

۷	مقدمه
۹	پیشگفتار
۱۱	بخش اول: اصول پایه
۱۱	فصل ۱ مقدمه: ماهیت داروها و ساخت داروها و قوانین مربوط به آن
۳۶	فصل ۲ گیرنده‌های داروها و فارماکودینامیک
۶۴	فصل ۳ فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک: انتخاب منطقی مقدار مصرف داروها و سیر زمانی اثر دارو
۸۲	فصل ۴ بیوترانسفورماسیون داروها
۱۰۹	فصل ۵ فارماکوژنومیک
۱۲۹	بخش دوم: داروهای سیستم عصبی خودکار
۱۲۹	فصل ۶ کلیات فارماکولوژی سیستم عصبی خودکار
۱۵۱	فصل ۷ داروهای محرک گیرنده‌های کولینرژیک و مهارکننده کولین استراز
۱۷۵	فصل ۸ داروهای مسدود کننده گیرنده کولینرژیک
۱۹۲	فصل ۹ داروهای محرک گیرنده‌های آدرژیک و داروهای مقلد سمپاتیک
۲۱۵	فصل ۱۰ داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های آدرژیک
۲۳۵	بخش سوم: داروهای قلبی - عروقی - کلیوی
۲۳۵	فصل ۱۱ داروهای ضد فشارخون
۲۶۳	فصل ۱۲ گشادکننده‌های عروقی درمان آنژین صدری
۲۸۷	فصل ۱۳ داروهای مورد استفاده در نارسایی قلب
۳۰۹	فصل ۱۴ داروهای مورد استفاده در آریتمی‌های قلبی
۳۴۲	فصل ۱۵ داروهای دیورتیک

۳۷۱	بخش چهارم: داروهای با اثرات مهم بر عضله صاف
۳۷۱	فصل ۱۶ هیستامین، سروتونین و آکالوئیدهای ارگوت
۴۰۱	فصل ۱۷ پپتیدهای مؤثر بر عروق
۴۳۳	فصل ۱۸ ایکوزانویدها: پروستاگلاندین‌ها، ترمبوکسان‌ها، لکوترین‌ها و ترکیبات وابسته
۴۵۵	فصل ۱۹ اکسید نیتریک
۴۶۴	فصل ۲۰ داروهای مورد مصرف در آسم
۴۸۹	بخش پنجم: داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی
۴۸۹	فصل ۲۱ مقدمه‌ای بر فارماکولوژی داروهای سلسله اعصاب مرکزی
۵۰۷	فصل ۲۲ داروهای آرامبخش - خواب‌آور
۵۲۶	فصل ۲۳ الکل‌ها
۵۴۱	فصل ۲۴ داروهای ضد تشنج
۵۸۲	فصل ۲۵ بیهوش‌کننده‌های عمومی
۶۰۶	فصل ۲۶ داروهای بی‌حس‌کننده موضعی
۶۲۴	فصل ۲۷ شل‌کننده‌های عضلات اسکلتی
۶۴۵	فصل ۲۸ کنترل دارویی پارکینسونیسم و دیگر اختلالات حرکتی
۶۷۰	فصل ۲۹ داروهای آنتی‌سایکوتیک و لیتیم
۶۹۶	فصل ۳۰ داروهای ضد افسردگی
۷۲۳	فصل ۳۱ آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اوبیوئیدی
۷۵۲	فصل ۳۲ موارد مورد سوءاستفاده
۷۷۳	نمایه



داروهای مسدود کننده گیرنده کولینرژیک

Todd W. Vanderah, PhD, Achilles, J. Pappano, PhD

مطالعه موردی

پرونده شخصی این علایم برطرف شدند. ولی حالا از تکرار ادرار و اسهال اساس فوریت دفع ادرار شکایت دارد که زندگی روزمره اش را به هم ریخته است. به نظر شما علت مشکل این آقا چیست؟ برای اثبات تشخیصی که مطرح کرده‌اید، به چه اطلاعاتی نیاز دارید؟ اقدامات درمانی که لازم می‌دانید کدامند؟

آقای JH یک معمار ۶۳ ساله، از علایم ادراری به پزشک خانواده‌اش شکایت می‌کند او مبتلا به پرفشاری خون است و طی ۸ سال اخیر با یک دیورتیک تیازیدی و یک مهارکننده آنزیم میلد آنژیوتانسین به خوبی درمان شده است. در همین مدت، آقای JH دچار علایم هیپرتروفی خوش خیم پروستات شد که در نهایت با اجتناب

