follow
YOUR
dreams
THEY KNOW THE
way

الجهاز العصبي المستقل Autonomic Nervous System

١-الجملة العصبية نظيرة الودية Parasympathetic Nervous System

د. طلة الملي

المحاضرة الثالثة

فارما كولوجي ١

الجهاز العصبي Nervous System

- يتم تنظيم وظائف الجسم بالتعاون بين الجملتين العصبية والغدّيّة.
- تُقسَم الجملة العصبية إلى قسمين تشريحيين:

– **الجملة العصبية المركزية (CNS)** Central Nervous System:
  - الدماغ Brain
  - النخاع شوكي Spinal Cord

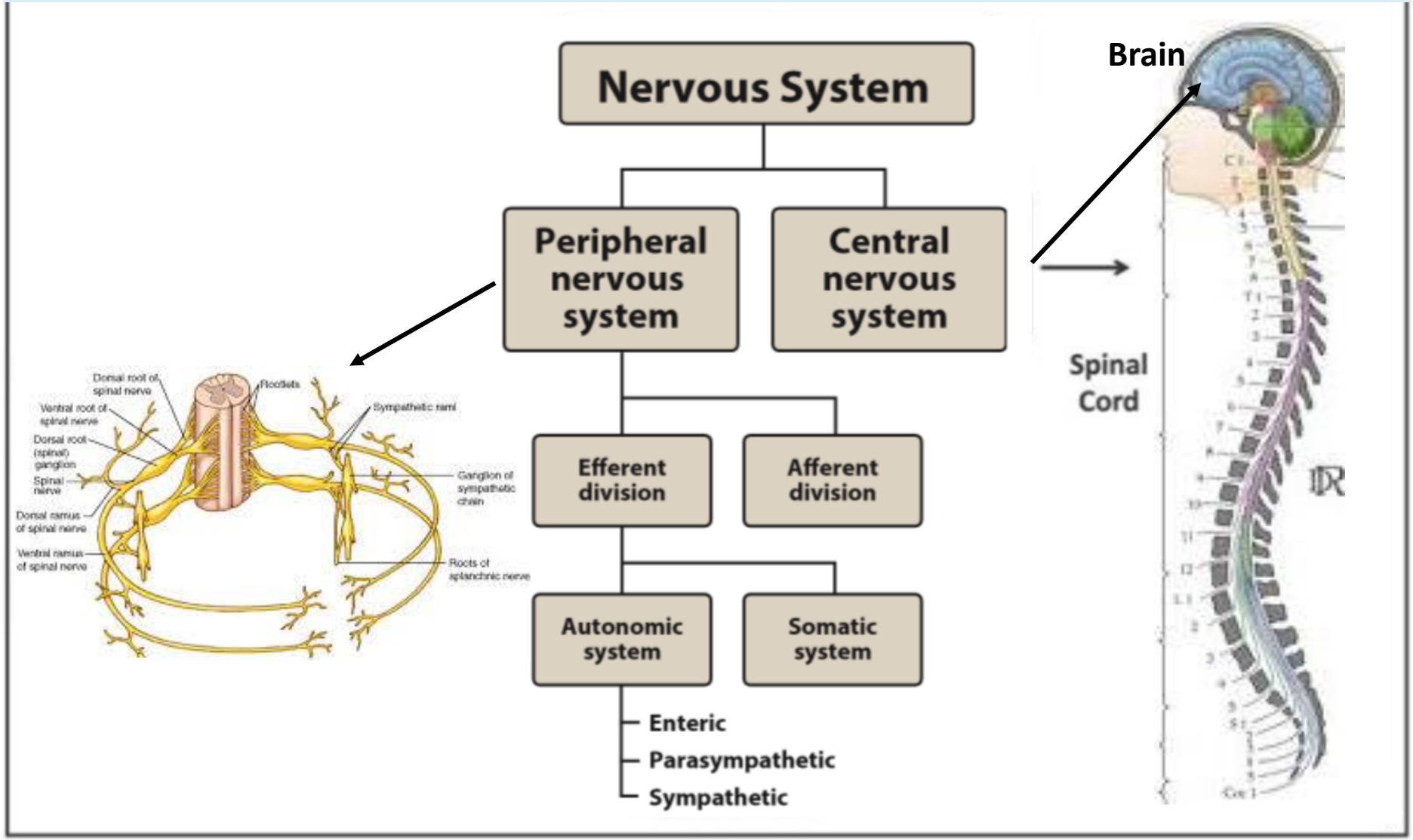
– **الجملة العصبية المحيطية (PNS)** Peripheral Nervous System:

