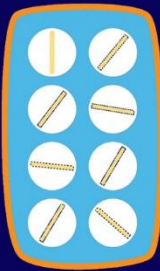


# فارماکولوژی

دندان پزشکی ۱۴۰۲



استاد نعیمی

جلسه دهم

داروهای کولینرژیک ، گیرنده ها

نویسنده و تایپیست :

الهه احمدآبادی

ویراستار :

طاهره کلامی

گرافیکست :

امیرحسین پریمی





## داروهای کولینرژیک

### هدایت عصبی در سیستم کولینرژیک

مرحله اول: سنتز استیل کولین

استیل کوآنزیم A با کولین ترکیب می شود و استیل کولین را می سازد. (آنزیم این واکنش استیل کولین ترانسفراز است)

مرحله دوم: ذخیره شدن استیل کوآنزیم A در وزیکول ها

مرحله سوم: آزاد سازی استیل کولین در اثر دیپولاریزه شدن غشای سلول

مرحله چهارم: اتصال استیل کولین به گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی

مرحله پنجم: تخریب استیل کولین توسط **استیل کولین استراز**

استیل کولین طی تخریب به کولین و استات تبدیل می شود.

کولین دوباره به سلول جهت استفاده در بیوسنتز استیل کولین وارد می شود.

کولین یک آمینواسید ضروری است که در صورت عدم دریافت کافی آن از طریق غذاهایی که میخوریم، بیوسنتز استیل

کولین هم مختل می شود. (استیل کولین برای سیستم پاراسمپاتیک است که در حالت آرامش در بدن آزاد می شود).

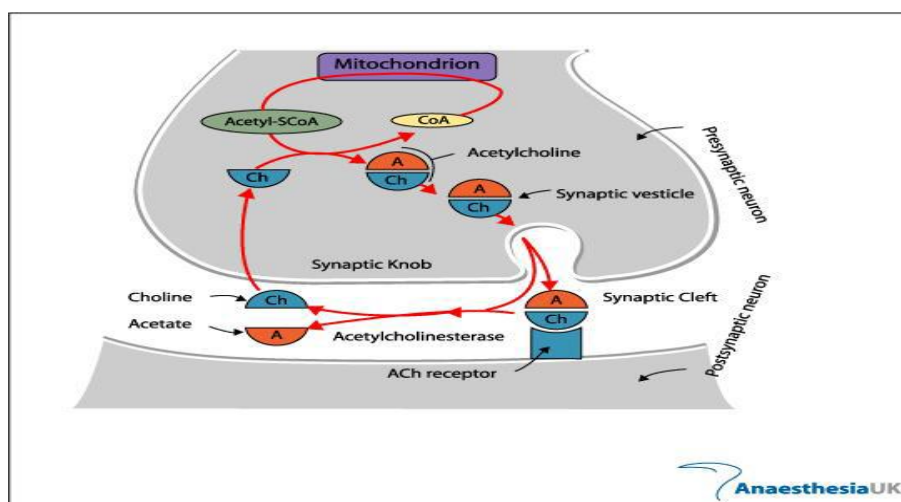
این آمینواسید در زرده تخم مرغ و گوشت قرمز وجود دارد.

در صورت مهار آنزیم استیل کولین استراز، استیل کولین در فضای سیناپسی باقی می ماند. (باقای استیل کولین در فضای

سیناپسی)

مهار این آنزیم توسط داروهای اگونیست کولینرژیک انجام می شود.

مرحله ششم: باز جذب کولین به انتهای رشته عصبی



تصویر بالا نشان دهنده سنتز استیل کولین می باشد.



دپولاریزه شدن غشای سلول شامل ورود یون های سدیم به داخل سلول است که باعث مثبت شدن داخل سلول و باز شدن کانال های کلسیمی حساس به ولتاژ در انتهای آکسون نوروها می شود و کلسیم وارد می شود. این کلسیم باعث فعال شدن غشای وزیکول دارای استیل کولین می شود تا با غشای انتهای آکسون یکی شود و آزاد شدن استیل کولین اتفاق بیوفتد. حالا چرا این موضوع اهمیت دارد؟ یکی از محل های آزادسازی استیل کولین، محل اتصال عصب به عضله ست که باعث انقباض عضلات می شود.

