



| | |
|---|-----------------------------------|
| كلية : الصيدلة | مقرر: الأدوية ١ |
| الرمز: PHPP543 | مدرس المقرر : الدكتورة رجوه جبيلي |
| نعمل معاً لتحقيق حلمك https://www.aspu.edu.sy/ | |

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلية
علم الأدوية
الأدوية الودية ونظيرة الودية (٥)
Sympathetic & Parasympathetic
medicines

الدكتورة رجوه داوود جبيلي

٢٠٢٣ - ٢٠٢٤

الجملة العصبية

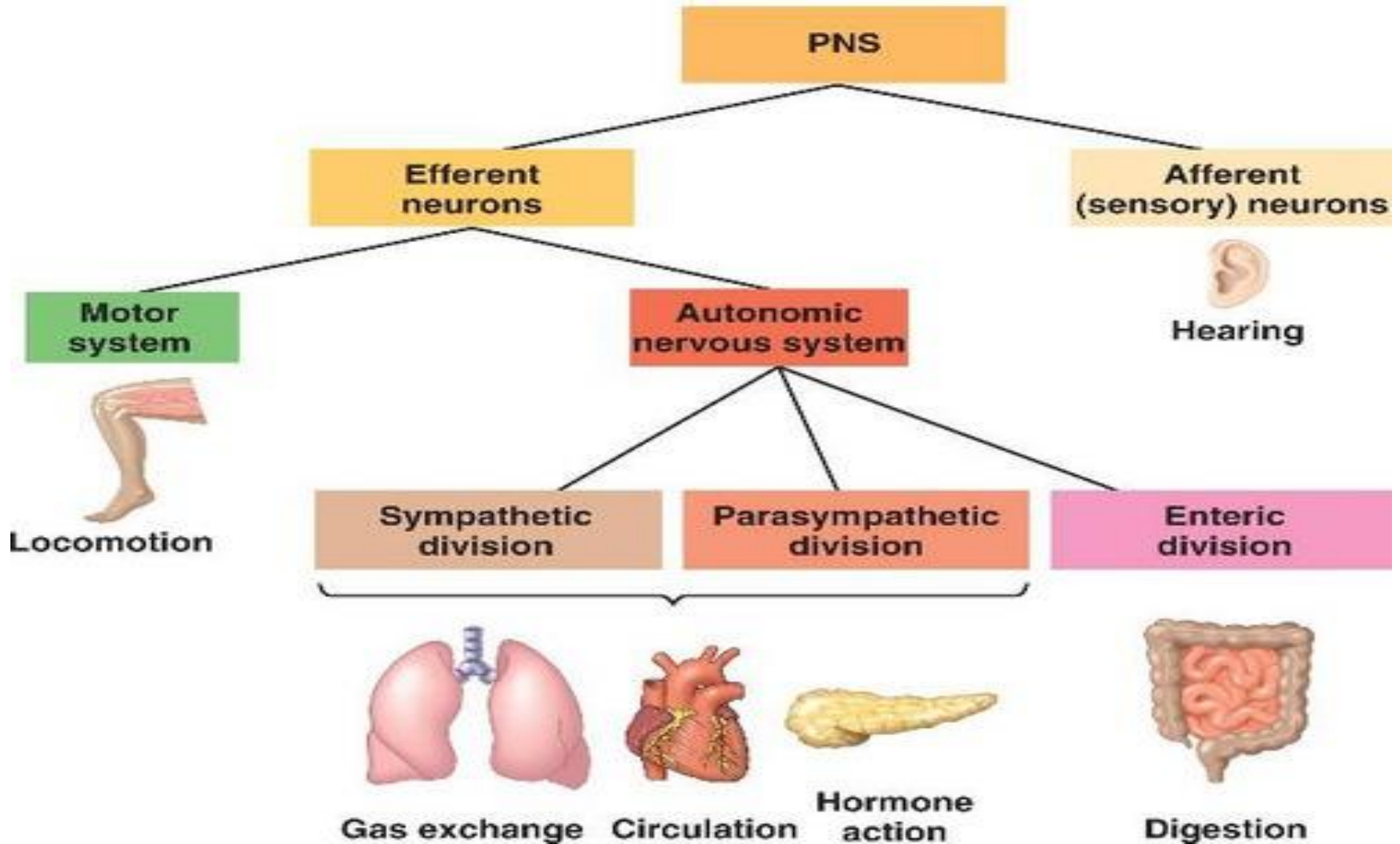
nervous system

وتتألف من :

الجملة العصبية **المركزية** (الدماغ والنخاع الشوكي)
الجملة العصبية **المحيطية** : الجهاز العصبي **الجسدي**
(الإرادي) – الجهاز العصبي **اللا إرادي** .

الجملة العصبية المحيطية

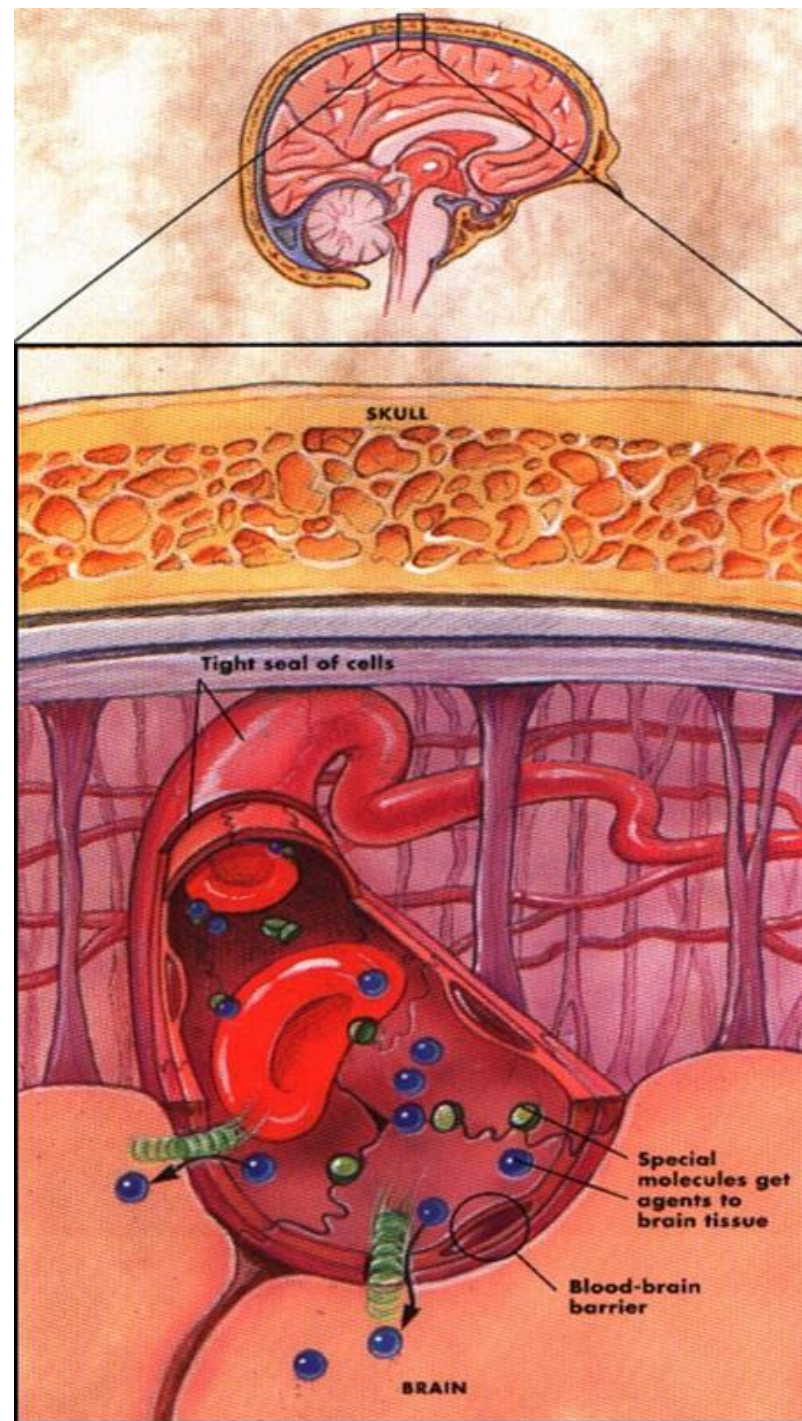
Peripheral Nervous System



الحاجز الدموي الدماغي

The Blood Brain barrier

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

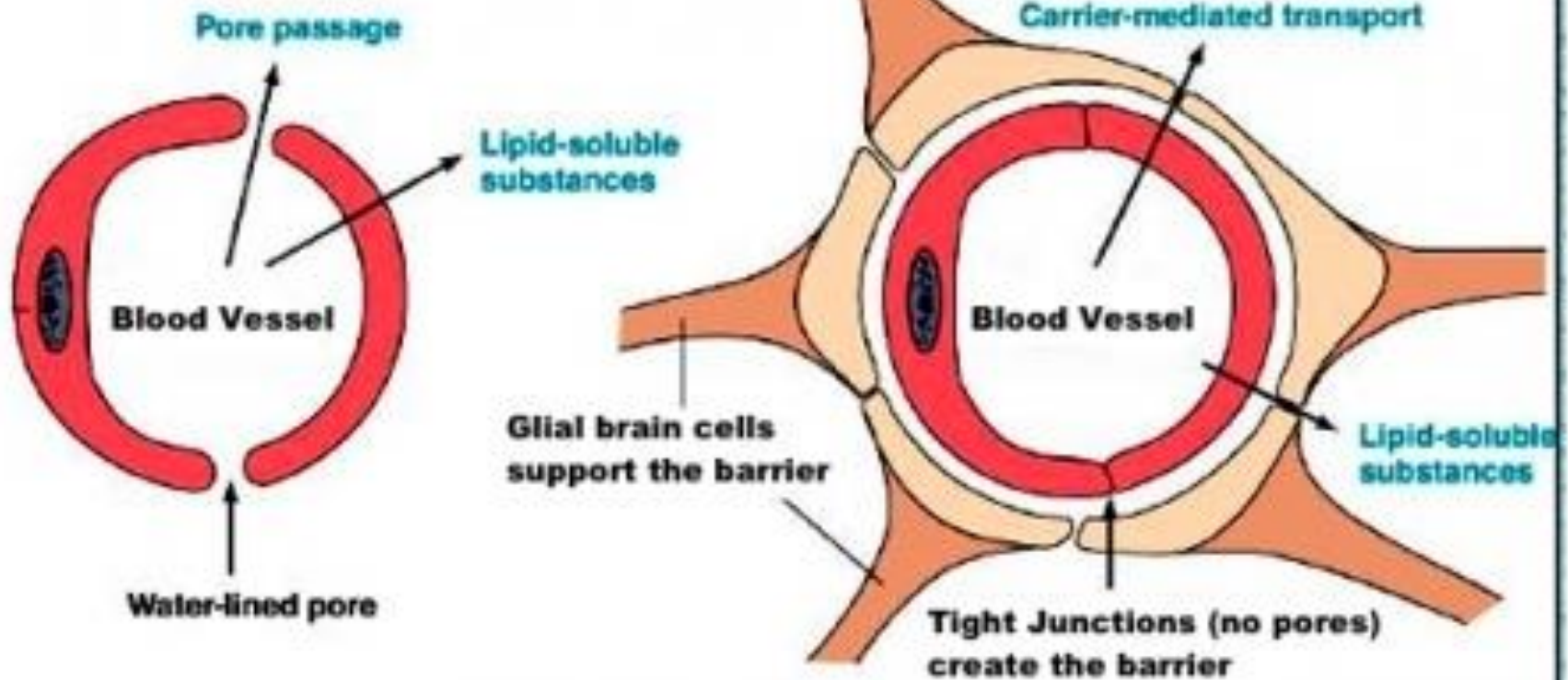


The Blood Brain Barrier

Normal Blood Vessels

vs.

