



دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

داروهای کولینومیمتیک

و

ضد موسکارینی

آخرین بازنگری: اسفند ۱۳۹۲

تهیه و تدوین:

دکتر حسین میرخانی

استاد فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

www.h-mirkhani.ir

mirkhanh@sums.ac.ir

فهرست

۳	مقدمه و اهداف کلی
۴	داروهای کولینومیامتیک
۴	بررسی پاسخ ناشی از تحریک گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی
۵	تقسیم بندی داروهای کولینومیامتیک
۵	کولینومیامتیک های دارای اثر مستقیم و موارد مصرف و عوارض جانبی آنها
۶	کولینومیامتیک های دارای اثر غیر مستقیم و موارد مصرف و عوارض جانبی آنها
۷	مراقبت های پرستاری در تجویز داروهای کولینومیامتیک
۷	بتانکول
۸	کولینومیامتیک های چشمی (پیلوکارپین)
۸	آنتی کولین استرازاها (نئوستیگمین، پیریدوستیگمین)
۹	داروهای ضد موسکارینی
۹	بررسی پاسخ ناشی از مهار گیرنده های موسکارینی
۱۰	داروهای مهم ضد موسکارینی موجود در ایران
۱۰	موارد مصرف داروهای ضد موسکارینی
۱۱	عوارض جانبی داروهای ضد موسکارینی
۱۲	مراقبت های پرستاری در تجویز داروهای ضد موسکارینی
۱۴	بررسی میزان یادگیری
۱۵	خودآزمایی

داروهای کولینومیمتیک و ضد موسکارینی

مقدمه و اهداف کلی

به داروهایی که اثر استیل کولین بر روی گیرنده های مربوط به آن را تقلید می کنند کولینومیمتیک می گویند. به داروهایی که با انسداد گیرنده های موسکارینی، از اثر استیل کولین بر این گیرنده ها جلوگیری می کنند، داروهای ضد موسکارینی (آنتاگونیست گیرنده های موسکارینی) می گویند. در این فصل ابتدا با داروهای مهم کولینومیمتیک و سپس با داروهای ضد موسکارینی آشنا خواهید شد.

پس از مطالعه این فصل دانشجو باید بتواند :

- تقسیم بندی داروهای کولینومیمتیک و مکانیسم اثر هر یک از دسته ها را به طور کلی بیان کند.
- داروهای مهم کولینومیمتیک که اثر مستقیم دارند را نام ببرد و آثار فارماکولوژیک، موارد مصرف، موارد منع مصرف و عوارض جانبی آنها را شرح دهد.
- داروهای مهم کولینومیمتیک که به طور غیر مستقیم اثر می کنند را نام ببرد و آثار فارماکولوژیک، موارد مصرف، موارد منع مصرف و عوارض جانبی آنها را شرح دهد.
- مراقبت های لازم در پرستاری از بیمارانی که داروهای کولینومیمتیک مصرف می کنند را برشمارد.
- داروهای مهم ضد موسکارینی نام ببرد و آثار فارماکولوژیک، موارد مصرف، موارد منع مصرف و عوارض جانبی آنها را شرح دهد.
- مراقبت های لازم در پرستاری از بیمارانی که داروهای ضد موسکارینی مصرف میکنند را برشمارد.

داروهای کولینومیمتیک

داروهایی که بر روی یک عضو خاص اثری مشابه استیل کولین بر روی همان عضو را اعمال می کنند، داروهای کولینومیمتیک^۱ (cholinomimetic) نام دارند. یادآوری می شود که استیل کولین علاوه بر اینکه میانجی عصبی سامانه پاراسمپاتیک در محل اتصال عصب و عضو است، در گانگلیون های عصبی هر دو سامانه سمپاتیک و پاراسمپاتیک و در محل اتصال عصب پیکری و عضله مخطط نیز یک میانجی عصبی است. به داروهایی که اثر استیل کولین را بر اعضای تحت تاثیر سامانه پاراسمپاتیک تقلید می کنند داروهای "پاراسمپاتومیمتیک" می گویند. بنابراین داروهای پاراسمپاتومیمتیک بخشی از داروهای کولینومیمتیک هستند. به داروهای پاراسمپاتومیمتیک، **داروهای کولینرژیک** نیز گفته می شود.

بررسی پاسخ ناشی از تحریک گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی

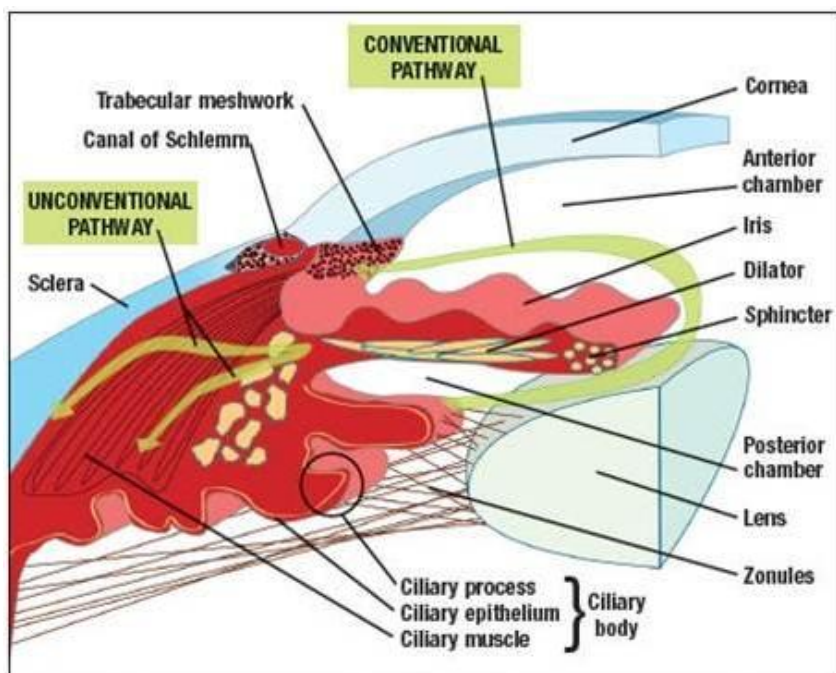
پیش از ورود به مبحث داروهای کولینومیمتیک بهتر است به طور خلاصه آثار ناشی از تحریک گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی بر روی اعضای مختلف مرور شود.

