



كلية : الصيدلة

مقرر: الأدوية ١

مدرس المقرر : الدكتورة رجوة جبيلي

الرمز: PHPP543

نعمل معاً لتحقيق حلمك <https://www.aspu.edu.sy/>

جامعة الشام الخاصة  
كلية الصيدلية  
علم الأدوية

الأدوية الودية ونظيرتها الودية (٥)

Sympathetic & Parasympathetic  
medicines

الدكتورة رجوه داود جبيلي  
٢٠٢٤ - ٢٠٢٣

# الجملة العصبية nervous system

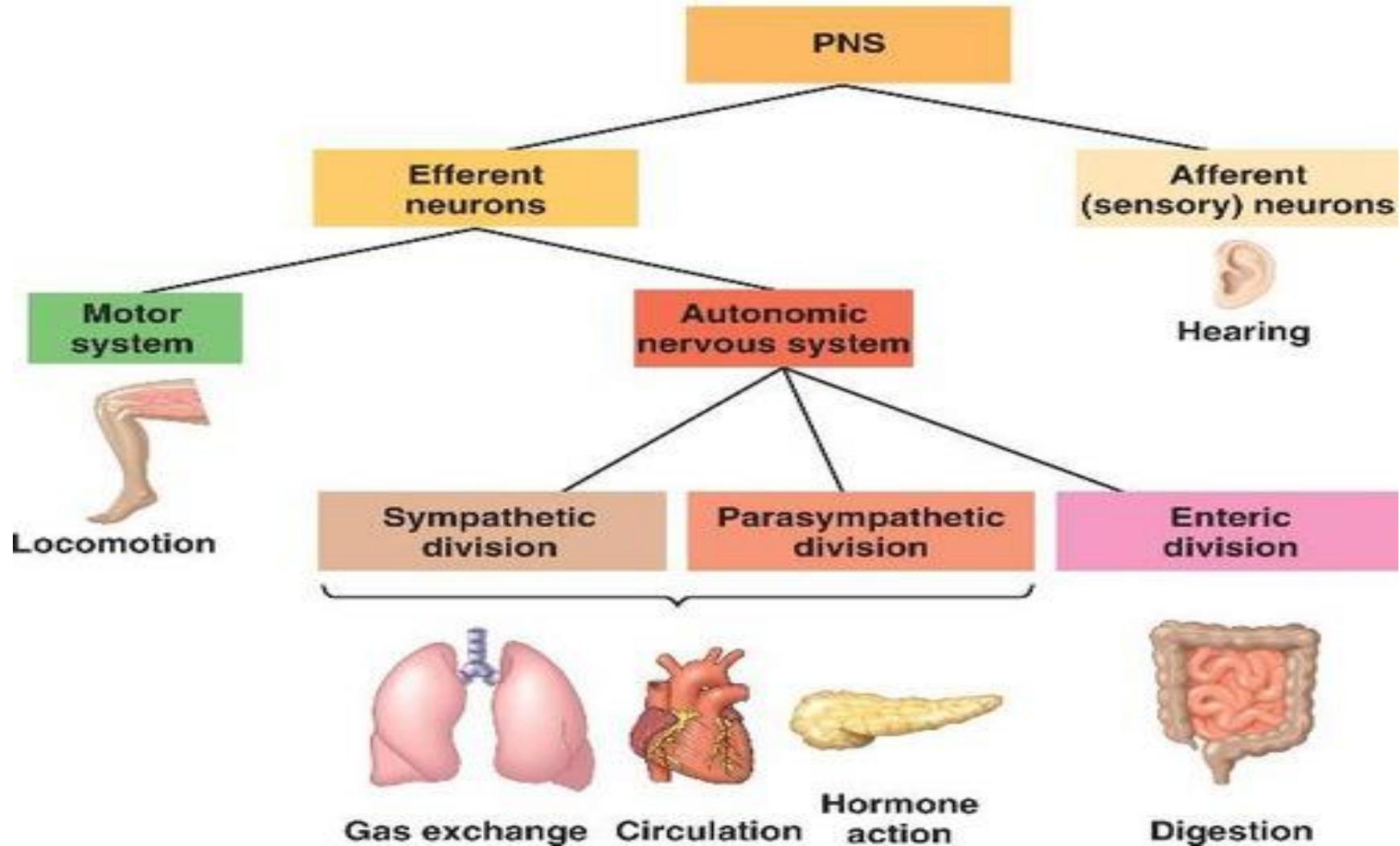
وتتألف من :

الجملة العصبية **المركزية** ( الدماغ والنخاع الشوكي )

الجملة العصبية **المحيطية** : الجهاز العصبي **الجسي** (إرادي) - الجهاز العصبي **اللامادي** .

الجملة العصبية المحيطية

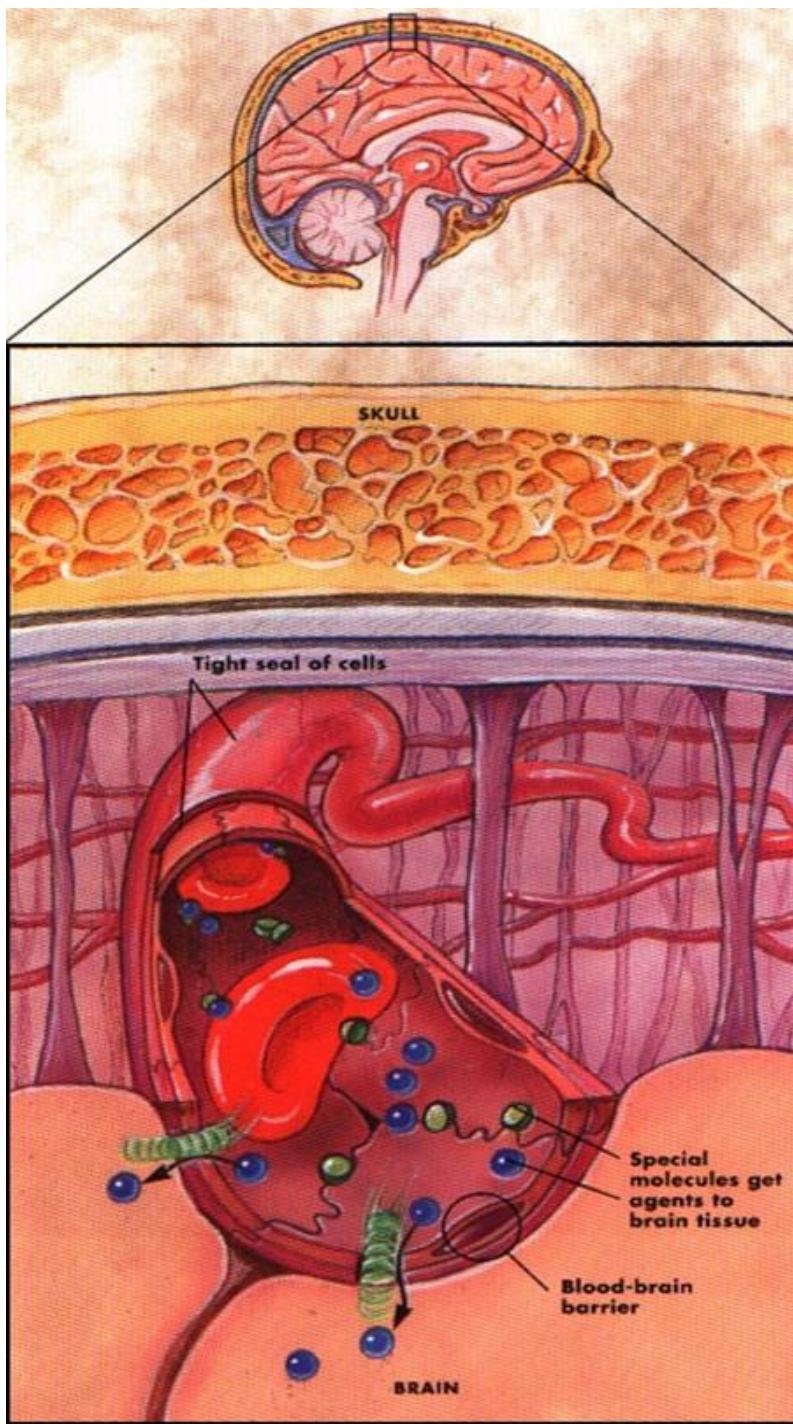
# Peripheral Nervous System



# ال حاجز الدموي الدماغي

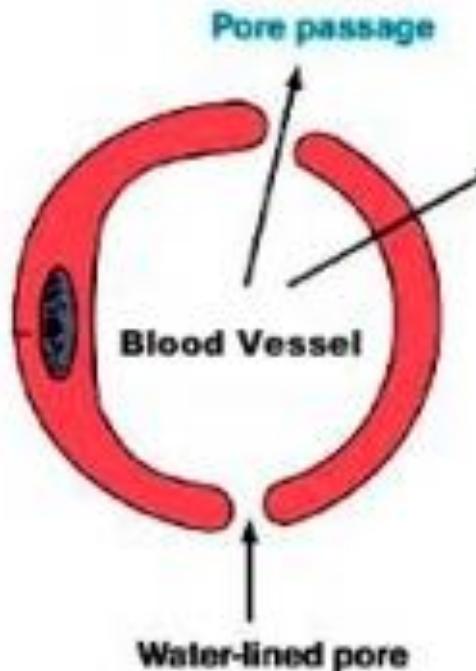
## The Blood Brain barrier

- وهو حاجز فيزيائي يحد من دخول المواد التي قد تكون ضارة إلى الدماغ ، كالعوامل الممرضة pathogene harmful والفيروسات والمضادات الحيوية والغلوبولين المناعي immunoglobulines ، ويعتبر جهاز وظيفته حماية الدماغ بالآيات نقل خلوي تضبط دخول المغذيات nutrients الأساسية كالصوديوم والبوتاسيوم والغلوکوز من الدم إلى الدماغ كما يمكن لبعض المواد المنحلة بالدسم كالإيتانول والكافيين أن تعبر الحاجز الدماغي الدموي .
- يتالف الحاجز من خلايا بطانية endothelial تشكل وصلات كغشاء حول الدماغ وضمنه junctions .



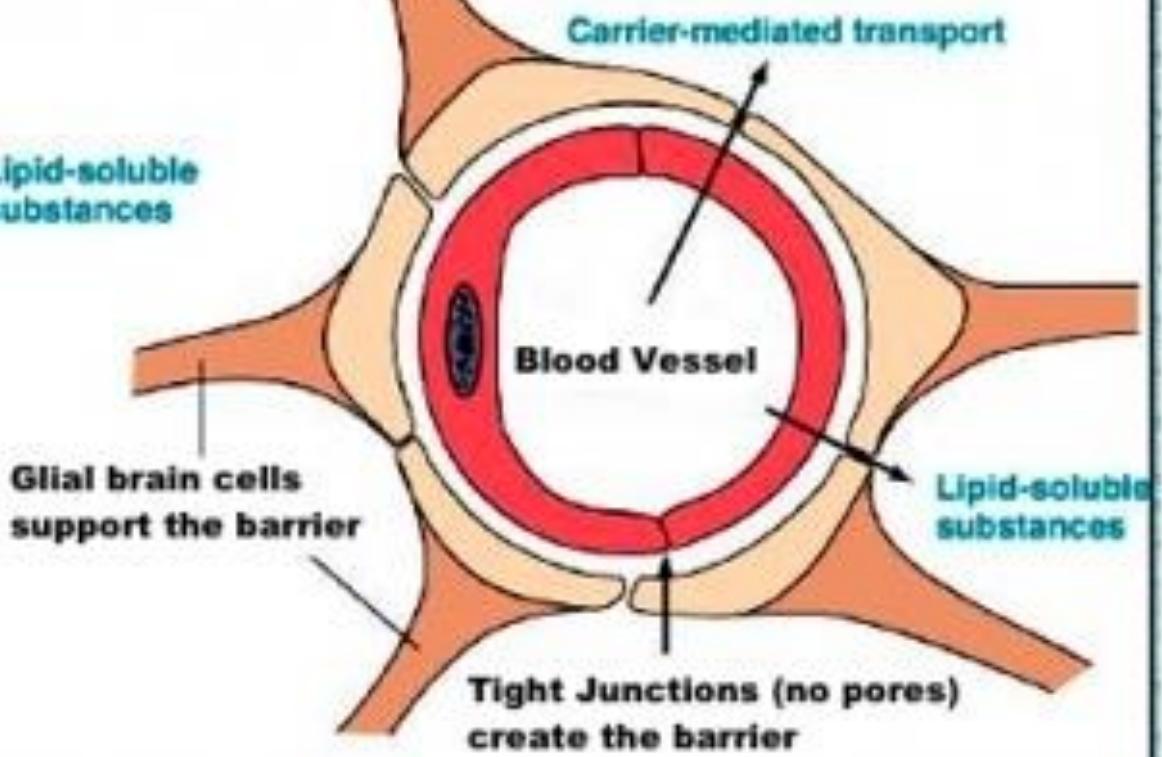
# The Blood Brain Barrier

## Normal Blood Vessels



vs.

## Brain Blood Vessels



Capillaries in cross section

# التقسيمات الوظيفية داخل الجهاز العصبي

## Functional divisions within the nervous system

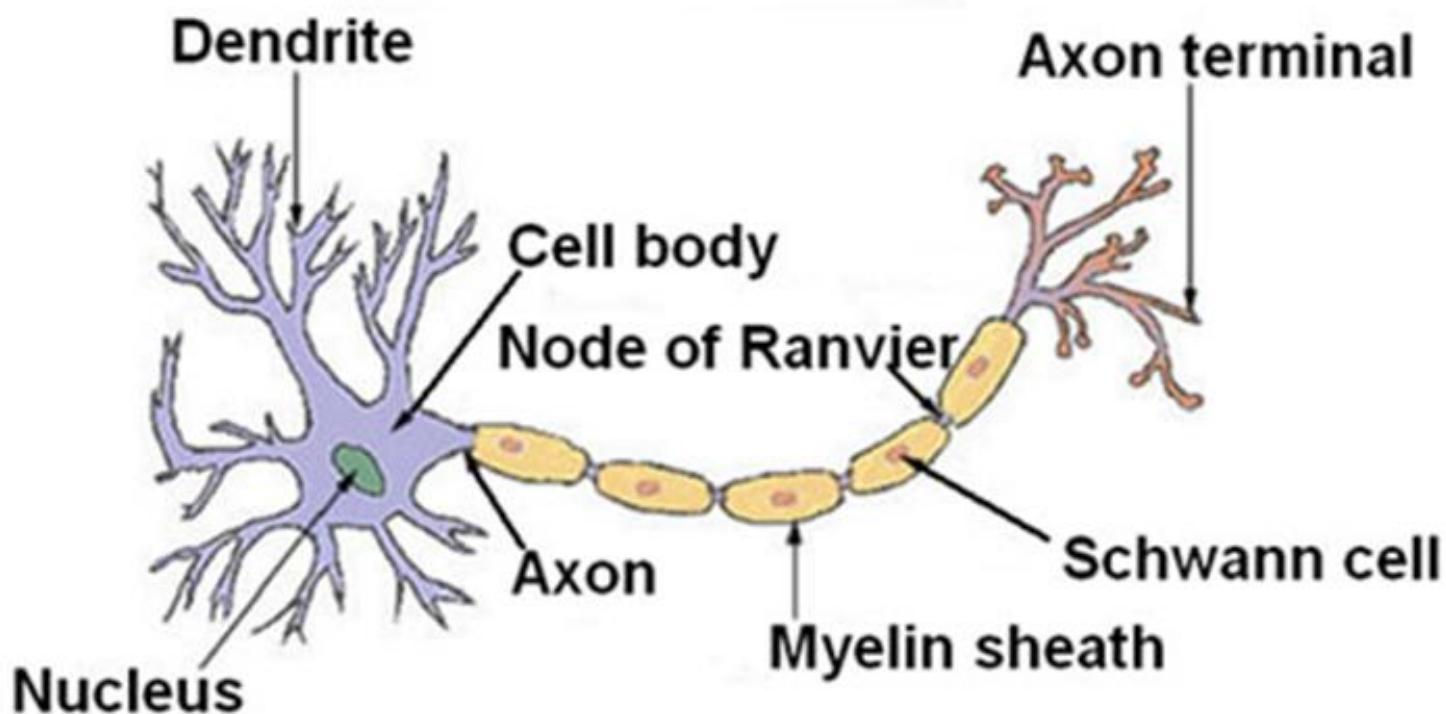
القسم الصادر من الجهاز العصبي المحيطي يقسم إلى قسمين وظيفيين رئيسيين :