کلسیم برای آزادسازی استیل کولین لازم است، پس در نتیجه کمبود کلسیم، میزان آزادسازی استیل کولین کاهش می یابد. نتیجه این اتفاق، فلجی و شل شدن عضلات است. (False paralysis)

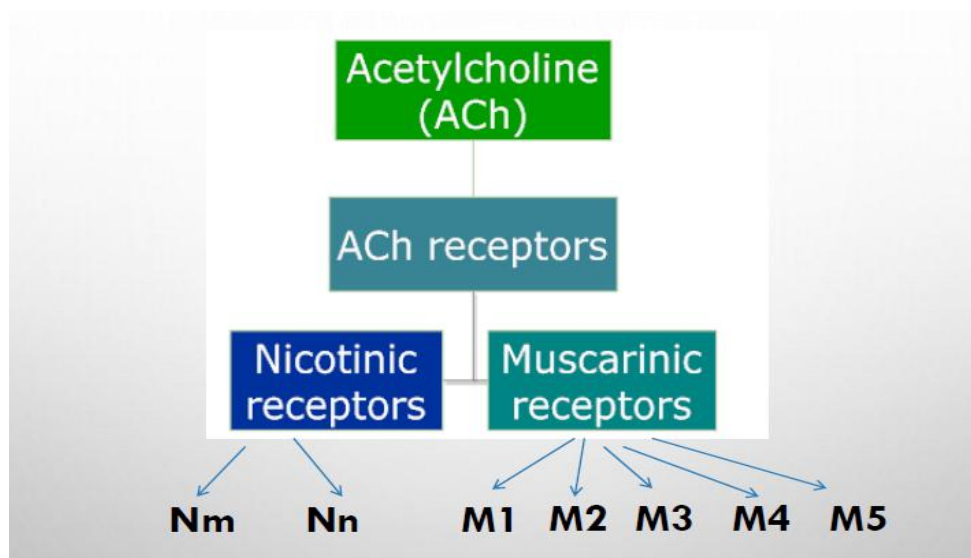
در صورت تجمع بیش از حد کلسیم، امکان آزادسازی بدون دلیل استیل کولین وجود دارد که باعث تشنج هایی مانند کزاز می شود.

کلسیم و منیزیم در این قسمت باهم رقابت می کنند. افزایش منیزیم علائمی مانند کاهش کلسیم می دهد.

منیزیم به صورت تزریق وریدی در تشنج ها به خصوص در خانم های باردار استفاده می شود. مثلاً سولفات منیزیم تزریقی که با ممانعت از ترشح استیل کولین در درمان تشنج ها استفاده می شود.

\*سولفات منیزیم خوراکی مسهل است. (جذب نمی شود، پس در روده می ماند و فشار اسمزی روده را افزایش می دهد).

## گیرنده های استیل کولین



Nm گیرنده نیکوتینی عضلات و Nn گیرنده نیکوتینی عصب

گیرنده های موسکارینی M1 و M2 و M3 اهمیت بیشتری دارند.



## گیرنده های موسکارینی

آتروپین آنتاگونیست گیرنده های موسکارینی است. مهم ترین اثر آن جلوگیری از برادی کاردی ست.

به شکل قطره چشمی و تزریقی وجود دارد.

**گیرنده های M1** که در انتهای اعصاب، در معده قرار دارند و به همین دلیل به آن ها Gastric receptors هم می گویند.

باعث افزایش ترشح اسید معده می شوند.

مکانیسم آن ها از طریق DAG و IP3 است. (استاد توضیحی راجب مکانیسم ندادند و صرفا به دلیل وجود آن در پاورپوینت،

در جزوه قرار داده شده است.)

**گیرنده های M2** در انتهای رشته های عصبی، در قلب قرار دارند و به همین دلیل به آن ها Cardiac receptors هم می

گویند.

باعث کاهش ضربان قلب می شوند.

مکانیسم آن ها از طریق c AMP است.

**گیرنده های M3** در ماهیچه های صاف، اندوتلیوم و غدد برون ریز قرار دارند و به آن ها Grandular receptors هم گفته

می شود.

باعث افزایش ترشحات غدد می شوند.

مکانیسم آن ها مشابه M1 است.

\*داروهای آنتی کولینرژیک برای درمان اسهال استفاده می شوند ولی عوارضی مانند خشکی دهان دارند.

\*داروهای کولینرژیک در درمان احتباس ادرار استفاده می شوند مانند Bethanechol

## گیرنده های نیکوتینی

در گانگلیون ها در سیستم اتونوم (ANS)، نورون پیش گانگلیونی در هر دو سیستم اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک استیل

کولین آزاد می کند که گیرنده آن Nn است.

\*نیکوتین سیگار روی این گیرنده ها اثر می کند. (دلیل نام گذاری)

**گیرنده های Nn** که در گانگلیون های سمپاتیک و پاراسمپاتیک، بخش مرکزی غده فوق کلیه و سیستم اعصاب مرکزی وجود

دارند.

داروهای مهارکننده این گیرنده ها گانگلیون بلاکر نام دارند مانند Hexamethonium (موارد محدود استفاده دارند)



**گیرنده های Nm** که در انقباض عضلات نقش دارند و در محل اتصال عصب و عضله یا (NMJ Neuromuscular junction) وجود دارند.

داروهای مهارکننده آن ها نوروماسکولار بلاکر نام دارند (آنتاگونیست Nm ها) مانند Tubocurarine

این داروها شل کننده های عضلانی با اثر محیطی هستند که در اسپاسم ها، دررفتگی ها و شکستگی ها و مخصوصا جراحی ها و اندوسکوپی استفاده می شوند.

