

Cholinergic Antagonists

بدنا نبليش هلا نحكي عن الأدوية المثبطة للـ ACh
فتأثيرها راح يكون مشابه للـ sympathetic effect

- Also called :
- ✓ Cholinergic Blocker
- ✓ Parasympatholytics
- ✓ Anticholinergic drugs

هاي الأدوية هي ما إليها effect مباشر هي فقط بتيجي بترتبط على الـ receptor ويتمنع الـ ACh إنه يرتبط ويتمنع تأثيره ، فارتباطها بالمستقبل فقط من باب المنع وحجب المكان

➤ Bind to cholinceptors, but they

do not trigger the usual receptor-mediated intracellular effects

➤ Fall into :

1. Muscarinic Antagonists

2. Nicotinic Antagonist (*clinically irrelevant*)

3. Neuromuscular - Blocking Agents (*Skeletal muscle relaxants*)

Nicotinic receptor in SNS

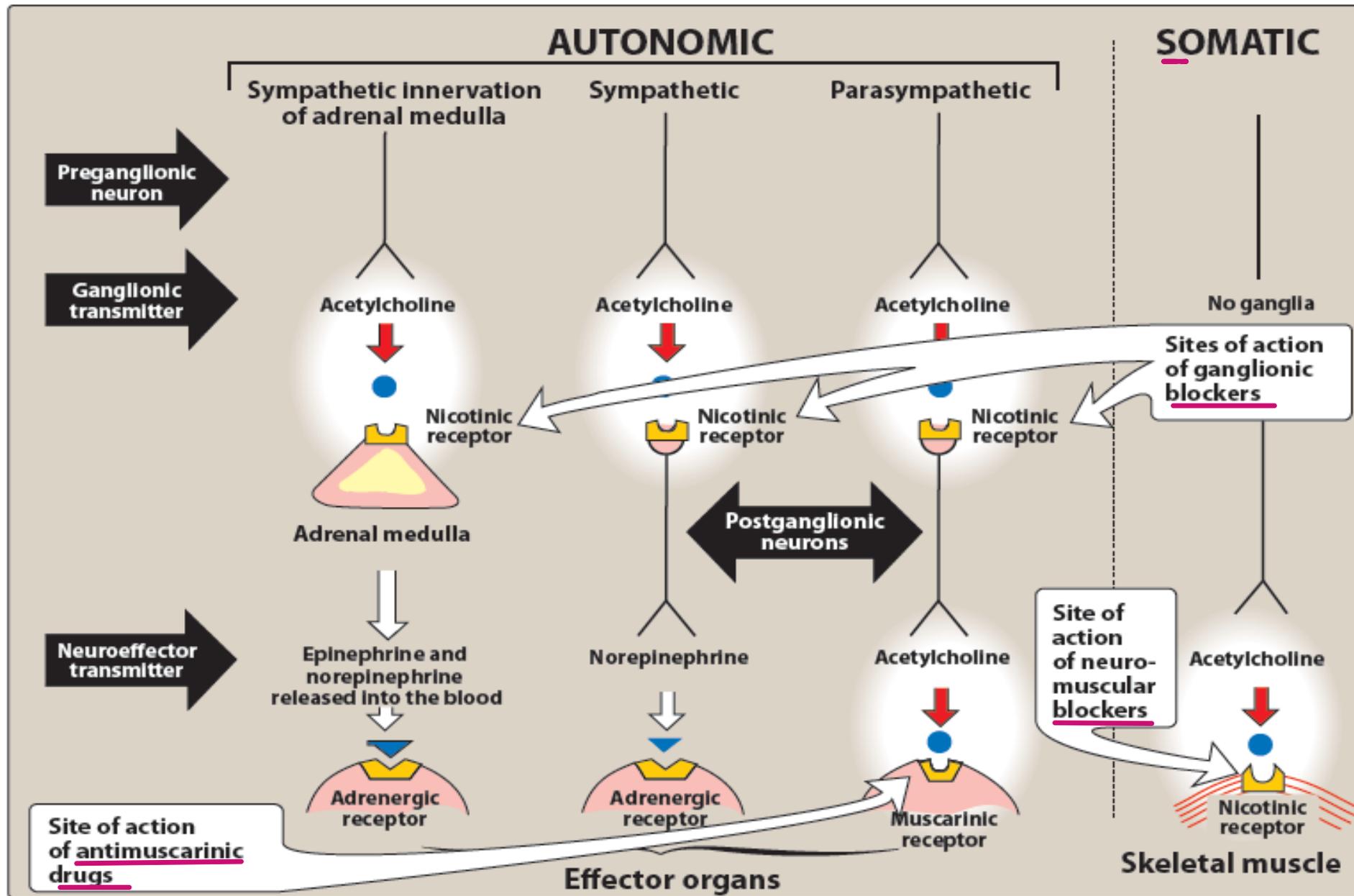


Figure 5.2
Sites of actions of cholinergic antagonists.

ANTIMUSCARINIC AGENTS

راح يشتغل على ال-Muscarinic receptor

❖ Atropine Plant source

- ✓ Tertiary amine *Belladonna* Alkaloid
- ✓ Competitive Antagonist to Ach on the muscarinic receptor
- ✓ Acts both centrally and peripherally CNS and PNS
- ✓ Its general actions last about 4 hours
- ✓ Topical eye application renders it effective for days
- ✓ Mostly effective in bronchial tissues لو استخدمناه systemically

يعني لو زاد تركيز ال-ACh ممكن يتغلب على هاد ال-Drug ويطرده من المستقبل فلازم تركيز الدوا أعلى من تركيز ال-ACh الي بجسمي

أكثر استخدام له عشان يعمل توسيع البؤبؤة Mydriasis فبستخدموه بفحص العيون

تذكروا قصة اليزابيث الي كانت تاخذ عصارة النبتة وتحطها بعينها عشان تكبر البؤبؤ تبعها لأنه كان من علامات الجمال بهداك الوقت ، كبر البؤبؤ بس صارت ما تقدر تشوف منيح خلال فترة تأثير ال-Atropine

