

جامعة دمشق  
كلية الطب البشري  
قسم الفيزيولوجيا والأدوية

الجهاز العصبي نظير الودي

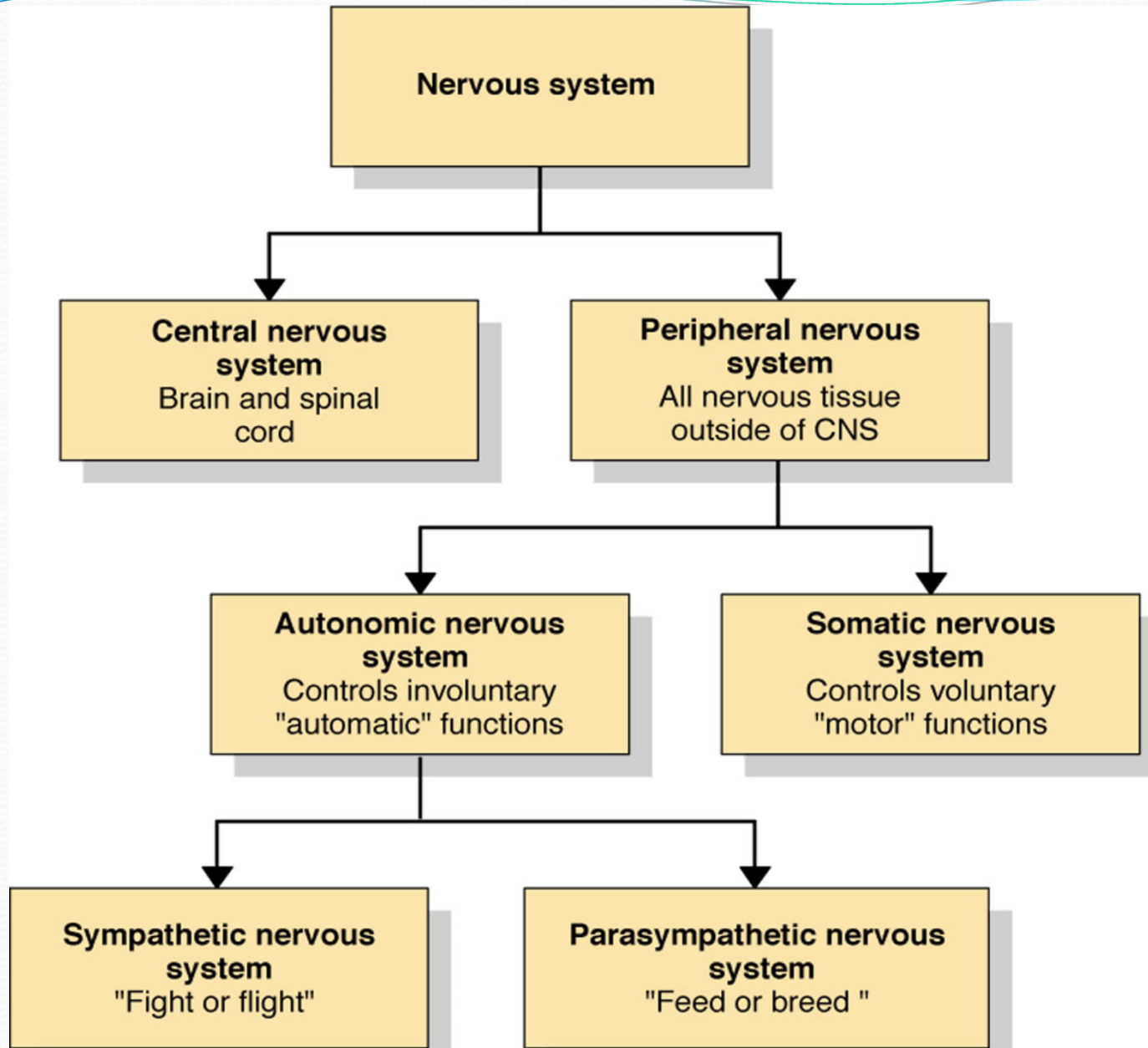
**Parasympathetic nervous System**

علم الأدوية - السنة الثالثة

د. سفير حبيب

# الجملة العصبية الذاتية Autonomic nervous system

- تشكل الجملة العصبية الذاتية ANS جزء من الجملة العصبية المحيطة PNS، إلى جانب الجملة العصبية المركزية CNS، تشكل ما يعرف **بالجملة العصبية**.
- تضبط الجملة العصبية الذاتية ANS **الوظائف التلقائية** (التنفس، سرعة القلب،.....)، فتعصب القلب والأوعية الدموية والأعضاء الحشوية والغدد وجميع الأعضاء الحاوية على عضلات ملساء، فهي تنظم وظائف هذه الأعضاء لا إرادي أي دون تحكم مباشر من الجملة العصبية المركزية ومن هنا جاءت تسميتها **بالجملة العصبية اللاإرادية أو المستقلة**.
- لا تعصب الجملة العصبية الذاتية ألياف العضلات الهيكلية skeletal m. التي تخضع للتحكم الإرادي من المراكز العليا وتدعى الأعصاب المتحكمة بهذه العضلات **بالأعصاب الجسدية** somatic n. وهي تختلف عن الأعصاب الذاتية تشريحي و فيزيولوجي.

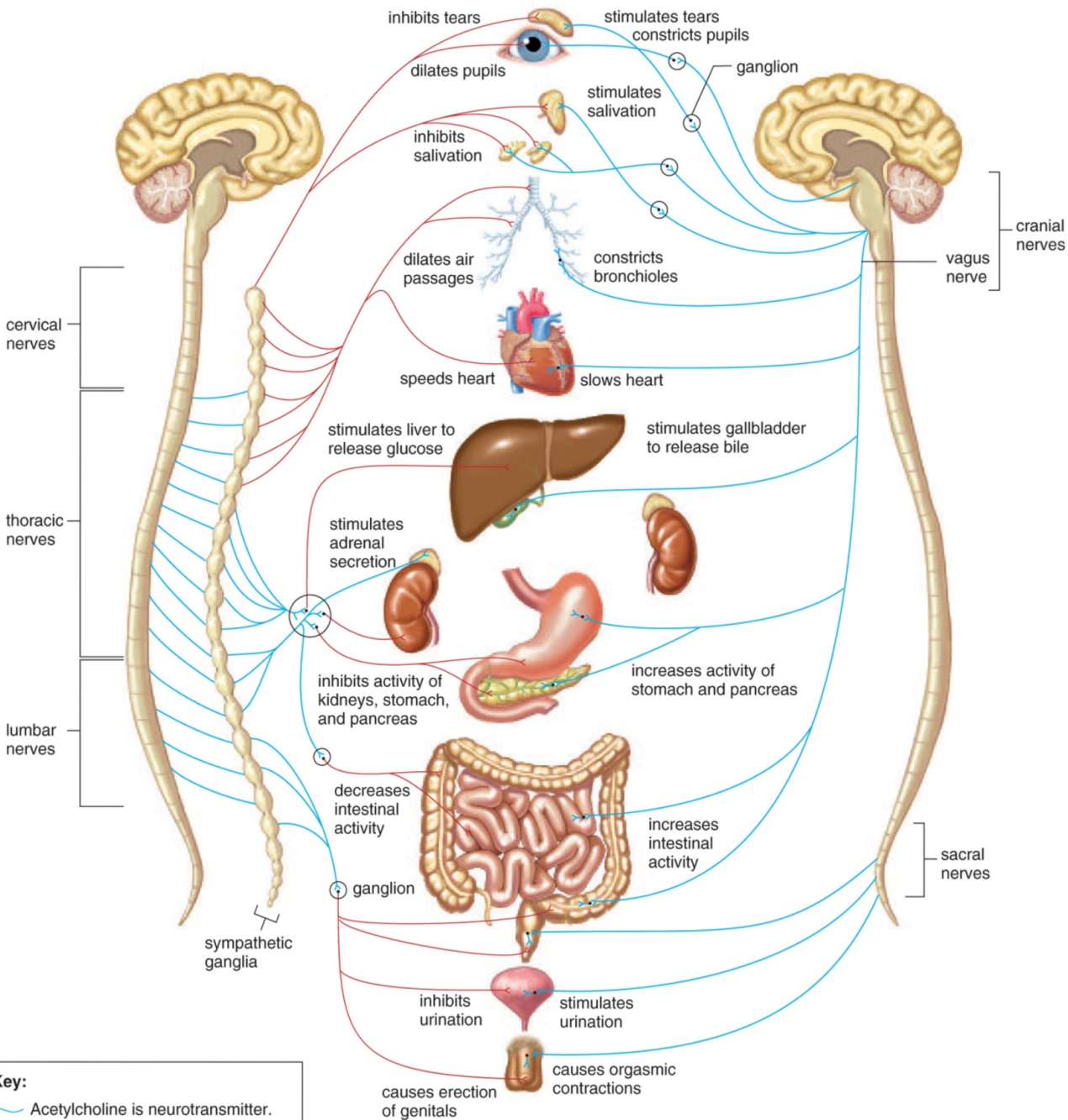


# أقسام الجملة العصبية الذاتية ANS

- تقسم **الجملة العصبية الذاتية ANS** إلى جهازين متميزين تشرحيدي وفيزيولوجي وفارماكولوجي هما:
  - **الجهاز الودي** (الأدرنجي) sympathetic = adrenergic
  - **الجهاز نظير الودي** (الكولينرجي) parasympathetic = cholinergic
- يؤدي تنبيه الجهاز الودي SNS إلى استهلاك الطاقة (↑ سرعة القلب HR، ↑ ضغط الدم BP، ↑ التنفس RR، ↑ جريان الدم blood flow إلى العضلات الهيكلية، توسع الحدقة...)
- بالمقابل يدخر تنبيه الجهاز نظير الودي PNS الطاقة (↓ سرعة القلب، ↓ ضغط الدم، ↓ التنفس، ↑ المفرزات، تقبض حدقة...)
- يشترك هذان الجهازان ببعض الصفات المشتركة.
- تعمل الجملة العصبية الذاتية بجهازها على الحفاظ على الاستتباب عبر الوظائف المنظمة للجسم.

