تفريغ فارما ١

اسم الموضوع: Lec "7" (part 1)

إعداد الصيدلاني/ـة: أريج خواز

Soul Academy

لجان الدُفعات

فال direct acting لما تدخل على الجسم تشتغل زي ما يشتغل الـ Acetylcholine ← يعني ترتبط على الـ receptors اللي بيرتبط عليها الـ Acetylcholine

DIRECT-ACTING CHOLINERGIC AGONISTS

من الأدوية اللي تشتغل بهذه الطريقة :-

1 • **Acetylcholine**

2 • **Bethanechol**

3 • **Carbachol (carbamylcholine)**

4 • **Pilocarpine**

Acetylcholine (1)

زي ما الجسم أصلاً ينتجه في Ach مصنّع برا الجسم ونستخدمه في حالات معينة وهو بالزبط زي الـ A.ch اللي ينتجه الجسم

فا رح يعطي الـ effect على كل الـ receptors اللي يرتبط عليها الـ A.Ch ← يعني رح يرتبط على الـ nicotinic receptors الموجودة في الجسم

وعلى الـ muscarinic receptors الموجودة في كل انحاء الجسم هذا الشي يعطيه خاصية أنه Not specific يعني انه ما يرتبط بمكان معين أو على organ معين فا هو يرتبط على كل الـ organs يعني وين ما في muscarinic receptors رح يجي هذا الدواء (اللي هو Ach) ويرتبط عليه

1

Acetylcholine = Ach

س/ ليش الـ Ach مالو قدرة على اختراق الـ Blood Brain Barrier (BBB) ؟؟

ج/

- ✓Quaternary ammonium compound that cannot penetrate membranes. ← لأنه هو عبارة عن Charged / polar Compound

- ⇒ ✓ACh has both muscarinic and nicotinic activity ⇐ حكينا عنها فوق

س بما انه الـ Ach يلي بناخذه كدواء بيرتبط بالـ muscarinic receptors يلي موجودة في الجسم ⇐ فـ شو رح تكون تأثيراته عالجسم ؟؟

ج فـ رح تكون تأثيراته زي تأثيرات الـ parasympathetic على كل الـ organs

Acetylcholine

- Its effects include :

① ➢ **Decrease in heart rate and cardiac output**

② ➢ **Decrease in blood pressure** :ACh (activates M3 receptors found on endothelial cells lining why? (لأنه بيعمل)

the smooth muscles of blood vessels. This results in the production of nitric oxide) n.o

هو داحسن أهم الـ Compounds يلي تعمل Vasodilation ⇐ فـ وجوده بجدار الـ Blood Vessels فـ الـ Ach بيحفز انتاج الـ n.o خصوصا بسبب ارتباطه ع الـ M3 receptors فـ بيعمل Vasodilation ⇐ نتيجة هذا الشي رح يقل الـ Blood pressure

* لا يمكن أن نستخدمه كدواء خصوصا لأنه تأثيره لفترة قليلة (ساعة) دائما لا يعطى orally فقط injection ⇐ فـ نعطيه في حالة الطوارئ فقط

Other effects:

مربوطه بالـ parasympathetic → ح تظهر هاي الأعراض نتيجة انه الـ Ach ارتبط على الـ muscarinic receptors الموجودة في الجسم لأنه ليس targeted / specific

1 • Diarrhea — لأنه بزيد الـ motility of GI

2 • Diaphoresis — تزيد رشحة العرق

3 • Nausea — غثيان

4 • Miosis — تضييق بؤبؤ العين → عكس (mydriasis) توسع حدقة العين

5 • Bronchospasm — تشنجها بالقصبة الهوائية

6 • Incease in salivation and GIT motility, Increase urinary urgency

الـ Ach اللي تأخذه ك drug هو ح يتأثر بالـ

AChE

⇐ ح يحطم/يكسر الـ Ach فـ تأثيره ح يكون acetylcholine eastries الـ Ach يلي تأخذه من برا ك drug هو ح يتأثر بالـ

لفترة قصيرة لهذا السبب.

Bethanechol

- Not hydrolyzed by AChE *(due to the esterification of carbamic acid)*
- Inactivated through hydrolysis by other esterases.
- It lacks nicotinic actions *(due to the addition of the methyl group)*
- Have strong muscarinic activity.
- Its major actions are on the smooth musculature of the bladder and GI tract.
- It has about a 1-hour duration of action.