سامانه پاراسمپاتیک عروق را عصب رسانی نمی کند اما عروق احشایی دارای گیرنده های موسکارینی هستند که تحریک آنها توسط داروها و یا سموم کولینومیمتیک می تواند منجر به اتساع این عروق و افت فشار خون گردد. تحریک گیرنده های موسکارینی در قلب، موجب برادی کاردی می شود. تحریک گیرنده های موسکارینی در دستگاه گوارش افزایش ترشح غدد بزاقی، افزایش ترشحات معده ای-روده ای، انقباض معده، افزایش تونوس و حرکات دودی روده و شلی اسفنکتر مقعد را در پی دارد و می تواند منجر به تهوع، آروغ زدن، استفراغ، کرامپ های روده ای، اسهال و دفع مدفوع شود. با تحریک گیرنده های موسکارینی دفع ادرار تسهیل می گردد. تحریک گیرنده های موسکارینی سبب انقباض عضلات صاف برونش و افزایش ترشحات برونشی می شود از این رو تجویز داروهای کولینومیمتیک در بعضی از بیماران بخصوص بیماران مبتلا به آسم می تواند مشکل آفرین باشد. تحریک گیرنده های موسکارینی در غدد عرقی تنظیم کننده دما افزایش تعریق را در پی دارد. یادآوری می شود عصب رسانی این غدد توسط اعصاب سمپاتیک صورت می گیرد اما میانجی آزاد شده استثنائاً استیل کولین و گیرنده تحریک شونده موسکارینی است. تحریک گیرنده های موسکارینی در چشم موجب میوز و تطابق برای دید نزدیک می شود. این اثر سبب تسهیل خروج مایع قسمت قدامی چشم (زلالیه) از شبکه مشبک (trabecular meshwork) و ریزش آن به داخل مجرای شلم (canal of Schlemm) و کاهش فشار داخل چشم نیز می شود (شکل ۱). تحریک گیرنده های نیکوتینی عضلانی در صفحه حرکتی انتهایی (محل اتصال عصبی پیکری - عضله مخطط) منجر به انقباض عضله می گردد. لازم به تذکر است که تحریک گیرنده های فوق چنانچه از حد معینی فراتر رود، سبب غیر حساس شدن گیرنده ها می شود و نهایتاً فلج تدریجی عضله می شود.

تجویز داروهای کولینومیمتیک الزاماً سبب بروز تمامی آثار فوق نمی گردد. تعدادی از داروها اثر انتخابی بیشتری بر روی یکی از گیرنده ها دارند از این رو آثار این داروها تا حد زیادی محدود به اعضای می شود که دارای آن گیرنده اند. آثار برخی از داروها بر روی اعضای بدن به دوز دارو نیز بستگی دارد و این آثار در دوزهای پایین به چند عضو محدود می شود حال آنکه

۱- پسوند Mimetic به معنای مقلد است از این رو کولینومیمتیک، پاراسمپاتومیمتیک و سمپاتومیمتیک یعنی مقلد (استیل) کولین، مقلد پاراسمپاتیک و مقلد سمپاتیک.

در دوزهای بالا اعضای بیشتری تحت تاثیر قرار می گیرند و پاسخ بوجود آمده نیز شدیدتر است. راه مصرف بعضی از داروها نیز سبب بروز اثرات محدودتری می شود مثلاً استفاده از قطره های چشمی، اثر داروهای فوق را تقریباً محدود به چشم می کند.



شکل ۱- مسیر تولید و خروج زلالیه. زلالیه توسط زواید مژگانی (ciliary process) تولید می شود. در مسیر معمول (conventional pathway) زلالیه از اتاق خلفی (فضای بین عدسی و عنبیه) وارد اتاق قدامی (فضای بین عنبیه و قرنیه) می شود و در نهایت از شبکه مشبک و مجرای شلم خارج می شود. در مسیر غیر معمول (unconventional pathway) زلالیه از مسیر اوئواسکلرال تخلیه می شود. داروهای کولینومیمتیک با منقبض کردن عضلات مژگانی، خروج زلالیه از شبکه مشبک و مجرای شلم را تسهیل می کنند.

تقسیم بندی داروهای کولینومیمتیک

داروهای کولینومیمتیک به دو دسته تقسیم می شوند: ۱. داروهایی که اثر مستقیم دارند ۲. داروهایی که اثر غیر مستقیم دارند.

سوالات کلیدی:

- ۱- چگونه می توان گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی را تحریک کرد؟
- ۲- تحریک این گیرنده ها چه کاربردهای درمانی خواهد داشت؟
- ۳- عوارض جانبی حاصل از این تحریک چه خواهد بود؟



کولینومیمتیک های دارای اثر مستقیم و موارد مصرف و عوارض جانبی آنها

این دسته از داروها به طور ذاتی می توانند گیرنده هایی را تحریک کنند که در شرایط فیزیولوژیکی توسط استیل کولین تحریک می شوند از این رو می توان این داروها را آگونیست گیرنده های فوق دانست. استیل کولین به دلیل تجزیه سریع توسط آنزیم کولین استراز و طول اثر کوتاه، استفاده درمانی ندارد. در عوض در حال حاضر داروهایی وجود دارند که طول اثر آنها خیلی بیشتر از استیل کولین است. از بین دارو های مهم این دسته می توان به **بتانکول** و **پیلوکارپین** اشاره کرد.

