

## الجهاز العصبي الذاتي

### Autonomic nervous system

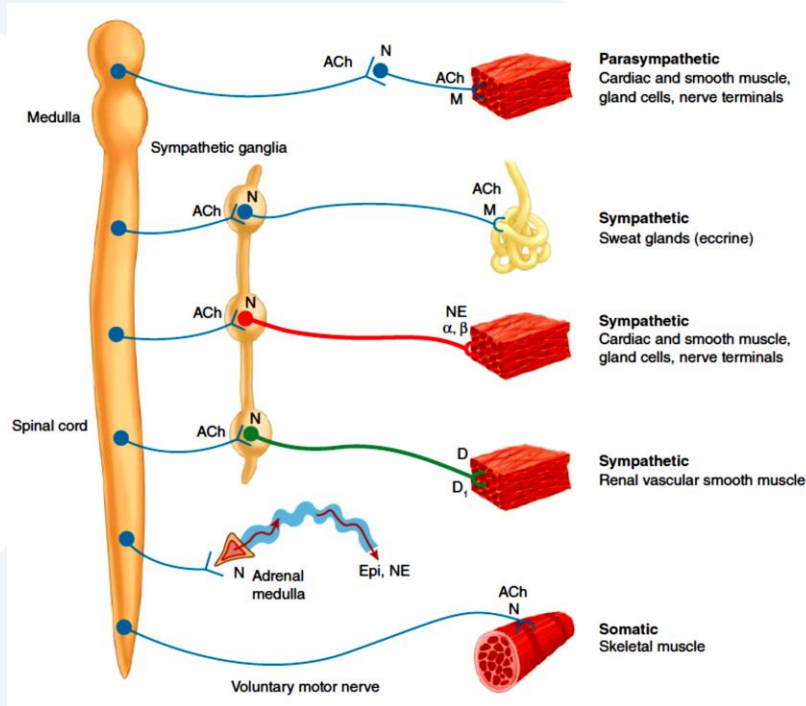
#### مقدمة:

تعد الجملة العصبية الذاتية ANS الجزء الأساسي اللاإرادي اللاواعي من الجهاز العصبي وهي تختلف عن الجملة العصبية الإرادية (الجسدية) التي تقوم بضبط الأعمال الإرادية مثل تقلص العضلات الهيكلية الضرورية للحركة، وتسمى الألياف العصبية التابعة لها بالألياف المحركة (motor fiber).

وتتألف الجملة العصبية الذاتية من أعصاب صادرة وأعصاب واردة. تحمل الأعصاب الواردة المعلومات من النسيج المحيطية إلى CNS. تعد الأعصاب الصادرة من الجملة الذاتية السبيل الرئيسي لنقل المعلومات من الجهاز العصبي المركزي إلى النسيج المستهدفة اللاإرادية (العضلات الملساء، العضلة القلبية والغدد خارجية الإفراز).

لمحة تشريحية: تقسم الجملة الذاتية إلى:

- قسم ودي sympathetic system
- قسم نظير ودي parasympathetic system
- قسم معوي enteric nervous system (المكون من الضفيرة العضلية (ضفيرة أورباخ) والصفيرة تحت المخاطية (ضفيرة مايسنر) وتقوم بضبط حركية القناة الهضمية وافرازاتها والدورة الدموية فيها وينظم عملها بواسطة الجملة الودية ونظيرة الودية)



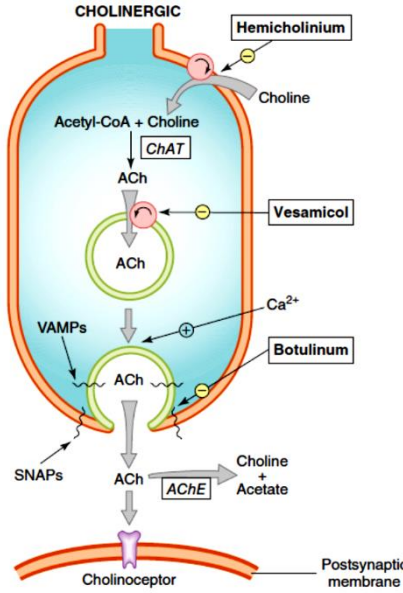
تتلقى العديد من الأعضاء تعصيباً مزدوجاً من الجملة العصبية الودية ونظيرة الودية.

تعمل الجملة نظيرة الودية على معاكسة وموازنة تأثيرات الجملة الودية، ولكن بشكل عام تعد الجملة نظيرة الودية هي الجملة المسيطرة عندما يكون الجسم في حالة الراحة والهضم rest and digest situation، أما في حالة النشاط (انفعال، تمارين، خوف) fight and flight فتسيطر تأثيرات الجملة الودية.

وهناك أعضاء تتلقى تنبيهات من جملة واحدة فقط، مثل لب الكظر، الكلى، العضلة الناصبة للشعرة، الغدد العرقية، التي تتلقى تنبيهاتها من الجملة الودية فقط.

## أولاً: الجملة العصبية نظيرة الودية

الأستيل كولين Ach هو الناقل الرئيسي في كل العقد الذاتية (الودية ونظيرة الودية) وعند المشبك التي تربط ما بين العصب



نظير الودي والخلية المستهدفة. يتم إنهاء فعل Ach في المشبك العصبي في الحالات الطبيعية عن طريق استقلابه إلى أسيتات وكولين بواسطة أنزيم أستيل كولين أستراز. لا تطرح نواتج الاستقلاب ولكن يعاد استخدامها من جديد.

يعمل Ach على المستقبلات الكولينية أو الكولينرجية. وتقسم المستقبلات الكولينية كما يلي:

### a- المستقبلات الموسكارينية:

إن هذه المستقبلات تستجيب للموسكارين إضافة للأستيل كولين. وإن

التأثيرات الناجمة عن تفعيل هذه المستقبلات تشابه تلك الناتجة عن تنبيه الأعصاب نظيرة الودية بعد العقديّة. وتتوضع المستقبلات الموسكارينية بشكل رئيسي على الخلايا الذاتية المستهدفة (بما فيها القلب، بطانة الأوعية، العضلات الملساء، النهايات العصبية قبل المشبك، والغدد خارجية الإفراز) وهناك ما يدل على وجود خمسة أنماط لها، ويبدو أن ثلاث منها ذات أهمية في النقل الذاتي المحيطي.

لقد تم التعرف على عدة آليات جزيئية لعمل المستقبلات الموسكارينية.