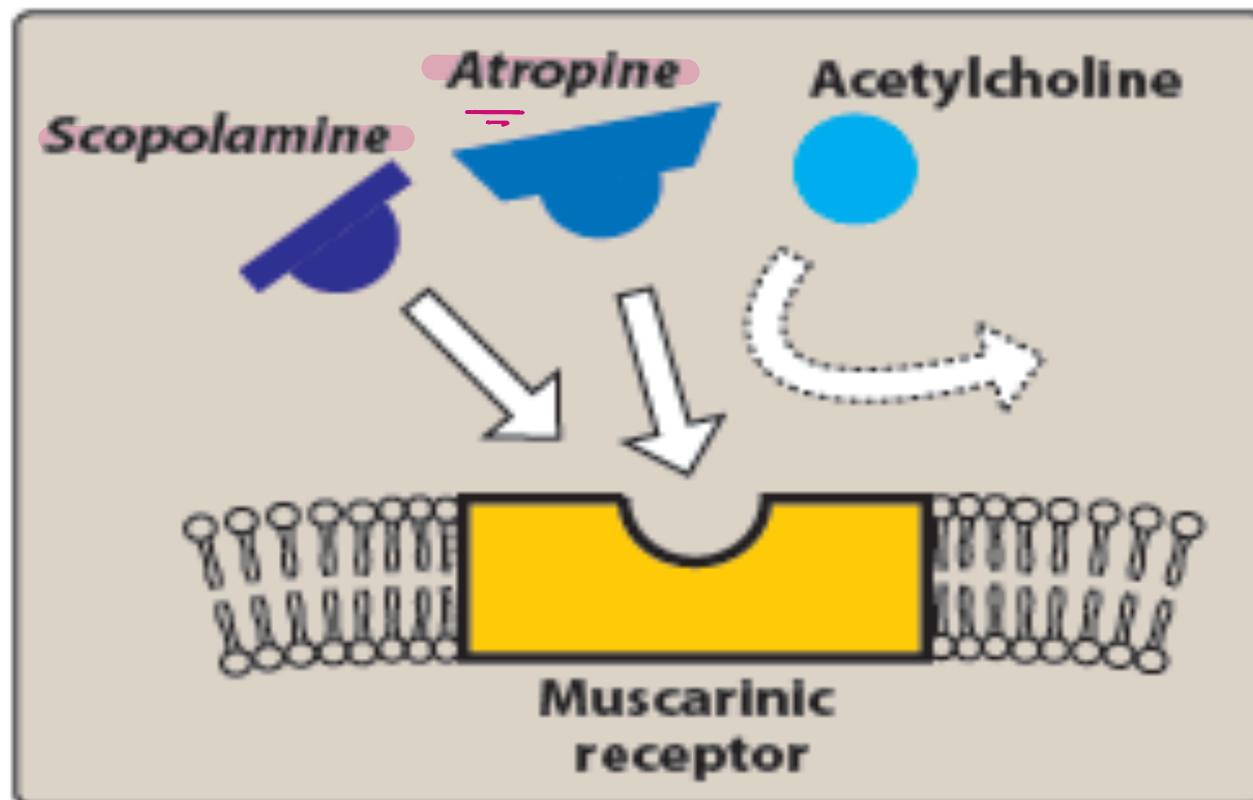


Figure 5.3

Competition of *atropine* and *scopolamine* with acetylcholine for the muscarinic receptor.

Atropine Actions

- persistent mydriasis

توسع البؤبؤ بزيادة كمية الضوء المسموح انه توصل الشبكية فهاد بأثر سلبيًا على الرؤية فلازم الي بيحط قطرة مثلا بتحتوي ع الاتروبين ضروري يغطي عينونه والتأثير ممكن يوصل لأيام

- caution in glaucoma

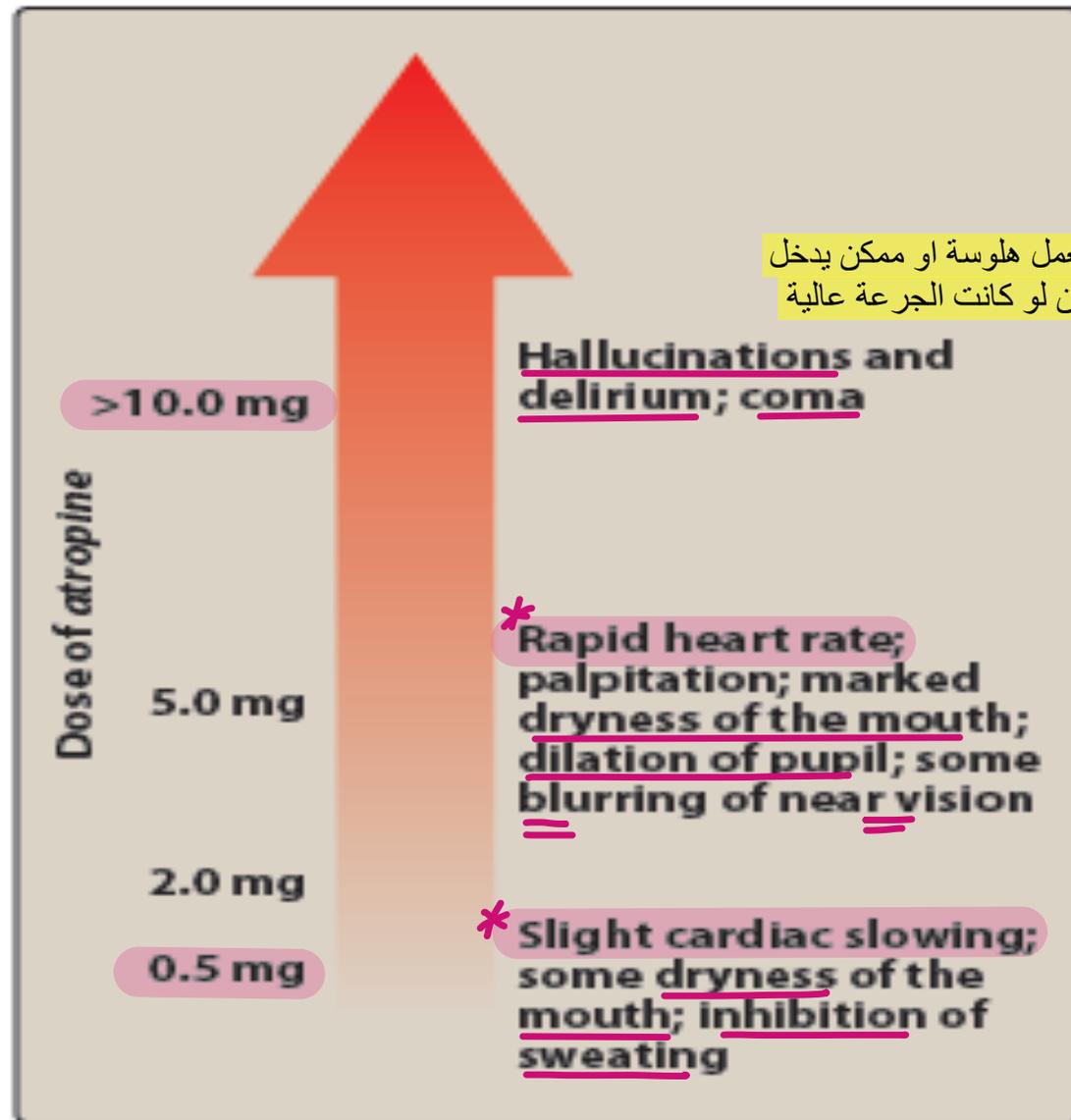
مش كان علاج الـ glaucoma هو ACh agonist! فما بقدر استخدم antagonist وشخص معه glaucoma لأنه بزيد الطين بله

