

تفريغ فارما ١

اسم الموضوع: « 7 Lec (part 2) »

إعداد الصيدلاني/ة: أريج خواز



ACHE Inhibitors

كل الأدوية (Reversible)

- ❖ Edrophonium
- ❖ Physostigmine
- ❖ Neostigmine
- ❖ Pyridostigmine and ambenonium
- ❖ Tacrine, donepezil, rivastigmine, and galantamine



Edrophonium

- ✓ The prototype short-acting AChE inhibitor.
- ✓ Reversibly inhibits AChE
- ✓ Quaternary ammonium, short acting
- ✓ No CNS penetration
- ✓ Limited use clinically

هو أول تركيبة
دواء انهيض من ضمن هذه
المجموعة (يعني أول دواء كان
التأثير short acting AChEI)
هو ال Edrophonium.

الأدوية التي تكون بديلة وال side effect
الها أعلى (زي ما نخلي first / second / third generation للأدوية)

لأن ما زلنا نستخدمه جديد يكون advanced أكثر ويكون ال effect تايه أوفر
وال side effect أقل.

ال Edrophonium هو قديم نوعاً ما لأنه prototype في استخداماته محدود limited use clinically

Physostigmine

- ✓ Found in plants, a tertiary amine
- ✓ stimulates muscarinic and nicotinic sites of the ANS and nicotinic receptors of the NMJ. →
- ✓ Its duration of action is about 2 to 4 hours,
reversible ⇒ (intermediate- acting agent)
- ✓ Used to stimulate intestinal and bladder motility in cases of atony
- ✓ used to treat glaucoma, but *pilocarpine* is more effective

ما يدخل على CNS

* لأنه يزيد تأثير ACh
قدار ACh يرتبط على
ال nicotinic muscarinic
receptors
ال NMJ or ANS
or muscarinic
receptors

ما يحسن من حركة
Atony

المريض به glaucoma

استخدمه باليدوية pilocarpine
لأنه له فاعلية أكثر



Adverse effects

- Physostigmine causes:

- ❖ Convulsions (سكتة) *لأنه يحفزها ويزيد ال Contraction لها → تشنجات في العضلات الإرادية (skeletal muscles)*
- ❖ Bradycardia *يقلل ال Heart Rate*
- ❖ Muscle paralysis (rarely seen at therapeutic doses) *ممكنة تحس في تشلل في العضلات حالات قليلة ← إذا الشف من استخدم ال physostigmine ب Dose أعلى من الطبيعي.*
- ❖ Hypotension *لكن إذا استخدمه ضمن الجرعة المحددة فنادر يحد منه تشلل.*



Neostigmine

نيسبجيمين physostigmine

ولكنه ليس من ال plant فهو مصنع كيميائياً.

- ❑ synthetic compound similar to physostigmine
- ❑ quaternary ammonium , polar, (intermediate acting)
- ❑ More effective on muscular tissues compared to physostigmine

تأثيراته على ال skeletal muscles →

أكثر من ال physostigmine .

- ❑ Therapeutic uses: It is used to stimulate the bladder and GI tract

⇒ increase GI motility & stimulate the bladder

← تستخدم في حالات ال Constipation عتازن بزيادة حركة الأمعاء والجلوس فيه .
الإمساك

← وحالات ال Bladder atony .

لَا حَوْلَ وَلَا قُوَّةَ إِلَّا بِاللَّهِ

Adverse Effects :

❖ Generalized cholinergic stimulation, such as →

زيادة أو stimulation
of parasympathetic
nervous system

- salivation غشيان - nausea سيلان اللعاب
- flushing تورّد الوجه من الدم والحرارة - Abdominal pain آلام من المعدة
- decreased blood pressure انخفاض ضغط الدم
- diarrhea إسهال
- bronchospasm. تشنج قهبي

❖ Neostigmine lacks CNS related side effect.

❖ Contraindicated in intestinal or urinary bladder obstruction لكنه

← يعني إذا تشنّج عنده احتباس بالبول نتيجة وجود حصوة في الكليتين أو تشنّج في الأمعاء نتيجة تشنّج في الأمعاء
← وإذا كان عند الشخص Constipation نتيجة block in intestine بسبب Cancer مثلاً ... في هذه الحالة
ال Cancer يكون ذي كتلة وهذه الكتلة ممكن تقبض المجرى في الأمعاء intestine هنا المشكلة متى في ال signals
المشكلة هي وجود اختلاف بين الواعين دوار يزيد حركة الأمعاء مخرج يستفيد بالعكس دح آزداد pain ومخرج
أقيد في مخرج أصل المشكلة الأساسية سواء كانت حصوة أو كتلة في تلكه حالة تشنّج الأمعاء و حال المشكلة .

- **Pyridostigmine and ambenonium** → (يتم استخدامها لمساعدتنا على الجلي) الشرح تحت ↓
- Pyridostigmine and ambenonium are other cholinesterase inhibitors that are used in the chronic management of myasthenia gravis. Their durations of action are intermediate (3 to 6 hours and 4 to 8 hours, respectively), but longer than that of *neostigmine*.
- Adverse effects of these agents are similar to those of neostigmine. ← مشابه لـ



* هسا ال noradrenaline or norepinephrine يتحسج داخل ال neuron

يعني كل خلية عصبية تمنع كمية ال neurotransmitters يلي هي محتاجها،

nor جاءت من كلمة $\uparrow$ أي أنه ناقل عصبى ...

