DIRECT-ACTING CHOLINERGIC AGONISTS

- **Acetylcholine**
- **Bethanechol**
- **Carbachol (carbamylcholine)**
- **Pilocarpine**

بشتغل متل الـ Acetylcholine بالزبط فلما بعطيه للمريض بروح بيشبك على الـ cholinergic receptors (muscarinic and nicotinic receptors) فبعمل activation of parasymbathatic ANS

Acetylcholine

- ✓Quaternary ammonium compound that cannot penetrate membranes.

- ✓ACh has both muscarinic and nicotinic activity

متل الـ Ach المصنع داخل الجسم وبرتبط على الـ 2 (receptors (muscarinic & nicotinic
وزي ما قلنا بعمل تحفيز للـ parasympathatic ANS يعني راح يعمل التالي :

Vasodilation= Heart Rate (HR) ⬇️ = Respiratory rate (RR) ⬇️= Cardiac output⬇️= Blood pressure (BB) ⬇️

SLUDD ⬆️ (secretion, lacrimation, urination, digestion and defecation)

Diameter of airway and pupil ⬇️

Acetylcholine

- Its effects include :

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

➢ **Decrease in blood pressure :** ACh activates M3 receptors found on endothelial cells lining the smooth muscles of blood vessels. This results in the production of nitric oxide

However, with respect to vasculature, activation of M_3 on vascular endothelial cells causes increased synthesis of nitric oxide, which diffuses to adjacent vascular smooth muscle cells and causes their relaxation and vasodilation, thereby explaining the paradoxical effect of parasympathomimetics on vascular tone and ...

Other effects:

- Diarrhea بسبب الـ GI motility
- Diaphoresis تعرق
- Nausea
- Miosis Pupil constriction
- Bronchospasm
- Incease in salivation and GIT motility, Increase urinary urgency

الـ

الـ ACh بتتكسر عن طريق إنزيم الـ Acetylcholinestarase (AChE) فبرضو هاد الدوا بتكسر بنفس الطريقة فبكون إله short duration of action فكيف بحل الموضوع هاد ؟ عن طريق انه اعدل على الدوا وهيك بنتقل لواحد تاني ألا وهو Bethanechol⬇️

Bethanechol

- Not hydrolyzed by AChE *(due to the esterification of carbamic acid)*
- Inactivated through hydrolysis by other esterases.

بتكسر بإنزيمات تانية غير AChE

- It lacks nicotinic actions *(due to the addition of the methyl group)*

Full activation of muscarinic receptor

- 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.

بستخدمه في حالات الـ Atonic bladder
الي هي بتكون فيها عضلات المثانة ضعيفة والتبول قليل جدًا وهالمشكلة بتكون بسبب الأعصاب المسؤولة عن انقباض عضلات المثانة ، ولأنه هاد الدوا بعمل contraction of bladder's smooth muscles فبالتالي بعطيه بهيك حالات ، بس لازم اكون متأكد من تشخيصي ١٠٠٪ لأنه مرات الـ traping of urin بكون بسبب وجود stones or tumar (obstruction)فهاد الدوا ما بنفع معهم وممكن يزيد الأمر سوء (لأن انا عم بزيد الانقباضات وبنفس الوقت في اشي مسكر مجرى البول)

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

Side effects:

Adverse effects:

- salivation
- flushing, احمرار بسبب الvasodilation
- decreased blood pressure,
- nausea, abdominal pain, diarrhea,
- bronchospasm.

Carbachol (carbamylcholine)

متل الـ ACh وبرتبط على كل مستقبلات الـ ACh (M&N)
فهو non selective

- causes the effects of generalized cholinergic stimulation (non selective, long acting)
- *Carbachol has profound effects on both the cardiovascular* and GI systems, also causes miosis in the pupil

تأثيره

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

استخدامه العلاجي قليل جدًا إلا في حالات الـmiotic agent لعلاج الـglacuoma

✓ *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

كيف بعالجها ؟ أول شي خليني اقلكم شو الـ glaucoma هي حالة مرضية بتصير بالعين بسبب زيادة السوائل (لأي سبب كان) فيها الي تؤدي لزيادة ضغط السوائل بالعين وممكن هاد يعمل تلف بالعصب البصري ..

كيف الدوا بعالجها !

