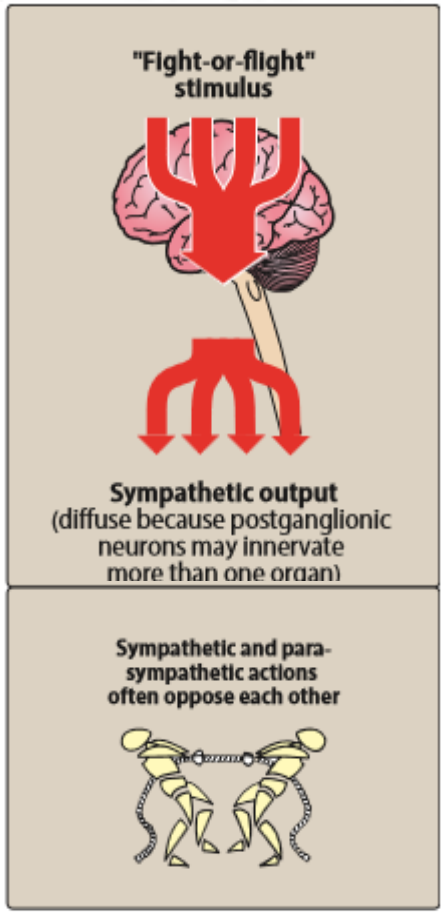
# لا تدع أحداً يخمد تألقك!

# الجهاز العصبي المستقل Autonomic Nervous System

## 2-الجملة العصبية الودية Sympathetic Nervous System

د. طلة الملي

# الجملة العصبية الودية
# Sympathetic Nervous System




- تُهَيمن الجملة العصبية الودية في حالات الشدة والخوف فتعطي ما يُسمى باستجابة "القتال أو الهرب Fight-or-Flight" التي تساعد المتعضّية على النجاة ضمن ظروف الشدة. لذلك فهي ليست ضرورية جداً لحياة الكائن.
- نظراً لذلك، وبما أن العصبونات الودية بعد العقدية طويلة ويمكن أن تقوم بتعصيب أكثر من عضو لذلك تعمل هذه الجملة كوحدة وظيفية Functional Entity وتفرغ شحناتها كجملة كاملة، كما يحدث في حالات الخوف الشديد أو التمارين الرياضية القاسية.
- على الرغم من أن معظم الأعضاء تكون معصّبة بنوعي الأعصاب الودية ونظيرة الودية لكن غالباً ما تسيطر إحدى الجملتين على فعالية عضو ما. مثلاً، يُعد العصب العاشر أو المبهَم هو المسؤول عن تنظيم نبض القلب (سيطرة نظير الودي).
- الأعضاء ذات التعصيب الودي فقط: لب الكظر، الكلى، الغدد العرقية بالإضافة إلى السيطرة على ضغط الدم.

# النقل في الجملة العصبية الودية

• يُعتبر النورإبينفرين أو النورأدرينالين NE الوسيط العصبي الرئيسي في العصبونات الأدرينرجية وفي معظم العصبونات الودية بعد العقد (عدا المعصّبة للغدد العَرَقية).

• في لب الكظر يتحول 80% من NE إلى إبينفرين Epi، أمّا في العصبونات الدوبامينرجية فينتهي الإصطناع عند الدوبامين DA.

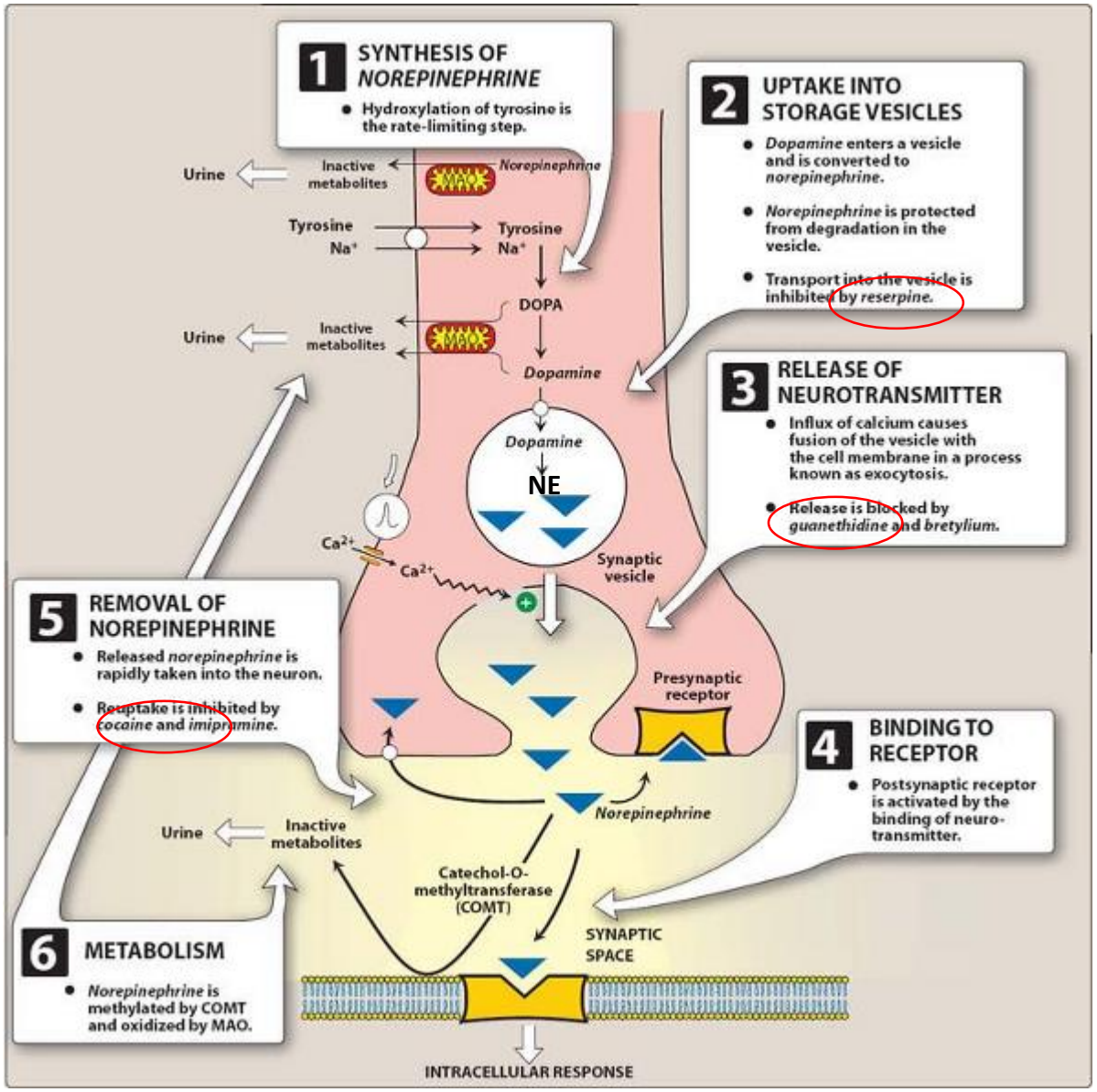
الكاتيكولامينات داخلية المنشأ **Endogenous Cetecholamines**: هي الوسائط العصبية الرئيسية في الجملة العصبية الودية وتنتج عن أكسدة الحمض الأميني التيروزين وتتضمن: الدوبامين DA، الإبينفرين Epi ونورإبينفرين NE. توجد مستقبلات خاصة لهذه الكاتيكولامينات تدعى بالمستقبلات الأدرينرجية والدوبامينرجية.

# الأنزيمان الأساسيان في استقلاب الكاتيكولامينات

أنزيم مونو أمين أوكسيداز (**Monoamine Oxidase** (***MAO***): هو أنزيم موجود في السبيل الهضمي والكبد وفي مايتوكوندريا معظم العصبونات ذات الوسيط العصبي وحيد الأمين (من ضمنها الأدرينرجية) ويقوم بتثبيط فعالية العديد من المركبات والوسائط العصبية وحيدة الأمين ومن ضمنها الكاتيكولامينات. للـ MAO نمطان فرعيان يختلفان في انتقائيتهما للركيزة: MAO-A يستقلب بشكل مفضل السيروتونين 5-HT و NE و DA في حين يَستقلب MAO-B الدوبامين DA بشكل أسرع من استقلابه لـ 5-HT و NE.

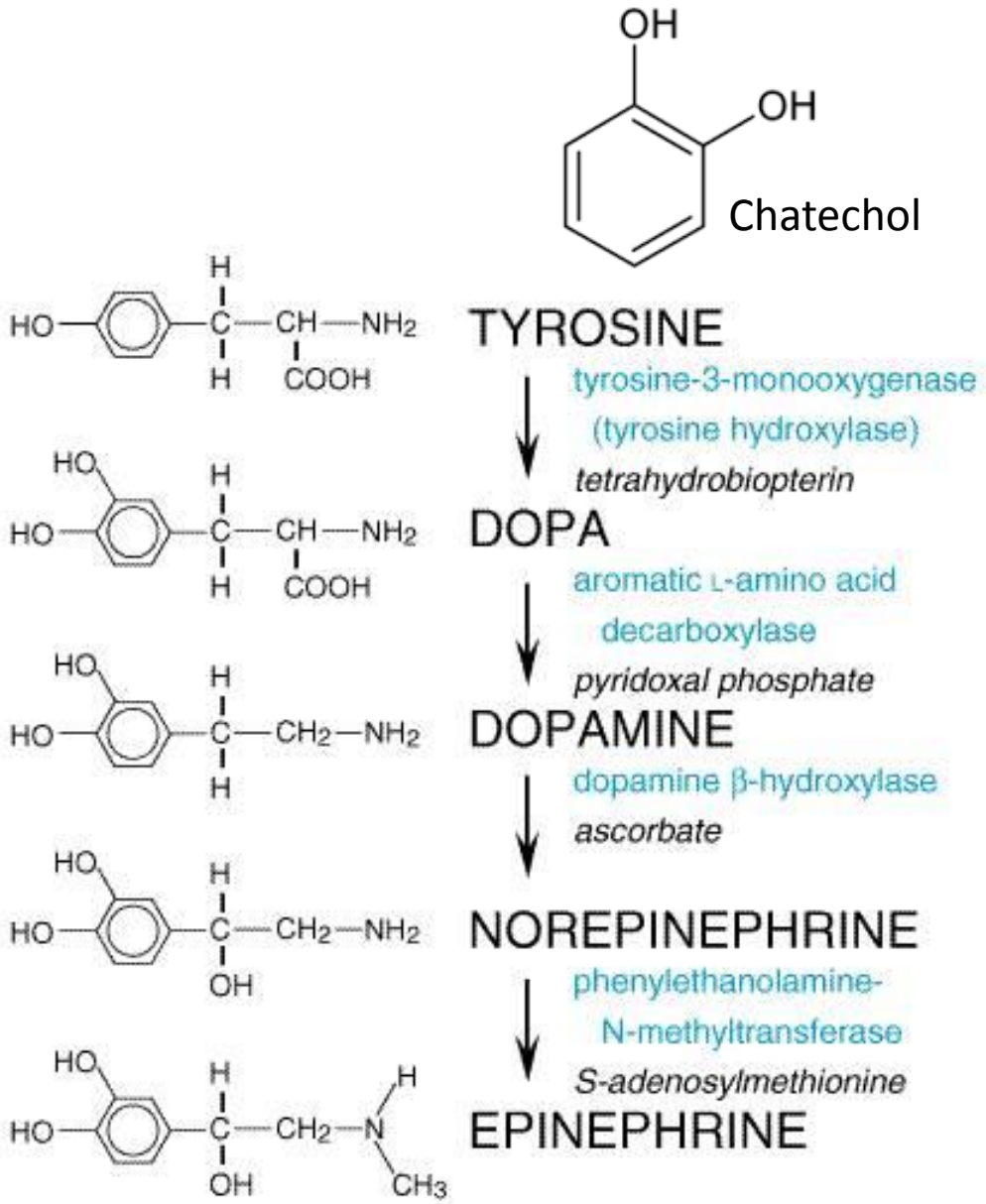
أنزيم كاتيكول O- ميثيل ترانسفيراز (**Catechol-O-Methyl Transferase** (***COMT***): هو أنزيم سيتوزولي موجود بشكل أساسي في الكبد حيث يلعب دوراً كبيراً في استقلاب الكاتيكولامينات في الدوران.