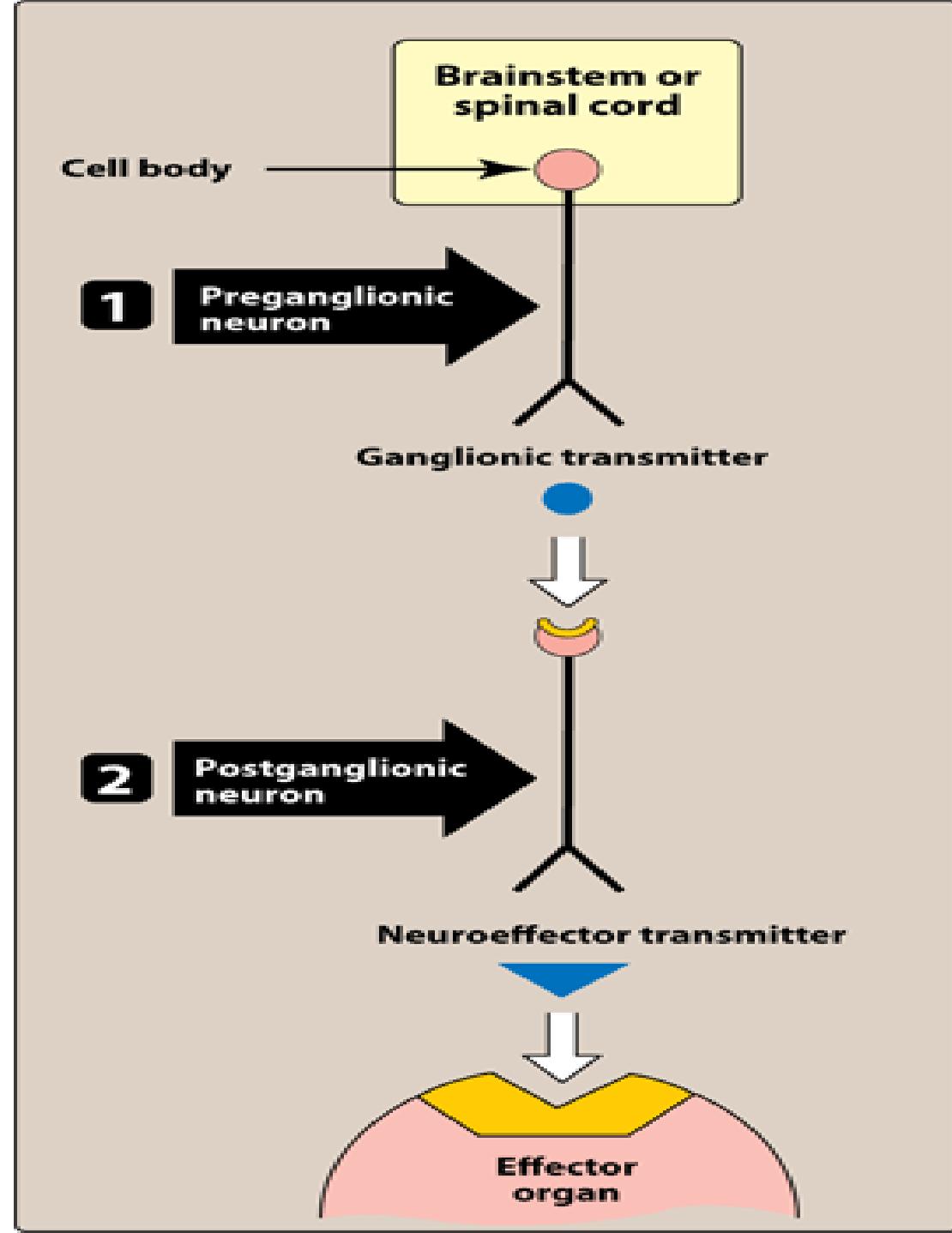
- **الجسمي somatic**
- **اللارادي ANS**
- تشارك الخلايا العصبية **الصادرة الجسمية في الضبط الإرادي للوظائف** مثل تقلص الهيكل العظمي والعضلات الأساسية للحركة .

على العكس ، ينظم الجهاز العصبي اللاإرادي المتطلبات اليومية لوظائف الجسم الحيوية دون مشاركة الوعي ، وبسبب الطبيعة اللاإرادية لهذا الجهاز بالإضافة إلى وظائفه ، يُعرف أيضاً باسم الجهاز العصبي الحشوي visceral أو النباتي vegetative، ويتألف من الخلايا العصبية الصادرة التي تعصب العضلات الملساء للأحشاء ، عضلة القلب ، الأوعية الدموية ، والغدد الخارجية ، وبالتالي مراقبة عملية الهضم ، الناتج القلبي ، تدفق الدم ، والإفرازات الغدية.

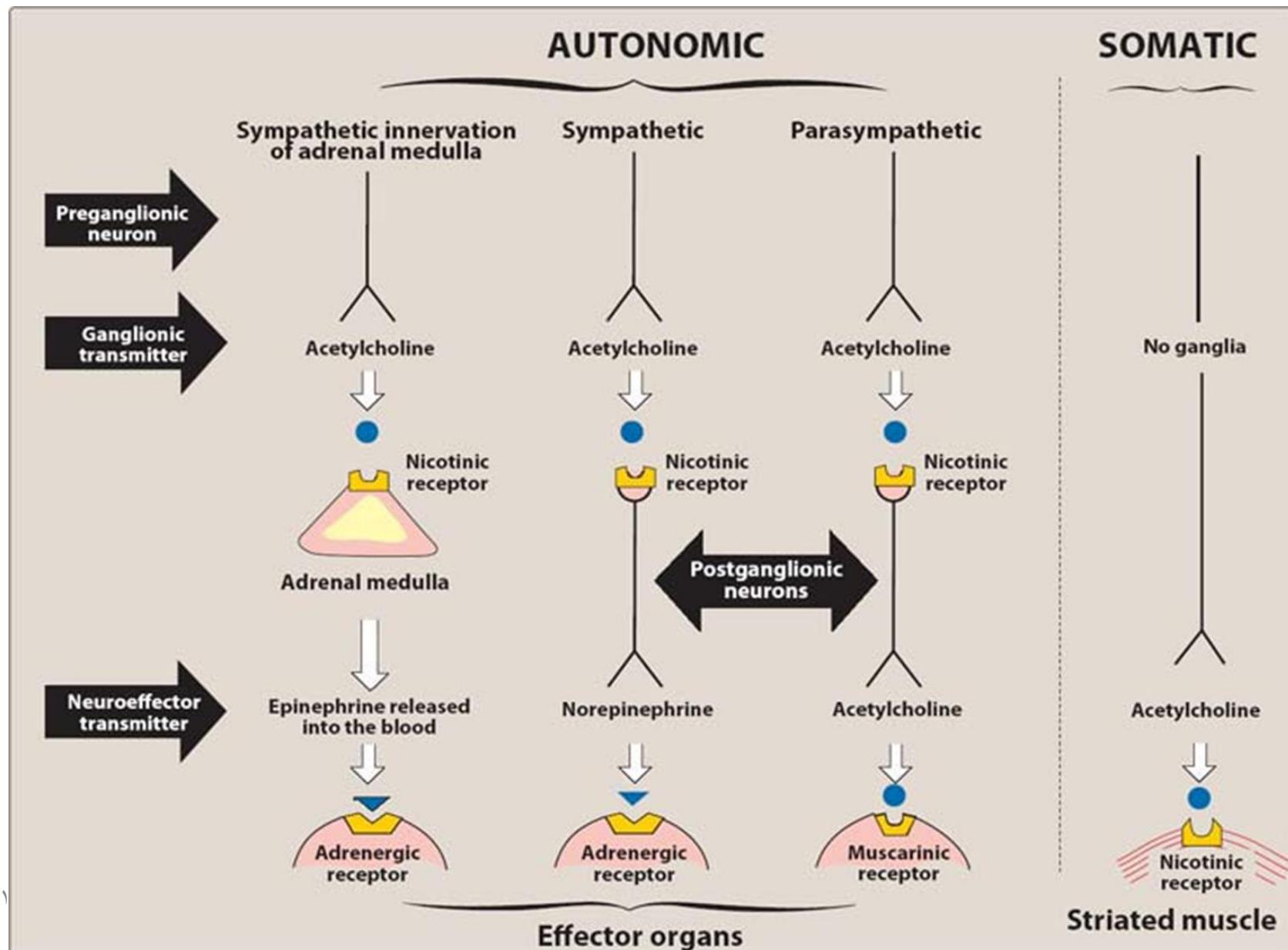
# البنية النموذجية للخلية العصبية

## Structure of a Typical Neuron





# الجملة العصبية المحيطية



# وظائف الجهاز العصبي الودي

## Functions of the sympathetic nervous system

لهذا الجهاز نشاط مستمر ومتواصل وبدرجات مختلفة كالحفاظ على تقبض وتوسيع الأوعية الدموية ، كما أن لديه خاصية التكيف والضبط استجابة للمواقف **العصبية** stressful situations ، مثل الصدمات النفسية و الخوف fear و حالات نقص السكر في الدم trauma و البرد cold و الرضوض hypoglycemia وأثناء التمارين الرياضية exercise .

# تأثيرات تحفيز القسم الودي

## stimulation of the sympathetic division

- زيادة معدل ضربات القلب .
- ارتفاع ضغط الدم .
- تعبئة مخازن الطاقة في الجسم .
- زيادة تدفق الدم إلى العضلات والهيكل العظمي والقلب أثناء تحويل التدفق من الجلد والأعضاء الداخلية.
- توسيع الحدقة والقصبات .
- التأثير على حركية الجهاز الهضمي ووظيفة المثانة والأعضاء الجنسية.

## ٠ استجابة القتال أو الطيران

### : Fight-or-flight response

وهي التغيرات التي يتعرض لها الجسم في حالات الطوارئ حيث يتم تشغيل ردود الفعل هذه عن طريق تفعيل الجهاز الودي للأعضاء المستجيبة بشكل مباشر ، وتحفيز الغدة الكظرية لإطلاق ادرينالين وكميات أقل من نورأدرينالين .

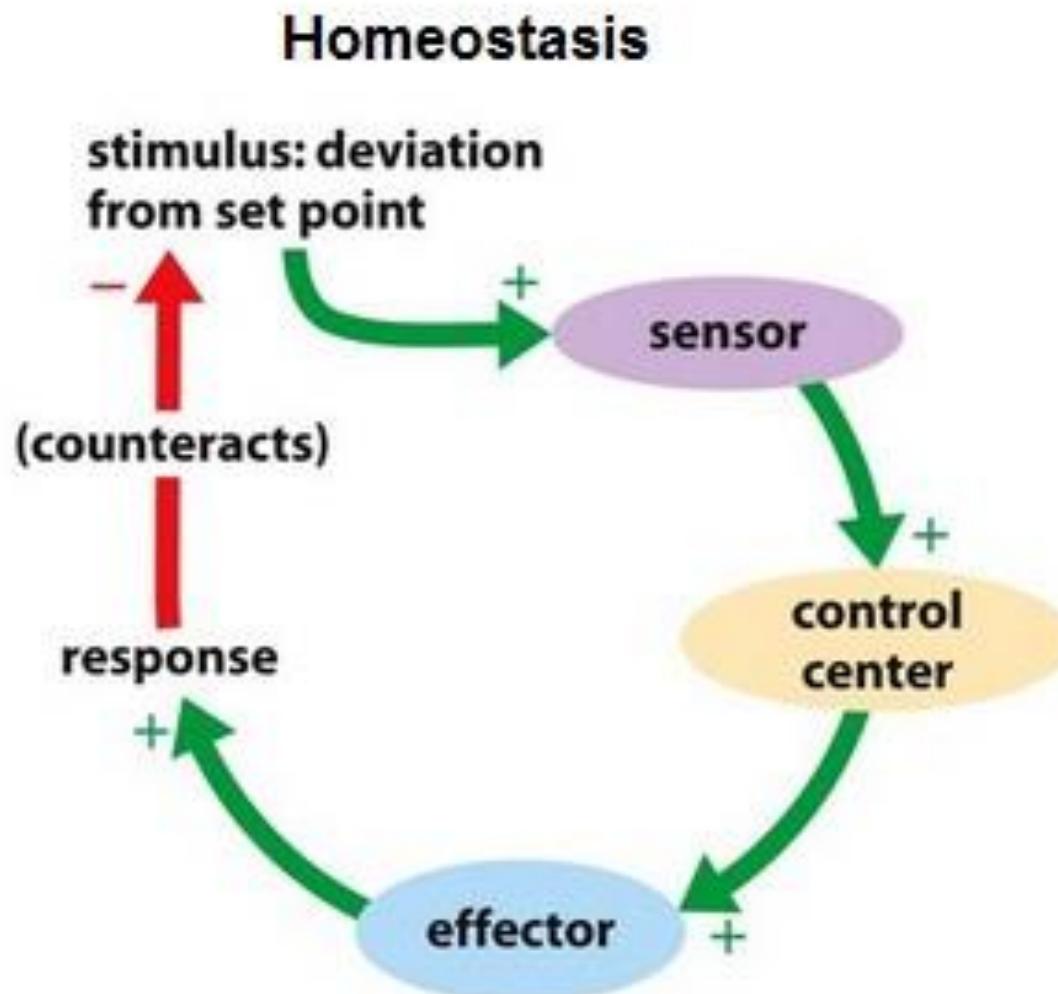
الهرمونات الصادرة عن الغدة الكظرية مباشرة تدخل مجرى الدم وتعزز الاستجابات في الأعضاء المستجيبة التي تحتوي على مستقبلات الأدرينالين .

