



pharmacology

done by : Alanoud Al Shorman

reviwded by : Sara Abu Fara

Pharma lecture 2 notes:

يعطيكم العافية وتين ❀❀ كلام الدكتور بالأسود وكل ما ذكر أثناء المحاضرة ملون..
المحاضرة مش صعبة وبتعتمد على انو فهمنا المحاضرة الأولى .. بسم الله نبداً 🙏

Pt=patient

Dz= disease

R= receptor

Sys= system

CHOLINERGIC RECEPTORS & ACh ACTIONS

← ال receptors الرئيسية الي بشتغل من خلالها ال cholinergic sys او ال Ach هيه :

1. Muscarinic

2. Nicotinic

طبعا هون احنا عم نحكي على ال postsynaptic R كونة قبل حكينا احنا عنا :

1. Presynaptic R (which it's role is the modification of the release → by inhibition or by increasing the release)

2. Postsynaptic R

🌀 لما نحكي عن ال receptors بالأطلاق من غير تحديد بكون قصدنا ال postsynaptic receptors لانوال presynaptic R الكلام عنها بس ب مسألة ال release و باقي الكلام الي حنحكي عنو حيكون قصدنا ال postsynaptic receptors ونفس الكلام لل adrenergic لما نيجي حنحكي عن ال Postsynaptic الي بهمنا بال action اما ال presynaptic حنحكي عنو برضو بال . release

تمام هلا ال postsynaptic R موجودة في ال organ and in tissue و بالتالي ال Ach حيشتغل عليها و يبدأ يحصل response in the tissue or in the section

- ACh mediates its effects by **activating muscarinic & nicotinic cholinergic receptors** present centrally & peripherally:

زي ما شايفين عنا مجموعتين همه ال muscarinic and nicotinic receptors أسمائهم اجت اثناء عمل الأبحاث وعند اكتشاف ال مستقبلات تاعت ال cholinergic sys كانوا يستخدمو بعض المواد و ال chemicals عشان يكشفو فيها عن طبيعة ال R ففي مستقبلات كانتلها agonist مادة ال Muscarine و سميت بال muscarinic R و مستقبلات اخرى كانتلها agonist مادة ال nicotine فسميت بال nicotinic R . اذا عم بتبعو مع الفيديو ف الكلام مش نفس كلام الدكتور ولكن بعد ما مراجعتة بهاي النقطة انو هالمواد كانت agonist او عملت بلوك رد الدكتور انو ↓↓

DR.answer: muscarine is an agonist to muscarinic receptors and nicotine small dose is an agonist to nicotinic Nn

I. Muscarinic receptors: M_{1,2,3,4,5}

- The muscarinic receptors are 5 types (1-2-3-4-5)

← النوع 4 و 5 ما بهمونا كثير كونه ال وظيفة تبعهم
مش معروفة تماما يقال انها بتساعد ال other
actions or has an action in the CNS
بتهمنا كثير ومعظم الأدوية ما بتشتغل عليها المهمين
بالنسبة لنا هم M₁-M₂-M₃ كونهم ال مستقبلات
الرئيسية الي حنكي عنها

← عشان نكون عارفين كل ال muscarinic receptors
G-protein coupled عن عبارة receptor
receptor .. عودة لل general احنا اخدنا انواع
لل receptors :

- G- protein coupled receptor
 - Ion channel receptor
 - R attached to Tyrosine kinase
 - R attached to nitric oxide
- ← خلي ببالكم حتى ال adrenergic receptor
فيه g-protein coupled receptor
- R= receptor

- M1 receptors (excitatory)

MOA(or molecular mechanism of action of the receptor): coupled to Gq

→ + PLC → ↑ DAG & IP3 → ↑ Ca⁺⁺

The G-protein is 3 subtypes: Gq (q stand for sth ما فهمتها عال دكتور), Gs (stimulatory) and Gi (inhibitory).

Here the M1 attached to the Gq in which it (1) stimulate the PLC (phospholipase c) and then (2) PLC start acting on secondary messenger which is the DAG (diacylglycerol) and IP3 (Inositol trisphosphate) (3) both increases the calcium inside the cell beside increasing the protein kinase C (PKC) (4) all end in a specific response in this tissue

SITE AND ACTION ↓↓↓

- CNS:

a. Arousal, learning & short-term

ال ACh داخل ال CNS through M1 مسؤول عن ال arousal ← الأنتباه و اليقظة بالإضافة للتعلم
و ال short term memory كلمة memory ضيفوها عندكم مش موجودة.

← هلا احنا اخدنا في degenerative dz in the CNS مرض ال زهايمر و الي المشكلة بتكون فيه انو
عند المريض **loss or degeneration in the cholinergic fibers or cholinergic neurons**
وكونه ال ACh مسؤول عن ال short term memory لما يصير عنا
it يحصل مرض ال زهايمر الي من ضمن اعراضو فقدان الذاكرة بحيث المريض لا يتذكر الشغل
الحديثة .

b. Controls movement in basal ganglia, in balance with DA.

برضو بعمل control على movement الموجودة بال basal ganglia (ال basal ganglia جزء من ال extrapyramidal tract) و برضو اخدنا انو في اتزان ما بين ال DA وال Ach لو نقص ال دوبامين حيظهر عنا مرض ال parkinsonism ← لانو ال ACh صار يشتغل اكثر و بالعكس لو نقص ال Ach ببدا يصير involuntary movement زي بحالة ال chorea ال CNS ما بهمناش كثير كونة معظم الشغلات الي بتخص ال CNS DZ's مثل الزهايمر و parkinsonism اخدنها بال CNS الي يهمننا هو ال **gastric** :

- Gastric:

a. ↑ histamine release → ↑ HCL

← اهم مكان هو ال gastric cell خصوصا ال parietal cell الي كانت مسؤولة عن افراز ال HCL الي هو مسؤول عن ال acidity تاغت المعدة

b. Relax lower esophageal sphincter (LES)

برضو وجدو انها بتساعد فيه بعملية ال **relaxation في LES** طبعاً احنا بنعرف انو الأدوية الي حثتغل على ال GIT (على ال m1 ك antagonist or block حثقل ال حموضة بالتالي تستخدم بعلاج ال peptic ulcer (قرحة المعدة) و كونة اخدناهم قبل بال GIT مش حنكي عنهم هون الا بصيغة عامة .