بتانکول منحصر گیرنده های موسکارینی را تحریک می کند. در دوزهایی که دستگاه گوارش و ادراری تحت تاثیر قرار می گیرند، اثرات قلبی عروقی دارو ناچیز است. بتانکول را عموماً به منظور تحریک گیرنده های موسکارینی موجود در دستگاه ادراری تجویز می کنند و دارو در موارد از بین رفتن تونوس مثانه و احتباس ادرار (در اثر اعمال جراحی، زایمان و یا مثانه نوروزنیک ناشی از قطع قسمتهای تحتانی نخاع) مفید است.

بتانکول را هرگز نباید در انسداد مکانیکی مجاری ادراری و یا گوارشی (مثل چسبندگی بافت و یا وجود سنگهای ادراری) مصرف کرد زیرا افزایش حرکات بافت می تواند موجب پارگی بافت در ناحیه انسداد شود. مصرف این دارو در افراد مبتلا به زخم معده و اثنی عشر و بیماران مبتلا به آسم مجاز نیست زیرا با تحریک گیرنده های موسکارینی بیماریهای فوق تشدید می شوند. عوارض جانبی دارو در اثر تحریک گیرنده های موسکارینی به وجود می آیند. افزایش ترشح بزاق، سوزش سردل، تهوع، آروغ زدن، اسهال و کرامپ های شکمی، تعریق زیاد، برافروختگی پوست و احساس گرما و گرگرفتگی، میوز و سردرد از جمله این عوارض هستند.

بتانکول در ایران فقط به صورت قرص خوراکی موجود است.

پیلوکارپین نیز فقط گیرنده های موسکارینی را تحریک می کند. این دارو به دلیل عوارض شدید سیستمیک (تعریق زیاد، افت فشارخون) فقط به صورت قطره چشمی مصرف می شود و با توجه به تسهیل خروج زلالیه در درمان آب سیاه یا گلوکوم (افزایش فشار داخل چشم) کاربرد دارد (شکل ۱). امروزه مصرف این دارو در آب سیاه بسیار محدود شده است زیرا داروهای دیگری که در کنترل این بیماری موثرند و بهتر از پیلوکارپین تحمل می شوند در دسترس قرار گرفته اند. سوزش چشم و احساس وجود جسم خارجی در آن، درد چشم، ابرو و گاهی سردرد (به علت انقباض شدید عضلات مژگانی) از جمله عوارض جانبی هستند که بیماران از آن شکایت می کنند.

کولینومیمنیک های دارای اثر غیر مستقیم و موارد مصرف و عوارض جانبی آنها

داروهای فوق به طور غیر مستقیم و با مهار آنزیم کولین استراز (آنزیم مسئول تجزیه استیل کولین) سبب افزایش استیل کولین در سیناپس های کولینرژیک شده و از این طریق سبب تشدید اثرات استیل کولین می شوند. نام این داروها «آنتی کولین استراز» است. نظر به اینکه داروهای فوق سبب افزایش استیل کولین در تمام سیناپس های کولینرژیک (و نه فقط سامانه پاراسمپاتیک) می شوند، متعاقب مصرف آنها هم گیرنده های موسکارینی و هم گیرنده های نیکوتینی تحریک می شوند و اثرات وسیعی را در اعضای مختلف بدن می تواند مشاهده کرد. آنتی کولین استراز ها به دو دسته برگشت پذیر و برگشت ناپذیر تقسیم بندی می شوند. داروهای دسته اول برای مدت نسبتاً کوتاهی آنزیم را مهار می کنند و معمولاً بعد از گذشت ۴ تا ۶ ساعت و با دفع تدریجی دارو از بدن، آنزیم تدریجاً آزاد شده و اثر دارو پایان می یابد اما دسته دوم با ایجاد پیوند کووالان به آنزیم متصل می شوند و تا پایان عمر آنزیم، آن را رها نمی کنند. از دسته دوم به دلیل خطر زیاد در درمان بیماری های انسان استفاده نمی شود اما تعدادی از سموم کشاورزی و "گاز شیمیایی اعصاب" با همین مکانیسم می توانند عوارض شدید و مرگ را برای انسان در پی داشته باشند.

از آنتی کولین استرازها عموماً برای تحریک گیرنده های نیکوتینی استفاده میشود. با توجه به اینکه برای تحریک این گیرنده ها آگونیست با اثر مستقیم که هم دارای اثر اختصاصی باشد و هم فارماکوکینتیک مناسبی داشته باشد در دسترس نیست،

ناگزیر با مهار آنزیم کولین استراز و از طریق افزایش استیل کولین در محل اتصال عصب-عضله این، گیرنده ها را تحریک می کنند.

از پر مصرف ترین داروهای آنتی کولین استراز می توان **نئوستیگمین (Neostigmine)** و **پیریدوستیگمین (Pyridostigmine)** را نام برد. این دارو ها برای درمان بیماری میاستنیا گراویس مصرف می شوند و با مهار آنزیم کولین استراز و بقای بیشتر استیل کولین، سبب تحریک بیشتر گیرنده های Nm (که در این بیماری تا حد زیادی از بین رفته اند) شده و قدرت عضلانی فرد را به او باز می گردانند.

دیگر مصرف این داروها، برگرداندن تونوس عضلات در پایان جراحی هایی است که طی آنها از شل کننده های عضلانی استفاده شده است. این شل کننده ها، آنتاگونیست گیرنده های Nm هستند و آنتی کولین استراز ها با افزایش استیل کولین (آگونیست این گیرنده ها) موجب پایان اثر این شل کننده ها می شوند.