The most potent antispasmodic لأنه يعمل ارتخاء للعضلات الهيكلية

- Decrease bladder contraction

- Inhibit secretion of saliva and sweat

فيعمل جفاف للجلد، لأن العرق هو مسؤول عن ترطيب ومعادلة حرارة الجلد والجسم



لأن الدواء تأثير CNS فيعمل هلوسة او ممكن يدخل الشخص بغيوبة او هذيان لو كانت الجرعة عالية

هلاً حجب تأثير الـ ACh يفترض انه يزيد الـ heart rate صح؟ بس هون عندي بكون حسب الجرعة لو قليلة فيقل الـ HR شوي (لأن الدواء لسا ما غطي كل المستقبلات) ولو عالية فيعلي الـ HR (غطي كامل مستقبلات الـ HR) اما باقي الاعراض هي نفسها

Figure 5.4

Dose-dependent effects of *atropine*.

Atropine Actions

- Cardiovascular :

- At low doses : Bradycardia

- At higher doses: Tachycardia

- Arterial blood pressure is unaffected

- Atropine is the Antidot for cholinergic agonist

- treatment of overdoses of cholinesterase inhibitor as insecticides

فلو واحد تسمم بفطر سام او بمبيد حشرات فبقدر اعطيه atropine لانهم عكس بعض بالتأثير

- some types of mushroom poisoning

لو واحد اخذ جرعة زائدة من antagonist فبعطيه اشني عكسه الا وهو agonist والعكس صحيح

Adverse effects

❖ Dry mouth

❖ Blurred vision

❖ Urinary retention

❖ Constipation

High dose ❖ CNS related : restlessness , hallucinations,,,

❖ exacerbate glaucoma

❖ increase body temperature

بسبب انه التعرق قل فبتزيد درجة حرارة الجسم

Scopolamine

Plant source

- ✓ another tertiary amine plant alkaloid
- ✓ *scopolamine has greater action on the CNS* than Atropine

غالبًا يتكون patch
بتحتط ورا الأذن مو
حبوب

- ✓ *Scopolamine is one of the most effective anti-motion sickness drugs available*

لدوار البحر، السيارة،
الطيارة الخ

- ✓ In contrast to *atropine*, *scopolamine* produces sedation.

بسبب النعاس وهاد جزء من العلاج.



- ✓ it is much more effective prophylactically than for treating motion sickness once it occurs.
- ✓ administered as patches

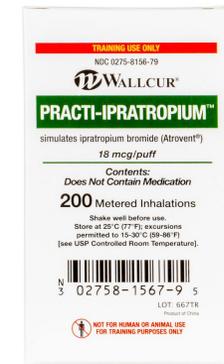
هو بياخده وقائي مش علاجي، يعني انا مثلاً بصير معي دوار البحر فباخذ الدواء قبل ما اركب السفينة (قبل ما اندور يعني) بس لما بركبها وبصير معي اعراض الدوار فهون لو اخدت هالدوا ما راح عطي نتيجة او راح تكون فعالية قليلة جداً

Ipratropium and tiotropium

دائمًا لما تشوف آخر اسم الدواء tropium
فاعرف انه هو لعلاج امراض تنفسية

- ❑ Quaternary derivatives of *atropine*
- ❑ *Inhaled products*
- ❑ Approved as bronchodilators for maintenance treatment of
 - COPD and asthma
 - Chronic bronchitis
 - Emphysema

جدا مشهور استخدامه



الفرق بين الـ Tio والـ ipra هو duration of action :

Tio = مرة وحدة باليوم

Ipra = ممكن توصل أربع مرات باليوم

واكيد مرة احسن من اربعة عشان المريض يلتزم بالعلاج اكثر

- *Tiotropium* is administered **once daily**, a major **advantage over ipratropium**, which requires **dosing up to four times daily**.

Muscarinic blockers

Trihexyphenidyl
Benztropine

- Treatment of Parkinson disease

Darifenacin
Fesoterodine
Oxybutynin
Solifenacin
Tolterodine
Trospium

- Treatment of overactive urinary bladder

Cyclopentolate
Tropicamide
*Atropine**

- In ophthalmology, to produce mydriasis and cycloplegia prior to refraction

*Atropine**

- To treat spastic disorders of the GI and lower urinary tract
- To treat organophosphate poisoning "Ach-agonist" ←
- To suppress respiratory secretions prior to surgery

Scopolamine

- In obstetrics, with morphine to produce amnesia and sedation
- To prevent motion sickness

Ipratropium

- Treatment of COPD

Ganglionic blockers

Nicotine

- None

تأثير على
Nicotinic Recept ←

GANGLIONIC BLOCKERS

Nicotinic receptor blockers (NRB's)

• **Nicotine** مش موجود لحاله ك علاج بالصيديات لكن ممكن يكون من ضمن مكونات دواء معين فـ ما اله therapeutic effects

- A component of cigarette smoke

ضار

- It is without therapeutic benefit and is deleterious to health.