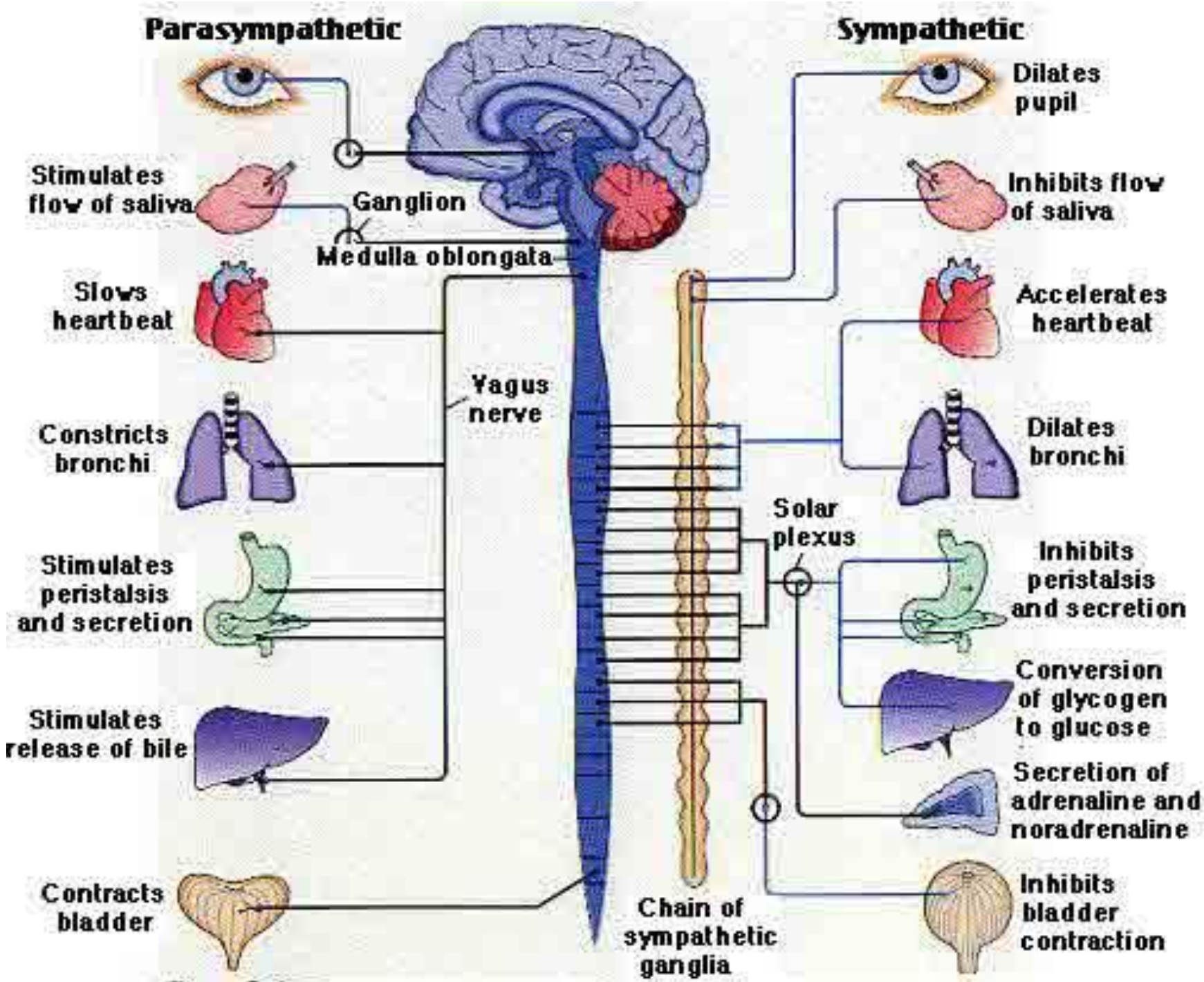
- القسم **الوارد** Afferent Division: تجلب عصبوناته المعلومات الحسّيّة من النسج المحيطية ← CNS لإعطاء منعكس أو استجابة عن طريق قسمه الثاني (الصادر).
- القسم **الصادر** Efferent Division: تحمل عصبوناته الإشارات من CNS ← النسج المحيطية. ويُقسم بدوره إلى قسمين وظيفيين أساسيين:

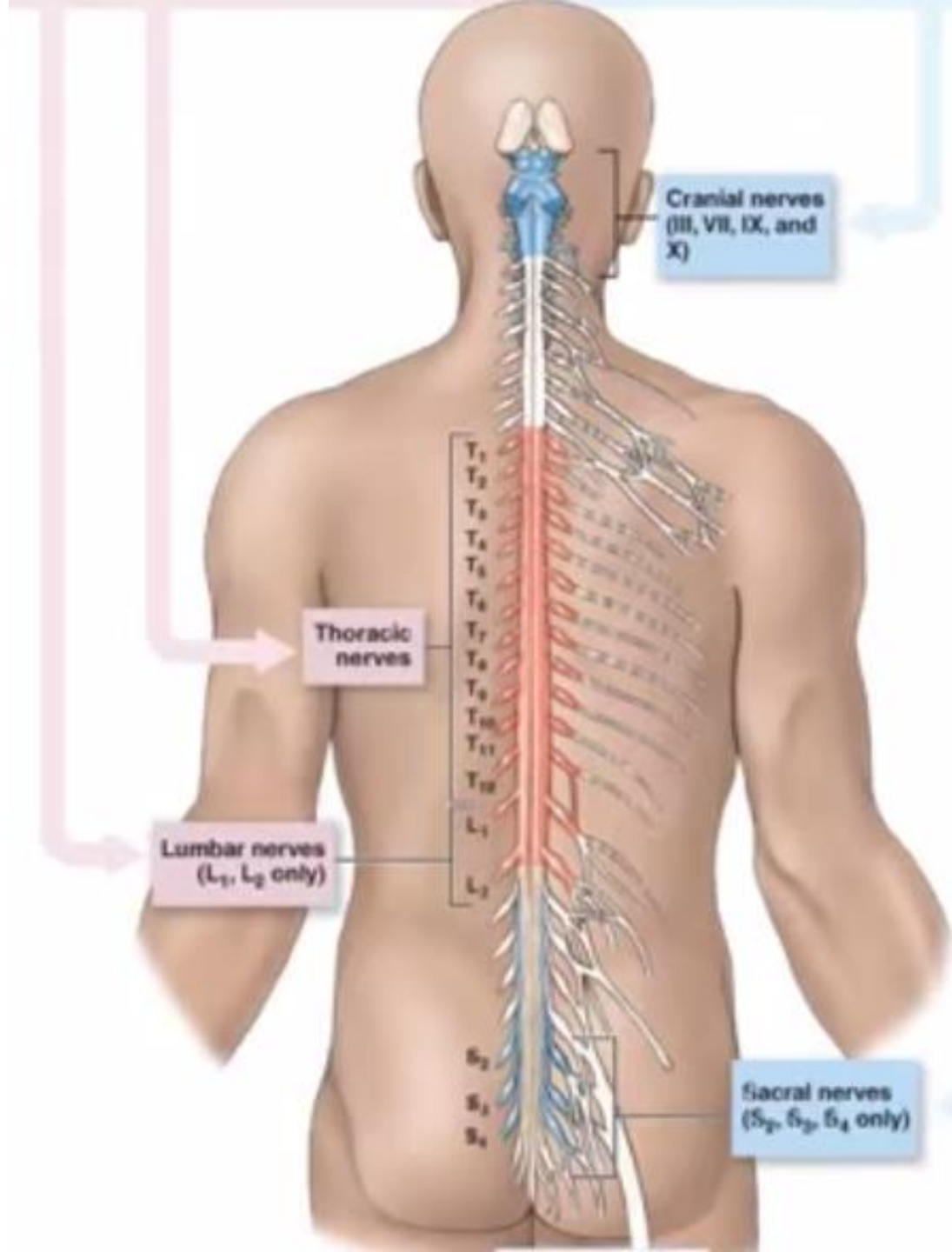
– الجملة العصبية *الجسمية* Somatic Nervous System (SNS) مسؤولة عن الوظائف **الإرادية** مثل تقلص العضلات الهيكلية الأساسية للحركة، وتسمى أليافها بالألياف الحركيّة Motor Fibers.

