزیم تجزیه می‌شود در حالیکه حشرات این آنزیم ها را ندارند. به خوبی از راه پوست جذب می‌شوند. گاهی اوقات در انسان ایجاد مسمومیت می‌کند.

- انواع قوی این داروها بعنوان گاز جنگی استفاده می شود مانند Tabun , Soman. این داروها سبب پرخاشگری و تشنج می شوند و به همین دلیل به آن ها گاز اعصاب گفته می شود. بنابراین افرادی که با این دارو مسموم می شوند چون آنزیم آن ها از بین رفته باید تا ۱۴ روز تحت نظر باشند.

داروهای Organophosphate:

Echotiophate - دارای ازت کواترتر (عدم ورود به CNS)

(Isofluorophate , DFP (diisopropyl fluorophosphate) , Soman , Tabun , Parathion , Malathion همگی فاقد ازت کواترتر (ورود به CNS)

مصارف بالینی داروهای مهار کننده استیل کولین استراز :

- ✓ چشم (درمان گلوکوم) ◀ Echotiophate , Isofluorophate هر دو طولانی اثر هستند.
- ✓ دستگاه گوارش (فلج بعد از عمل جراحی) ◀ Neostigmine , Edrophonium
- ✓ دستگاه ادراری (درمان احتباس ادراری و ضعف تون عضلانی دیواره مثانه) ◀ Neostigmine
- ✓ درمان میاستنی گراو ◀ آمبونیوم Neostigmine , Pyridostigmine , Ambenonium هر سه از پروسه ی بیماری جلوگیری نمی کنند ولی علایم بیماری را به شدت بهبود می بخشند.
- ✓ کفایت درمان در میاستنی گراو ◀ Edrophonium
- ✓ قلب و عروق (درمان تاکی کاردی فوق بطنی) ◀ Edrophonium با تاثیر بر گره SA قلب و باز کردن کانال های پتاسیمی ضربان قلب را کاهش می دهد.
- ✓ درمان مسمومیت با آتروپین ◀ Physostigmine



ترکیبات آنتی کولین استراز یا مهار کننده استیل



کولین استراز (AChE - Inhibitor AChEI)

این نوع ترکیبات سه دسته هستند

۱. الکل ها: الکل ها به جایگاه فعال نزدیک می شوند و به دلیل داشتن affinity به آنزیم، با ایجاد ممانعت فضایی مانع از عمل

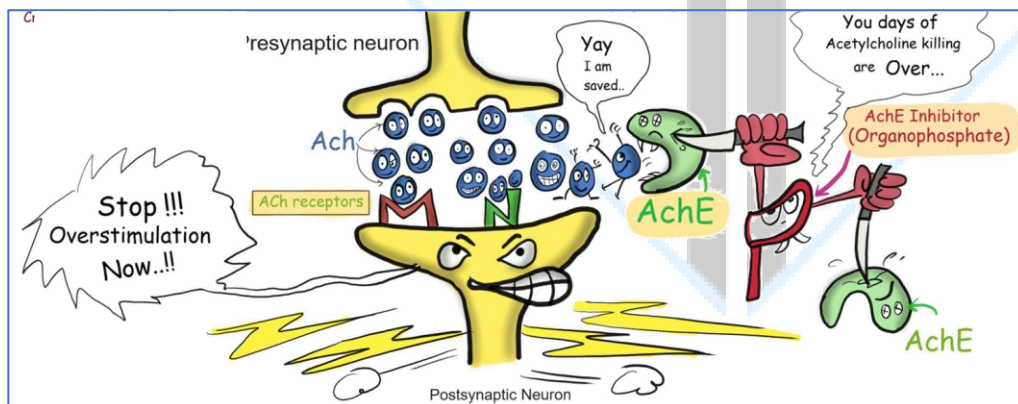
آنزیم می شوند.

۲. کاربامات ها: این نوع داروها مشتق اسید کاربامیک هستند (مثل Neostigmine). این داروها به جای استیل کولین وارد واکنش

با (AChE) می شوند و به جای استیل شدن که در هنگام واکنش استیل کولین و آنزیم رخ می داد، باعث کاربامیل شدن (AChE)

می شوند. نکته این است که ترکیب کاربامیل برخلاف ترکیب استیل به آسانی و به سرعت هیدرولیز نمی شود و در مدت کاربامیل

بودن، AChE غیر فعال است.



۳. ارگانوفسفرها: واکنش این

مواد با جایگاه فعال آنزیم به

نحوی است که پیوند تشکیل

شده بسیار قوی است و به

سادگی هیدرولیز نمی شود. حتی

برخی از مواد عضو این گروه به طور کامل غیر قابل هیدرولیز بوده و irreversible هستند. این مواد به عنوان Long acting شناخته

می شود. برای بازگشت به حالت عادی باید منتظر بود تا استیل کولین استراز جدید سنتز شود. از ارگانوفسفرها بیشتر به عنوان سم استفاده می شود.

پدیده AGING (پیری):

گفتیم که پیوند بین ارگانوفسفرها و AChE به قدری قوی است که هیدرولیز آن یا غیر ممکن است و یا به سختی صورت می گیرد. در مدت زمانی که ارگانوفسفر به AChE متصل است ممکن است بخش های دیگر ارگانوفسفر با AChE وارد واکنش شده و پیوند کوالان تشکیل دهد. این اتفاق باعث از رده خارج شدن AChE می شود، این فرایند با عنوان Aging شناخته می شود. در صورتی که پدیده aging در اثر مسمومیت با سموم ارگانوفسفر رخ دهد، حیات فرد به خطر می افتد.

زمان لازم برای رخ دادن پدیده aging برای ترکیبات مختلف متفاوت است. برای برخی ترکیبات این زمان چند دقیقه و برای برخی ترکیبات دیگر این زمان چند ساعت است. هر چه aging سریعتر اتفاق بیفتد خطر مرگ با آن دارو یا سم بیشتر است.