س) شو الحالات اللي ممكن استخدم هذا الدواء (Bethanechol) فيها؟

في بعض الأشخاص ممكن يصير معهم حالة

- used to stimulate the "atonic bladder", particularly in postpartum or postoperative, nonobstructive urinary retention. *Bethanechol may* also be used to treat neurogenic atony .

شي مرتبط بالأعصاب

الـ atonic bladder في مشكلة بتسموها

* عملية الـ urination كيف بتصير ؟؟

الـ Bladder بيصير فيها كمية من الـ urine وتصير تضغط على جدار الـ Bladder وجدار الـ Bladder بحس إنه بحاجة للـ urination

كيف بتصير هذه العملية

عن طريق Signals رح تطلع من جدار الـ Bladder توصل للـ Brain والـ Brain بحللها ويعطي order لعمل Contraction of bladder

الـ bladder هي عبارة عن عضلة (Smooth muscle) بيصير إلها Contraction نتيجة الـ Contraction بيصير عندنا الـ Urination (التبول)

في بعض الأشخاص بيكون عندهم dysfunction خلل بالـ Signaling يعني الـ Signals ما تطلع من الجدار للـ Bladder بكمية كافية عشان يصير Contraction فتصير حالة atonic bladder أو اللي هي urinary retention احتباس بالبول لأنه تكون المشكلة بـ الـ Signals مرات في بعض

الأشخاص بيصير عندهم الـ urinary retention نتيجة وجود stone أو حصوة بهذه الحالة ما استخدم هذا الدواء لأنه جدار الـ Bladder طبيعي مشكلة وذلك لأنه في شي بيسد مجاري البول (Block عامل) في البول ما بقدر يطلع برا.

الـ Bethanechol كدواء بيعطينا الـ effect انه بزيد الـ Contraction للـ Bladder في induction أو induce للـ urination أي بخرج الـ urination

في هالحالة اقدر استخدم الـ Bethanechol بس ... لأنه تأثيراته الأكبر على الـ GI والـ Bladder.

Side effects

Adverse effects: parasympathetic مرتبطة بـ ال

- ❖salivation زيادة افراز اللعاب
- ❖flushing, بشرية الـ vaso dilation فيصير وجه الشخص أحمر لما ياخذه
- ❖decreased blood pressure,
- ❖nausea, abdominal pain, diarrhea,
- ❖bronchospasm.

زيادة الـ activation of « parasympathetic nervous system »

3

Carbachol (carbamylcholine)

- causes the effects of generalized cholinergic stimulation (non selective, long acting)

يعمل → | يرتبط على أنواع كثير من الـ receptors سواء هم الـ nicotinic و الـ muscarinic | Long action يعني أي أن تأثيره سيستمر لفترة أطول

- *Carbachol has profound effects on both the cardiovascular* and GI systems, also causes miosis in the pupil

excessive constriction of the pupil of the eye.

التأثير الأكبر على | ③ ويعمل (تضييق في البؤبؤ)

- It can cause release of epinephrine from the adrenal medulla by its nicotinic action.

استخداماته قليلة جدًا إلا في حالة واحدة تسمى glucoma
اللي هي ارتفاع ضغط العين (مش ارتفاع ضغط الدم بالعين X)

هسا لو رجعنا في رطوبة عينه ناتجة عن الـ aqueous humer سائل تنتجه غدة داخل العين ويطلع من خلالها قناة خارج القناة للعين وتخليها رطبة وينظفها (أداة التنظيف) مرات بيصير في تسكير في القناة التي تخرج منها السائل ف يظل داخلها الـ fluid ومواطع
بيا و تتجمع كميات ويصير يضغط على الـ eyeball ويصير يحس بألم كبير (كيف نتيجة خلل في عمل الخلايا هذه العضلة اللي حوالين القناة)
بيصير الـ Contraction و تتضييق القناة أو تسكر وكمية السائل اللي تطلع قليلة جدًا ف يحصل عندهم زيادة بـ الـ intraocular pressure.