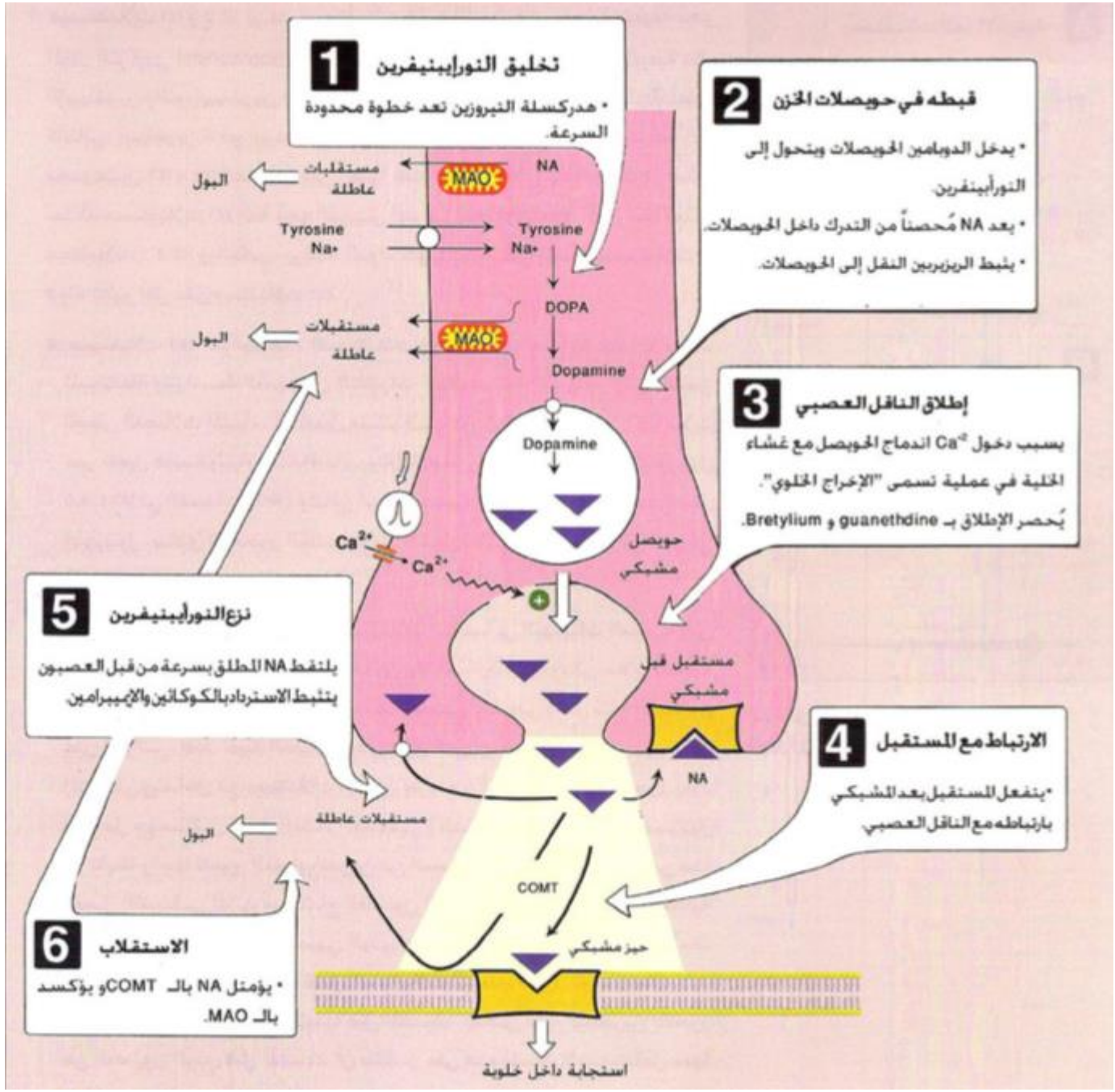
# Synthesis and release of norepinephrine from the adrenergic neuron




MAO = monoamine oxidase, SNRI = serotonin- norepinephrine reuptake inhibitor

# إصطناع الكاتيكولأمينات
# Catecholamine Synthesis




1 تخليق النورإبينيفرين
• هدركسلة التيروزين تعد خطوة محدودة السرعة.
2 قبطه في حويصلات الخزن
• يدخل الدوبامين الحويصلات ويتحول إلى النورأبينفرين.
• يعد NA مُحصناً من التدرك داخل الحويصلات.
• ينشط الريزربين النقل إلى الحويصلات.
3 إطلاق الناقل العصبي
بسبب دخول $Ca^{+2}$ اندماج الحويصل مع غشاء الخلية في عملية تسمى "الإخراج الخلوي".
يُحصر الإطلاق بـ guanethdine و Bretylium.
4 الارتباط مع المستقبل
•ينفعل المستقبل بعد المشبكي بارتباطه مع الناقل العصبي.
5 نزع النورإبينيفرين
يلتقط NA المطلق بسرعة من قبل العصبون
ينشط الاسترداد بالكوكائين والإيمبرامين.
6 الاستقلاب
• يؤمثل NA بالـ COMT و يؤكسد بالـ MAO.
MAO
NA
مستقلبات عاطلة
البول
Tyrosine
Na+
DOPA
Dopamine
حويصل مشبكي
$Ca^{2+}$
مستقبل قبل مشبكي
مستقبلات عاطلة
COMT
حيز مشبكي
استجابة داخل خلوية

# مراحل النقل المشبكي عبر العصبونات الأدرنيرجية

1. اصطناع النورإبينفرين NE Synthesis: يتم نقل التيروزين Y من خارج الخلية إلى سيتوبلازما العصبون الأدرينرجي عن طريق جملة نَقْل خاصّة، حيث تتم هَدْرَكسَلته إلى إلدوبا (L-DOPA) بتأثير أنزيم **تيروزين هيدروكسيلاز**. وهذه هي الخطوة الأساسية في اصطناع NE. ثمّ يتواسط الأنزيم Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (**AADC**) نزع الكربوكسيل من L-DOPA وتحويله إلى دوبامين Dopamine (DA) (إذا بقي في السيتوبلازما يتخرب معظمه بتأثير أنزيم MAO).

2. تخزين NE في حويصلات NE Storage in Vesicles: يتم نقل وتخزين DA في حويصلات التخزين بواسطة *الناقِل الحويصلي للأمينات الأحادية* Vesicular Monoamine Transporter (***VMAT***) الذي يمكن تثبيطه بواسطة *قلويدات الرزربين Reserpine*. ويتم النقل بآلية مترافِقة مع خروج البروتونات من الحويصل. ثم تتم هَدْرَكْسَلة DA إلى NE بواسطة أنزيم **دوبامين β هيدروكسيلاز**. في لب الكظر، تتم مَثْيَلة NE إلى إبينفرين ويُحفَظ كلاهما في خلايا الكرومافين. وعند التحفيز، يحرّر لب الكظر حوالي 80% Epi و 20% NE مباشرةً إلى الدوران.

3. تحرُّر النورإبينفرين Release of NE: عند وصول كمون العمل المنتشِر بفعل قنوات $Na^+$ المحرَّضة بالفولتاج إلى نهاية العصبون، تنفتح قنوات $Ca^{2+}$ المحرَّضة بالفولتاج في غشاء العصبون قبل المشبك مؤدّيةً إلى تدفق شوارد $Ca^{2+}$ وزيادة تركيزها داخل العصبون. تندمج عندها الحويصلات مع غشاء العصبون ليتحرر محتواها في الفالق المشبكي. تثبّط بعض الأدوية مثل غوانِتيدين *Guanethidine* تحرُّر NE.

# مراحل النقل المشبكي عبر العصبونات الأدرنيرجية

5. ارتباط NE مع المستقبلات Binding to the Receptor: وهي إما أن تكون بعد مشبكيّة على العضو المتأثّر أو أن تكون قبل مشبكيّة على النهاية العصبية. يؤدي الإرتباط إلى تحويل الإشارة إلى فعل داخل خلوي عن طريق تشكيل الرسول الثانوي cAMP أو DAG/IP3 وذلك بحسب نمط المستقبِلات.

6. التخلّص من NE Removal NE: تتم إزالة تأثير NE من خلال عدّة آليات:

I. إعادة القَبْط NE Recapture عن طريق نظام التقاط يضخّ NE إلى داخل العصبون قَبل المشبك. وهي الآلية الأساسية للتخلّص من NE.

II. استقلابه في الفالق المشبكي بفعل أنزيم **COMT** المرتبِط بغشاء الخلية بعد المشبك.

III. الإنتشار خارج الفالق المشبكي والدخول إلى الدوران فيُستقلب بفعل MAO و COMT ويُطرح كلوياً.

7. مصير NE المُعاد التقاطه Potenial Fates of Recaptured NE: حالما يتم دخول NE ثانيةً إلى سيتوبلازما العصبون قبل المشبك يمكن أن يُلتَقَط من قِبَل الحويصلات الأدرينرجية ويتم احتجازه فيها إلى أن يتحرّر نتيجة مرور كمون عمل آخر. بدلاً عن ذلك، يمكن أن تتم أكسدة NE عن طريق أنزيم MAO الموجود في الميتوكوندريا العصبية. تُطرح النواتج غير الفعالة لاستقلاب NE عن طريق البول.

**ملاحظة**: في خلايا لبّ الكظر، يعود NE إلى السيتوزول حيث يتحوّل بفعل أنزيم فِنيل إتانول أمين N– مِتيل ترانسفيراز Phenylethanolamine N-Methyltransferase (***PNMT***) إلى إبينفرين (Epi) *Epinephrine* الذي يتم نقله ثانيةً إلى داخل حويصلات التخزين.

# المستقبلات الأدرنيرجية

# Adrenergic Receptors or Adenoceptors

المستقبِلات الأدرينِرجية هي من **المستقبِلات المرتبِطة بالبروتين G**، لها نمطان أساسيان هما ألفا **α** وبيتا **β** لكل منهما أنماط فرعية α: ($\alpha_1$، $\alpha_2$) و β: ($\beta_1$، $\beta_2$، $\beta_3$) تختلف في توزعها في النسج والأعضاء المختلِفة كما تختلف في آلية نقلها لإشارة الشاد الذي يرتبط بها.