رفع اثر Aging:

برای برطرف کردن aging از داروهای ری جنره کننده (Regenerating Agent) استفاده می شود که باعث فعال شدن دوباره ی آنزیم AChE می شود. نمونه این داروها، ترکیبات oxime هستند مثل Oxime . diacetylmonoxime , pralidoxime , vidoxmie ها ترکیباتی هستند که بخشی از مولکول آنها بسیار فعال است. این ترکیبات با ایجاد یک پیوند بسیار قوی با ترکیباتی که بطور برگشت ناپذیری به آنزیم AChE متصل شده و باعث Aging شده اند، این ترکیبات را از آنزیم جدا کرده و باعث regenerate شدن آنزیم می شوند. به همین علت برای مقابله با سلاح های شیمیایی تزریق آتروپین کفایت نمی کند و افرادی که در معرض این سلاح ها بوده اند می بایستی سریعتر به یک مرکز درمانی منتقل و به آنها ترکیبات oxime تزریق شود.

نکته ۱: حشره کش های ارگانوفسفره مثل malathion و porathion در دزهای معمولی برای انسان سمی نیستند. در مسمومیت با

این نوع حشره کش ها فقط تعداد کمی از آنزیم های استیل کولین استراز درگیر می شوند

نکته ۲: علائم مسمومیت با آنتی کولین استرازها (AChE-۱) :

۱. محیطی: اسهال، تعریق، تنگ شدن مردمک چشم، تهوع، استفراغ،

۲. دفع ادرار CNS: بی قراری، بی خوابی، لرزش، تشنج (benzodiazepine ها برای جلوگیری از تشنج تجویز می شود).

اغتشاش شعور، گیجی، تضعیف مراکز تنفس و گردش خون که ممکن است باعث مرگ شود.

کاربردهای دارویی AChE-۱:



۱. دو داروی neostigmine و ethonidate از گروه AChET هستند که در اتاق عمل کاربرد دارند. قبل از عمل برای شل شدن عضلات

فرد به او Curare تزریق می کنند. تزریق این دارو باعث شل شدن عضلات می شود، نتیجتاً اعمال تنفس هم که توسط عضلات انجام

می شد متوقف می شود. پس از عمل جراحی می خواهیم تا عضلات فرد مجدداً به حالت عادی بازگشته و فرد شروع به تنفس کند.

برای این منظور از داروهای AChE-۱ استفاده می شود. در اثر تزریق AChE-۱، آنزیم مهار می شود و مقدار ACh در عضله افزایش

می یابد و در رقابت Curare به گیرنده های نیکوتینی متصل می شود و اثرات انقباضی Ach دیده می شود.

از جمله عوارض داروهای AChET ، در اثرات پاراسمپاتیک موسکارینی شدیدی است که در فرد دیده می شود مثل افزایش آب

دهان، افزایش ادرار و عرق. برای جلوگیری از این عوارض یکی از بلاکر گیرنده های موسکارینی مثل Atropine قبل از عمل جهت

کاهش ترشحات و تسهیل لوله گذاری تنفسی به فرد تزریق می شود.

۲. Mestinon (ژنریک : pyridostigmine) : داروی خوبی از خانواده AChET است که بصورت خوراکی در درمان Myasthenia

Gravis استفاده می شود.

۳. Aricept (ژنریک: donepezil): دارویی از خانواده AChEI که به عنوان درمان آلزایمر کاربرد دارد.

۴. Exelon (ژنریک: rivastigmine): دارویی از خانواده AChEI که به عنوان درمان آلزایمر کاربرد دارد.

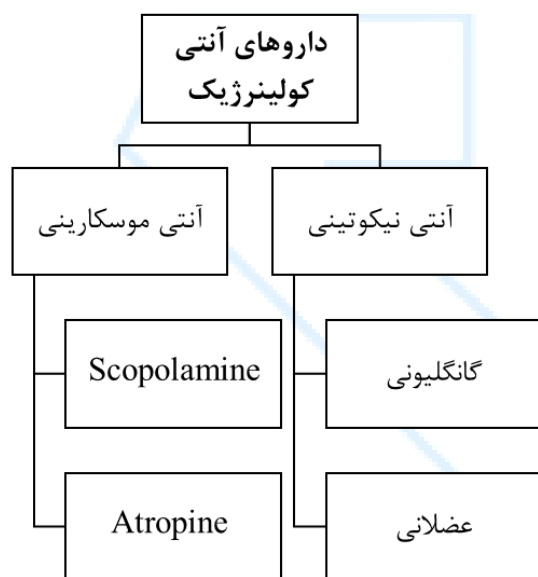
دارو	طیف اثر	جنبه های فارماکوکینتیک
اثر مستقیم		
استیل کولین	B	به سرعت توسط استیل کولین استراز (ChE) هیدرولیز میشود؛ مدت اثر ۳۰ - ۵ ثانیه؛ حلالیت ضعیف در چربی
بتانکول	M	مقاوم به ChE فعال خوراکی، حلالیت لیپیدی ضعیف؛ مدت اثر ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت
کار با کول	B	همانند بتانکول
پیلوکارپین	M	یک استر نمی باشد، حلالیت در چربی بالا؛ مدت اثر ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت
نیکوتین	N	یک استر نمی باشد؛ مدت اثر ۱.۶ ساعت؛ حلالیت بالا در چربی
ورانیکلین	N	آگونیست نسبی گیرنده های N، حلالیت در چربی بالا؛ مدت اثر ۲۴ - ۱۲ ساعت
اثر غیر مستقیم		
اندروفونیوم	B	الکل، آمین چهارتایی، حلالیت لیپیدی ضعیف، به صورت خوراکی فعال نیست؛ مدت اثر ۱۵ - ۵ دقیقه
نئوستیگمین	B	کاربامات، آمین چهارتایی، حلالیت لیپیدی ضعیف، فعال خوراکی، مدت اثر ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت یا بیشتر
فیزوستیگمین	B	کاربامات، آمین سه تایی، حلالیت لیپیدی خوب، فعال خوراکی، مدت اثر ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت
پیریدوستیگمین	B	کاربامات، همانند نئوستیگمین، اما مدت اثر طولانی تر (۴-۸ ساعت)
اکوتیوپات	B	ارگانوفسفات، حلالیت لیپیدی متوسط، مدت اثر ۲ تا ۷ روز
پاراتیون	B	ارگانوفسفات، حلالیت لیپیدی بالا، مدت اثر ۷ تا ۳۰ روز؛ حشره کش
سارین	B	ارگانوفسفات، حلالیت لیپیدی بسیار خوب، گاز عصبی