- إحدى هذه الآليات تشتمل على ارتباط المستقبلات الموسكارينية (M1 و M3) المقترنة بالبروتين G (Gq) مع الفوسفوليپاز C (أنزيم مرتبط بالغشاء) مما يؤدي إلى تحرير اثنين من جزيئات المرسل الثانوي هما دي أسيل غليسيرول DAG والإينوزيتول ثلاثي الفوسفات IP3. يعدل DAG عمل البروتين كيناز C وهو أنزيم له دور مهم في الإفراز. في حين يحرض IP3 تحرر الكالسيوم من أماكن تخزينه في الخلية (من الشبكة السيتوبلازمية الداخلية) مما يحرض على التقلص.

- وهناك آلية ثانية تعمل على اقتران المستقبلات الموسكارينية (خاصة M2) مع الأدينيل سيكلاز عبر بروتين الاقتران Gi المثبط. الآلية الثالثة تعمل على اقتران المستقبلات نفسها (M2) مباشرة إلى قنوات البوتاسيوم في القلب مما يقلل من استثارة الخلية المستهدفة.

#### b- المستقبلات النيكوتينية:

تستجيب هذه المستقبلات للنيكوتين ولكن ليس للموسكارين. ويتوضع النمطان الرئيسيان لهذه المستقبلات في العقد وفي العضلات الهيكلية. وإن المستقبلات النيكوتينية هي المستقبلات الرئيسية للنقل في هذه المواضع. يتوضع مستقبل Ach على قناة شاردية بروتينية انتقائية للصدويوم والكالسيوم. وعندما يتم تفعيل المستقبل، تفتح القناة ويحدث إزالة استقطاب للخلية (كمون فعل استثاري بعد عقدي، EPSP) كنتيجة مباشرة لدخول الصوديوم. توجد مستقبلات Ach النيكوتينية على هذه الخلايا العقدية (الودية ونظيرة الودية) وعلى اللوحة المحركة الانتهازية للوصل العصبي العضلي.

#### التأثيرات الناجمة عن تفعيل الأعصاب نظيرة الودية:

##### العين:

- تقلص العضلات الدائرية للقرنية وبالنتالي تقبض الحدقة بالعمل على مستقبلات M3
- تقلص العضلة الهدبية بالعمل على مستقبلات M3 وهذا يساهم في المطابقة العينية
- ينتج عن تقبض الحدقة سحب القرنية بعيداً عن زاوية الغرفة الأمامية للعين، وينتج عن تقلص العضلة الهدبية شد الشبكية الترييقية trabecular meshwork عند قاعدة العضلة الهدبية وفتح ثقبها وكلا التأثيرين يسهلان تدفق الخلط المائي في قناة شليم في الغرفة الأمامية.

##### القلب:

- يسبب تفعيل مستقبلات M2 في العقدة الجيبية الأذينية والعقدة الأذينية البطينية ببطء عدد ضربات القلب وتطاول زمن انتقال النبضة
- يسبب تفعيل مستقبلات M2 في الأذينات إنقاص القوة التقلصية للأذينات

- تأثيراتها ضعيفة على تقلص البطينات

#### الأوعية الدموية:

- لا تعصب الجملة نظيرة الودية الجملة الوعائية ولكن يعبر عن المستقبلات الموسكارينية فيها (الخلايا البطانية) ويؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى توسع الأوعية بسبب تحرر العامل البطاني المرخي المشتق من البطانة EDRF وهو أوكسيد النترىك NO (الذي يفعل الغوانيل سيكلاز ويزيد تراكيز GMP الحلقي الذي يرخي العضلات الملساء)

#### العضلات الملساء القصبية:

- تقلص العضلات الملساء القصبية بسبب تفعيل مستقبلات M3 وبالتالي تضيق القصبات

#### السبيل المعدي المعوي:

- يسبب تفعيل مستقبلات M3 في العضلات الملساء لجدران السبيل المعدي المعوي تقلص هذه الجدر
- تحتوي مصرات السبيل المعدي المعوي مستقبلات M3 وتفعيلها يسبب ارتخاء المصبرات
- يسبب تفعيل M3 في الغدد المفرزة زيادة في الافراز (الغدد اللعابية، المعدة)

#### العضلات الملساء البولية التناسلية

- يحتوي جدار المثانة مستقبلات M3 (العضلة النافصة detrusor muscle) ويسبب تفعيلها تقلص في جدار المثانة.
- تحتوي المصرة المثانية مستقبلات M3 ويسبب تفعيلها استرخاء العضلات المثانة trigone والعضلة العاصرة sphincter في المثانة، وبالتالي تعزيز وبالتالي تفرغ البول

#### الغدد الأخرى

- يسبب تفعيل المستقبلات الموسكارينية في الغدد الدمعية والأنفية البلعومية زيادة الافراز

### النهايات العصبية الذاتية

- يسبب تفعيل M2 على النهايات العصبية قبل العقدية تثبيط تحرر الأستيل كولين

### الجملة العصبية المركزية

- تلعب المستقبلات الموسكارينية دوراً في التعلم والذاكرة، وضبط حركات الجسم، وقد يسبب تنبهاً بشدة حدوث الرجفان والاختلاجات.
- أما التأثيرات المعروفة لتفعيل المستقبلات النيكوتينية فهي التيقظ، وكذلك التعلم والذاكرة، ويسبب النيكوتين بالجرعات المنخفضة تنبيه المستقبلات النيكوتينية أما بالجرعات العالية فهو يسبب حصر لنزع استقطاب هذه المستقبلات.

### الوصل العصبي العضلي

- يسبب الأستيل كولين المتحرر من العصب المحرك عند ارتباطه مع المستقبلات Nm في غشاء الخلية العضلية حدوث نزع استقطاب ناجم عن زيادة نفوذية Na، وبالتالي حدوث التقلص العضلي.

### الأدوية المفعلة للمستقبلات الكولينية والمثبطة للكولين إستيراز

يتم تقسيم الأدوية المشابهة للأستيل كولين (Cholinomimetic Drugs) على أساس طريقة تأثيرها إلى:

- مباشرة: تؤثر مباشرة على المستقبلات الكولينية
- غير مباشرة: عبر تثبيط الأستيل كولين أستراز Ach E وبالتالي منع حلمهة الأستيل كولين.