🌀 نرجع لقصة ال relaxation احنا بنعرف انو ال lower 1/3 (lower part of the esophagus العضلة تاغتو دائرية الشكل بطريقة خاصة فتعمل زي ال sphincter و هاد ال sphincter له فسيولوجي معينة بحيث بصرلة contraction and relaxation المفروض انو هو relaxed اثناء ال swallowing عشان bolus of the food to enter the stomach يعني relaxed to be open هلا بعد ال swallowing المفروض يسكر (its basal tone increases to make a **reflux of the content from stomach** لمنع ال contraction in order to be closed **into esophagus** . ←←← الحقيقة انو ال relaxation مش عن طريق ال M1 لوحدها ← لكن عن طريق وسائط تانية mediators .

- في شغلة في المقدمة ما حكيها كونها من ضمن الفسيولوجي ، مسألة حصر ال ANS على انو بس sympathetic and parasympathetic only ده تبسيط ازود من اللازم ← هلا لاء هو مش بس هيك في مركبات تانية بسموها ال **co-transmitters** الي هيه انو في مواد تانية بصير لها افراز مع ال major transmitters بما معنى لو حكيها انو ال cholinergic sys فيو the major is ACh لما بصيرلو release في مواد تانية بحصلها release برضو. نفس الكلام لل adrenergic sys ال major تانية يحصلها release برضو ، ((الشغلات او الوسائط التانية هاي كانت تعمل modification لل استجابة بال tissue و ببين كثير الموضوع هاد بال GIT)). زي ايش هاي المواد التانية ؟

- Nitric oxide - vasointestinal active peptide - substance P - enkephalin -ATP (or adenosine).

- So ANS division are the sympathetic and parasympathetic Along aide with these co transmitter Which is called the enteric system or (non adrenergic non cholinergic) as these other transmitters interfere with the action of the cholinergic and adrenergic , because the GIT needs a special way) ↓↓↓

بحيث عند ال esophagus مش مسألة انقباض لل walls لاء احنا محتاجين نعمل peristalsis بال wall و انقباض بال wall و بعد ال swallowing بروح عامل relaxation و بعد ما الاكل يدخل ال معدة بعمل contraction بال sphincter فعشان يمشي الموضوع بطريقة smooth وجدت هاي الشغلات التانية الي بتعمل modification لل cholinergic and adrenergic systems مشان هيك هون ال relaxation ال M1 بتشارك فيه لكن بوجود ال other co-transmitter as the adenosine ,serotonin ,VIP and ATP nitric oxide and other substances found in the intestine و بساعدو بعملية ال relaxation .

- M2 receptors (inhibitory)

* coupled to Gi → - adenylate cyclase

→Gi (the alpha subunit from the i type)

⊗ After the Gi protein inhibit the adenylate cyclase enzyme (which is responsible of the cAMP) so it's inhibition will decrease the cAMP(the secondary messenger) inside the cell and as a result there will be an action

* opening of K⁺ channels

There is another action maybe has no relation with the G –protein in which M2 causes opening of the potassium channels

SITE AND ACTION ↓↓↓↓

- Heart: this is the most imp site of action

a. (-) SAN & AVN → ↓ heart rate So M2 in the heart responsible for the decrease in all cardiac properties → firstly inhibition in the specialized cell SAN and AVN (and Purkinje fibers) so the heart rate will decrease

← زي ما حكينا بالجدول قبل انوال parasymphatic حيققل كل ال cardiac proprieties ما عدا ال atrial conductivity وفسرنا السبب قبل لانو (due to ↓ APD, ↓ RP) فبتزيد ال atrial conductivity

b. Atria → ↓ contractility - (↑ atrial conductivity). also the atrial contractility will decrease (here we don't talk about the ventricles since the ventricles has NO INNERVATION OF PARASYMPATHIC or VERY LOW/weak INNERVATION OF PARASYMPATHIC)

- CNS → inhibitory
- Presynaptic neurons → inhibit ACh & NA release.

Inhibition of the ACh which we talk about in the previous lecture, also it inhibit the NA which we will talk about later on in the adrenergic sys.

حكيينا قبل انو nerve الو Inhibitory receptor من السستم نفسو ومنسمية homogenous auto receptor (or presynaptic receptor) والو مستقبلات من السستمات بتعملو heterogeneous presynaptic receptor وسميهاها ال inhibition or modification

☞ So the presentation of **M2 in the nerve ending of cholinergic sys** → named as **homogenous presynaptic receptor** or auto receptor

And if it was in the adrenergic neuron and causes inhibition on the NA release → so named as **heterogeneous presynaptic receptor** (auto receptor)

- M3 receptors (excitatory)

coupled to Gq → + PLC → ↑ DAG & IP3 → ↑ Ca⁺⁺

→ here the mechanism is the same as M1

SITE AND ACTION ↓↓↓↓

• SMF:

اكتبو كلمة ال NO لانها مش موجودة عنا

- Vascular endothelium = **blood vessel** → NO release → VD → ↓ BP.

زي ما بنعرف من المحاضرة الماضية انو ال BV فيها مستقبلات بس ما فيها innervation ف لما يصير لها stimulation تبدا تشتغل بال BV كونة بصير release لل NO الي بعمل relaxation of the vascular smooth muscle و بالتالي بصير VD مما يؤدي الى انخفاض ضغط الدم

- Bronchi → spasm bronchospasm (contraction of the bronchial muscle)

كونة ال M3 هيه excitatory فتعمل **spasm or contraction in all smooth muscles** ما عدا ال **vascular endothelium** والسبب انو هيه ما بتشتغل مباشرة عليه انما عن طريق ال NO وهو الي حيعمل relaxation ف مثلاً بال bronchi حيصير spasm.