- المستقبِلات $\alpha_1$: توجد على غشاء الخلية بعد المشبك في الأعضاء المتأثّرة وهي بشكل أساسي:

✓ **العضلات الملساء الوعائية (تقلُّص)**
✓ العضلات الملساء للجهاز البولي التناسلي (تقلُّص)
✓ العضلات الملساء المعوية (إرتخاء)
✓ الكبد (تحلُّل الغليكوجين واصطناع الغلوكوز)
✓ العين (توسُّع الحدقة)
✓ القلب (زيادة قوة التقلُّص والإستثارة) مع العلم أن التأثير الودّي الأساسي على القلب يكون من خلال المستقبِلات $\beta_1$

- المستقبِلات $\alpha_2$: توجد على النهايات العصبية قبل المشبكية الودّية (تُنقِص تحرُّر NE بآلية تلقيم راجع) وعلى غشاء وعلى غشاء الخلية بعد المشبك في الأعضاء المتأثرة وهي بشكل أساسي:

✓ **العضلات الملساء الوعائية (نقص تقلّص** بسبب نقص تحرُّر NE)
✓ خلايا β البنكرياسية (إنقاص إفراز الإنسولين)
✓ الصفيحات (تكدُّس)

# المستقبلات الأدرنيرجية
# Adrenergic Receptors or Adenoceptors

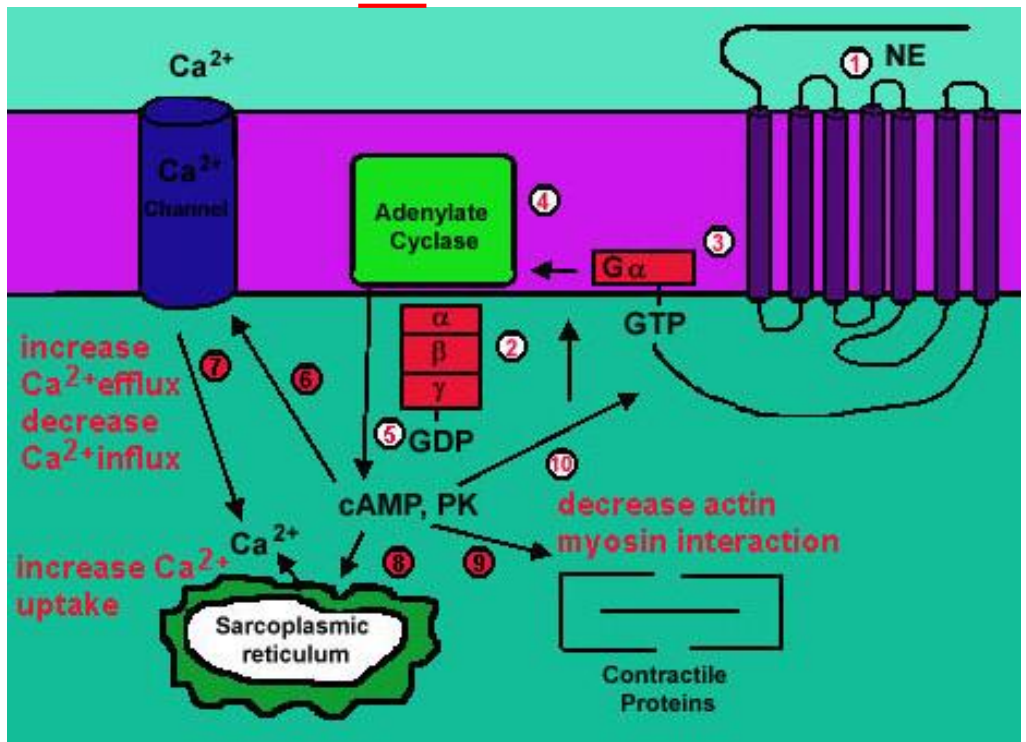
- المستقبِلات $\beta_1$: توجد على غشاء الخلية بعد المشبك في الأعضاء المتأثِّرة وهي بشكل أساسي:
  - ✓ **القلب** (زيادة قوة التقلص Inotropy و سرعة النبض Chronotropy)
  - ✓ الكِلية (تحرُّر الرِّنين)
- المستقبِلات $\beta_2$: توجد على غشاء الخلية بعد المشبك في الأعضاء المتأثِّرة وهي بشكل أساسي:
  - ✓ العضلات الملساء الوعائية والرّحميّة و**التنفسية** (**إرتخاء**)
  - ✓ الكبد (تحلُّل الغليكوجين واصطناع الغلوكوز)
  - ✓ العضلات الهيكلية (تحلُّل الغليكوجين وتحفيز التقاط شوارد $K^+$)
- المستقبِلات $\beta_3$: توجد على غشاء الخلية بعد المشبك في الأعضاء المتأثِّرة وهي بشكل أساسي: النسج الشحمية (زيادة تحلُّل الدسم).

**مستقبِلات الدوبامين** Dopamine Receptors: يُرمَز لها D ولها 5 أنماط هي $D_1$، $D_2$، $D_3$، $D_4$، $D_5$ توجد في المناطق المختلفة من الدماغ وسيتم التكلُّم عنها لاحقاً، كما تتواجد المستقبلات $D_1$ في الأوعية الدموية الكلوية.

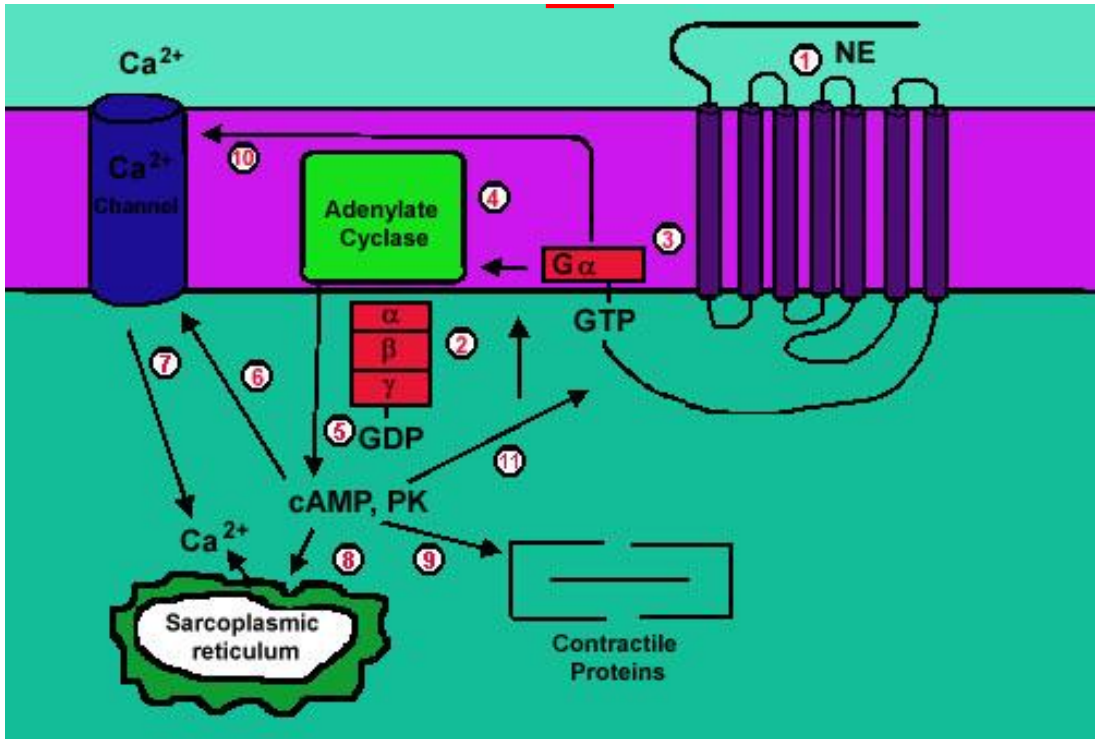
# آلية تأثيرالمستقبلات الأدرنيرجية

- تفعيل β ← تفعيل بروتين G (محفّز) ← تفعيل الأدِنيليل سيكلاز ← زيادة تشكُّل الوسيط الثانوي cAMP.