﴿رَبِّ إِنِّي لِمَا أَنزَلْتَ إِلَيَّ مِنْ خَيْرٍ فَقِيرٌ ﴾ (٢٤) القصص

✓*carbachol is rarely used* therapeutically except in *the eye as a miotic agent* to treat glaucoma

by causing pupillary contraction and a decrease in intraocular pressure.

The topical use of carbacol limits its systemic side effects

بالعادة نداوي هذه الحالة بأدوية الـ cholinergic Agonist ⇐ لأنهم بعملوا relaxation لل muscles يلي حوالين الـ duct

فـ ترجع تفتح الـ duct ويطلع منه السائل للعين بطريقة طبيعية ممكن استخدام الـ carbachol في هيك حالة

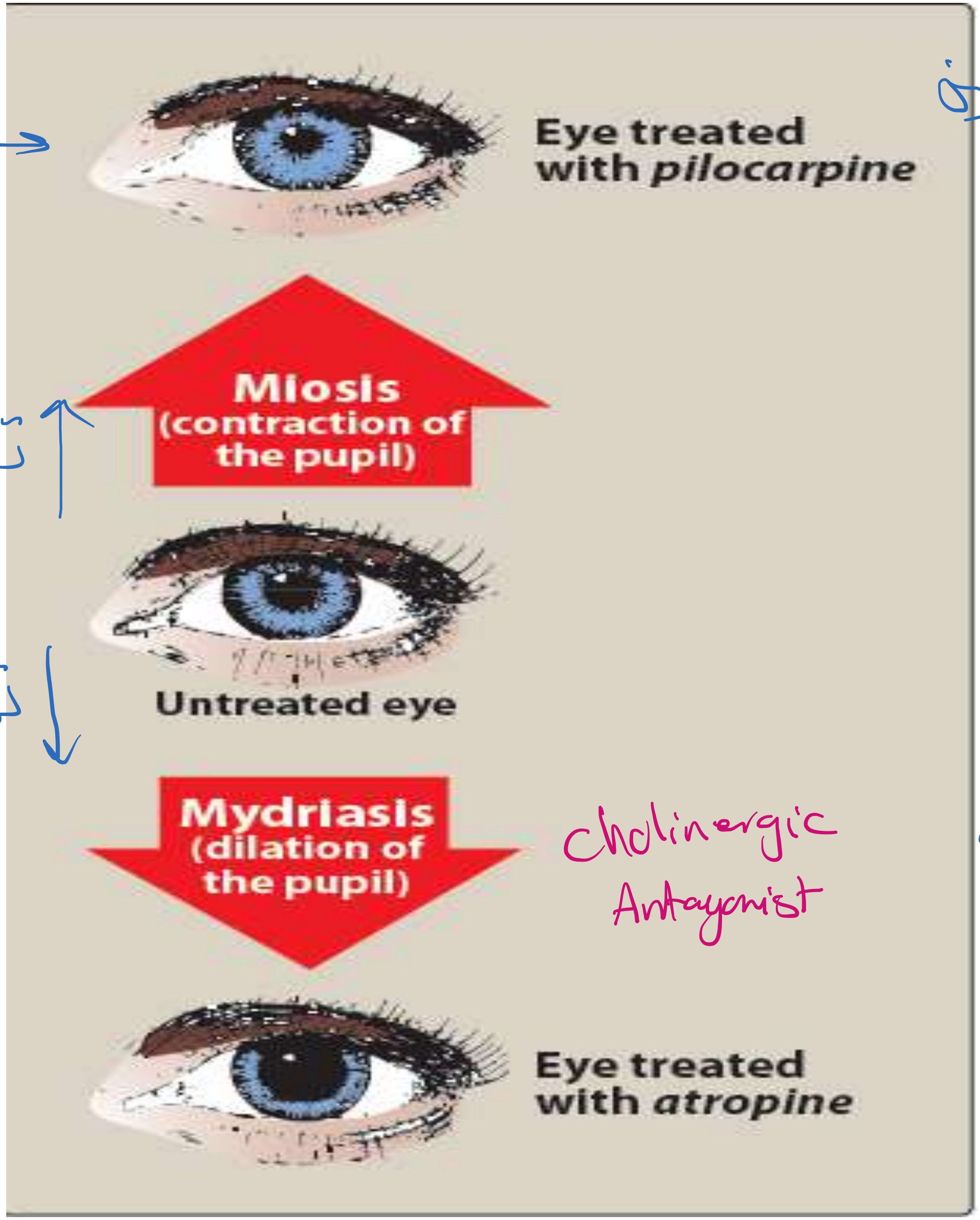
وطبعاً استخدمه كـ قطرة مش كـ حبة دوا ⇐ Topical مش Systemic use

أي ما بيدخل على الدم فـ الـ side effect الو قليلة جداً على باقي أعضاء الجسم (محدودة).