با توجه به آنکه داروهای فوق می توانند سبب تجمع استیل کولین در کنار گیرنده های موسکارینی نیز بشوند، آنها را در مواردی مانند اتساع مثانه بدنبال عمل جراحی و احتباس ادرار و فلج روده نیز می توان به کار برد (به شرط آنکه علت عارضه، قطع عصب پاراسمپاتیک نباشد).

در ایران نئوستیگمین به صورت آمپول و قرص وجود دارد اما پیریدوستیگمین فقط به صورت قرص در دسترس است. عوارض جانبی داروهای فوق عمدتاً به واسطه تحریک گیرنده های موسکارینی حادث می شود. میوز، اسپاسم تطابق، سردرد، برادی کاردی، ترشح شدید بزاق، ناراحتی های گوارشی (اعم از سوزش سردل، تهوع، کرامپ شکمی، اسهال و ...)، تعریق و اضطراب ادرار از اهم این عوارض است. معمولاً در طی گذشت زمان از شدت عوارض موسکارینی کاسته می شود. داروهای فوق در دوزهای بالاتر از حد نرمال سبب فاسیکولاسیون عضلانی و با دوزهای بیشتر به شکل متضاد سبب فلج عضله اسکلتی می شوند (به دلیل غیر حساس شدن گیرنده ها به دنبال تحریک بیش از حد) از این رو در تعیین دوز مناسب از آنها و بررسی پاسخ بیمار باید با احتیاط و دقت زیاد عمل کرد.

مراقبت های پرستاری در تجویز داروهای کولینومیمنیک

بتانکول

- ۱- در صورتی که علت احتباس ادرار و یا مدفوع انسداد مکانیکی باشد مصرف دارو ممنوع است.
- ۲- به منظور جلوگیری از تهوع و استفراغ، بتانکول ۱ ساعت قبل و یا ۲ ساعت بعد از غذا مصرف شود.
- ۳- عوارض جانبی موسکارینی دارو و بخصوص عوارض خطرناک (تنگی نفس، بروز زخم معده و اثنی عشر و...) بایستی زیر نظر باشد و در صورت بروز با پزشک مشورت شود.
- ۴- در صورت بروز عوارض موسکارینی شدید از آتروپین استفاده شود. (۱-۵/۰ میلی گرم برای بالغین، ۱۰ میکروگرم به ازاء کیلوگرم وزن بدن برای اطفال و کودکان)

کولینومیتمیک های چشمی (پیلوکارپین)

- ۱- نکات کلی در مورد مصرف صحیح قطره های چشمی رعایت شود و به بیمار نیز آموزش داده شود (به کتاب "اشکال دارویی و روش صحیح مصرف آنها" مراجعه شود)
- ۲- به بیماران دچار گلوکوم توضیح داده شود که داروها گلوکوم را درمان نمی کنند بلکه آن را کنترل می کنند. داروها را باید حتماً مصرف کرد و قطع خودسرانه آنها می تواند خطرناک باشد.
- ۳- داروهای پاراسمپاتومیتیک می توانند نقص دید بخصوص دید در شب (به علت میوز) و فقدان تیزیابی (به علت تطابق عدسی برای دید نزدیک) را موجب شوند بنابراین باید حتی المقدور از اعمالی که نیاز به دید و دقت کافی دارند (مانند رانندگی) احتراز شود و در صورت عدم امکان، اعمال فوق را باید با رعایت فاصله زمانی کافی از زمان مصرف دارو انجام داد.
- ۴- داروهای پاراسمپاتومیتیک می توانند درد در ناحیه چشم و ابرو و گاهی سردرد را باعث شوند. به بیمار توضیح داده شود که این عوارض در بسیاری از موارد با ادامه مصرف دارو کاهش می یابد. کمپرس سرد در بعضی موارد می تواند درد چشم را تسکین دهد. در صورت غیر قابل تحمل بودن عوارض حتماً با پزشک تماس گرفته شود تا در صورت لزوم داروی بیمار تعویض گردد.
- ۵- لنزهای نرم می توانند بعضی از داروهای چشمی را به خود جذب کنند و در بعضی موارد داروها سبب تغییر رنگ لنزها می شوند. در صورت استفاده از این نوع لنزها از عدم کنش متقابل با داروها اطمینان حاصل شود.

آنتی کولین استرازاها (نئوستیگمین، پیریدوستیگمین)

- ۱- مصرف این داروها در بیمارانی که دچار انسداد مکانیکی روده و یا مجاری ادراری هستند ممنوع است. همچنین داروهای فوق را در بیماران دارای سابقه آسم، زخم معده و اثنی عشر و نارسایی عروق کرونر باید با احتیاط کامل مصرف کرد.
- ۲- پیش از مصرف دارو، ضربان قلب بیمار کنترل شود. در صورتی که ضربان قلب بیمار از ۸۰ ضربان در دقیقه کمتر باشد از پزشک کسب تکلیف شود. در صورتی که دارو به منظور اثرگذاری بر گیرنده نیکوتینی (مثلاً کنترل میاستنیا گراویس) مصرف شود، مصرف یک داروی ضد موسکارینی (مثل آتروپین) پیش از مصرف آنتی کولین استراز، مشکل مذکور را حل می کند.
- ۳- در صورت بروز عوارض شدید موسکارینی از آتروپین استفاده نمایید.
- ۴- در ایران فقط نئوستیگمین به صورت تزریقی وجود دارد. این دارو به صورت عضلانی تزریق می شود اما در موارد اضطراری می توان آن را به آهستگی در ورید تزریق کرد.

داروهای ضد موسکارینی

داروهای ضد موسکارینی (antimuscarinic drugs)، آنتاگونیست های رقابتی گیرنده های موسکارینی هستند و با انسداد این گیرنده ها، از اثر استیل کولین بر اعضای تحت تاثیر سامانه پاراسمپاتیک جلوگیری می کنند. به این داروها آنتی کولینرژیک نیز گفته می شود. این داروها اثر ناچیزی بر گیرنده های نیکوتینی دارند.