# وظائف الجهاز العصبي نظير الودي

## Functions of the parasympathetic nervous system

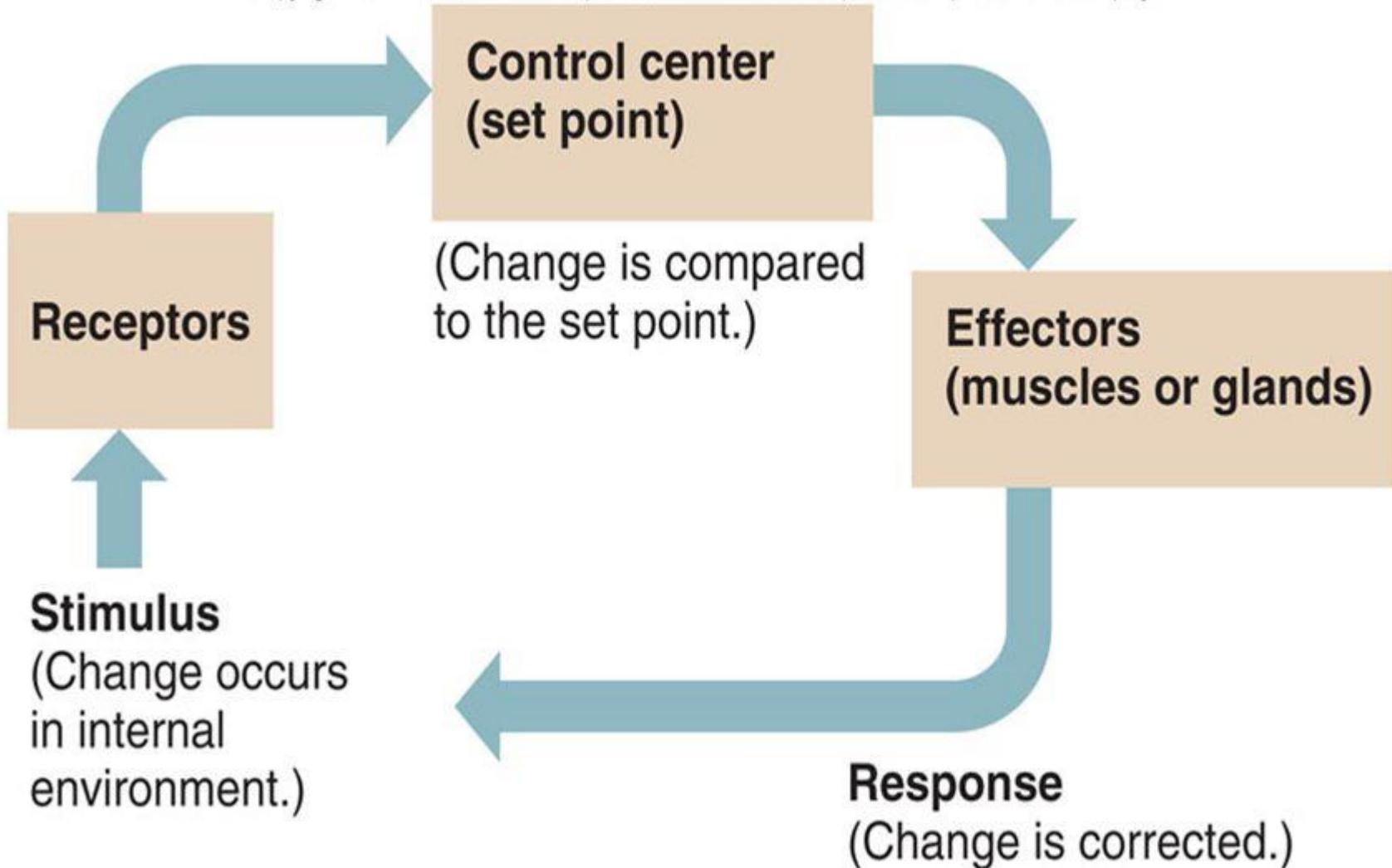
يشارك في الحفاظ على التوازن داخل الجسم أو الاستقرار homeostasis ، وهو من متطلبات الحياة ، لأنّه يحافظ على وظائف الجسم ، مثل الهضم والإطراح ، وهو عادةً يعاكس ويعمل على توازن أفعال الودي ويسود في حالات الراحة والهضم rest-and-digest ، على عكس النظام الودي ، يعمل الجهاز نظير الودي باعتباره نظام كامل يؤدي إلى أعراض غير مرغوبة ، مثل التبول والتغوط اللارادي ، الألياف نظير الودية التي تعصب أعضاء محددة مثل الأمعاء أو القلب أو العين تتنشط بشكل منفصل ، ويكون التأثير على هذه الأعضاء فردي.

# الاستتاب



# Homeostatic Mechanisms

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



## دور الجملة العصبية المركزية في ضبط الوظائف اللاإرادية

على الرغم من أن ANS **جملة محركة** ، إلا أنها تتطلب مدخلات حسية من **البني المحيطية** لتقديم معلومات عن **الحالة الراهنة للجسم** ، يتم توفير هذه المعلومات بتدفقات من التيارات الواردة ، الناشئة في الأحشاء وغيرها من **البني** التي تعصبها بشكل مستقل ، وتنتقل إلى المراكز المكملة في الجهاز العصبي المركزي مثل hypothalamus و medulla oblongata والنخاع الشوكي ، و تستجيب هذه المراكز بإرسال نبضات **المعكسات الصادرة** عبر ANS .

# الإشارات الكيميائية بين الخلايا

## CHEMICAL SIGNALING BETWEEN CELLS

يعتبر النقل العصبي في ANS مثلاً على الإشارات الكيميائية بين الخلايا ، بالإضافة إلى النقل العصبي ، تشمل الأنواع الأخرى من الإشارات الكيميائية إفراز الهرمونات وتحرير الوسائط الموضعية :

### أ. الهرمونات : Hormones

تفرز خلايا الغدد الصماء المتخصصة الهرمونات في مجرى الدم ، وتنتقل في جميع أنحاء الجسم ، وتحل محل المركبات المستهدفة الموزعة في الجسم .

## بـ. الوسائل الموضعية : Local mediators

معظم الخلايا في الجسم تفرز المواد الكيميائية التي تعمل موضعياً على الخلايا في نفس البيئة وبشكل فوري لأن هذه الإشارات الكيميائية سريعة التخرب أو الزوال ، وهي لا تدخل الدم ولا تنتشر في جميع أنحاء الجسم ، وكمثلة عنها : الستامين و البروستاجلاندين .

## ج . النواقل العصبية : neurotransmitters

تستقبل الخلايا العصبية neurones الرسائل وتبثها وتمررها من خلية لأخرى ، ويحدث التوابل بين الخلايا العصبية وأجهزة المستجيب ، من خلال إطلاق إشارات **مادة كيميائية نوعية** (النواقل العصبية) من النهايات العصبية ، والذي يحفزه وصول كمون العمل في نهاية العصب مما يؤدي إلى إزالة الاستقطاب depolarization ، ثم تسبب زيادة  $\text{Ca}^{2+}$  في الخلايا بدء عملية اندماج **الحوبيصلات المشبكية** مع الغشاء قبل المشبكي وتحrir محتوياته وانتشار النواقل العصبية بسرعة عبر المشبك أو الفراغ المشبكي ، بين الخلايا العصبية **وتتحد مع مستقبلات نوعية** على الخلية (الهدف) بعد المشبكي .

- الناقل العصبية مواد كيميائية توصل المعلومات بين الخلايا العصبية neurons في الدماغ وبين الدماغ والجسم بالاعتماد على إشارات signals بين الخلايا العصبية nerve cells ، وتشمل الأوامر الدماغية : التنفس وضربات القلب والهضم ...
- يحتوي الجهاز العصبي بالإضافة إلى الخلايا العصبية الدبق glia والخلايا الدبقية glial cells التي تعمل على إزالة النفايات ونواتج تخرب الخلايا والمواد من الدماغ .

# مستقبلات الأغشية

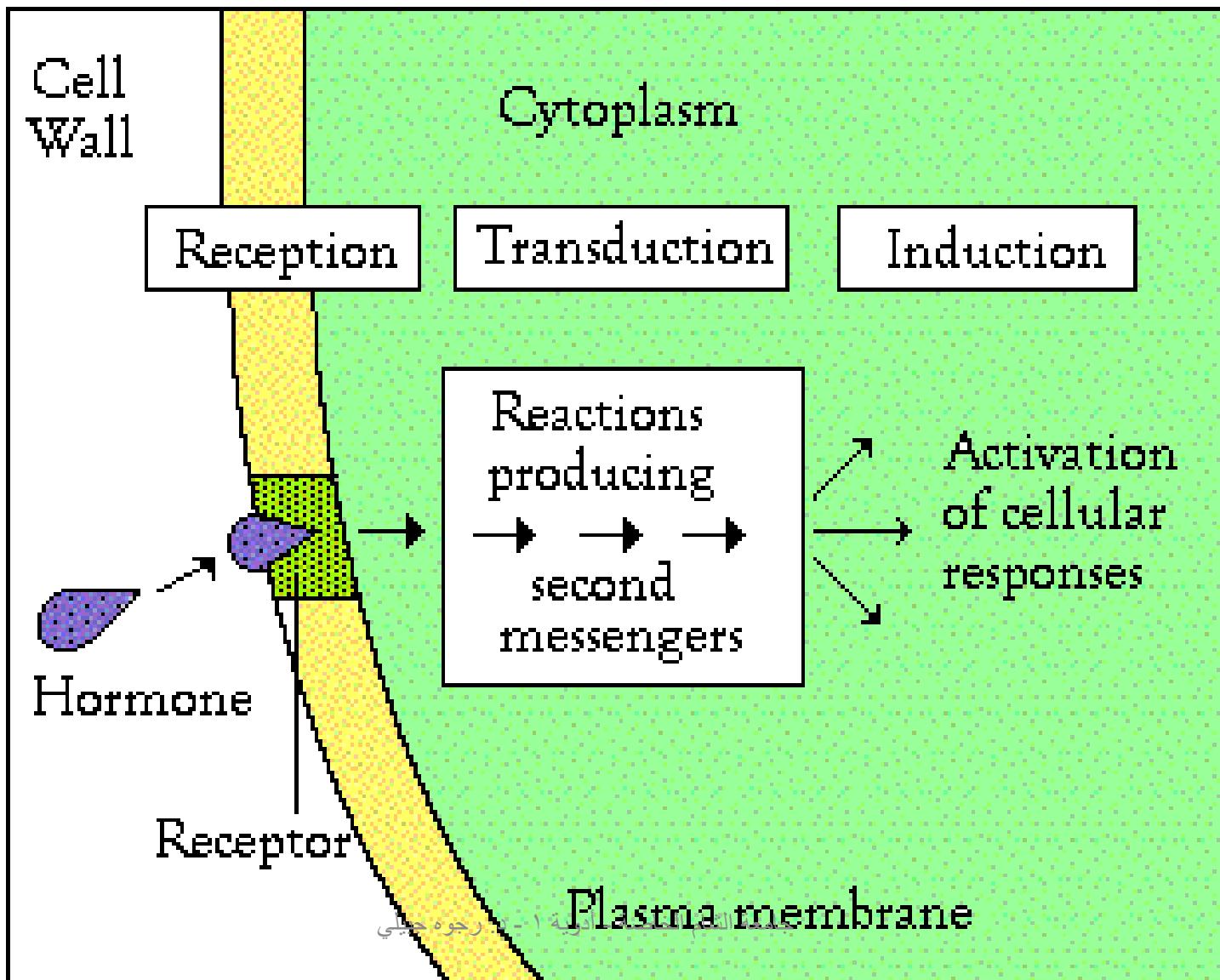
# Membrane receptors

جميع النوافل العصبية ، ومعظم الهرمونات والوسائط الموضعية محبة للماء ولا يمكنها أن تخترق الطبقات ثنائية الدهون للأغشية البلازمية للخلية المستهدفة لكن إشارتها تتوسط من خلال الارتباط **بالمستقبلات النوعية** على سطح الخلية الهدف ، ويتم تعريف المستقبلات كموقع للتعرف على مادة ما ذات **خاصية ارتباط اصطفائية** وترتبط بالعمليات التي تحرض الاستجابة ، **معظم المستقبلات بروتينات** .

# انتقال الإشارة في الخلية الفاعلة (المستجيبة) SIGNAL TRANSDUCTION IN THE EFFECTOR CELL

ينشط ارتباط الإشارات الكيميائية بالمستقبلات العاملات الأنزيمية داخل غشاء الخلية مما يؤدي في النهاية إلى الاستجابة الخلوية ، مثل **فسفرة البروتينات** داخل الخلايا أو التغيرات في **ناقلية القنوات الشاردية** ، يمكن أن يكون **الناقل العصبي** إشارة ومستقبل إشارة وكاشف إشارة ومحول ، جزيئات الرسول الثاني Second messenger الناتجة عن استجابةً لناقل العصبي المرتبط بمستقبل **ترجم الإشارة** خارج الخلية إلى **استجابة** يتم نشرها أو تضخيمها داخل الخلية ، يعتبر كل مكون بمثابة رابط في التواصل بين الأحداث خارج الخلية وال**التغيرات الكيميائية** داخل الخلية .

# مراحل انتقال الإشارة



# أنواع النواقل العصبية

## Types of neurotransmitters

على الرغم من أنه تم تحديد أكثر من 50 جزيء ذو إشارة في الجهاز العصبي فإن نور ايبينفرين والنواقل العصبية القريبة من الإيبينفرين مثل الأستيل كولين الدوبامين و السيروتونين والهستامين والغلوتامات وحمض الأمينوبيوتريك ، تعتبر الأكثر مشاركة في **أفعال الأدوية المفيدة علاجياً** ، يرتبط كل من هذه الإشارات الكيميائية **بعائلة محددة من المستقبلات** ، فالاستيل كولين والنورادالين هي الإشارات الكيميائية الأولى في ANS، في حين تعمل مجموعة واسعة من الناقلات العصبية في الجملة العصبية المركزية CNS .

يوجد عدد كبير من النواقل العصبية في الدماغ ،  
لكن تمت دراسة بعضها وتبين أنها **مرتبطة**  
**بالاضطرابات العقلية mental disorders**

وهي :

- (D) نقصه يسبب داء باركنسون .
- Acetylcholine (ACh) نقصه يسبب  
الزهايمير وشيزوفرينيا و نقص التركيز وفرط  
الحركة Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

# **أنواع النواقل العصبية**

- يوجد نوعين من النواقل العصبية :
- منبهة EXCITATORY تنشط الدماغ
- مثبطة INHIBITORY تهدئ الدماغ

كما يوجد عدة أنواع من المشابك العصبية مبينة فيما يلي :

# ١ - المشابك العصبية ذات الأقنية الشاردية المنبهة

## Excitatory Ion Channel Synapses

وتحتوي على مستقبلات عصبية عندما تفتح القناة تتدفق الشوارد الموجبة لداخلها مسببة إزالة استقطاب ويصبح كمون العمل أكثر ، ومثال عليها : اسيتيل كولين و غلوتامات وأسبارتات .

٢ - المشابك العصبية ذات الأقنية الشاردية  
**Inhibitory Ion Channel Synapses**  
المثبطة تحتوي على أقنية الكلور عندما تفتح تتدفق الشوارد السالبة مسببة زيادة استقطاب موضعية ويصبح كمون العمل أقل والأمثلة عليها غليسين وغابا.

### ٣ - المشابك العصبية بلا قنوات Non Channel

### Synapses

وتحتوي على **أنزيمات مرتبطة بالغشاء** عند تنشيطها بالناقل العصبي تحرض إنتاج **المواد الكيميائية messenger** داخل الخلية الذي بدوره يؤثر على عدد من جوانب استقلاب الخلية وبشكل خاص يبدل من عدد وحساسية المستقبلات في نفس الخلية ، هذه المشابك العصبية تشارك في الاستجابات المديدة والبطيئة كالتعلم والذاكرة والأمثلة عليها **الدوبامين والأدرينالين والنورأدرينالين** والسيروتونين والأندروفين **Endorphins** والأنجيوتنسين والأسيتيل كولي.