نوع گیرنده	پروتئین G	مکانیسم پس گیرنده ای
M ₁	G _q	↑ IP ₂ ، آبشار DAG
M ₂	G _i	↓ سنتز cAMP
M ₃	G _q	↑ IP ₂ ، آبشار DAG
M ₄	G _i	↓ سنتز cAMP
M ₅	G _q	↑ IP ₂ ، آبشار DAG
N _M	ندارد	جریان دپلاریزه کننده K ⁺ / Na ⁺
N _N	ندارد	جریان دپلاریزه کننده K ⁺ / Na ⁺

دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربرد بالینی	فارماکولینتیک، سمیت، میان کنش
کولین استرهای مستقیم بالاث				
بتائیکول	آگونیست موسکارینی اثر ناچیز بر گیرنده های موسکارینی	فعال سازی گیرنده های M_1 تا M_3 در همه بافت های محیطی، افزایش ترشح، انقباض عضلات صاف (به جز عروق) و تغییر ضربان قلب	ایلئوس عصبی و پس از عمل، احتباس ادراری	خوراکی و تزریقی، مدت اثر ۳۰ دقیقه دقیقه وارد CNS نمی شود سمیت: اثرات بیش از حد مفل پاراسمپاتیک به ویژه برونکواسپاسم بیماران آسمی. میان کنش: اثر افزایشنده با سایر مقلدهای پاراسمپاتیک
کارباکول	آگونیست غیرانتخابی موسکارینی و نیکوتینی	از سایر جهات مشابه بتانیکول	استفاده انحصاری موضعی در گلوکوم	
آلکالوئیدها یا ترکیبات صنعتی موسکاریتی مستقیم الاثر				
پیلوکارپین	آگونیست نسبی	همانند بتانیکول	گلوکوم، شوگرن	خوراکی و موضعی سمیت و میان کنش: مشابه بتانیکول
سومیلین	ترکیبات صنعتی با اثر انتخابی بر گیرنده M_3	مشابه پیلوکارپین		
آگونیست های نیکوتینی مستقیم الاثر				
نیکوتین	آگونیست گیرنده های N_N و N_M		ترک سیگار؛ کاربرد غیر پزشکی در حشره کش ها و تولید دخانیات	آدامس و چسب پوستی برای ترک سیگار سمیت: افزایش فعالیت GI، تهوع، استفراغ، اسهال، افزایش فشارخون دوز بالا باعث صرع می شود. عامل خطر بلندمدت GI و قلب و عروق میان کنش: اثر افزایشنده با دیگر محرک های CNS
وارنیکلین	آگونیست انتخابی گیرنده های نیکوتینی α و β		استفاده انحصاری در ترک سیگار	
سیگارمهارکننده کوتاه اثر کولین استراز (الکل)				
ادروفونیوم	الکل به طور مختصر به جایگاه فعال AchE اتصال یافته و از کووالانسی با AChT جلوگیری میکند	افزاینده همه اثرات Ach افزایش فعالیت پاراسمپاتیک و انتقال پیام عصبی عضلانی	تشخیص و درمان حاد MG	تزریقی، آمین ساختار چهارم عدم ورود به CNS سمیت اثرات مقلد پاراسمپاتیک میان کنش: اثر افزایشنده با سایر مقلدهای پاراسمپاتیک

مهارکننده های متوسط الایثر کولین استراز (کارباماتها)				
نئوستیگمین	پیوند کووالانسی با AchE ولی هیدرولیز و رها می شود	همانند ادروفونیوم ولی طولانی اثر	میاستنی گراویس، ایلتوس و احتباس ادراری عصب و پس از عمل	خوراکی و تزریقی، آمین ساختار چهارم، عدم ورود به CNS مدت اثر ۲ - ۴h اسمیت و میان کنش: مانند ادروفونیوم
پیریدوستیگمین		همانند ادروفونیوم ولی طولانی اثر (۴ تا ۶ ساعت)	کاربرد در میاستنی	
فیزیوستیگمین		مانند نئوستیگمین ولی آمین ساختار سوم آلکالوئیدی طبیعی	ورود به CNS	
مهارکننده های بلندایثر کولین استراز				
مالاتیون	حشره کش	برای پرندگان و پستانداران نسبتاً بی خطر است چون توسط آنزیمهای دیگر به محصولات غیرفعال متابولیزه می شود؛ به عنوان انگلش خارجی استفاده پزشکی هم دارد.		۰۹۹۰۹۲۶۵۶۸۷
پاراتیون	حشره کش	برای همه جانوران خطرناک است		به دلیل استفاده در کشاورزی و تماس کارگران مزرعه با آن، مسمومیت مهمی ایجاد می کند.
اکوتیوفات	مانند نئوستیگمین ولی با رهاسازی آهسته تر	مانند نئوستیگمین ولی طولانی اثر تر	منسوخ شده، در گذشته برای گلوکوم به کار می رفت	تنها در شکل موضعی سمیت: درد ابرو، یوئیت، تاری دید
سارین	«گاز اعصاب»	منحصراً در جنگ افزارها و تروریسم به کار می رود.		

ضد کولینرژیک	دارویی که گیرنده های موسکارینی یا نیکوتینی را مسدود می کند، اما معمولا به معنای ضد موسکارینی استفاده می شود
ضد موسکارینی	دارویی که گیرنده های موسکارینی اما نه نیکوتینی را مسدود می کند
تب آتروپین	هایپرترمی القاء شده توسط داروهای ضد موسکارینی؛ عمدتا به واسطه مهار تعرق ایجاد می شود
برافروختگی آتروپین	اتساع شدید عروق پوستی؛ بازوها و نیم تنه فوقانی و سر به وسیله دوزهای سمی داروهای ضد موسکارینی، خصوصا آتروپین؛ مکانیسم ناشناخته است
باز تولید کننده کولین	یک آنتاگونیست شیمیایی که به فسفر ارگانو فسفاتها متصل و AChE را جابه جا می کند
سیکلوپلاژی	فلج تطابق؛ عدم توانایی در تمرکز بر روی اشیاء نزدیک
انسداد دپلاریزه کننده	فلج عضله اسکلتی ضعیف ناشی از دپلاریزاسیون پایدار صفحه انتهایی عصبی - عضلانی
میتوتیک	دارویی که مردمک را منقبض می کند
میدریاتیک	دارویی که مردمک را متسع می کند
انسداد غدد پلاریزه کننده	فلج عضله اسکلتی سست و نرم ناشی از انسداد گیرنده نیکوتینی و ممانعت از دپلاریزاسیون صفحه انتهایی
پاراسمپاتولیتیک، پاراسمپاتوپلژیک	دارویی که اثرات تحریک عصب پاراسم دارویی که اثرات تحریک عصب پاراسمپاتیک را معمولا با انسداد گیرنده های موسکارینی بافت های افکتور اتونومیک، کاهش می دهد