→ depolarizes autonomic ganglia, causing stimulation (increase release of NTs) and then paralysis of all ganglia

Neurotransmitter

نفس المبدأ الي شرحناه بالشابتر الي قبل لموضوع عدم استقبال الخلية لـ action potential جديد طول ما هي محفزة فبالتالي هاد راح يؤدي لإطالة الـ depolarisation وراح يصير عندي paralysis

بكم تكونوا عارفين انه الـ nicotine اله affinity اعلى بكثير من الـ ACh على المستقبل هاد (اصلا لهيك اسمه Nicotinic.recep) فراح يقدر يتغلب على الـ ACh ويشبك عالمستقبل

- Nicotin has complex stimulatory action
- Effects include :
 - كلها اعراض بتصير مع المدخنين
 - Increase BP & HR
 - Loss of apeteite
 - Sexual Arousal ضعف جنسي
 - Mood modulation تقلب المزاج

NEUROMUSCULAR-BLOCKING DRUGS

In SNS (skeletal muscles)

- Block cholinergic transmission between motor nerve endings and cholinergic receptors in the skeletal muscles on the endplate NMJ

- They include :

- ❖ **Nondepolarizing (competitive) blockers**

هون ارتباط الدوا بمنع تكون
Action potential من الاساس

- ❖ **Depolarizing agents**

وقلنا قبل شوي depolarization طويلة معناها الخلية مش راح
تستقبل Action potential جديد فبصير فيها paralysis شلل

Nondepolarizing (competitive) blockers

- **Curare**: a toxin used to primarily to paralyse animals

- **Pancuronium** (long acting)

- **Atracurium and vecuronium** (intermediate acting)

لو بتتذكروا بالعقاقير اخدنا انه
هاي المادة كانوا يستخدموها
القبائل زمان عشان يسهلوا
اصطيادهم للحيوانات، كانوا
يحطوها على راس سهم الصيد
ويرموها على الحيوان وبمجرد
ما السهم انغرز بالحيوان
ووصلت المادة للدم فالحيوان
بنشل paralysis of skeletal
muscles فبصير اسهل عليهم
انهم يصطادوه

ادوية المادة
الفعالة فيها
ال- curare

- binds to nicotinic receptors at NMJ and inhibit Ach binding.
- Inhibits muscle contraction Skeletal type of muscles
- Its action can be reverse (competively) by increasing Ach dose or using AchE inhibitors
- High doses lead to further irreversible blockade

بالجرعة الطبيعية يكون
reversible

بالجرعات العالية بصير irreversible فبقدرش
اتخلص منه بنفس الطريقتين فوق

- Paralysis starts with muscles of the face and eyes
- Then subsequently spreads to fingers, neck trunk
- Finally the diaphragm becomes paralyzed

شخص بده يعمل جراحة ببطنه فبعطيه من الدوا هاد
عشان ترخي عضلات البطن عنده وتكون العملية اسهل

- These blockers are used therapeutically as adjuvant drugs in anesthesia during surgery to relax skeletal muscle.

لو شخص تسمم بالـ curare (جرعة كبيرة اخذ) كيف الشلل بصير معه ؟

١ . بيلش بعضلات العيون والوجه

٢ . عضلات الأصابع والرقبة

٣ . عضلة الحجاب الحاجز الي راح تأثر على عملية التنفس لدى الشخص ومن ثم ممكن يموت الشخص لو ما تم معالجته

فهل بقدر الحقه في بداية الأمر ؟ اه بقدر لأنه عادي لو عضلات العين او الوج او الاصابع او الرقبة توقفت عادي بس اهم اشئ عضلة الحجاب الحاجز من توقف عشان ما يموت مخنوق الشخص بسبب عدم القدرة على التنفس، لو لحقته قبل اخر عضلة فبقدر اعالجه بالعقار antidot فأول عضلة بترخي هي آخر عضلة شدت (حجاب/رقبة واصابع / عيون ووجه) من رحمة ربنا هاي الحمدلله

- NM blockers are administered IV.
- **ميزات** • Poor penetration of cells , BBB
- Poorly metabolized agents
- *pancuronium* is excreted unchanged in urine. **مثل ما دخلت بتطلع**

❖ S/E: hyperkalemia, IOP,
Side effects: Intraocular pressure
(glucoma) ↑

Drug interactions

- **AchE inhibitors** Because it is antidote

Antibiotic ↘

- **Aminoglycosides** يعملوا مضاعفات خطيرة على القلب

- **CCB** Calcium channel blocker

لعلاج ارتفاع ضغط الدم ، وايضا الـ Ca^{+2} مهم لانقباض العضلات وعملية منع وصول الكالسيوم للمستقبل تبعه راح يصير عندي ارتخاء للعضلات وانا اصلا الادوية Non-Dep blocker بتعمل ارتخاء فراح يصير ارتخاء مضاعف وهاد بأثر على المريض ويمكن يموت منه

Depolarizing agents

- Act as Ach , but with longer duration of action due to (more resistance to AchE)

مثل كأنه ACh بس مطور، يرتبط ويلزق ما بفك بسهولة وما يتأثر بالـ AChE

- Succinylcholine is the only depolarizing agent is used.

- The depolarizing agent first causes the opening of the sodium channel associated with the nicotinic receptors, which results in depolarization of the receptor (**Phase I**). (fasciculations).

نفس ما شرحنا سابقاً
موضوع الشلل بسبب عدم استقبال الخلية لسيال عصبي جديد

- Continued binding of the depolarizing agent renders the receptor incapable of transmitting further impulses.
- With time, continuous depolarization gives way to gradual repolarization as the sodium channel closes or is blocked. This causes a resistance to depolarization (Phase II) and flaccid paralysis.