Brain Blood Vessels



Capillaries in cross section

التقسيمات الوظيفية داخل الجهاز العصبي

Functional divisions within the nervous system

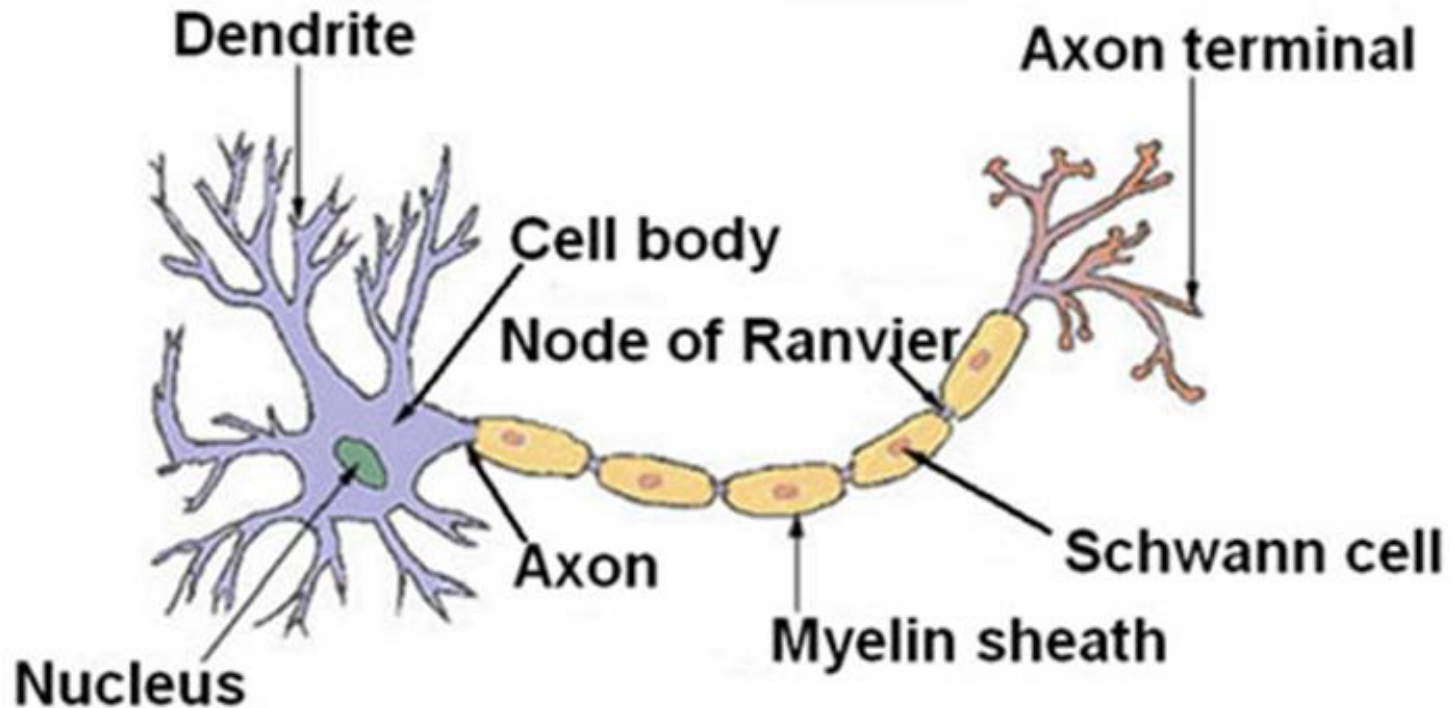
القسم الصادر من الجهاز العصبي المحيطي يقسم إلى قسمين وظيفيين رئيسيين :

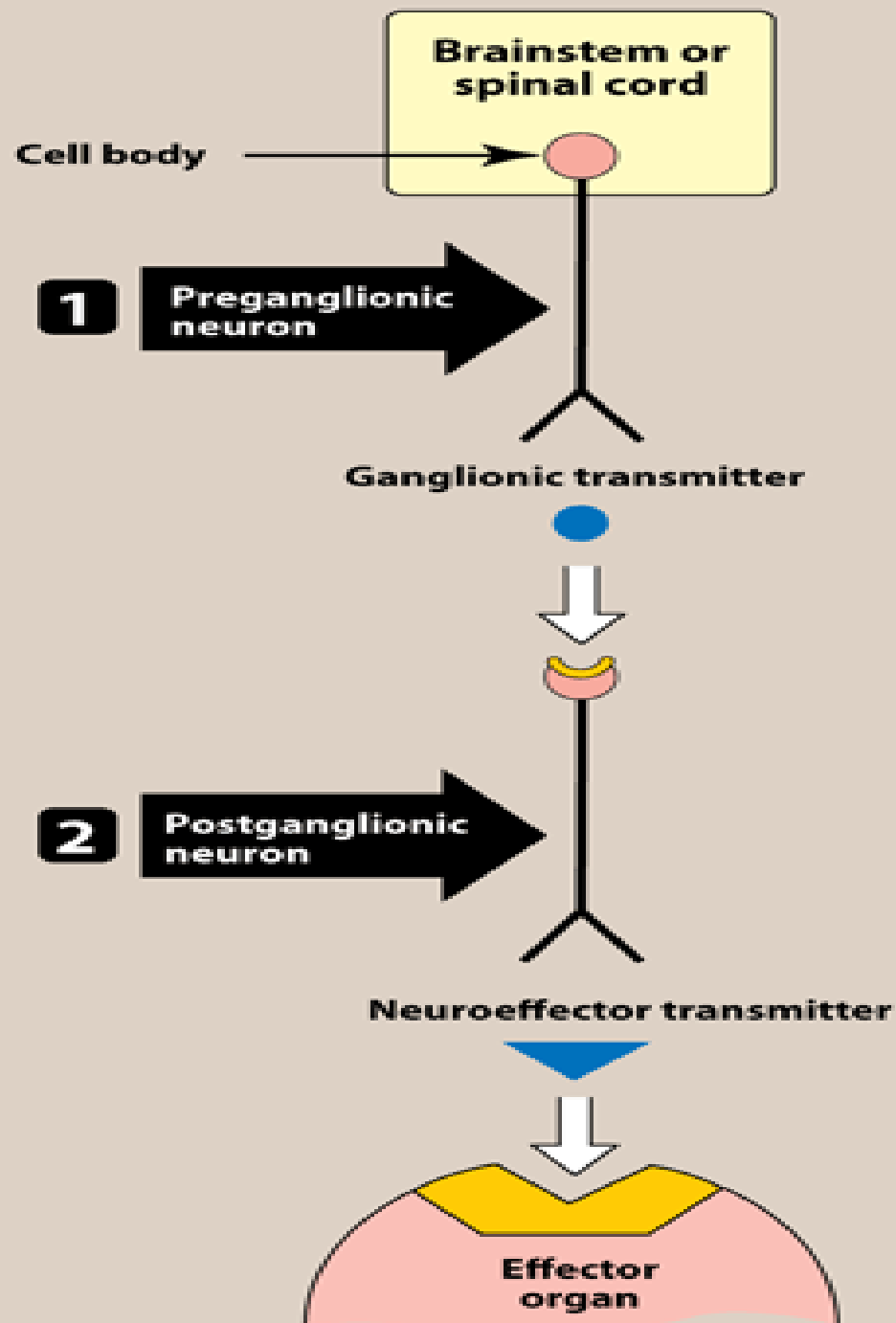
- الجسمي somatic
- اللاإرادي ANS
- تشارك الخلايا العصبية الصادرة الجسمية في الضبط الإرادي للوظائف مثل تقلص الهيكل العظمي والعضلات الأساسية للحركة .

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 الغذائية.

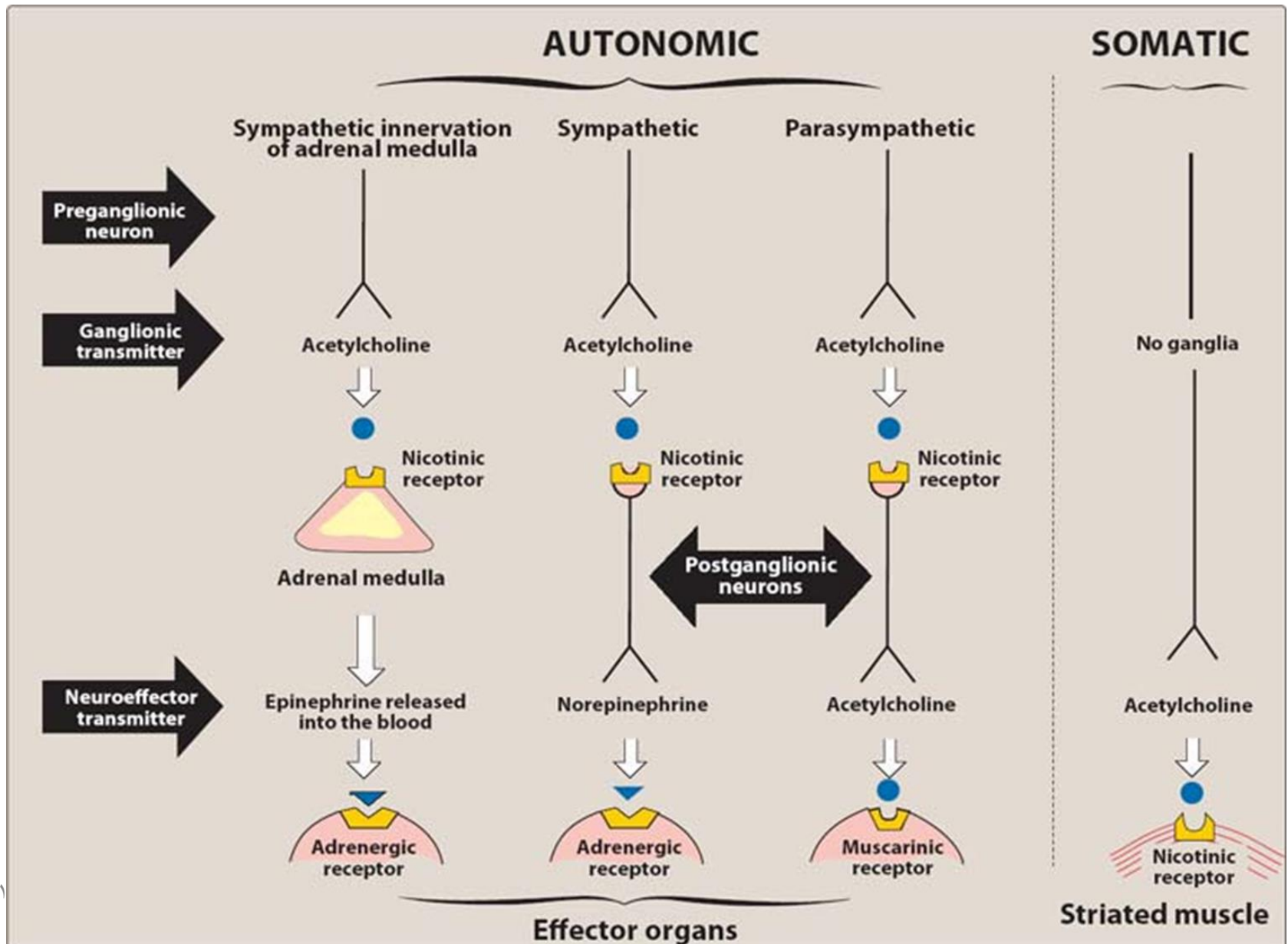
البنية النموذجية للخلية العصبية

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 وتوسع الأوعية الدموية ، كما أن لديه خاصية التكيف والضبط استجابة للمواقف العصيبة stressful situations ، مثل الصدمات النفسية و الخوف fear وحالات نقص السكر في الدم hypoglycemia و البرد cold والرضوض trauma 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.
- توسع الحديقة والقصبات .
- التأثير على حركية الجهاز الهضمي ووظيفة المثانة والأعضاء الجنسية.