Sympathetic division

Parasympathetic division



# Autonomic Nervous System

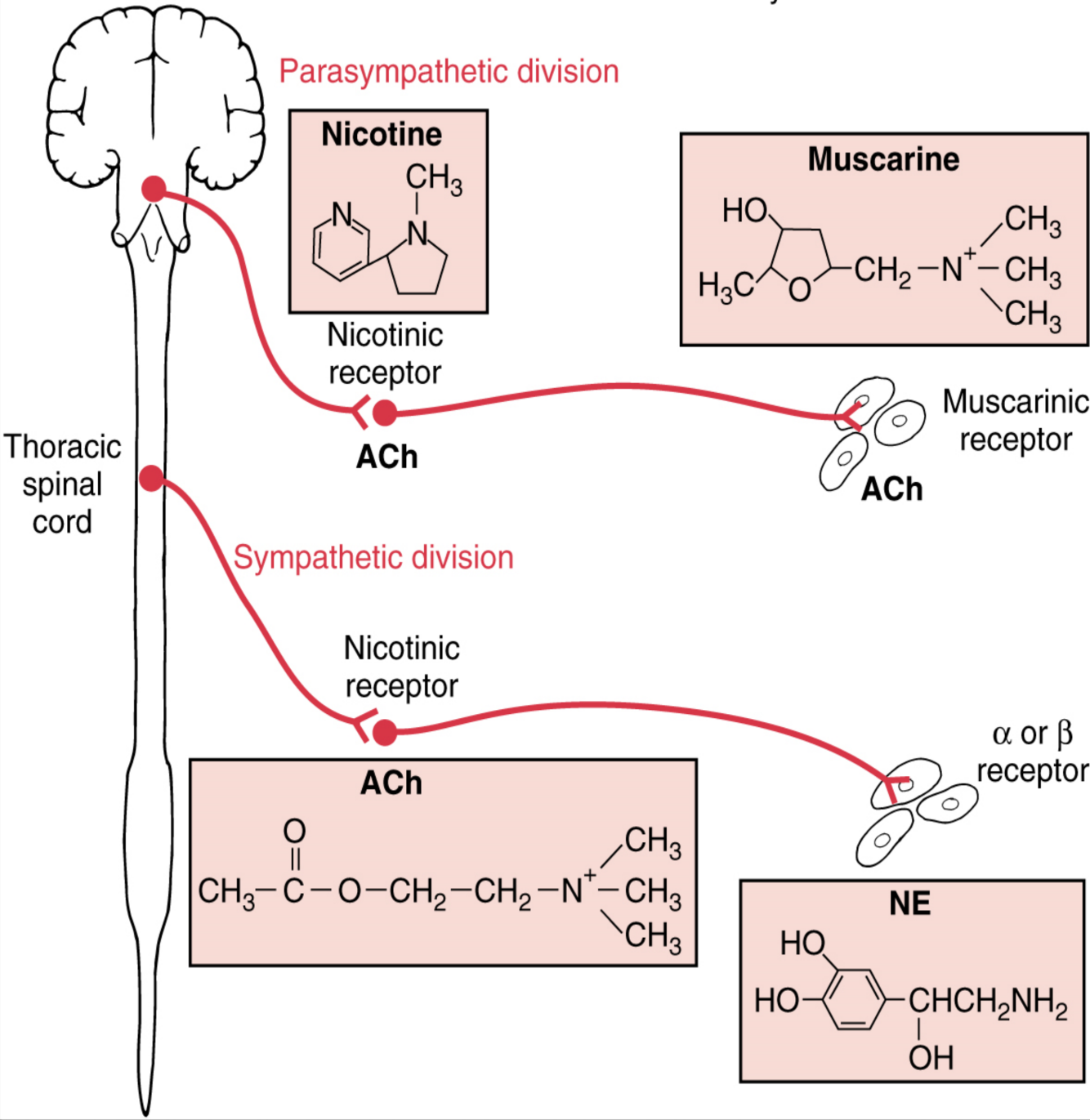
# الجهاز العصبي الودي SNS

- تنشأ أعصاب الجهاز الودي SNS من جميع القطع الظهرية والقطع الأولى القطنية وتكون الألياف العصبية الواردة afferent (preganglion) إلى العقد الذاتية قصيرة، بينما الألياف العصبية الصادرة efferent (postganglion) طويلة (وجود العقد الودية بعيدة عن الأعضاء المعصبة بها) وعددها يفوق عدد الألياف ما قبل العقد
- إن الألياف ما قبل العقد هي مقوية لقدرة الكولين choline أي تعمل على إفراز ال Acetylcholine، بينما الألياف ما بعد العقد الودية تعمل على إفراز ال Noradrenalin
- يعد لب الكظر جزء من الجهاز الودي (تشابه تشريحي وجيني مع العقد الودية)
- تخضع المراكز الودية ونظير الودية لمراقبة وفالية الغدد الصم ومراكز الوطاء، كما ترتبط بالحالة النفسية للفرد.
- تقوم السيالة العصبية الذاتية، التي تجتاز الألياف العصبية الذاتية بتأثيرات منبهة أو مثالة، بحيث يتحقق التوازن بوجود التناقض بين الجهازين الودي ونظير الودي

# الجهاز العصبي نظير الودي PNS

- تنشأ أعصاب الجهاز نظير الودي PNS من نوى الأعصاب القحفية cranial (المحرك للعين III، الوجهي VII، اللساني البلعومي IX، المبهم X) في جذع الدماغ والقطعتين النخاعيتين العجزيتين الثانية والثالثة.
- تسير الألياف العصبية نظير الودية (محاطة بالنخاعين) لمسافة طويلة حتى تصل إلى العقد الذاتية التي توجد قريبة جد من الأعضاء المعصبة بها، وفي العقد تحدث مشبك مقوي للكولين choline.
- تصدر عن العقد ألياف ما بعد العقد نظير الودية، تمتاز بأنها:
  - غير محاطة بالنخاعين
  - قصيرة
  - يتناسب عددها مع الألياف ما قبل العقدوهذا كله يجعل السيالة العصبية نظير الودية محدودة التأثير
- تفرز ألياف ما بعد العقد في نهايتها ال Acetylcholine

# Autonomic nervous system



# Autonomic Nervous System



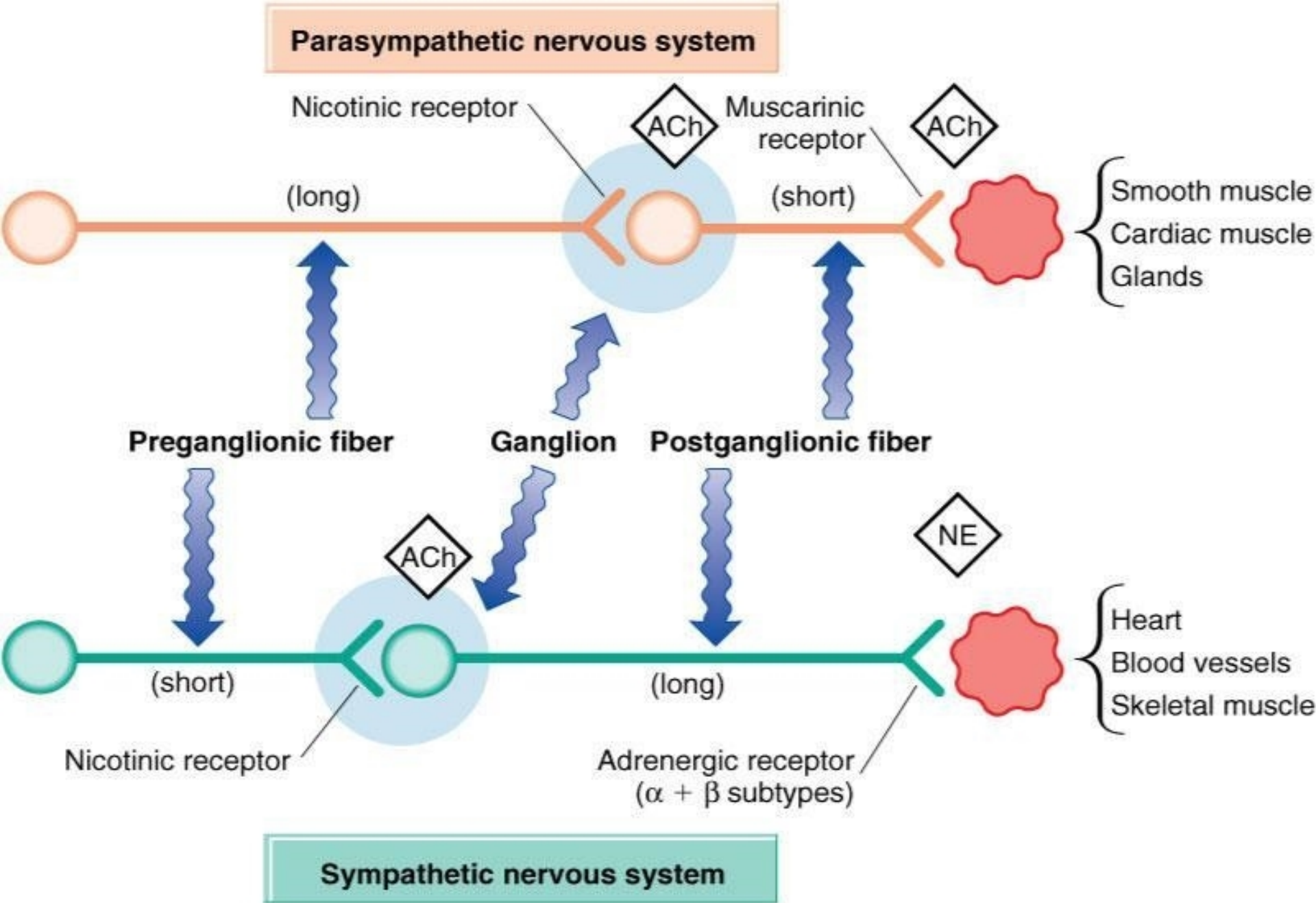


Fig. 19-1. The parasympathetic and sympathetic nervous systems and their relationship to one another. *ACh*, Acetylcholine; *NE*, norepinephrine.