– الجملة العصبية *المستقلة* أو *الذاتية* Autonomic Nervous System (ANS)

Nervous System الجهاز العصبي




Parasympathetic
Sympathetic
Stimulates flow of saliva
Ganglion
Medulla oblongata
Dilates pupil
Inhibits flow of saliva
Slows heartbeat
Accelerates heartbeat
Vagus nerve
Constricts bronchi
Dilates bronchi
Solar plexus
Stimulates peristalsis and secretion
Inhibits peristalsis and secretion
Stimulates release of bile
Conversion of glycogen to glucose
Secretion of adrenaline and noradrenaline
Contracts bladder
Chain of sympathetic ganglia
Inhibits bladder contraction


Cranial nerves (III, VII, IX, and X)
Thoracic nerves
Lumbar nerves (L_1, L_2 only)
Sacral nerves (S_2, S_3, S_4 only)

Sympathetic and Parasympathetic Actions

"Fight-or-flight" stimulus

Sympathetic output
(diffuse because postganglionic neurons may innervate more than one organ)

Sympathetic and para-sympathetic actions often oppose each other

Red = Sympathetic actions
Blue = Parasympathetic actions

EYE
Contraction of iris radial muscle (pupil dilates)
Contraction of iris sphincter muscle (pupil contracts)
Contraction of ciliary muscle (lens accommodates for near vision)

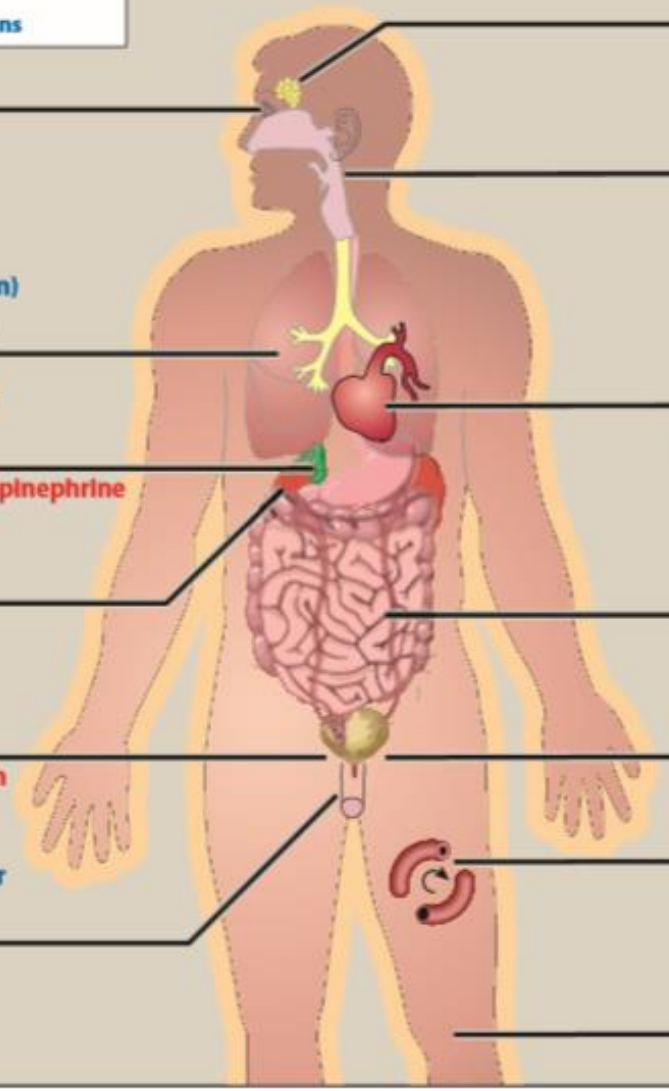
TRACHEA AND BRONCHIOLES
Dilation
Constriction, increased secretions

ADRENAL MEDULLA
Secretion of epinephrine and norepinephrine

KIDNEY
Secretion of renin (β_1 increases; α_1 decreases)

URETERS AND BLADDER
Relaxation of detrusor; contraction of trigone and sphincter
Contraction of detrusor; relaxation of trigone and sphincter