داروهای آنتی کولینرژیک



❖ داروهای آنتاگونیست گیرنده های موسکارینی

در بدن سه نوع گیرنده ی موسکارینی وجود دارد:

اعصاب	M ₁
قلب , اعصاب , عضلات صاف	M ₂
عضلات صاف جدار عروق و غدد	M ₃

آتروپین مسدود کننده موسکارینی غیر انتخابی شاخص است. این آلکالوئید در آتروپا بلادونا و بسیاری از سایر گیاهان یافت می شود. به دلیل آنکه یک آمین نوع سوم است، آتروپین نسبتاً محلول در چربی است و به آسانی از سدهای غشایی می گذرد. دارو بخوبی در CNS، چشم، و سایر اندام ها توزیع می گردد. تا حدی توسط متابولیسم در کبد و تا حدی در ادرار به صورت دست نخورده حذف می گردد؛ نیمه عمر آن حدوداً ۲ ساعت است؛ به غیر از چشم مدت زمان اثر دوزهای طبیعی آن ۴-۸ ساعت می باشد.

✓ مکانیسم عمل

اگر چه عوامل مسدود کننده موسکارینی، آگونیست های معکوس هستند، اما مانند آنتاگونیست های رقابتی فارماکولوژیک عمل می کنند؛ اثرات مسدود کنندگی آنها می تواند با غلظت های افزایش یافته آگونیست های موسکارینی برطرف گردد.

✓ اثرات

اثرات محیطی مسدود کننده های موسکارینی، اغلب اثرات قابل پیش بینی ناشی از انسداد گیرنده کولینرژیک می باشد. این ها شامل اثرات چشمی، معده ای - روده ای، ادراری - تناسلی و ترشحات هستند. اثرات CNS کمتر قابل پیش بینی است و اثرات CNS مشاهده شده در غلظت های درمانی شامل اثرات آرام بخشی، کاهش بیماری مسافرت، و همان گونه که پیشتر ذکر شد، کاهش برخی علائم پارکینسون می باشد.

✓ کاربردهای بالینی

مسدود کننده های موسکارینی دارای کاربردهای درمانی مفید در CNS، چشم، برونش، روده و مثانه می باشند.

CNS

اسکوپولامین یک درمان استاندارد برای **بیماری مسافرت** است؛ این ترکیب یکی از موثرترین عوامل موجود برای این حالت است. فرمولاسیون برچسب پوستی آن موجود می‌باشد. بنزوتروپین، بی‌پیریدین و تری‌هگزیفنیدیل نماینده چندین عامل ضد موسکارینی مورد استفاده در پارکینسون هستند. بنزوتروپین گاهی به صورت تزریقی برای درمان دیستونی حاد (بد قوامی ماهیچه‌ها) ناشی از دارو درمانی ضد روان‌پریشی استفاده می‌شود.

چشم

داروهای ضد موسکارینی برای ایجاد گشادی مردمک استفاده می‌شوند، همانگونه که توسط منشأ نام گذاری آن از بلادونا "خانم زیبا" و استفاده آرایشی از عصاره‌های گیاه آتروپا بلادونا در قدیم برای گشاد کردن مردمک‌ها مشخص می‌شود. آنها هم چنین موجب فلج جسم مژگانی چشم و عدم تطابق می‌شوند. این داروها به ترتیب کاهش مدت اثر آن‌ها، آتروپین (کمتر از ۷۲ ساعت)، هوماتروپین (۲۴ ساعت)، سیکلوپنتولات (۲-۱۲ ساعت) و تروپیکامید (۵ تا ۴ ساعت) می‌باشند. این عوامل به خوبی از کیسه ملتحمه به چشم جذب می‌شود.

برونش

آتروپین تزریقی برای مدت‌های طولانی جهت کاهش ترشحات مجاری تنفسی در طول بی‌هوشی استفاده شده است. ایپراتروپیوم یک عامل ضد موسکارینی نوع چهارم است که به صورت استنشاقی برای تقویت متسع‌کنندگی برونش در آسم و بیماری مزمن انسدادی ریوی (COPD) استفاده می‌شود. اگرچه ایپراتروپیوم به اندازه آگونیست‌های ما مؤثر نیست اما با احتمال کمتری موجب تاکی‌کاردی و آریتمی در بیماران حساس می‌شود. این دارو دارای اثرات محدود ضد موسکارینی در خارج از ریه است، زیرا جذب ضعیف و متابولیسم سریع دارد. تیوتروپیوم یک آنالوگ با مدت اثر طولانی‌تر است. آکلیدینیوم یک داروی ضد موسکارینی طولانی اثر جدیدتر است که در ترکیب با یک آگونیست گیرنده آدرنرژیک β و طولانی اثر برای درمان COPD موجود می‌باشد.

آتروپین، مت اسکوپولامین و پروپانتلین در گذشته برای کاهش ترشح اسید در بیماری اسید - پپتیک استفاده می شدند، اما امروزه برای این مورد مصرف کنار گذاشته شده‌اند زیرا به اندازه مسدود کننده های H و مهارکننده های پمپ پروتون مؤثر نیستند، و موجب اثرات جانبی حاد مکرر تر و حادثه می گردند. مهارکننده انتخاب M₁ پیرنزیپین در اروپا برای درمان زخم‌های پپتیک (معده و دوازدهه) موجود است. مسدودکننده‌های موسکارینی هم چنین می‌تواند برای کاهش گرفتگی عضلانی و تحرکی بیش از حد در اسهال موقت استفاده گردد، اما داروهایی مانند دیفنوکسیلات و الوپرامید مؤثرتر می‌باشند.