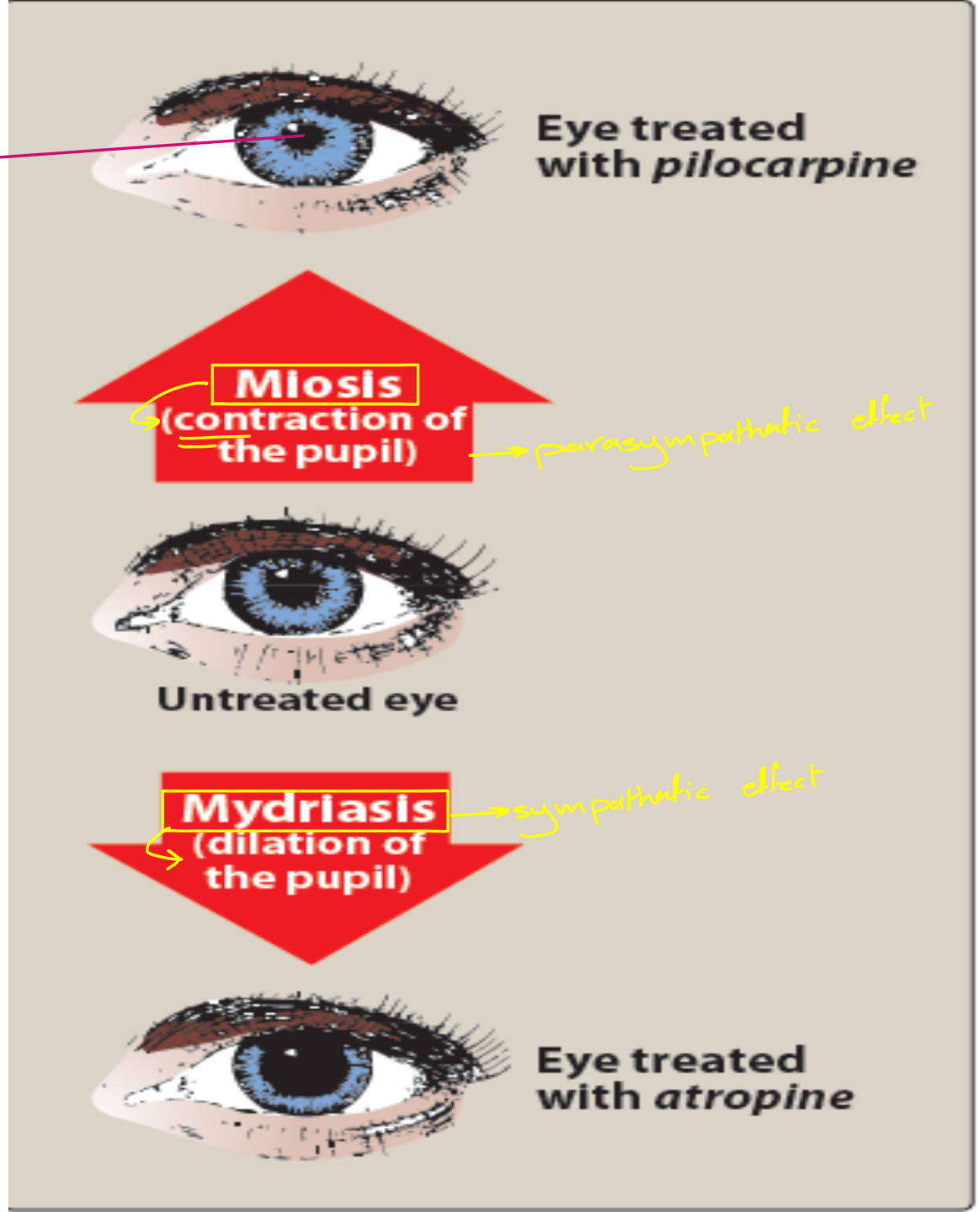
١. عشانه بعمل pupil contraction فبتقلل من السوائل الي رايحة للعين
٢. لأنها بتزيد الـ lacrimation فبتطلع السوائل الزايدة من العين

Pilocarpine

- An alkaloid
- Mainly used in ophthalmology
- Has a muscarinic activity
- *pilocarpine produces rapid* miosis and contraction of the ciliary muscle.
- Pilocarpine is one of the most effective secretagoges of saliva and sweat and tears when given systimically

نفس مبدأ الـ carbachol بالعمل بس هاد بعطيه systimically

قد راس الدوبس



⊕Therapeutic use in glaucoma : The first choice of glaucoma treatment

➢ *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.