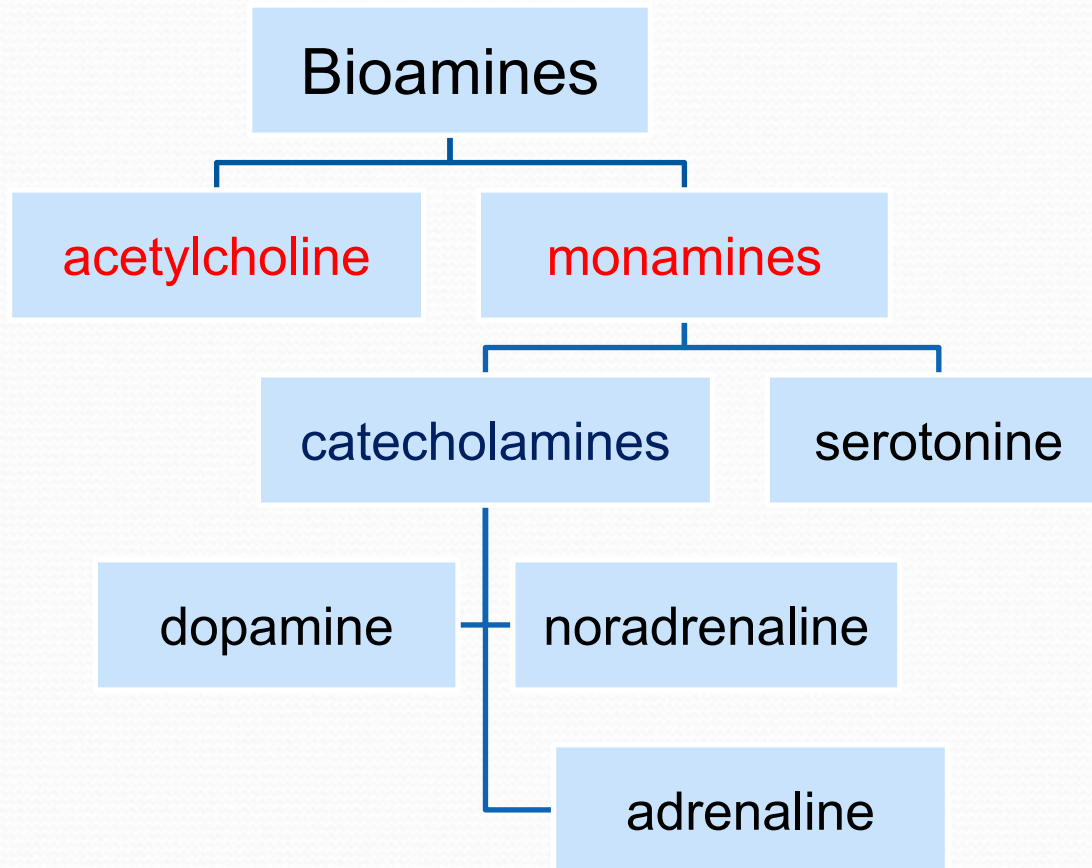
# النقل العصبي والنواقل العصبية الذاتية

## Neurotransmission and autonomic neurotransmitters

- إن النقل العصبي neurotransmission، هو عملية نقل المعلومات والتأثير في الجهاز العصبي nervous s.
- النواقل العصبية neurotransmitters هي مواد داخلية تصدع في العضوية تطلق من النهايات العصبية وتعمل على مستقبلات receptors موجودة على أغشية الخلايا ما بعد المشبك postsynaptic cell m.
- تؤدي إزالة الاستقطاب depolarization للنهاية العصبية قبل المشبك presynaptic إلى إطلاق الناقل العصبي (يصطنع في العصبون ويخزن في حويصلات النهاية العصبية) في المسافة المشبكية synapse فينتشر ويؤثر في المستقبلات النوعية الموجودة على الأغشية بعد المشبك وقبل المشبك، ثم يستقلب بواسطة أنزيمات موجودة في المنطقة.

# النقل العصبي والنواقل العصبية الذاتية

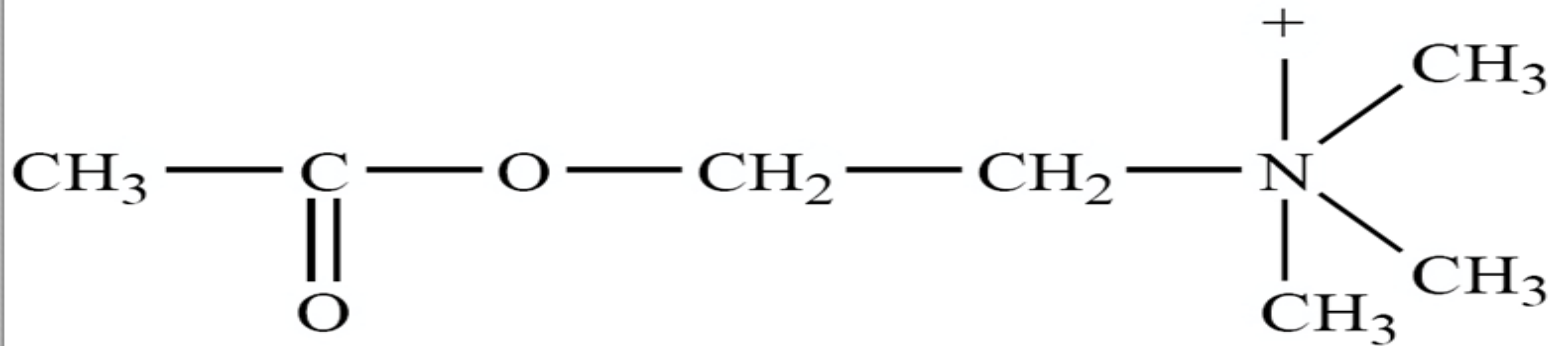
## Neurotransmission and autonomic neurotransmitters



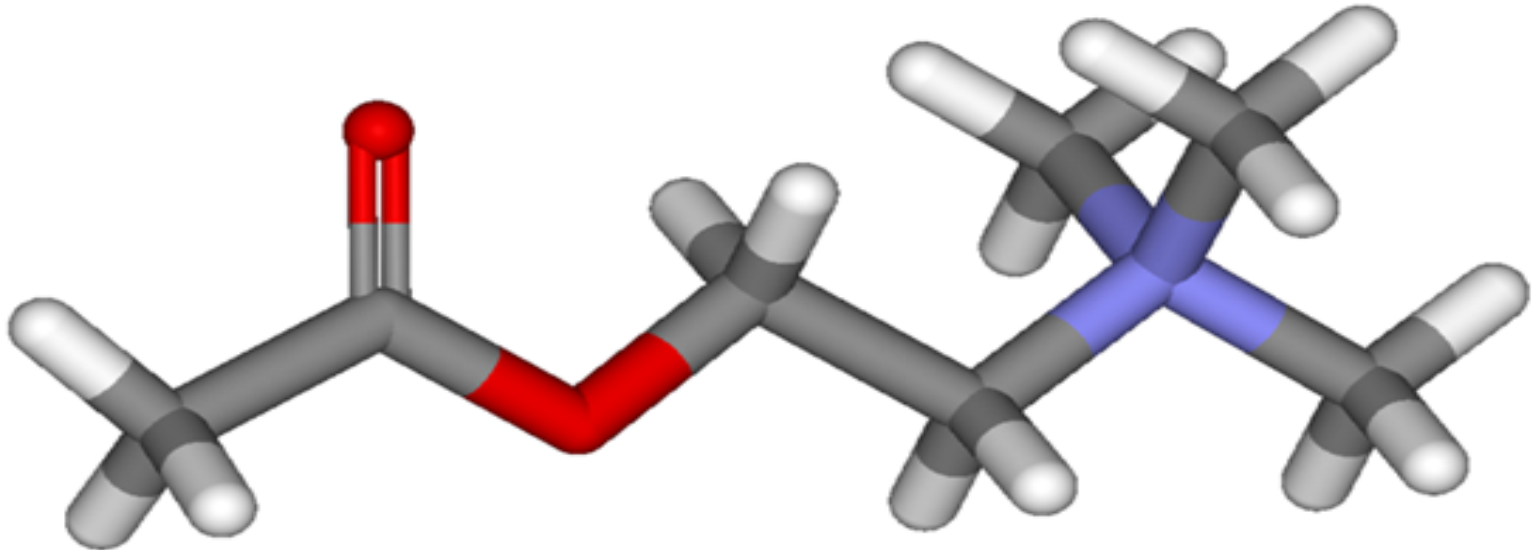
# الأستيل كولين Acetylcholine

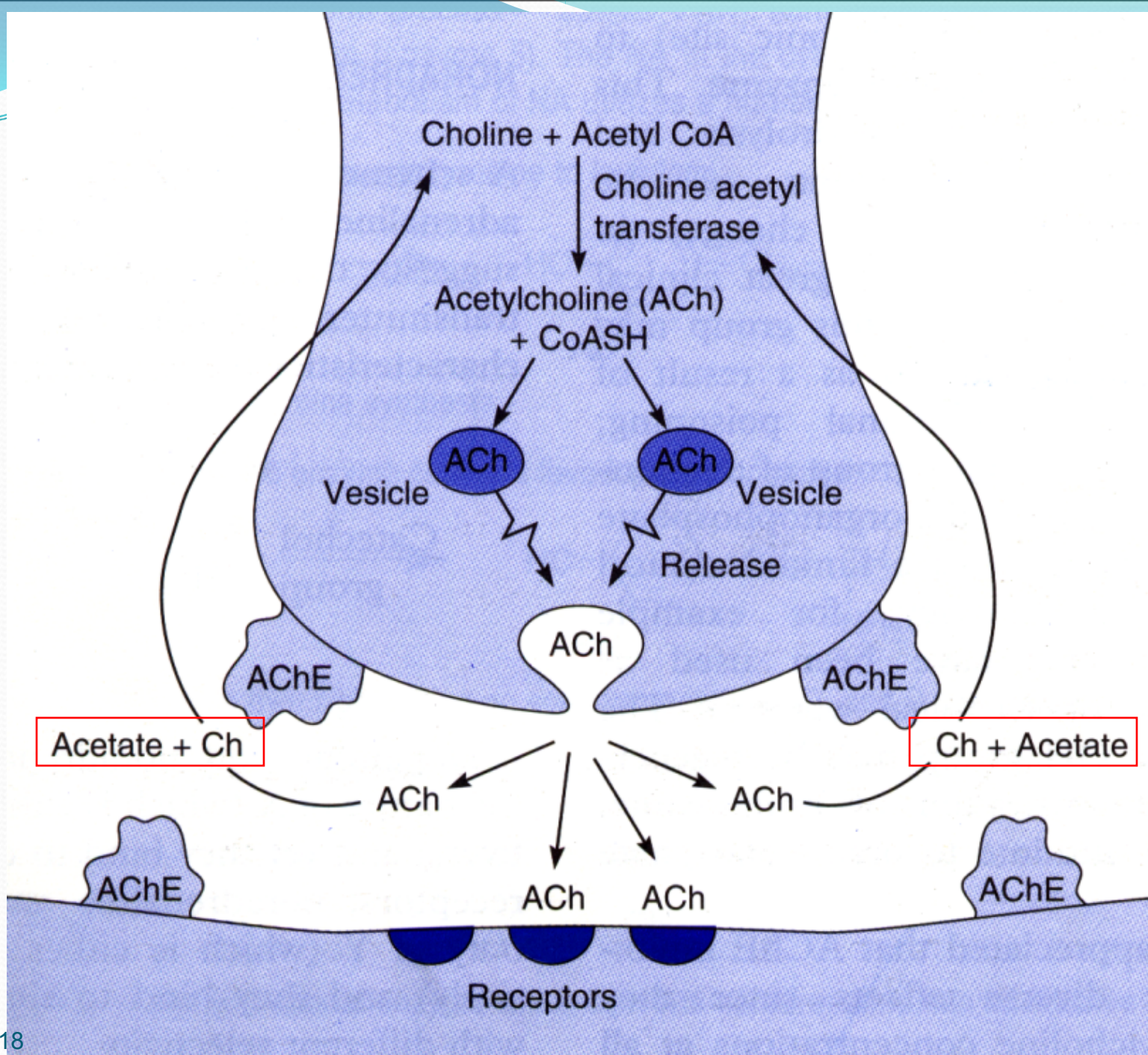
- ال acetylcholine هو **الناقل العصبي** في النهايات نظير الودية والعقد الذاتية والمشابك العصبية العضلية (اللوحة المحركة) وفي العديد من المشابك العصبية المركزية
- يتألف ال acetylcholine كيميائي من جزيئة مرنة قادرة أن تعتمد العديد من التغيرات وتنبه العديد من نماذج المستقبلات
- يصطنع ال acetylcholine في العضوية في مرحلتين متتاليتين:
  - تشكيل ال Acetyl COA بتوسط أنزيمات ال COA synthetases.
  - Acetate + Coenzyme A → Acetyl COA**
  - تشكيل ال acetylcholine بدء من الكولين وبتوسط أنزيمات ال acetyl transferases وبوجود الأوكسيجين والصوديوم والغلوكوز:
  - Ac COA + choline → Acetylcholine**