GENITALIA (male)
Stimulation of ejaculation
Stimulation of erection



LACRIMAL GLANDS
Stimulation of tears

SALIVARY GLANDS
Thick, viscous secretion
Copious, watery secretion

HEART
Increased rate; increased contractility
Decreased rate; decreased contractility

GASTROINTESTINAL SYSTEM
Decreased muscle motility and tone; contraction of sphincters
Increased muscle motility and tone

GENITALIA (female)
Relaxation of uterus

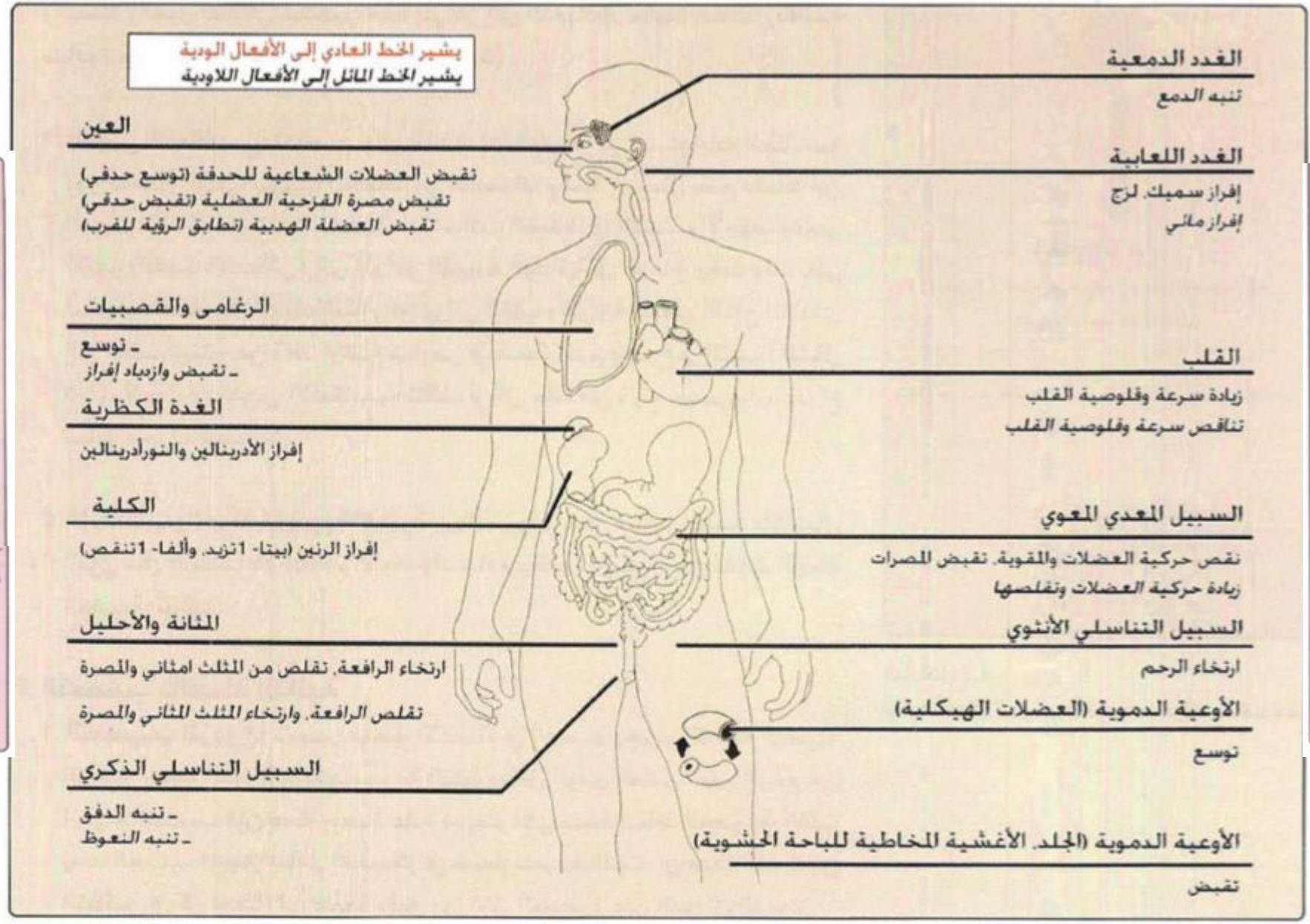
BLOOD VESSELS (skeletal muscle)
Dilation

BLOOD VESSELS (skin, mucous membranes, and splanchnic area)
Constriction

"Rest-and-digest" stimulus

Parasympathetic output
(discrete because postganglionic neurons are not branched, but are directed to a specific organ)

Sympathetic and para-sympathetic actions often oppose each other

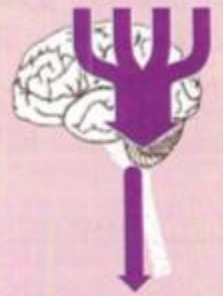


منبهات المحاربة أو الفرار

النتاج الودي
(ينتشر لأن العصبونات بعد العقدية قد تعصب أكثر من عضو واحد)

تتعاكس غالباً الأفعال الودية واللاودية مع بعضها البعض

منبهات الراحة أو الهضم



النتاج اللاودي
(تنعزل لأن العصبونات بعد العقدية غير متفرعة وإنما موجهة نحو عضو واحد)