مثانه

اکسی بوتینین، تولترودین، یا عوامل مشابه می‌توانند برای کاهش فوریت ادرار در التهاب خفیف مثانه و کاهش اسپاسم‌های مثانه پس از جراحی اورولوژی استفاده گردد. تولترودین، داریفناسین، سولیفناسین و فزوتروдин و پروپیوردين برای گیرنده‌های M₃ کمی انتخابی هستند و برای درمان بی اختیاری ادراری ناشی از استرس بوجود آمده‌اند.

سمیت

جمله قدیمی جهت یادآوری و به خاطر سپردن سمیت آتروپین می‌گوید: "خشک

مانند استخوان، داغ مانند تپانچه، قرمز مانند یک لبو، خل مانند یک کلاه دوز."

این توصیف انعکاسی از اثرات ضد موسکارینی قابل پیش بینی و برخی اثرات غیر

قابل پیش بینی است.



سمیت‌های قابل پیش بینی

اثرات ضدموسکارینی منجر به عوارض متعدد مهم و بالقوه خطرناک می‌شوند. انسداد تعریق تنظیم‌کننده دما می‌تواند منجر به هایپرترمی یا تب آتروپین (تیانچه) شود. این خطرناکترین اثر داروهای ضد موسکارینی در کودکان است و در اطفال بالقوه مرگبار می‌باشد تعریق ترشح بزاق، و ایجاد اشک همگی به میزان قابل ملاحظه ای کاهش می‌یابند یا متوقف می‌شوند. "خشک مانند استخوان". تاکی کاردی متوسط متداول می‌باشد و تاکی کاردی حاد یا آریتمی در مصرف دوز بیش از حد، شایع است. در افراد سالخورده، سمیت شامل گلوکوم حاد زاویه بسته و احتباس ادراری خصوصا در مردان دارای هایپرپلازی پروستات است. یبوست و تاری دید اثرات جانبی متداول در همه گروه های سنی است.

سایر سمیت‌ها

سمیت‌هایی که از اثرات خودمختار محیط قابل پیش بینی نیستند شامل اثرات CNS و قلبی-عروقی می‌باشند سمیت CNS شامل خواب آلودگی، فراموشی، روان آشفتگی یا توهمات "خل مانند یک کلاه دوز" می‌باشند؛ تشنج نیز ممکن است رخ دهد سایر گروه های دارویی با اثرات ضدموسکارینی برای مثال ضد افسردگی های سه حلقه ای، می‌توانند توهمات یا روان آشفتگی را در افراد سالخورده ای ایجاد کنند. در دوزهای خیلی بالا هدایت داخل بطنی ممکن است مسدود گردد. اتساع عروق پوستی بازوها، سر گردن و بالاتنه نیز در این دوزها رخ می‌دهد؛ (قرمز مانند لبو).

آنتاگونیست‌های نیکوتینی



داروهای مسدود کننده عقده عصبی (گانگلیون)

مسدود کننده‌های گیرنده‌های نیکوتینی عقده عصبی مانند آنتاگونیست‌های رقابتی فارماکولوژیک عمل می‌کنند، ای داروها اولین عوامل موفق برای درمان فشارخون بالا بوده‌اند. هگزامتونیوم، مکامیل آمین، و سایر مسدود کننده های متعدد عقده عصبی برای این منظور استفاده می‌شدند.

اثرات جانبی انسداد عقده عصبی در فشار خون بالا به حدی حاد است (هر دو انشعاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک مسدود می‌شود که بیماران قادر به تحمل آن برای طولانی مدت نبودند).

تری متافان جدید ترین مسدود کننده عقده عصبی است، اما استفاده از آن تقریباً کنار گذاشته شده است. این ترکیب حلالیت در چربی ضعیفی دارد، به صورت خوراکی غیرفعال است و نیمه عمر پایینی دارد. به صورت دورن وریدی برای درمان فشار خون بالا تسریع شده حاد (فشار خون بالای بدخیم) استفاده می‌شود.

۱. داروهای آنتاگونیست M₁:

اثر روی ترشح اسید معده این دو آمین های ترشیری هستند در نتیجه از CNS عبور کرده و عوارض مغزی می دهند. Antacid drug - peptic ulcer.	Pirenzepine
	Trenzepine
برای ناراحتی های روده کاربرد دارد. برای درد و اسپاسم عضلات شکم) و اثر کمی روی ترشح اسید معده دارد. اثر نه چندان انتخابی روی M ₁ برای تخفیف انقباضات میزناى ناشی از تحریک سنگ کلیه کاربرد دارد. کاهش دهنده ی اسهال و دفع ادرار.	Dicyclomine
اثر روی گیرنده ی M ₁ مغزی و برای پارکینسون مصرف می شود.	Trihexyphenidyl

۲. داروهای آنتاگونیست M₂:

Muscle relaxant , باعث تاکی کاردی و افزایش فشار خون می شود.	Gallamine
	Methoctramine

۳. داروهای آنتاگونیست M₃ :

برای بی اختیاری ادراری مصرف می شود.	Oxybutynin
	Tolterodin
	Solifenacin
	Darifenacin