• 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 نورأدرنالين .

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

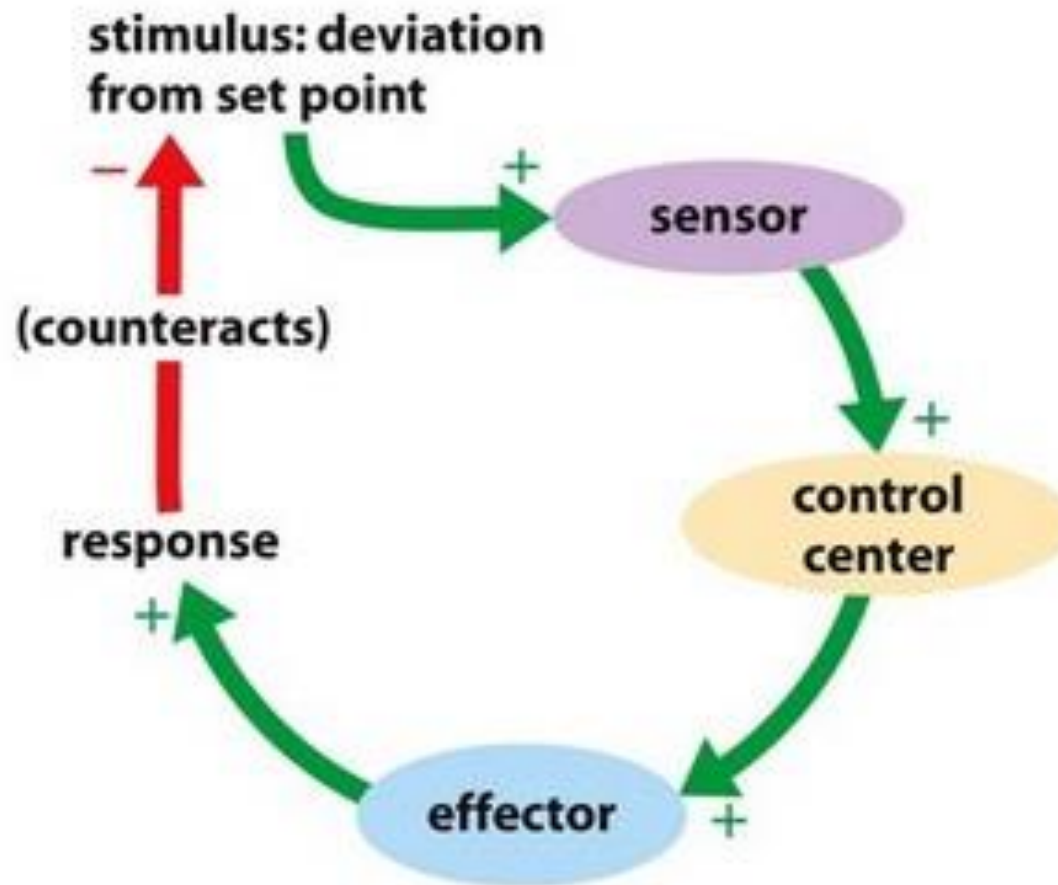
وظائف الجهاز العصبي نظير الودي

Functions of the parasympathetic nervous system

يشترك في الحفاظ على التوازن داخل الجسم أو **الاستتباب** **homeostasis**، وهو **من متطلبات الحياة**، لأنه **يحافظ على وظائف الجسم**، مثل الهضم و الإطراح، 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 اللاإرادي، الألياف نظير الودية التي تعصب أعضاء محددة مثل الأمعاء أو القلب أو العين **تتنشط بشكل منفصل**، ويكون **التأثير على هذه الأعضاء فردي**.

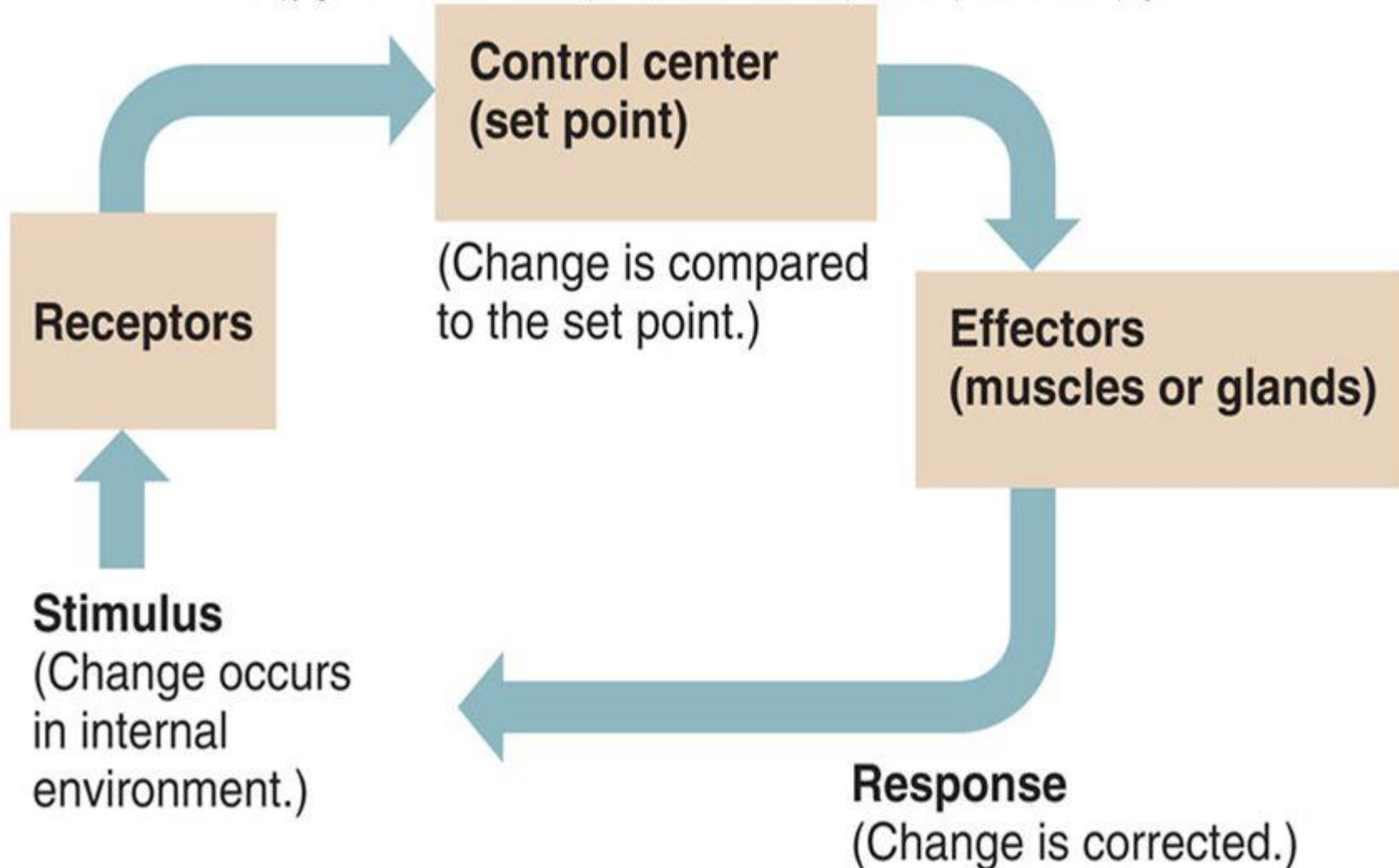
الاستتباب

Homeostasis



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

الإشارات الكيميائية بين الخلايا

CHEMICAL SIGNALING BETWEEN CELLS

يعتبر النقل العصبي في ANS مثالاً 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 ، وتؤثر على الخلايا المستهدفة الموزعة في الجسم .

ب. الوسائط 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 التهرب أو الزوال ، وهي لا تدخل الدم ولا تنتشر في جميع أنحاء الجسم ، وكأمثلة عنها : الهستامين و البروستاجلاندين .

ج . النواقل العصبية neurotransmitters :

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

- النواقل 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 تخراب الخلايا والمواد من الدماغ .

مستقبلات الأغشية

Membrane receptors

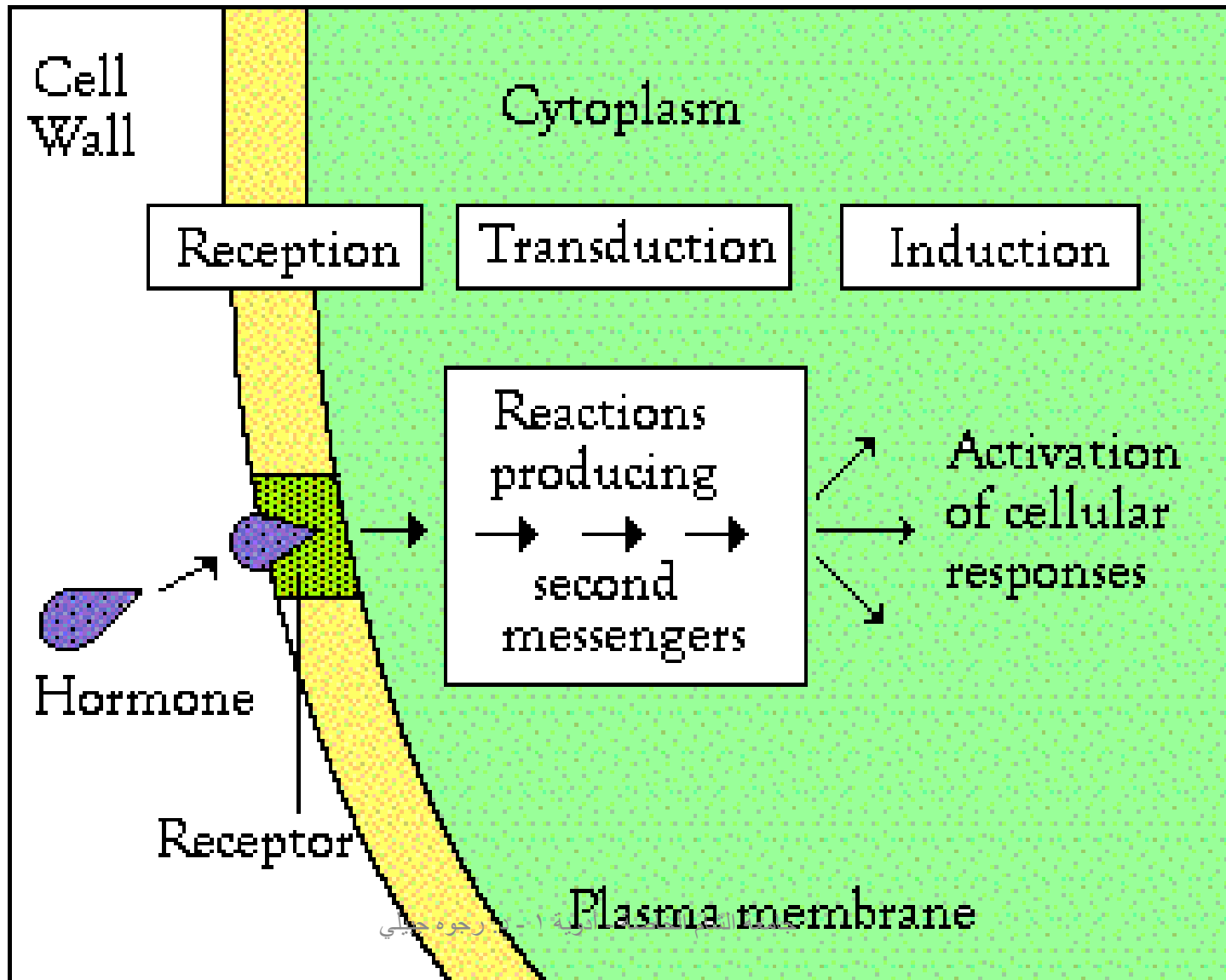
جميع النواقل العصبية ، ومعظم الهرمونات والوسائط
الموضعية محبة للماء ولا يمكنها أن تخترق الطبقات
ثنائية الدهون للأغشية البلازمية للخلية المستهدفة لكن
إشارتها تتوسط من خلال الارتباط بالمستقبلات النوعية
على سطح الخلية الهدف ، ويتم تعريف المستقبلات
كموقع للتعرف على مادة ما ذات خاصية ارتباط
اصطفائية وترتبط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