تتعاكس غالباً الأفعال الودية واللاودية مع بعضها البعض

الشكل 3.3

فعل الجملة العصبية اللاودية والودية على الأعضاء المستفعلة

الجهاز العصبي المستقل
Autonomic Nervous System

- تقوم بتنظيم متطلّبات الحياة اليومية دون مشاركة الوعي، وبالتالي فهي مسؤولة عن تنظيم **الوظائف اللا إرادية** مثل تقلص العضلات الملساء في الأحشاء (الهضم) والقلب (النتاج القلبي) والأوعية الدموية (جريان الدم) والغدد (المفرزات الغدّية).
- تحمل الدفعات العصبية من CNS مروراً بنوعين من العصبونات الصادرة:
  - العصبونات **قبل** العقدية **Pre**ganglionic: تتوضع أجسام هذه العصبونات ضمن CNS في حين تمتد أليافها خارج CNS إلى العقد Ganglia التي تعمل كمحطة وصل مابين العصبونات قبل العقدية وبعد العقدية.
  - العصبونات **بعد** العقدية **Post**ganglionic: تتوضع أجسام هذه العصبونات في العقد وتمتد أليافها إلى الأعضاء التي ستؤثر بها.
- تُقسم الجملة العصبية المستقلة إلى 3 أقسام:
  - الجملة العصبية **الودية** Sympathetic Nervous System
  - الجملة العصبية **نظيرة الودية** **Para**sympathetic Nervous System
  - الجملة العصبية **المعوية** **Enteric** Nervous System

الوسائط العصبية في الجهاز العصبي
Neurotransmitters in Nervous System

- تتواصل العصبونات مع بعضها البعض ومع غيرها من الأنماط الخلوية من خلال تحريرها المنظَّم لجزيئات صغيرة أو ببتيدات تُسمى الوسائط العصبية Neuroransmitters.
- يوجد في الجهاز العصبي المحيطي PNS فقط وسيطان عصبيّان هما الأستيل كولين ACh والنورإبينفرين NE.
- أما في الجهاز العصبي المركزي CNS فبالإضافة إلى الوسائط العصبية صغيرة الجزيء (بما فيها ACh و NE) يوجد العديد من الببتيدات الفعّالة عصبيّاً Neuroactive Peptides والتي يمكن أن تنتقل بشكلٍ مرافق للوسائط العصبية، وتلعب دوراً في الوساطة العصبية أيضاً.
- يمكن تقسيم الوسائط العصبية بحسب بنيتها إلى:

1. الوسائط العصبية التي لها بنية الحمض الأميني Amino Acid Neurotransmitters: تتضمن الغلوتامات Glutamate، الأسبارتات Aspartate، غاما أمينو بوتيريك أسيد GABA والغليسين Glycine.
2. الوسائط العصبية الأمينية حيوية المنشأ Biogenic Amine Neurotransmitters: مشتقّة من حموض أمينية منزوعة الكربوكسيل وتتضمن: نورإبينفرين Norepinephrine، دوبامين Dopamine، إبينفرين Epinephrine، سيروتونين Serotonin والهيستامين Histamine.
3. الأستيل كولين Acetylcholine: لا ينتمي إلى أي من العائلتين السابقتين ويُستخدم في النقل العصبي المحيطي والمركزي.

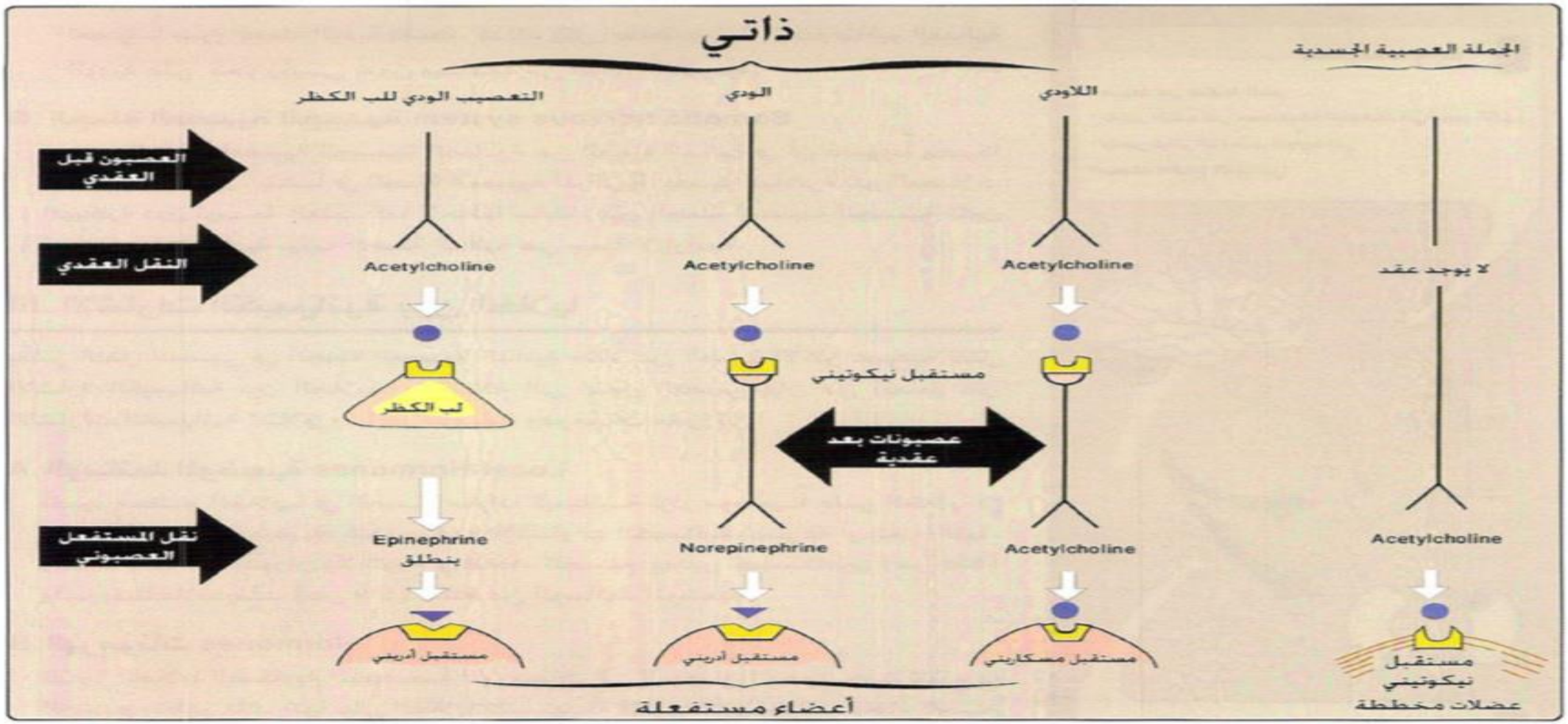
الوسائط العصبية في الجهاز العصبي المستقل
Neurotransmitters in Autonomic Nervous System