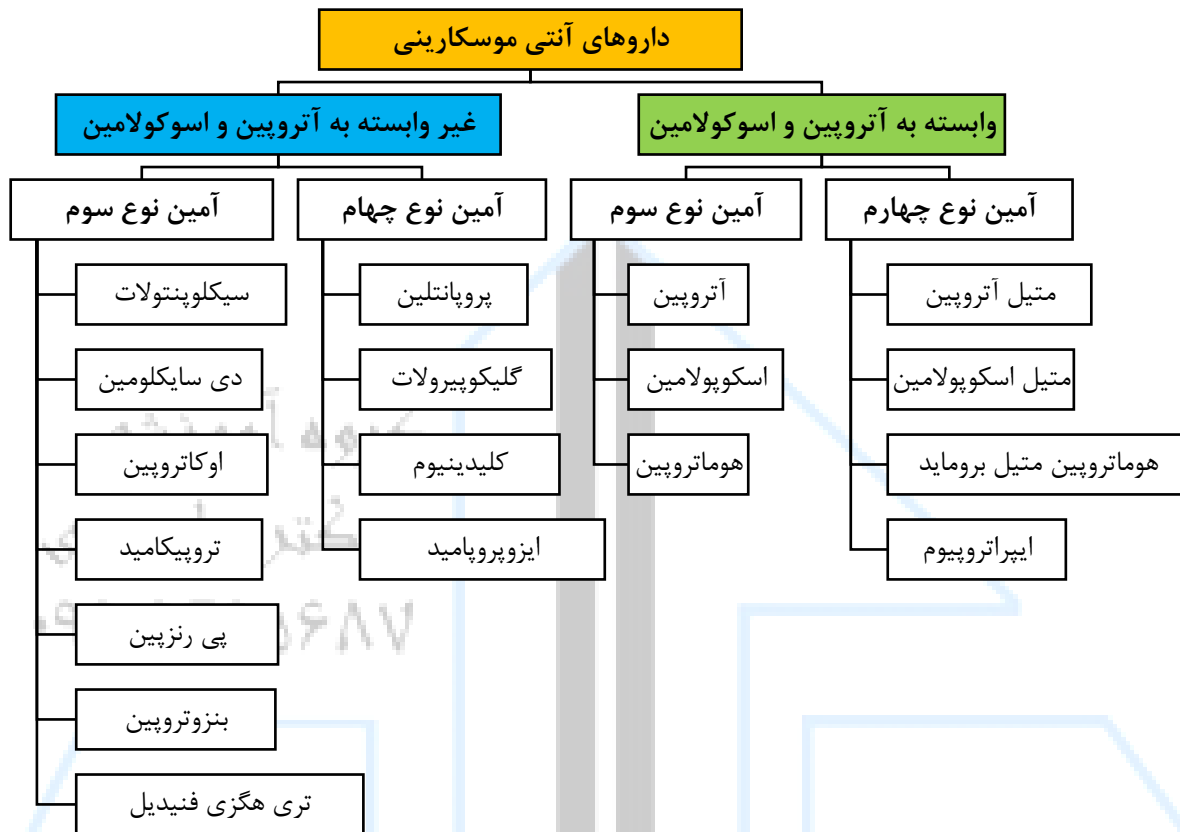
ثابت تفکیک Dissociation Constant :

هر چه میزان ثابت تفکیک یک دارو بیشتر باشد، یعنی میزان بیشتری از آن برای اشغال ۵۰ درصد از گیرنده‌ها مورد نیاز است. به عنوان مثال برای دارو pirenzepine این نسبت برای گیرنده های M₃, M₁, M₂ به ترتیب 500, 300, 25 یعنی Pirenzepine برای M₁ اختصاصیت بیشتری دارد. (البته بطور نسبی) ۱۱۶ - AFDX هم اختصاصیت بیشتری برای M₂ دارد. اختصاصیت داروها باعث می‌شود تا هر دارویی درست در همان جهت که مورد نیاز ماست اثر داشته باشد.

Property	Subgroup		
	M ₁	M ₂	M ₃
Approximate dissociation constant ⁵			
Atropine	1	1	1
Pirenzepine	25	300	500
AF-DX 116	2000	65	4000
Darifenacin	70	55	8

توضیحات چند دارو:

اثرات آنتی موسکارینی محیطی دارند. - این دو دارو به دلیل داشتن ازت کوآترنری از سد خونی مغزی عبور نکرده و اثرات مرکزی ندارند.	Propantheline Glycopyrrolate
	Tropicamide Cyclopentolate
قطره چشمی که در معاینات چشمی به کار می‌رود و باعث میدریازیس می‌شود. این داروها اثرات کوتاه مدت دارند. باعث سیکلوپلزی یا فلج عضلات مژگانی چشم و از دست دادن توانایی تطابق می‌شود.	Ipratropium_Bromide
دارویی استنشاقی که دارای آمونیوم کوآترنر است و برای آسم بکار می‌رود. جذب زیاد به بدن ندارد.	Benztropine
داروی آنتی موسکارینی که به دلیل داشتن آمونیوم ترشیریاری قابلیت ورود به مغز را دارد. برای درمان drug induced parkinsonism کاربرد دارد	Metoclopramide
به عنوان ضد تهوع کاربرد دارد (از عوارض شیمی درمانی، تهوع است) پس از تجویز، عوارضی مثل کج شدن دهان و عوارض extra pyramidal بروز می‌کند. آنتاگونیست گیرنده های دوپامین است.	Haloperidol Chlorpromazine
داروهای ضد جنون یا anti psychosis که آنتاگونیست دوپامین هستند دو داروی trihexyphenidyl و benztropine در کنار داروهای ضد جنون برای حفظ تعادل بین استیل کولین و دوپامین در مغز تجویز می‌شود.	Atropine Scopolamine
از نظر ساختمان بسیار شبیه به هم هستند و تنها در یک • تفاوت دارند. تجویز سیستمیک Atropine باعث بروز عوارض زیاد می‌شود.	Bvocine N,B,B
قبلا بصورت اسپری برای اسم به کار می‌رفت	



ترشیاری آمین - در ایران به صورت آمین کوآترنری NBB وجود دارد.	Hyocine
ترشیاری آمین - کاربرد به عنوان ضد اسپاسم	Dicyclomin
کوآترنری آمین	Metylscolamine
کوآترنری آمین	Metyl原因tropine
ترشیاری آمین - قطره چشمی، اثرات کوتاه مدت نسبت به Atropine	Homatropine
ضد آسم - کوآترنری آمین	Ipratropium Bromide
قطره چشمی - ترشیاری آمین	Cyclopentolate
قطره چشمی - ترشیاری آمین	Ochatropine
قطره چشمی - ترشیاری آمین	Tropicamide
کوآترنری آمین	Trihexyphenidyl
ترشیاری آمین	Pirenzepine
ترشیاری آمین	Benzotropine
کوآترنری آمین - وارد مغز نمی شود.	Glycopyrrolate
کوآترنری آمین - وارد مغز نمی شود.	Propantheline
به صورت cholorediazepoxide وجود دارد. این دارو خواص ضد اضطراب و خواب آور دارد اما به عنوان یکی از داروهای کاهش دهنده ی ترشحات معده در ناراحتی های گوارشی مصرف میشود. اثرات دوگانه به دلیل اثر هم زمان روی گیرنده موسکارینی و اثرات ضد اضطراب chlorodiazepoxide است.	Clidinium C