## ٤ - الوصلات العصبية العضلية

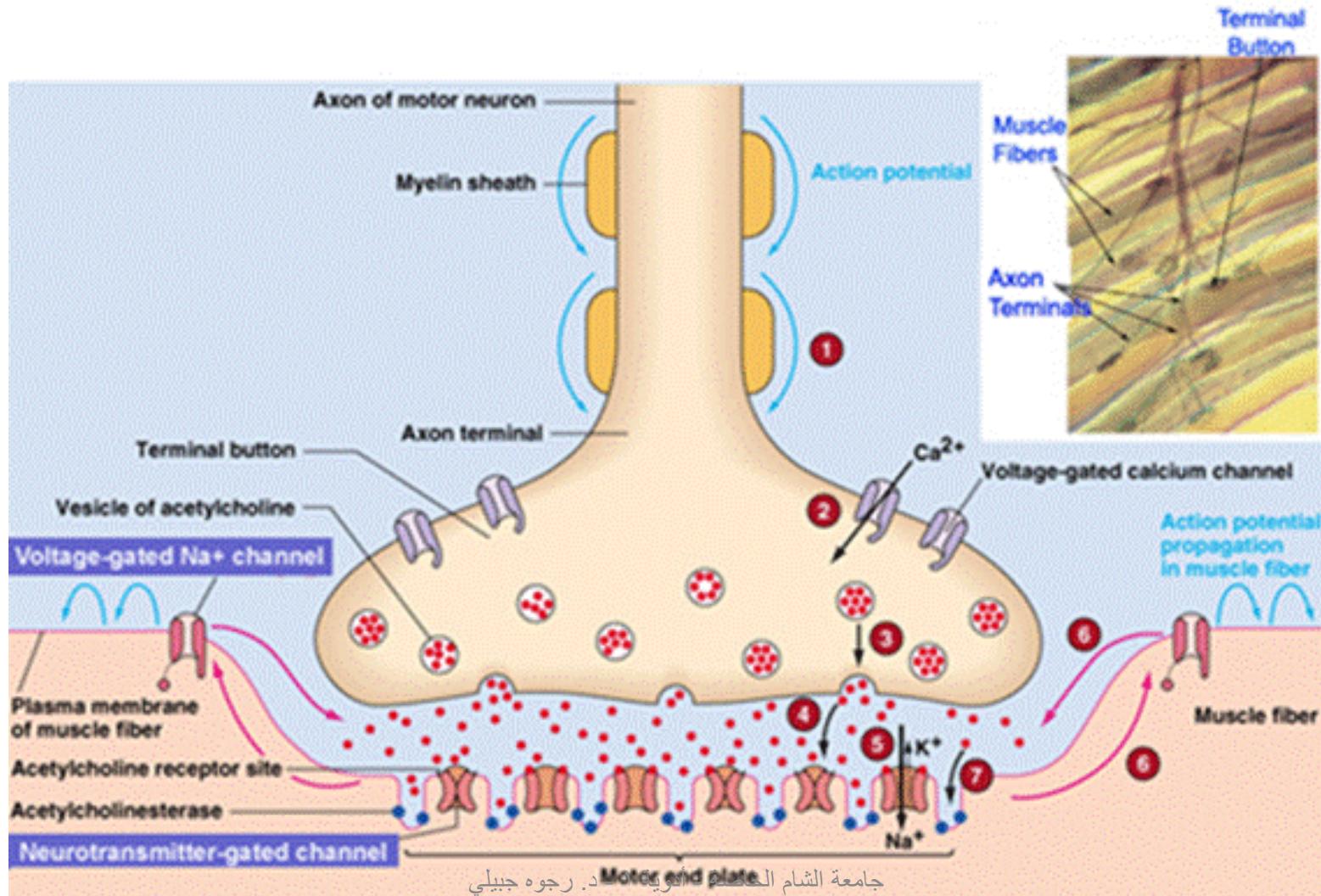
وهي المشابك **Neuromuscular Junctions** بين الخلايا العصبية والعضلات وهي تستخدم دوماً الأسيتيل كولين و تكون دوماً منبهة .

## ٥ - المشابك العصبية الكهربائية **Electrical Synapses**

و فيها يتلامس غشائي الخلقتين ويشاركا البروتينات مما يسمح لكمون العمل action potential بالمرور مباشرة من غشاء إلى الغشاء التالي وهو سريع جداً لكنه نادر ويوجد فقط في القلب والعين .

# الوصلة العصبية العضلية

## The Neuromuscular Junction



# الأعصاب الكولينرجية

الأليف قبل العقدة تصل في النهاية إلى **الغدة الكظرية** والعقد **اللارادية الودية** ونظيره الودية وتسخدم الأسيتيل كولين كناقل عصبي .

القسم **الودي** ما بعد العقدة **للغدد العرقية** يستخدم أيضاً أستيل كولين ، بالإضافة إلى ذلك ، الخلايا العصبية **الكولينرجية** تعصب عضلات **الجهاز الجسدي** وأيضاً تلعب دوراً هاماً دور في **الجهاز العصبي المركزي** .

# الأسيتيل كولين

- الأسيتيل كولين ناقل عصبي للأعصاب نظيرة الودية **parasympathetic** والجسمية **somatic** والودية ما قبل العقدة **preganglionic sympathetic** وأجزاء من الجملة العصبية المركزية **CNS**.
- يتم اصطناع الأسيتيل كولين بنقل مجموعة الأسيتيل من أنزيم أسيتيل كوليستراز للكولين المكون الطبيعي الموجود في الطعام.

# النقل العصبي في الخلايا العصبية الكولينرجية

و يشمل ستة مراحل متتابعة :

١) اصطدام الأسيتيل كولين

٢) التخزين

٣) التحرير

٤) ارتباط ACh بالمستقبلات

٥) تحرّب الناقل العصبي في الفراغ المشبكي (أي ، المسافة بين النهايات العصبية والمستقبلات المجاورة والمتوسطة على الأعصاب أو الأعضاء المستجيبة)

٦) إعادة تدوير الكولين والخلات

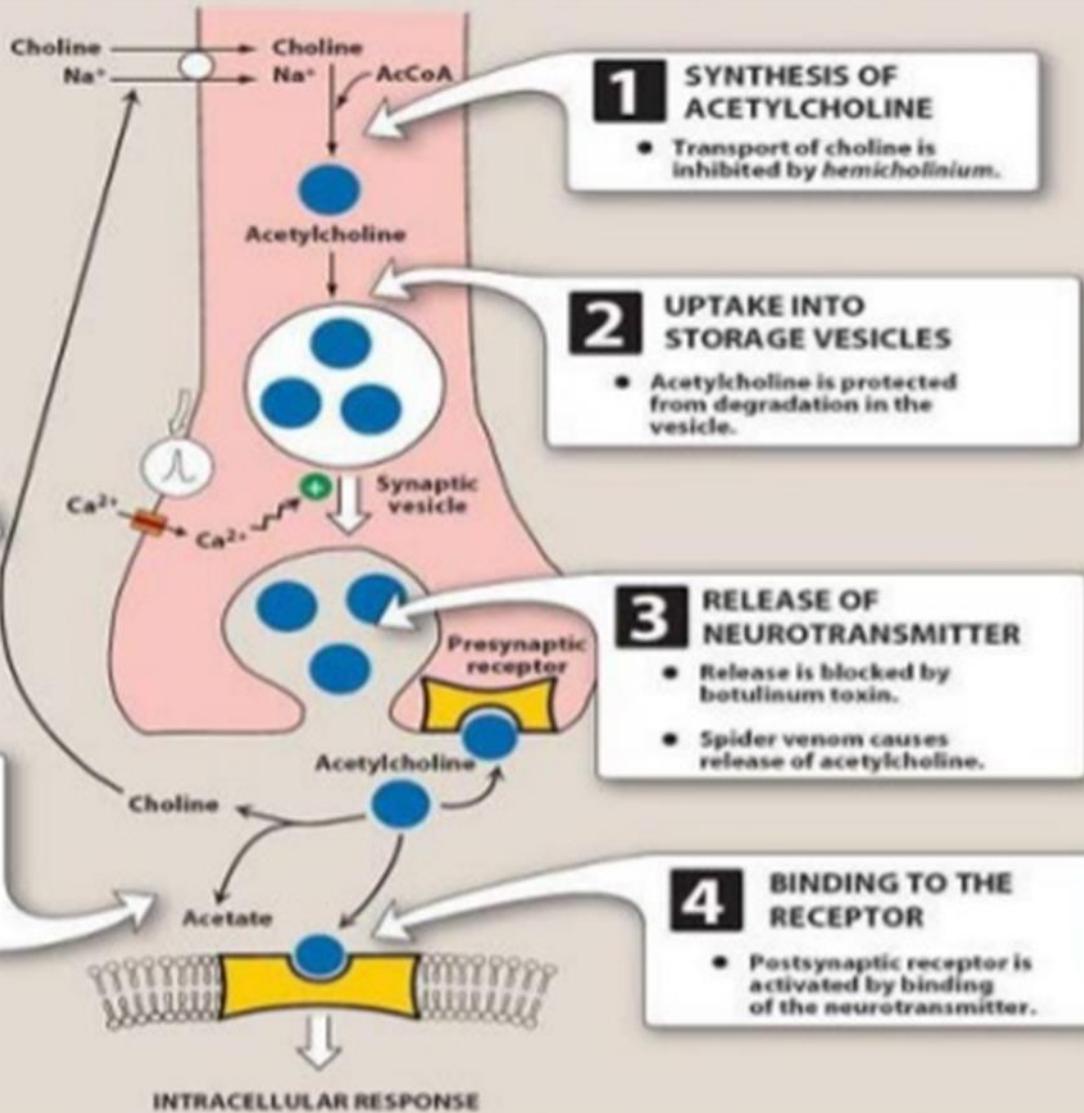
# اصطناع الأسيتيل كولين

يتم نقل الكولين من السائل خارج الخلية في السيتو بلازما إلى الخلايا العصبية الكوليnergية بواسطة نظام النقل المعتمد على **الطاقة** الذي يساعد في نقل الصوديوم و يمكن أن يتم تثبيطه بواسطة الهيميكوليسيوم .

ملاحظة : لدى الكولين نيتروجين رباعي ويحمل شحنة موجبة دائمة ، وبالتالي ، لا يمكنه أن ينتشر من خلال الغشاء.

إعادة امتصاص الكولين هي الخطوة المحددة لاصطناع Ach حيث يحفز أسيتيل كولين إستراز تفاعل الكولين مع إنزيم الأسيتيل (CoA) A إلى شكل إستر Ach في العصارة الخلوية.

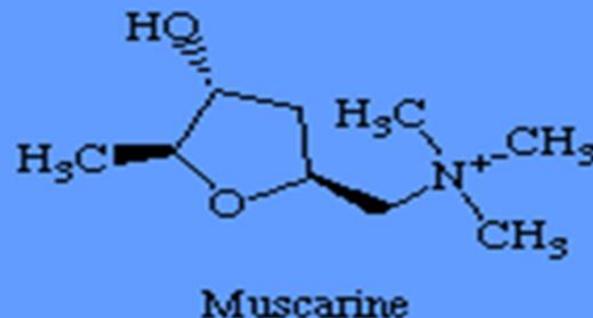
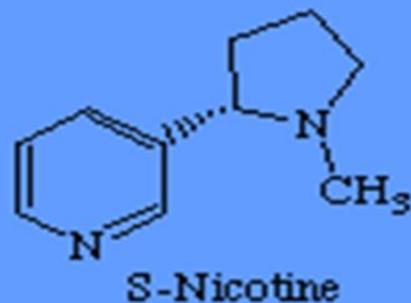
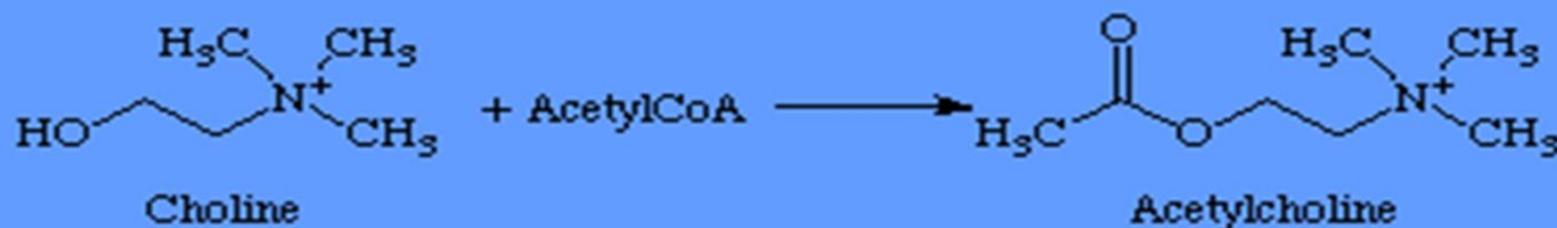
# Cholinergic transmission



# الأستيل كوليـن ومـحرضـات نـظـير الـودـي

## Acetylcholine and other Agonists

### Synthesis of Acetylcholine



# المستقبلات الكوليnergية

يتفاعل الأسيتيل كولين مع نوعين مختلفين من المستقبلات :

١. مستقبلات نيكوتينية nicotinic receptors وهي بالإضافة إلى الأسيتيل كولين تعرف مستقبلات نيكوتينية على النيكوتين وتحرض بكمية قليلة جداً منه، أما الكميات الكبيرة منه فتحجب هذه المستقبلات ، تعمل مثل قنوات الشوارد ويتغير شكلها لتسمح بدخول شوارد الصوديوم وإزالة الاستقطاب .

- تواجد المستقبلات النيكوتينية في الجملة العصبية المركزية وغدة الكظر والعقد اللامارادية والوصلات العصبية العضلية في العضلات الهيكلية تقسم إلى ثلاثة أنواع فرعية من المستقبلات.
- المستقبلات العقدية اللامارادية تختلف عن تلك المتواجدة في الوصلات العصبية العضلية NMJ حيث يتم حجبها (neuromuscular junction) بشكل انتقائي بواسطة mecamylamine بينما يتم حجب مستقبلات NMJ بواسطة atracurium .

## Acetylcholine receptors

CNS  
(muscarinic and  
nicotinic)

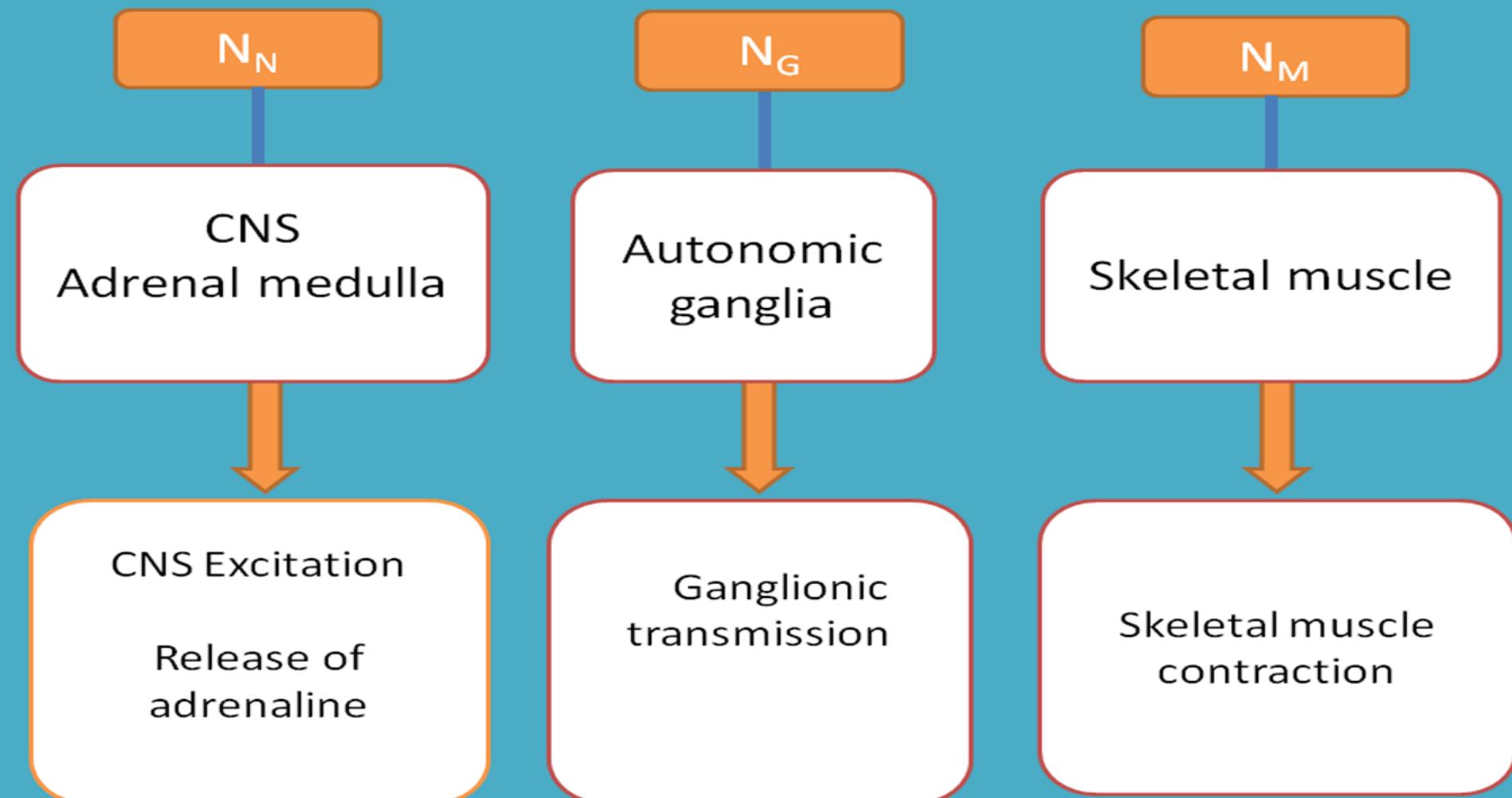
Autonomic  
(muscarinic and  
nicotinic)

Neuromuscular  
(nicotinic)

PharmacologyCorner.com

# Nicotinic acetylcholine receptors

Nicotinic receptors are classified as N, G and M types.