- تصنف العصبونات في هذه الجملة العصبية بحسب نوع الوسيط العصبي الذي يتحرر من نهاياتها [الأستيل كولين Acetylcholine (ACh) أو نورإبينفرين Norepinephrine (NE) / نورأدرينالين Noradrinaline]

I. العصبونات الكولينِرجية Cholinergic Neurons: هي العصبونات التي تصنع وتحرِّر ACh، وتشمل:
   - جميع العصبونات قبل العقدية للجملتين الودية ونظيرة الودية
   - جميع العصبونات بعد العقدية للجملة نظيرة الودية
   - جميع العصبونات المحرِّكة الجسميّة المعصّبة للعضلات الهيكلية Skeletal Muscules **(جسمية Somatic)**
   - العصبونات الودية بعد العقدية المعصّبة للغدد العَرَقيّة Sweat Glands

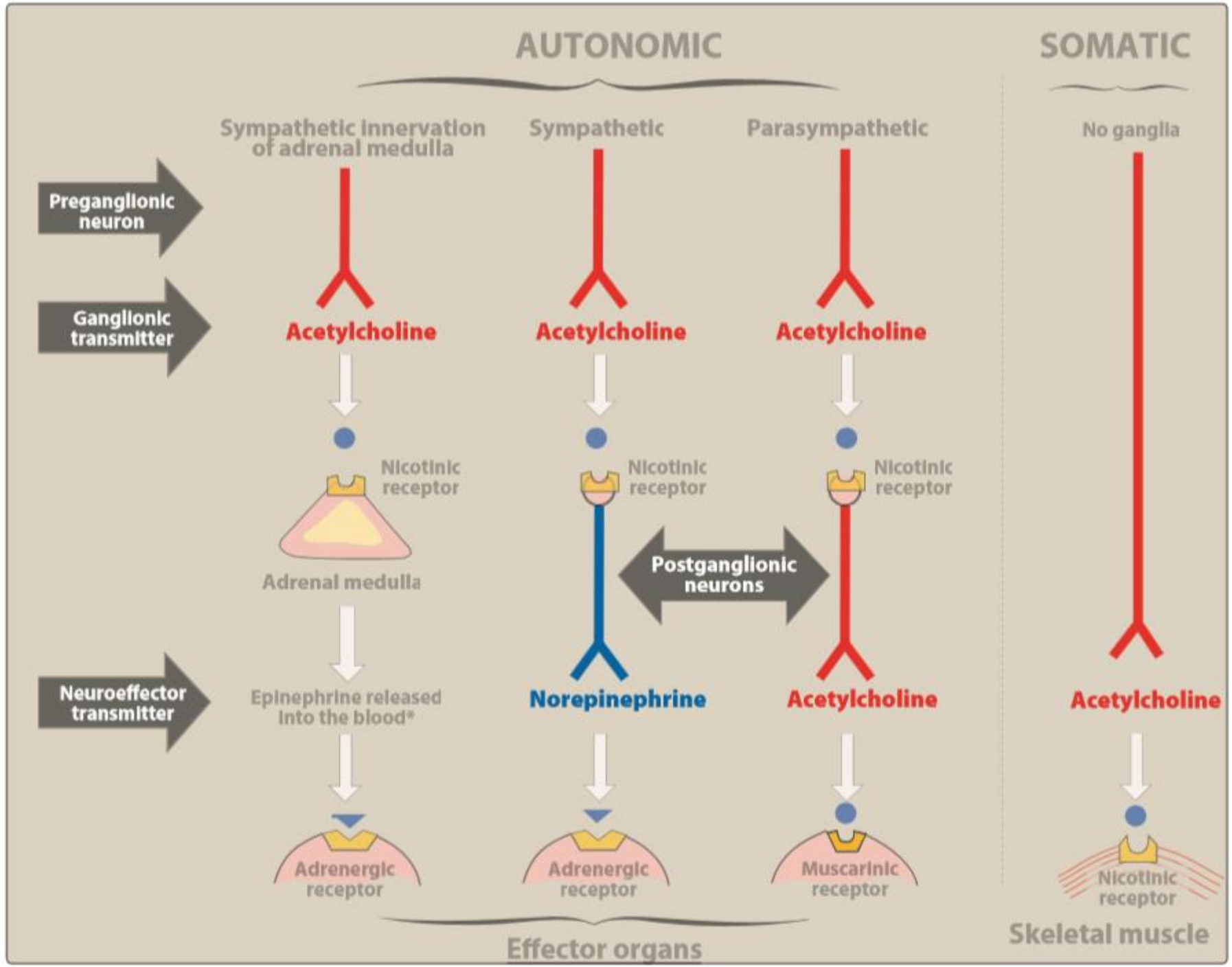
II. العصبونات الأدرينِرجية Adrenergic Neurons: هي العصبونات التي تصنع وتحرِّر NE حيث أن معظم العصبونات بعد العقدية للجملة الودية هي عصبونات أدرينرجية (ما عدا التي تعصّب الغدد العَرَقيّة).