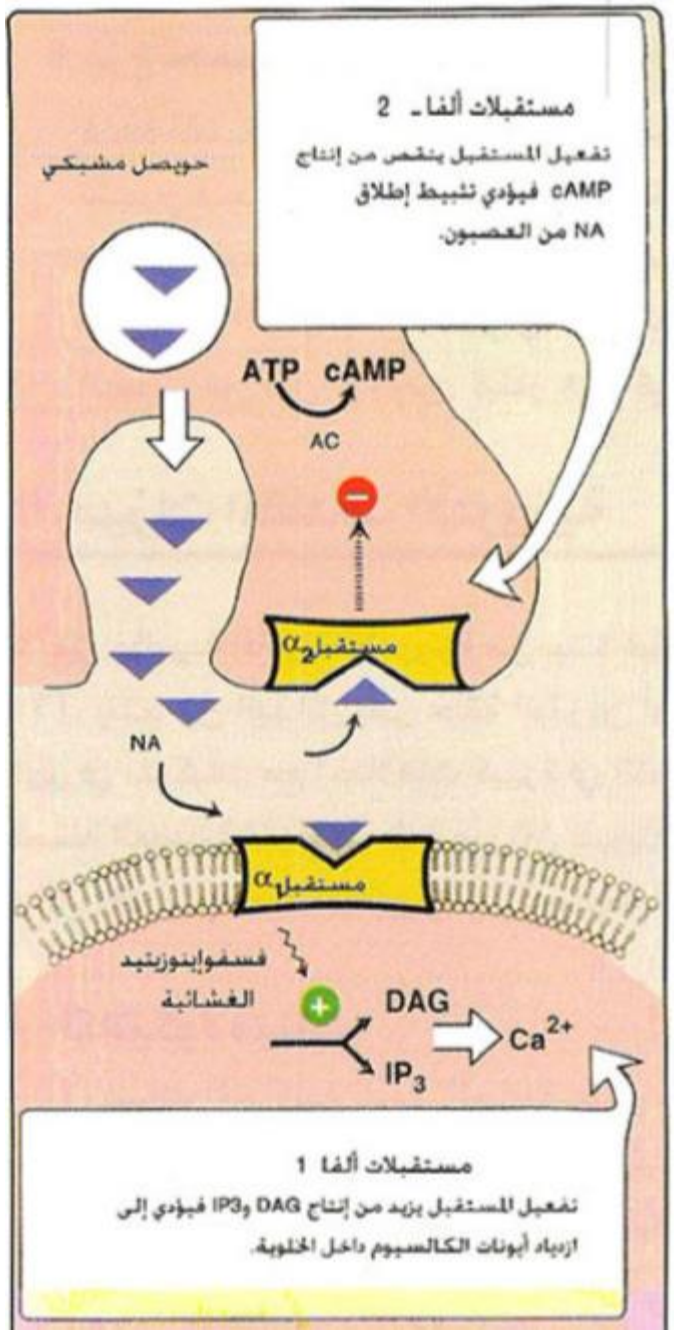
**B2**



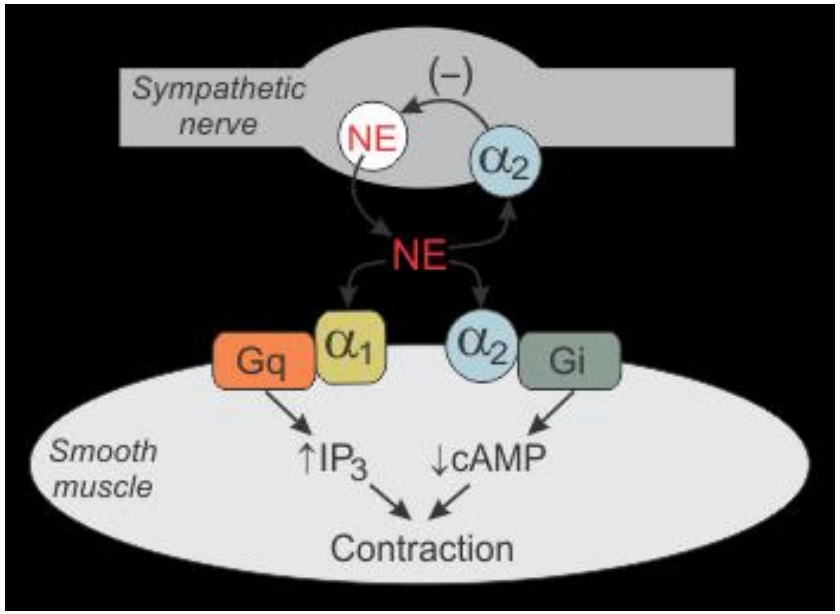

**B1**



# آلية تأثيرالمستقبلات الأدرنيرجية



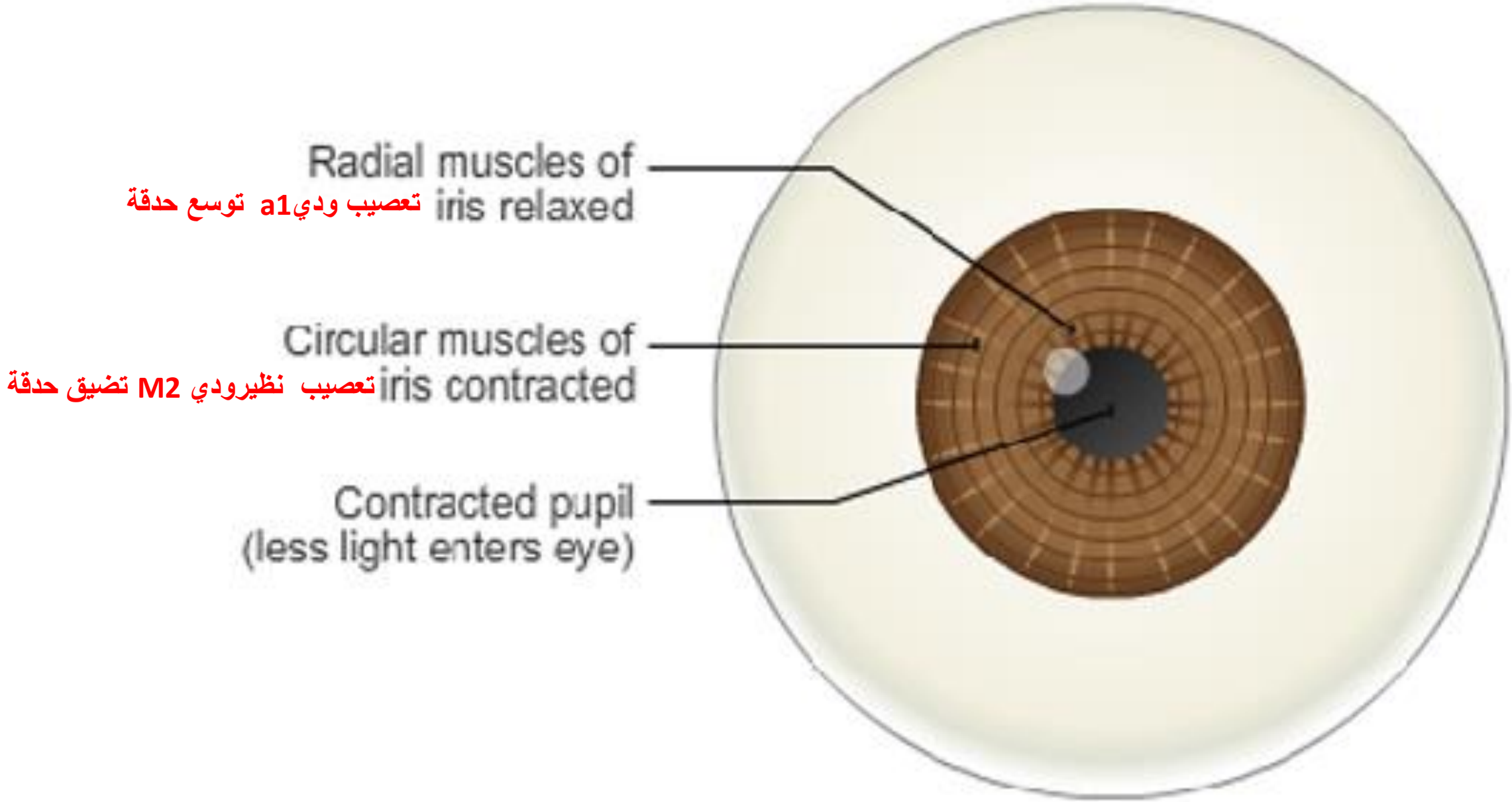

- تفعيل $\alpha_1$ ← تفعيل بروتين G (محفِّز) ← تفعيل PLC ← زيادة إنتاج الوسيطين الثانويين IP3, DAG ← فسفرة مجموعة من البروتينات داخل الخلية وارتفاع تركيز شوارد $Ca^{2+}$ فيها.
- تفعيل $\alpha_2$ ← تفعيل بروتين G (مثبِّط) ← تثبيط فعالية الأدِنيليل سيكلاز ← إنقاص تراكيز cAMP ← تثبيط استمرار تحرُّر NE من العصبون. **(قبل وبعد المشبك)**



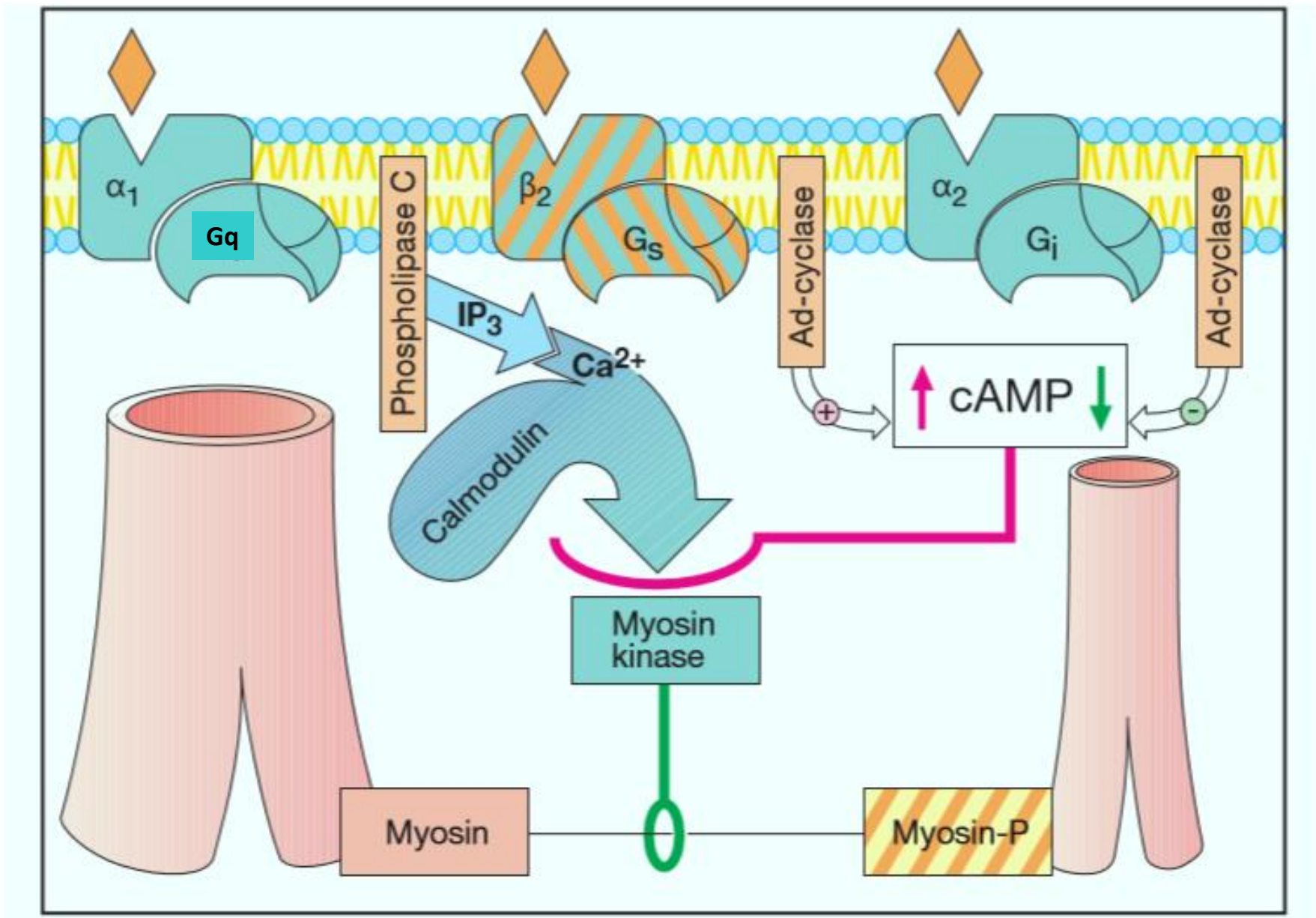
# التأثيرات الودية على أجهزة وأعضاء الجسم