بررسی پاسخ ناشی از مهار گیرنده های موسکارینی

چشم: داروهای ضد موسکارینی با انسداد گیرنده های موسکارینی سبب مهار پاسخ عضلات حلقوی عنبیه و مژگانی به تحریک پاراسمپاتیک شده و موجب اتساع مردمک یا میدریاز (mydriasis) و فلج عضلات مژگانی یا سیکلوپلژی (cycloplegia) می شوند. در این حالت مردمک به نور حساسیت ندارد و بیمار دچار ترس از نور یا فتوفوبی (photophobia) می شود. همچنین به علت فلج تطابق، دید نزدیک بیمار مختل می گردد. آثار چشمی این داروها در هنگامی که از قطره های چشمی آنها استفاده می شود بارزتر است. داروهای ضد موسکارینی ترشح اشک را کاهش می دهند.

قلب و عروق: داروهای ضد موسکارینی ضربان سازی را افزایش می دهند و ایجاد تاکی کاردی می کنند. با توجه به اینکه سامانه پاراسمپاتیک عروق را عصب رسانی نمی کند، این داروها اثری بر کشش عروق و فشار خون ندارند.

دستگاه گوارش: داروهای ضد موسکارینی ترشح بزاق را شدیداً کاهش داده و دهان را خشک و بد مزه می کنند. این داروها ترشحات اسیدی معده (به خصوص در حالتی که در اثر مصرف داروهای پاراسمپاتیک افزایش پیدا کرده باشند) را کاهش می دهند. داروهای فوق حرکات روده را کاهش داده و موجب یبوست می شوند. داروهای ضد موسکارینی اثر ضد تهوع نیز دارند.

دستگاه تنفس: داروهای ضد موسکارینی ترشحات بینی، دهان، گلو و برونش ها را کاهش می دهند. این داروها عضلات صاف برونش را متسع می کنند.

دستگاه ادراری: داروهای ضد موسکارینی سبب کاهش کشش طبیعی و دامنه انقباضات حالبها و مثانه شده و در جهت جلوگیری از دفع ادرار عمل می کنند.

غدد عرق موثر در تنظیم دمای بدن: داروهای ضد موسکارینی فعالیت غدد عرق را مهار می کنند و موجب می شوند پوست بیمار گرم و خشک شود. افزایش دمای بدن معمولاً چشمگیر نیست اما اگر دارو با دوز بالا مصرف شود و یا بیمار در محیط گرم قرار گیرد ممکن است دمای بدن به میزان قابل توجهی افزایش پیدا کند.

بایستی متذکر شد که همه اثرات فوق در دوز واحدی از این داروها رخ نمی دهد و حساسیت بافت ها نقش مهمی را از این جنبه بازی میکند به عنوان مثال غدد مترشح بزاق و عرق دارای بیشترین حساسیت به این دارو ها هستند.

داروهای مهم ضد موسکارینی موجود در ایران

سردسته داروهای ضد موسکارینی **آتروپین** است که از گیاهان *Datura stramonium* و *Atropa belladonna* (تاتوره) استخراج می شود. در این گیاهان علاوه بر آتروپین ترکیبات ضد موسکارینی دیگری نیز یافت می شود که به مجموعه این مواد آلکالوئیدهای بلادون و به عصاره الکلی حاصل از گیاه، **تنطور بلادونا** می گویند. از دیگر داروهای پر مصرف می توان به **دی سیکلومین (dicyclomine)**، **هیوسین ان - بوتیل بروماید (hyoscine N-butyl bromide)**، **کلیدینیوم - سی (clidinium-C)** و **اکسی بوتینین (oxybutynin)** اشاره کرد. دی سیکلومین دارویی است که اثر ضد موسکارینی آن بسیار ضعیف است اما با مکانیزمهای ناشناخته به طور موثری عضلات صاف دستگاه گوارش را شل می کند و به همین علت و بدلیل عوارض جانبی کم (بدلیل اثر ضد موسکارینی ضعیف)، از داروهای پر مصرف در کنترل بیماریهای روده است (به ادامه بحث مراجعه شود). کلیدینیوم - سی از کلیدینیوم که یک داروی ضد موسکارینی است و کلردیازپوکساید (*chlordiazepoxide*) که یک داروی ضد اضطراب و خواب آور است و در نام فرآورده آن را با مخفف «سی» نشان داده اند، تشکیل شده است. اگرچه کلیدینیوم نفوذ چندانی به سامانه اعصاب مرکزی ندارد اما فرآورده فوق به علت وجود کلردیازپوکساید دارای اثر خواب آور نسبتاً بالایی است. وجود کلردیازپوکساید در کنار کلیدینیوم فرآورده فوق را برای بیماریهای گوارشی (خصوصاً زخم معده و اثنی عشر) که در اثر اضطراب، هیجان و یا عصبانیت بیمار تشدید می شوند، مناسب می سازد.

در بین ترکیبات فوق آتروپین به صورت تزریقی، الگزیر بلادونا، کلیدینیوم - سی و اکسی بوتینین به صورت خوراکی و دی سیکلومین و هیوسین ان - بوتیل بروماید به هر دو صورت وجود دارند. آثار ذکر شده در بالا همچنین اشکال دارویی متفاوت موجب شده است که در بعضی از بیماری ها مصرف یک داروی ضد موسکارینی بر دیگران ترجیح داده شود.