* لكن ال adrenaline or epinephrine بدون nor هو هرمون ^{الغدة الكظرية} ^{النفاخ الكظري}

تم تصنيعه في ال adrenal gland كبريداً في ال adrenal medulla ...

حسباً ال epinephrine هو مساعد للنorepinephrine ... يعني لما يصير في عندنا

حاجة لـ epinephrine أو حاجي للنorepinephrine في الغدة تحسج

هذا الهرمون ويطلع مع الدم ويلف على الجسم ويحسج نفقى تأثير

ال norepinephrine .

* مران في نصف الأشخاص يحس منهم Cancer في

ال adrenal medulla (الغدة عاقنا و اخف غنا) اللي هي المكان يلي

ليج تصنع ال epinephrine فيها... في هذه الحالة يكون عند الشخص الحجاب
زيادة في عدد الخلايا في تلك المنطقة... مما يعني زيادة

في انتاج ال epinephrine... تشبه و كثرة (بكميات كبيرة)...

علاج هذه الحالة اللي هي (myasthenia gravis)
وهو Cancer في ال adrenal medulla... بالعادة يكون بحاجة
عن طريق قتر الغدة و ازالة الورم (أو جزء منه) ويرجع طبيعي بإذن الله.

* ودين المشكلة ممكن تحس في؟

خلال الجراحة رح يجيو مشرلاً مشان يجرحو الغدة ...

فالحية الـ epinephrine المخزنة كبيرة ... فارح تطلع مرة واحدة من الغدة

للدّم ... فارح يكون لها تأثيرات كبيرة على الجسم ... بحين تحلل يحقن

تشفّر) يحسية كبيرة هذا الـ epinephrine شو رح يصير فيه ؟؟

رح يكون له تأثير كبير على تحفيز الـ Sympathetic nervous system

و ممكن يصير عنه هي حالة **hypertensive crisis** (أزمة ارتفاع ضغط الدم) (مهمية)

يوصل ضغط الدم لأرقام كثير عالية ... ف هذا الشرا رح يؤثر على **Cardiovascular system** ممكن يصير عنه جلطة وتزيد على الدماغ ... مشاكل كثير لانت راله ...

حين أنا لازم أعمل العملية وأمثل الـ Cancer ... كيف ممكن أحل هذه المشكلة ؟

مثل العملية بنهف ساعة أعطيه أحد هذين **Pyridostigmine** أو **ambenonium** اللي يستعملو

على كل حال epinephrine (الأدرينالين) (Cholinergic Agonist) أي عامل عكسي

لل epinephrine ... ذي كائنه يقل موازنة بين آلية ال epinephrine وكيفية ال Ach

ف يقل اكسجين حالة طبيعية ... تتغلب ال side effects التي ممكن نشو منها في

حالة ارتفاع نسبة ال epinephrine .

Tacrine, donepezil, rivastigmine, and galantamine

استخداماته • Used in AD → Alzheimer disease

- GI distress is the major ^{الأكثر} side effect

(استخداماته هذه الأدوية
قليلة جداً)



رب اشرح لي صدي
ويسر لي امري
واحلل عقدة من
لساني يفقها قولي.

"النوع الثاني"

INDIRECT-ACTING CHOLINERGIC AGONISTS: ANTICHOLINESTERASES (IRREVERSIBLE) ⇒

* رَح يَفْلُ الدَوَاءِ مِنْ تَغْيِطِ الْإِنْتِزِيمِ وَيَعْمَلُهُ
inhibition على طول

رَح يَفْلُ الدَوَاءِ effect نَاع هَذَا النُّوعِ مِنْ

الْمُرَكَّبَاتِ (الْأَصْحَاءُ أَنْ تَعْمَلَ لَهَا مَرَكَبَاتٌ خَفِيَّةٌ لَسِيَّةٌ
أَدْوِيَّةٌ) وَقَدْ أَطْلَقَ كَثِيرٌ مِنْ الْجَسْمِ يَحْطِمُ الْإِنْتِزِيمَ كَامِلًا
وَيَنْتِجُ أَثَرًا جَدِيدًا (هَذَا الْحَالُ بِأَخْذِ أَيَّامٍ)

كَمَا يَحْطِمُ الْإِنْتِزِيمَ

الْإِنْتِزِيمَ فَيُؤَلِّهِ عَنْ مَحْدُودٍ

أَيَّ أَنْ رَح يَحْطِمُ

وَالْجَسْمُ يَنْتِجُ أَثَرًا جَدِيدًا

(ال irreversible ليست أدوية هي مركبات)

يعني ما لها استخدامات لأمرالفا معينة

مثال على هذه المركبات

Echothiophate

- • Organophosphate insecticide → يستخدمه المزارعين لقتل الحشرات
- Irreversible inhibitor of ACHE → أكثر من 1000 سنة
- Effect lasts for 1 week → رش الزرع تعمل (muscle paralysis)
- Generalized cholinergic stimulation, paralysis of motor function (causing breathing difficulties), and convulsions.
- *Echothiophate produces intense miosis and, thus, has found therapeutic use*

تشرح الأعرالفا حتى

عشيرة خلقة عصبية : action potential (التي هو contraction of smooth muscles)

وال Ach (حج في تيق على ال receptors) الموجودين على الوصلة في حج عصبية relaxation (عشان يصير ال relaxation) لازم تيق بالزوال ال Ach عن ال receptors وترجع ال receptors فاعية ومن ال relaxation وعشان تقدر تستقبل signal جديدة للول ما ال receptors مربوط على شيء ما رح يقدر يستقبل أي signal أخرى.