انتقال الإشارة في الخلية الفاعلة (المستجيبة)

SIGNAL TRANSDUCTION IN THE EFFECTOR CELL

ينشط ارتباط الإشارات الكيميائية بالمستقبلات العمليات 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 استجابة لناقل العصبي المرتبط بمستقبل تترجم الإشارة خارج الخلية إلى استجابة يتم نشرها أو تضخيمها داخل الخلية ، يعتبر كل مكون بمثابة رابط في التواصل بين الأحداث خارج الخلية والتغيرات الكيميائية داخل الخلية .

مراحل انتقال الإشارة



أنواع النواقل العصبية

Types of neurotransmitters

على الرغم من أنه تم تحديد أكثر من ٥٠ جزيء ذو إشارة في الجهاز العصبي فإن نور إيبينفرين والنواقل العصبية القريبة من الإيبينفرين مثل الأسيتيل كولين الدوبامين و السيروتونين والهستامين والغلوتامات وحمض الأمينوبيوتريك ، **تعتبر الأكثر مشاركة في أفعال الأدوية المفيدة علاجيا** ، يرتبط كل من هذه الإشارات الكيميائية **بعائلة محددة من المستقبلات** ، فالأسيتيل كولين والنورادالين هي الإشارات الكيميائية الأولية 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 :

- Dopamine (D) نقصه يسبب داء باركنسون .
- Acetylcholine (ACh) نقصه يسبب
الزهايمر 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 وغلوتامات**
وأسبارتات .

٢ - المشابك العصبية ذات الأقنية الشاردية

المثبطة **Inhibitory** Ion Channel Synapses

تحتوي على أقنية الكلور عندما تفتح تتدفق

الشوارد السالبة مسببة **زيادة استقطاب**

موضعية ويصبح كمون العمل أقل والأمثلة
عليها **غليسين و غابا** .

٣ - المشابك العصبية بلا قنوات **Non Channel** Synapses

وتحتوي على **أنزيمات مرتبطة بالغشاء** عند تنشيطها بالناقل العصبي تحرض إنتاج **المواد الكيميائية messenger chemical** 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 والأدرنالين والنورأدرنالين والسيروتونين والأندروفين Endorphins والأنجيوتنسين والأسيتيل كولين .**

٤ - الوصلات العصبية العضلية

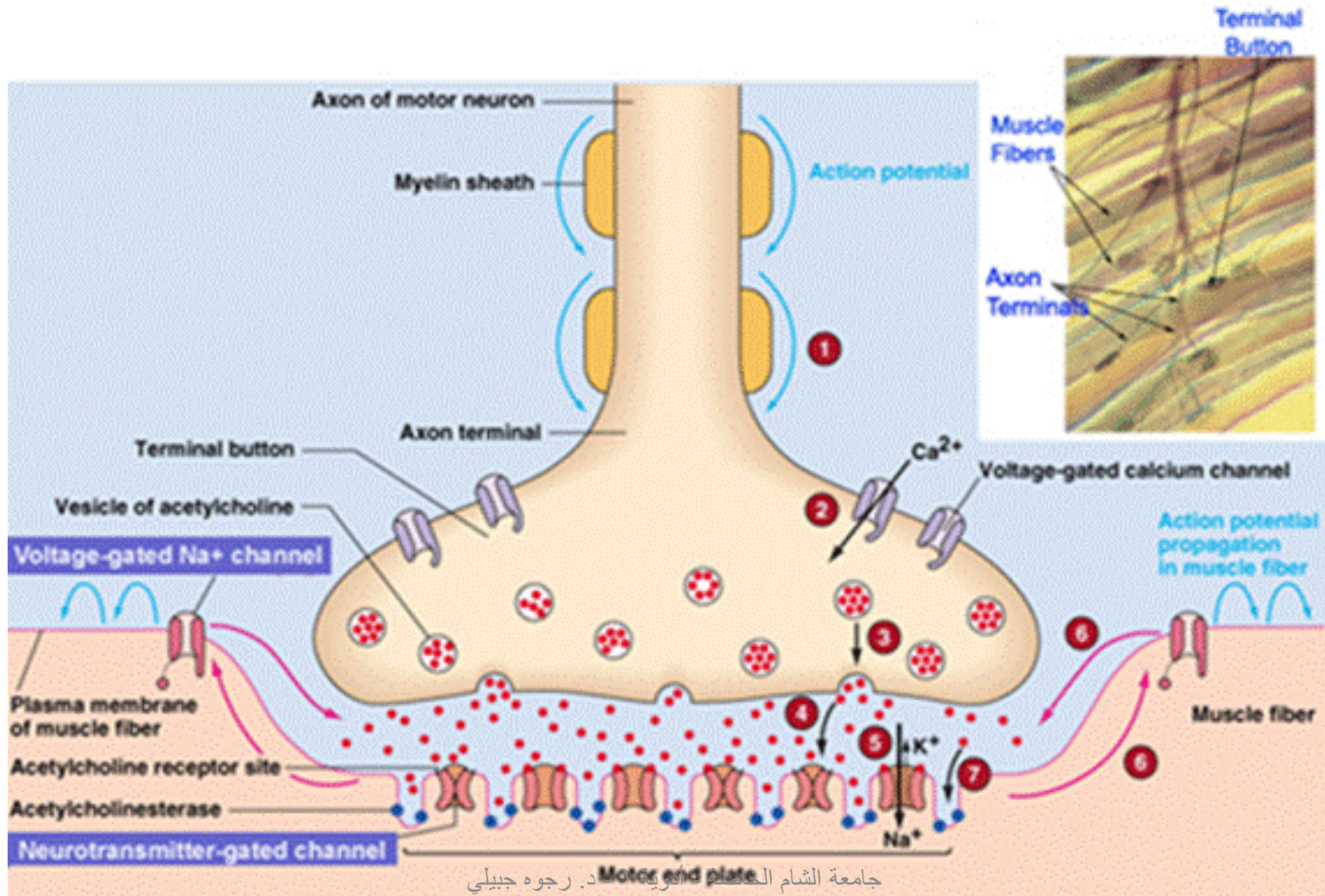
Neuromuscular Junctions وهي المشابك بين الخلايا العصبية والعضلات وهي تستخدم دوماً الأسيتيل كولين وتكون دوماً منبهة .

٥ - المشابك العصبية الكهربائية **Electrical Synapses**

وفيها يتلامس غشائي الخليتين ويتشارك 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 الكولينية

الألياف قبل العقدة تصل في النهاية إلى **الغدة الكظرية والعقد اللاإرادية الودية ونظيرة الودية** وتستخدم الأسيتيل كولين كناقل عصبي .

القسم **الودي** ما بعد العقدة **للغدة العرقية** يستخدم أيضا أستيل كولين ، بالإضافة إلى ذلك ، الخلايا العصبية **الكولينية تعصب عضلات الجهاز الجسدي** وأيضا 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 كولينستراز للكولين choline** المكون الطبيعي الموجود في الطعام .

النقل العصبي في الخلايا العصبية الكولينرجية

و يشمل ستة مراحل متتابعة :

(١) اصطناع الأسيتيل كولين

(٢) التخزين

(٣) التحرير

(٤) ارتباط ACh بالمستقبلات

(٥) تخرب الناقل العصبي في الفراغ المشبكي (أي ، المسافة بين

النهايات العصبية والمستقبلات المجاورة والمتوضعة على
الأعصاب أو الأعضاء المستجيبة)

(٦) إعادة تدوير الكولين والخلايا

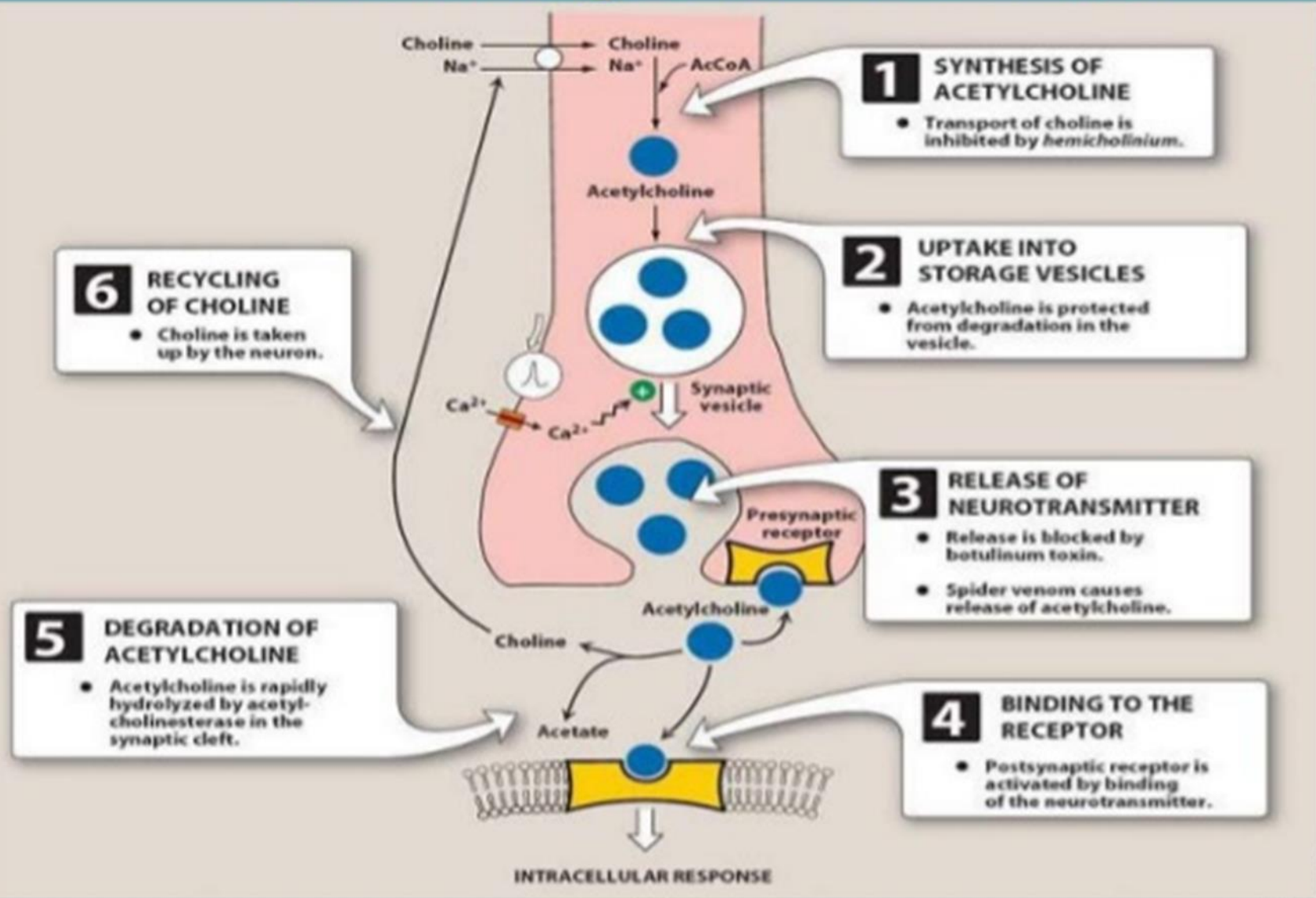
اصطناع الأسيتيل كولين

يتم نقل الكولين من السائل خارج الخلية في السيتوبلازما إلى الخلايا العصبية الكولينرجية بواسطة نظام النقل المعتمد على الطاقة الذي يساعد في نقل الصوديوم و يمكن أن يتم تثبيطه بواسطة الهيميكولينيوم .