### شادات الكولين المباشرة:

Carbachol كارباكول: المستخدم موضعياً في علاج الزرق

bethanechol بيتانيكول: يستخدم في علاج الإمساك والاحتباس البولي بعد العمليات الجراحية وذات المنشأ العصبي.

الآثار الجانبية: تعرق، إغاب، انخفاض ضغط الدم، اسهال وتشنج قسبي.

بيلوكاربين pilocarpine: ويستخدم في علاج الزرق مغلق الزاوية ويحفز افراز اللعاب ويستخدم في علاج متلازمة شوغرن sjogren's syndrome المترافقة مع جفاف الفم، تتواجد منه أشكال فموية للمص.

سيفيميلين Cevimeline: يستخدم في معالجة جفاف الفم.

### الشادات غير المباشرة للأستيل كولين:

تقوم الشادات غير المباشرة، عبر تثبيطها للكولين أستراز، بتضخيم فعل الأستيل كولين داخلي المنشأ؛ أي تسبب زيادة في تركيز ونصف عمر الأستيل كولين في المشابك التي يتحرر منها Ach فيزيولوجياً.

### A. مثبطات الكولين أستراز العكوسة:

أهمها: Ambenonium ، Demecarium ، Donepezil ، Edrophonium ، Galantamine ، Neostigmine ، Physostigmine ، Pyridostigmine ، Rivastigmine ، Tacrine

يستخدم الإيدروفونيوم والأمبينونيوم والنيوستغمين والبيريدوستغمين في علاج الوهن العضلي الوبيل.

يستخدم النيوستغمين في علاج الوهن العضلي الخيم وعلاج الإمساك والاحتباس البولي بعد العمليات الجراحية وذات المنشأ العصبي. كما ويستعمل كترياق للتوبوكورارين والعوامل الأخرى الحاصرة للوصل العصبي العضلي. (يوجد منه أشكال فموية وحقنية)

يستخدم فيزوستغمين موضعياً في علاج الزرق. كما ويستعمل في معالجة التسمم بالجرعات المفرطة من الأدوية التي تملك خواص حاصرة موسكارينية مثل الأتروبين والسكوبولامين. قد يسبب الفيزوستغمين حدوث اختلاجات كأثر جانبي.

ديميكاريوم: يستخدم في علاج الزرق.

يستعمل كل من: تاكرين، دونيزيبيل، ريفاستغمين وغالانتامين في معالجة داء ألزهايمر، فهي تمتاز باختراقية عالية للجذلة العصبية المركزية. تؤخر هذه الأدوية ترقى المرض ولا توقفه. (داء الزهايمر يحدث بسبب فقدان بعض العصبونات في قشر الدماغ وخاصة العصبونات الكولنرجية).

## B. مثبطات الكولين استراز غير العكوسة:

تضم مركبات الفوسفات العضوية: أهمها Echothiophate، isofluorophate، Malathion، Parathion، Sarin، Metrifonate، Paraoxon، Malaaxon

وهي أدوية مديدة تشكل معقدات فوسفاتية شديدة الثبات مع الأنزيم. أي بعد ارتباطها بالأنزيم يصبح الأنزيم مفسراً ولا يستطيع هدلة الأسيتل كولين وهذه الخطوة يمكن معاكستها باعطاء دواء يسمى pralidoxime (لا يمكنه عبور CNS). يلي هذا الارتباط مرحلة تدعى aging وفيها تزداد قوة ارتباط مركبات الفوسفات العضوية مع الأنزيم ولا تعود فعاليته إلا باصطناع أنزيمات جديدة (ويتم ذلك من خلال نزع مجموعة ألكيل).

تتضمن أفعال هذه الأدوية تنبهاً كولينيًا معممًا وشلل في الوظيفة الحركية (صعوبات تنفسية) واختلاجات.

وهناك ثلاث من مركبات الفوسفات العضوية تستخدم في الطب هي ايكوثيوفات (دواء للزرع يستخدم موضعياً يسبب فعله المقبض للحدقة)، مالاثيون (دواء للجرب)، ومتريفونات (مضاد للديدان). إن بعض هذه المركبات (malathion) آمن نسبياً عند الإنسان وذلك لأنه يتم استقلالها بسرعة عند الثدييات والطيور ولكن ليس عند الحشرات. أما المركبات الباقية فتعتبر من السموم العصبية وقد طورت لتستخدم في الحروب ولكن حرم استخدامها دولياً. يستخدم الباراتيون كمبيد حشري.

تشمل أعراض التسمم: بطء القلب، تنبيه CNS بتأثير الجرعات المفرطة من الفوسفات العضوية وحدوث الاختلاجات، ثم التثبيط التنفسي والقلبي الوعائي. ويمكن تذكر طيف السمية بكلمة "DUMBELS" وهي اوائل الكلمات التالية:

الإسهال diarrhea، التبول Urination، تقبض الحدقة Miosis، تقبض القصبات bronchoconstriction، التنبيه excitation (العضلات الهيكلية و CNS)، دماغ lacrimation، وإلعاب Salivation وتعرق Sweating.

يعالج التسمم مباشرة باعطاء الأتروبين والبراليدوكسيم. ويستعمل الديازيبام لتدبير الاختلاجات الناجمة عنها.



## حاصرات المستقبلات الكولينية

### الحاصرات الموسكارينية Muscarinic antagonists:

#### 1. CNS:

يستخدم السكوبولامين في المعالجة التقليدية لدوار الحركة motion sickness، وهو أكثر الأدوية المتوفرة فعالية، ويتوفر بأشكال فموية وحقنية وعلى شكل لصاقات جلدية.

يستخدم البنزتروپين benztropine، البايبيريدن biperidine، والترهيكسيفينديل trihexphenidyl والأورفينادرين Orphenadrine لعلاج داء باركنسون، على الرغم من أنها ليست بفعالية الليفودوبا، وإن هذه الأدوية يمكن استخدامها كأدوية مساعدة إضافية أو عندما يصبح المريض غير مستجيب لليفودوبا. ويستخدم البنزتروپين أحياناً بشكل جهازي لعلاج عسر المقوية dystonia الناجمة عن الأدوية المضادة للذهان.

#### 2. العين:

تستخدم مضادات الموسكارين لتوسيع الحدقة mydriasis (تسهيل فحص شبكية العين) ولشلل المطابقة cycloplegia (في الحالات التي يجب فيها قياس دقيق لخطأ الانكسار عند الأطفال مثلاً). وهذه الأدوية تشتمل على (مرتبة تنازلياً حسب زمن التأثير): الأتروپين (<72 ساعة)، homatropine (24 ساعة)، cyclopentolate (2-12 ساعة)، tropicamide (0.5-4 ساعات)، وإن جميع هذه الأدوية تمتص جيداً من جيب الملتحمة إلى العين. يفضل استخدام الأدوية ذات زمن التأثير الأقصر عند البالغين والأطفال الأكبر سناً.