سوالات کلیدی:

- ۱- انسداد گیرنده های موسکارینی چه کاربردهای درمانی خواهد داشت؟
- ۲- عوارض جانبی حاصل از این انسداد چه خواهد بود؟
- ۳- انسداد گیرنده های نیکوتینی چه کاربردهای درمانی خواهد داشت؟



موارد مصرف داروهای ضد موسکارینی

از این داروها گهگاه در کنترل ترشح اسید معده استفاده می شود. البته اثر مسددهای گیرنده های هیستامین نوع ۲ (H_2) نظیر رانیتیدین و فاموتیدین و مهارگرهای پمپ اسید مانند امپرازول خیلی بیشتر است و امروزه این داروها خط اول درمان را تشکیل می دهند اما گاهی از داروهای نظیر کلیدینیوم - سی به صورت همراه استفاده می شود. مصرف داروهای ضد موسکارینی نظیر دی سیکلومین، هیوسین و بلادون در بیماری هایی که روده دچار افزایش حرکت (*hypermotility*) شده است و بیمار از دل پیچه شکایت می کند رایج است. کنترل اسهال ناشی از مصرف بعضی از داروها و کنترل اسهال ناشی از بعضی از بیماری های عفونی، از دیگر مصارف داروهای ضد موسکارینی هستند اما مصرف این داروها برای کنترل **اسهال**

خونی آمیبی و باکتریایی ممنوع است زیرا با کم شدن حرکات روده زمان استقرار میکروب در روده افزایش می یابد و میکروارگانیسم فرصت بیشتری برای تخریب نسوج مخاطی به دست می آورد.

داروهای ضد موسکارینی ترشحات قسمت‌های فوقانی و تحتانی دستگاه تنفس را کاهش می دهند و راه های هوایی را شل می کنند. از این داروها برای کنترل رینیت و به عنوان داروی کمکی در بیهوشی های عمومی استفاده می شود. در بیهوشی عمومی حرکات مژک های تنفسی مختل شده و خروج ترشحات برونشی با اشکال مواجه می شود. این مسئله در مورد بیهوش کننده هایی که محرک برونش هستند بارزتر است. داروهای ضد موسکارینی با کم کردن ترشحات بزاقی و برونشی، از تجمع آنها در راههای هوایی در حین بیهوشی جلوگیری می کنند. گهگاه از این داروها به صورت اسپری تنفسی برای بهبود تهویه ریوی در بیماران دچار بیماری های مزمن انسدادی ریوی استفاده می شود.

از اکسی بوتینین برای کاهش نیاز به ادرار کردن، تکرر ادرار و بی اختیاری در بیمارانی استفاده می شود که مثانه تحریک پذیر دارند [مثلاً در بیماری اسکروز مولتیپل (MS)].

از داروهای ضد موسکارینی (عمدتاً آتروپین به صورت تزریقی) برای پیشگیری و کنترل برادی کاردی استفاده می شود. این داروها در کنترل عوارض جانبی و سمی تحریک بیش از حد گیرنده های موسکارینی توسط آنتی کولین استرازاها (مثلاً در هنگام برگرداندن تونوس عضلات در پایان بیهوشی) و یا مواردی که فرد توسط دیگر داروها و سموم کولینرژیک مسموم شده است کاربرد دارند.

در کنار داروهای فوق، **آتروپین و تروپیکامید (tropicamide)** به صورت قطره چشمی نیز موجودند. میدریاز و فلج تطابق حاصل از این داروها موجب کاربرد آنها در معاینه ته چشم و تعداد دیگری از معاینات چشم پزشکی و درمان تعدادی از بیماری های چشم شده است.

عوارض جانبی داروهای ضد موسکارینی

عوارض جانبی داروهای ضد موسکارینی ناشی از انسداد گیرنده های موسکارینی هستند و تا حد زیادی قابل پیش بینی هستند.

فتوفوبی و نقص دید از عوارض چشمی این داروها هستند. معمولاً نقص دید در دوزهای بالاتر روی می دهد و مدت آن کوتاه تر از فتوفوبی است. این داروها می توانند سبب خشکی چشم شوند.

از عوارض قلبی این داروها می توان تاکی کاردی و در دوزهای بالا، آریتمی، را نام برد.

خشکی دهان از شایعترین عوارض گوارشی این داروهاست. در صورت خشکی شدید دهان ممکن است عمل بلع و تکلم با اشکال مواجه شود. از دیگر عوارض گوارشی این داروها می توان یبوست را نام برد.

داروهای ضد موسکارینی ممکن است سبب تاخیر در دفع ادرار، عدم توانایی بیمار در خارج کردن کامل ادرار و در حالت های شدید احتباس ادرار شوند. این عوارض در افراد مسن (خصوصاً مردان دچار بزرگی پروستات) بیشتر دیده می شود.

با توجه به اینکه این داروها تعریق را کاهش می دهند، احتمال افزایش دمای بدن بخصوص در مواقعی که دارو با دوز بالا مصرف شده است یا بیمار در محیط گرم قرار دارد و یا فعالیت شدید بدنی انجام می دهد، وجود دارد. خواب آلودگی و سرگیجه از عوارض مرکزی این داروهاست.

اطفال و کودکان به اثرات داروهای ضد موسکارینی بسیار حساسند و گزارش های متعددی از مسمومیت حتی به دنبال مصرف قطره های چشمی این داروها در کودکان، انتشار یافته است. غدد عرق این گروه سنی حساسیت بالایی به این داروها دارند و افزایش دمای بدن در اطفال و کودکان شایع تر است. بالغین این داروها را بخوبی تحمل می کنند با این همه در تعدادی از بیماران میانسال حتی با مصرف قطره چشمی عوارض روانی در غیاب عوارض قابل توجه محیطی بروز کرده است. افراد مسن نیز به این داروها حساسند و بعضی از آنها با مصرف دوزهای درمانی، دچار اختلالات شدید روانی نظیر آشفتگی، جنون و سرسام می شوند.