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 أنزيم الأسيتيل A (CoA) إلى شكل إستر Ach في العصارة الخلوية.

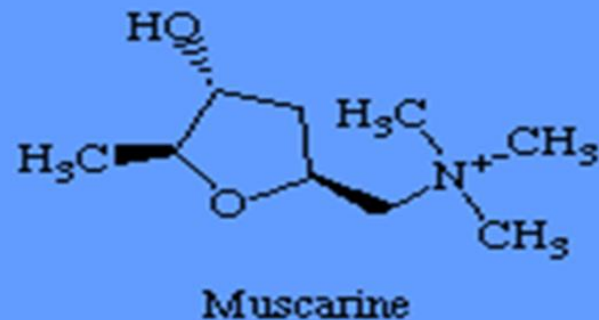
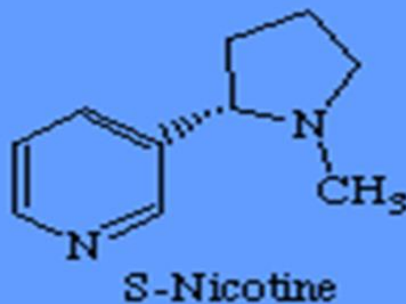
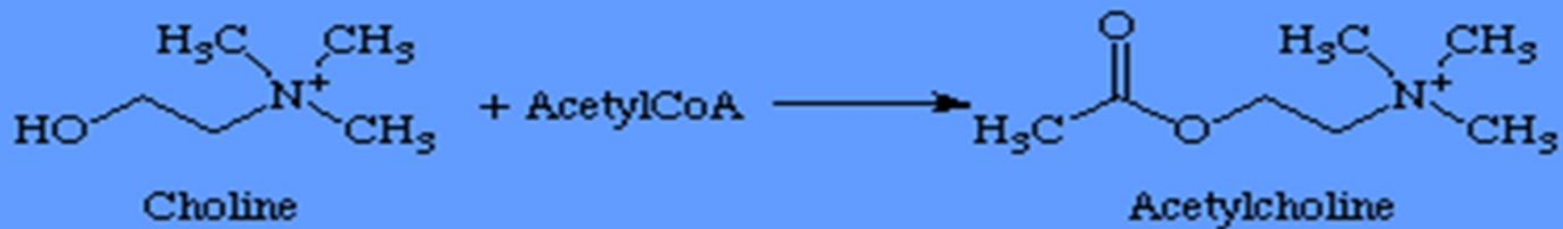
Cholinergic transmission



الأسيتيل كولين ومحرضات نظير الودي

Acetylcholine and other Agonists

Synthesis of Acetylcholine



المستقبلات الكولينرجية

يتفاعل الأسيتيل كولين مع **نوعين مختلفين** من المستقبلات :

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

- تتواجد المستقبلات النيكوتينية في الجملة العصبية المركزية و غدة الكظر والعقد اللاإرادية والوصلات العصبية العضلية في العضلات الهيكلية تقسم إلى ثلاثة أنواع فرعية من المستقبلات.

- المستقبلات العقدية اللاإرادية تختلف عن تلك المتواجدة في الوصلات العصبية العضلية NMJ (neuromuscular junction) حيث يتم حجبها بشكل انتقائي بواسطة mecamylamine بينما يتم حجب مستقبلات NMJ بواسطة atracurium .

Acetylcholine receptors

```
graph TD; A[Acetylcholine receptors] --> B[CNS (muscarinic and nicotinic)]; A --> C[Autonomic (muscarinic and nicotinic)]; A --> D[Neuromuscular (nicotinic)];
```

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.

N_N

CNS
Adrenal medulla

CNS Excitation
Release of
adrenaline

N_G

Autonomic
ganglia

Ganglionic
transmission

N_M

Skeletal muscle

Skeletal muscle
contraction

All nicotinic receptors are ionotropic receptors and fast acting

٢. مستقبلات موسكارينية **muscarinic**

receptors من نوع G protein-coupled
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">• Secretion of glands• Smooth muscle contraction• Vasodilatation (via nitric oxide) |
| M4 & M5 | CNS | memory, arousal, attention and analgesia |

تأثيرات التحريض الكولينرجي

effects of cholinergic stimulation

- توسع 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 saliva; 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 وبالنتيجة تنشيط كثيف وطويل الأمد .

- بعد اصطناع الأسيتيل كولين يتركز بكميات كبيرة في الحويصلات ما قبل المشبك العصبي **synapse** 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 الكولينرجي **يتحلله** أسيتيل كولين **hydrolyzed** بسرعة كبيرة بواسطة الأنزيم أسيتيل كولينستراز acetylcholinesterase **وهو تفاعل عكوس** إلا في حال وجود كميات من الكولين choline ومن حمض الخل acetic acid ، يعود **الكولين للعصب** من النهايات العصبية ويعاد استخدامه في تصنيع جزئ 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 فسفوليپاز C ، وهذا يؤدي في النهاية إلى إنتاج وسائط ثانوية -inositol-1،4،5 تريسفوسفات (IP3) و دياسيل جلسرين (DAG) يؤدي إلى زيادة في 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 يفسفر العديد من البروتينات داخل الخلية. في المقابل ، تفعيل المستقبل M2 على عضلة القلب يحفز بروتين G ، المسمى Gi ، الذي يثبط الأدينيل سيكلز ويزيد من توصيل + K ، يستجيب القلب بانخفاض في معدل وقوة التقلص.

العوامل المحرّضة لنظير الودي المباشرة

Direct Acting Cholinergic Agents - Agonists

وهي ترتبط بالمستقبلات الكولينرجية 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 carbachol و bethanechol .
- القلويدات الطبيعية مثل nicotine و pilocarpine
- أريكولين Arecholine
- بيلوكاربين Pilocarpine
- يوريكولين Urecholine(Betanechol)
- كارباكول Carbachol
- كولين Choline
- ميتاكولين Metacholine
- بعض أنواع الفطور Mushrooms مثل : Boletus sp., Clitocybe sp. , Inocybe sp.

الاستخدامات العلاجية

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

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

ويعتبر بيلوكارين مثلاً عن المنشطات المسكارينية غير الانتقائية المستخدمة في الممارسة السريرية لعلاج جفاف الفم xerostomia والمحاولات جارية حالياً لتطوير منشطات ومثبطات المستقبلات المسكارينية الفرعية حيث يتم التقصي عن **منبهات** مستقبلات M1 لعلاج مرض الزهايمر و**مضادات** مستقبلات M3 لعلاج مرض الانسداد الرئوي المزمن.

التأثيرات الجانبية : يتميز التسمم بالبيلوكاربين
بالمبالغة من مختلف الآثار نظيرة الودية ، وتشمل
التعرق وإفراز اللعاب بشكل غزير ، الآثار مماثلة
لتلك التي تنتج عن استهلاك فطر سام من جنس
Inocybe ، يستخدم الأتروبين بشكل حقن ،
بجرعات التي يمكن أن تعبر 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 أيضاً استخدامه لعلاج الوهن العصبي وتضخم
الكولون megacolon .

التأثيرات الجانبية : يسبب تحفيز كوليني 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

ومدة 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

الجرعات المستخدمة في طب العيون ، بسبب نقص

الاختراق الجهازي (أمين رباعي) .

العوامل السمية الكولينرجية

Cholinergic Poison agents

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

- النيكوتين **Nicotine** يسبب فرط نشاط الودي **sympathetic overactivity** ، ضعف عصبي عضلي neuromuscular dysfunction ، توسع الحدقة dilated pupils ، وتلف العضلات fasciculation muscle وضعف العضلات muscle weakness .
- تناول هذه السموم يسبب الموت بقصور القلب إلا في حال المعالجة بمضاد السم **antidote**.
- الأتروبين 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
يشطر **ACH** بشكل نوعي إلى خلايا و كولين ،
وبالتالي ، ينهي أفعاله ويتواجد قبل وبعد المشبك
العصبي.

- **مثبطات AChE وتسمى مضادات الكولينستراز أو مثبطات الكولينستراز ، وهي عوامل تعطي فعل كولينرجي بشكل غير مباشر عن طريق منع تفكك ACH مما يؤدي إلى تراكم ACh في الفراغ المشبكي 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 ، و يمكن 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 وفيزوستغمين
physostigmine ، وبيريديوستغمين
Pyridostigmine ودي ايزو بروبيل فلوروفوسفات
diisopropyl fluorophosphate لزيادة تقلصات
المعدة والأمعاء وحركتها (في علاج انسداد الجهاز
الهضمي) ، كما تعمل على تقبض الحديقة في معالجة
الغلوкома .

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 **محيطية فقط** ، يستخدم في **تشخيص الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis** وأمراض المناعة الذاتية **autoimmune** التي تسببها الأجسام المضادة لمستقبلات النيكوتين مما يسبب تخریبها ، **ويقلل عدد المستقبلات المتاحة للتفاعل مع ACh** ، بعد حقنة وريدية منه تحدث زيادة سريعة في القوة العضلية ، لكن الجرعة الزائدة قد تثير أزمة كولينييرجية (ويستخدم الأتروبين كترىاق antidote) ، كما يمكن أيضاً استخدامه لتقييم 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 .

تثبيط AChE في الوصلة العصبية العضلية NMJ يؤدي إلى تراكم ACh، وفي النهاية قد ينتج شلل العضلات الهيكلية ومع ذلك ، هذه الآثار نادرة ما تشاهد مع الجرعات العلاجية ، أما النيوستغمين و البيريديستغمين Pyridostigmine فله تأثيرات كولينية عامة ولا يؤثر على الجملة العصبية المركزية .