١. يجب لفترض انه سيقع يجعل في رش الزرع ودخل حرد منه كيسه عن طريقه اكله / شرب / استنشاق

ممكن قد دخل عن طريقه اكله (موشط شرب / استنشاق) لكنه هذه المركبات هي Lipid Soluble فهي تدخل عن طريقه

اكله بسهولة و روح يكون عن طريق Ach بكميات كبيرة و روح يرتبط على ^{nictinic} receptors

و الحصة روح يصير الهازنة Contraction ف وحوط Ach على ال receptors روح يقل حاد Contraction

ال Skeletal muscles ، اذا ظل ال Ach بكميات كبيرة ولفترة طويلة في الحصة روح يقل في حالة Contraction

دي كأنها في حالة paralysis (لما شغور يجعل حركة بأية روح تقل مشدودة لولا ما ال Ach مرتبط بال receptor)

هنا نوع من أنواع ال paralysis ...

مشكلة هذه المركبات مو بس انها تقل تشل للأعضاء اكبر مكان انه من أهم الأعضاء هو الحجاب الحاجز (diaphragm)

و هو يساعد على التنفس ، اذا حصل الها ، انما هم روح يبطل فيقدر يتنفس ... في يدخل في حالة toxicity

تأثير هذه المركبات ممكن لسيتر لأموع (ممكن المريف يموت خلال ساعة اذا ما كقناه لاسمح الله)

- لاذكري أعرف انه السخنة toxicity طنجيد ف أول شيء راحله هو أنه
- انظر لعيون ذلح دلستفها .. رح يكون عده ① miosis واحترج حيداً .. (عنه كلالها بيفشار
دعنها نقطة سوبار) هو مش قادر يشوف.
- + يكون عده Salivation (اللعااب طالع من فمه). ②
- ③ Flushing شحط الدم عده يكون نازل ④
- ⑤ Convulsions (عجاة جسمه بيهز)
- ⑥ صعوبة عالية في التنفس.

فأكبر عده تسمع من الميسر يلاي كان بيستخدمه

في مثل هذه الحالة (إذا التفتت حاله toxicity)

Reactivation of acetylcholinesterase

- 1 • Pralidoxime كفن الحصة
- 2 • Atropine (cholinergic Antagonist) miotic يعاكس تشغل
- 3 • Diazepam مرخي للحصاة

(ف نعطى المريفه ذول ال3 أدوية عشان حاول نتغذيه من التسمم
اللي يصير عنده)



”ماخصات کائنات“ اختر حفظ

Bethanechol ● Used in treatment of urinary retention ● Binds preferentially at muscarinic receptors	Physostigmine ● Increases intestinal and bladder motility ● Reduces intraocular pressure in glaucoma ● Reverses CNS and cardiac effects of tricyclic antidepressants ● Reverses CNS effects of <i>atropine</i> ● Uncharged, tertiary amine that can penetrate the CNS	Rivastigmine, galantamine, donepezil ● Used as first-line treatments for Alzheimer disease, though confers modest benefit ● Have not been shown to reduce healthcare costs or delay institutionalization ● Can be used with <i>memantine</i> (N-methyl-D-aspartate antagonist) with moderate to severe disease
Carbachol ● Produces miosis during ocular surgery ● Used topically to reduce intraocular pressure in open-angle or narrow-angle glaucoma, particularly in patients who have become tolerant to <i>pilocarpine</i>	Neostigmine ● Prevents postoperative abdominal distention and urinary retention ● Used in treatment of myasthenia gravis ● Used as an antidote for <i>tubocurarine</i> ● Has long duration of action (2 to 4 hrs)	Echothiophate ● Used in treatment of open-angle glaucoma ● Has long duration of action (1 week)
Pilocarpine ● Reduces intraocular pressure in open-angle and narrow-angle glaucoma ● Binds preferentially at muscarinic receptors ● Uncharged, tertiary amine that can penetrate the CNS	Edrophonium ● For diagnosis of myasthenia gravis ● As antidote for tubocurarine ● Has short duration of action (10 to 20 min)	Acetylcholine ● Has no therapeutic uses

حاولت أكتب كل كلمة حكاها الدكتور...

لا تنسوا أهلنا في غزة والسودان وبورما
خالص دعواتكم ...

لا تنسوني من خالص دعواتكم ...

(بي واجعلها لهمة جارية عن طبع المبدعين ...

» أريج نواز «