- Eye → - (+ constrictor pupillae) → miosis - (+ ciliary muscle) → accommodation, ↓ IOP

→ Here M3 will stimulate the **constrictor pupillae muscle** leading to pupillae constriction (**miosis**), also as a result of the **contraction of the ciliary muscle** (found in the ciliary body) → the **lens will be more convex** → accommodation of near vision ((in order to see the near subjects))

→ Also as a result of the meiosis (which mean **iris is expanded**) SO widening **to the angle** of the aqueous humor drainage (good drainage) leading to **decrease in the IOP**

- GIT, Ur. → + wall & relax sphincters & **Contract lower esophageal sphincter (LES) (with M2)**

((+ = stimulation = contraction))

احنا اتفقنا انو ال parasympathetic هو تاع ال rest (حتى بنسمية rest and digest) مشان هيك ال wall تاع ال GIT بدي اعملها contraction و بنفس الوقت ال relax ال sphincter ليش؟
in order to do the defecation and micturition ال sphincter مفتوح و بنفس الوقت

في contraction لل LES بمساعدة ال M2

← يبقى ال LES الي يعملو relaxation كان ال M1 إضافة لمساعدة الوسائط الثانية الي حكيهاها قبل, و الي هيه الأهم في هذا الموضوع

← اما ال contraction في ال LES يحصل عن طريق M3 أساسا و بمساعدة ال M2 بدور صغير) يعني هو يعتبر ال sphincter of the esophagus بتاع ال wall و عملو contraction مع ال (wall

• Exocrine glands → ↑ All secretions (except milk, bile)

← برضو تبعا للي حكيها قبل انو ال parasympathetic يزيد من ال secretions اذا عن طريق ال M3 حيصير increase of all secretions يعني ايه ؟ يعني

- ↑ salivary secretions - ↑ bronchial secretions - ↑ lacrimal secretions -

↑ intestinal secretions - ↑ pancreatic secretion - ↑ **sweat secretions**

❖ Now about the sweat (we said it is a site exceptional --- as it is inverted by the sympathetic but the transmitter is Ach and the receptor is Muscarinic so physiologically the sympathetic is the one that control on the sweat gland but in the Receptor perspective the Ach and the drugs same to Ach is the one which act on the muscarinic so when we say that M3 increases all secretions we **include the sweat also.**

❖ ↑ salivary secretions - ↑ intestinal secretions - ↑ pancreatic secretion in order to digest.

(Except milk, bile)

As we know from the GIT that bile is produced by the hepatic cell which has no relation with ANS also ,the milk is in relation with CNS in which it is released through prolactin hormone (and inhibited by the DA from the hypothalamus) so both has NO RELATION WITH THE muscarinic receptors or secretions stimulated by the ANS (((again other secretion all increase as we said)))

نصيحة من الدكتور: كلمة السر هون بال ANS هية ال receptor بحيث اذا عرفت كل R شو يعمل سهل جدا نعرف ال دواء و ال اكشن للأدوية و من خلال ال اكشن اعرف ال استخدامات و بروضو من خلال الأكشن حتعرف ال side effects or adverse effect فهيك بتقلل الحفظ عمالك .

- M1 main site is acting on the HCL and the relaxation of the LES
- M2 main site is action on the heart (specifically the atrium and the specialized cells)
- M3 is veryyyy Imp most of the actions are done through it

هلا حنبدا بال مجموعة الثانية و الي بهمنا فيها على الأكثر هيه ال N_N

II. Nicotinic receptors (excitatory): ligand-gated Na^+ ion channels:

لاحظو هون ال molecular mechanism هيه ligand-gated Na^+ ion channels و رجوعا لمعلوماتنا السابقة احنا عارفين انو ال ion channel بتشتغل اسرع يعني ال rate or the firing بتاعها بكون اسرع كونها ion channel و الصوديوم حيدخل بسرعة و الي هوه عكس ال muscarinic لانو هناك حاخذ وقت شويه او يعني فيه delay شوية عيبين ما يتصنع ال secondary messenger بعدها يصير response

- Neuronal (N_N): in all autonomic ganglia, presynaptic & in adrenal medulla → ↑ catecholamines release.

موجودة بال nerve و بسموها بال N_n اي موجودة بال neuron or in the nerve

1. in all autonomic ganglia → we said before that Ach found in all ganglia and when it's released from the preganglionic fiber it will act in the ganglion at the nicotinic receptor (so all autonomic ganglia sympathetic or parasympathetic is a nicotinic RECEPTOR)

2. Presynaptic →

برضو حكينا بالمحاضرة الي قبل في عنا presynaptic nicotinic receptors موجودة في ال cholinergic neuron عشان تتحكم بال release تاع ال Ach و حكينا قبل انها facilitatory يعني بتزود ال release عكس ال M2 presynaptic ال Inhibition of the Ach release الي بتعمل

3. In adrenal medulla → ↑ catecholamines release.

Catecholamines: are the adrenalin and noradrenalin التعريف هاد مؤقت

موجودة بال adrenal medulla برضو حكيما قبل ان adrenal medulla ال هيه عبارة عن
Autonomic ganglion حصلها modification بحيث بدل انها ما يطلع منها nerve بطلع منها ال
A+NA عطول لل دم فصارت شبه ال gland بس لا تزال عبارة ganglion موجود فيها
← autonomic receptor هلا وجودها بال adrenal medulla بزود ال release تاع ال
catecholamines

حكتب مثال الدكتور التابع لهذة النقطة و لكن حيشرحو فيما بعد : لو عنا دوا بشتغل على ال
Muscarinic and nicotinic receptors دوا لل cholinergic sys فبتوقع انو عند ال nicotinic
receptor يعمل stimulation for the adrenal medulla فيزود ال catecholamines

- Muscle (N_M): at NMJ → skeletal muscle depolarization → contraction.
موجودة عند ال muscle في ال NMJ او motor end plate وبعطوها رمز ال N_m ال nicotinic
and the small m = muscle وكونة احنا اخدناها بال MSS مش حنحكي عنها ابدا هلا يعني ما بتهمنا
الأدوية الي بشتغل عليها) مثل ال skeletal muscles relaxant وزي ال Succinylcholine الي
يعمل (relaxation) ما حنحكي الا فالأكشن بس ب حاجة صغيرة
- CNS : ADH release. النقطتين الي قبل اهم بالنسبة النا من هذه النقطة.