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

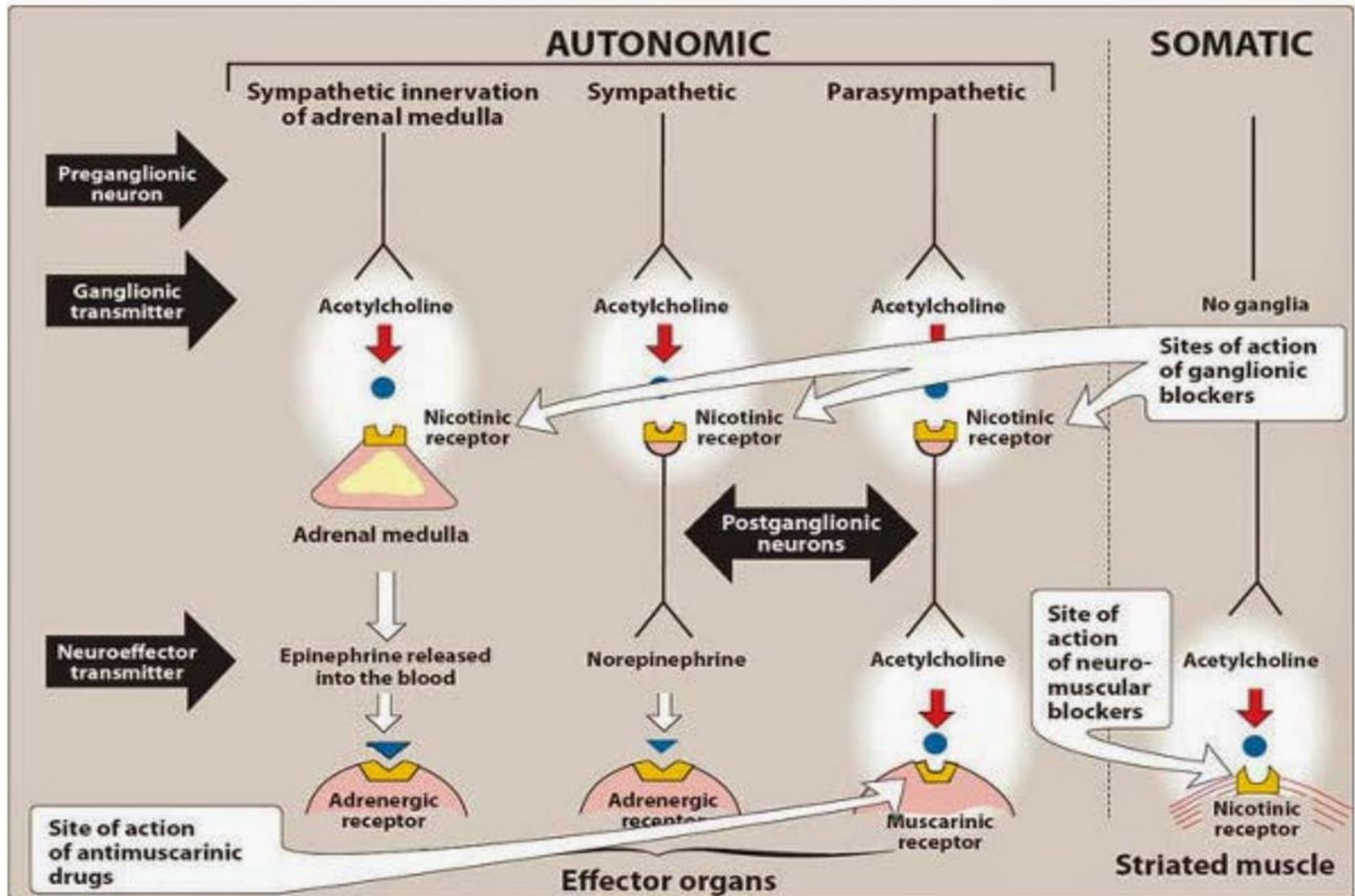
- ومن صفاتها : تؤثر بكميات قليلة جداً ومن أعراضها
التوتر tension والقلق anxiety والصداع
headaches، وصعوبة الكلام slurred speech
ورعاش tremor واختلاجات convulsions ,
ويمكن أن تسبب الموت خلال دقائق بسبب قصور
التنفس .

العوامل المثبطة لنظير الودي Cholinergic Blocking Agents – Antagonists

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

مواقع تأثير المضادات الكولينرجية

Sites of actions of cholinergic antagonists



- تعتبر **حاصرات المستقبلات المسكارينية** Antimuscarinic agents **الانتقائية** العوامل الأكثر فائدة سريريا من مجموع العوامل المثبطة لنظير الودي والمعروفة عادة باسم العوامل المضادة للكولين (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 ونظيرة الودية وهي سريريا أقل أهمية من المضادات الكولينيرجية .

- **العائلة الثالثة** من المركبات هي **العوامل المضادة للنقل العصبي العضلي - neuromuscular blocking agents** (معظمها من المضادات النيكوتينية) وهي تتداخل في انتقال النبضات الواردة إلى العضلات الهيكلية وتستخدم كمرخية للعضلات الهيكلية في التخدير أثناء الجراحة surgery ، تنبيب الرغامى intubation ، ومختلف إجراءات الجراحة العظمية orthopedic.

المضادات الموسكارينية

Antimuscarinic agents

- العوامل المضادة للمستقبلات المسكارينية من هذه العوامل (على سبيل المثال ، الأتروبين والسكوبولامين) التي تحجب المستقبلات المسكارينية وتثبط الوظائف المسكارينية ، بالإضافة إلى ذلك هذه الأدوية تثبط عدد قليل من الخلايا العصبية الودية الكولينرجية بشكل استثنائي كالتى تعصب الغدد اللعابية 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 الهستامين ومضادات الاكتئاب وبشكل رئيسي مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

- **الأثروبين** عبارة عن قلويد أمين ثلاثي مع إلفة عالية مع المستقبلات المسكارينية وهو يرتبط بها **بشكل تنافسي** ويمنع ACh من الارتباط بتلك المواقع ، تستمر التأثيرات العامة للأثروبين سواء **المركزية** أو **المحيطية** حوالي ٤ ساعات وقد يستمر لأيام ، إلا عند استخدامها موضعياً في العين.

- تبدي الأعضاء المتأثرة Neuroeffector **حساسية** متفاوتة للأثروبين وتكون الآثار المثبطة له على **الأنسجة القصبية وإفراز العرق واللعاب** .

الاستخدامات العلاجية

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

• **في طب العيون :** الأتروبين الموضعي يؤدي إلى توسع الحدقة mydriatic وشل العضلة الهدبية cycloplegic .

حلت مضادات المسكارين قصيرة المفعول (سيكلوبنتولات cyclopentolate و تروبيكاميد tropicamide إلى حد كبير محل الأتروبين نتيجة لتوسيع حدقة العين مع الأتروبين لمدة طويلة) ٧ إلى ١٤ يومًا مقابل ٦ إلى ٢٤ ساعة مع عوامل أخرى).

ملاحظة : يفضل استخدام فينيليفرين Phenylephrine أو أدوية α -الأدرينرجية لتوسيع الحدقة.

مضاد للتشنج : يستخدم الأتروبين كعامل مضاد للتشنج لاسترخاء الجهاز الهضمي .

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

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

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

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 ، والذهيان ، والتي قد تتطور إلى الاكتئاب ، وخلل وتدهور الدورة الدموية والجهاز التنفسي والموت **بجرعات مرتفعة** ، ويمكن استخدام جرعات منخفضة من مثبطات الكولينستراز ، مثل **فيزوستيغمين** ، لتجنب سمية الأتروبين ، الأتروبين قد يحفز أيضا احتباس البول المزعج ، قد يكون الأتروبين خطيرا للأطفال وخاصة بسبب **التزايد السريع في درجة حرارة الجسم** .

سكوبولامين 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 للسكوبولامين 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 **التركين** 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 متوفر ك لصاقات موضعية patches تعطي تأثيرات لمدة تصل إلى ٣ 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 كموسعات للشعب الهوائية لمعالجة التشنج القصبي المرتبط بمرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) chronic obstructive pulmonary disease ، يستخدم الابراتروبيوم أيضا في تدبير التشنج القصبي في الربو الحاد، يتم استخدامها عن طريق **الاستنشاق** ، هذه الأدوية لا تدخل الدوران الدموي الجهازى أو الجهاز العصبى المركزى **Tropicamide & cyclopentolate** : يتم استخدام هذه العوامل **كحلول لتوسع 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 الرعاشي ، بما في ذلك مضادات الذهان antipsychotic التي تسبب أعراض خارج هرمية.
- **أوكسي بوتينين** لعلاج **فرط نشاط المثانة** عن طريق حجب المستقبلات المسكارينية في المثانة ، وتسبب خفض الضغط داخل الوريد وزيادة قدرة المثانة ، وتواتر تقلصاتها .
- متاح ك لصاقات عبر الجلد وهو ذو تحمل أفضل لأنه يسبب جفاف فم أقل من المستحضرات الفموية ، فعالية هذه الأدوية المضادة للمسكارين متشابهة .

المتبطات العقدية

Ganglionic blockers

- تعمل حاصرات العقدة العصبية بشكل خاص على مستقبلات النيكوتين لكل من الودي ونظير الودي ، وعلى العقد اللاإرادية الودية ، والبعض منها يحجب قنوات الشوارد في العقد اللاإرادية.
- هذه الأدوية لا تبدي اصطفائية نحو العقد نظيرة الودية أو الودية وليست فعالة كمضادات عصبية عضلية ، وبالتالي تحجب ناتج الجهاز العصبي اللاإرادي بكامله 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 اللاإرادية ، 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 المنبهة والمثبطة للنيكوتين ، وتشمل زيادة
ضغط الدم ومعدل ضربات القلب (بسبب تحرر
النواقل من النهايات الأدرينية ومن الغدة
الكظرية) **وزيادة الحركة والإفراز** ، عند تناول
جرعات **مرتفعة** ، ينخفض ضغط الدم بسبب حجب
العقد ، وتوقف نشاط كل من الجهاز الهضمي
وعضلة المثانة .

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 **نمط إزالة الاستقطاب**) أو منشطة (من **نمط عدم إزالة الاستقطاب**) لمستقبلات **الصفحة النهائية من الوصلة العصبية العضلية** . تفيد الحاصرات العضلية العصبية **سريريا** أثناء الجراحة **لتسهيل التنبيب الرغامي** واسترخاء كامل للعضلات بتناول جرعات أقل من المخدر ، مما يؤدي إلى **إنتعاش أكثر سرعة من التخدير والحد من تثبيط 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 لشل الفريسة ، ثم تم تطوير دواء **توبوكورارين tubocurarine** .
- تم استبدال **توبوكورارين tubocurarine** بعوامل ذات آثار سلبية أقل مثل **cisatracurium** و **pancuronium** و **rocuronium** و **vecuronium** ، 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 المزيلّة للاستقطاب

Depolarizing agents

وهي تعمل على إزالة الاستقطاب على الغشاء البلازمي للألياف العضلية ، بشكل مشابه لعمل ACh. ومع ذلك ، هذه العوامل أكثر مقاومة للتخرب بواسطة أستيل كولينستراز (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 يتخرب على الفور بواسطة AChE ، فإن إزالة الاستقطاب تستمر بوجود تراكيز عالية في المشبك العصبي تبقى مرتبطة بالمستقبلات لفترة أطول نسبياً و توفر التحفيز المستمر للمستقبل .

ملاحظة : تعتمد مدة عمل succinylcholine على التسرب من الصفيحة المحركة والحلمهة بواسطة pseudocholinesterase بالبالازما.

• 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

الإلكتروكهربائية .

التأثيرات الجانبية

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

انقطاع النفس Apnea : تناول succinylcholine لمريض لديه نقص في نسبة الكولينستراز في البلازما أو لديه شكل غير نمطي من الانزيم يمكن أن يؤدي إلى توقف التنفس لفترة طويلة بسبب شلل الحجاب الحاجز diaphragm ، التحرر السريع للبوتابسيوم 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 بحروق أو الذين يعانون من
تلف الأنسجة الضخمة التي يفقد البوتاسيوم بسرعة
من داخل الخلايا.