انتخابی این گیرنده‌ها استوار است، نشان می‌دهند تفاوت‌های عملی مهمی، بین انواع این گیرنده‌ها وجود دارد. ساختمان زیرگروه‌های M_1 تا M_4 گیرنده‌های موسکارینی توسط کریستالوگرافی اشعه X مطالعه شده است. ساختمان این ۴ زیرگروه در حالی که به آگونیست معکوس یا آنتاگونیست خود متصل هستند و در نتیجه غیرفعال می‌باشند، مشابه هم هستند. پاکت‌های متصل شونده به لیگاند‌های ارتوستاتیک که در سطح غشای پلاسمایی قرار گرفته‌اند، از اسیدآمینو‌هایی تشکیل شده‌اند که در بین زیرگروه‌های گیرنده موسکارینی مشترک و ثابت باقی مانده‌اند. این مشاهدات سختی تشخیص لیگاند‌های انتخابی برای هر زیرگروه را تأیید می‌کند. یک ساختار کلاهیک مانند از بخش بالایی محل اتصال ارتوستاتیک جدا می‌شود که وستیبول نامیده می‌شود (شکل ۱-۸). محل اتصال برای لیگاند‌های آلوستریک به شکل وستیبول‌های خارج سلولی است. در بین زیرگروه‌های گیرنده، وستیبول خارج سلولی از اسیدآمینو‌های متفاوتی تشکیل شده است که منجر به ایجاد یک محل متمایز برای اتصال سدولاتور آلوستریک انتخابی می‌شود. محل قرار گرفتن گیرنده M_1 در CNS جسم سلولی سمپاتیک پس عقده‌ای و بسیاری از محل‌های پیش‌سیناپسی است. گیرنده‌های M_2 در میوکارد، عضلات صاف و

همان‌طور که آگونیست‌های گیرنده‌های کولینرژیک بر اساس اختصاصی بودن میل ترکیب خود با این گیرنده‌ها، به سه گروه موسکارینی و نیکوتینی تقسیم می‌شوند. آنتاگونیست‌های آنها نیز در دو گروه عمده‌ی ضد موسکارینی و ضد نیکوتینی قرار می‌گیرند. داروهای مسدود کننده‌های نیکوتینی شامل دو دسته یعنی مسدودهای عقده‌ای^۱ و مسدودهای پسر-۳^۲ عصبی عضلانی^۲ می‌باشند. داروهای مسدود عقده‌ای مصارف بالینی بسیار محدودی دارند و در آخر همین فصل مورد بحث قرار گرفته‌اند. مسدودهای پیوسته‌ای عصبی عضلانی در فصل ۲۷ مورد بحث قرار گرفته‌اند. توجه عمده در این فصل به داروهای معطوف شده است که گیرنده‌های موسکارینی را مسدود می‌کنند.

مطابق توضیحات موجود در فصل‌های ۶ و ۷، عمدتاً براساس یافته‌های حاصل از کلون‌سازی cDNA و اتصال لیگاند‌ها، ۵ زیرگروه از گیرنده‌های موسکارینی شناسایی شده‌اند. در حال حاضر به طور شایع از نامگذاری استاندارد این گیرنده‌ها (M_1 تا M_5) استفاده می‌شود و شواهد محکمی که اکثراً بر پایه‌ی آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های

1- ganglion blockers

2- neuromuscular junction blockers

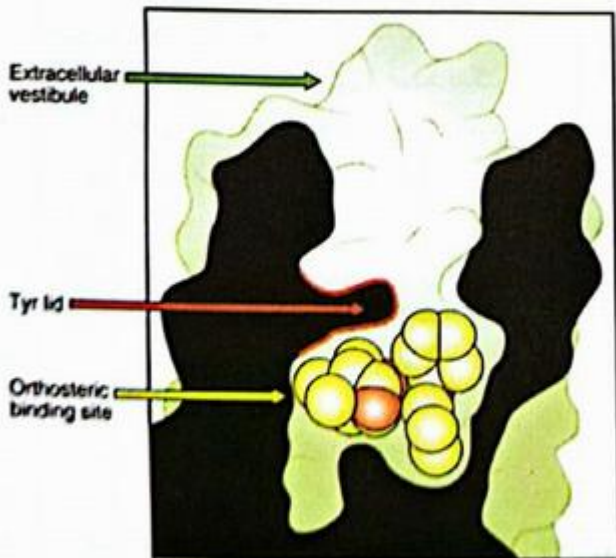
داروهای ضد موسکارینی دارای آمین نوع چهارم (شکل ۳-۸) برای بروز آثار محیطی بیش تر و اثرات کمتر در CNS ساخته شده اند.