# الأسيثيل كولين Acetylcholine



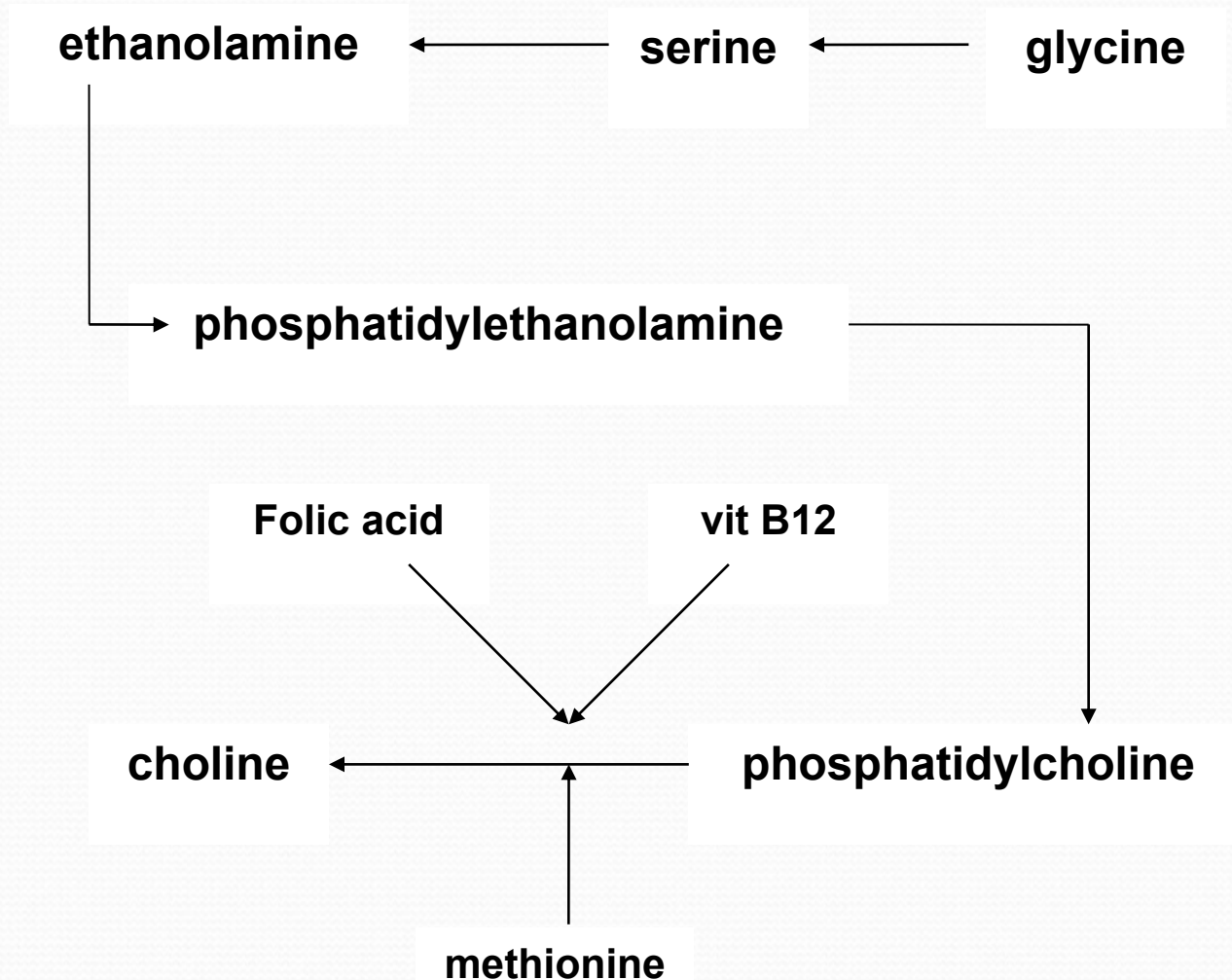
Acetylcholine





# منشأ الـ Acetylcholine :

يكون منشأ الكولين إما خارجي (غذاء) أو داخلي، حيث يتم اصطناعه اعتباراً من الغليسين



# توزع الأسيتيل كولين Acetylcholine

• يتوزع ال **acetylcholine** بشكل واسع في النسيج ويوجد في:

- الجملة العصبية المركزية CNS (الدماغ، النخاع، الأعصاب).

- الجملة العصبية الذاتية ANS (العقد الذاتية الودية sympathetic ونظير الودية parasympathetic، النهايات العصبية نظير الودية).

- النهايات ما قبل المشبكية للملتقى العصبي العضلي (اللوحة المحركة).

• يوجد ال **acetylcholine** في **النهايات ما قبل المشبكية** presynaptic ضمن

حوصلات النهاية العصبية، وبمرور السيالة العصبية تهاجر هذه الحوصلات

نحو الغشاء وتحرر ال **acetylcholine** في المسافات المشبكية العصبية

(نتيجة زوال الاستقطاب depolarization ودخول شوارد الكالسيوم إلى

النهايات العصبية)، ثم يماه ال **acetylcholine** بسرعة بعد ارتباطه بمستقبلاته

النوعية، بواسطة أنزيمات ال **cholinesterase**، وهذا ما يفسر التأثير السريع

والعابر للأستيل كولين



# أنزيمات الكولينستراز cholinesterase

- هناك نوعان من أنزيمات الكولينستراز في العضوية:
  - أنزيمات الـ **Acetyl cholinesterases**، توجد في النسيج العصبية والكريات الحمر، تميه الأستيل كولين و methylcholine  $\beta$  acetyl- بسرعة فائقة ولا تقوى على إماهة إسترات أخرى للكولين butyrylcholine كانت تدعى الكولينستراز الحقة.
  - أنزيمات الـ **butyrylcholinesterases**، توجد في نسيج مختلفة (القلب والبلازما)، تميه الأستيل كولين والـ benzoylcholine والـ butyrylcholine ولا تقوى على إماهة الـ methylcholine  $\beta$  acetyl- كانت تدعى بالكولينستراز الكاذبة.
- يعاد التقاط الـ choline الناتج من إماهة الـ acetylcholine، من قبل النهايات الكولينرجية بألية فاعلة تتعلق بشوارد الصوديوم والكلور ويتشبط عود الإلتقاط reuptake هذا بواسطة الـ hemicholinium.

# مستقبلات الأسيتيل كولين

## Acetylcholine receptors

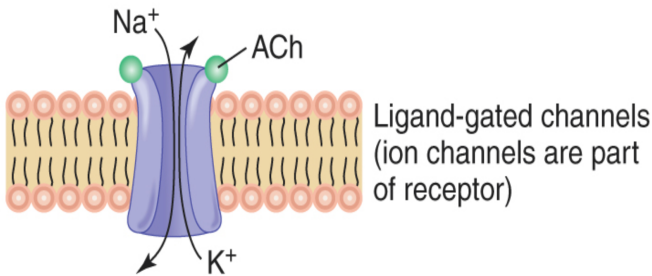
- يمتلك ال acetylcholine في العضوية مجموعتين من المستقبلات:
  - المستقبلات المسكارينية (M) muscarinic receptors
  - المستقبلات النيكوتينية (N) nicotinic receptors

# Acetylcholine receptors

## Nicotinic ACh receptors

Postsynaptic membrane of

- All autonomic ganglia
- All neuromuscular junctions
- Some CNS pathways

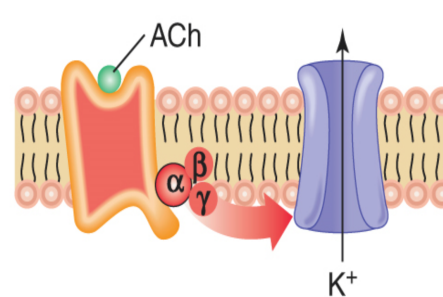


Depolarization

Excitation

## Muscarinic ACh receptors

- Produces parasympathetic nerve effects in the heart, smooth muscles, and glands
- G-protein-coupled receptors (receptors influence ion channels by means of G-proteins)

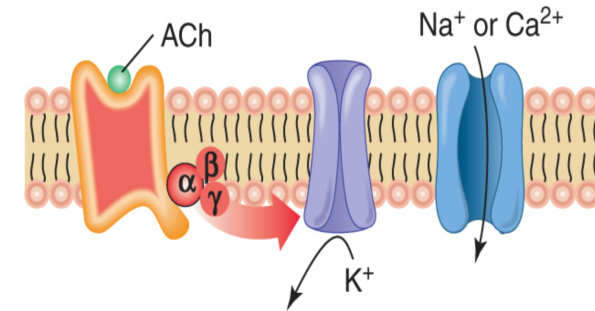


Hyperpolarization

(K<sup>+</sup> channels opened)

Inhibition

Produces slower heart rate



Depolarization

(K<sup>+</sup> channels closed)