نکته بسیار مهمی که باید به آن توجه داشت این است که تعدادی از داروهایی که متعلق به دیگر گروه های دارویی هستند نظیر بعضی از داروهای ضد افسردگی (مثل آمی تریپتیلین)، ضد پسیکوز (مثل کلرپرومازین)، و آنتی هیستامین ها (مثل پرومتازین) نیز توانایی انسداد گیرنده موسکارینی را دارند. اگرچه در دوزهای مساوی این توانایی بسیار کمتر از توانایی داروهای ضد موسکارینی است اما بعضی از این داروها با مقادیر زیاد مصرف می شوند از این رو ممکن است اثرات ناشی از انسداد گیرنده های موسکارینی را به شدت نشان دهند. عوارض ضد موسکارینی داروهای فوق الذکر در دوزهای سمی ممکن است بسیار شدید باشد. با توجه به اینکه مصرف بعضی از این داروها (بخصوص داروهای ضد افسردگی)، به منظور خودکشی شایع است، آشنایی با آثار انسداد گیرنده های موسکارینی و چگونگی مقابله با آنها می تواند کمک مهمی برای کنترل مسمومیت باشد. با توجه به توضیحات فوق، بدیهی است که کلیه مراقبتها و توصیه های لازم در تجویز داروهای ضد موسکارینی را باید در تجویز دستجات دارویی دیگر که توانایی انسداد گیرنده های موسکارینی را دارند نیز به کار برد.

مراقبت های پرستاری در تجویز داروهای ضد موسکارینی

- ۱- از دوز تجویز شده تخطی نشود. اگرچه بیمارانی که ۴۰۰ میلی گرم از آتروپین را مصرف کرده اند با اقدامات مقتضی بهبود یافته اند اما گزارشهایی از مرگ متعاقب مصرف ۲ میلی گرم آتروپین نیز موجود است. کودکان نسبت به آثار داروهای ضد موسکارینی بسیار حساسند از این رو مراقبت های بیشتری را باید در مورد آنان اعمال کرد.
- ۲- داروهای فوق ممکن است موجب خواب آلودگی، گیجی و نقص دید شوند. به بیماران توصیه شود که در صورت وقوع این عوارض از رانندگی و اعمالی که نیاز به هشیاری کامل دارند، خودداری ورزند.
- ۳- به علت میدریاز و فتوفوبی حاصله از آن، بهتر است در روز از عینکهای آفتابی استفاده شود. به بیمار توصیه شود از قرار گرفتن در محیطهای روشن بالاخص در مقابل نور مستقیم خورشید خودداری کند.
- ۴- پیش از مصرف هر دوز، ضربان قلب بیمار بررسی شود. در صورت بالاتر بودن تعداد ضربان از ۱۰۰-۹۰ ضربان در دقیقه، دارو مصرف نشود و با پزشک مشورت شود. پس از مصرف دارو نیز ضربان قلب و نظم آن بایستی زیر نظر باشد. توجه شود که تاکی کاردی برای بیماران مبتلا به امراض قلبی می تواند خطرآفرین باشد.

- ۵- دوزهای پایین از آتروپین (کمتر از ۰/۴ میلی گرم) ممکن است بر خلاف انتظار و به دلایل نه چندان روشن نه تنها ضربان قلب را افزایش ندهد، بلکه موجب کاهش آن شود. به همین دلیل در مواقعی که از آتروپین برای درمان برادی کاردی استفاده می شود، مصرف دوزهای کمتر از ۰/۵ میلی گرم ممنوع است ضمن اینکه توصیه می شود دارو به سرعت به داخل ورید تزریق شود.
- ۶- یکی از شایعترین آثار این داروها، خشکی دهان است. استفاده از آدامس و آب نبات و جویدن خرده های یخ موجب تخفیف این عارضه می شود. به بیمار توصیه شود بهداشت دهان را کاملاً رعایت کند و دهان خود را بطور مرتب با سرم نمکی شستشو دهد.
- ۷- در مصارف خوراکی، این داروها را باید بین نیم تا یک ساعت پیش از غذا مصرف کرد. در صورتی که بیمار از داروهای آنتی اسید نیز استفاده می کند، مصرف داروی ضد موسکارینی باید ۱ ساعت قبل و یا دو ساعت پس از مصرف آنتی اسید باشد.
- ۸- یبوست از عوارض شایع این داروهاست. مصرف مایعات به میزان حداقل ۳ لیتر در شبانه روز، استفاده از میوه ها و مواد فیبردار و فعالیت بدنی سبب تخفیف عارضه فوق می شود. در صورت عدم اجابت مزاج به مدت بیش از ۳ روز، با پزشک مشورت شود. بدون اجازه پزشک نباید از ملین ها و مسهل ها استفاده کرد زیرا در بعضی از بیماری های روده ای که برای درمان آنها از داروهای ضد موسکارینی استفاده می شود، ملین ها و مسهل ها منع مصرف دارند.
- ۹- کلیه بیماران و بالاخص افراد مسن را از نظر احتباس ادرار باید تحت نظر داشت. میزان مصرف و میزان دفع مایعات باید اندازه گیری شود. به بیمار تذکر داده شود که عدم توانایی دفع ادرار یا مشکل بودن شروع دفع و یا احساس عدم تخلیه کامل مثانه را گزارش دهد. بهتر است عمل دفع ادرار پیش از مصرف هر دوز از دارو انجام گیرد زیرا در این زمان غلظت خونی دارو و اثر آن بر روی مثانه در پایین ترین حد است.
- ۱۰- به بیمار توصیه شود که از قرار گرفتن در محیط گرم احتراز ورزد و در صورت فعالیت سنگین بدنی هر از چندگاه در یک محیط خنک به استراحت بپردازد. کودکان نسبت به اثر ضد تعریق داروهای فوق بسیار حساسند از این رو احتمال افزایش دمای بدن در این گروه سنی بیشتر از گروه های دیگر است. دمای بدن آنها اندازه گیری شود. در صورت افزایش خطرناک دمای بدن، باید بدن را با آب شستشو داد.