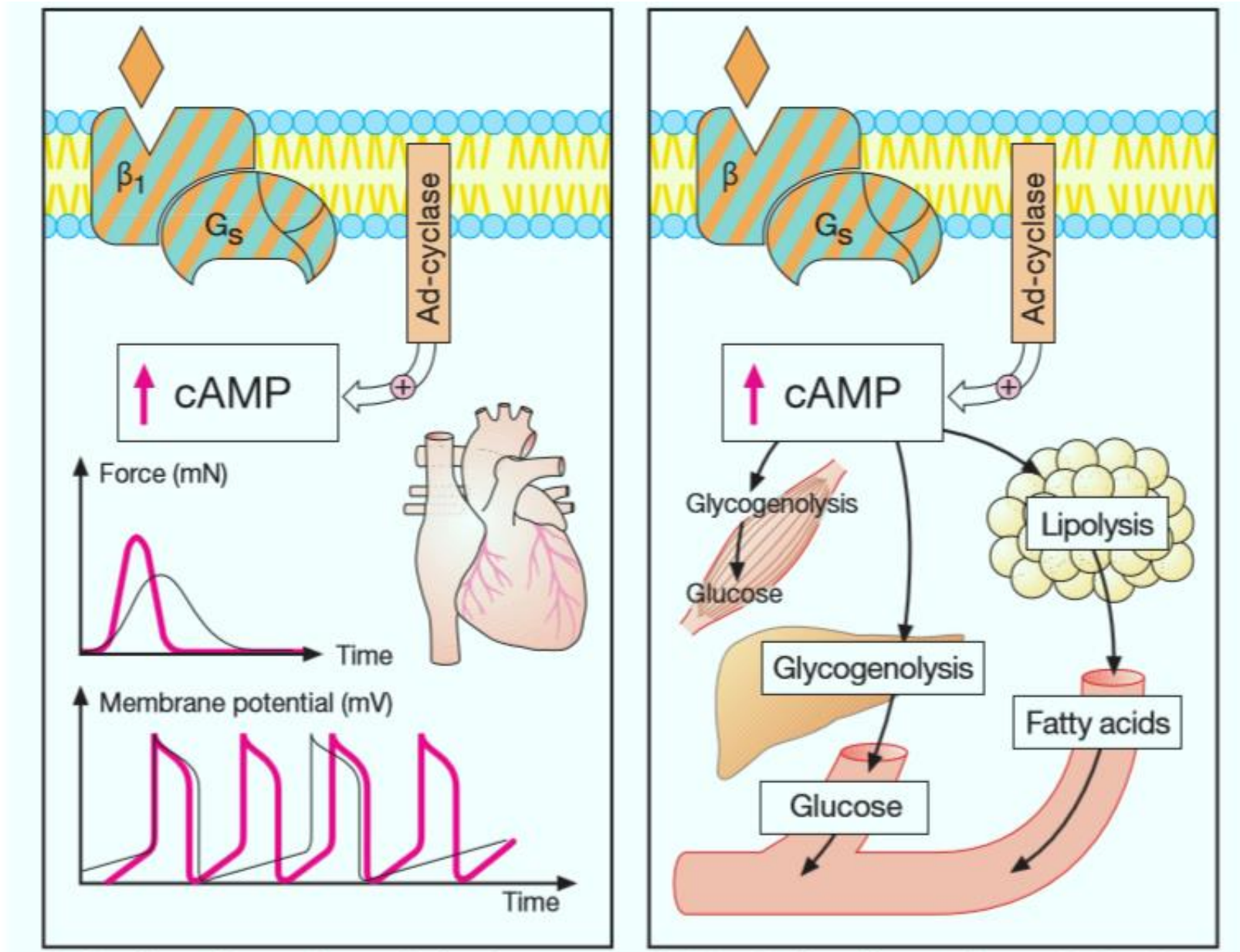
| العضو | التأثير نظير الودي |
|---|---|
| حدقة العين (مستقبلات $\alpha_1$) | توسع الحدقة |
| المفرزات | نقص المفرزات |
| القلب (بشكل أساسي $\beta_1$) | زيادة نتاج القلب (زيادة ضربات القلب وزيادة القدرة التقلصية) |
| الأوعية الدموية ($\beta_2$ ،$\alpha_1$) | توسع وارتخاء الأوعية الدموية في العضلات الهيكلية B2<br>تقبض الأوعية الدموية في الجلد والأحشاء a1 |
| جهاز التنفس ($\beta_2$) | إرتخاء العضلات الملساء في القصبات (توسع قصبي) |
| جهاز الهضم ($\beta_2$ ،$\alpha_2$) | إرتخاء العضلات الملساء في الأمعاء (تقليل الحركة الحوية للأمعاء) |
| القناة البولية (عضلات جدار المثانة) | إرتخاء عضلات جدار المثانة |
| المصرات (أمعاء - مثانة) | تقبض المصرات |

- تفعيل مستقبلات $\beta_1$ في القلب ← زيادة $Ca^{2+}$ ويعزز فعالية العقدة الجيبية الأذينية (ناظم الخطى الطبيعي).
- تكون الغدد العرقية مُعَصَّبة بألياف ودية كولينرجية ← تنبيهها يزيد إفراز العرق.
- من الناحية الإستقلابية: يؤدي تفعيل الودي إلى زيادة تحلُّل الغليكوجين (زيادة الغلوكوز)، وزيادة تحلُّل الشحوم.
- يعزز تفعيل $\beta_1$ في الكلية تحرُّر الرّنين ← زيادة الأنجيوتنسين II (مقبض وعائي شديد) كما يحفز تحرر الألدوستيرون الذي يعزز الإحتباس المائي الصودي.


Radial muscles of iris relaxed
تعصيب ودي a1 توسع حدقة
Circular muscles of iris contracted
تعصيب نظيرودي M2 تضيق حدقة
Contracted pupil (less light enters eye)

A. Vasomotor effects of catecholamines





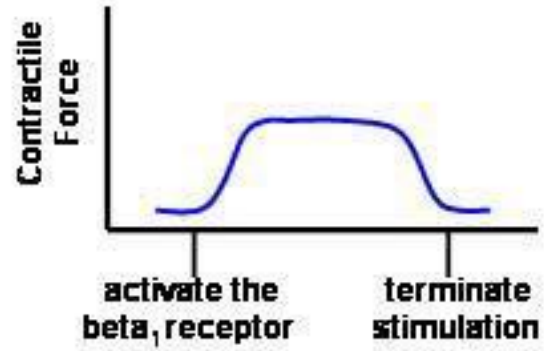

B. Cardiac effects of catecholamines

C. Metabolic effects of catecholamines

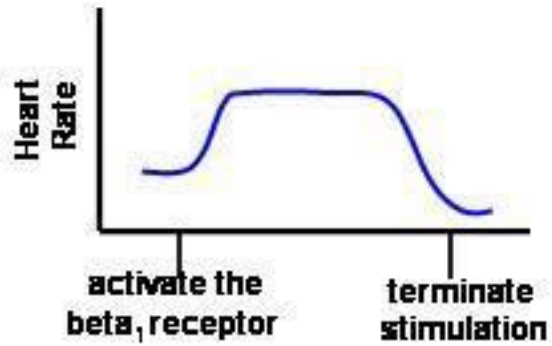
# Beta$_1$ Receptors

Activation of the Beta$_1$ Receptor

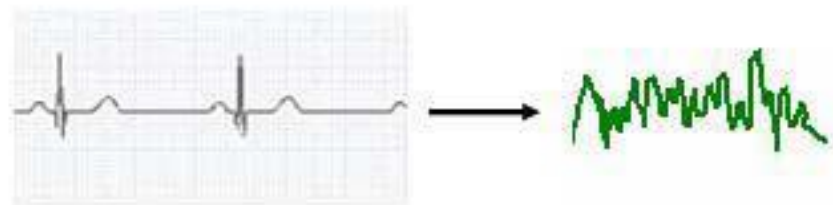
1. Increase the force of myocardial contraction.