Excitation

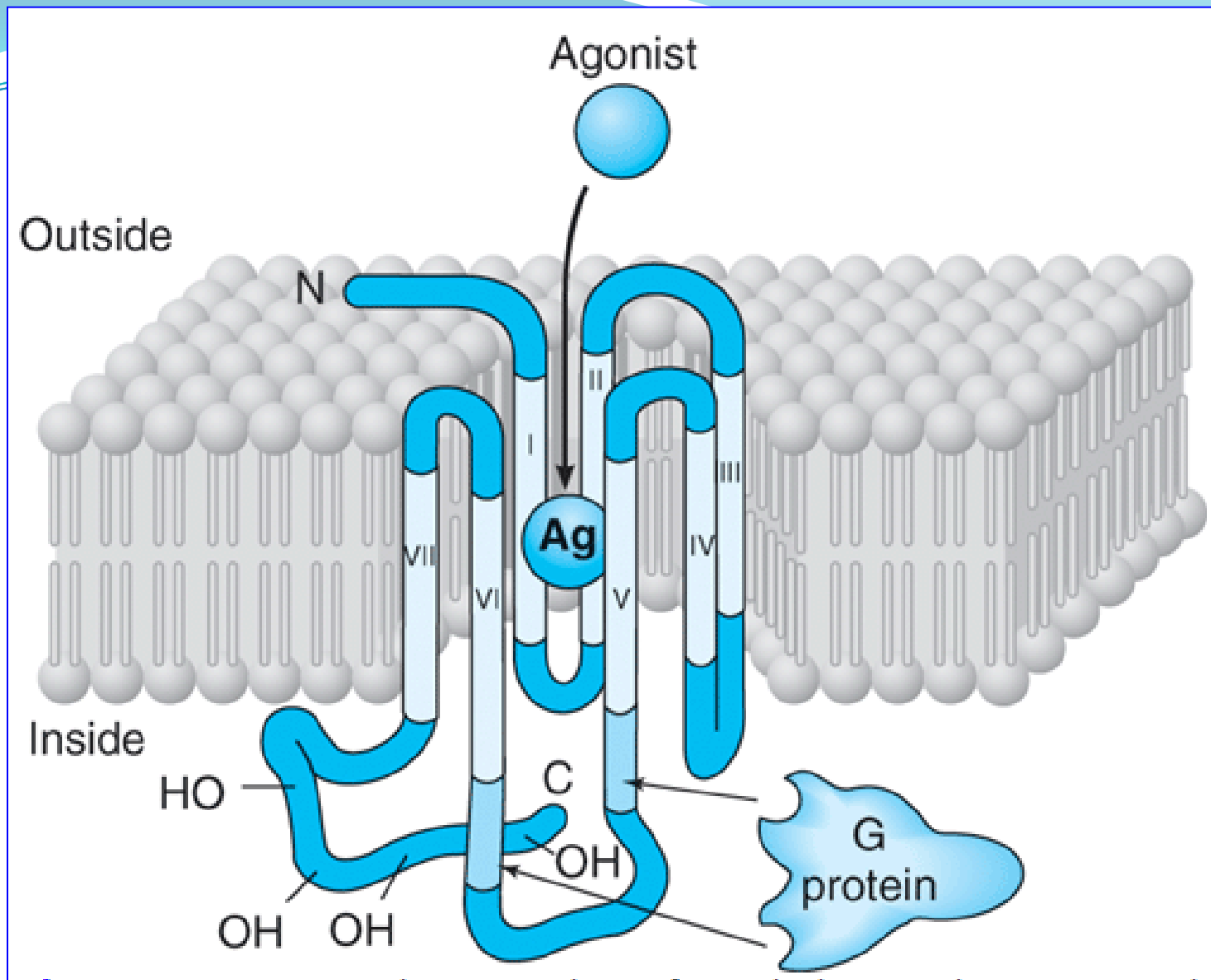
Causes smooth muscles of the digestive tract to contract

# المستقبلات المسكارينية Muscarinic receptors

- دعيت بالمسكارينية لأن تفعيلها يؤدي إلى تأثيرات في العضوية شبيهة بما يحدثه **المسكارين muscarin** (قلويد موجود في بعض الفطور السامة)، في حين أنها تبدي ألفة **affinity** ضعيفة تجاه ال **nicotine**.
- ترتبط المستقبلات المسكارينية **muscarinic r.** بالبروتينات **G** **حيث تفعل** ال **phospholipase C** أو **تنشط** ال **adenylyl cyclase**.
- يؤدي تنبيه المستقبلات المسكارينية **muscarinic r.** ما قبل المشابك، إلى تثبيط **acetylcholine** ال **acetylcholine**، بينما تثبيطها يؤدي إلى زيادة تحرره.
- هناك مستقبلات لل **acetylcholine** (كولينرجية) موجودة في نسيج غير معصبة بالأعصاب نظير الودية (لا تتلقى سيالة عصبية)، توجد في الاندوتيليوم الوعائي حيث أن تنبيهها بمادة شبيهة بال **acetylcholine** ، يؤدي إلى تحرير عامل اندوتليالي (NO) يحدث ارتخا بالليف العضلي الأملس الوعائي.

# توضع المستقبلات المسكارينية Muscarinic receptors

- توجد المستقبلات المسكارينية muscarinic r. في العقد الذاتية وفي الأعضاء المعصبة بالجهاز العصبي الذاتي (القلب، العضلات الملساء smooth m.، الدماغ، الغدد خارجية الإفراز exocrine glands)
- تم تمييز 5 أنواع من المستقبلات المسكارينية (M1, M2, M3, M4, M5) وهي موجودة جميعها في العصبونات
  - M1 توجد أيضا في الخلايا الجدارية c. parietal المعدية
  - M2 توجد أيضا في الخلايا القلبية والعضلات الملساء
  - M3 توجد أيضا في المثانة والغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء
- الأدوية ذات التأثيرات المسكارينية تنبه بشكل مفضل المستقبلات المسكارينية، لكن بتراكيز عالية قد تبدي بعض التأثيرات على المستقبلات النيكوتينية nicotinic r.

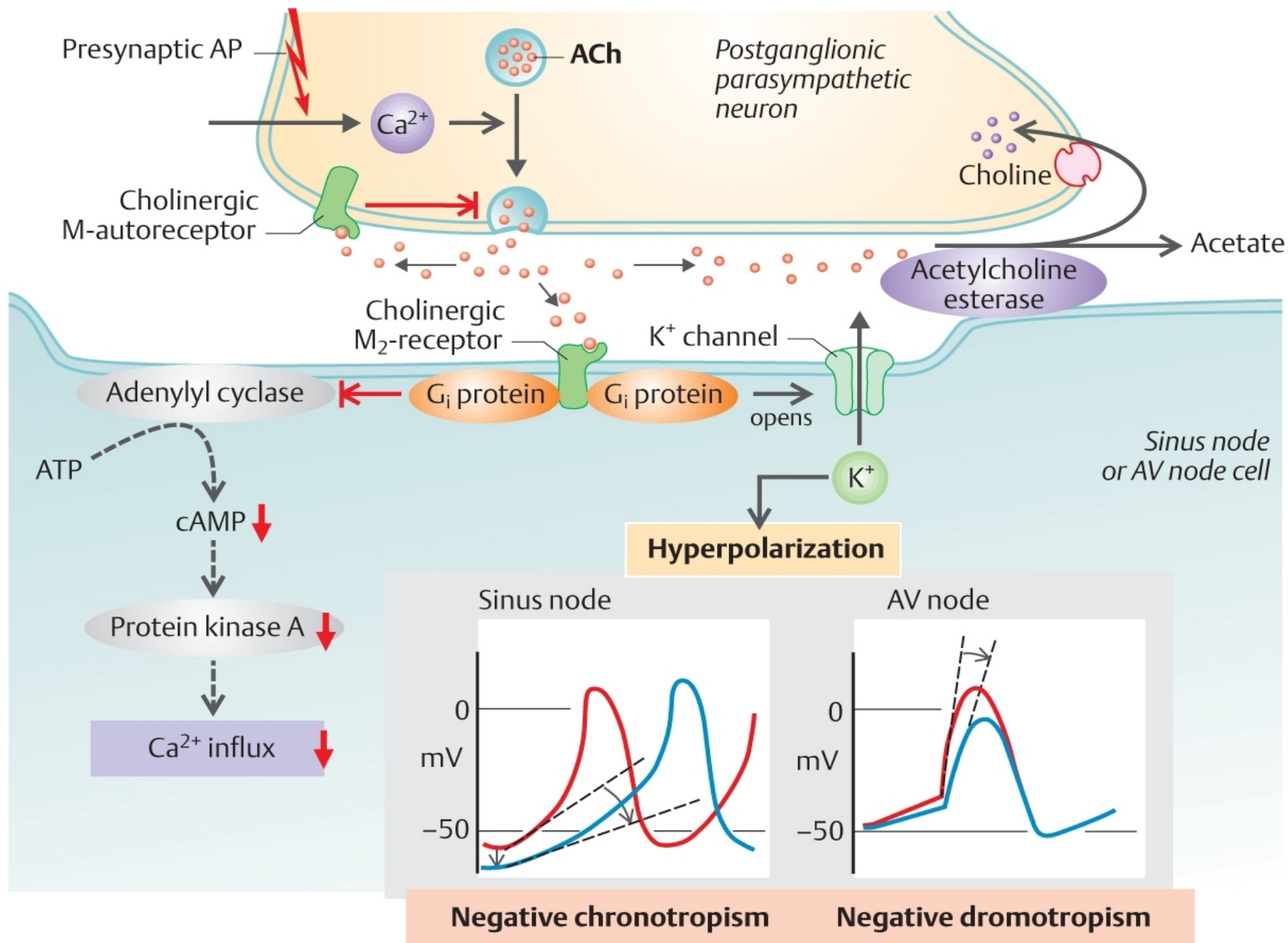


Muscarinic receptor (G protein-linked: 7 subunits)

# آلية تأثير الأسيتيل كولين Acetylcholine

- يمكن للعديد من الآليات الجزيئية المختلفة أن تنقل الإشارة الناجمة عن ارتباط ال **acetylcholine** بمستقبلاته المسكارينية:
  - مثلا عند **تفعيل المستقبلات M1 أو M3** يخضع المستقبل لتبدلات شكلية ويتداخل مع البروتين **Gq** الذي يفعل بدوره ال **phospholipase C** الأمر الذي يؤدي إلى تفعيل **DAG** و **IP3** اللذين يسببان زيادة في شوارد الكالسيوم داخل الخلية
  - تتداخل شوارد الكالسيوم لتفعيل أو تثبيط الأنزيمات، أو تسبب فرط استقطاب **hyperpolarization** أو إفراز **secretion** أو تقلص **contraction**
- **بشكل معاكس: تفعيل المستقبلات M2 في العضلة القلبية ينبه البروتين Gi** الذي يثبط ال **adenylyl cyclase** ويزيد ناقلية البوتاسيوم والتي يستجيب لها القلب بنقص في عدد ضربات القلب وقوة التقلص

## B. Cholinergic transmission in the heart





# المستقبلات النيكوتينية Nicotinic receptors

- يؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى أفعال تشابه ما يحدثه **nicotine** في العضوية، لذلك دعيت بالنيكوتينية **nicotinic r.**