هلاً كمان شغلة التحفيز الطويل لفتح قنوات الصوديوم بعمل desensitisation للـ receptor فبالتالي بصير عندي resistance to depolarization وناهيك طبعا عن عدم استقبال سيال جديد

- the respiratory muscles are paralyzed last
- Normally, the duration of action of **Succinylcholine** is extremely short, because this drug is rapidly broken down by plasma pseudocholinesterase. → إنزيم
- Because of its rapid onset and short duration of action, succinylcholine is useful when rapid endotracheal intubation is required

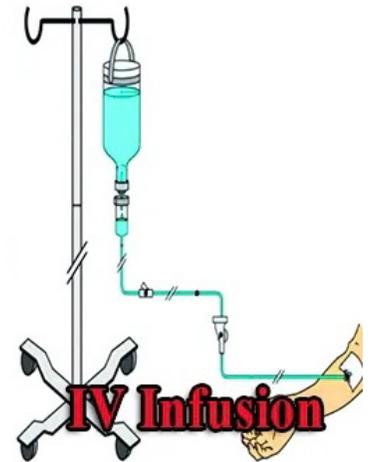
شخص بدي اعمله تنظيف لأمعاءه فصعب ادخل التيوب وهو صاحي وعضلاته شادة فبعطيه هاد الدوا عشان الموضوع يكون سهل (مفعوله سريع وفترة فعاليته قصيرة)

طبيب لو بدى اطول مفعول الدواء شو بعمل؟ بعطيه infusion مش injected

- *Succinylcholine is injected intravenously*
- sometimes given by continuous infusion to maintain a longer duration of effect. Drug effects rapidly disappear upon discontinuation



Injected



Adverse effects

- ❖ **Hyperthermia** درجة حرارة الجسم عالية
- ❖ **Apnea** (in genetically susceptible patients) ما يعرف بالتنفس منيخ
- ❖ **Hyperkalemia** $K \uparrow$, $HR \downarrow$ = bradycardia

Adrenergic Agonists

Sympathatic effect 

Adrenergic Agonists

□ Neurotransmission at adrenergic neurons

← - Norepinephrine is the neurotransmitter instead of acetylcholine

- The process involves:

1. Synthesis Neurons

2. Storage

3. Release

4. receptor binding

5. removal of the neurotransmitter from the synaptic gap

COA
catalase



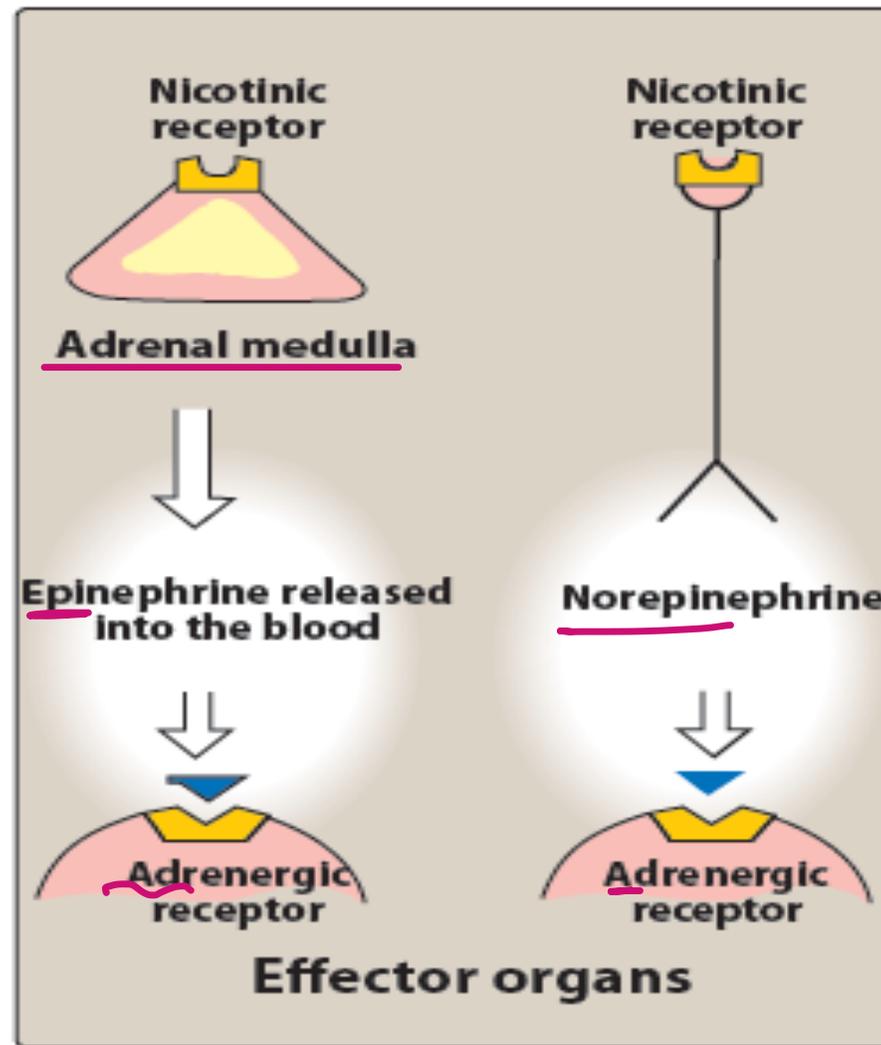
1. Synthesis of norepinephrine

- Tyrosine entry to the adrenergic neuron via Na⁺ dependent carrier
- Tyrosine hydroxylation ** RLS
- DOPA decarboxylation
- Dopamine hydroxylation (inside the vesicles)



Precursor of Nor-E

E synthesis in adrenal medulla



Nor-E synthesis in neuron

Figure 6.2

Sites of actions of adrenergic agonists.