← بعتبر استخدمهم محاكاه

Check also Acetazolamide, timolol for glucoma

❖ Adverse effects :

- Diaphoresis, salivation, CNS disorders

ATROPINE is the recommended Antidot.

في حالة اخدت overdose منه فبستخدم Atropine لأعالج الموضوع بعدين بقلكم ليش

INDIRECT-ACTING CHOLINERGIC AGONISTS: ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS (REVERSIBLE)

بزيد الـ effecacy of ACh، عن طريق انه بثبط الإنزيم الي بكسره بالتالي بضل الـ ACh اطول فترة ممكنة بالـ synapsis وبضل إله effect أكتر

ولأنه تأثير مش ع المستقبل مباشرة قمنا بتصنيفه indirect

ركزوا ع انه reversible يعني بقدر اعطي المريض antidote بتركيز اعلى من تركيز الـ دوا فبالتالي بتخلص من ال effect تبعه

- AChE is an enzyme that specifically cleaves ACh to acetate and choline and, thus, terminates its actions.
- It is located both pre- and postsynaptically

✓ *Inhibitors of AChE indirectly provide a cholinergic action by prolonging the lifetime of ACh produced endogenously at the cholinergic nerve endings*. → نهايات (أطراف)

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

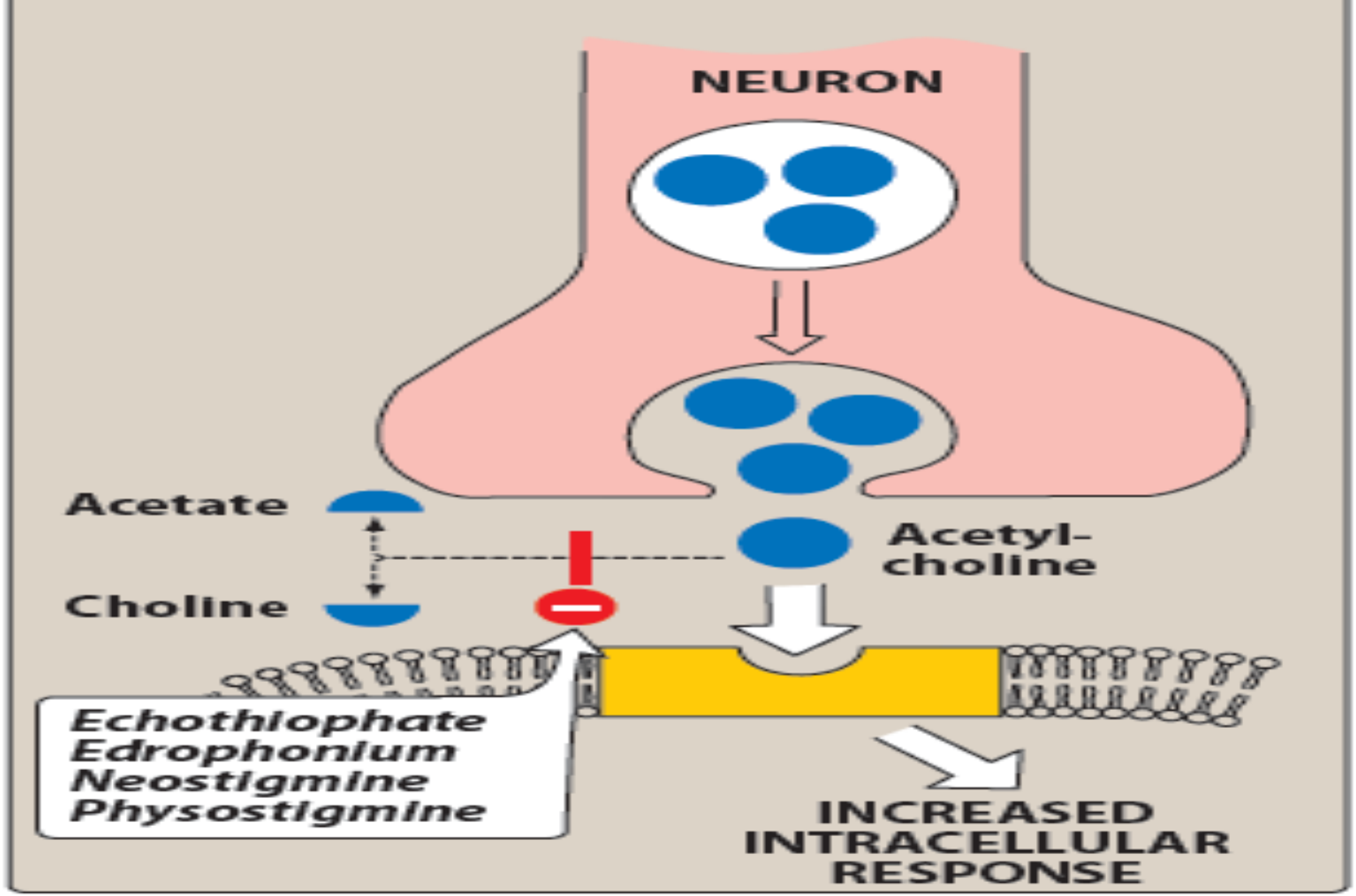


Figure 4.8
Mechanisms of action of indirect (reversible) cholinergic agonists.

- ACHE Inhibitors posses activity at All cholinergic receptors including:

On postganglionic neuron only

- ➢ Nicotinic Receptors
- ➢ Muscarinic Receptors

On skeletal muscles
يعني مسؤولة عن حركة العضلات الهيكلية