*All nicotinic receptors are ionotropic receptors and fast acting*

## ٢. مستقبلات موسكارينية muscarinic

G protein-coupled receptors من نوع receptors تنتشر بشكل واسع في العقد في الجملة العصبية المحيطية peripheral وفي الأعضاء الفعالة ، كالقلب والمعدة والعضلات الملساء والغدد الصماء وفي الجملة العصبية المركزية central (الدماغ) ، يتفرع منها خمس أنواع متميزة وظيفياً.

# Muscarinic receptors

Receptor	Locations	Pharmacological actions
M1 Excitatory	CNS gastric parietal cells	CNS excitation Gastric acid secretion
M2 Inhibitory	Heart	Cardiac inhibition (Bradycardia)
M3 Excitatory	Exocrine glands Smooth muscles (GIT, urinary tract, bronchial muscles)  Vascular endothelium	<ul style="list-style-type: none"><li>Secretion of glands</li><li>Smooth muscle contraction</li><li>Vasodilatation (via nitric oxide)</li></ul>
M4 & M5	CNS	memory, arousal, attention and analgesia

# تأثيرات التحريض الكوليnergic effects of cholinergic stimulation

- توسيع الأوعية الدموية vasodilation of blood vessels
- بطء نبض القلب slower heart rate
- تضيق القصبات constriction of bronchioles
- زيادة إفراز المواد المخاطية من مجرى التنفس secretion mucus in the respiratory tract
- تشنج الأمعاء intestinal cramps
- إفراز اللعاب والعرق والدموع secretion of salvia; sweat and tears
- تقبض حدقة العين constriction of eye pupils

# التحريض Stimulation

- يتم تحريض الأعصاب الكولينرجية إما بشكل مباشر حيث تنشط المستقبل (agonists) بتقليد أفعال الأسيتيل كولين بارتباطها بالمستقبلات الكولينرجية أو بشكل غير مباشر بمنع الأنزيم من حلمهة الأسيتيل كولين ( إزالة فعاليته inactivating ) في موقع المستقبل ، مما يؤدي إلى تراكم الأسيتيل كولين على المستقبل وبالتالي نشط كثيف وطويل الأمد .

- بعد اصطدام الأسيتيل كولين يتركز بكميات كبيرة في الهوبيصلات ما قبل المشبك العصبي حيث تفتح الأقنية الشاردية لشوارد الكالسيوم **voltage-gated calcium channels**، استجابة لإزالة استقطاب الغشاء **depolarization**.
- بعد تحرر الأسيتيل كولين من مخازنه في الفراغ المشبكي يتفاعل مع المستقبل وينتج **تيار من الصوديوم عبر القناة الشاردية** وترسل السيالة العصبية **impulse**.

• بعد انتهاء التفاعل مع المستقبل الكوليnergic يتحلله أسيتيل كولين hydrolyzed بسرعة كبيرة بواسطة الإنزيم أسيتيل كوليستراز acetylcholinesterase وهو تفاعل عكوس إلا في حال وجود كميات من الكوليцин choline و من حمض الخل acetic acid ، يعود الكوليدين للعصب من النهايات العصبية و يعاد استخدامه في تصنیع جزئي جديد من الأسيتيل كولين .

# آلية تحفيز نقل إشارة الأسيتيل كولين

## Mechanisms of acetylcholine signal transduction

- عدد من الآليات الجزيئية المختلفة تنقل إشارة الناتجة عن إشغال ACh للمستقبل ، على سبيل المثال ، عندما يتم تنشيط المستقبلات M1 أو M3 ، يخضع المستقبل لتغير في الشكل ويتفاعل مع البروتين G المسمى Gq ، الذي بدوره ينشط فسفوليبياز C ، وهذا يؤدي في النهاية إلى إنتاج وسائط ثانوية - inositol-1,4,5-trisphosphate (IP3) و ديراسيل جلسرين (DAG) يؤدي إلى زيادة في  $\text{Ca}^{2+}$  داخل الخلايا.

يمكن أن يتفاعل الكالسيوم لتحفيز أو تثبيط الإنزيمات أو يسبب فرط الاستقطاب أو الإفراز أو التقلص.

ينشط ال diacylglycerol بروتين كيناز C ، وهو إنزيم يفسر العديد من البروتينات داخل الخلية. في المقابل ، تفعيل المستقبل M2 على عضلة القلب يحفز بروتين G، المسمى Gi، الذي يثبط الأدينيل سيكلاز ويزيد من توصيل +K، يستجيب القلب بانخفاض في معدل وقوة التقلص.

# العوامل المحرضة لنظير الودي المباشرة

## Direct Acting Cholinergic Agents - Agonists

وهي ترتبط بالمستقبلات الكولينيرجية وتقلد فعل الأسيتيل كولين وتكون مدة تأثيرها أطول من الأسيتيل كولين وتقسم إلى قسمين :

- استرات الكولين ذات المنشأ الداخلي والتي تشمل الأسيتيل كولين واسترات الكولين الصناعية مثل bethanechol و carbachol .
- القلويادات الطبيعية مثل pilocarpine و nicotine .
- أريكولين Arecholine
- بيلوكاربين Pilocarpine
- يوريكولين Urecholine(Betanechol)
- كارباكول Carbachol
- كولين Choline
- ميتاكولين Metacholine
- بعض أنواع الفطور Boletus sp., Clitocybe sp. , mushrooms مثل : Inocybe sp.

## الاستخدامات العلاجية

يستخدم يوريكولين لاستعادة النشاط نظير الودي للعضلات الملساء في الأمعاء والمثانة بعد جراحة في البطن .

يستخدم بيلوكاربين Pilocarpine لقبض الحدقة وتخفيض ضغط العين الناتج عن الغلوكونما ، فهو يقبض العضلات الهدبية ciliary muscle مما يسبب انسحاب القزحية iris ويسمح بتصريف الرطوبة ويخفف من الضغط الناتج عن الزرق glaucoma

ويعتبر بيلوكاربين مثالاً عن المنشطات المسكارينية غير الانتقائية المستخدمة في الممارسة السريرية لعلاج جفاف الفم xerostomia والمحاولات جارية حالياً لتطوير منشطات ومتبيطات المستقبلات المسكارينية الفرعية حيث يتم التقصي عن **منبهات** مستقبلات M1 لعلاج مرض الزهايمر **ومضادات** مستقبلات M3 لعلاج مرض الانسداد الرئوي المزمن.

**التأثيرات الجانبية :** يتميز التسمم بالبيلوكاربين بالدرجة الأولى نظيرة الودية ، وتشمل التعرق وإفراز اللعاب بشكل غير ، الآثار مماثلة لتلك التي تنتج عن استهلاك فطر سام من جنس Inocybe، يستخدم الأتروبيين بشكل حقن ، بجرعات التي يمكن أن تعيّر حاجز الدم - الدماغ ، للسيطرة على سمية بيلوكاربين.

**بيثانيكول** Bethanechol يستخدم لتحفيز المثانة الضعيفة ، وخاصة بعد الولادة أو بعد العمليات الجراحية ، واحتباس البول غير الانسدادي nonobstructive. يمكن أيضًا استخدامه لعلاج الوهن العصبي وتضخم الكولون megacolon .

**التأثيرات الجانبية :** يسبب تحفيز كوليزي عام ويشمل التعرق و إفراز اللعاب و توهج وانخفاض ضغط الدم وغثيان وألم بطن و إسهال وتشنج قصبي ، يفيد تناول كبريتات الأتروبين للتغلب على الاستجابات في القلب والأوعية الدموية أو القصبات الهوائية.

# **Carbachol (carbamylcholine)**

**كارباكول:** وهو نادر الاستعمال بسبب شدة فعاليته ومرة تأثيره الطويلة ولأنه غير اصطفائي ، لا يستخدم علاجيا إلا في العين كعامل مقبض للحدقة miotic لعلاج الجلوكوما فهو يسبب تقلص الحدقة وانخفاض في ضغط العين .

**التأثيرات الجانبية :** تكون ضئيلة أو معدومة في الجرارات المستخدمة في طب العيون ، بسبب نقص الاختراعي (أمين رباعي) .

# العوامل السمية الكوليnergية

## Cholinergic Poison agents

- **الموسكارين muscarine** وهو قلويid موجود في الفطر السام و يؤدي إلى فرط نشاط نظير ودي ، تشمل أعراضه : pinpoint pupils تضيق حدة bradycardia بطء قلب ، blurred vision تشوش رؤية sweating إفراز قصبي bronchial secretions ، زيادة دمع wheezing ، الصفير lacrimation ، vomiting ، السعال coughing ، القيء dyspnoea ، تشنجات البطن abdominal cramping ، الإسهال urinary and fecal diarrhea ، و سلس البول والبراز incontinence .

- النيكوتين Nicotine يسبب فرط نشاط الودي ضعف عصبي sympathetic overactivity عضلي neuromuscular dysfunction ، توسيع الحدقة dilated pupils ، وتلف العضلات وضيق العضلات fasciculation muscle muscle weakness .
- تناول هذه السموم يسبب الموت بقصور القلب إلا في حال المعالجة بمضاد السم antidote .
- الأتروپين Atropine يحجب المستقبلات وينقص من التأثيرات الناتجة عن الموسكارين ولكن ليس له أي تأثير على المستقبلات النيكوتينية .

# المنشطات الكولينرجية غير المباشرة INDIRECT-ACTING CHOLINERGIC AGONISTS

العوامل المضادة للأسيتيل كولين استراز (العكوسة) :

:ANTICHOLINESTERASE AGENTS (REVERSIBLE)

أسيتيل كولين استراز ACHE هو الانزيم الذي يطرد ACH بشكل نوعي إلى خلات و كولين ، وبالتالي ، ينهي أفعاله ويتوارد قبل وبعد المشبك العصبي.

• مثبطات AChE وتسمى مضادات الكولينستراز أو مثبطات الكولينستراز ، وهي عوامل تعطي فعّل كوليnergic بشكل غير مباشر عن طريق منع تفكيك ACh مما يؤدي إلى تراكم ACh في الفراغ المنشبكي ويمكن لهذه الأدوية أن تحدث استجابة في جميع مستقبلات الكولين في الجسم ، بما في ذلك المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية في الجملة العصبية اللاإرادية ، وكذلك في الوصلة العصبية العضلية وفي المخ ، ويمكن تصنيفها على نطاق واسع على أنها قصيرة أو متوسطة المفعول .

**تراكم الأسيتيل كولين على المستقبل ، يحدث بالنتيجة تعاقب النبضات العصبية وتنشيط المستقبلات بشكل متكرر .**

**عدد قليل من هذه العوامل ذات تأثير علاجي وهي نيوستغمين neostigmine وفيزروستغمين physostigmine وبيريدوستغمين Pyridostigmine ودي ايزو بروبيل فلوروفوسفات diisopropyl fluorophosphate لزيادة تقلصات المعدة والأمعاء وحركتها ( في علاج انسداد الجهاز الهضمي ) ، كما تعمل على تقبض الحدقة في معالجة الغلوكوما .**

**ادروفونيوم** Edrophonium هو النموذج الأولي من مثبطات ACHE **قصيرة المفعول** يرتبط بالمركز الفعال للـ ACHE وبشكل عكوس ، مدة تأثيره قصيرة من ١٠ إلى ٢٠ دقيقة بسبب الإطراح الكلوي السريع ، وهو أمين رباعي **وأفعاله محاطية فقط** ، يستخدم في **تشخيص الوهن العضلي** الوبيل myasthenia gravis وأمراض المناعة الذاتية autoimmune التي تسببها الأجسام المضادة لمستقبلات النيكوتين مما يسبب تخربها ، **ويقلل عدد المستقبلات المتاحة للتفاعل مع ACh**، بعد حقنة وريدية منه تحدث زيادة سريعة في القوة العضلية ، لكن الجرعة الزائدة قد تثير أزمة كوليnergية (ويستخدم الأتروبين كترياق antidote) ، كما يمكن أيضًا استخدامه لتقدير المعالجة بمثبطات ACHE وقد خف استخدامه.

## التأثيرات الجانبية

فيزوستمين يؤثر على الجهاز العصبي المركزي وقد يؤدي إلى اختلاجات عند استخدام جرعات عالية .

قد يحدث بطء قلب وانخفاض في الناتج القلبي .

تبسيط ACHE في الوصلة العصبية العضلية NMJ يؤدي إلى تراكم ACh، وفي النهاية قد ينتج شلل العضلات الهيكلية ومع ذلك ، هذه الآثار نادرا ما تشاهد مع الجرعات العلاجية ، أما النيوستغمين و البيريدوستغمين Pyridostigmine فله تأثيرات كولينرجية عامة ولا يؤثر على الجملة العصبية المركزية .

مضادات كوليستراز غير عكوسية irreversible ومنها بعض السموم **الفوسفورية العضوية** organophosphate insecticides والكاربامات Carbamate المستخدمة كمبيدات حشرية pesticides Malathion و Parathion و غازات الأعصاب ومنها السموم المستخدمة في الحروب . Sarin , Soman , Tabun

• ومن صفاتها : تؤثر بكميات قليلة جداً ومن أعراضها التوتر tension والقلق anxiety والصداع headaches وصعوبة الكلام slurred speech ورعاش tremor و اختلالات convulsions ويمكن أن تسبب الموت خلال دقائق بسبب قصور التنفس .

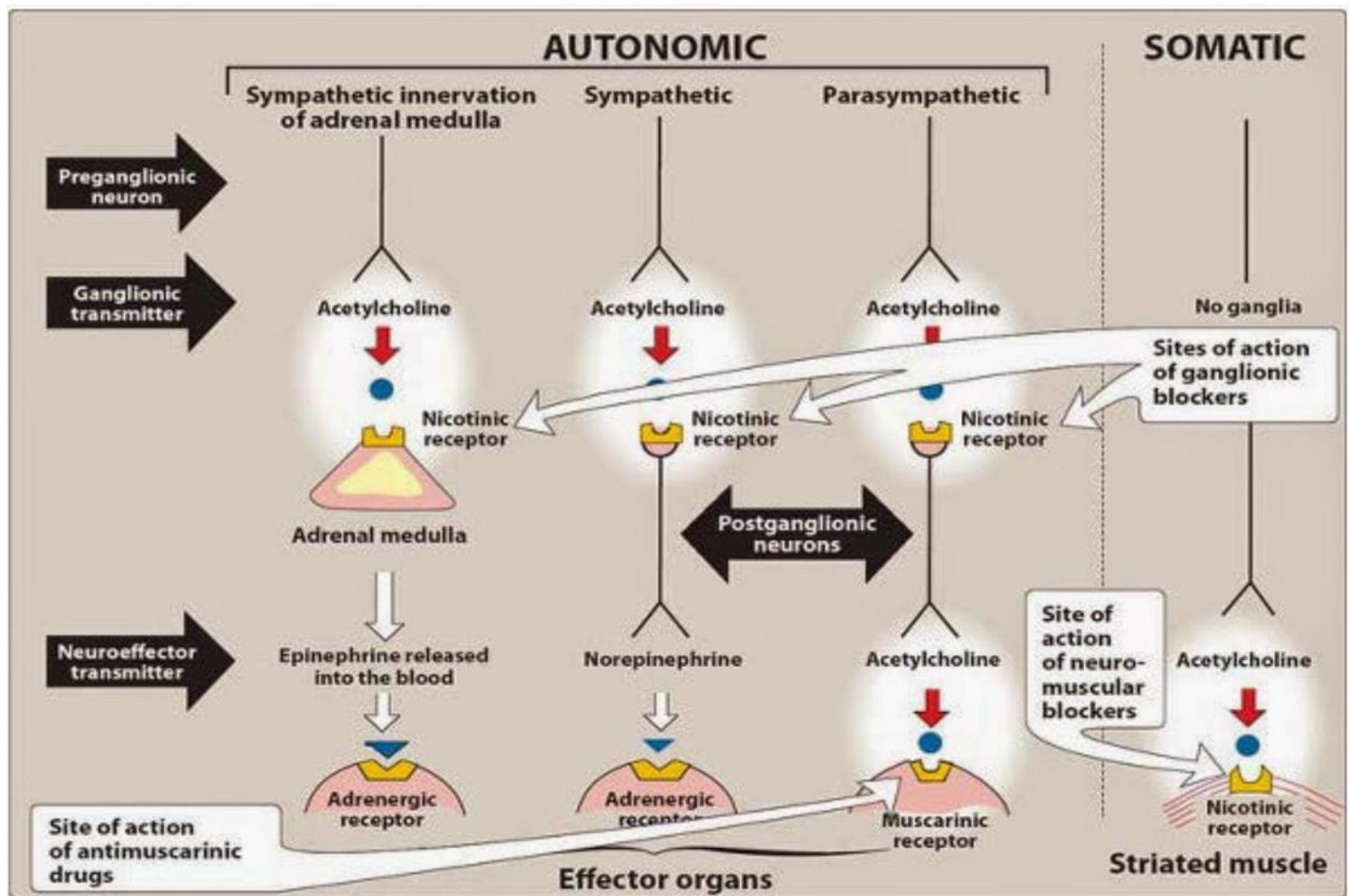
# العوامل المثبطة لتنظير الودي

## Cholinergic Blocking Agents – Antagonists

- وهي العوامل التي تمنع الأسيتيل كولين من تنشيط المستقبل.
- وتنافس الأسيتيل كولين على مستقبلاته.
- كما هو معروف هي لا تحدث أي تأثير بل تمنع حدوث تأثيرات الأسيتيل كولين المعروفة.