كونة نيورترانسمتر موجود بالجسم فحيشتغل على كل ال مستقبلات الموجودة Actions of ACh:

I. Muscarinic actions:

1. CVS:

a. Heart: - ↓ all HR → ↓ COP & ↓ AVN conduction (↓ SAN & AVN conduction)

- ↑ atrial conductivity (due to ↓ APD, ↓ RP)

b. Blood vessels: VD (NO release) Ach as drug or chemical act by the activation of the M3 receptors which stimulate the NO and then NO causes the VD =relaxation

c. Blood pressure: hypotension (because the Ach causes (1) VD in the blood vessels [↓ peripheral resistance] (2) decreases the heart rate)

→ (remember we said that the **systole depend on the COP and peripheral resistance** while the **diastole depend only on the peripheral resistance only** ,, the **COP is controlled by the HR and the contractility** and here we **(1) decreases the heart rate so the COP will decrease also** and **as consequence the systole will decrease and (2)since the peripheral resistance decreases so the systole and diastole decreased in** → → → **so the net effect is hypotension**

2. Eye:

a. Miosis → wide angle of filtration → **miosis as the result of the stimulation of constrictor pupillae muscle**

b. Spasm of ciliary muscle → - Accommodation for NEAR vision - Open canal of Schlemm

c. ↓ IOP (and as a result of the widening of the aqueous humor filtration angle by miosis so the IOP will decrease)

d. ↑ lacrimation as a result of the increase in all secretions we mentioned before

3. Respiration: - Bronchospasm by the M3 - ↑ bronchial secretions by the M3 also

4. GIT & Ur.Bladder: - Contract the wall - Relax the sphincters

قصة الزيادة في حمض ال hcl مهمة و ضيفوها عندكم مش موجودة

(1)Contract the wall and the LES –(2) relax the sphincters – (3)also increase the HCL secretion and the salivary secretions

5. Exocrine glands: ↑ all secretions (watery secretions) [except milk, bile]

→ And as we know from the first lecture that the secretions is 1- watery 2- profuse

III. Nicotinic actions (ACh large dose):

هلا ال Ach ممكن يعمل stimulation لل nicotinic لكن بجرعات عالية ب large dose يبقى بقي ال Ach ب small dose يشتغل على ال Muscarinic only لكن بال large doses يبدأ يشتغل على ال muscarinic and nicotinic receptor

1. Hypertension (Nn in autonomic ganglia & adrenal medulla)

شو هيه الأماكن الموجود فيها ال nicotinic بداية عنا بال Nm الموجودة بال muscle in the motor end plate or in the NMJ و ال Nn الموجودة بال neuron (1) هلا لما عمل stimulation لل Nn الموجودة بال autonomic ganglia & adrenal medulla الي بصير :

- Sympathetic autonomic ganglia will release → noradrenalin

- The adrenal medulla will release → A + NA

→ So the net end result of the A and NA release is the hypertension

2. Skeletal muscle twitches (Nm in neuromuscular junction)

(2) و ال stimulation لل Nm عند ال NMJ حيعمل skeletal muscle twitches الي هوه عبارة عن contraction غير متواصل (not a homogenous contraction) بحيث كل مجموعة fiber بتعمل contraction لوحدها بتبان بال small muscle زي تاعت ال eyelid الي منسميها الرفة تاعت الجفن (انقباضات في الجفن) او هذا ال contraction ممكن في small muscle of the hand or the finger والها اسم ثاني هوه ال skeletal muscle fasciculation

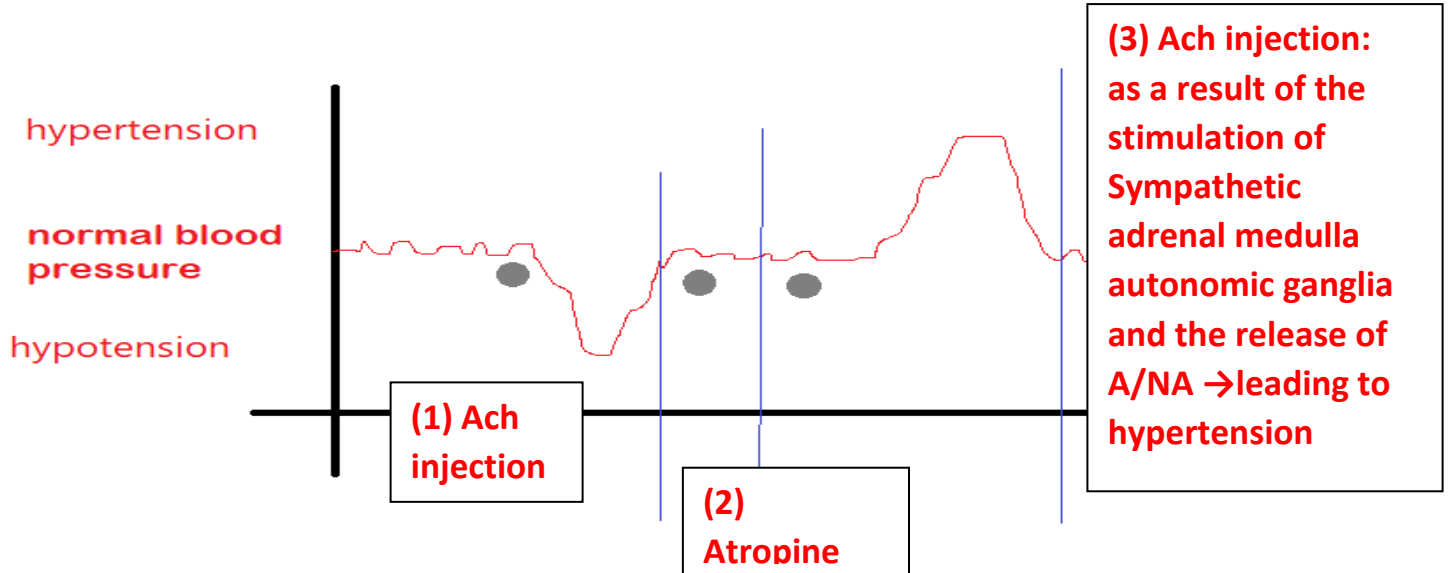
← هلا هون وصلنا لإشكال كيف بال muscarinic بعمل hypotension و لما تكون ال dose كبيرة بعمل hypertension ؟ بقولو لو انا اعطيت exogenous Ach حيشغل عال الجهتين

muscarinic and nicotinic بس ال Muscarinic بتكون الها ال upper hand فبالتالي تخفي او يعني بتعمل make of the nicotinic action وكيف بيبين عنا الموضوع هاد (لو انا حابه ايين ال nicotinic action لوحدة) عمل بلوك لل muscarinic receptor و مؤقتا لهلا اعرفو انو الي بيعمل بلوك لل muscarinic receptor هوه ال atropine