#### 3. القصبات:

لقد استخدم الأتروپين طويلاً بالطريق الجهازي من أجل تقليل مفرزات الطريق الهوائي أثناء الجراحة. يستخدم Ipratropium إنشاقياً لإنقاذ التقبض القصبي عند مرضى الربو والمرض الرئوي الانسدادي المزمن COPD. وعلى الرغم أن الايبراتروپيوم ليس بفعالية شادات بيتا إلا أنه أقل إحداثاً للانظميات القلبية عند المرضى الحساسين. وإن لهذا الدواء القليل جداً من التأثيرات المضادة للموسكارين خارج الرئتين وذلك لسوء امتصاصه

ولسرعة استقلابه. يمتلك التيوتروبيوم tiotropium زمن تأثير أطول من الايبراتروبيوم. رخص Acclidinium bromide لعلاج COPD في عام 2012.

#### 4. الأمعاء:

لقد استخدم الأتروبين و methscopolamine و propantheline في علاج القرحة الهضمية وذلك لإنقاص إفراز الحمض، إلا أن هذه الأدوية لم تعد تستخدم لهذا الغرض بوجود أدوية جديدة أكثر فعالية وأقل تأثيرات جانبية مثل مثبطات مضخة البروتون. إن الـ pirenzepine هو حاصر موسكاريني انتقائي لمستقبلات M1 الذي قد يكون ذو فائدة أكبر في معالجة القرحة الهضمية وكذلك telenzepine.

كما يمكن استخدام الحاصرات الموسكارينية مثل أيضاً لإنقاص المغص وفرط الحركة المرافقة للإسهال العابر ومتلازمة الأمعاء الهيجية مثل Methscopolamine, propanthelin, Clidinium, Butylscopolamine, Isopropamide, Glycopyrrolate

#### 5. المثانة:

يمكن استخدام Glycopyrrolate، oxybutynin، methscopolamine، tolterodine، Propiverine، Trosipium أو الأدوية المشابهة لإنقاص الإلحاح البولي في حالة التهاب المثانة الخفيف ولإنقاص تشنج المثانة بعد الجراحة البولية. كما يستخدم tolterodine لعلاج السلس الجهدي. وإن الغليكوبيرولات والميتسكوبولامين هي جزيئات رباعية يمكن أن تكون تأثيراتها على CNS أقل.

التأثيرات الجانبية للحاصرات الموسكارينية: امساك واحتباس بولي وتشوش رؤية وفرط حرارة نتيجة توقف التعرق وجفاف الفم. لا تعطى هذه الأدوية لمرضى الزرق أو لمرضى فرط تنسج البروستات.

### الحاصرات النيكوتينية Nicotinic antagonists

التصنيف: تقسم حاصرات المستقبلات النيكوتينية إلى حاصرات عقدية وحاصرات عصبية عضلية.

A. الأدوية الحاصرة للعقد: إن الحاصرات العقدية تعمل كحاصرات دوائية تنافسية، فهي تحصر المستقبلات النيكوتينية في العقد الودية ونظيرة الودية. ولقد كانت من أول الأدوية الناجحة في علاج فرط التوتر الشرياني. ولقد

استخدمت بكثرة لهذا الغرض كل من الأدوية التالية: هيكساميثونيوم hexamethonium، ميكاميلامين mecamlamine. ولكن التأثيرات الجانبية لحصر العقد في داء فرط التوتر الشرياني شديدة جداً (لأن كلا الجهازين الودي ونظير الودي يتم حصرهما) بحيث أن المرضى كانوا غير قادرين على تحمل هذه الادوية لمدة طويلة. وكان التريميتافان trimethaphan آخر حاصر عقدي أدخل للاستخدام السريري، إلا أنه لم يعد يستخدم أيضاً. وهو دواء سيء الانحلال في الدم، وغير فعال إذا ما أخذ عن طريق الفم، وله نصف عمر قصير. ولقد استخدم وريدياً لعلاج فرط التوتر الشرياني المتسارع (الخبث) ولإحداث هبوط في الضغط الشرياني تحت المراقبة. تسبب حاصرات العقد هبوط ضغط انتصابي (التأثير على مقوية الأوردة). أما التأثيرات السمية الأخرى لحاصرات العقد فهي جفاف الفم، تشوش الرؤية، الإمساك، وسوء الوظيفة الجنسية الشديدة.

#### B. الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي Neuromuscular Blocking Drugs:

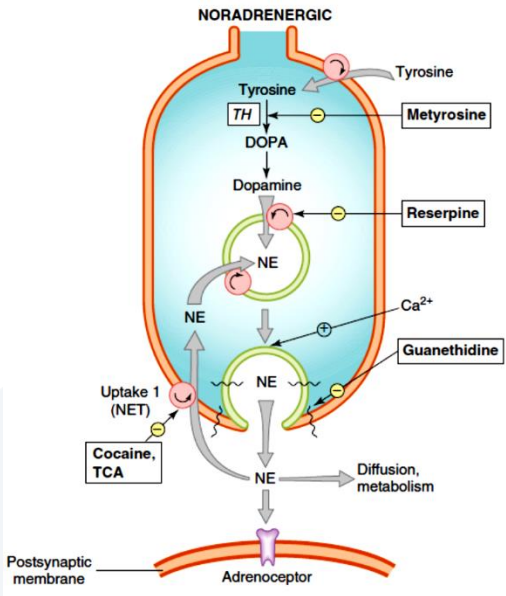
إن هذه الأدوية هامة في إحداث ارتخاء تام للعضلات الهيكلية أثناء الجراحة. وقد زادت من سلامة وأمان عملية التخدير لكونها أنقصت من كمية المخدر المطلوب لإحداث الارتخاء العضلي ومن زمن الانعاش فأصبح المرضى يستعيدون وعيهم ونشاطهم بسرعة بعد الجراحة. كما تستعمل لتسهيل التنبيب أيضاً. وتضم هذه المجموعة الأدوية غير النازعة للاستقطاب وهي مضاهئات بنيوية للأستيل كولين تحصر مستقبلاته وتمنع زوال استقطاب العضلات وبالتالي تقلصها والأدوية النازعة للاستقطاب وهي تقلد الأستيل كولين بارتباطه بمستقبلاته ولكنها تحصر فعله. سنتحدث عنها بالتفصيل مع المرخيات العضلية.