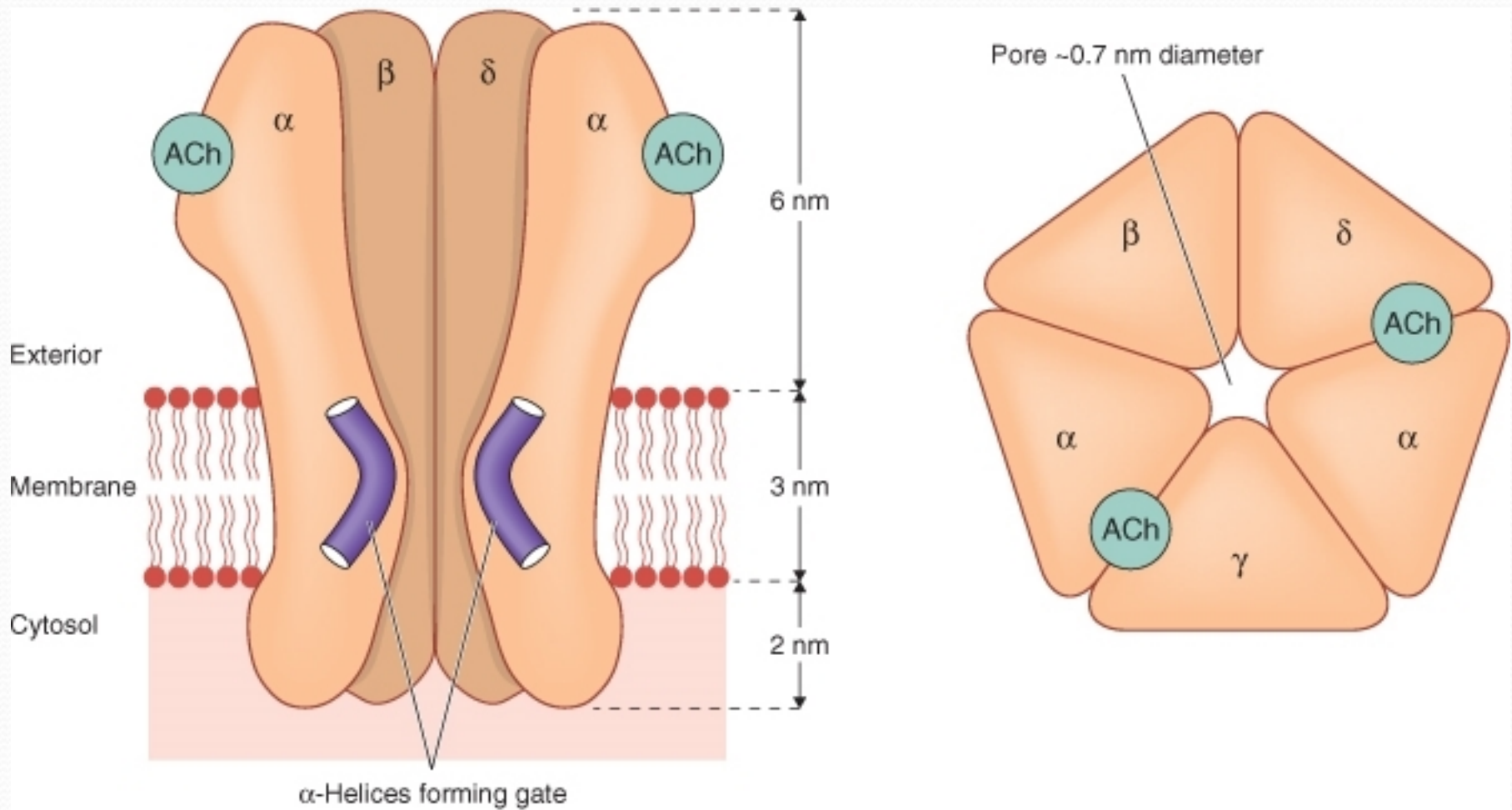
- تعمل هذه المستقبلات كقنوات شاردية ion channels تفتح باللجائن ligands
- نميز نوعين من هذه المستقبلات:

- المستقبلات **النيكوتينية العضلية (Nm)**، تتوضع في اللوحة المحركة في منطقة المشابك العصبية العضلية، يؤدي تنبيهها إلى فتح قناة شاردية ion channel مؤدي إلى دخول الصوديوم والكلسيوم إلى الخلية، محدثة زوال استقطاب depolarization وبالتالي تقلص عضلي muscle contraction.

- المستقبلات **النيكوتينية العقدية (Nn)**، تتوضع في العقد الذاتية وفي لب الكظر والجملة العصبية المركزية CNS وفي النهايات العصبية الحسية.

يؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى **فتح قناة شاردية** ion channel وزوال استقطاب depolarization يكون منشد لسيالة عصبية في الألياف ما بعد العقد.

# N-receptor: 5 subunits



© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

# التأثيرات الفارماكولوجية للـ Acetylcholine

● تختلف تأثيرات الـ acetylcholine وفق لنوع المستقبل:

- التأثيرات المسكارينية muscarinic: محيطية، مركزية

- التأثيرات النيكوتينية nicotinic

● على الرغم من أن الـ acetylcholine هو الناقل العصبي في الأعصاب نظيرة الودية. parasymphathetic n. والأعصاب الجسمية somatic n.، بالإضافة إلى العقد الذاتية ganglion، فإنه ليس له أهمية من الناحية العلاجية بسبب تعدد تأثيراته وتثبيطه السريع بالـ cholinesterase

# التأثيرات المسكارينية المحيطة لل Acetylcholine (1)

- يحدث ال acetylcholine تأثيرات موسكارينية muscarinic، نتيجة تنبيهه المستقبلات المسكارينية، تلغى هذه التأثيرات بال atropine
- تطال هذه التأثيرات العديد من الأجهزة والأعضاء
- التأثيرات القلبية cardiac effects (M2): يتوزع التعصيب الكولينرجي للقلب في مستوى الأذينات atrium، فيحدث ال acetylcholine الآتي:
  - بطء قلب bradychardia يمكن أن يصل حتى الوقف العابر لضربات القلب
  - تناقص في النقل الأذيني البطيني auricoventricular conduction
  - تناقص في القدرة التقلصية contractility للأذينة atrium

## التأثيرات المسكارينية المحيطة لل Acetylcholine (2)

- **التأثيرات الوعائية (M3) vascular effects:** توجد في الأوعية مستقبلات موسكارينية، لكنها لا تتلقى سيالة كولينرجية (غياب التعصب نظير الودي للأوعية).
- يؤدي حقن ال acetylcholine إلى توسع وعائي شرياني تا لتحرير مادة موسعة للأوعية (NO) من قبل الاندوتيليوم الوعائي.
- يحدث تقبض وعائي نتيجة تأثير ال acetylcholine على الأوعية الإكليلية coronary المصابة بآفات عصيدية، يفسر بالتنبيه المباشر للفوسفوليبياز A2 (PLA2) في الليف الأملس والذي يؤدي إلى تحرر حمض الأراشيدونيك وغياب ال NO من الاندوتيليوم المصاب أو غياب الخلايا الاندوتليالية.
- يؤدي حقن مقادير قليلة جد من ال acetylcholine في الوريد (عند الحيوان والإنسان) إلى هبوط آني وعابر للضغط الشرياني، ناتج عن بطف القلب والتوسع الوعائي.

## التأثيرات المسكارينية المحيطة لل Acetylcholine (3)

- التأثيرات على الألياف العضلية الملساء غير الوعائية (M3): يقوم ال acetylcholine بتفعيل الفوسفوليبياز C في الخلايا العضلية الملساء محدث:
  - زيادة في المقوية المعدية، زيادة في الحركات الحوية وحدوث غثيانات وإقياءات
  - زيادة في المقوية الحالبية
  - تقبض قسبي (يمكن أن يحدث إرذاذ الأستيل كولين نوبة ربو)
- التأثيرات على المفرزات (M3): يزيد ال acetylcholine من المفرزات الهضمية (لعاب غزير) والقصبية (طوفان قسبي) والجلدية (تعرق) والدمعية، نتيجة تنبيه الفوسفوليبياز C في خلايا الغدد خارجية الإفراز
- التأثير على العين (M3): يحدث ال acetylcholine تقبض في الحدقة مترافق بتناقص قطر القرنية، مما يسهل سيلان الخلط المائي وهبوط ضغط باطن العين

# التأثيرات المركزية للـ Acetylcholine

- إن تأثيرات الـ **acetylcholine** المسكارينية في مستوى الجملة العصبية المركزية معقدة وغير محددة بوضوح.
- يحدث تنبيه المستقبلات المسكارينية ما بعد المشابك زوالاً في الاستقطاب **depolarization** أو فرط في الاستقطاب **hyperpolarization**، تبعاً للشروط أي أنه يحدث تنبيه أو تثبيط للنورونات المركزية.
- يؤدي تنبيه المستقبلات المسكارينية المركزية ما بعد المشبك عند الحيوان إلى سهولة التعلم وهبوط في درجة الحرارة ورجفانات واختلاجات.

# التأثيرات النيكوتينية لل Acetylcholine (1)

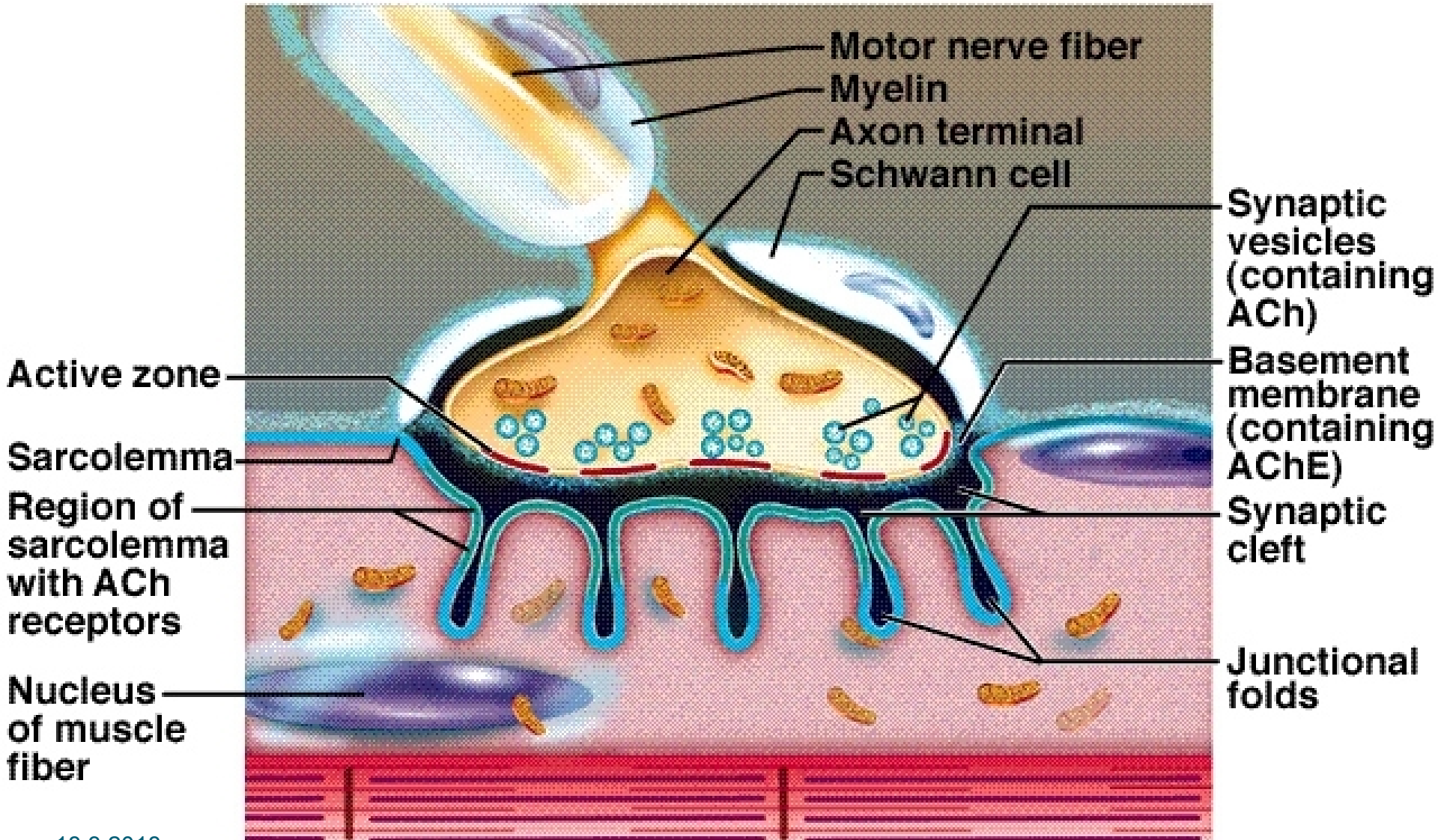
- تتصف المستقبلات النيكوتينية ببنية خماسية الشكل متشابهة وظيفية، يؤدي تفعيلها إلى فتح قناة شاردية ودخول الصوديوم والكلسيوم إلى الخلية محدث زوالا في الاستقطاب depolarization (يحتاج فتح القناة الشاردية إلى جزيئين من ال acetylcholine).
- يتداخل بتأثيراته النيكوتينية في المستويات الآتية:
  - الجملة العصبية الذاتية.
  - النقل العصبي العضلي.
  - الجملة العصبية المركزية.
- يحقق ال acetylcholine النقل النوروني في الجملة العصبية الذاتية، فيتحرر ال acetylcholine من الليف قبل المشابك ويفل المستقبلات النيكوتينية، فتفتح أقنية الصوديوم محدث زوالا في الاستقطاب depolarization، يكون منش لسيالة عصبية جديدة في الليف ما بعد المشابك.