← في تجربة تسمى بال atropine reversal الي هيه لو انا عندي دواء زي ال Ach عندو nicotinic and muscarinic action الي بحصل انو (1) لما اعطية أولا حيشغل على ال both receptors ولكن زي ما حكينا ال muscarinic الو ال upper hand فيحصل الأول hypotension كونة ال (muscarinic masking the nicotinic action) بعد هيك (2) لو انا اعطيت atropine لل animal عم عمل عليه التجربة الي حيصير انو حيعمل بلوك لل muscarinic (الأثرويين ما يشتغل على ال nicotinic) و بعد هيك (3) اذا رجعت حقنت ال animal ب ACh بكميات كبير حيصير عندو hypertension ليش؟؟؟ كونة المفتوح عندو هوه ال nicotinic مشان هيك اسمو atropine reversal يعني انو ال atropine عمل reverse to the action of the Ach او اي دواء

بشبهو. اعرفوها عشان في برضو لل reversal في adrenergic sys ممكن يحصل مع ال adrenaline بطريقة معينة

وهاد كيرف لل animal ألي متخدر سواء cat or dog و متوصل بال blood vessel الي بسجل هاد الكيرف عن طريق جهاز معين



Atropine: is an antagonist for the muscarinic Receptor, it has no action (it block the muscarinic only)

Atropine reversal → the reverse of ACh action **from hypotension into hypertension**

- The nicotinic actions of exogenous acetylcholine are "masked" by its muscarinic actions but can be demonstrated by an experiment performed on the blood pressure of an anaesthetized cat or dog → "**Atropine Reversal**": atropine can reverse effect of all parasympathomimetics (with muscarinic & nicotinic actions) on A.B.P.

Uses of ACh: **Not used clinically**

ليه مش مستخدم كلينكال ؟ لأكثر من سبب لكن أهمهم انو بصيرلو rapid hydrolysis بمجرد حقنة داخل الجسم اذا بكون الو **very short duration** .. فالقصة بتصير هوه مش absorbed orally فبعطية IV وبعد ما اعطي IV بصيرلو RAPID HYDROLYSIS واخيرا هوه مش specific يعني it stimulate all the muscarinic receptors في اكشن كويس حتعملي Uses الا انو حتى لو استخدمتمو الو اعراض جانبية كتير (أي دواء مش selective يعني wide spread drug which

act in all receptors ← لكن زي ما قلنا قبل أهم سبب هو ال
very short duration لانو بتكسر بسرعة و بالتالي ملهوش استخدامات

** If Ach is given systemically:

- Not absorbed orally → must be given by I.V.

- Rapidly hydrolysed → very short duration

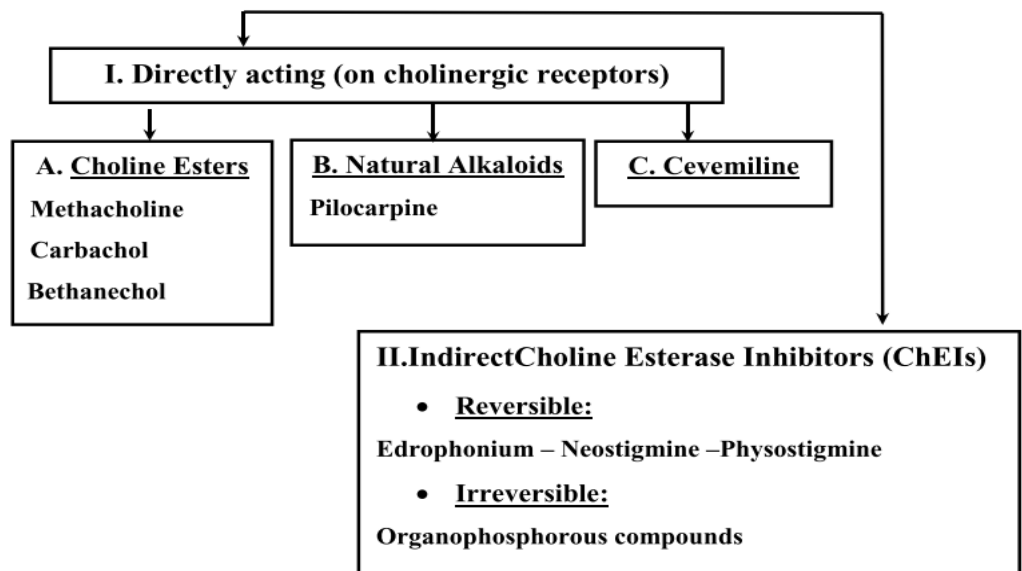
- Non specific → stimulates all (M) receptors

طالما ما الو استخدامات هل هيك انا ما بقدر اشتغل على ال muscarinic receptors ابدأ؟ لاء
كونهم بدو يعملو أدوية تانية تشتغل على ال muscarinic receptors. لهلا احنا اخدنا ال Ach الي
هو endogenous transmitter او لو حقنته انا من برا exogenous و عرفنا شو الأكشن.

← حنيجي هلا نحكي عن الأدوية ، الأدوية الي بتشتغل على ال muscarinic receptor or on the
nicotinic receptor وبتعمل نفس الأكشن تبع ال Ach تسمى بال **cholinomimetics** ، كلمة
mimic يعني شبه ، و عكسها ال parasympholytic بحيث كلمة lytic يعني عكس ال
parasympathetic بالتالي:

- Cholinomimetics (or parasympathomimetic) : drugs produce the same effect of the cholinergic drug or the same effect of the Acetyl choline

CLASSIFICATION OF CHOLINOMIMETICS



قسمت هاي الأدوية أولا حسب ال MOA في التقسيمة الكبيرة :

← Direct acting : يعني حثرو ح دايركت عال receptor وتعملو stimulation زي ال Ach بالزبط و بالتالي بتعطي نفس الأكشن ،، وهيه عبارة عن ثلاثة مجموعات قسمت بناءً على ال chemical nature وهون ركزو كونو الدكتور ما بدو اسم المجموعة the chemical group name مش حيسألنا عنو (المكتوبات بالأحمر تحت) ،الي بهمنا هون هوه أسماء الأدوية (المصنفات بالمجموعات) .