## ثانياً: الجملة العصبية الودية

### مقدمة عن الجملة العصبية الودية

إن النورابينفرين NE هو الناقل الرئيسي في المشابك التي تربط العصب الودي ما بعد العقدي مع الخلية المستهدفة في معظم

النسج (باستثناء الألياف الودية الواردة إلى الغدد العرقية المنظمة للحرارة). الدوبامين هو ناقل مهم موسع للأوعية (وخاصة الجهاز الكلي الوعائي).



يتحرر NE بنفس آلية تحرر Ach وينتهي فعله بشكل مختلف عن Ach حيث ينتشر خارج المسافة المشبكية إلى الدوران حيث يستقلب في الكبد (بفعل COMT catechol-O-methyltransferase و MAO monoamine oxidase) وي طرح كليا أو يعاد قبضه إلى الخلية قبل المشبكية من خلال نواقل خاصة NET حيث يخزن من جديد أو يتخرب بأنزيم MAO.

إن الأدوية التي تحصر اصطناع NE مثل الميتيروزين أو تخزين الكاتيكول أمينات مثل اليريزبين أو تحريرها مثل الغوانيثيديين هي أدوية مفيدة في علاج عدة أمراض مثل ارتفاع التوتر الشرياني وذلك لأنها تحصر الوظائف الودية ولكن ليس نظيرة الودية.

هناك أدوية تعزز من تحرر CA مثل الأدوية الشبيهة بالأمفيتامينات.

### المستقبلات الأدرينرجية Adrenoreceptors:

تقسم المستقبلات الأدرينرجية إلى عدة أنماط:

#### A. مستقبلات ألفا $\alpha$ :

وتقسم هذه المستقبلات إلى نوعين رئيسيين  $\alpha_1$ - $\alpha_2$  مختلفين. وهي من المستقبلات المرتبطة بالبروتين G.

## تأثيرات المستقبل ألفا-1:

تتوسط تأثيرات المستقبل  $\alpha 1$  بشكل رئيسي عبر بروتين الاقتران  $G_q$ ، والذي يؤدي إلى تفعيل أنزيم الفوسفوليبيز C الذي يحلل الدسم الغشائية إلى IP3 و DAG. يسبب IP3 تحرر الكالسيوم من مخازنه في الخلايا العضلية الملساء، ويتم تفعيل الأنزيمات مثل البروتين كيناز C بواسطة DAG. وفيما يلي أماكن توزع المستقبل  $\alpha 1$  والتأثيرات الناتجة عن تفعيله:

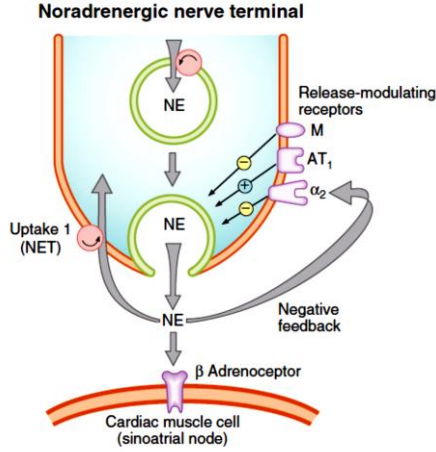
النسيج	التأثيرات
معظم العضلات الملساء الوعائية	تقلص (زيادة المقاومة الوعائية)
العضلة الموسعة للحدقة	تقلص (توسع الحدقة mydriasis)
المصرة البولية، العضلات الملساء في البروستات	تقلص

## تأثيرات المستقبل ألفا-2:

ينجم عن تفعيل  $\alpha 2$  تثبيط الأدينيل سيكلاز عبر البروتين  $G_i$  مما يسبب في نقصان تراكيز cAMP في الخلية.

النسيج	التأثيرات
النهايات العصبية الأدرينية والكولينرجية	تثبيط تحرر الناقل
خلايا بيتا البنكرياسية	تثبيط تحرر الأنسولين

هناك ما يسمى التلقيم الراجع السلبي للنورإبينفرين أي تثبيط تحرر النورإبينفرين من خلال ارتباطه بمستقبلاته  $\alpha_2$



المتوضعة على أغشية الأعصاب ما قبل المشبكية. وإن المستقبلات ما قبل المشبكية التي تربط الناقل الأساسي وبالتالي تنظم تحرره تدعى المستقبلات الذاتية autoreceptors. كما يتعدل تحرر الناقل أيضاً بواسطة مستقبلات أخرى (مستقبلات متغايرة heteroreceptors)؛ وفي حالة النهايات العصبية الأدرينرجية، فقد وجدت (مستقبلات  $M_2$ )، وللهيستامين، وللسيرتوئين، وللبروستاغلاندينات، وللببتيدات، ولمواد أخرى. كما أنه من المحتمل إن التنظيم قبل المشبكي بواسطة مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية الداخلية المنشأ يحدث في كل الألياف العصبية.

### B. مستقبلات بيتا $\beta$ :

وتقسم إلى  $\beta_1$ ،  $\beta_2$ . وهي من المستقبلات المتبطة بالبروتين G وتتشابه هذه المستقبلات وتستخدم نفس بروتينات الاقتران G. تنبه مستقبلات بيتا (1 و 2 و 3) الأدينيل سيكلاز عبر بروتين الاقتران  $G_s$  والذي يؤدي إلى زيادة تركيز cAMP في الخلية.

التأثيرات	النسيج	المستقبل
زيادة السرعة وقوة التقلص	القلب	$\beta_1$ المستقبل
تحرير الرينين	الخلايا المجاورة للكبيبة Juxtaglomerular cells	$\beta_1$ المستقبل
الارتخاء	العضلات الملساء التنفسية والرحمية والوعائية	$\beta_2$ المستقبل
تنبيه تحلل الغليكوجين	الكبد (عند الإنسان)	$\beta_2$ المستقبل
تنبيه تحرر الأنسولين	خلايا بيتا البنكرياسية	$\beta_2$ المستقبل

### C. مستقبلات الدوبامين:

يفعل مستقبل الدوبامين D1 الأدينيل سيكلاز في العصبونات والعضلات الملساء للأوعية. أما مستقبلات الدوبامين D2 فهي أكثر أهمية في الدماغ إلا أنها قد تلعب أيضاً دوراً هاماً كمستقبلات قبل مشبكية في الأعصاب المحيطية.