در اثر مصرف زیاد این داروها، استرس فرد از بین می رود (این داروها آرام بخش نیستند)

همچنین این داروها خاصیت ضد درد ندارند و باید همراه آن ها در جراحی ها بی حس کننده هم استفاده شود.

از عوارض این داروها می توان به فلج دیافراگم و خفگی اشاره کرد. (ابتدا عضلات کوچک و پرتحرک مانند عضلات صورت شل می شوند).

\*شل کننده با اثر مرکزی (تضعیف CNS) مانند دیازپام و متوکاربامول

بعضی از این داروها مانند Tubocurarine باعث ازاد شدن هیستامین و واکنش آلرژیک در فرد می شوند.

\*سوکسینیل کولین: فرد ابتدا دچار تشنج می شود و سپس آرام می شود. (نه در همه ی افراد)

داروهای کولینرژیک **بر اساس مکانیسم اثر** به دو دسته تقسیم میشوند: مستقیم الاثر و غیرمستقیم الاثر

**مستقیم الاثر**

- ساختگی یا استرهای کولین: استیل کولین، متاکولین، **کارباکول**، **بتانکول**

- طبیعی یا آلکالوئیدهای کولینومیمتیک: **پیلوکارپین**، موسکارین، آرکولین

**غیر مستقیم الاثر** (مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز)

- داروهای آنتی کولین استراز رقابتی)

طبیعی: فیزوستیگمین (در بعضی کشورها ممنوع اعلام شده است)

ساختگی: **نئوستیگمین**، **ادروفونیوم**

- داروهای آنتی کولین استراز غیر رقابتی: داروها، بعضی از گازهای شیمیایی جنگی (تابون، سارین) و حشره کش های

ارگانوفسفره (مالاتیون، پاراتیون)



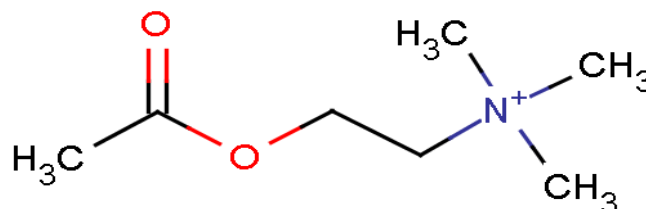
## استیل کولین

به عنوان دارو استفاده نمی شود (فقط به صورت آمپول تزریقی در داروخانه های هلال احمر برای جراحی چشم)  
\* گاهی در پزشکی در هنگام اعمال جراحی در چشم برای ایجاد میوزیس به صورت داخل چشمی تجویز می شود.  
دلایل عدم وجود شکل دارویی استیل کولین:

-غشاهای بیولوژیک: توانایی عبور از غشا را ندارد. (قطبی است)

-اثرات غیراختصاصی: به دلیل اتصال به هر دو گیرنده موسکارینی و نیکوتینی سایداکت های زیادی دارد.

-طول مدت اثر خیلی کم: علاوه بر آنزیم استیل کولین استراز که در فضای سیناپسی استیل کولین را تجزیه می کند، کبد هم آنزیمی به نام Pseudocholinesterase (کولین استراز کاذب) تولید می کند که در خون وجود دارد و استیل کولین های موجود در خون را تخریب می کند.



خواص فارماکوکینتیک استیل کولین:

-از راه خوراکی جذب نمی شود.

-از راه زیرجلدی اثر کمی دارد.

-به صورت وریدی می تواند تجویز شود.

با تزریق وریدی استیل کولین و داروهای مشابه:

-قلب: کاهش ضربان قلب (از طریق گیرنده های M2)

-عروق: کاهش فشار خون (وازدیلاتاسیون)

-با دوز بالا: شوک و مرگ

\*استیل کولین در رگ ها باعث آزاد شدن NO (نیتیل اکساید) یا فاکتور شل کننده عروقی با منشا اندوتلیوم (Endothelium dependent vasodilation) میشود.

به همین دلیل از نیترات ها مانند نیتروگلیسرین در کاهش فشار خون استفاده می شود.



-چشم: میوزیس (انقباض عضلات حلقوی) و در پی آن کاهش فشار بر کانال Schlemm که برای درمان گلوکوم با زاویه بسته کاربرد دارد.

-دستگاه گوارش: افزایش ترشح اسید و پپسین، انقباضات پریستالتیک و ترشحات مخاطی که در نهایت می تواند باعث اسهال شود.

- دستگاه ادراری: انقباض بدنه مثانه و شل شدن اسفنگترها