→ So the directly acting group is : cholinergic receptors agonists

(1)Choline Esters (2)Natural Alkaloids

1. Methacholine
2. Carbachol
3. Bethanechol

← ربط ما بين أسماء الأدوية عشان chol عدا الرابع و الخامس مختلفين
← هون أدوية المجموعة الأولى Choline Esters لانو اسمها choline ester حتكون شبه ال choline فيهم choline group وكلهم فيهم مقطع ← كول (صح الدكتور قال فوق مش مطلوبة بس حكا هاي المعلومة)

4. Pilocarpine
5. Cevemiline هادي المجموعة الدكتور ذكرها مع ذكرة للأدوية على انها دوا لحال

II. Indirect Choline Esterase Inhibitors (ChEIs)

← هاي المجموعة الثانية بالتقسيمة الكبيرة مش رح تقدر تعمل stimulation to the receptor ال حتعملو انها حثرو ال Ach في الجسم و ال Ach هوه الي حيعمل stimulation للمستقبل سواء muscarinic or nicotinic يعتمد و حنحكي عنو كمان شوي .

🌀 In general When we tends to increase a transmitter we :

1- Increase the release

Or

2- We inhibit the degradation

← تمام هلا هون بال cholinergic system الانزيم الي كان يكسر ال Ach هوه cholinesterase enzyme وهذه المجموعة بتعملو inhibition و بالتالي ما رح يتكسر ال Ach فكميتو بتزيد في الجسم فيقدر يشتغل وقت أطول على ال muscarinic and nicotinic receptors ← ف تسمى

Indirect Choline Esterase Inhibitors (ChEIs) هذه المجموعة بال

🌀 ويمكن ان تسمى بال indirect cholinomimetics or indirect parasymphomimetic

- Reversible:

Edrophonium – Neostigmine – Physostigmine

- Irreversible:
Organophosphorous compounds

A. Choline Esters

- All are **quaternary ammonium compounds**

ويعني ال penetration of the lipid cell membrane يكون قليل شويه بالتالي ال absorption in the git يكون قليل وال penetration في ال CNS يكون قليل

- More stable than Ach

هاي الأدوية اكثر stable من ال Ach يعني هيه ما بتتكسرش بسرعة زي ال Ach مشان هيك انا بقدر استخدمها

طيب هلا هون حكتب الماضف من الدكتور في الجدول نفسو و عشان يكون أسهل عليكم حطو جنبكم الجدول الرئيسي الي نزلو الدكتور و بتقرأو منو المكتوب لكل دواء لحال بعدها شيكو شو الدكتور أضاف

	Methacholine (Methyl ACh. → weak nicotinic effect)	Carbachol (Carbamoyl choline → more lipid soluble)	Bethanechol (Methyl carbachol)
	الـي هوه عبارة عن استيل كولين مضيفلو ميثيل قروب و وجود هاي الميثيل عمل weak nicotinic action	هون اضاfo شغلة اسمها carbamoyl group والي كان more تأثيرها انو الدوا صار lipid soluble	← بهاد الداء اخد المجموعتين ميثيل + كارباكول. - تمام هلا كونة ميو methyl بالتالي الاكشن بتاعو على ال nicotinic مش بس حيقبل لاء حيينعدم خالص و حنكي هلا. - ولوجود ال carbamoyl group absorption

			تاعو كويس (تحسن شوية)
Oral absorption	<u>Partial</u> <u>As it is</u> <u>The highest</u> <u>quaternary</u> <u>ammonium com-</u> <u>pound</u>	Complete As we said the presence of the Carbamoyl group makes the drug more lipid soluble so better penetration (better absorption) so it's very good to be taken orally	Complete As we said the presence of the Carbamoyl makes the drug more lipid soluble so better penetration (better absorption) so it's very good to be taken orally
Administration	<u>Oral & SC</u> <u>(injection)</u> →But keep in mind that orally it's <u>bioavailability قليلة</u> <u>not complete</u>	<u>Oral (good</u> <u>bioavailability) & SC Eye</u> <u>drops</u> <u>Here the penetration is</u> <u>very good</u> شوفو هون كيف انو ممكن يعمل penetration لل conjunctiva عن طريق ال eye drops (locally)	<u>Oral & SC Eye</u> <u>drops</u> هون نفس الكلام الي حكينا عالذوا الي جنبو
Metabolism by Ch.E enzyme	The question here as THEY ARE the same as Ach(as they have acetyl group), are they also degraded by the Ch.E enzyme ? True only	Not hydrolyzed by ChE These two don't although there is acetyl group (they aren't metabolized by both types of	

	<p>So here this drug in metabolized by the True Cholinesterase only but in a slower rate compered to the Ach</p>	<p>Cholinesterase true or Pseudo Cholinesterase) → Maybe metabolized by other enzymes but not this one</p>	<p>و الجسم بتخلص منهم زي أي دوا بال excretion through kidney</p>
<p>Muscarinic effect</p>	<p>Marked muscarinic effect</p>		
<p>Nicotinic effect</p>	<p><u>Weak</u></p>	<p>Marked قبل شوي كنا نحكي انو ال Atropine reversal بحصل مع أي دواء ليه nicotinic and muscarinic action يعني دوا زي ال carbachol هو الدوا من هدول الي ممكن يصير معو atropine reversal و ال methacholine ما بتصير معا هاي الحالة كونة تأثيرة على nicotinic receptor very weak و ال Bethanechol ملوش تأثير أصلا</p>	<p><u>NO</u></p>
<p>Specificity هلا صحيح هاي الأدوية بتشتغل على كل ال muscarinic receptors الا انو كل واحد في tissue يكون selective عليها</p>	<p>CVS يعني ايه ال CVS يعني ال heart and BV و طبعا شو حيعمل نفس ال actions الي حكيناها قبل</p>	<p><u>Eye</u> , <u>GIT</u> , <u>Ur.</u> <u>Bladder</u></p>	

يعني بشتغل اكثر عليها		
--------------------------	--	--

سؤال : مين الدوا من هدول الي ممكن يحصل معا carbachol ؟atropine reversal

Uses of Choline esters: Methacholine: it was used in:

- نادر جدا لنلاقي ولكنه كان يستخدم بهاي الشغلات زمان

1. Paroxysmal atrial tachycardia (PAT)

لانة الو selectivity on the CVS اذا اكيد استخداماتو الهاعلاقة بال CVS
← هوه بعمل decrease HR ف ممكن استخدمو مع الناس الي عندها زيادة في ال HR يعني عندها tachycardia

Paroxysmal : means attack

Atrial tachycardia → tachycardia caused by the atrial muscle in which here in this dz the normal atrial muscle started to make the pulse instead of the SA

القاعدة في الفسيولوجي بتحكي ال fiber which has a faster rate هيه الي دايمًا يكون الها ال upper hand ف ال atrium بس يكون في مشكلة بال normal muscle و صارت هيه الأسرع بالتالي ال heart كلو بقي يعتمد على ال rate الي هيه بتعملو