٤

Pilocarpine

- An alkaloid
- Mainly used in ophthalmology ← أمراض العين
- Has a muscarinic activity
- *pilocarpine produces rapid* miosis (1) (تضيق في البؤبؤ) and contraction (2) of the ciliary muscle.
- Pilocarpine is one of the most effective secretagoges of saliva (1) and sweat (2) and tears (3) when given systimically → (orally or IV) إذا أعطيت الدواء أي عن طريق الفم رح يكون له تأثير واضح في افراز: 1+2+3



زي النقطة →

تضييق البؤبؤ.

توسيع البؤبؤ.

إذا أعطيته داخل العين رح يعمل miosis

cholinergic Agonist

cholinergic Antagonist

على عكس ال atropine رح يعمل mydriasis.

⌖ Therapeutic use in glaucoma :

اللي هي حالة زيادة ال intraocular pressure

➢ *Pilocarpine is used to treat glaucoma* and is the drug of choice in the emergency lowering of intraocular pressure of both narrow-angle (or closed-angle) and wide-angle (also called open-angle) glaucoma.

ممكن استخدم هذه الأدوية لحالات

(الأغلب يصير بمنطقة الي حوالين العين وممكن يميت لعصب شرير)

إذا بدنا علاج سريع (طوارئ) emergency ف رح نستخدم ال Pilocarpine

- Check also Acetazolamide, timolol for glucoma

❖ **Adverse effects :**

- Diaphoresis, salivation, CNS disorders

ATROPINE is the recommended Antidot.

ال pilocarpine له قدرة على دخول ال CNS فممكن أشوف بعض ال side effect متعلقة بال CNS

إذا تم استخدامه بجرعة خاطئة ف ال Antidot له هو ال

direct acting ↑ اي الدواء بيحل ويرتبط بال receptors ويعطي ال effect نتيجة هذا الارتباط

"النوع الأول"

↓ indirect acting

INDIRECT-ACTING CHOLINERGIC AGONISTS: ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS (REVERSIBLE)

→ بزيد نسبة ال Ach بطريقة - غير مباشرة في الجسم

↓

عن طريق عمل inhibition of Acetylcholinesterase (AchE)

↓

لما نعمله inhibition

↓

ح يطول عمر ال Ach

↓

لأنه رح يظل موجود عال receptor لفترة أطول

النوع الأول Reversible or irreversible النوع الثاني

تأثيرها أما

"أنا أعطيت الدواء اللي يعمل على تثبيط هذا الإنزيم (AChE) يوقف شغله لفترة محدودة بعد بين هذا الدواء ينفصل عن الانزيم ويرجع الانزيم يشتغل مرة ثانية"

Reversible inhibition

"الدواء رح يرتبط مع ال (AchE) ويعمل له inhibition وما ينفك عنه نهائياً"

* الفرق في ال duration of action *

ال duration of action لل Reversible أقل من irreversible

ال AChE هو انزيم هل cleaves (يكسر) ال Ach ل acetate , choline

- AChE is an enzyme that specifically cleaves ACh to acetate and choline and, thus, terminates its actions.

يوقف شغل ال ACh

- It is located both pre- and postsynaptically

✓ *<u>Inhibitors of AChE indirectly provide a cholinergic action by prolonging the lifetime of ACh produced endogenously at the cholinergic nerve endings</u>.*

✓ This results in the accumulation of ACh in the synaptic space

ف ح يزيد تركيز ال Ach عن طريق تجمعها ف ح يكون تأثيرها أقوى.