# موقع تأثير المضادات الكولينرجية

## Sites of actions of cholinergic antagonists



- تُعتبر حاصرات المستقبلات المسكارينية Antimuscarinic agents العوامل الأكثر فائدة سريرياً من مجموع العوامل المتبطة لنظير الودي والمعروفة عادة باسم العوامل المضادة للكوليцин (وهي تسمية خاطئة لأنها مضادة فقط للمستقبلات المسكارينية والمصطلح الأكثر دقة هو مضادات المسكارين) .
- المجموعة الثانية من هذه العوامل هي الحاصرات العقدية ganglionic blockers وهي تفضل المستقبلات النيكوتينية من العقد الودية ونظيره الودية وهي سريرياً أقل أهمية من مضادات الكوليدينيرجية .

• العائلة الثالثة من المركبات هي العوامل المضادة للنقل العصبي العضلي - neuromuscular blocking agents (معظمها من المضادات النيكوتينية) وهي تتدخل في انتقال النبضات الواردة إلى العضلات الهيكلية وتشتمل كمرحلة للعضلات الهيكلية في التخدير أثناء الجراحة ، تنبيب الرغامي intubation surgery و مختلف إجراءات الجراحة العظمية orthopedic.

# المضادات الموسكارينية

## Antimuscarinic agents

- العوامل المضادة للمستقبلات الموسكارينية من هذه العوامل (على سبيل المثال ، الأتروبين والسكوبولامين) التي تحجب المستقبلات الموسكارينية وتنبّط الوظائف الموسكارينية ، بالإضافة إلى ذلك هذه الأدوية تنبّط عدد قليل من **الخلايا العصبية الودية** الكوليnergية بشكل **استثنائي** كالتي تعصب الغدد العابية والعرقية لكنها لا تحجب مستقبلات **النيكوتين** .

- يكون للأدوية المضادة للكولين (مضادات المسكارين بالتحديد) تأثير ضئيل أو معدوم على العقد اللاإرادية والوصلات العصبية العضلية الهيكلية skeletal neuromuscular junctions (NMJs).
- تفيد الأدوية المضادة للكولين في مجموعة متنوعة من الحالات السريرية .
- ملاحظة : يوجد نشاط مضاد المسكارين أيضاً لعدد من مضادات الستامين ومضادات الاكتئاب وبشكل رئيسي مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات.

• **الأتروبين** عبارة عن قلويـد أمين ثلاثي مع إلفـة عـالية مع المستقبلات المـسـكارـينـية وـهـوـ يـرـتـبـطـ بـهـاـ بـشـكـلـ تـنـافـسيـ ويـمـنـعـ AChـ مـنـ الـارـتـباطـ بـتـلـاـكـ المـوـاقـعـ ،ـ تـسـتـمـرـ التـأـثـيرـاتـ العـامـةـ لـلـأـتـرـوـبـيـنـ سـوـاءـ المـرـكـزـيـةـ أوـ المـحـيـطـيـةـ حـوـالـيـ ٤ـ سـاعـاتـ وـقـدـ يـسـتـمـرـ لـأـيـامـ ،ـ إـلاـ عـنـ استـخـادـهـاـ مـوـضـعـيـاـ فـيـ الـعـيـنـ.

• تـبـدـيـ الأـعـضـاءـ المـتـأـثـرـةـ **حسـاسـيـةـ** Neuroeffector متـفـاـوـتـةـ لـلـأـتـرـوـبـيـنـ وـتـكـونـ الـأـثـارـ المـتـبـطـةـ لـهـ عـلـىـ **الـأـنـسـجـةـ الـقـصـبـيـةـ وـإـفـرـازـ الـعـرـقـ وـالـلـعـابـ**ـ .ـ

# الاستخدامات العلاجية

قدرة الأتروبيين على دخول الجهاز العصبي المركزي ذات أهمية خاصة في **علاج الآثار السامة المركزية** لمثبطات . anticholinesterases

- **في طب العيون :** الأتروبيين الموضعي يؤدي إلى توسيع الحدقة وشلل العضلة الهدبية mydriatic . حللت مضادات المسكارين قصيرة المفعول (سيكلوبنتولات cyclopentolate و تروبيكاميد tropicamide إلى حد كبير محل الأتروبيين نتيجة لتوسيع حدقة العين مع الأتروبيين لمدة طويلة ( ٧ إلى ١٤ يوماً مقابل ٦ إلى ٢٤ ساعة مع عوامل أخرى ). ملاحظة : يفضل استخدام فينيليفرين Phenylephrine أو أدوية  $\alpha$ -الأدرنيزجية لتوسيع الحدقة.

**مضاد للتشنج** : يستخدم الأتروبيين كعامل مضاد للتشنج لاسترخاء الجهاز الهضمي .

**القلب والأوعية الدموية** : يستخدم هذا الدواء لعلاج بطء القلب الناتج عن أسباب إمراضية متنوعة .

**مضاد للإفراز** : يستخدم الأتروبيين أحياناً كمضاد للإفراز لمنع إفرازات الجهاز التنفسي العلوي والسفلي **قبل العمليات الجراحية**.

**ترياق للمحضرات الكولينيرجية Antidote** : يستخدم لعلاج التسمم بالفوسفات العضوي (المبيدات الحشرية وغازات الأعصاب) أو من جرعة زائدة من مضادات الكولين المستخدمة سريرياً مثل physostigmine، وفي بعض أنواع التسمم بالفطر التي تحتوي على مواد كولينيرجية تحجب خميرة cholinesterases ، وقد تكون هناك حاجة لجرعات كبيرة من الأتروبيين لفترة طويلة من الزمن لمكافحة السمو.

# التأثيرات الجانبية

- بحسب الجرعة ، قد يسبب الأتروبين جفاف الفم ، وعدم وضوح الرؤية وعدم انتظام دقات القلب واحتباس البول والإمساك وتشمل الآثار على الجهاز العصبي المركزي الأرق ، الارتباك ، والهلوسة ، والهذيان ، والتي قد تتطور إلى الاكتئاب ، وخلل وتدھور الدورة الدموية والجهاز التنفسي والموت **بجرعات مرتفعة** ، ويمكن استخدام جرعات منخفضة من مثبطات الكوليستراز ، مثل **فيزوستيغمين** ، لتجنب سمية الأتروبين ، الأتروبين قد يحفز أيضا احتباس البول المزعج ، قد يكون الأتروبين خطير للأطفال وخاصة بسبب **التزايد السريع في درجة حرارة الجسم** .

# سکوبولامین

## Scopolamine

وهو قلويد نباتي آخر من ثلاثيات الأمين يعطي تأثيرات محيطية مماثلة لتلك الناتجة عن الأتروبين ، ومع ذلك تأثيره أكبر على الجهاز العصبي المركزي (على عكس الأتروبين الذي يعطي تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي في الجرعات العلاجية) ومدة تأثيره أطول .  
الحركية الدوائية للسکوبولامین مماثلة للأتروبين .

**تأثيراته :** Scopolamine من أكثر الأدوية المتوفرة المضادة للحركة فعالية كما أن له تأثير حجب غير عادي للذاكرة قصيرة المدى ، على عكس الأتروبين يسبب سكوبولامين الترکين sedation، لكن عند الجرعات الأعلى ، يمكن أن يسبب التنشيط كما يمكن أن يسبب سوء الاستخدام abuse ، الاستخدام العلاجي للسكوبولامين محدود للوقاية من دوار الحركة motion sickness والغثيان بعد العمليات الجراحية والإقياء الناتج عن دوار الحركة ، وهو متوفّر كلصاقات موضعية patches تعطي تأثيرات لمدة تصل إلى 3 أيام .

**ملاحظة :** كما هو الحال مع جميع الأدوية المستخدمة لدوار الحركة ، هو أكثر فعالية وقائية من العلاج لدوار الحركة بمجرد حدوثه .

# مشتقات الأتروبين الصناعية

• **Ipratropium & tiotropium** : تمت الموافقة عليها كموسّعات للشعب الهوائية لمعالجة التشنج القصبي المرتبط بمرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) chronic obstructive pulmonary disease الابراتروبيوم أيضاً في تدبير التشنج القصبي في الربو الحاد، يتم استخدامها عن طريق **الاستنشاق** ، هذه الأدوية لا تدخل الدوران الدموي الجهازي أو الجهاز العصبي المركزي **Tropicamide & cyclopentolate**: يتم استخدام هذه العوامل **كحلول لتوسيع الحدقة** وشلل العضلات الهدبية مدة تأثيرها أقصر من مدة تأثير الأتروبين .

- **Benztropine & trihexyphenidyl** : هذان الدوائين يفيدان كعوامل مساعدة مع العوامل الأخرى المضادة لداء باركنسون وأنواع أخرى من متلازمات الشلل الرعاش ، بما في ذلك مضادات الذهان antipsychotic التي تسبب أعراض خارج هرمية.
- أوكسي بوتنين لعلاج فرط نشاط المثانة عن طريق حجب المستقبلات المسكارينية في المثانة ، وتسبب خفض الضغط داخل الوريد وزيادة قدرة المثانة ، وتواتر تقلصاتها .
- متاح كلصاقات عبر الجلد وهو ذو تحمل أفضل لأنه يسبب جفاف فم أقل من المستحضرات الفموية ، فعالية هذه الأدوية المضادة للمسكارين متشابهة .

# المثبطات العقدية

## Ganglionic blockers

- تعمل حاصرات العقدة العصبية بشكل خاص على مستقبلات **النيكوتين** لكل من الودي ونظير الودي ، وعلى العقد اللايرادية الودية ، والبعض منها يحجب **قنوات الشوارد** في العقد اللايرادية.
- هذه الأدوية لا تبدي اصطفائية نحو العقد نظيرة الودية أو الودية **وليس** فعالة كمضادات عصبية عضلية ، وبالتالي تحجب ناتج الجهاز العصبي اللايرادي **بكله** في مستقبلات **النيكوتين** .

- باستثناء النيكوتين ، باقي الأدوية من هذه الفئة تعتبر مثبطات تنافسية لا تزيل الاستقطاب .nondepolarizing
- استجابات المثبطات أو الحاصرات من النوع غير المزيل للاستقطاب معقدة وغير متوقعة في الغالب ، لذلك فهي نادراً ما تستخدم علاجياً ، لكنها تستخدم غالباً أداة تجريبية في علم الأدوية.

# النيكوتين

## Nicotine

• يعد سم النيكوتين أحد مكونات دخان السجائر وله العديد من التأثيرات غير المرغوبة وهو بدون فائدة علاجية ومضر بالصحة ، بحسب الجرعة النيكوتين يزيل استقطاب العقد اللايرادية ، مما يؤدي أولاً إلى التحفيز ثم شلل كل العقد ، الآثار التحفيزية معقدة وتنتج عن زيادة النواقل العصبية ، بسبب التأثيرات على العقد الودية والجسدية .

على سبيل المثال ، قد يترافق تعزيز تحرر الدوبامين النورادرينالين مع المتعة وكذلك تثبيط الشهية .

الاستجابة الشاملة للنظام الفيزيولوجي هي محصلة الآثار **المنبهـة والمثبـطة لـلـنيـكـوتـين** ، وتشمل زيادة ضغط الدم ومعدل ضربات القلب (بسبب تحرر النوائق من النهايات الأدرينرجية ومن الغدة الكظرية) وزياـدة الحركة والإفراـز ، عند تناول جرعـات مرتفـعة ، ينخـض ضغـط الدـم بـسبـب حـجب العـقد ، وتوـقـف نـشـاطـ كل منـ الجـهاـزـ الهـضـميـ وـ عـضـلـةـ المـثانـةـ .

# العوامل المثبطة للنقل العصبي العضلي

## Neuromuscular – blocking agents

• وهي **تمنع النقل الكولينيرجي** بين نهايات العصب الحركي ومستقبلات النيكوتين على العضلات الهيكلية ، وهي نوعاً ما متشابهة كيميائياً مع ACh ، وتعمل إما كمثبطات (من **نط إزالة الاستقطاب** ) أو منشطة (من **نط عدم إزالة الاستقطاب**) لمستقبلات **الصفحة النهائية من الوصلة العصبية العضلية** . تفيد الحاصرات العضلية العصبية سريرياً أثناء الجراحة **لتسييل التنبيب الرغامي** واسترخاء كامل للعضلات بتناول جرعات أقل من المخدر ، مما يؤدي إلى إنتعاش أكثر سرعة من التخدير والحد من **تنبيط الجهاز التنفسي** بعد العملية الجراحية.

# الحاصرات التنافسية من نمط عدم إزالة الاستقطاب

## Nondepolarizing (competitive) blockers

- كان أول دواء عرف لحجب النقل العصبي العضلي هو curare والتي يستخدمها صيادو أمريكا الجنوبية الأصليين من منطقة الأمازون لشن الفريسة ، ثم تم تطوير دواء توبيوكورارين . tubocurarine
- تم استبدال توبيوكورارين tubocurarine بعوامل ذات آثار سلبية أقل مثل cisatracurium و pancuronium و vecuronium و rocuronium ، وهي أكثر أماناً في التخدير لأنها تتطلب كمية أقل من المخدر للحصول على استرخاء العضلات ، والسماح للمرضى بالانتعاش بسرعة وبشكل كامل بعد الجراحة العصبية والعضلية ، يجب عدم استخدامها كبديل لتخدير ذو عمق غير ملائم .

# العوامل المزيلة للاستقطاب

## Depolarizing agents

وهي تعمل على إزالة الاستقطاب على الغشاء البلازمي للألياف العضلية ، بشكل مشابه لعمل ACh. ومع ذلك ، هذه العوامل أكثر مقاومة للتخرُب بواسطة أستيل كوليستراز (AChE) وبالتالي يمكن أن يزيل استقطاب ألياف العضلات بشكل أكثر ثباتاً ، ويعتبر سوكسينيل كولين Succinylcholine هو الدواء الوحيد المزيل للاستقطاب المستخدم لإرخاء العضلات لحد الآن ، يرتبط بمستقبلات النيكوتين ويعمل مثل ACh على إزالة الاستقطاب في الوصلة وعلى العكس لا يتخرُب على الفور بواسطة AChE ، فإن إزالة الاستقطاب تستمر بوجود تراكيز عالية في المشبك العصبي تبقى مرتبطة بالمستقبلات لفترة أطول نسبياً وتوفر التحفيز المستمر للمستقبل .