2. Increase the rate of contraction.




3. Excess stimulation leads to arrhythmias.

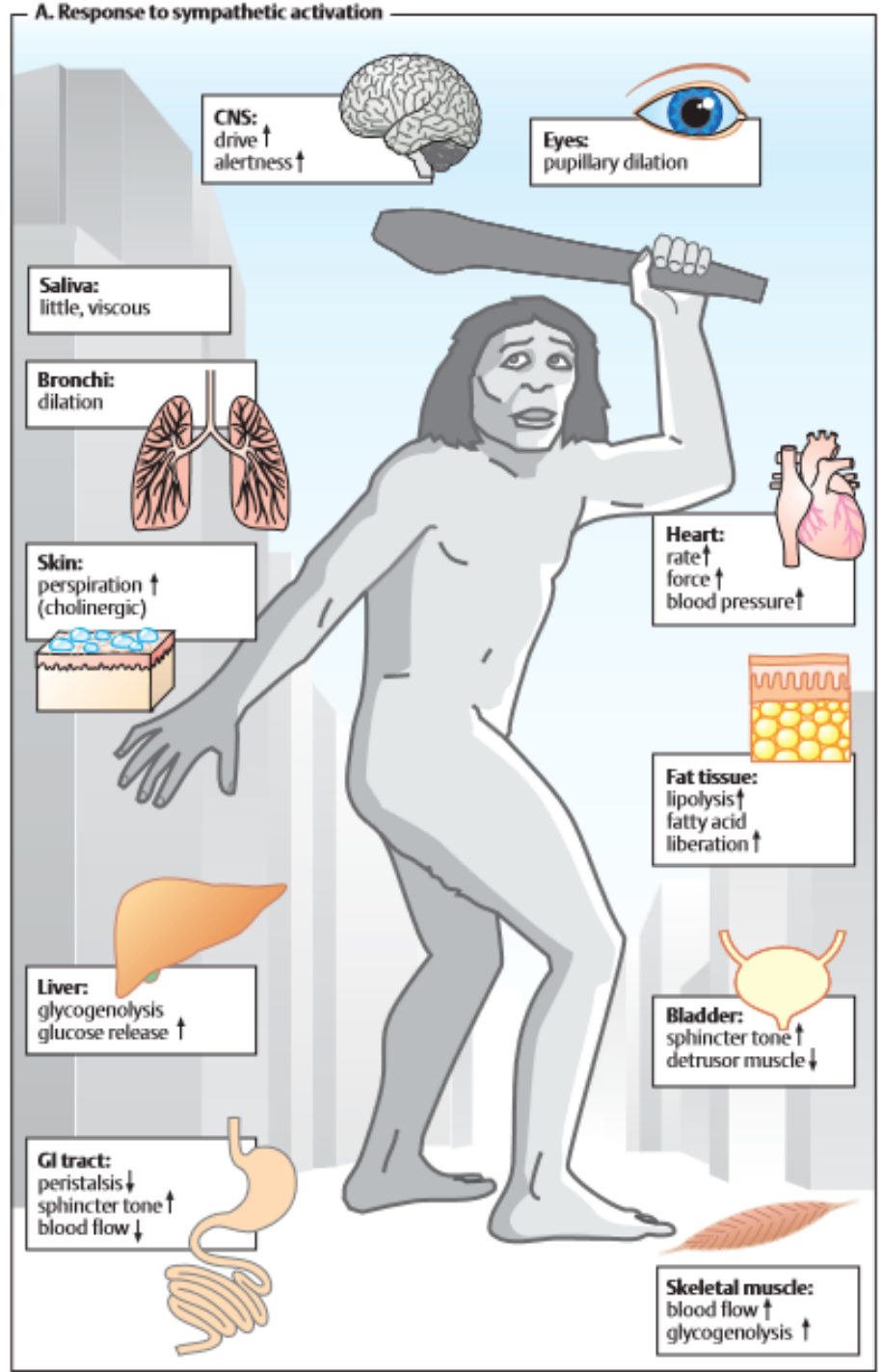


# استجابة القتال أو الهرب
# Fight-or-Flight Response

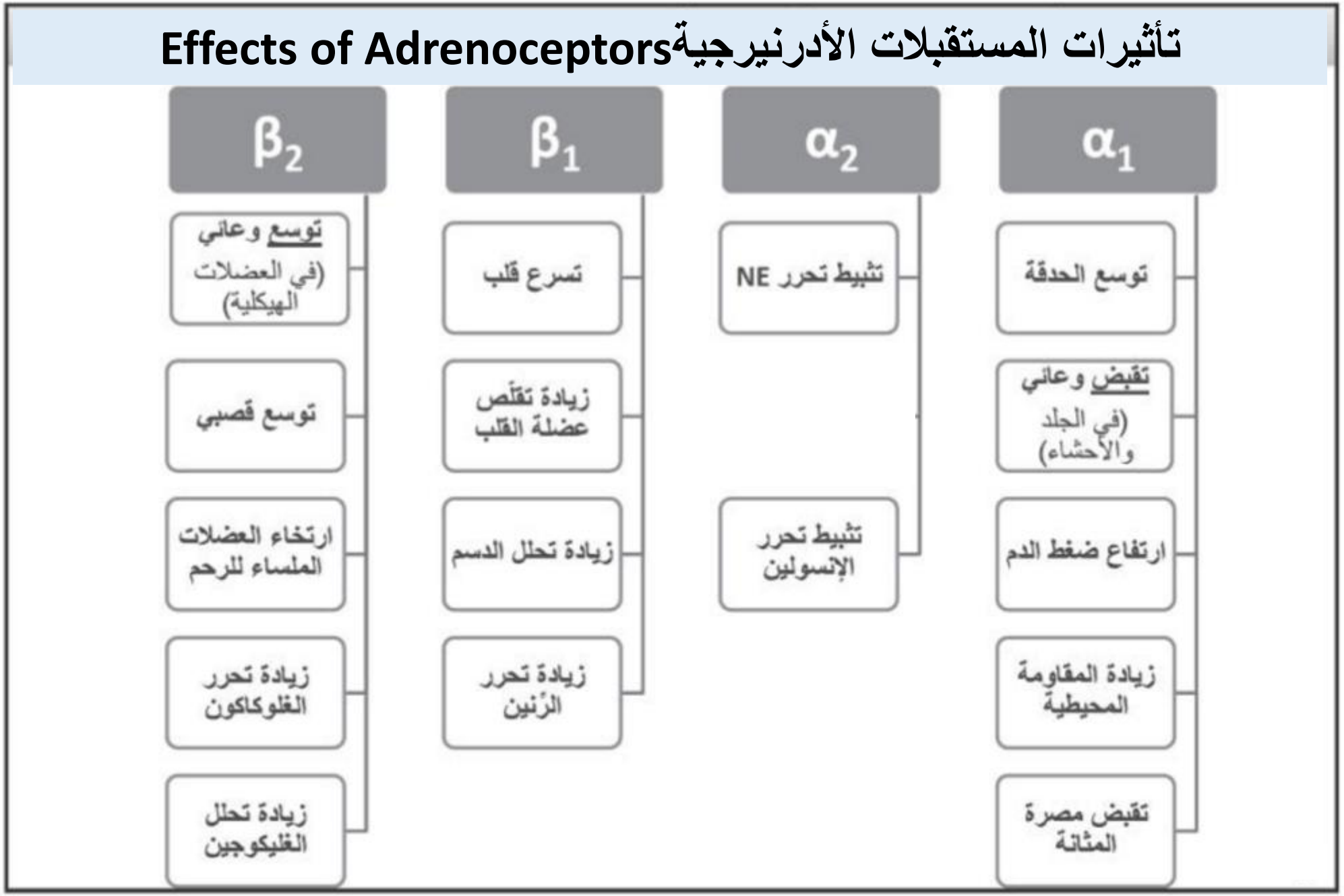
أهم التأثيرات الناتجة عن تفعيل الودي:

1. زيادة نتاج القلب (زيادة قوة التقلّص وعدد الضربات).
2. زيادة المقاومة المحيطية Peripheral Resistance .
3. زيادة تدفق الدم إلى العضلات الهيكلية والقلب.
4. نقص تدفق الدم إلى الجلد والأحشاء Viscera.
5. تحريك مخازن الطاقة في الجسم وبالتالي زيادة تراكيز الغلوكوز والحموض الدسمة في الدم.
6. توسُّع الحدقة Mydriasis
7. توسُّع القصبات Bronchodilation

•تشكّل هذه التأثيرات ما يُعرف بـ **Fight-or-Flight Responce** أو **استجابة القتال ـ أو ـ الهرب.**


A. Response to sympathetic activation
CNS:
drive ↑
alertness ↑
Eyes:
pupillary dilation
Saliva:
little, viscous
Bronchi:
dilation
Skin:
perspiration ↑
(cholinergic)
Heart:
rate ↑
force ↑
blood pressure ↑
Fat tissue:
lipolysis ↑
fatty acid
liberation ↑
Liver:
glycogenolysis
glucose release ↑
Bladder:
sphincter tone ↑
detrusor muscle ↓
GI tract:
peristalsis ↓
sphincter tone ↑
blood flow ↓
Skeletal muscle:
blood flow ↑
glycogenolysis ↑

# تأثيرات المستقبلات الأدرنيرجيةEffects of Adrenoceptors



# المقلدات الأدرينرجية
# Adrenergic Agonists= Adrenomemitics

**المقلّدات الأدرينرجية** أو **مقلّدات الودّي** (Sympathomimetics): الأدوية التي تقلّد تأثيرات الإبينفرين و NE، وتُصنّف بحسب آلية عملها وبحسب المستقبِلات الأدرينرجية التي تفعّلها. وتُقسم إلى:

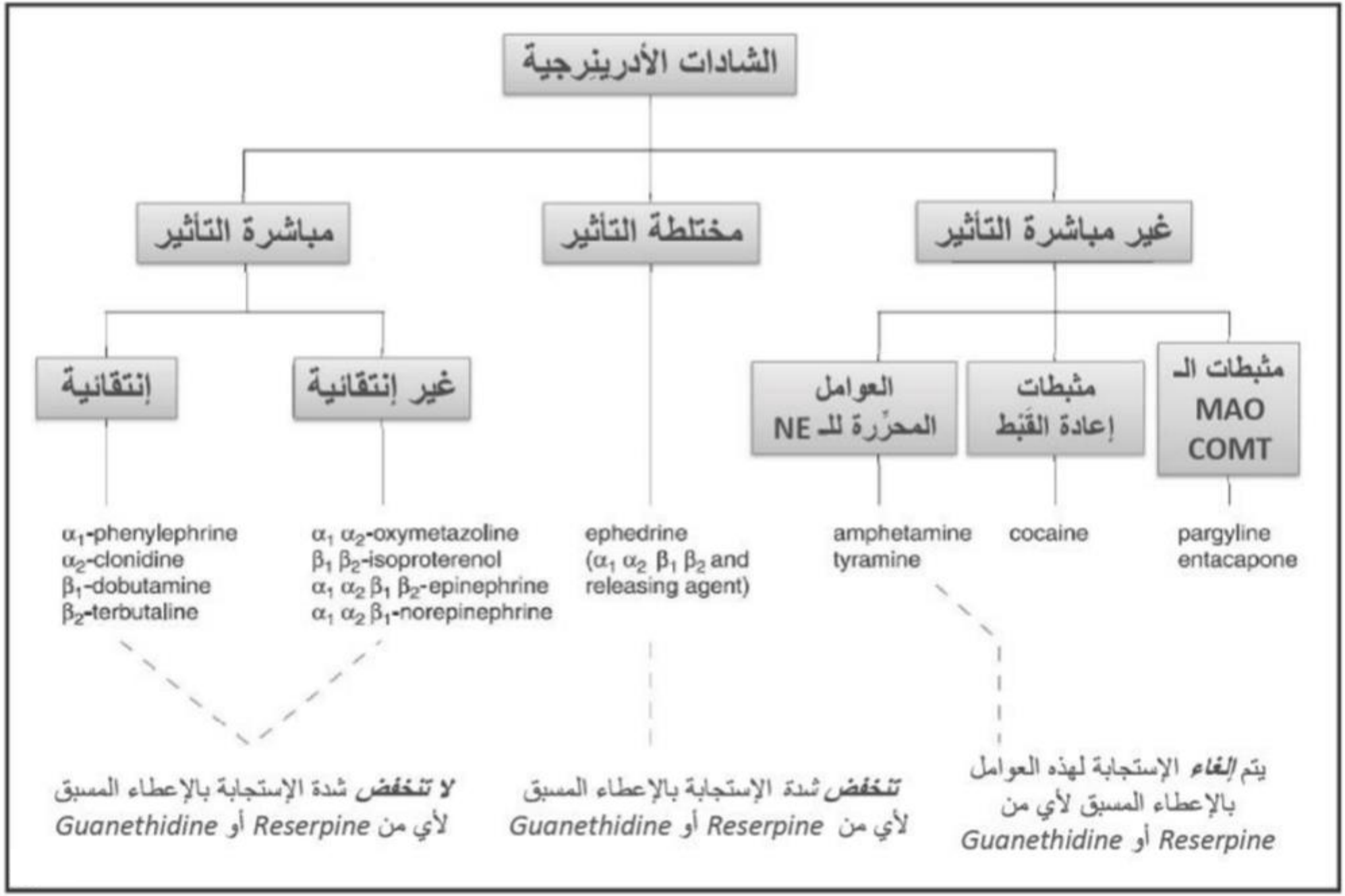
**I.** شادّات مباشرة Direct Agonists: تؤثر بشكلٍ مباشر على المستقبِلات الأدرينرجية α و β، فينتج عن تفعيلها تأثيرات مشابهة لتلك الناتجة عن تحفيز العصبونات الأدرينرجية أو عن تحرير هرمون الأدرينالين من لبّ الكظر. أهم أمثلتها: إبينفرين *Epinephrine*، نورإبينفرين *Norepinephrine*، أيزوبروتِرنول *Isoproterenol*، فنيل إفرين *Phenylephrine*.

**II.** شادّات غير مباشرة Indirect Agonists: لا ترتبط بالمستقبلات الأدرينرجية وإنما تعزز تأثيرات الكاتيكولامينات داخلية المنشأ وذلك من خلال إحدى آليتين:

– تثبيط عودة التقاط الكاتيكولامين الذي تمّ تحريره مسبقاً فتُسمى **مثبطات إعادة القَبْط**، من أمثلتها الكوكائين *Cocaine*.

– يتم التقاطها إلى داخل العصبون قبل المشبك فتقوم بتحفيز تحرير الكاتيكولامين من الحويصلات السيتوبلازمية للعصبون الأدرينرجي، ومن أمثلتها: الأمفيتامينات *Amphetamines*، تيرامين *Tyramine*.

**III.** شادّات ذات تأثيرات مختلطة (مباشرة وغير مباشرة) Mixed Agonists: لهذه الشادّات القدرة على تفعيل المستقبِلات الأدرينرجية مباشرةً وعن طريق تحرير NE من العصبونات الأدرينرجية. أهم أمثلتها: إفدرين *Ephedrine*، سودوإفدرين *Pseudoephedrine*، ميتارامينول *Metaraminol*.