## التأثيرات النيكوتينية لل Acetylcholine (2)

- يؤدي تنبيه المستقبلات النيكوتينية في اللوحة المحركة إلى النقل العصبي العضلي ويحدث تنبيه العصب المحرك تحرر ال acetylcholine في المسافة المشبكية للوصل العصبي العضلي، بينما لا يحدث التنبيه المباشر للعضلة تحرر ال acetylcholine حتى لو أدى التنبيه إلى تقلصات عضلية.
- تحدث المقادير القليلة من ال acetylcholine والمطقة في مستوى اللوحة المحركة تقلص عضلي.
- لا يؤدي تطبيق ال acetylcholine المباشر على العصب أو على العضلة (خارج اللوحة المحركة) إلى أي تأثير.

# Neuromuscular Junction



## التأثيرات النيكوتينية لل Acetylcholine (3)

- تثبط المقادير الكبيرة من ال acetylcholine في اللوحة المحركة التقلصات العضلية التالية لتنبيه العصب.
- تتداخل شوارد الكالسيوم والمغنزيوم في عملية النقل العصبي العضلي بشكل متعاكس، فالكالسيوم يهل النقل العصبي العضلي، بينما المغنزيوم يعاكسه.
- يؤدي تنبيه المستقبلات النيكوتينية في الجملة العصبية المركزية إلى فتح الأقنية الشاردية وزوال الاستقطاب depolarization (نتأجه غير واضحة).
- لايزال دور ال acetylcholine في تفعيل المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية المركزية، غامض:  
في داء الزهايمر، الذي يتصف بعته وخرف واضطراب في الذاكرة (عوز كولينرجي)، تستعمل أدوية مختلفة مشابهة مباشرة وغير مباشرة لنظير الودي في علاجه

**TABLE 8-4**

**SITES FOR MUSCARINIC AND NICOTINIC ACTIONS OF ACETYLCHOLINE**

<b>SITE</b>	<b>MUSCARINIC ACTION*</b>	<b>NICOTINIC ACTIONS</b>
Cardiovascular		
Blood vessels	Dilation	Constriction
Heart rate	Slowed	Increase
Blood pressure	Decreased	Increase
		} With large doses after atropine
Gastrointestinal		
Tone	Increased	Increased
Motility	Increased	Increased
Sphincters	Relaxed	—
Glandular secretions	Increased salivary, lacrimal, intestinal, and sweat secretion	Initial stimulation and then inhibition of salivary and bronchial secretions
Skeletal muscle	—	Stimulation
Autonomic ganglia	—	Stimulation
Eye	Pupil constriction Decreased accommodation	—
Blocking agent	Atropine	Tubocurarine
<b>Remarks</b>	Above effects increase as dosage increases.	Increased dosage inhibits effects and causes receptor blockade.

# المشابهات (المقلدات) والمعاكسات المسكارينية

## Muscarinic agonists and antagonists

- توجد محاولات لتطوير مشابهات ومعاكسات مسكارينية انتقائية
- مثلاً ال **pirenzepine** مضاد كوليني جزي ثلاثي الحلقة مع اصطفائية أكبر لتنشيط M1 كما في المخاطية المعدية
- **بجرعات علاجية:** لا يحدث الكثير من التأثيرات غير المرغوبة التي تشاهد مع المعاكسات غير الاصطفائية
- قد يسبب **تسرع قلب انعكاسي** reflex tachycardia نتيجة حصر M2 في القلب، لذلك فإن أهميته السريرية كبديل لمثبطات مضخة البروتون PPI في معالجة القرحة المعدية والعفجية تبقى موضع شك
- ال **darifenacine** هو معاكس مسكاريني تنافسي مع ألفة أكبر تجاه M3، يستعمل في معالجة المثانة المفرطة الحركة overactive bladder
- لا توجد في الوقت الحاضر مركبات دوائية مهمة سريري تؤثر على M4 أو M5

## مشابهات الأسيتيل كولين

# Acetylcholine agonists

- يطلق على هذه المجموعة **مقلدات الأسيتيل كولين** نظر لأنها تحدث في العضوية تأثيرات شبيهة بما يحدثه ال acetylcholine. نميز منها:
  - مشابهات ال acetylcholine مباشرة التأثير.
  - مشابهات ال acetylcholine غير مباشرة التأثير.

# المشابهات المباشرة لل Acetylcholine (1)

- تقلد هذه المجموعة ال **acetylcholine** بتفعيلها المباشر للمستقبلات المسكارينية M أو النيكوتينية N أو الاثنين معاً.
- تختلف هذه المجموعة في ما بينها بقدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغي BBB، فالتى تعبر بسهولة تصل إلى الجملة العصبية المركزية CNS فتظهر تأثيراتها المركزية مسيطرة، أما التى لا تقوى على العبور، فتتملك تأثيرات محيطية مسيطرة.
- يمكن أن تصنف الى مجموعتين:
  - ايسترات الكولين **choline esters**: تتضمن ال acetylcholine والايسترات الصناعية للكولين
  - القلويدات الطبيعية **alkaloids** مثل ال pilocarpine
- جميع المقلدات المباشرة لل **acetylcholine** تمتلك مدة تأثير أطول من ال **acetylcholine**

## (2) Acetylcholine المشابهات المباشرة لل

التأثير على المستقبلات N	التأثير على المستقبلات M	التأثر بالكولينستراز cholinesterase	المشابه agonist
+++	+++	+++	acetylcholine
+++	++	-	carbachol
+	+++	++	metacholine
-	+++	-	bethanechol
-	+++	-	muscarine
-	++	-	pilocarpine
-	++	-	oxotremorine



# ال Carbachol (Carbamylcholine)

- حل ال carbamic acid مكان ال acetic acid في ال acetylcholine، وهذا أكسبه مقاومة تجاه أنزيمات الكولينستراز، وبالتالي أصبح أكثر فاعلية من ال acetylcholine، لكنه أكثر سمية منه
- يفعل ال carbachol المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية مثل ال acetylcholine
- استعماله محدود فقط بالطرق الموضعية (قطرات في معالجة الزرق glaucoma) بسبب سميته الشديدة وتأثيراته غير النوعية
- يعتمد تأثيره المضاد للزرق على التأثير المقبض للحدقة والخافض للضغط داخل العين

# ال Pilocarpine

- قلويد نباتي لا يتأثر بأنزيمات ال cholinesterase، ينبه المستقبلات الموسكارينية
- أقل قوة بكثير من ال acetylcholine ومشتقاته، لكنه يتميز بتأثير منبه قوي لإفراز اللعاب والعرق والدمع لكن تأثيراته غير النوعية تحد من استعماله
- الاستعمالات السريرية:
  - يعتبر الدواء المختار في الحالات الإسعافية لإنقاص الضغط داخل العين (استعمال موضعي) في الزرق ضيق (مغلق) الزاوية narrow (closed) angle أو الزرق مفتوح الزاوية open angle
  - يستعمل لتنبية إفراز اللعاب عند المرضى الذين يعانون من جفاف الفم xerostomia الناجم عن تشعيع الرأس والعنق
  - يستعمل عن طريق الفم بالمشاركة مع ال cevimeline (مقلد كولينرجي) في معالجة متلازمة Sjogren (جفاف الفم، نقص إفراز الدمع)

# ال Bethanechol

- حل ال carbamic acid مكان ال acetic acid في ال acetylcholine، وهذا أكسبه مقاومة تجاه أنزيمات الكولينستراز cholinesterase، ويقتصر تأثيره على المستقبلات المسكارينية

- الاستعمالات السريرية:

- تنبيه المثانة الوانبة (الواهنة) atonic bladder خاصة بعد الوضع postpartum أو بعد التداخلات الجراحية

- الاحتباس البولي غير الانسدادي nonobstructive urinary retention

- يمكن استعماله أيضا في معالجة الوهن من منشأ عصبي neurogenic atony والقولون العرطل megacolon

# General Effects of Cholinergic Agonists

- **Decrease heart rate and cardiac output**
- **Decrease blood pressure**
- **Increases GI motility and secretion**
- **Pupillary constriction**

# النيكوتين Nicotine (1)

- **ال-nicotine** مشابه مباشر لل acetylcholine يستخرج من التبغ ويمر عبر الدخان، يفعل المستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية وفي الدماغ.
- يشل العقد إذا استعمل بمقادير كبيرة جد، وهو يطال بتأثيراته مختلف نواحي العضوية.
- ينبه ال nicotine بالمقادير القليلة المستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية، وهذا يؤدي إلى **تحرر ال acetylcholine من النهايات الكولينرجية** و ال **noradrenalin من النهايات الأدرنجية ومن لب الكظر.**
- تثبط المقادير الكبيرة من النيكوتين النقل العقدي.
- يؤدي حقن ال nicotine بمقادير معتدلة في الوريد إلى حدوث هبوط في الضغط الشرياني (تنبيه العقد نظير الودية)، يتلوه ارتفاع في الضغط الشرياني (تنبيه العقد الودية)، يمكن إلغاء الهبوط في الضغط باستعمال ال atropin والارتفاع باستعمال حاصرات  $\alpha_1$ .