- ➢ NMJ (neuromuscular junction receptors)

- The reversible AChE inhibitors can be broadly classified as:

1. short-acting agents تأثيره قصير (ساعتين مثلا)
2. intermediate-acting agents ٤ ساعات مثلا

زي ما قلنا براكم الـ ACh فبالتالي بزيد من فعاليتها وبتأثر ANS & SNS (skeletal muscle)

ACHE Inhibitors

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

Edrophonium

اول دواء تم اكتشافه في هذه المجموعة

- ✓The prototype short-acting AChE inhibitor.
- ✓ Reversibly inhibits ACHE
- ✓ Quaternaty ammonium , short acting

فما بدخل للخلايا

- ✓ No CNS penetration
- ✓Limited use clinically

تم التعديل عليه بحيث زادوا duration of action & effecacy
فطلعوا بالـ physostigmine ⬇️

Physostigmine

Plant source

- ✓ Found in plants, a tertiary amine
- ✓ stimulates muscarinic and nicotinic sites of the ANS and nicotinic receptors of the NMJ.

Activation of ANS &SNS

- ✓ Its duration of action is about 2 to 4 hours, (intermediate- acting agent)
- ✓ Used to stimulate intestinal and blader motility in cases of atony
- ✓ used to treat glaucoma, but *pilocarpine is more effective* Topically غالبا استخدامه

شخص بعاني من atonic bladder or constipation

Adverse effects

- Physostigmine causes:

❖ Convulsions تشنجات

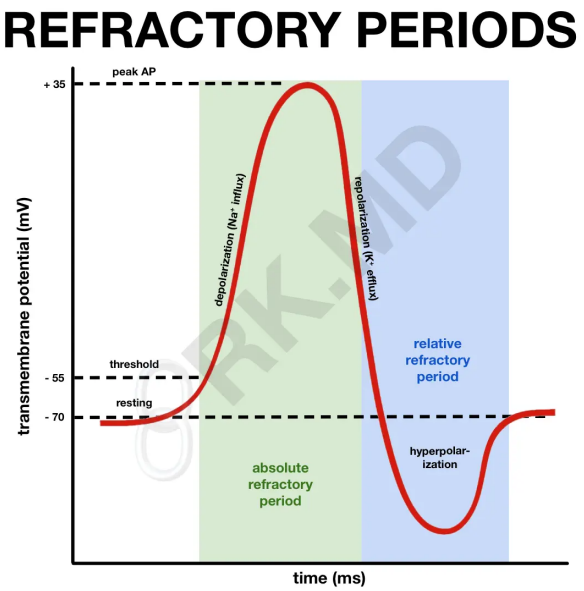
❖ Bradycardia HR ⬇️ = CO ⬇️ = BP ⬇️

❖ Muscle paralysis (rarely seen at therapeutic doses)