الشادات الأدرينِرجية
مباشرة التأثير
مختلطة التأثير
غير مباشرة التأثير
إنتقائية
غير إنتقائية
العوامل المحرِّرة للـ NE
مثبطات إعادة القَبْط
مثبطات الـ MAO COMT
α1-phenylephrine
α2-clonidine
β1-dobutamine
β2-terbutaline
α1 α2-oxymetazoline
β1 β2-isoproterenol
α1 α2 β1 β2-epinephrine
α1 α2 β1-norepinephrine
ephedrine
(α1 α2 β1 β2 and releasing agent)
amphetamine
tyramine
cocaine
pargyline
entacapone
لا تنخفض شدة الإستجابة بالإعطاء المسبق لأي من Reserpine أو Guanethidine
تنخفض شدة الإستجابة بالإعطاء المسبق لأي من Reserpine أو Guanethidine
يتم إلغاء الإستجابة لهذه العوامل بالإعطاء المسبق لأي من Reserpine أو Guanethidine

# الشادات المباشرة-غير الانتقائية Non-selective Direct Agonists

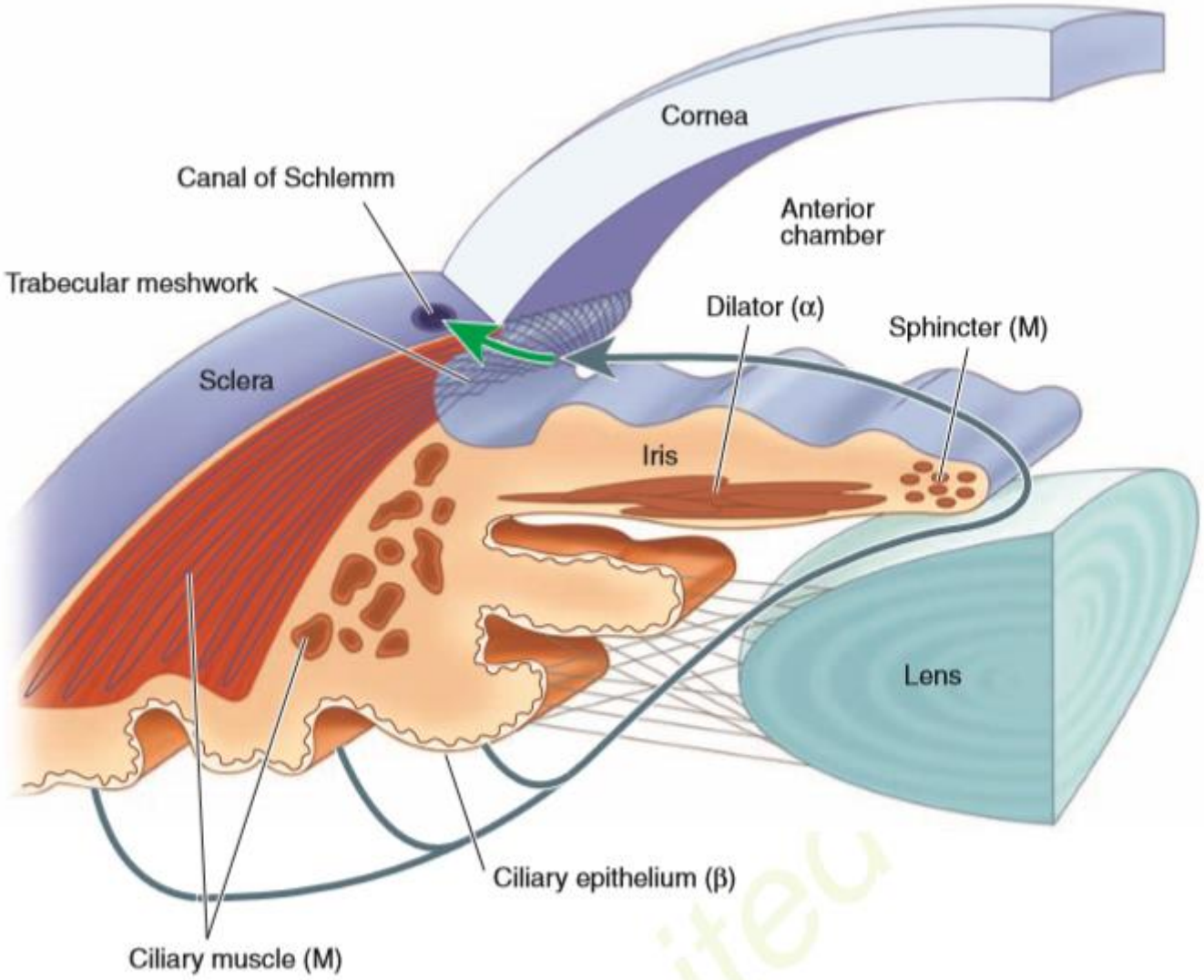
✚ *Epinephrine* أو *Adrenaline*: شاد أدرينرجي غير إنتقائي يؤثر على المستقبلات α و β. عند استخدامه بتراكيز منخفضة تسيطر تأثيرات β الموسّعة للأوعية أما عند استخدامه بتراكيز مرتفعة فتكون تأثيرات α المقبّضة للأوعية هي الأقوى.

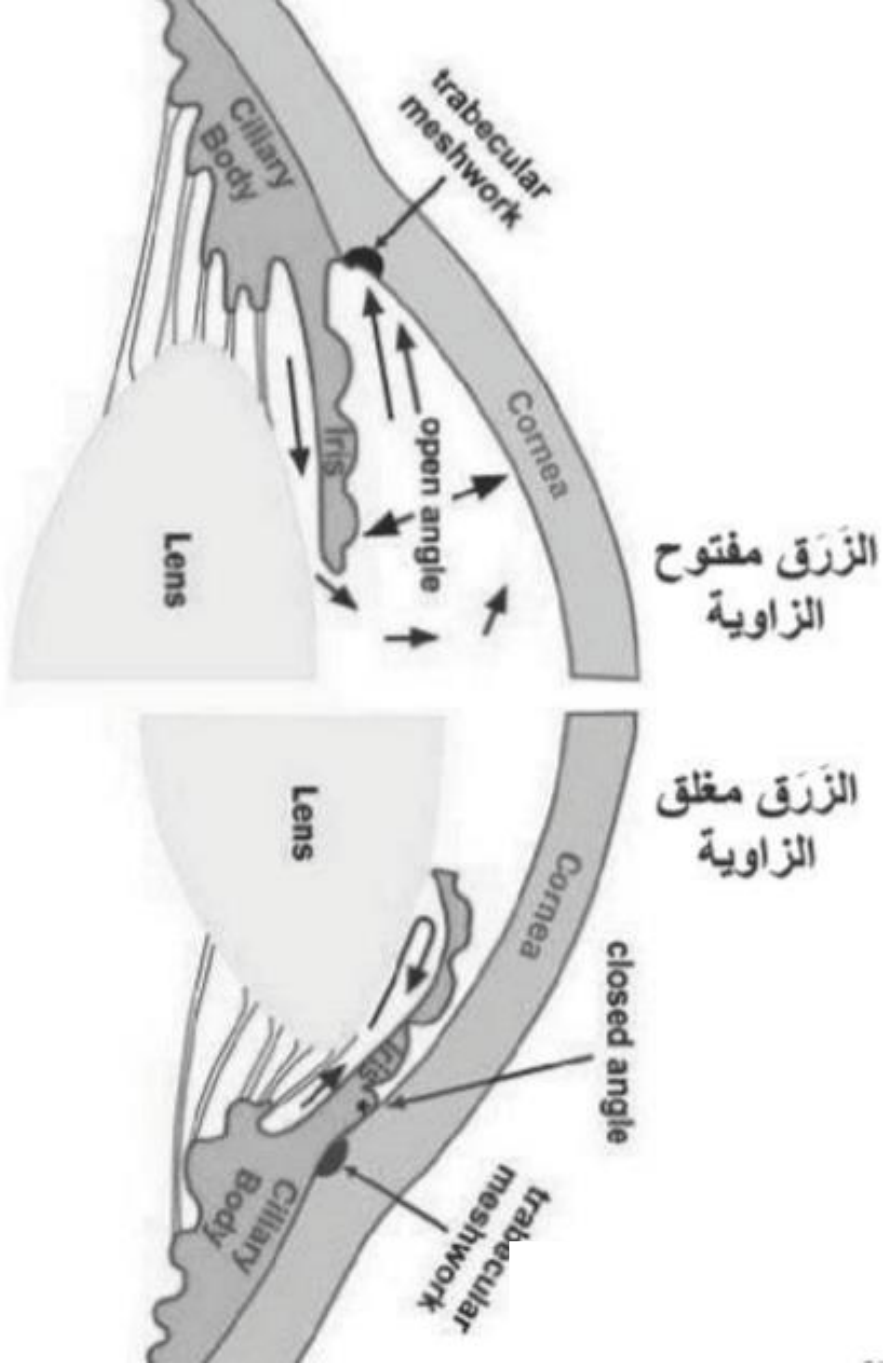
✓ يزيد نتاج القلب (قوة التقلص وسرعة النبض)، يزيد التروية المحيطية ويقلل تروية الأحشاء، يوسع القصبات، يرفع مستوى الغلوكوز في الدم، يزيد تحلل الدسم في النسج الشحمية.

✓ **أهم الإستخدامات العلاجية:**

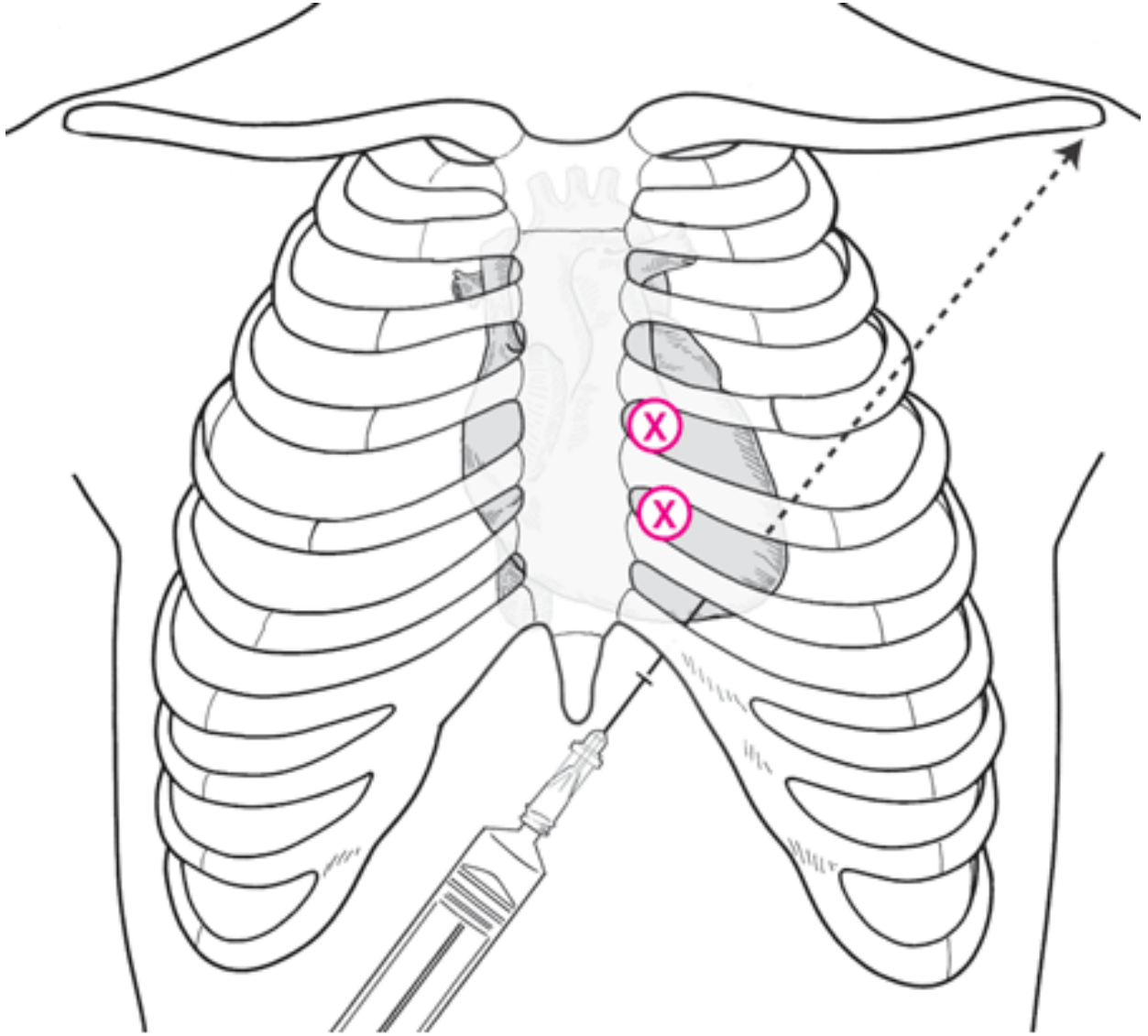
1. العلاج الإسعافي للتشنج القصبي ويُعد الدواء المفضّل في حالات الربو الحاد Acute Asthma أو الصدمة التأقية Anaphylactic Shock حيث يتحسّن التنفّس لدى المريض بعد حقنه تحت الجلد بدقائق قليلة.
2. الدواء المفضّل في علاج تفاعلات فرط التحسس من النمط الأول Type I Hypersensitivity Reactions الناتجة عن عوامل محسّسة معينة.
3. تُستخدم محاليله موضعياً لعلاج الزرق مفتوح الزاوية لتخفيفه الضغط داخل العين. (تقلص الأوعية الدموية للجسم الهدبي↓←إنتاج الخلط المائي)
4. يُستخدم لاستعادة نَظْم القلب لدى مرضى الحصار القلبي Cardiac Arrest بغض النظر عن السبب.(Intra cardiac injection IC)
5. إطالة زمن تأثير المخدّرات الموضعية التي تحوي محاليلها عادةً 1:100 000 جزءاً من الأدرينالين.