سيمضي << ماكان صعباً بلطف الله دون أن نشعر

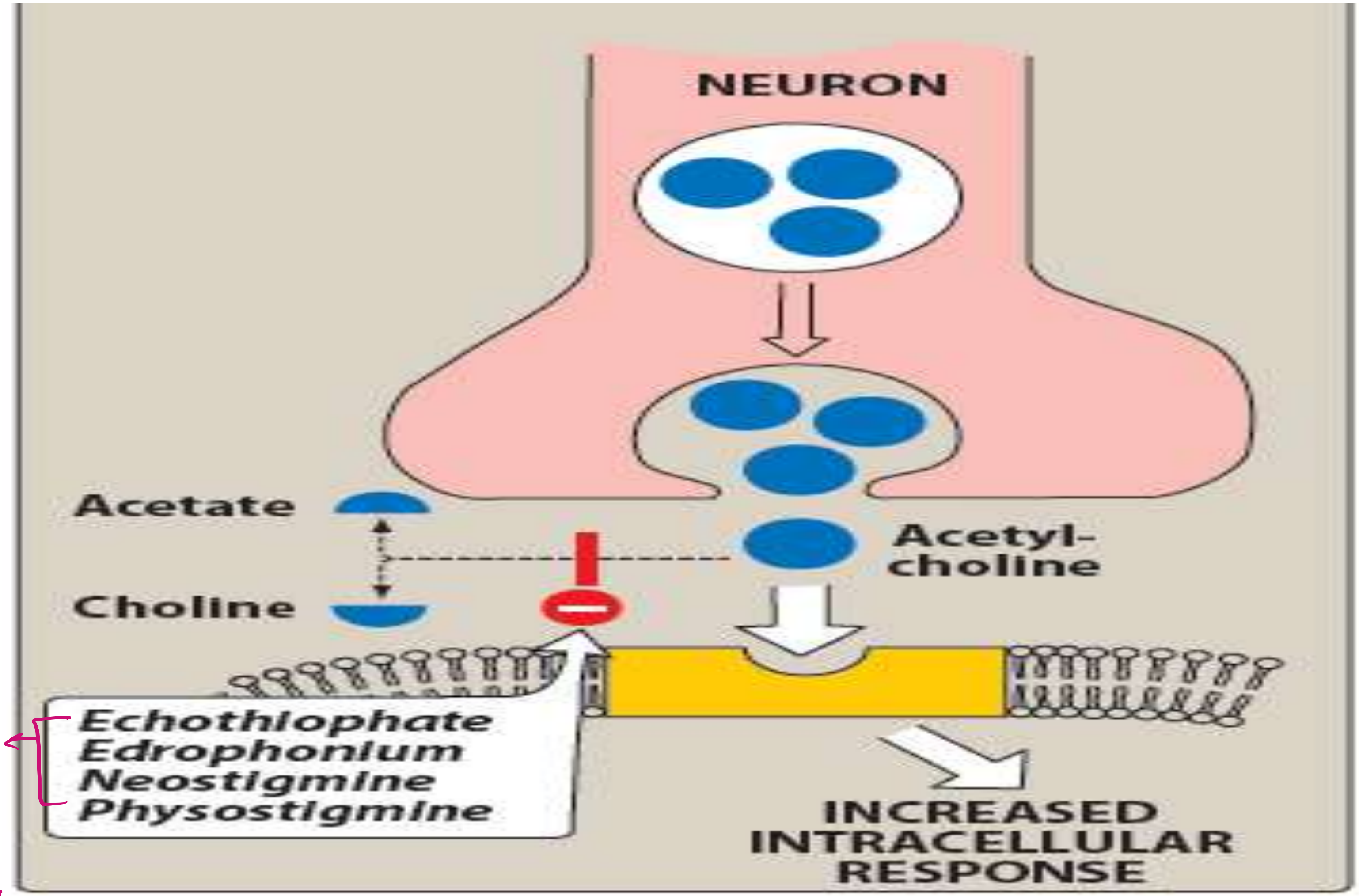


Figure 4.8
Mechanisms of action of indirect (reversible) cholinergic agonists.

هذه الأدوية يعملو inhibition لـ AChE فالـ Ach رح تظل موجود لفترة أطول ويعطيني effect أكثر.

هذه الأدوية يلي تعمل inhibition لل AChE رح يكون تأثيرها أقوى لأنها رح تحمي ال ACh ال effect تبعها (رح يظل فترة أطول).

وال ACh تأثيرهم على ال nicotinic receptors وال muscirinic receptors الموجودين في كل مكان بالجسم.