❖ Hypotension

هلأ كيف بتصير هاي ، لما الـ ACh يرتبط بالمستقبل تبعه فهو راح يعمل Action potential الي ببلش أول مراحله بـ depolarisation (Na+ influx) هلأ بسبب توافر الـ ACh وإنه مش راح يفك فبالتالي هاي المرحلة بتطول وبزيد الـ refractory period وكونه الخلية بتضل تحت تأثير نفس الـAction potential فهي مش راح تستقبل غير فراح تضل على نفسه الحركة وشادة لساعة او ساعتين حسب تأثير الدوا وبصير عندي paralysis

(انقباض العضلة وانبساطها كل واحد فيهم بكون بحاجة لـ two of action potentials منفصلين عن بعض)



Neostigmine

- synthetic compound similar to physostigmine
- quaternary ammonium , polar, (intermidaite acting)
- More effective on muscular tissues compared to physostigmine
- Therapeutic uses: It is used to stimulate the bladder and GI tract

atonic bladder or constipation شخص بعاني من

Adverse Effects :

- Generalized cholinergic stimulation, such as
  - salivation
  - nausea
  - flushing
  - Abdominal pain
  - decreased blood pressure
  - diarrhea
  - bronchospasm.

ممنوع بعطيه لشخص ← Asthma

- Neostigmine lacks CNS related side effect.
- Contraindicated in intestinal or urinary bladder obstruction لنفس السبب الي ذكرناه بسلايد ٦

- **Pyridostigmine and ambenonium**

الاتنين باخدهم لأمراض بتكون chronic , الفرق بينهن بالـ duration of actin

➢ *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 eff ects of these agents are similar to those* of *neostigmine.*

شب عمره ٢٠ سنة بس حركته ومشيته متل واحد عمره ٩٠ سنة خون ممكن يكون معه وهن عضلي والي هو عبارة عن مرض عصبي وبكون فيها الـ ACh ما بيوصل العضلات بشكل كافي فهون بلجأ لأنه أعطيه هاي الأدوية ..

ممكن حد يسأل ليه ما أعطيه ACh مباشرة مش هدول الادوية؟ عشان ما أضلني أكرر الجرعة كل شوي (كل ساعة مثلا) فهدول الأدوية أفضل

Tacrine, donepezil, rivastigmine, and galantamine

- Used in AD

- GI distress is the major side effect

INDIRECT-ACTING CHOLINERGIC AGONISTS:

ANTICHOLINESTERASES (IRREVERSIBLE)

مركبات أكتر من ما هي أدوية

Echothiophate

استخدامها العلاجي قليل ،
بستخدمها كمبيد حشرات

- Organophosphate insecticide
- Irreversible inhibitor of ACHE
- Effect lasts for 1 week
- Generalized cholinergic stimulation, paralysis of motor function (causing breathing diffi culties), and convulsions.

ممكن يوص الـ respiratory system
ويبطل الشخص قادر يتنفس ويموت

- *Echothiophate produces intense miosis and, thus, has* found therapeutic use

Reactivation of acetylcholinesterase

- *Pralidoxime* بحاول يفك ارتباط الدوا والـ AChE
- *Atropine* Antagonist
- *Diazepam* Muscle relaxant

مش قلتلكم فوق إنه لو اخدت جرعة زائدة باخد Antidote ! هدول امثلة عليهم بشتغلوا انه يقلل تأثير الـ ACh ويزيدوا تأثير الـ AChE

اخلصوا النية، واصدقوا الطلب، وأحسنوا السعي 💙
زميلكم بتول أبو صبيح

Summary

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 *atropine*
- Uncharged, tertiary amine that can penetrate the CNS

Rivastigmine, galantamine, donepezil

- Used as first-line treatments for Azheimer disease, though confers modest benefit
- Have not been shown to reduce healthcare costs or delay institutionalization
- Can be used with *memantine* (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 *pilocarpine*

Neostigmine

- Prevents postoperative abdominal distention and urinary retention
- Used in treatment of myasthenia gravis
- Used as an antidote for *tubocurarine*
- 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