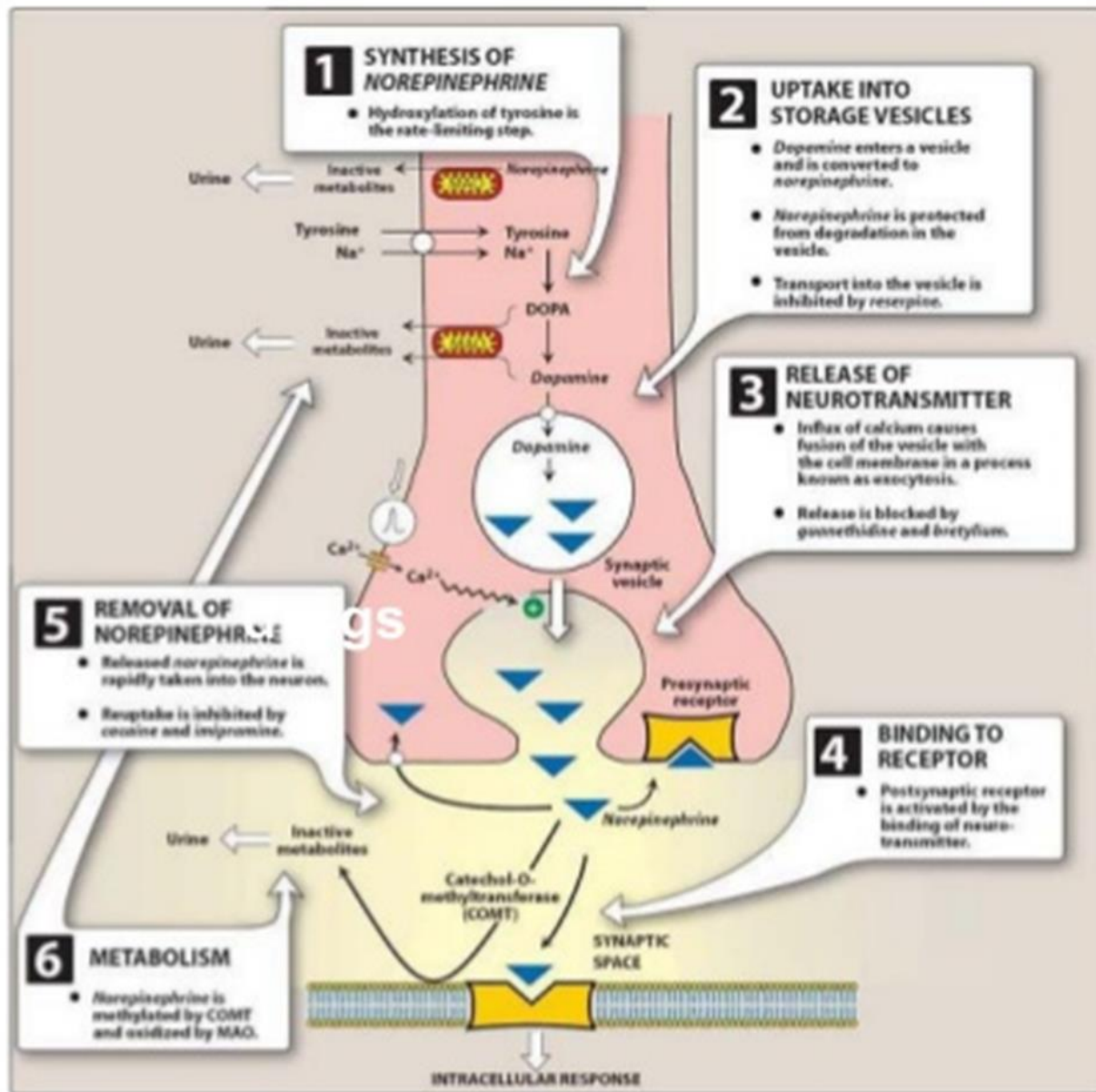
الجملة العصبية الودية وأدويتها

الخلايا العصبية الأدرنرجية : تفرز الخلايا العصبية الأدرنرجية الناقل العصبي الأولي نورايينفرين 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 الكولينرجية لكن
الناقل العصبي نوريبينفرين بدلاً من أستيل كولين .
يشمل النقل العصبي الخطوات التالية : الاصطناع ،
التخزين ، التحرير ، والارتباط بالمستقبلات ، تليها
الإزالة من الناقل العصبي من الفراغ المشبكي .

Adrenergic transmission



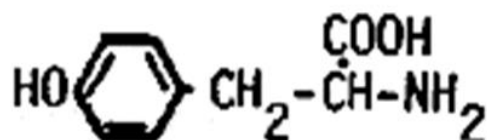
١- اصطناع النورايبينفرين

Synthesis of norepinephrine

- يتم نقل التيروسين من قبل ناقل في الخلايا العصبية الأدرينالية ، حيث يتم **إضافة جذر الهيدروكسيل** بواسطة أنزيم tyrosine hydroxylase ويتحول إلى dihydroxyphenylalanine (DOPA) ، وهو **الخطوة الرئيسية rate-limiting step** المحددة لتشكيل نورايبينفرين ، ثم يتم **نزع الكربوكسيل** من DOPA بواسطة أنزيم I - amino acid decarboxylase ليتم تشكيل الدوبامين في الخلايا العصبية قبل المشبكي .

precursor

tyrosine

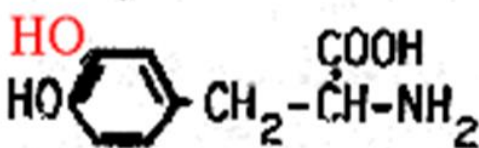


tyrosine hydroxylase

enzyme

precursor

DOPA

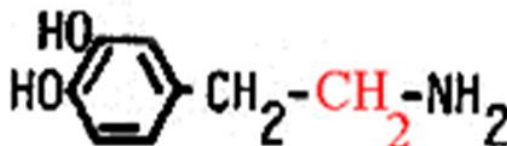


dopa decarboxylase

enzyme

neurotransmitter

dopamine



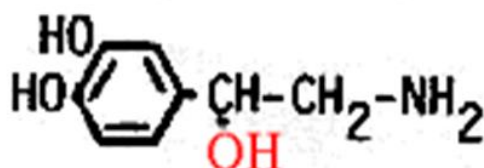
precursor

dopamine -beta- hydroxylase

enzyme

neurotransmitter

norepinephrine /
noradrenalin



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 hydroxylated لتشكيل نورايبينفرين بواسطة انزيم dopamine β -hydroxylase

٣- تحرير نورإيبينفرين

Release of norepinephrine

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

٤ - الارتباط بالمستقبلات

Binding to receptors

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

تستخدم المستقبلات الأدرينية كلاً من أحادي
فوسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) ونظام
المراسل الثانوي ودورة phosphatidylinositol
لتحويل الإشارة إلى تأثير ، كما يرتبط
النوروبينيفرين أيضاً بالمستقبلات ما قبل المشبك
وبشكل رئيسي النوع الفرعي (α_2) الذي يعدل
تحرير الناقل العصبي.

إزالة النورإيبينفرين

Removal of norepinephrine

(١) ينتشر من الفراغ المشبكي ويدخل الدورة الدموية النظامية.

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

(٣) أو يخضع لإعادة الامتصاص مرة أخرى إلى الخلايا العصبية وهو الآلية الأولية لإنهاء فعل النورإيبينفرين .

المصير المحتمل للنورإيبينفرين المعاد امتصاصه

Potential fates of **recaptured** norepinephrine

- فور عودة النور إيبينفرين إلى الخلايا العصبية الأدرينرجية ، قد يدخل في الحويصلات المشبكية عن طريق نظام نقل الأمينات ويتم عزله لحين تحريره بواسطة كمون عمل آخر ، أو قد يستمر محمي في تجمع السيטوبلازما ، أو يمكن أن يتأكسد 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 منهما آثار ملحوظة على الصحة.

- كيميائياً ، هما متشابهان جداً يعمل كل منهما على مستقبلات

ألفا وبيتا ومع ذلك ، فإن **الأدرينالين له تأثير أكبر على مستقبلات بيتا** مقارنة بالنوربينفرين.

- توجد مستقبلات ألفا في الشرايين فقط وتوجد مستقبلات بيتا

في القلب والرئتين وشرايين عضلات الهيكل العظمي.

تأثيرات الأدرنالين ونورأدرنالين

| الأدرنالين | نورأدرنالين |
|--|---------------------|
| ارتفاع سكر الدم | ارتفاع سكر الدم |
| زيادة ضربات القلب | زيادة ضربات القلب |
| زيادة قلوصلية القلب | زيادة قلوصلية القلب |
| ارتخاء العضلات الملساء في القصبات الهوائية وتحسين التنفس | - |

المستقبلات الأدرنرجية

Adrenergic receptors

وتسمى **adrenoceptor** ، يوجد العديد من فئات المستقبلات في الجهاز العصبي الودي ويمكن تمييز عائلتين رئيسيتين من هذه المستقبلات هما α و β :

- تصنف مستقبلات α و β على أساس استجابتها لمنبهات الأدرينالين والنورادرينالين والأيزوبروترينول .
- 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 الأدرنرجية

α -Adrenoceptors

تنقسم هذه المستقبلات إلى مجموعتين فرعيتين ،
هما α_1 و α_2 ، على أساس إلفتها مع الأدوية
المنبهة والمثبطة لمستقبل ألفا ، مثال : مستقبلات
 α_1 ذات إلفة أعلى تجاه فينيل افرين أكثر من α_2
بالعكس يرتبط كلونيدين بشكل اصطفائي مع
مستقبلات α_2 وتأثير أقل على مستقبلات α_1 .

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

يسبب تحفيز مستقبلات α_2 تثبيط **ومنع تحرر المزيد من نور إيبينفرين** من الخلايا العصبية الأدرينية المحفزة ، يعتبر هذا الفعل المثبط بمثابة **آلية محلية لتعديل ناتج النوربينفرين من الخلايا العصبية الأدرينية وتعمل هذه المستقبلات كمستقبلات مثبطة ذاتية autoreceptors** ، كما تم العثور على مستقبلات α_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 ، ويثبط تحرر الأسيتيل كولين في هذه الحالات ، تتصرف هذه المستقبلات كمثبطة غير متجانسة heteroreceptor .

المزيد من التقسيمات الفرعية لمستقبلات α

تقسم مستقبلات α_1 و α_2 إلى α_{1A} و α_{1B} و α_{1C} و α_{1D} وإلى α_{2A} و α_{2B} و α_{2C} ، هذا **التصنيف الموسع ضروري لفهم انتقائية بعض الأدوية** ، على سبيل المثال ، تامسولوسين هو مضاد α_{1A} انتقائي يستخدم لعلاج تضخم البروستات الحميد ، و له آثار جانبية أقل على القلب والأوعية الدموية ويستهدف مستقبلات النوع الفرعي α_{1A} الموجودة في المقام الأول في المسالك البولية وغدة البروستات ولا يؤثر على النوع الفرعي من المستقبلات α_{1B} الموجودة في الأوعية الدموية.

مستقبلات بيتا الأدرنرجية

β -Adrenoceptors

يمكن تقسيم المستقبلات الأدرنرجية إلى ثلاث مجموعات فرعية رئيسية β_1 و β_2 و β_3 بالاعتماد على **الإلفة مع المنبهات والمثبطات الأدرينرجية** ، لمستقبلات β_1 **إلفة متساوية** تقريباً بالنسبة للإيبينيفرين ونورإيبينفرين ، في حين أن مستقبلات β_2 **لديها إلفة أعلى** للإيبينيفرين من نورإيبينفرين ، وهكذا فالأنسجة التي تغلب عليها مستقبلات β_2 مثل الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية تستجيب بشكل خاص لتأثيرات الأدرينالين الذي يتحرر من الغدة الكظرية ويسير مع الدورة الدموية ، مستقبلات β_3 **تشارك في تحلل الدهون** ولها أيضاً **آثار على عضلات المثانة** ، ارتباط الناقل العصبي في أي من أنواع المستقبلات الثلاثة يؤدي إلى تنشيط adenylyl cyclase وزيادة تراكيز cAMP في الخلية.