- ACHE Inhibitors posses activity at All cholinergic receptors including:

ف تأثيرات هذه الأدوية :-

١ ➢ Nicotinic Receptors

٢ ➢ Muscarinic Receptors

activation +

٣ ➢ NMJ (neuromuscular junction receptors)

نفس الشرح

- The reversible AChE inhibitors can be broadly classified as:

reversible تأثيره لفترة قصيرة

1. short-acting agents تأثيرها لفترة قليلة

2. intermediate-acting agents تأثيرها لفترة متوسطة

المرة الماضية لما حكينا عن الـ nicotinic حكينا انها موجودة بـ الـ ganglion ← و نبهنا الدكتورة انه في حالة الـ Autonomic Nervous System

الـ nicotinic receptors هي بس موجودة في الـ ganglion لكن هي موجودة في مكان تاني في الجسم في الـ Somatic Nervous System

اللي هو مسؤول عن الـ skeletal muscles ...

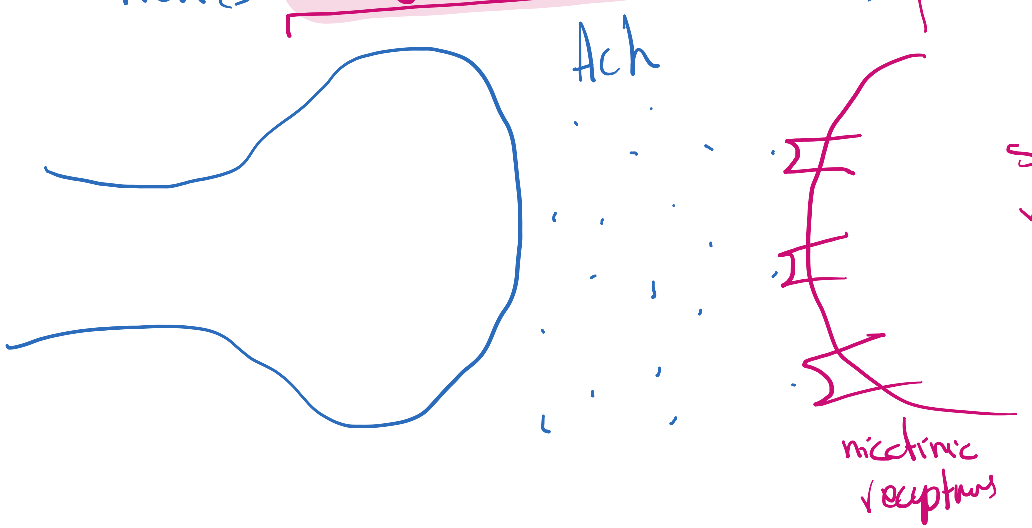
هسا أنا تكون في عندي nerve هذا الـ nerve موصول ← skeletal muscle cell

وعندي Ach ..... ويوجد Receptor على الـ ← skeletal muscle cell

وهم الـ nicotinic receptors

موضع ارتباط الـ neuron مع الـ skeletal muscles.

هذا المكان اسمه NMJ



والـ Ach رح يرتبط على الـ nicotinic receptors ويحفز حركة العضلات اللاإرادية (skeletal muscles) ⇐ بدء حركة العضلات

اللاإرادية في الجسم تعتمد على ارتباط الـ Ach على الـ nicotinic receptors

هذا يعني انه لما بدي أزيد تأثير الـ Ach في الجسم رح يزيد تأثيره على كل الـ muscarinic & nicotinic receptors

الموجودة في الجسم ..... من ضمن الـ nicotinic receptors الي موجودة في الجسم الي هي الـ nicotinic receptors الي في الـ NMJ

معناها ارتباط الـ Ach على الـ nicotinic receptors في الـ NMJ رح يصير لفترة أطول فهذا رح يوصلنا تأثيرات

على الـ skeletal muscles كمان يعني (الـ skeletal muscles رح تتأثر بالأدوية يلي تزيد نسبة الـ Ach في الجسم)

فالـ AchEI الها تأثير على الـ nicotinic receptors الموجودة في الـ ganglion رح تزيد الـ activity الها

ورح تزيد الـ activity للـ muscarinic receptors ورح تزيد الـ activity للـ nicotinic receptors الموجودة في الـ NMJ