المستقبل D1	الأوعية الدموية الكلوية وغيرها من الأوعية الحشوية	الارتخاء (تقلل من المقاومة الوعائية)
المستقبل D2	النهايات العصبية	تثبيط الأدينيل سيكلاز

## 2. التأثيرات الناجمة عن تفعيل الأعصاب الودية:

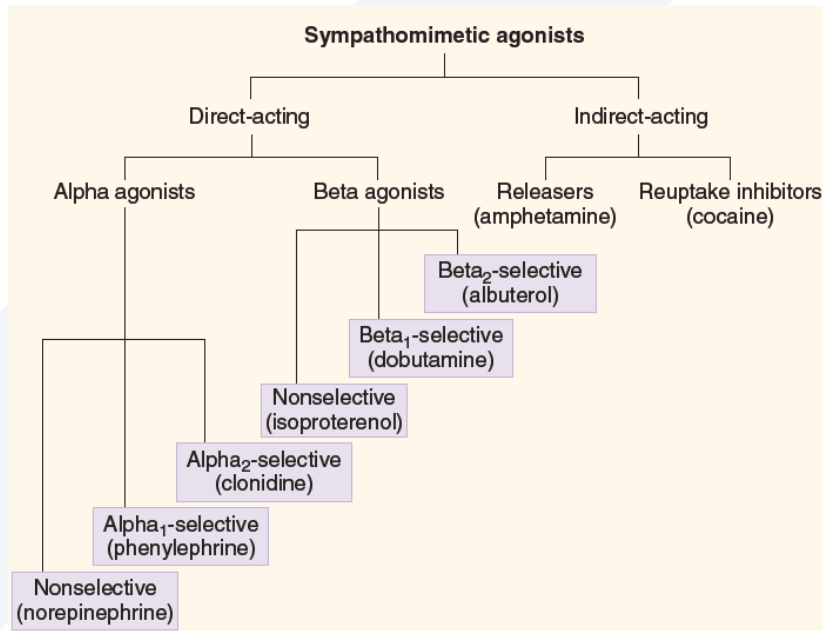
- العين
  - تقلص العضلة الشعاعية للقزحية وبالتالي توسع الحدقة بالعمل على مستقبلات  $\alpha 1$
  - ارتخاء العضلة الهدبية بنسبة خفيفة لا تؤثر على المطابقة بالعمل على مستقبلات  $\beta$
  - تساهم تفعيل مستقبلات  $\alpha 2$  المتوضعة في الظهارة الهدبية في إنقاص إنتاج الخلط المائي
- القلب
  - تفعيل مستقبلات  $\beta 1$  يسبب زيادة تدفق الكالسيوم في خلايا العضلة القلبية وهذا يعزز فعالية العقدة الجيبية الأذينية وتزداد سرعة النقل في العقدة الأذينية البطينية ويحدث بالنتيجة زيادة في عدد ضربات القلب (positive chronotropic effect)
  - تزداد القدرة التقلصية للخلايا العضلية القلبية (positive inotropic effect)
- الأوعية الدموية
  - يسبب تفعيل  $\alpha 1$  الموجودة في الأوعية الدموية للجلد والأحشاء تقلص هذه الأوعية الدموية
  - تتواجد مستقبلات  $\beta 2$  في الأوعية الدموية المروية للعضلات الهيكلية وفي الشرايين التاجية ويؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى توسع الأوعية
  - تحتوي الأوردة مستقبلات  $\alpha 1$  وتفعيلها يسبب تقبض الأوردة
- القصبات
  - ارتخاء العضلات الملساء القصبية بسبب تفعيل مستقبلات  $\beta 2$  وبالتالي توسع القصبات

- السبيل المعدي
- يسبب تفعيل  $\beta 2$  في العضلات الملساء لجدران السبيل المعدي المعوي ارتخاء هذه الجدر
- المعوي
- تحتوي مصرات السبيل المعدي المعوي مستقبلات  $\alpha 1$  وتفعيلها يسبب تقبض المصبرات.
- العضلات الملساء
- يحتوي جدار المثانة مستقبلات  $\beta 2$  ويسبب تفعيلها ارتخاء في جدار المثانة
- البولية التناسلية
- تحتوي المصرة المثانية مستقبلات  $\alpha 1$  ويسبب تفعيلها تقلص هذه المصرة
- يحوي الرحم مستقبلات  $\beta 2$  وتفعيلها يسبب ارتخاء الرحم، ومستقبلات  $\alpha 1$  وتفعيلها يسبب تقبض الرحم
- الجلد
- تحتوي العضلة الملساء الناصبة للشعر مستقبلات  $\alpha 1$  ويسبب تفعيلها انتصاب الشعر
- الوظائف
- يسبب تفعيل مستقبلات  $\beta 2$  ومستقبلات  $\alpha 1$  في الكبد تحلل الغليكوجين واستحداث السكر
- الاستقلابية
- يسبب تفعيل مستقبلات  $\beta 3$  في النسيج الشحمي تحلل الدسم (Lipolysis).
- يسبب تفعيل مستقبلات  $\beta 2$  في البنكرياس زيادة افراز الانسولين وتفعيل  $\alpha 2$  ينقصه
- الكلية
- يسبب تفعيل مستقبلات  $\beta 1$  في الجهاز المجاور للكبيبة زيادة في تحرر الرينين وبالتالي زيادة في مستويات الأنجيوتنسين II وهو مقبض وعائي ويزيد من تحرر الألدوسترون ويسبب احتباس الماء والملح
- النهايات
- يسبب تفعيل  $\alpha 2$  على النهايات العصبية قبل العقدية تثبيط تحرر النورابنفرين
- العصبية الذاتية



## مشابهات الودي

التصنيف: إن مشابهات الودي هي شادات مباشرة أو غير مباشرة للمستقبل الأدرينرجي وهي تقسم أيضاً تبعاً لطريقة تأثيرها وتبعاً لطيف التأثيرات.



### 1. تبعاً لطريقة التأثير:

يمكن لمشابهات الودي المباشرة أن:

- تفعل المستقبلات الأدرينرجية ( $\alpha$ ،  $\beta$ ) مباشرة.
- أو تزيد من تركيز الناقل الكاتيكولاميني في المشبك.