الأدوية الأدرينية

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

المنشطات الأدرنجية

Adrenergic Agonists

تؤثر المنشطات الأدرينرجية 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 للودي sympatholytics .

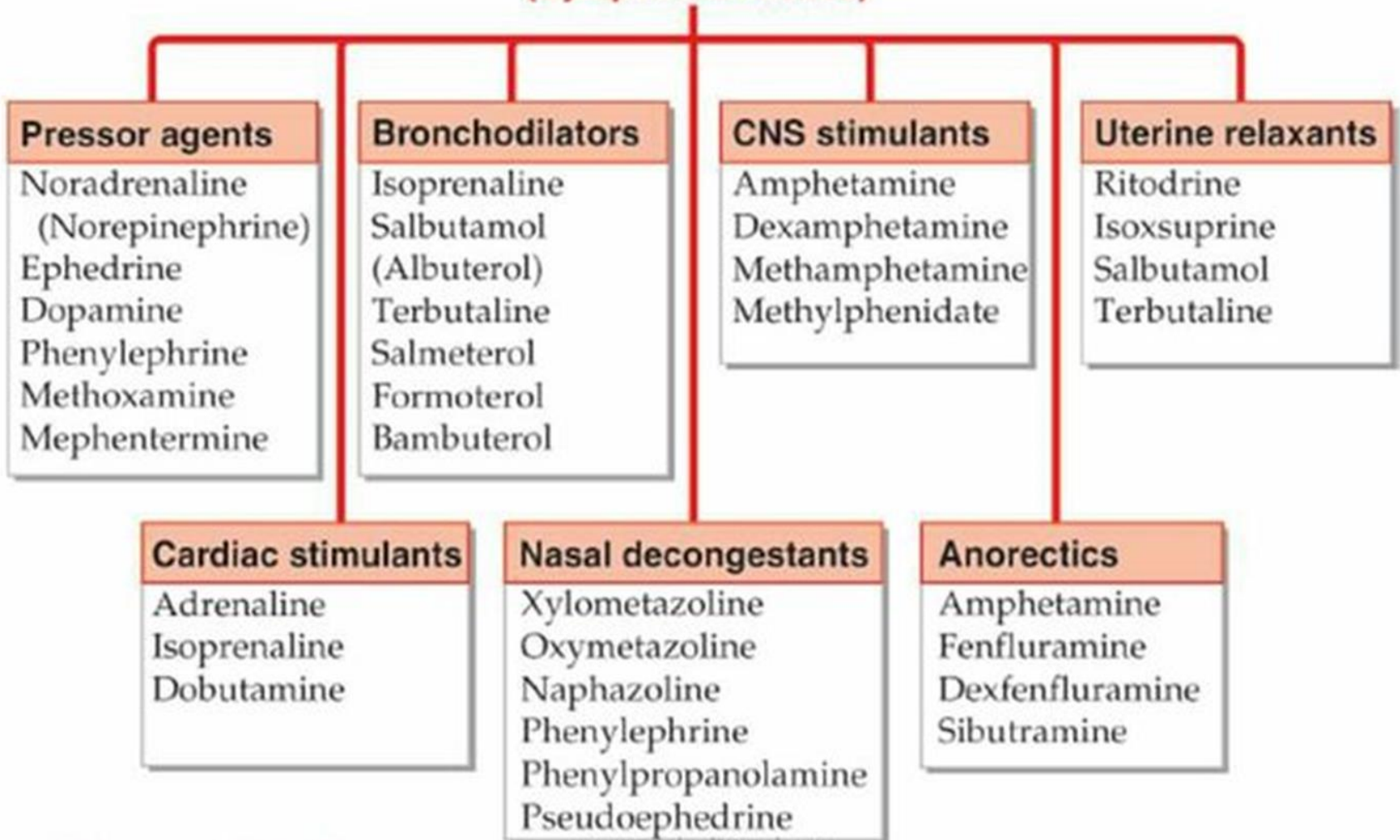
يتم التنشيط إما بشكل مباشر ، أو غير مباشر من خلال تعزيز تحرير أو منع إعادة امتصاص نورابينفرين .

- 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 المركزي.

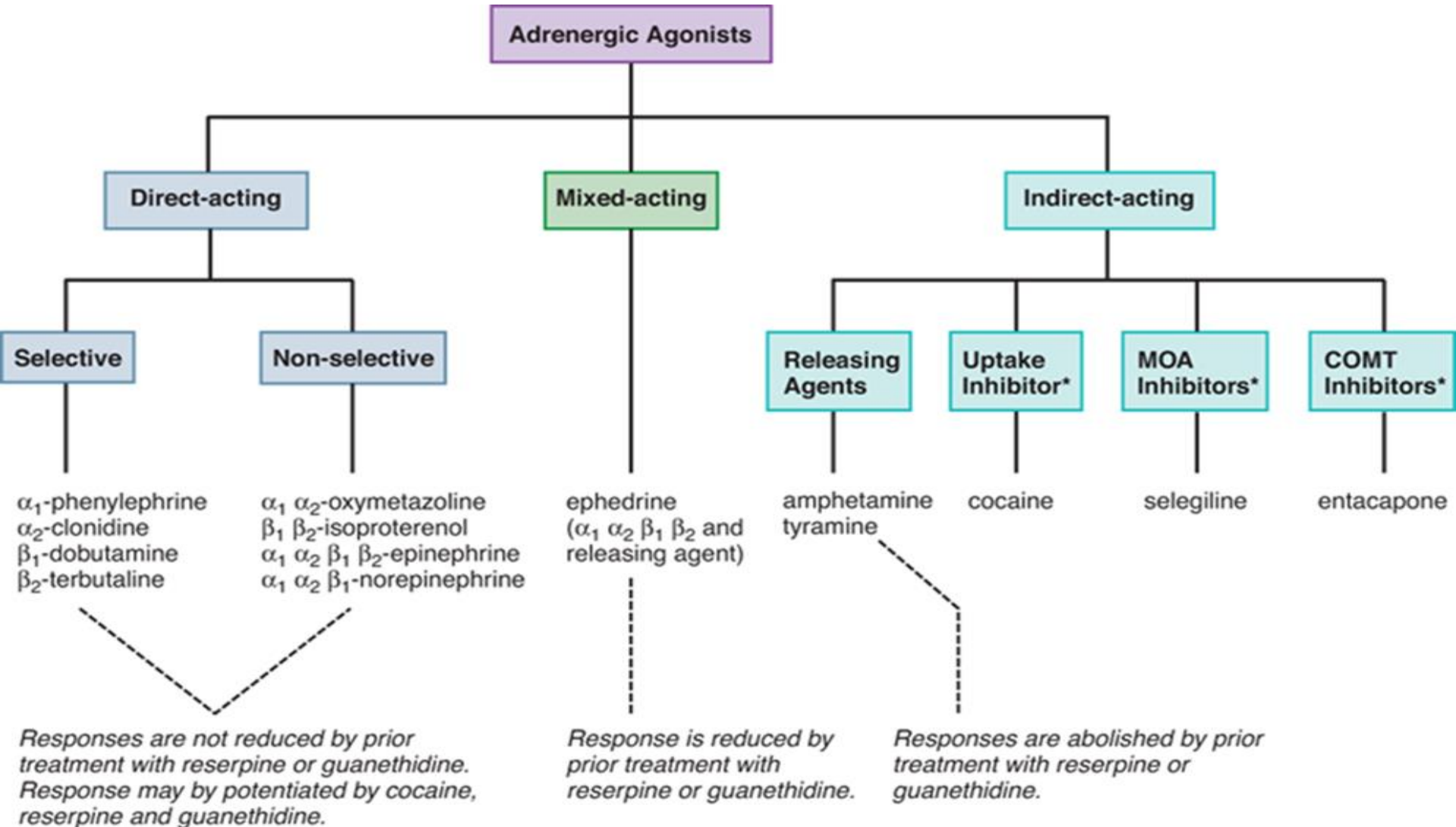
- تشمل الاستخدامات العلاجية **للمنشطات الأدرينالية** تضيق الأوعية الموضعي ، وتضيق الأوعية في علاج انخفاض ضغط الدم والصدمة ، وتوسع القصبات ، واسترخاء عضلات الرحم الملساء ، وفي طب العيون ، وتخفيف حالات الحساسية (بما في ذلك الحساسية المفرطة) ، وتحفيز الجهاز العصبي المركزي ، وضبط ارتفاع ضغط الدم.
- في ممارسة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

Adrenergic Drugs

ADRENERGIC DRUGS (Sympathomimetics)



منشطات بيتا الأدرنجية



Source: L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ed.

www.accesspharmacy.com

Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

حاصرات مستقبلات ألفا الأدرنرجية

α -ADRENERGIC BLOCKING AGENTS

الأدوية التي تحجب المستقبلات α تؤثر تأثيراً عميقاً في **ضغط الدم** لأن التحكم الودي الطبيعي في الأوعية الدموية يحدث بشكل كبير من خلال **الفعل المحرض على مستقبلات ألفا الأدرينالية** ، 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 الأدرينالية ، **فينوكسي بينزامين وفينتولامين** ، ولها تطبيقات سريرية محدودة .

Adrenergic antagonists

α Blockers

- Doxazosin
- Phenoxybenzamine
- Phentolamine
- Prazosin
- Terazosin

Not in
use

β Blockers

- Acebutolol (β_1 , PA)
- Atenolol (β_1 , PA)
- Esmonol (β_1 , PA)
- Metoprolol (β_1 , PA)
- Nadolol
- Pindolol (β_1 , PA)
- Propranolol (β_1 , PA)
- Timolol (ns)

Misc.

- Guanethedine
- Reserpine

Drugs affecting
nT release

حاصرات مستقبلات بيتا الأدرنرجية

β-ADRENERGIC BLOCKING AGENTS

جميع حاصرات β المتوفرة سريراً **تنافسية** وهي **غير اصطفائية** وتعمل على مستقبلات β1 و β2 ، في حين تعمل **الحاصرات الاصطفائية القلبية** على حجب مستقبلات β1 فقط .

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

على الرغم من أن جميع حاصرات β تخفض ضغط الدم ، فإنها لا تحفز انخفاض ضغط الدم الوضعي postural hypotension ، لأنها لا تؤثر على وظيفة المستقبلات α 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 مرضى 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 وأتينولول ...

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 المعتدل وغير المصحوب بمضاعفات وفشل القلب الخفيف إلى المتوسط ، مثل الكارفيديلول ، يظهر نافيدولول أيضاً تأثيرات موسعة للأوعية من خلال تحفيز تحرير أكسيد الأزوت (NO).

الأدوية المؤثرة على تحرير وإعادة قبط الناقل العصبية

DRUGS AFFECTING NEUROTRANSMITTER RELEASE OR UPTAKE

- تعمل بعض العوامل على الخلايا العصبية الأدرينية ، إما للتداخل مع الناقل العصبي **في تحرره من حويصلات التخزين أو لتبديل إعادة امتصاصه إلى الخلايا العصبية الأدرينية** ومع ذلك ، بسبب دخول عوامل أحدث وأكثر فعالية مع آثار جانبية أقل ، هذه العوامل نادرًا ما تستخدم علاجيا وبقي Reserpine أحد الأدوية المتبقية في هذه الفئة .

مثبطات بيتا الأدرنجية