- يُعد الدوبامين Dopamin (Da) من الوسائط العصبية الهامة في CNS وقد يتحرر من قِبَل بعض الألياف العصبية الودية المحيطية كالتي تعصب العضلات الملساء الوعائية في الكلى.
- يصل إلى لب الكظر Adrenal Medulla أعصاب كولينرجية قبل عقدية يستجيب لها بتحرير هرمون الأدرينالين (الأدرينالين هو هرمون أما النورأدرينالين أو NE فهو وسيط عصبي).



الشكل 6.3

ملخص إطلاق النواقل العصبية وأنماط المستقبلات الموجودة ضمن الجملة العصبية الذاتية الجسدية [لاحظ: لا يظهر المخطط التمثيلي بأن العقد اللاودية قريبة من سطح الأعضاء المستفعلة وبأن الألياف بعد العقدية عادة أقصر من الألياف قبل العقدية. على نحو متباين. تكون عقد الجملة الودية قريبة من الحبل الشوكي. والألياف بعد العقدية تكون طويلة سامحة بذلك بتفرع كبير لتعصيب أكثر جهاز عضوي واحد. يسمح ذلك للجملة العصبية الودية بأن تتفرغ كوحدة واحدة].


AUTONOMIC
SOMATIC
Sympathetic innervation of adrenal medulla
Sympathetic
Parasympathetic
No ganglia
Preganglionic neuron
Ganglionic transmitter
Neuroeffector transmitter
Acetylcholine
Acetylcholine
Acetylcholine
Nicotinic receptor
Nicotinic receptor
Nicotinic receptor
Adrenal medulla
Postganglionic neurons
Epinephrine released into the blood*
Norepinephrine
Acetylcholine
Acetylcholine
Adrenergic receptor
Adrenergic receptor
Muscarinic receptor
Nicotinic receptor
Effector organs
Skeletal muscle

الوسائط العصبية في الجهاز العصبي المستقل
Neurotransmitters in Autonomic Nervous System

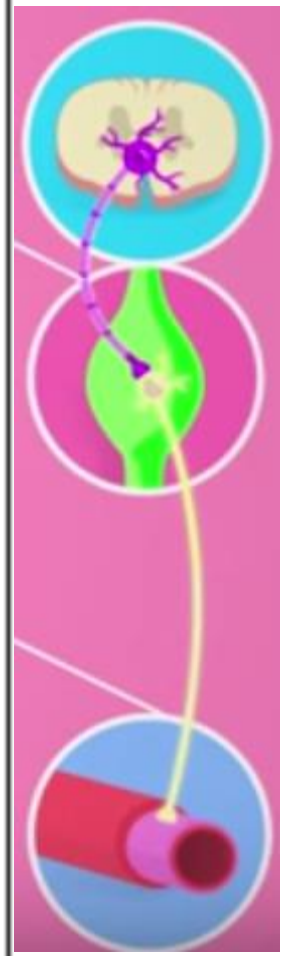
a) عصبونات الجملة **الودية**:

محاورها العصبية قبل العقد قصيرة ووسيطها ACh ومحاورها العصبية بعد العقد طويلة وناقلها NE و Da (ACh فقط في الغدد العَرَقيّة).

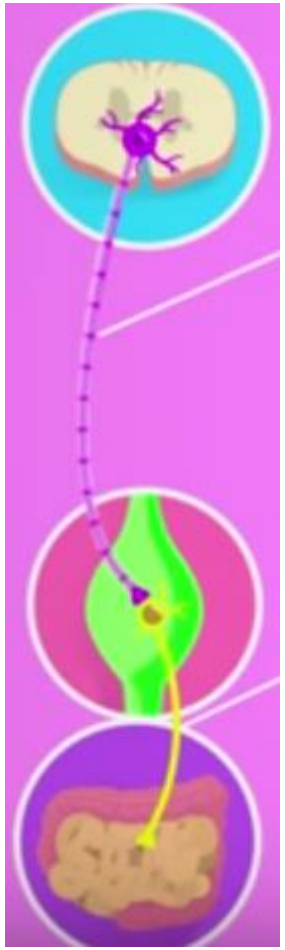
b) عصبونات الجملة **نظيرة الودية**:

محاورها العصبية قبل العقد طويلة ووسيطها ACh ومحاورها العصبية بعد العقد قصيرة وناقلها ACh أيضاً.