2.Storage of norepinephrine in vesicles

ما شرحها وما دخل بالتفاصيل

- *Dopamine is then transported* into synaptic vesicles by an amine transporter system that is also involved in the reuptake of preformed norepinephrine.
- This carrier system is blocked by *reserpine*
- *Dopamine is hydroxylated* to form norepinephrine by the enzyme, dopamine b-hydroxylase
- Stored in the vesicle until released

- In the adrenal medulla, norepinephrine is methylated to yield *epinephrine*, which is stored in *chromaffin cells* along with norepinephrine.

3. Release of norepinephrine

- Ca^{+2} influx to the cytoplasm
- Vesicles fuse with the cell membrane
- Expelling of its content

الـ Ca^{+2} يدخل للاطراف تبعث العصبون وبتقوم بدفع الـ vesicles نحو الـ cell membran وبصير عندي synaptic cleft الـ Nor-E وبتطلع الـ exocytosis

4. Binding to receptors

- Norepinephrine binds to postsynaptic receptors
- Elicit cascade of events including secondary messengers.
 - cyclic adenosine monophosphate cAMP
 - phosphatidylinositol cycle
- “Norepinephrine also binds to presynaptic receptors that modulate the release of the neurotransmitter”

5. Removal of norepinephrine

Possible removal mechanisms:

- Diffuse out of the synaptic space and enter the general circulation
- Metabolism to O-methylated derivatives by postsynaptic cell membrane-associated catechol O-methyltransferase **(COMT)** in the synaptic space
- Be recaptured by an uptake system that pumps the norepinephrine back into the neuron

← بخلك الـ Nor-E
عنه المستقبل تبعه

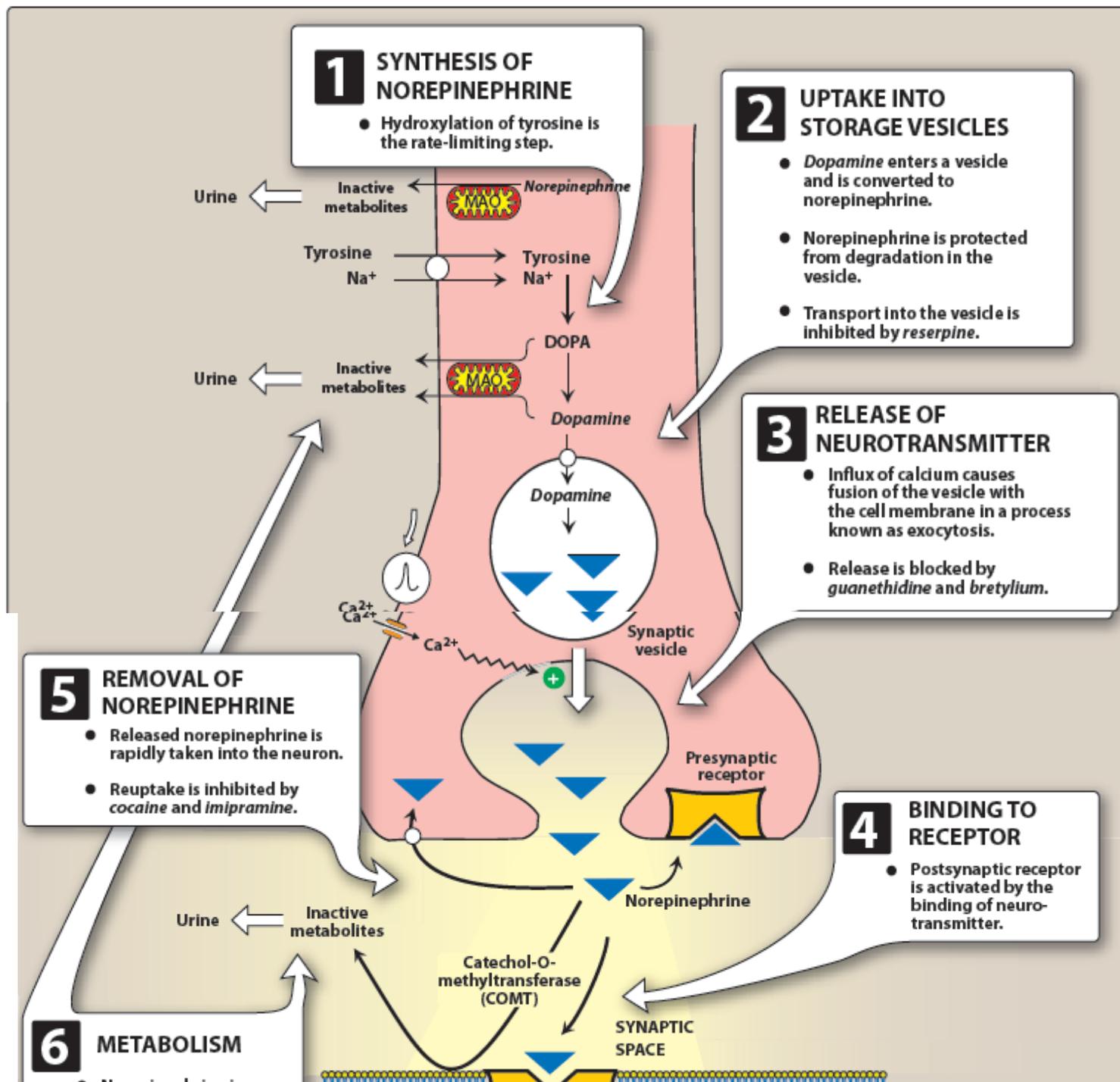
When NE reenters Adrenergic neurons

- can be oxidized by monoamine oxidase (MAO) present in neuronal mitochondria.