So we will give the methacholine so it cause inhibition → leading to decrease the heart rate

2. Peripheral vascular disease (PVD)

As it causes vasodilation, as the receptor found in the blood vessels (and as we know no parasympathetic innervation)the drug will act on the muscarinic receptor leading to the release of NO which lead to relaxion =VD

(in this dz pt will have spasm in the small vessel especially fingers and toes note that smoking increase the susceptibility of this dz also the cold increase it)

3. Diagnosis of Paroxysmal Pheochromocytoma,

Pheochromocytoma : tumor in adrenal medulla (as consequence of the high number of cells so the release of A/NA become HIGH)

Pheochromocytoma has two types (((1)))sustained or persistence (releases A/NA all the time ,it's diagnose is easy by Measure the A and NA in the blood

and find that it is high (along side the metabolite of the A and NA are high in the urine in any time → so it's diagnose is easy)

and **(((2)))Paroxysmal (attack)** here in the diagnose if the Pt has done the laboratories Analyses in the time where there is no attack so you will find every thing normal. **so in order to know the right diagnose** we tend to inject the pt with methacholine – **very small dose** – and methacholine will stimulate the adrenal medulla **as the methacholine has a weak nicotinic action** →

If the pt is normal → nth will happen (no effect on the pt) as we have given a small dose and the methacholine effect on nicotinic receptors is WEAK

But if the pt has Pheochromocytoma → this small dose with the nicotinic effect will stimulate the release of A and NA **so I can diagnose the Pt** (and it's not harmful for the Pt since these A and NA won't be high - no hypertension)

- used nowadays in diagnosis of bronchial asthma (provocative test)

← برضو منقدر نستخدمها في تشخيص ال bronchial asthma كونها ممكن تيجي بصورة attacks ومش واضح شو سببها لا هو اكل معين الخ .. مشان هيك منعمل ال provocative test الي هو الاختبار التحفيزي او الأستفزازي يعني انا عاوزه اعمل attack من ال bronchial asthma وهاد الدواء muscarinic يعني يشتغل على ال muscarinic receptor in the bronchi فيعمل bronchospasm فلو المريض اصل عندو asthma وانا أعطيت جرعة صغيرة حتعملو attack from the asthma و برضو لانها جرعة صغيرة مش حيحصلو حاجة بس attack صغيرة للتشخيص

أخيرا هاي الاستخدامات معظمها مش موجود في هذا الوقت ممكن ال baronial asthma شوية.

Carbachol & Bethanechol:

As we know the selectivity in those two was **in the GIT UR.BLADDER AND EYE** SO →

1. Glucoma (eye drops)

Because it causes meiosis → so widening of the angle so decrease the IOP

3. Non-obstructive Paralytic ileus e.g. postoperative

Postoperative: بعد العملية

← يعني لو واحد عندو paralysis في ال Intestine ما بتشتغل نتيجة مثلا عملية و خلال العملية مسكو الأمعاء بطريقة aggressive فبالتالي بعد العملية مش رح تقدر الأمعاد تتحرك كويس. طيب

هلا همه شو بعمول عشان يشغلو ال intestine بعطو واحد من هالأدوية لانهم حيعملو contraction in the walls و relaxation لل ال sphincter حيحركو ال git و بالتالي بصير normal movement

2. Non-obstructive Urine retention e.g. postoperative

← نفس الكلام لل urinary bladder لو واحد عندو مشكلة او بالعمليات postoperative ال urinary retention مشتغلنش كويس بيحي للمريض urinary retention فانا بدي اشغل ال bladder ف اعمل contraction for the wall and relax the sphincter عشان المريض يعمل urination بعد العملية فبعطي واحد من هالأدوية

⊗ لكن ركزو انهم non-obstructive يعني ما يكون السبب في عدم تحرك ال intestine انو في شغلة عاملة obstruction مثلا وجود Tumor or large foreign body ونفس الكلام لل bladder (في ال urethra) مثل وجود stool or foreign body or tumor قافل ال urethra و عامل مشكلة ←

لانو لو السبب Obstruction مش رح اقدر اعطي الأدوية وبتصير contraindicated لية ↓↓↓

1 ← contraindicated لانو لو مريض عندو Obstruction in the urinary bladder by stool in the urethra or by tumor وانا قاعدة بعمل stimulation for the wall يعني بتتحرك بس ال urinary bladder مسكرة (زي كأنها بلون) الي رح يصير هوه rupture ← urinary bladder rupture

2 ← نفس الكلام لل intestine المريض عندو شغلة عاملة Obstruction مثل ال tumor الخ.. وبرضو انا عم اعمل حركة في ال intestine وفي حاجة مسكرة الأمعاء قدام هاي ال movement فيحصل ← rupture in the intestine

⊗ اذا يستخدم عند الناس بعد التشخيص و التأكد انو ما عند المريض obstruction بعدها اعطي الدواء

4. Neurogenic bladder

⊗ الي المريض بكون عندو فيها UMNL (الدكتور قال اخدنها بال physiology) او امرات LMNL .
← هلا لو ال lesion ماخذ level كبير في ال spinal cord بحيث انو التأثير شمل ال tract كلها حيبداً يآثر على ال sympathetic and parasympathetic division الماشية خلال ال spinal cord و بالتالي ال bladder بتصير Neurogenic bladder ويعني ال bladder ما في اشي عم تعملو control ف تبقى عاملة زي البلون تتملي بال urine ل pressure معين فوق ال visceral pressure و بعدها يحصل urination وهكذا.... ف بتبقى شغالة automatic لحالها ما بقدر

المريض يتحكم فيها وتعالج عن طريق Carbachol & Bethanechol بهدف تنظيم ال
Movement

5. Congenital megacolon

← برضو هون هدول أطفال بينولدو عندهم مشكلة بحركات القلون the large intestine ((بال
peristalsis تاعتو فيها مشكلة))) ف الطفل يقعد ياكل و القلون عم بصيرلو stretch بدل من انو
يصير Movement و يحرك الأكل و مع استمرار ال stretch بدون القدرة على عمل ال contraction
بعدها بيجي المريض بشغلة اسمها belly abdomen (الدكتور قال ال abdomen عامل زي براد
الشاي او الوعاء)