✘ لايعطى فموياً فكل الكاتيكولامينات تتخرب بفعل أنزيمات القناة الهضمية وإنما حقناً وريدياً أو تحت الجلد أو على شكل محلول موضعي التطبيق أو بخّاخ.


Cornea
Canal of Schlemm
Anterior chamber
Trabecular meshwork
Dilator (α)
Sphincter (M)
Sclera
Iris
Lens
Ciliary epithelium (β)
Ciliary muscle (M)


Ciliary Body
trabecular meshwork
Iris
open angle
Cornea
Lens
الزَرَق مفتوح الزاوية
Lens
Cornea
closed angle
Iris
Ciliary Body
trabecular meshwork
الزَرَق مغلق الزاوية

# (Intra cardiac injection IC)



Source: Reichman EF, Simon RR: *Emergency Medicine Procedures*: http://www.accessemergencymedicine.com.

Copyright ©2004 Eric F. Reichman, PhD, MD and Robert R. Simon, MD. All rights reserved. Reproduced with permission.

# الشادات المباشرة-غير الانتقائية Non-selective Direct Agonists

- ***Norepinephrine (NE):*** الوسيط العصبي في العصبونات الأدرينرجية وعلى الرغم من ذلك فتأثيره الأساسي عند إعطائه بالجرعات العلاجية يكون على المستقبِلات α.
- ✓ يزيد المقاومة الوعائية المحيطية (تأثير $\alpha_1$)، يزيد الضغطين الإنقباضي (تأثير $\beta_1$) والإنبساطي، ويُنقص النتاج القلبي.
- ✓ تأثيره مهمل على $\beta_2$ لذلك لا يملك تأثيراً موسعاً للقصبات وبالتالي لا يُستخدم في علاج الرّبو.
- ✓ ليس له استعمالات سريرية هامة، لكن فقط في حالات **الصدمة Shock** لأنه يزيد المقاومة الوعائية وبالتالي ضغط الدم.
- ***Isoproterenol*** أو ***Isoprenaline***: شاد قوي جداً لمستقبلات **β** بنمطيها لكن تأثيراته على α مهمَلة.
- ✓ ينقص المقاومة الوعائية المحيطية (تأثير $\beta_2$) في حين أنه يزيد نتاج القلب (القلوصية وعدد الضربات) (تأثير $\beta_1$) .
- ✓ رغم تأثيره على المستقبلات β إلا أن عدم انتقائيته وتأثيراته الجانبية على القلب تجعل استخدامه نادراً كموسّع قصبي في حالات الربو حيث تم استبداله بشادّات $\beta_2$ إنتقائية.
- ***Oxymetazoline:*** دواء صنعي، شاد مباشر لـ $\alpha_1$ و $\alpha_2$. يُستخدم بشكل أساسي كمقبّض وعائي موضعياً في العين (قطرة عينية) أو الأنف (بخّاخ أنفي) لإزالة الإحتقان من خلال تأثيره على الأوعية الدموية في مخاطية الأنف والملتحِمة فيقل جريان الدم فيها وبالتالي يزول الإحتقان.
- ✗ هناك خطورة من استعماله المتكرر (فترة طويلة) وتطبيقه بجرعات عالية لأنه قد يؤدي إلى إقفار مخاطية الأنف بسبب فعله المقبض الوعائي (كمية $O_2$ الواصلة أقل من الكمية اللازمة) بالإضافة إلى حدوث احتقان من جديد.

# الشادات المباشرة- الانتقائية Selective Direct Agonists

- ***Phenylephrine*** (فِنيل افرين) : دواء صنعي، شاد مباشر إنتقائي لـ $\underline{\alpha_1}$. وهو مقبِّض وعائي يؤدي إلى ارتفاع الضغطين الإنقباضي والإنبساطي.

✓ غالباً ما يُستخدم موضعياً على الأغشية المخاطية الأنفية كمضاد احتقان وفي المحاليل العينية كموسِّع للحدقة.

✗ تؤدي الجرعات العالية إلى حدوث ألم رأس بارتفاع الضغط Hypertensive Headache ولانظميّات قلبية.

✓ ملاحظة: يُستخدم كل من ***Oxymetazoline*** و ***Phenylephrine*** و ***Tetrahydrazoline*** في الأدوية (المعطاة بدون وصفة) بهدف تخفيف أعراض احتقان الأنف واحمرار العين لتأثيرها المقبِّض للعضلات الملساء الوعائية.

- ***Clonidine*** (كلونيدين) : شادّ مباشر إنتقائي لـ $\underline{\alpha_2}$ وبالتالي فهو يقلل من تحرُّر NE ← يستعمل من أجل خفض الضغط في حالات ارتفاع ضغط الدم الأساسي Essential Hypertension.

- ***α-Methyldopa*** (ألفا مِتيل دوبا): طليعة دواء يتم استقلابه أنزيماً ليعطي المركّب الفعّال ***α-Methylnorepinephrine*** وهو شاد إنتقائي لـ $\underline{\alpha_2}$ ← تقليل التحفيز الودّي وتحرير NE ← يستعمل كخافض لضغط الدم لدى مرضى ارتفاع الضغط.

✓ على الرغم من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة لهذا الدواء والتي حدّت من استعماله كخَيار أول لخفض الضغط لكنه أثبت أنه أكثر أماناً من خافضات الضغط الأخرى في فترة الحمل ← يُعد الخَيار الأول كخافض للضغط خلال فترة الحمل.

## الشادات المباشرة- الانتقائية Selective Direct Agonists

- ***Dobutamine*** (دوبيوتامين): شاد مباشر إنتقائي لـ $\beta_1$. يتميز عن باقي المقلّدات الودية بأنه يزيد القلوصية أكثر من زيادته لعدد الضربات ← يزيد النتاج القلبي دون أن يزيد ضربات القلب أو حاجة العضلة القلبية للأوكسجين بشكل كبير لذلك فهو يُستخدم لزيادة النتاج القلبي في حالات قصور القلب الإحتقاني أو الحاد ولتحسين النتاج القلبي بعد جراحة القلب.

- ***Metaproterenol*** (مِتابروتِرنول): هو الدواء المرجعي Prototype في زمرة شادّات $\beta_2$ الإنتقائية، يُستخدم في علاج تشنج القصبات الحاد Acute Bronchospasm.

- ***Terbutaline*** (تِربيوتلين)، ***Albuterol*** (ألبيوتِرول)، ***Pirbuterol*** (بيربيوتِرول): شادات $\beta_2$ إنتقائية مباشرة قصيرة الأمد.

✓ تُستخدم بشكل أساسي كموسّعات قصبية Bronchodilators حيث تعطي عند استنشاقها توسّعاً قصبياً معادِلاً للذي تعطيه شادات β غير الإنتقائية لكن تأثيراتها المنبِّهة للعضلة القلبية أقل.

- ***Salmeterol*** (سالمِتِرول)، ***Formoterol*** (فورموتِرول): شادات $\beta_2$ إنتقائية مباشرة طويلة الأمد.

✓ تُستخدم كموسّعات قصبية عن طريق الإستنشاق فيدوم تأثيرها لما يزيد عن 12 ساعة (مقابل 3 ساعات لـ *Albuterol*).

✓ تُعد الأدوية المفضّلة لعلاج الربو الليلي Noctural Asthma لدى المرضى العَرَضيين الذين يتناولون أدوية أُخرى للربو.

ephedra

## الشادات غير المباشرة Indirect Agonists

- ***Amphetamine*** (أمفِتامين): شادّ غير مباشَر للمستقبِلات α (مقبِّض للأوعية) و β (محفِّز للقلب).
- ✓ يمنع عودة قَبْط NE كما أنه يزيد تحرره من النهايات العصبية وبالتالي يزيد ضغط الدم وضربات القلب.
- ***Tyramine*** (تايرَمين): ليس دواء وإنما مادة توجد في بعض الأغذية (خاصة الجبن المتعفّن والنبيذ الأحمر). تتم أكسدته عادةً بواسطة أنزيم MAO في السبيل الهضمي والكبد قبل وصوله إلى الدوران.
- ✓ يسبب حقنه وريدياً ارتفاع ضغط دم شديد، حيث أنه قادر على دخول النهاية العصبونية وتحرير NE من أماكن تخزينه. لذلك قد تسبب مثبطات MAO ارتفاع ضغط شديد (لا يجب تناول الأغذية الغنية بالتيرامين عند استعمال مثبطات MAO).
- ***Cocaine*** (كوكائين): مخدّر موضعي يتميز بقدرته على تثبيط عودة قَبْط NE إلى النهايات قبل المشبكية معزّزاً فعالية الوسائط الأدرينرجية بحيث تعطي الجرعات الصغيرة منها تأثيرات كبيرة.

## الشادات المختلطة Mixed Agonists

- ***Ephedrine*** (إفِدرين) و ***Pseudoephedrine*** (سودوإفِدرين): قلويدات نباتية يتم إنتاجها الآن بالإصطناع.
- ✓ تعزز تحرير NE من النهايات العصبية بالإضافة إلى تأثيراتها كشادّات مباشرة لمستقبلات α و β.
- ✓ بما أنها ليست من الكاتيكولامينات فهي لا تتخرب بأنزيمات *MAO, COMT* وبالتالي فهي طويلة الأمد. امتصاصها ممتاز عند إعطائها فموياً كما أنها تصل الـ CNS (تأثير الإفِدرين أقوى حيث أنه يزيد التنبّه، يُنقص التعب ويمنع النوم).
- ✓ تُستعمل بشكل رئيسي كمضادات احتقان (أنف، جيوب، نفير أوستاش).
- ✗ ت.ج: ارتفاع ضغط دم، اضطراب نظم القلب.

# Some adverse effects observed with adrenergic agonists