## النيكوتين Nicotine (2)

- يمكن معاكسة مجموع التأثيرات المنبهة للنيكوتين في الجملة العصبية الذاتية باستعمال **مادة شالة للعقد** (penthonium) تؤدي إلى خمود ومن ثم زوال تأثيرات ال nicotine، عندما تستعمل بشكل متكرر ومتقارب.
- يحدث ال nicotine غثيان وإقيا وزيادة في الحركات الحوية المعوية (طور التنبيه)، بينما تحدث المقادير الكبيرة نقص في المقوية الحركية (طور الشلل)، فالنيكوتين إما أن ينبه أو يثبط مختلف المفرزات الهضمية والجلدية (وفق المقدار).
- يحدث ال nicotine تأثيرات قليلة الأهمية في مستوى اللوحة المحركة إذا ما قورنت بتأثيراته في العقد الذاتية، فالمقادير القليلة تسل النقل العصبي العضلي، بينما المقادير الكبيرة تثبطه.
- يبدو أن ال nicotine يحن الانتباه في الأعمال الرتبية ويسل التذكر، وهو حال للقلق anxiolytic **ويثبط فعالية ال MAO الدماغية** (قلة تواتر حدوث داء باركنسون عند المدخنين).

## النيكوتين Nicotine (3)

- يؤدي ال nicotine إلى حدوث **ظاهرة التحمل tolerance**، مما يقود بالمدخن إلى زيادة استهلاكه، وهو يؤسس **الاعتماد النفسي الشديد**، مما يجعل توقف استعماله صعب.
- تحدث المقادير الكبيرة من ال nicotine، رجفان واختلاجات تعاكس باستعمال مضادات داء باركنسون.
- يحدث ال nicotine، عندما يستعمل بشكل متكرر ومتقارب **ظاهرة تسرع المناعة Tachyphylaxis**
- يحدث ال nicotine بالمقادير المعتدلة **تبدلات تنفسية** (تنبيه المستقبلات الحساسة للمواد الكيميائية الموجودة في الجيب السباتي)، وتؤدي المقادير السامة إلى تثبيط التنفس، الذي قد يصل إلى درجة وقف التنفس.
- يستعمل ال nicotine سريري، فقط لتسهيل ومحاولة الإقلاع عن التدخين، ويتوافر بشكل مضغيات أو لصقات جلدية **transdermal patches**.

# المشابهات غير المباشرة لل Acetylcholine (1)

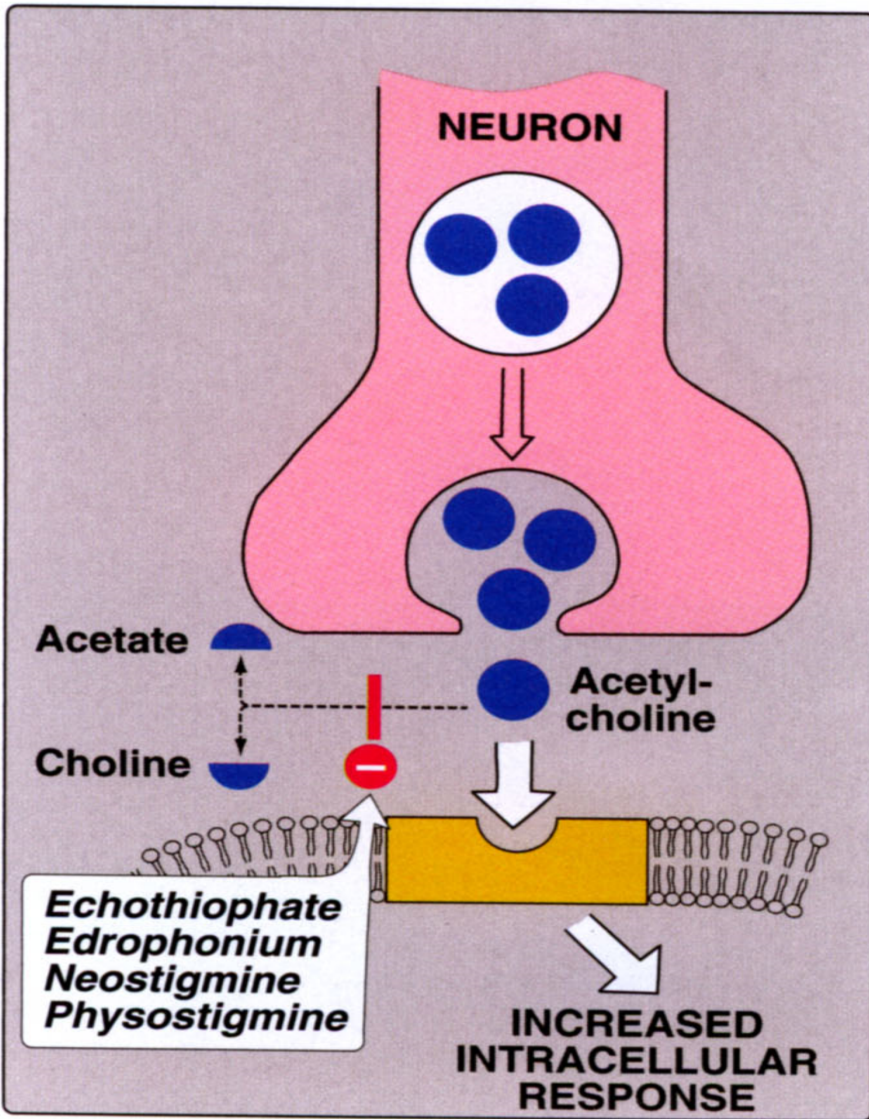
- تعمل هذه المجموعة على زيادة تراكيز ال acetylcholine داخلي المنشأ ب:
  - زيادة الاصطناع الحيوي لل acetylcholine.
  - زيادة التحرر.
  - تثبيط التخريب.
- أجريت عدة محاولات لزيادة الاصطناع في العضوية باستعمال ال choline وجميعها لم تع نتائج.
- ولزيادة تحرره استعمل ال cisapride، الذي يحرر ال acetylcholine من النهايات الكولينرجية للأنبوب الهضمي، فيزيد من الحركية في المري والمعدة والعفج والمعوي الدقيق والكولون، كما يزيد من الضغط في المصرة السفلية للمري معاكس القلب المعدي المريئي، يضاف إلى ذلك كونه مشابه للمستقبلات 5HT4، مما يعزز تأثيره المقوي للحركية الهضمية.



## المشابهات غير المباشرة لل Acetylcholine (2)

- يمكن تثبيط تخريب ال acetylcholine باستعمال **مثبطات الكولينستراز** ، وهذا يؤدي إلى زيادة تراكيزه في العضوية.
- تصنف **مثبطات الكولينستراز** cholinesterase inhibitors وفق لشدة وفترة تأثيرها إلى:
  - مثبطات الكولينستراز العكوسة reversible
  - مثبطات الكولينستراز غير العكوسة irreversible

# آلية تأثير المقلدات الكولينرجية غير المباشرة



**Figure 4.8**

Mechanisms of action of indirect (reversible) cholinergic agonists.

18.3.2018

# المثبطات العكوسة لل cholinesterase

تثبط الأنزيمات بشكل عابر (عكوس) ومعظمها يستخدم سريري

Clinical uses	Pharmacologic effects	Drug
انسداد الأمعاء الشللي وهن الأمعاء الوهن العضلي الزرق نزع مركبات الكورار بعد التخدير	خصائص موسكارينية يعبر الحاجز الدموي الدماغي يسهل النقل العصبي العضلي منبه مباشر للمستقبلات النيكوتينية	eserine (physostigmine)
الوهن المعوي والمثاني التالي للعمليات الجراحية الوهن العضلي تسريع نزع مركبات الكورار	أكثر تحملا من الـ eserine لا يجتاز الحاجز الدموي الدماغي يصطفي الجهاز الهضمي والمثاني	Neostigmine
داء الزهايمر	يعبر الحاجز الدموي الدماغي	Tacrine

# المثبطات غير العكوسة لل cholinesterase

- تثبت هذه المواد على أنزيمات ال cholinesterase برابط تكافؤي وتتثبطها بشكل غير عكوس (عكوس ببطء شديد).
- تضم المركبات الفوسفورية العضوية وجميعها لا تستعمل في السريريات نظر لسميتها الشديدة (باستثناء ال malathion، الذي يستعمل موضعياً على الجلد في علاج داء القمل في الجلد المشر وال metrifonate، الذي يستخدم طارد للديدان في علاج داء المنشقات المنسوية الدموية).
- نذكر من المثبطات التي تستعمل كمبيدات حشرية:

- ال parathion

- ال tetra ethyl pyrophosphate (T.E.P.P)

- ال formation

- ال diazinon

- ال diethion

# أعراض التسمم بالمبيدات الحشرية

## ● تتظاهر أعراض التسمم بالمبيدات الحشرية بـ:

- تقبض حدقي، إعياء، إقياء، إسهال، تعرق، بطن قلب وطوفان قصبي (أعراض وعلامات موسكارينية).
  - حس نمل، معص، شلل، تسرع قلب، ارتفاع الضغط الشرياني، (أعراض وعلامات نيكوتينية).
  - صداع، نعاس، تشوش، سبات، نوبات اختلاجية (أعراض وعلامات مركزية).
- تكون الاضطرابات السابقة شديدة في الحالات الخطرة وتنتهي بوقف التنفس والموت (تثبيط مركزي وشلل في النقل العصبي العضلي).

# تدبير التسمم بالمبيدات الحشرية

● تعالج حالات التسمم بالمبيدات الحشرية بـ:

- إيقاف المادة السامة.

- إعطاء الـ **atropine** بالطرق الخالية parenteral بكميات

كبيرة (معاكسة التأثيرات المسكارينية)

- إعطاء الـ **pralidoxime** / الوريد IV (يعيد تفعيل الكولينستراز

المتبطة نتيجة، نزع مجموعة الفوسفات من موقع التثبيت على الأنزيم)

# Cholinergic agonists

Clinical uses	Agonist
معدومة	Acetylcholine
Urinary retention الاحتباس البولي	Bethanechol
الزرق مفتوح أو مغلق الزاوية	Carbachol
الزرق مفتوح أو مغلق الزاوية	Pilocarpine
زيادة حركية الأمعاء والمثانة، ينقص التأثيرات العصبية والقلبية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، معاكسة التأثيرات العصبية للأتروبين	Physostigmine
الوقاية من الخزل المعوي والاحتباس البولي التالي للجراحة، الوهن العضلي الوخيم، درياق لل Tubocurarine	Neostigmine
تشخيص الوهن العضلي الوخيم Myasthenia gravis درياق لل Tubocurarine	Edrophonium
الزرق مفتوح الزاوية Open angle glaucoma	Echothiophate
داء الزهايمر Alzheimer	Donepezil Galantamine Rivastigmine