اندام	اثر	مکانیسم
CNS	اثر تسکین دهنده، اثر بر بیماری مسافرت، اثر ضد پارکینسونی، ضعف حافظه، هذیان	انسداد گیرنده های موسکارینی، چندین زیر گروه
چشم	فلج جسم مژگانی - گشادی مردمک	انسداد گیرنده های M_3
برونش	اتساع برونش، خصوصا اگر منقبض شده باشد	انسداد گیرنده های M_3
دستگاه گوارش	شل شدگی، کاهش حرکات دوری، کاهش تولید بزاق	انسداد گیرنده های M_1 و M_3
مجاری ادراری - تناسلی	شل شدگی دیواره مثانه، احتباس ادرار	انسداد گیرنده های M_3 ، محتملاً M_1
قلب	برادی کاردی اولیه، خصوصا در دوزهای پایین سپس تاکیکاردی	تاکیکاردی ناشی از انسداد گیرنده های M_2 در گره سینوسی دهلیزی
عروق خونی	انسداد اتساع عروق موسکارینی؛ تا زمانی که یک آگونیست موسکارینی حضور نداشته باشد تظاهر نمی یابد	انسداد گیرنده های M_3 بر اندوتلیوم عروق
غدد	کاهش شدید تولید بزاق؛ کاهش متوسط در تولید اشک، عرق، کاهش کمتر در ترشح معده	انسداد گیرنده های M_1 و M_3
عضله اسکلتی	هیچ	

خلاصه چند داروی پر کاربرد:

دستگاه ادراری و گوارشی

Quaternary amines	Tertiary amines
Anisotropine	Atropine
Clidinium	Dicyclomine
Glycopyrrolate	Oxybutynin
Isopropamide	Oxyphencyclimine
Mepenzolate	Propiverine
Methantheline	Tolterodine
Oxyphenonium	Tridihexethyl
Propantheline	

چشم پزشکی: Atropine Scopolamine Homatropine Cyclopentolate Tropicamide

آتروپین جزء داروهایی است که به عنوان Pre Medication Surgery شناخته می شوند و قبل از عمل جراحی و لوله گذاری جهت

کاهش ترشحات دستگاه گوارش استفاده می شوند.

آثار آتروپین وابسته به دز است. ترشحات بزاق و پوست به آتروپین بسیار حساس هستند. بچه ها و پیرمردها هم به این مسئله بسیار حساس هستند، برای همین است که تزریق آتروپین به کودکان باعث hyperthermia در آنها می شود. در دزهای بالاتر باعث تند شدن ضربان قلب، اختلال بینایی، خشکی دهان و افزایش دمای بدن می شود. (Flushing یا گر گرفتگی که در افراد سفید پوست بیشتر ایجاد می شود همچنین باعث بروز توهم ، کما و در ادامه مرگ می شود.

اثرات افزایش دز آتروپین روی ضربان قلب و ترشح بزاق:



تزریق آتروپین به طور معمول باعث افزایش ضربان قلب می شود. اما عملاً دیده می شود در صورت تزریق با دز 1 mg / kg ضربان قلب نه تنها افزایش نمی یابد بلکه کمتر می شود. علت: استیل کولین، عامل اصلی کاهش ضربان قلب است که از انتهای اعصاب پاراسمپاتیک ترشح می شود. در محل سیناپسی که استیل کولین ترشح می شود روی نورون پیش سیناپسی گیرنده های موسکارینی وجود دارد که مسئول خود تنظیمی ترشح استیل کولین هستند، یعنی استیل کولین پس از ورود به فضای سیناپسی، روی این گیرنده ها نشسته و ترشح استیل کولین را مهار می کند. نکته اینجاست که این گیرنده ها حساسیت بسیار بالایی دارند. در صورت تزریق آتروپین به مقدار بسیار کم 1 mg / kg که یک آنتاگونیست موسکارینی است، به دلیل حساسیت بسیار بالا ابتدا گیرنده های موسکارینی پیش سیناپسی بلوکه می شوند. در نتیجه استیل کولین آزاد شده به فضای سیناپسی نمی تواند اثر خود مهاری از طریق این گیرنده ها اعمال کند. نتیجه این که ترشح استیل کولین به مقدار بیشتری ادامه می یابد و در نتیجه به جای افزایش در ضربان قلب، کاهش در ضربان قلب را شاهد خواهیم بود.

با بالا رفتن دوز، گیرنده های موسکارینی نورون پس سیناپسی هم بلاک می شوند. در نتیجه استیل کولین دیگر نمی تواند اثر کاهشی خود را نشان دهد و اثرات سمپاتیکی غالب شده و ضربان قلب بالا می رود.

این توضیحات عیناً برای افزایش مقدار بزاق در دزهای پایین آتروپین هم صادق است.

به صورت شربت همراه با Phenobarbital عرضه میشود که اثرات آرامبخش هم دارد. تجویز برای کودکان به وسیله ی قطره چکان انجام می شود.	Belladonna
برای مصارف ادراری استفاده می شود.	Toltrodine
در دردهای گوارشی خانم های باردار هم تجویز می شود.	Hyocine N.B.B
داروهای مورد استفاده در پارکینسون	Benztropine
	Biperiden
	Orphenadrine
	Procyclidine
	Trihexylphenidy
استنشاقی - در درمان آسم	Ipratropium
داروهای مورد استفاده در Motion Sickness که در اثر گیرنده های موسکارینی حلقونی گوش ایجاد میشود. dimenhydrinate داروی بهتری است.	Scopolamine Dimenhydrinate
در افتادگی رحم که باعث فشار بر مثانه میشود کاربرد دارد. نکته : تجویز داروهای احباس ادرار در پیرمردهای دچار بزرگی پروستات ممنوع است	Terodine
. یک ضد افسردگی سه حلقه ای با اثرات آنتی موسکارینی قوی در شب ادراری کاربرد دارد.	Imipiramine
جهت مشکلات ادراری	Propiverine
این داروها آنتی هیستامین هستند که خاصیت آنتی موسکارینی دارند و باعث خشکی دهان و یبوست می شوند.	Diphenhydramine
	Chlorpheniramine
	Dimenhydrinate
این داروها خاصیت α بلاکری دارند. Chloropromazil خاصیت ضد جنون دارد. این داروها خاصیت آنتی موسکارینی هم دارند.	Chloropromazil
	Thioridazine
	Loxapine
داروهای ضد اسپاسم آنتی موسکارینی	Dicyclomine Propantheline
ضد افسردگی سه حلقه ای با خاصیت آنتی موسکارینی	Amitriptyline Doxepime
آنتی هیستامین با خواص α -بلاگری- کاهنده فشار خون	Prometazine
داروهای مورد استفاده جهت اسپاسم عضلانی. خواص Muscle relaxant دارند. به شدت اثرات آنتی موسکارینی از خود ظاهر میکنند مثل خشکی دهان , اختلال بینایی. Orphenadrine در درمان پارکینسون هم به کار می رود.	Orphenadrine
	Cyclobenzapine
	Metocarbamol

دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، میان کنش
داروهای حرکت زدگی				
اسکوپولامین	ناشناخته	کاهش سرگیجه و تهوع پس از جراحی	پیشگیری از حرکت زدگی و تهوع و استفراغ پس از عمل	*چسب پوستی برای حرکت زدگی *تزریق عضلانی برای تهوع پس از عمل *مسمومیت: تاکیکاردی، تاری دیدی، خشکی دهان، دلیریوم *میان کنش: سایر ترکیبات ضد موسکارینی
اختلالات گوارشی				
دی سیکلومین	آنتاگونیسم رقابتی و گیرنده های M3	کاهش فعالیت ترشحات و عضلات صاف گوارشی	سندرم روده تحریک پذیر اسهال خفیف	خوراکی و تزریقی *نیمه عمر کوتاه ولی اثر آن ۶ ساعت ادامه می یابد مسمومیت: تاکیکاردی، سردرگمی، احتباس ادرار، افزایش فشار داخل چشم * میان کنش: سایر ضد موسکارینها
هیوسامین	اثر طولانی تر			
گلیکو پیرولات	مشابه دی سیکلومین			
چشم پزشکی				
آتروپین	آنتاگونیسم رقابتی همه گیرنده های M3	باعث میدریاز و سیکوپلژی می شود	معاینه شبکیه؛ پیشگیری از چسبندگی پس از عمل	*قطره چشمی. اثر طولانی (۵ تا ۶ روز) مسمومیت: افزایش فشار چشم در گلوکوم زاویه بسته • میان کنش: سایر ضد موسکارینها
اسکوپولامین	شروع اثر سریع تر از آتروپین			
دموماتروپین	مدت اثر کوتاه تر			
سیکو پنتولات	مدت اثر کوتاه تر (۳-۶)			
تروپیکامید	کوتاه ترین مدت اثر (۱۵-۶۰ min)			
تنفسی (آسم و COPD)				
ایپراتروپیوم	آنتاگونیست رقابتی و غیرانتخابی گیرنده های M	کاهش یا پیشگیری از برونکواسپاسم	پشگیری و تسکین حملات حاد برونکواسپاسم	*گنجان آئروسول (تا حد ۴ بار در روز) • مسمومیت، خشکی دهان، سرفه • میان کنش: سایر ضد موسکارینها

اداری				
اکسی بوتینین	آنتاگونیست نسبتاً انتخابی M3	کاهش تون عضله دترسور اسپاسم	بی اختیاری فوریتی اسپاسم پس از عمل	خوراکی، درون وریدی، چسب پوستی و مسمومیت: تاکیکاردی، یبوست، افزایش فشار چشم، خشکی دهانچسب پوستی، خارش میان کنش: سایر ضدموسکارینیها
داریفناسین	آمینهای ثالث با اثر سولیفناسین و انتخابی بیشتر بر گیرنده های M3			
تروسپیوم	آمین چهارم با اثر کمتر بر CNS			
مسمومیت کولینرژیک				
آتروپین	آنتاگونیست غیرانتخابی رقابتی همه گیرنده های موسکارینی مرکزی و محیطی	فزونی موسکارین در غدد برون ریز قلب و عضلات صاف را بلوک می کند	پادزهر الزامی برای مسمومیت شدید با مهارکننده های کولین استراز	انفوزیون درون وریدی تا زمان پدیدار شدن نشانه های ضدموسکارینی • تا جایی که ضروری است، ادامه دهید. *مسمومیت: تا وقتی مهار استیل کولین استراز ادامه دارد، قابل توجه نیست.
پیرالیدوکسیم	میل ترکیبی بسیار بالا برای اتم فسفر. ولی وارد CNS نمی شود	AchE فعال را نوزایی می کند، می تواند بلوک صفحه انتهایی عضله مخطط را برطرف کند.	پادزهر معمول برای مسمومیت آغازین (h48) با مهارکننده های کولین استراز	هر ۴ تا ۶ ساعت درون وریدی و مسمومیت: می تواند باعث ضعف عضلانی شود.

عوارض آنتاگونیست های کولینرژیک



میدریاز

کنفوزیون

تاری دید

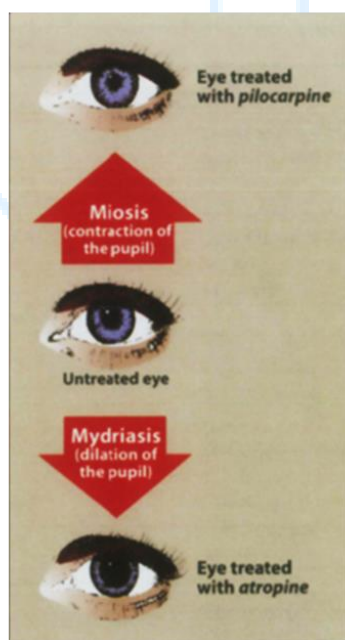


احتباس ادراری



یبوست

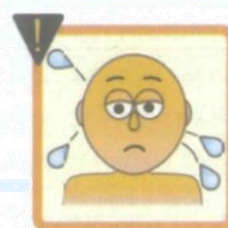
اثرات پیلوکارپین و آتروپین بر عضلات مژگانی و عنبیه



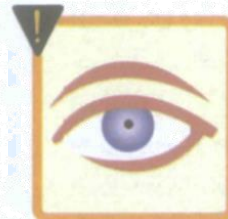
عوارض آگونیست های کولینرژیک



اسهال



تعریق



میوز



تهوع



فوریت ادراری