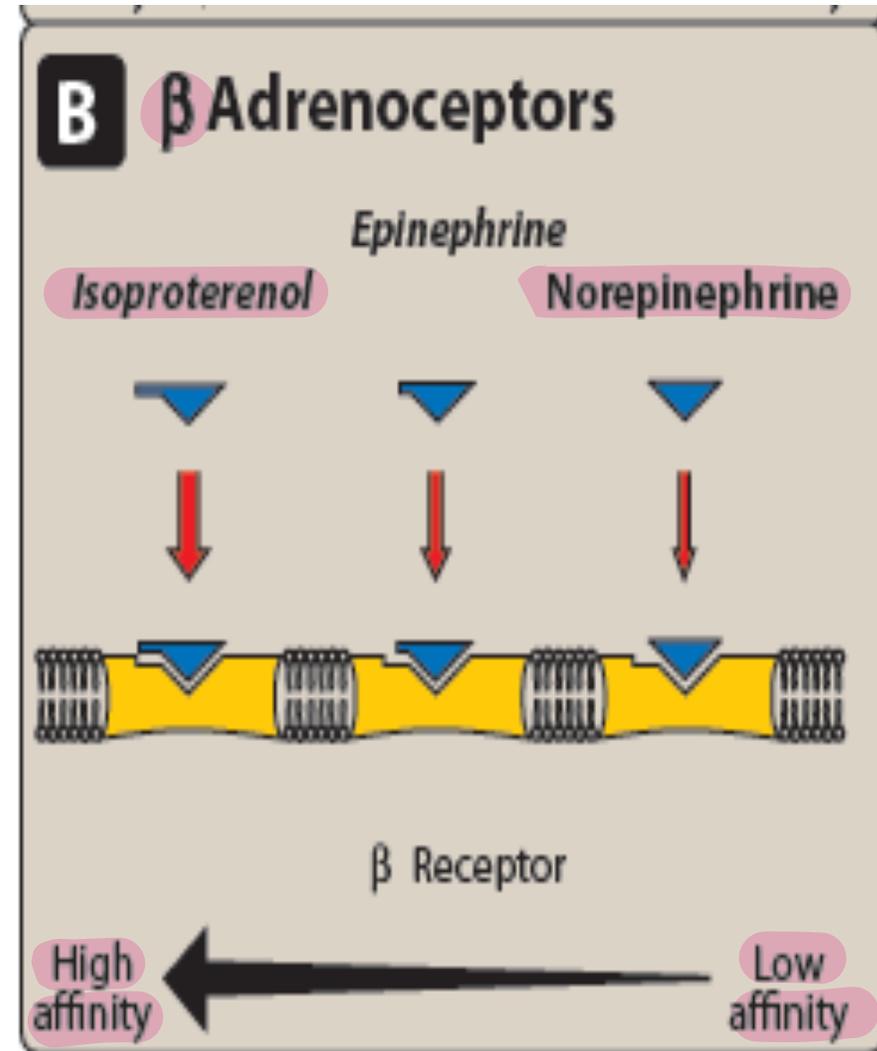
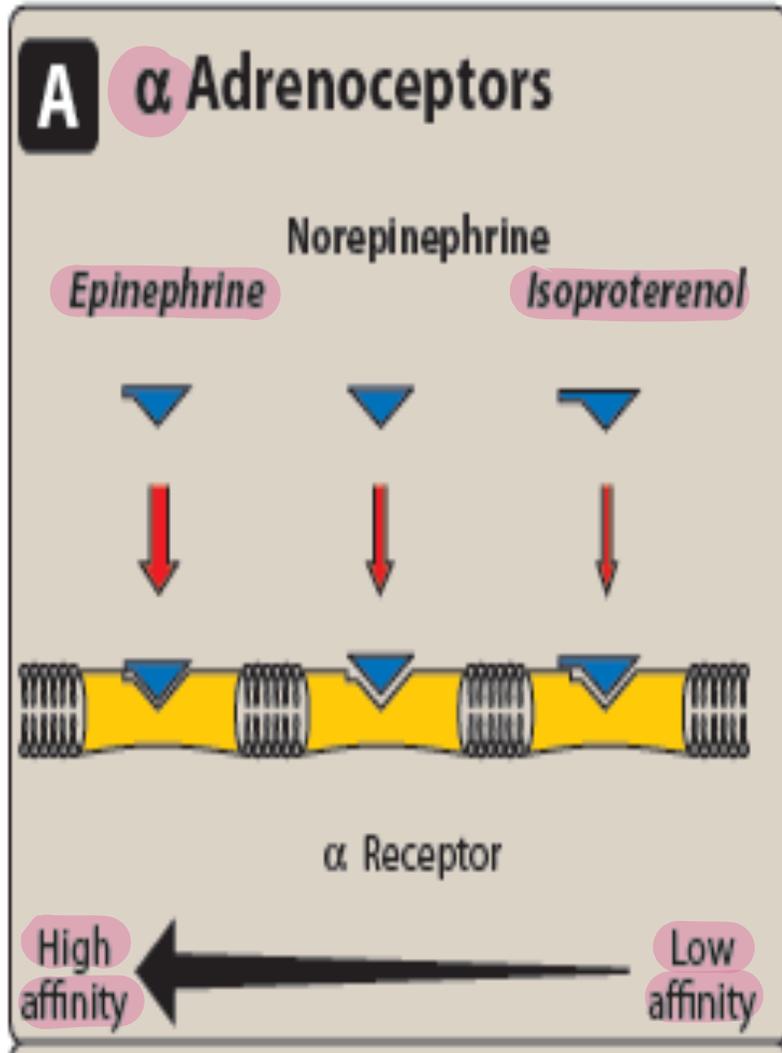
جزء من الـ Nor-E يترجع إلى الخلية بتستخدمه as NT والجزء الثاني يتأكسد من خلال MAO وبصيرله metabolism & excreted بالبول

- The inactive products of norepinephrine metabolism are excreted in urine as vanillylmandelic acid, metanephrine, and normetanephrine.