ملاحظة: الكاتيكولامينات داخلية المنشأ هي الابينفرين، النورايبينفرين، والدوبامين وهناك الكاتيكولامينات الصناعية وهي

isopretorenol (ايزوبروتيرينول أو يسمى ايزوبرينالين) ودوبوتامين dubotamine

أما الشادات غير المباشرة:

- تسبب تحرر الكاتيكولامينات المخزنة كعمل مشتقات الأمفيتامين والتيرامين.
- أو تسبب تثبيط قبط الكاتيكولامينات عند النهايات العصبية وبالتالي تزيد من الفعالية المشبكية للناقل المحرر مثل الكوكائين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.

- إن لحصر الاستقلاب (مثل حصر COMT و MAO) تأثيراً مباشراً قليلاً على النشاط الذاتي، إلا أن تثبيط MAO تزيد من مخزون الكاتيكولامينات في الحويصلات المشبكية الأدرينية وبالتالي يمكن أن تقوي فعل مشاهبات الودي غير المباشرة.

وهناك شادات تمتلك تأثيرات مباشرة وغير مباشرة mixed-action agonists.

## 2. تبعاً لطيف التأثير:

يمكن اعتبار الايبينفرين Epinephrine الدواء النموذجي الرئيسي لأن له تأثيرات على كل أنواع المستقبلات الأدرينية. وبالمقابل فإن هناك أدوية تعمل على نوع واحد من المستقبلات مثل

- الفنيل إفرين phenylephrine (الذي يعمل على مستقبلات ألفا 1)
- الكلونيدين وميتيل دوبا التي تعمل على مستقبلات ألفا 2
- والأيزوبروتيرينول isoproterenol (الذي يعمل على مستقبلات بيتا)
- والسالبوتامبول أو الألبوتيرول الذي يعمل على مستقبلات بيتا 2
- بالإضافة إلى الشادات الدوبامينية المحيطية مثل الفينولدوبام الذي يعمل على مستقبلات الدوبامين.

## الاستعمالات السريرية:

1. الصدمة التأقية: إن الايبينفرين هو الدواء الأمثل للمعالجة الفورية للصدمة التأقية. وأحياناً يضاف إلى الكاتيكولامين مضادات الهستامين وستيروئيدات قشرية. إلا أن هذه الأدوية ليست بفعالية الايبينفرين كما أنها ليست سريعة التأثير مثله.
2. CNS: يستخدم الأمفيتامين في حالات السيخ (النوم القهري) narcolepsy، اضطراب فرط النشاط ناقص الانتباه عند الأطفال (ADHD) attention deficit hyperkinetic disorder، ولإنقاص الوزن. أما مجالات سوء وسرف استخدام هذه الأدوية فهي لتأخير النوم ولتأثيرها المحسن للمزاج والمحدث للنشوة. يساء استخدام الكوكائين لرفع المزاج وهو من الأدوية المسببة للادمان.

3. العين: غالباً ما تستخدم شادات ألفا وخاصة الفينيل افرين و tetrahydrozoline موضعياً لإنقاص الحكمة والاحتقان في الملتحمة الناجمة عن التخريش أو التحسس ويستخدم الفينيل افرين لإحداث توسع في الحدقة. ويستخدم أحياناً الايبينفرين و طليعة دواء هو dipivefrin بشكل موضعي لعلاج الزرق (تسهيل عبور الخلط المائي). أما شادات  $\alpha_2$  الجديدة أدخلت لاستخدامها في علاج الزرق فهي apraclonidine و brimonidine والتي يبدو أنها تقلل من إنتاج الخلط المائي.

4. القصبات: إن شادات بيتا (وخاصة شادات بيتا-2 الانتقائية) هي الأدوية المثلى لعلاج التشنج القصي الربوي الحاد. ولا ينصح باستخدام شادات بيتا-2 الانتقائية قصيرة التأثير (مثل التروتالين، ألبوتيرول، ميتابروتيرينول) من أجل الوقاية، إلا أنها آمنة وفعالة وقد تكون منقذة للحياة عند علاج التشنج القصي. أما من أجل الوقاية فينصح باستخدام مقلد  $\beta_2$  اصطناعي الأطول تأثيراً بكثير مثل Salmeterol أو formoterol. وتستخدم هذه الأدوية عادة بالمشاركة مع القشرانيات السكرية الانشاقية أو الحاصرات الموسكارينية للوقاية من أعراض الربو والمرض الرئوي الانسدادي المزمن COPD ولا تستخدم عادة لعلاج الأعراض الحادة.

#### 5. التطبيقات القلبية الوعائية:

a. حالة قصور القلب الحاد وبعض أنواع الصدمة: مثل شادات بيتا-1 دوباتامين dobutamine لأنها تزيد القلوصية القلبية يمكن أن يستعمل الدوبامين أيضاً لهذا الغرض.

b. الحالات التي يرغب فيها بإنقاص الجريان الدموي: تفيد شادات ألفا-1 في الحالات التي نحتاج فيها للتقبض الوعائي. وتشتمل هذه الحالات على التأثيرات المرقته الموضعية (التي تخفف النزف مثلاً خلال العمليات الجراحية وهنا يستعمل الابنفرين) والمضادة للاحتقان (phenylephrine، oxymetazoline، xylometazoline و naphazoline) إضافة إلى الصدمة الشوكية spinal shock حيث أن المحافظة المؤقتة على ضغط الدم قد يساعد في الحفاظ على تروية الدماغ والقلب والكليتين (phenylephrine، norepinephrine). وغالباً ما يتم مزج شادات ألفا مع المخدرات الموضعية للتقليل من ضياع المخدر من منطقة الحقن إلى الدوران (الابنفرين).

c. الحالات التي يطلب فيها تنبيه العضلة القلبية: يستخدم الابنفرين في حالات توقف القلب cardiac arrest

بالاعطاء الوريدي أو داخل القلب مباشرة. استخدم Isoproterenol لعلاج الحصار الأذيني البطيني.

d. خفض ضغط الدم:

مركزياً: يستخدم كل من clonidine وmethyldopa، guanabenz، guanafacine في معالجة ارتفاع ضغط الدم

حيث تعبر CNS وتقلل من تحرر النورابنفرين بالعمل على مستقبلات  $\alpha_2$  في المركز المحرك الودي. ويستعمل

الكلونيدين للتخفيف من الأعراض المرافقة لسحب الأفيونات والدخان والبنزوديازيبينات.