**ملاحظة :** تعتمد مدة عمل succinylcholine على التسرب من الصفيحة المحركة والحلمية بواسطة pseudocholinesterase بالبلازما.

- بسبب بدء تأثيره السريع يفيد **succinylcholine** عند التنبيب الرغامي السريع endotracheal intubation وهو مطلوب خلال تحريض التخدير (العمل السريع ضروري لتجنب سحب محتويات المعدة أثناء التنبيب) كما أنها تستخدم خلال معالجة الصدمة الإلكتروكربائيّة .

# التأثيرات الجانبية

**ارتفاع الحرارة Hyperthermia :** يمكن أن يحفز سوسينيل كولين ارتفاع الحرارة الخبيث في المرضى القابلين للتأثير .

**انقطاع النفس Apnea:** تناول succinylcholine لمريض لديه نقص في نسبة الكوليستراز في البلازما أو لديه شكل غير نمطي من الانزيم يمكن أن يؤدي إلى توقف التنفس لفترة طويلة بسبب شلل الحجاب الحاجز diaphragm ، التحرر السريع للبوتاسيوم أيضا يمكن أن يساهم في انقطاع النفس لفترات طويلة في المرضى الذين يتلقون هذا الدواء ويعانون من عدم التوازن في الشوارد . يجب استخدام السوكسينيل كولين بحذر أو عدم استخدامه للمرضى الذين يعانون من خلل الشوارد والذين يتناولون الديجوكسين أو مدرات البول (مرضى قصور القلب) .

**فرط بوتاسيوم الدم Hyperkalemia:** يزيد سوكسينيل كولين من إطلاق البوتاسيوم من مخازنه بين الخلايا ، وهذا قد يكون خطرا بشكل خاص في المرضى المصابين بحرق أو الذين يعانون من تلف الأنسجة الضخمة التي يفقد البوتاسيوم بسرعة من داخل الخلايا.

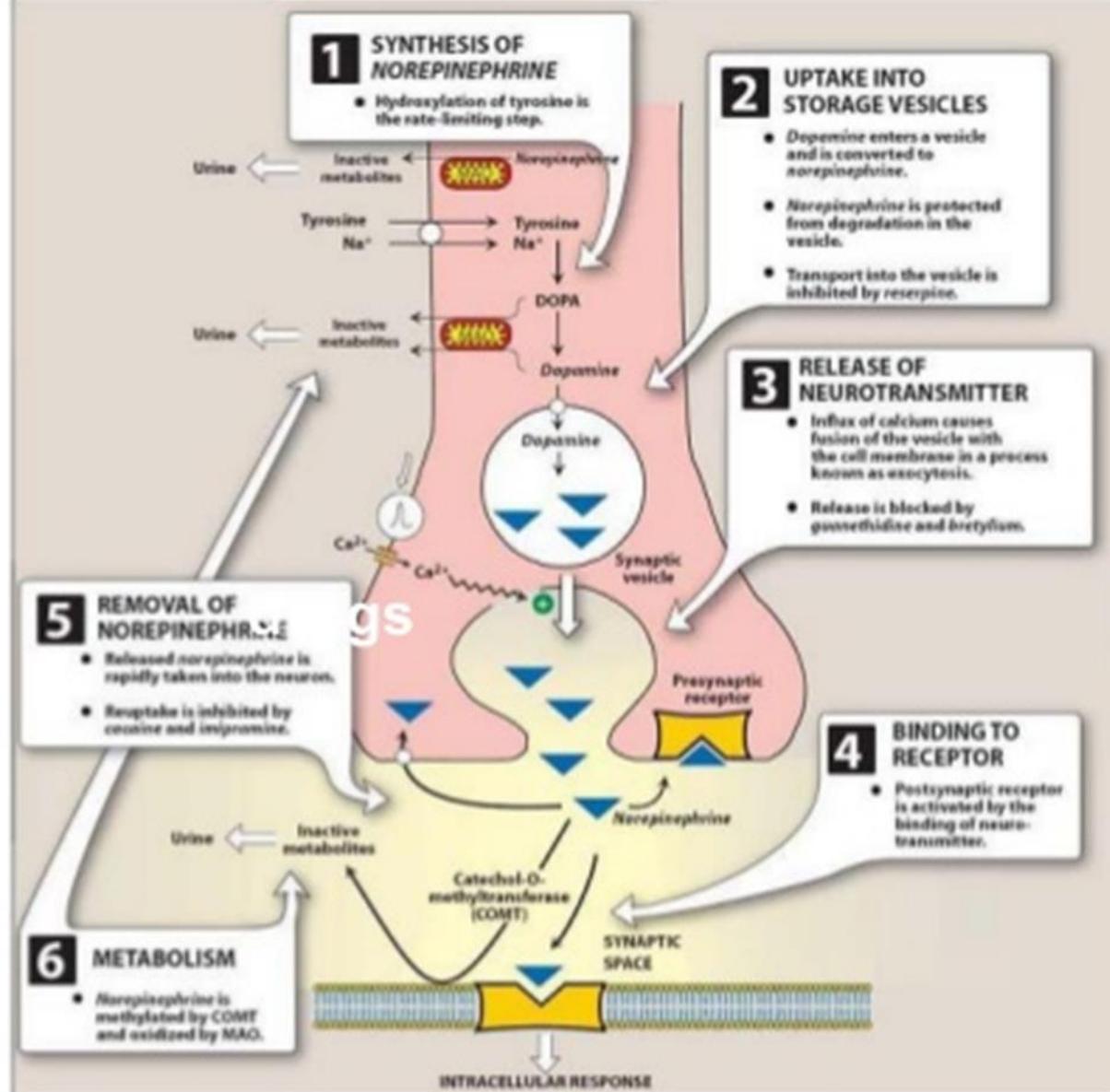
# الجملة العصبية الودية وأدويتها

**الخلايا العصبية الأدرنرجية :** تفرز الخلايا العصبية الأدرنرجية **الناقل العصبي الأولي نوراينفرين** وقد تم العثور على هذه الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي وكذلك في الجهاز العصبي الودي ، حيث تعمل بمثابة جزيئات مؤثرة أو روابط بين العقد والأعضاء المستجيبة ، تعمل الأدوية الأدرنرجية على المستقبلات الأدرنرجية التي تتوضع إما **ما قبل المشبك للخلايا العصبية** أو **بعد المشبك على العضو المستجيب** .

# النقل العصبي في الخلايا العصبية الودية

النقل العصبي في الخلايا العصبية الأدرينالية يشبه  
**النقل العصبي في الخلايا العصبية الكولينيرجية** لكن  
الناقل العصبي نوريين بدلًا من أستيل كولين .  
يشمل النقل العصبي الخطوات التالية : الاصطناع ،  
التخزين ، التحرير ، والارتباط بالمستقبلات ، تليها  
الإزالة من الناقل العصبي من الفراغ المشبكي .

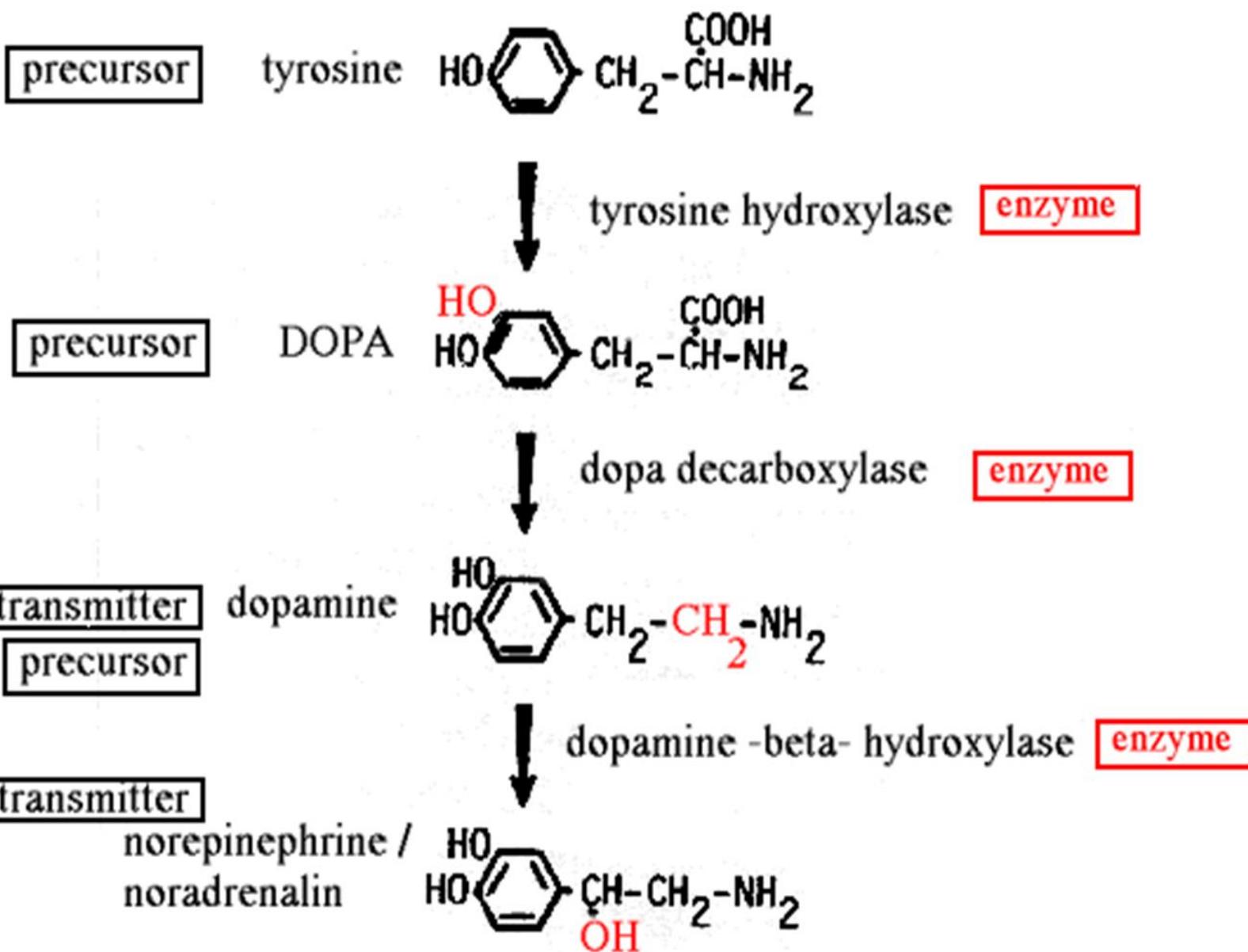
# Adrenergic transmission



# ١ - اصطناع النورايبينفرین

## Synthesis of norepinephrine

- يتم نقل التيروزين من قبل ناقل في الخلايا العصبية الأدرينية ، حيث يتم إضافة جذر الهيدروكسيل بواسطة إنزيم tyrosine hydroxylase ويتحول إلى dihydroxyphenylalanine (DOPA) ، وهو الخطوة الرئيسية rate-limiting step المحددة لتشكيل نورايبينفرین ، ثم يتم نزع الكربوكسيل من DOPA بواسطة إنزيم I - amino acid decarboxylase ليتم تشكيل الدوبامين في الخلايا العصبية قبل المشبك .



## ٢ - التخزين في الحويصلات

### Storage of norepinephrine in vesicles

- يتم نقل الدوبامين إلى حويصلات المشبك بواسطة نظام نقل الأمين amine transporter system ، ويتم حجب نظام النقل هذا بواسطة ريزيربين ، ثم يتم إضافة جذر الهيدروكسيل للدوبامين لتشكيل نورايبينفرین hydroxylated dopamine  $\beta$ -hydroxylase بواسطة انزيم

### ٣- تحرير نوراينفرين

## Release of norepinephrine

- يصل كمون العمل إلى الوصلة العصبية ويحفز تدفق شوارد الكالسيوم من السائل خارج الخلوي إلى ستيوبلازم الخلية العصبية ، تسبب زيادة الكالسيوم انصهار الحويصلات المشبكية مع غشاء الخلية و تلفظ محتوياتها في exocytosis المشبك العصبي يحجب guanethidine هذا التحرير.

## ٤ - الارتباط بالمستقبلات

### Binding to receptors

ينتشر النورأدرنالين المتحرر من الحويصلات المشبكية في الفراغ المشبكي ويرتبط **بالمستقبلات ما بعد المشبك** postsynaptic على العضو المستجيب أو المستقبلات قبل المشبك في نهاية العصب ، ارتباط النورايبينفرين بالمستقبلات يؤدي إلى سلسلة من الأحداث داخل الخلية ، منها تشكيل نوائق ثانوية second messengers داخل الخلايا تعمل على التواصل بين الناقل العصبي **والفعل** الذي يحدث داخل الخلية المستجيبة.

تستخدم المستقبلات الأدرينرجية كلاً من أحادي فوسفات الأدينوزين الحافي (cAMP) ونظام المراسل الثانوي ودورة phosphatidylinositol لتحويل الإشارة إلى تأثير، كما يرتبط النوروبينيفرين أيضاً بالمستقبلات ما قبل المشبك وبشكل رئيسي النوع الفرعي ( $\alpha_2$ ) الذي يعدل تحرير الناقل العصبي.

إِزَالَةُ النُّورِ إِبِيْنِيْفِرِين

## Removal of norepinephrine

١) ينتشر من الفراغ المشبكى ويدخل الدورة الدموية  
النظامية.

٢) يتم استقلابه إلى مستقلبات غير فعالة بواسطة أنزيم  
الكاتيكول -O ميثيل ترانسفيراز (COMT) في  
الفراغ المشبكى .

٣) أو يخضع لإعادة الامتصاص مرة أخرى إلى  
الخلايا العصبية وهو الآلية الأولية لإنهاق فعل النور  
إيبينيفرین .

# المصير المحتمل للنورإيبينفرين المعاد امتصاصه

## Potential fates of **recaptured** norepinephrine

- فور عودة النور إيبينفرين إلى الخلايا العصبية الأدرينجية ، قد يدخل في الحويصلات المشبكية عن طريق نظام نقل الأمينات ويتم عزله لحين تحريره بواسطة كمون عمل آخر ، أو قد يستمر محمي في تجمع السيتوبلازم ، أو يمكن أن يتآكسد بواسطة أنزيم أوكسيداز أحادي الأمين (MAO) الموجود في ميتوكوندريا الخلية العصبية.

- أدرنالين Epinephrine ونور أدرنالين norepinephrine هما ناقلان عصبيان يعملان أيضاً كهرمونات .
- كهرمونات ، تؤثر على أجزاء مختلفة من الجسم وتحفز الجهاز العصبي المركزي يمكن أن يكون لوجود الكثير أو القليل جداً من أي منها آثار ملحوظة على الصحة.
- كيميائياً ، هما متشابهان جداً يعمل كل منهما على مستقبلات ألفا وبيتا ومع ذلك ، فإن الأدريناлины له تأثير أكبر على مستقبلات بيتا مقارنة بالنوروبينفرين.
- توجد مستقبلات ألفا في الشرايين فقط وتوجد مستقبلات بيتا في القلب والرئتين وشرايين عضلات الهيكل العظمي.

# تأثيرات الأدريالين ونورأدريالين

الأدريالين	نورأدريالين
ارتفاع سكر الدم	ارتفاع سكر الدم
زيادة ضربات القلب	زيادة ضربات القلب
زيادة قلوصية القلب	زيادة قلوصية القلب
-	ارتخاء العضلات الملساء في القصبات الهوائية وتحسين التنفس

# المستقبلات الأدرينرجية

## Adrenergic receptors

وتسمى **adrenoceptor** ، يوجد العديد من فئات المستقبلات في الجهاز العصبي الودي ويمكن تمييز عائلتين رئيسيتين من هذه المستقبلات هما  $\alpha$  و  $\beta$ :

- تصنفمستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$  على أساس استجابتها لمنبهات الأدرينالين والنورادرينيالين والأيزوبروتريينول.
- يشمل كل نوع منها على عدد محدد من الأنواع الفرعية التي تم تحديدها ، تؤثر التغيرات في البنية الأولية للمستقبلات على إفتها مع مختلف العوامل.