شرح
للحكي
فوق
بصورة



Adrenergic receptors (adrenoceptors)



Adrenergic receptors (adrenoceptors)

α Receptors

contraction فردي يعني

➤ $\alpha 1$:

- postsynaptic effector organs
- contraction of smooth muscles Vasoconstriction
- Activation increases IP₃ and DAG and Calcium release from the ER to cytoplasm

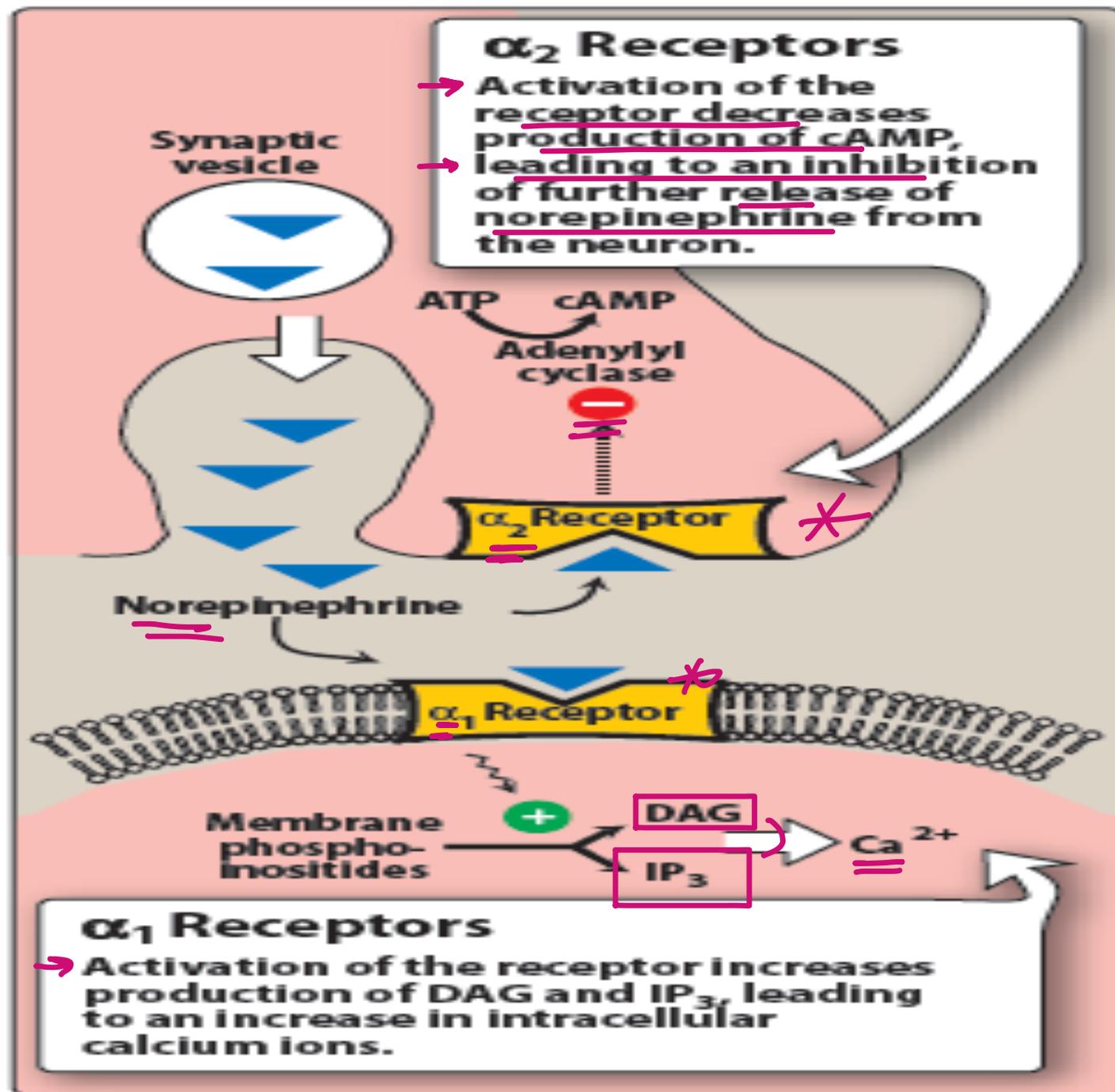
diacylglycerol (DAG) and inositol trisphosphate (IP₃). Both DAG and IP₃ act as important second messengers

➤ $\alpha 2$:

- located presynaptically
- Beta cell of the pancreas and on certain vascular smooth muscle cells, control adrenergic neuromediator and insulin output,
- feedback inhibition on NE
- fall in the levels of intracellular cAMP.

تنبيه
ال Release
لل Nor-E

تنبيه افراز ال Nor-E لما
يكون كثير وما بدني اياه



كل وحدة موجودة بمكان وكل وحدة لها شغل معين وكل ما تفرعت
اكثر كل ما اقدرت اخصص الدواء اكثر (more selective) وكمان
بكون الاعراض الجانبية اقل

Subdivided

- The $\alpha 1$ and $\alpha 2$ receptors are further divided into $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1C$, and $\alpha 1D$ and into $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, and $\alpha 2C$. This extended classification is necessary for understanding the selectivity of some drugs.
- For example, **tamsulosin** is a **selective $\alpha 1A$ antagonist** that is used to treat **benign prostate hyperplasia**. The drug is clinically useful because it targets $\alpha 1A$ receptors found primarily in the urinary tract and prostate gland.

سرطان
حمية
سبب تضخم
البروستات
مرضى بصرى
الذكور فقط

contraction = فردي
relaxation = زوجي

β Receptors

- Strong response to **isoproterenol** rather than to epinephrine
- The β -adrenoceptors can be subdivided into three major subgroups
 - **β_1 (heart)** and Kidneys (releasing a renine) so BP 
 - **β_2 (lung)** and blood vessels (vasodilation) ****بشكل خفيف****
 - **β_3 (AD)** Adipose tissue
بتزيد حرق الدهون بسبب زيادة cAMP الي يساعد بعمليات الأيض

Binding of a neurotransmitter at any of the three β receptors results in increased concentrations of cAMP within the cell



!! مهم كثير

ADRENOCEPTORS

α_1

- Vasoconstriction
- Increased peripheral resistance
- Increased blood pressure
- Mydriasis
- Increased closure of internal sphincter of the bladder

α_2

- Inhibition of norepinephrine release
- Inhibition of acetylcholine release
- Inhibition of insulin release

β_1

- Tachycardia
- Increased lipolysis
- Increased myocardial contractility
- Increased release of renin

β_2

- Vasodilation
- Decreased peripheral resistance
- Bronchodilation
- Increased muscle and liver glycogenolysis
- Increased release of glucagon
- Relaxed uterine smooth muscle

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