ب) جذب

آلکالوئیدهای طبیعی و اکثر داروهای ضد موسکارینی دارای آمین نوع سوم، به خوبی از غشای روده و ملتحمه جذب می شوند. بعضی از آنها مثل اسکوپولامین، اگر در یک ماده‌ی حامل مناسب قرار بگیرند، حتی از پوست نیز جذب می شوند (راه Transdermal). برعکس، تنها ۱۰ تا ۳۰ درصد داروهای آمین نوع چهارم به علت باردار بودن و کاهش حلالیت در چربی از راه خوراکی جذب می شود.

پ) توزیع

آتروپین و سایر داروهای آمین نوع سوم، بعد از جذب، به طور گسترده‌ای در بدن توزیع می شوند و ظرف ۳۰ دقیقه تا یک ساعت در CNS به سطح قابل توجهی می رسند؛ این موضوع مقدار مصرف قابل تحمل دارو را موقعی که به منظور اثرات محیطی آن تجویز می شود، محدود می نماید. اسکوپولامین، به سرعت و به طور وسیع به درون دستگاه عصبی مرکزی انتشار می یابد و در آنجا از اکثر داروهای ضد موسکارینی دیگر، اثرات بیش تری ایجاد می کند. برعکس، داروهای آمین نوع چهارم توسط مغز خیلی کم برداشت می شود و بنابراین - با مقادیر مصرف کم - اثرات مربوط به دستگاه عصبی مرکزی در آنها دیده نمی شود.



شکل ۸-۱ قسمت بالایی رسپتور M₁ که با تیروزین (Tyr) ساختار کلاسیکی می سازد، حفره را به دو بخش بالایی و پایینی تقسیم می کند که بخش بالایی وستیلول نامیده می شود. بخش پایینی که شامل محل اتصال ارتوستاتیک است با تیروزین اشغال می شود. گیرنده به رنگ مشکی دیده می شود، تیروزینم زرد رنگ است و سطح گیرنده به رنگ سبز دیده می شود.

بعضی از نورون ها قرار گرفته اند. گیرنده های M₁ غالباً در غشای سلول های عمل کننده (به ویژه در سلول های غدد و عضلات صاف) قرار دارند. گیرنده های M₃ و M₄ اهمیت کمتری دارند و به نظر می رسد که نقش آنها در CNS مهم تر از نقشی باشد که در محیط بدن ایفا می کنند.

فارماکولوژی پایه ی داروهای مسدود کننده ی موسکارینی

از آنجایی که آنتاگونیست های موسکارینی که آنتاگونیست های موسکارینی می توانند اثرات اعصاب پاراسمپاتیک را مهار نمایند، گاهی به نام پاراسمپاتولیتیک خوانده می شوند. اگرچه، اصطلاح «ضد موسکارینی» برای آنها مناسب تر است.

در طبیعت، ترکیبات زیادی با اثر ضد موسکارینی شناخته شده اند و هزاران سال است که به عنوان مواد آرایشی، سمی یا طبی مورد استفاده قرار می گیرند. نمونه ی بارز آنها آتروپین است. تاکنون تعداد زیادی از آلکالوئیدهای گیاهی مشابه آن شناخته شده و صدها ترکیب ضد موسکارینی صنایع ساخته شده اند.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

الف) منشأ و ساختمان شیمیایی

آتروپین و ترکیبات طبیعی هم خانواده ی آن، استرهای آلکالوئید آمینی نوع سوم اسیدتروپیک هستند (شکل ۲-۸). آتروپین (هیوس آمین) در گیاهان *Belladonna Atropa* (dealy nightshade)، *Datura stramonium* (Jimsonweed Jamestown weed) یا *Sacred Datura* (thorn apple) یافت شده و اسکوپولامین (هیوسین) در گیاه *Hoscyamus niger* یا *nenhane* به شکل ایزومر فضایی (-) یافت می شوند. آتروپین در طبیعت به صورت (-) هیوسامین است، اما این ترکیب به آسان در لابراتوار می شود، به طوری که این ماده در شکل تجاری خود به صورت ال (L) و دی (-) هیوسامین می باشد. در مورد هر دو آلکالوئید، ایزومرهای (-) L حداقل ۱۰۰ بار قوی تر از ایزومرهای (+) d می باشند.

انواعی از مولکول های نیمه صنایع و کاملاً صنایع دارای آثار ضد موسکارینی هستند. از این مولکول ها (شکل ۳-۸)، آنهایی که آمین نوع سوم، هستند، اغلب برای اثر در چشم یا CNS مورد استفاده قرار می گیرند. بسیاری از داروهای آنتی هیستامینی (فصل ۱۶)، آنتی سایکوتیک (فصل ۲۹) و ضد افسردگی (فصل ۳۰) ساختمان هایی مشابه با اینها دارند و به طور قابل پیش بینی اثرات ضد موسکارینی برجسته ای نیز دارند.

- 1- Hyoseyamine
- 2- Racemize