# مستقبلات ألفا الأدrenoceptors

تنقسم هذه المستقبلات إلى مجموعتين فرعيتين ، هما  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  ، على أساس إفتها مع الأدوية المنشطة والمثبطة لمستقبل ألفا ، مثال : مستقبلات  $\alpha_1$  ذات إلفة أعلى تجاه فينيل افرين أكثر من  $\alpha_2$  بالعكس يرتبط كلورونيدين بشكل اصطفائي مع مستقبلات  $\alpha_2$  وتأثير أقل على مستقبلات  $\alpha_1$  .

هذه المستقبلات موجودة على الغشاء **بعد المشبك** للأعضاء المستجيبة وتوسط في العديد من الآثار المعروفة والتي تشمل تقبض العضلات الملساء.

يسبب تحفيز مستقبلات  $\alpha_2$  تثبيط ومنع تحرر المزيد من نور **إبينفرين** من الخلايا العصبية الأدرينرجية المحفزة ، يعتبر هذا الفعل المثبط بمثابة آلية محلية لتعديل ناتج النوروبينفرين من **الخلايا العصبية الأدرينرجية** و تعمل هذه المستقبلات كمستقبلات مثبطة ذاتية **autoreceptors** ، كما تم العثور على مستقبلات  $\alpha_2$  أيضا في **الخلايا العصبية نظيرة الودية** ما قبل المشبك ، ويمكن أن ينتشر نور أدرنالين المتحرر من الخلايا العصبية ما قبل المشبك ويتفاعل مع هذه المستقبلات ، ويُثبط تحرر الأسيتيل كولين في هذه الحالات ، تصرف هذه المستقبلات كمثبطة غير متجانسة **heteroreceptor** .

## المزيد من التقسيمات الفرعية لمستقبلات $\alpha$

نقسم مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  إلى  $\alpha_1A$  و  $\alpha_1B$  و  $\alpha_1C$  و  $\alpha_1D$  وإلى  $\alpha_2A$  و  $\alpha_2B$  و  $\alpha_2C$  ، **هذا التصنيف الموسع ضروري لفهم انتقائية بعض الأدوية** ، على سبيل المثال ، تامسولوسين هو مضاد  $\alpha_1A$  انتقائي يستخدم لعلاج تضخم البروستات الحميد ، و له آثار جانبية أقل على القلب والأوعية الدموية ويستهدف مستقبلات النوع الفرعي  $\alpha_1A$  الموجودة في المقام الأول في المسالك البولية وغدة البروستات ولا يؤثر على النوع الفرعي من المستقبلات  $\alpha_1B$  الموجودة في الأوعية الدموية.

# مستقبلات بيتا الأدرينرجية $\beta$ -Adrenoceptors

يمكن تقسيم المستقبلات الأدرينرجية إلى ثلاث مجموعات فرعية رئيسية  $\beta_1$  و  $\beta_2$  و  $\beta_3$  بالاعتماد على **الإلفة** مع **المنبهات والمثبطات الأدريnergية** ، لمستقبلات  $\beta_1$  الإلفة متساوية تقربياً بالنسبة للإبينيفرین ونورايبينفرين ، في حين أن مستقبلات  $\beta_2$  لديها **إلفة أعلى** للإبينيفرین من نورايبينفرين ، وهذا فالأنسجة التي تغلب عليها مستقبلات  $\beta_2$  مثل الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية تستجيب بشكل خاص لتأثيرات الأدريناлиين الذي يتحرر من الغدة الكظرية ويسير مع الدورة الدموية ، مستقبلات  $\beta_3$  **تشارك في تحلل الدهون** ولها أيضاً **آثار على عضلات المثانة** ، ارتباط الناقل العصبي في أي من أنواع المستقبلات الثلاثة يؤدي إلى تنشيط **cAMP** وزيادة تراكيز **adenylyl cyclase**.

# الأدوية الأدرينرجية

- هي أدوية تحفز أعصاب معينة في الجسم إما عن طريق تقليد عمل الأدرينالين والنورادرينالين أو عن طريق تحفيز تحرر هما.
- تستخدم هذه الأدوية في العديد من الحالات التي تهدد الحياة ، بما في ذلك السكتة القلبية أو الصدمة أو نوبة الربو أو الحساسية.

# المنشطات الأدرنرジية

# Adrenergic Agonists

تؤثر المنشطات الأدرنرジية على المستقبلات التي يتم تحفيزها بواسطة افراز نورادرينالين أو ادرينالين ، والتي تعرف باسم adrenoceptors ، وتسمى الأدوية التي تنشط مستقبلات الغدة الكظرية تسمى مقلدات الودي ، والأدوية التي تمنع تنشيط هذه المستقبلات تسمى الحالة الودي . sympatholytics

يتم التنشيط إما بشكل مباشر ، أو غير مباشر من خلال تعزيز تحرير أو منع إعادة امتصاص نورايبينفرین .

- تظهر ناهضات (منشطات) الأدرينالية آثارها الفيزيولوجية من خلال تنشيط المستقبلات الأدرينالية إما بشكل مباشر أو غير مباشر.
- الكاتيكولامينات ، والنورادرينالين ، والإبينفرين هي منبهات أدرينالية ذات مفعول مباشر وغير انتقائية ، أما المنشطات ذات التأثير غير المباشر فتسبب تحرر النورابينفرين من النهايات العصبية الودية.
- تتوسط ناهضات الأدرينالية وظائف في كل من الجهاز العصبي المحيطي والجهاز العصبي центральный.

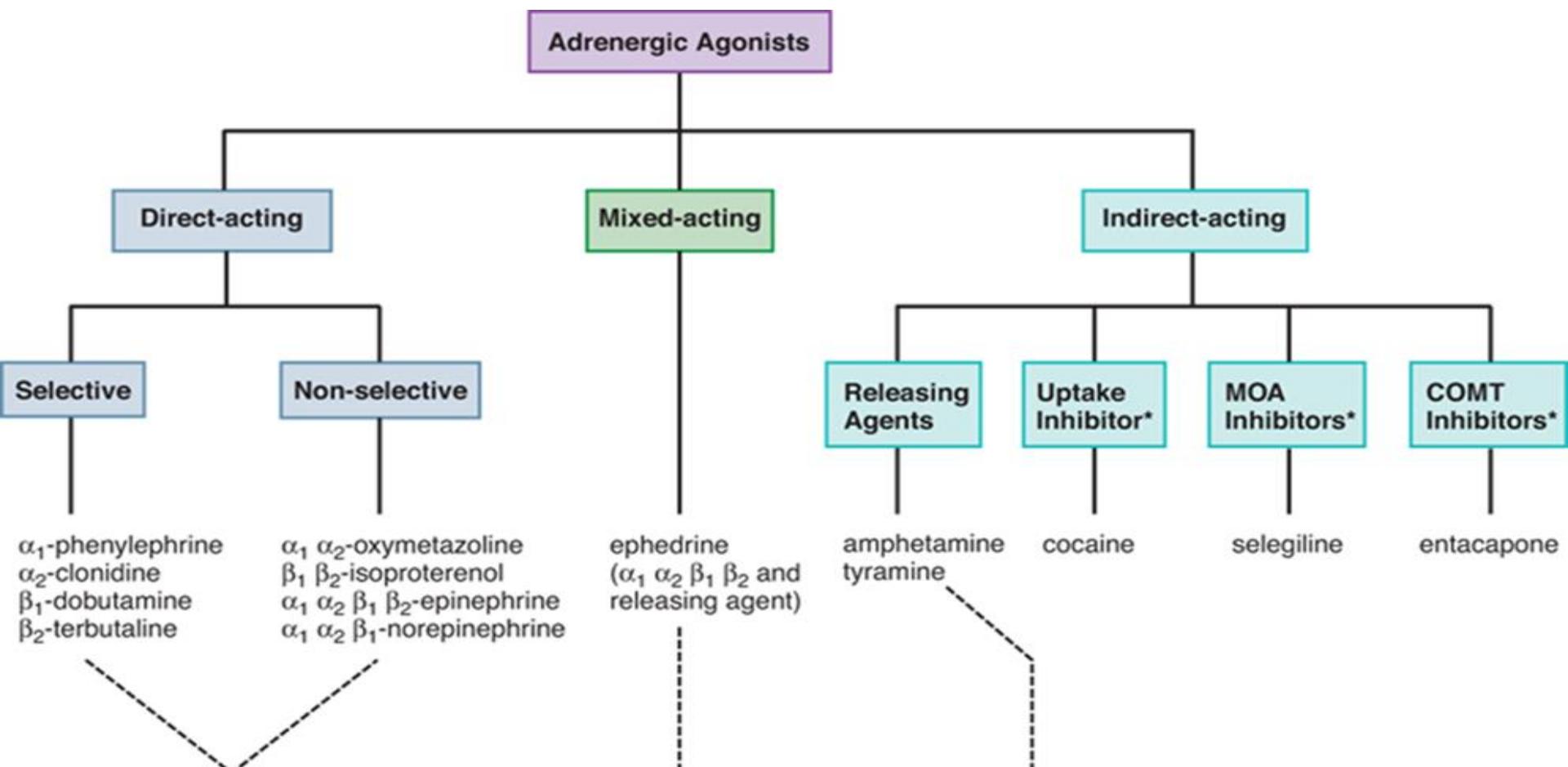
- تشمل الاستخدامات العلاجية **للمنشطات الأدرينية** تضيق الأوعية الموضعي ، وتضيق الأوعية في علاج انخفاض ضغط الدم والصدمة ، وتوسيع القصبات ، واسترخاء عضلات الرحم الملساء ، وفي طب العيون ، وتحفييف حالات الحساسية (بما في ذلك الحساسية المفرطة) ، وتحفيز الجهاز العصبي المركزي ، وضبط ارتفاع ضغط الدم.
- في ممارسة طب الأسنان ، غالباً ما يستخدم الإبينفرين مع عوامل التخدير الموضعي كمقبض **لإطالة مدة التخدير**.
- تعتمد جميع الآثار الضارة لمنبهات الأدرينية على نظام **القلب والأوعية الدموية والجهاز العصبي المركزي** تقريباً على الجرعة.

# Adrenergic Drugs

## **ADRENERGIC DRUGS (Sympathomimetics)**

<b>Pressor agents</b> Noradrenaline (Norepinephrine) Ephedrine Dopamine Phenylephrine Methoxamine Mephentermine	<b>Bronchodilators</b> Isoprenaline Salbutamol (Albuterol) Terbutaline Salmeterol Formoterol Bambuterol	<b>CNS stimulants</b> Amphetamine Dexamphetamine Methamphetamine Methylphenidate	<b>Uterine relaxants</b> Ritodrine Isoxsuprine Salbutamol Terbutaline
<b>Cardiac stimulants</b> Adrenaline Isoprenaline Dobutamine	<b>Nasal decongestants</b> Xylometazoline Oxymetazoline Naphazoline Phenylephrine Phenylpropanolamine Pseudoephedrine		<b>Anorectics</b> Amphetamine Fenfluramine Dexfenfluramine Sibutramine

# منشطات بيتا الأدرينرجية



# حاصرات مستقبلات ألفا الأدرنرジـة

## $\alpha$ -ADRENERGIC BLOCKING AGENTS

الأدوية التي تحجب المستقبلات  $\alpha$  تؤثر تأثيراً عميقاً في **ضغط الدم** لأن التحكم الودي الطبيعي في الأوعية الدموية يحدث بشكل كبير من خلال **الفعل المحرض على مستقبلات ألفا الأدريـنـالية** ، وحصار أو حجب هذه المستقبلات يقلل من رد الفعل الودي للأوعية الدموية ، مما يؤدي إلى **انخفاض مقاومة الأوعية الدموية المحيطية** وعدم **انتظام دقات القلب** المنعكس الناتج عن انخفاض ضغط الدم .

يعتمد حجم الاستجابة على **رد الفعل الودي عند الشخص** عندما يتم إعطاء إحدى هذه العوامل ، من عوامل حصر ألفا الأدريـنـالية ، **فينوكسي بـينـزـامـين** و **فينـتوـلامـين** ، ولها تطبيقات سريرية محدودة .

# Adrenergic antagonists

## $\alpha$ Blockers

- Doxazosin
- Phenoxybenzamine
- Phentolamine
- Prazosin
- Terazosin



Not in use

## $\beta$ Blockers

- Acebutolol ( $\beta_1$ , PA)
- Atenolol ( $\beta_1$ , PA)
- Esmonol ( $\beta_1$ , PA)
- Metoprolol ( $\beta_1$ , PA)
- Nadolol
- Pindolol ( $\beta_1$ , I)
- Propranolol (ns)
- Timolol (ns)

## Misc.

- Guanethidine
- Reserpine



Drugs affecting nT release

# حاصرات مستقبلات بيتا الأدرنرجية $\beta$ -ADRENERGIC BLOCKING AGENTS

جميع حاصرات  $\beta$  المتوفرة سريرياً **تنافسية** وهي **غير اصطفائية** وتعمل على مستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$  ، في حين تعمل **الحاصرات الاصطفائية القلبية** على حجب مستقبلات  $\beta_1$  فقط .

تختلف هذه الأدوية أيضاً في الفعالية والتأثيرات على الجهاز العصبي المركزي والأوعية .

على الرغم من أن جميع حاصرات  $\beta$  تخفض ضغط الدم ، فإنها لا تحفز انخفاض ضغط الدم **الوضعي** postural hypotension ، لأنها لا تؤثر على وظيفة المستقبلات  $\alpha$  الوظيفية لذلك يتم الحفاظ على ضبط الأوعية الدموية ، وهي حاصرات فعالة في علاج ارتفاع ضغط الدم ، **الذبحة الصدرية** ، عدم انتظام ضربات القلب ، احتشاء عضلة القلب وقصور القلب ، فرط نشاط الغدة الدرقية ، والزرق ، كما أنها تستخدم للوقاية من الصداع النصفي .

بالإضافة إلى **خفض ضغط الدم** ، فقد ثبت أن حاصرات بيتا تقلل من خطر وفيات القلب والأوعية الدموية وحدوث الأحداث القلبية الوعائية في المرضى المعرضين لمخاطر عالية مع ارتفاع ضغط الدم ، مثل مرضي الشريان التاجي واحتشاء عضلة القلب السابق (MI) أو قصور القلب أو مرض السكري بشكل عام ، عند استخدام حاصرات بيتا لعلاج ارتفاع ضغط الدم ، يفضل استخدام حاصرات بيتا الانتقائية للقلب مثل بيزولول وآتينولول ...

## أحدث حاصرات بيتا الموسعة للأوعية

نافيدولول Nebivolol من أحدث حاصرات بيتا التي تمت الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج ارتفاع ضغط الدم كما تم تسجيله في أوروبا للاستخدام في ارتفاع ضغط الدم الخفيف إلى المعتمد وغير المصحوب بمضاعفات وفشل القلب الخفيف إلى المتوسط ، مثل الكارفيديلوال ، يظهر نافيدولول أيضاً تأثيرات موسعة للأوعية من خلال تحفيز تحرر أكسيد الأزوت (NO).

# الأدوية المؤثرة على تحرير وإعادة قبط الناقل العصبي DRUGS AFFECTING NEUROTRANSMITTER RELEASE OR UPTAKE

- تعمل بعض العوامل على الخلايا العصبية الأدريnergية ، إما للتدخل مع الناقل العصبي في تحرره من حويصلات التخزين أو لتبديل إعادة امتصاصه إلى الخلايا العصبية الأدريnergية و مع ذلك ، بسبب دخول عوامل أحدث وأكثر فعالية مع آثار جانبية أقل ، هذه العوامل نادراً ما تستخدم علاجياً وبقي Reserpine أحد الأدوية المتبقية في هذه الفئة .

# مثبطات بيتا الأدرينرجية