التأثير على مستقبلات D1 المحيطية: مثل fenoldopam الذي يستخدم في معالجة ارتفاع ضغط الدم الشديد

حقناً وريدياً.

6. السبيل البولي التناسلي: تستخدم شادات  $\beta_2$  (ritordrine وterbutalin) لإيقاف المخاض المبكر، إلا أن التأثير

المنبه للقلب قد يكون خطراً على كل من الأم والجنين. كما يستطب لهذا الغرض أيضاً كل من مضادات الالتهاب

غير الستيروئيدية، حاصرات الكلس، والمغنيزيوم.

تستخدم مشاهات الودي مديدة التأثير مثل الافدرين أحياناً للتخفيف من السلس البولي عند الأطفال المصابين

بالبوال الليلي وعند المسنين. ويتم هذا بواسطة مستقبلات ألفا في المثث المثاني وعند الرجال في العضلات الملساء

للبروستات.

الشادات المباشرة وغير المباشرة mixed-action agonists:

وتضم الإفدرين ephedrine والبسودوافدرين pseudoephedrine واستخدامها الرئيسي كمضاد احتقان.

## حاصرات المستقبلات الأدرنجية

### حاصرات ألفا

قد تكون انتقائية لـ  $\alpha_1$  مثل doxazosin والـ terazosin وalfuzosin وتستخدم في علاج فرط التوتر الشرياني وفي علاج صعوبة تدفق البول والوقاية من الاحتباس البولي عند الرجال المصابين بفرط تنسج البروستات وخاصة التامسولوسين والسوليدوسين الذي يحصر مستقبلات ألفا 1 الموجودة في البروستات بشكل انتقائي. من التأثيرات الجانبية لحاصرات ألفا حدوث هبوط الضغط الانتصابي.

أو غير انتقائية تحصر كل من  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  مثل phenoxybenzamine و phentolamine وتستخدم في التدبير قبل الجراحي لورم القواتم حيث يكون لدى المرضى فرط توتر شرياني شديد وانخفاض في حجم الدم وهذا يجب تصحيحه قبل تعريضهم للشدة الجراحية.

### حاصرات بيتا

قد تكون انتقائية لـ  $\beta_1$  مثل الأسيبوتول Acebutolol، الأتينولول Atenolol، الإزمولول Esmolol، الميتوبرولول Metoprolol، البيزوبرولول Bisoprolol والبيتاكسولول Betaxolol. وقد تعتبر هذه خاصية مفيدة عند معالجتنا لمرضى مصابين بالربو. النيبيفولول nebivolol هو حاصر انتقائي لـ  $\beta_1$  له خواص موسعة للأوعية متوسطة بـ NO. ويعتبر النادولول Nadolol، البروبرانولول Propranolol، التيمولول Timolol، الكارتيلول Carteolol، اللابيتولول Labetalol، البينبوتولول Penbutolol، البيندولول Pindolol، السوتالول Sotalol و Levobunolol و Oxprenolol حاصرات بيتا لا انتقائية نمطية.

إن اللابيتالول Labetalol هو دواء يجمع ما بين الفعل الحاصر لبيتا وألفا. إن لـ Carvedilol مماكبان اثنان، أحدهما حاصر لألفا والآخر حاصر غير انتقائي لبيتا. إن medroxalol و bucindolol تحصر كل من  $\alpha$  و  $\beta$  وهما غير متوفران في USA.

يمتلك السوتالول فعل حاصر لقنوات البوتاسيوم فهو يطيل كمون العمل القلبي ويستعمل في علاج اللانظميات القلبية.

## الاستعمالات السريرية لحاصرات بيتا:

- معالجة ارتفاع ضغط الدم (وتشرك عادة مع أدوية أخرى مثل الموسعات الوعائية)، ويمكن أن يستعمل لايتالول في معالجة ارتفاع الضغط المحرض بالحمل وارتفاع الضغط الاسعافي.
- الذبحة الصدرية والاحتشاء: تقلل من تكرار أعراض الذبحة وتعزز تحمل التمارين الرياضية عند مرضى الذبحة كما وتعطى في الحالات الحادة من الاحتشاء.
- اضطرابات النظم القلبية: وهذا أحد أسباب استعمالها في الحالات الحادة من الاحتشاء (كون أن الاحتشاء يؤهب لحدوث اللانظميات)، وكونها تزيد فترة العصيان في العقدة الأذينية البطينية AV فهي تقلل من استجابة البطين في الرفرفة والرجفان الأذيني، كما ويمكن أن تقلل النبضات المنتبذة البطينية .
- قصور القلب المزمن: بعض أفرادها مثل metoprolol, bisoprolol, and carvedilol فعالة في معالجة قصور القلب المزمن، من خلال انقاص اعادة النمذجة القلبية وتقلل احتمال الموت المفاجئ.
- فرط نشاط الدرق: يترافق فرط نشاط الدرق مع زيادة الفعالية الودية خاصة على القلب لذلك فهي تخفف من هذه التأثيرات القلبية، وهي تقلل تحول T4 إلى T3 خاصة بروبرانولول.
- الزرق مفتوح الزاوية: التيمولول.
- الاستعمالات الأخرى: هناك العديد من الدراسات التي أكدت أن بروبرانولول يقلل من تكرار وشدة نوبات الشقيقة، ملاحظة: يجب سحب هذه الأدوية بشكل تدريجي وعدم وقفها بشكل مفاجئ (كون أن استعمالها لفترات مطولة يترافق مع زيادة في عدد مستقبلات بيتا، والوقف المفاجئ لها هنا سيحرض لظهور تأثيرات ودية شديدة مثل زيادة قلوصلية العضلة القلبية وعدد ضربات القلب والتأثيرات الأخرى التي تسيء للحالة المرضية المعطاة من أجلها).

## التأثيرات الجانبية:

وتشتمل على بقاء القلب، الحصار الأذيني البطيني، وقصور القلب الاحتقاني. كما ويمكن لمرضى الطرق التنفسية أن يتعرضوا لهجمات ربوية شديدة.

وإن الأعراض الأولية التي تسبق وتحذر من نقص سكر الدم الناجم عن جرعة مفرطة من الأنسولين مثل تسرع القلب والرجفان والقلق يمكن كلها أن تحجب، كما يقلل من تحريك الغلوكوز من الكبد. كما وتسبب الحاصرات التي تملك خواص حاصرة لألفا 1 أيضاً هبوط ضغط انتصابي.