داروهای کولینومیمتیک و ضد موسکارینی

بررسی میزان یادگیری

در صورتی که مطلب مربوط به هر مورد را آموخته اید، در مقابل آن علامت بزنید. در غیر این صورت مجدداً قسمت مربوطه را مطالعه نمایید.

- ☐ تعریف واژه های کولینومیمتیک و پاراسمپاتومیمتیک
- ☐ آثار ناشی از تحریک گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی در عروق، قلب، دستگاه گوارش، راه های هوایی، غدد عرق، چشم، صفحه حرکتی انتهایی
- ☐ تقسیم بندی داروهای کولینومیمتیک از نظر نحوه اثر
- ☐ موارد مصرف و منع مصرف بتانکول و عوارض جانبی آن
- ☐ موارد مصرف پیلوکارپین و عوارض جانبی آن
- ☐ تقسیم بندی کولینومیمتیک هایی که اثر غیر مستقیم دارند
- ☐ نام داروهای مهم آنتی کولین استراز
- ☐ موارد مصرف و منع مصرف نئوستیگمین و پیریدوستیگمین و عوارض جانبی آنها
- ☐ مراقبت های پرستاری در تجویز بتانکول
- ☐ مراقبت های پرستاری در تجویز پیلوکارپین
- ☐ مراقبت های پرستاری در تجویز نئوستیگمین و پیریدوستیگمین
- ☐ تعریف واژه های "داروی ضد موسکارینی" و "داروی آنتی کولینرژیک"
- ☐ آثار ناشی از انسداد گیرنده های موسکارینی در چشم، قلب و عروق، دستگاه گوارش، دستگاه تنفس، دستگاه ادراری و غدد عرق
- ☐ اسامی داروهای مهم ضد موسکارینی موجود در ایران و خصوصیات کلی آنها
- ☐ موارد مصرف داروهای ضد موسکارینی
- ☐ عوارض جانبی داروهای ضد موسکارینی
- ☐ مراقبت های پرستاری در تجویز داروهای ضد موسکارینی

داروهای کولینومیمتیک و ضد موسکارینی

خودآزمایی

- ۱- واژه های کولینومیمتیک و پاراسمپاتومیمتیک را تعریف کنید. آیا نیکوتین و موسکارین کولینومیمتیک هستند؟ آیا نیکوتین و موسکارین پاراسمپاتومیمتیک هستند؟
- ۲- واژه های کولینرژیک و آنتی کولینرژیک به چه داروهایی گفته می شود؟
- ۳- داروی A، یک پاراسمپاتومیمتیک مستقیم است. چه موارد مصرفی را برای آن پیش بینی می کنید؟ چه عوارض جانبی را برای دارو پیش بینی می کنید؟
- ۴- داروی B، یک آنتی کولین استراز است. داروی B چه اثرات و مصارف درمانی مازاد بر آنچه که در مورد داروی A ذکر کرده اید دارد؟
- ۵- با مراجعه به کتب علمی و یا اینترنت، بیان کنید که بیماری میاستنیا گراویس چیست، علائم آن کدام است و چگونه درمان می شود؟
- ۶- با مراجعه به کتب علمی و یا اینترنت، بیان کنید که بیماری گلوکوم (آب سیاه) چیست؟ این بیماری به دئوع زاویه باز و زاویه بسته تقسیم می شود. منظور از این اصطلاحات چیست؟ کدام نوع شایع تر است؟ این بیماری چه عوارضی دارد؟ چگونه کنترل می شود؟
- ۷- علت مفید بودن داروهای کولینومیمتیک چشمی در کنترل گلوکوم چیست؟
- ۸- چنانچه عصب پاراسمپاتیک مثانه قطع شده باشد آیا مصرف نئوستیگمین احتباس ادرار را برطرف خواهد کرد؟ چرا؟ آیا مصرف بتانکول احتباس ادرار را برطرف خواهد کرد؟ چرا؟
- ۹- چرا پیش از مصرف داروهای آنتی کولین استراز باید ضربان قلب را کنترل کرد؟

۱۰- در پایان بیهوشی‌هایی که طی آنها از شل کننده های عضلانی استفاده شده است از آنتی کولین استرازاها استفاده می شود تا تونوس عضلات را سریع تر برگردانند اما عموماً همراه آنتی کولین استرازاها از آتروپین نیز استفاده می شود. چرا؟ آیا مصرف آتروپین روند برگشت تونوس عضلات را به تاخیر نمی اندازد؟ چرا؟

۱۱- پزشک برای بیمار مبتلا به میاستنیا گراویس قرص پیرییدوستیگمین را تجویز کرده است. در هنگام تحویل دارو به بیمار متوجه می شوید که بیمار توانایی بلع قرص را ندارد. برای رفع مشکل فوق چه راهی را پیشنهاد می کنید؟ آیا نیازی به تعویض داروی بیمار وجود دارد؟

۱۲- اثر داروهای ضد موسکارینی را بر غدد بزاقی، غدد عرق، روده، مثانه، قلب و چشم بیان کنید. باتوجه به این آثار چه عوارض جانبی را برای این داروها پیش بینی می کنید؟ برای کنترل این عوارض چه توصیه هایی را ارائه می کنید؟

۱۳- شخصی دچار اسپاسم و درد عضلات گردن شده است. آیا آتروپین می تواند این عارضه را برطرف کند؟ چرا؟

۱۴- مصرف داروهای ضد موسکارینی در افراد دچار هیپرتروفی پروستات و انسداد گردن مثانه ممنوع است. چرا؟

۱۵- بیماری که داروی ضد موسکارینی مصرف می کند از یبوست ناشی از دارو شکایت دارد. چه راه‌هایی را برای مقابله با این عارضه جانبی به وی توصیه می کنید؟ وی نظر شما را در مورد استفاده از قرص بیزاکودیل (مسهل محرک) جویا می‌شود. نظر شما چیست؟