6. Gastroesophageal reflux

← برضو يستخدم بال Gastroesophageal reflux قبل حكينا انو المفروض بعد ما تاكل يحصل
contraction (زيادة ال tone) في ال LES بحيث انو يسكر و ما يصير reflux بعض الأشخاص بكون
عندهم مشكلة بهاد ال Plexus فال Tone بكون مش كويس فال content of the stomach او
حتى بصير من غير ما ياكل ال acidity تاعت ال stomach تتحرك لل esophagus يعني بالاتجاه
المعاكس فبيجي لة heartburn (واخذنا بال git dz's) وانا بعطي هدول الدويين عشان يعملو
contraction في ال LES

Adverse effects and contraindications of **choline esters**:

Adverse effects	contraindications
<p>1-Bradycardia. Because we decrease the HR 2-Slow AV conduction. Note that we write AV node not atrium, the AV is same as the SA node so its rate decrease normally but the conductivity was increasing in the atrium (in normal atrium muscle) again the specialized cell as the SA node it's rate decrease leading to bradycardia and AV node</p>	<p>1-Bradycardia. Because it causes bradycardia 2-AV block (heart block). OR AVN conduction block As it causes Slow AV conduction. 3-Hypotension. As it causes Hypotension. 4-Bronchial asthma. as it causes Bronchospasm</p>

decrease leading to slow in the conduction

3-Hypotension.

4-Bronchospasm + ↑ secretions

5-↑ HCl secretion. Which will →so **increase the acidity** which may cause peptic ulcer

6- **Choline esters passing B.B.B. worsen parkinsonism**

🌀 As these drugs is the same as Ach →the problem in the parkinsonism is the decrease in DA and the Ach will have more upper hand (**have more control**)no balance Between them → more acting of the Ach which would give the symptoms of the parkinsonism

🌀and here is the same thing these drugs act on the receptors the same as the Ach (زي كأني مزودة ال أستيل) كولين) **so it may worsen the Parkinsonism .**

←يعني هالمريض لو كان طبيعي يبقى ما فيش مشكلة مش حيحصلو Parkinsonism لكن لو أصلا عندو المرض واخذ هذه الأدوية عشان يعالج أي حاجة عندو من الي حكينا عنهم فبالتالي لو عدت من ال BBB لانو المفروض ال penetration قاعها قليل بس لو عدت ممكن تعمل worsen to the manifestation of Parkinsonism

7. ↑ Secretions: lacrimat., saliva....

🌀 when the secretions increase above the normal so this is an Adverse effect

8. ↑ Urination

5-Peptic ulcer.

Because they Increase the HCL

6-**Carbachol and bethanechol** are contraindicated in parkinsonism

Because they pass B.B.B. and can worsen parkinsonism

7-Ischemic heart disease (hypotension → ↓ coronary blood flow).

Why? Because these drugs causes hypotension and as a result the coronary blood flow will decrease also which mean ischemia in the heart so the drug is increasing the attack (more ischemia)

8-Thyrotoxicosis (increased atrial conduction → atrial fibrillation).

Why ? thyrotoxicosis means increased thyroxin hormone and when it increases (act as the A and NA alongside with increasing them) it causes stimulation on the body including the heart →causing tachycardia

مع هيك المشكلة عنا مش ال tachycardia .. هلا احنا قلنا قبل انو هاي الأدوية بتقلل كل شي ما عدا the atrial conduction يعني عضلة الأذين حيزيد فيها ال conduction فال tachycardia لما تزيد كثير تتحول ل atrial fibrillation يعني خلص كل مجموعة فايبرز بال atrium بتشتغل ب rate ← irregular rate ← irregular rhythm يبقى ال rate من 300 beats per minute واكثر و برضو irregular هلا ال أذين مش مشكلة عندي ال مشكلة بال ventricles معنى كلمة fibrillate يعني الأذين بيترعش مش عم يقدر يعمل bomb to

← يبقى كل شوية عاوز يدخل دورة المياه

↑ defecation as a result of the intestine movement

9. Nausea, Vomiting, Diarrhea, Colic all as a result of the intestine movement

← الحركات هاي بتزيد اوي وبتعمل spasm فيجيلو colic

7. Choline esters with nicotinic → Lid twitches, frontal headache (with eye drops)

- Skeletal muscle Fasciculations

In the last point we mean the **Carbachol** as it is the only one with **marked nicotinic** effect which will lead to something we already talked about **which is the nicotinic action in the small muscles as the lid**

انقباض في جفن العين الي twitches → سمينها الرقة

Frontal headache : the skeletal muscle present in the forehead or in the skin under spasm

فبحس المريض فصداع او بوجع في ال frontal head/ or frontal part

وبتبان اكر مع ال eye drops لانها قريبة جدا من العضلة تاعت العين و العضلة تاعت ال forehead فممكن تأثر عليهم

🌀 **Skeletal muscle fasciculations :**

يعني بال upper /or lower limb مجموعة fiber يحصلهم انقباض كل فترة وشرحنا هاي القصة فوق

the blood مش قادر يعمل انقباض كونه زي ما حكينا كل مجموعة فايبر عم تعمل انقباض لحالها لانو كل وحدة الها impulse لوحدها وبالتالي مافي ضخ كويس للدم فبعد شوي ال ventricles حتتأثر لانو مش عم بيحي دم كويس ف بعدها ال COP يقل ويدخلنا ب مشاكل

9-IV and IM injection → severe bradycardia & hypotension (treated by atropine).

→ Contraindicated to be given IV and IM because they will act rapidly and they will cause sudden and sever bradycardia & hypotension ↓ ↓ ↓

فممكن اول ما احقنهم المريض يجي ب fainting severe bradycardia & attack بسبب hypotension

🌀 على فرض انو واحنا عم بنعطي هاد الدواء IV and IM بجرعات صغيرة عشان محتاجة يشتغل IV and IM حصل هاد الموضوع & bradycardia hypotension شو حنعمل ؟

حنعطي **atropine** لانو المريض

عندو Bradycardia وممكن يصيرلو heart block او ممكن عندو sever hypotension وكونه السبب في هدول هوه ال stimulation of the muscarinic receptors يعني كأني شغلت ال parasympathetic فبروح بسكر ال muscarinic بال atropine فكدة عالجت ال & bradycardia hypotension

اللهم إني استودعك ما قرأت، وما حفظت، وما تعلمت، فردّه إليّ عند حاجتي إليه، إنك على كلّ شيء قدير.

بالتوفيق وتين