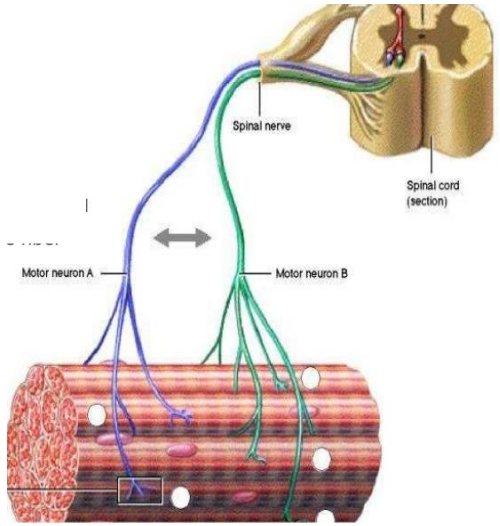
c) العصبونات المحركة **الجسميّة**: ناقلها ACh



a



b



c

PARASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

Cholinergic receptors

PREGANGLIONIC CELL

release ACh

Nicotinic receptor

+

POSTGANGLIONIC CELL

release ACh

Muscarinic receptor

(M1, M2, M3, M4, M5)

SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

PREGANGLIONIC CELL

release ACh

Nicotinic receptor

POSTGANGLIONIC CELL

release norepinephrine

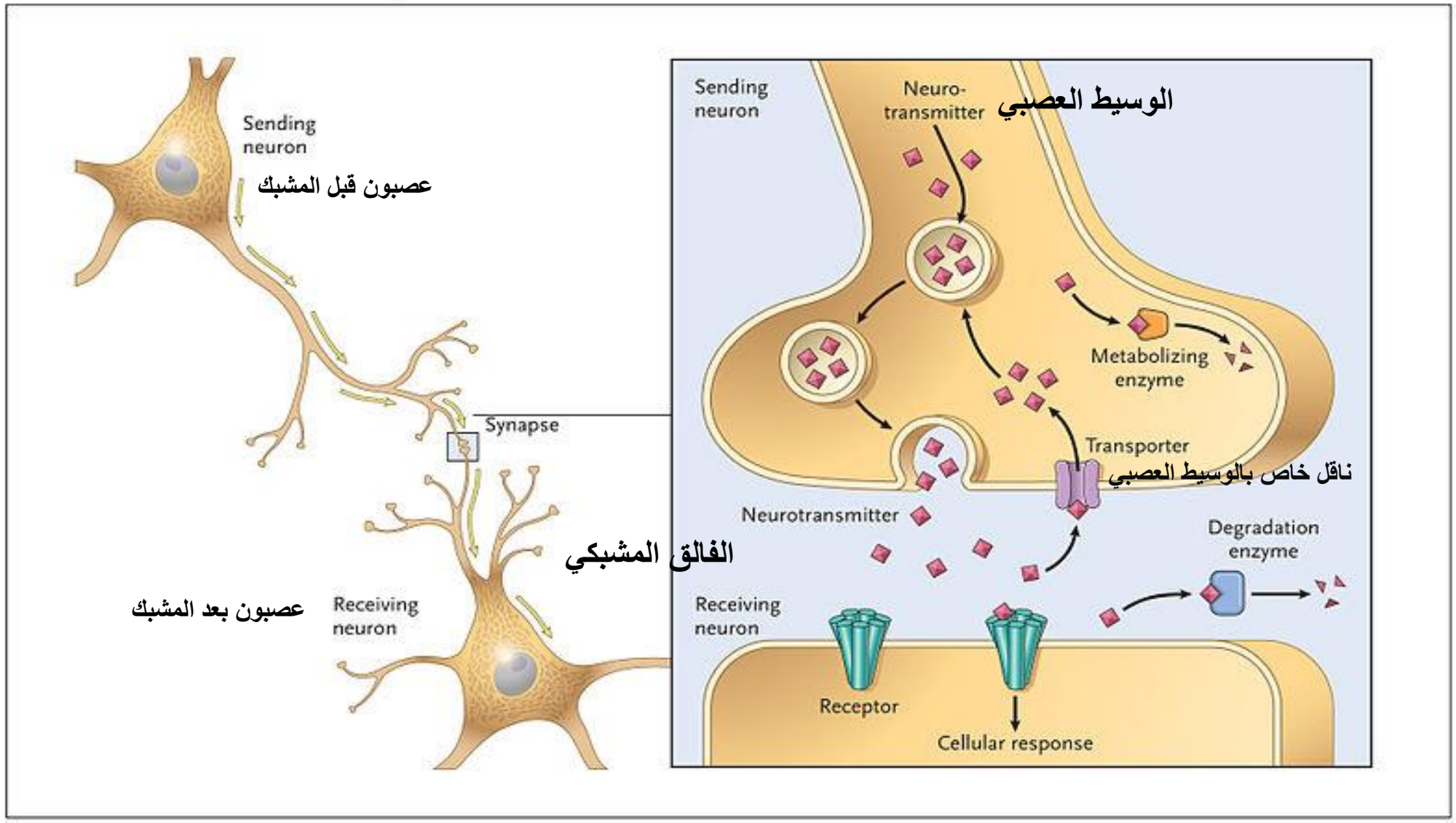
Aadrenergic receptor

(a1, a2, B1, B2, B3)

النقل المشبكي Synaptic Transmission

- **النقـل المَشـبكي** أو النقـل الكهركيميـائي Synaptic or Electrochemical Transmission: تتواصـل العصبونات مع بعضها البعض ومع غيرها من الأنماط الخلوية من خلال تحريرها المنظَّم لجزيئات صغيرة أو ببتيدات تُسمى الوسائط العصبية Neuroransmitters.
- يمكن أن تتحرّر هذه الوسائط في الدوران لتصل عن طريقه إلى أعضاء بعيدة وتؤثر عليها. أو يمكن أن تنتشر فقط إلى مسافة قصيرة للتأثير على خلايا مجاوِرة عبر وصلات متخصصة تُدعى المشابِك Synapses.
- **الفـالِق المَشـبَكي Synaptic Cleft:** أو المَشـبَك Synapse هو المسـافة التـي يعبرهـا الوسـيط العصـبي بـين عصبونين متجاورين (العصبون قبل المَشبك Presynaptic والعصبون بعد المَشبك Postsynaptic) ليقوم بالإرتباط بمستقبِلات خاصة موجودة على الخلية بعد المَشبك.

الخطوات الأساسية للنقل المشبكي

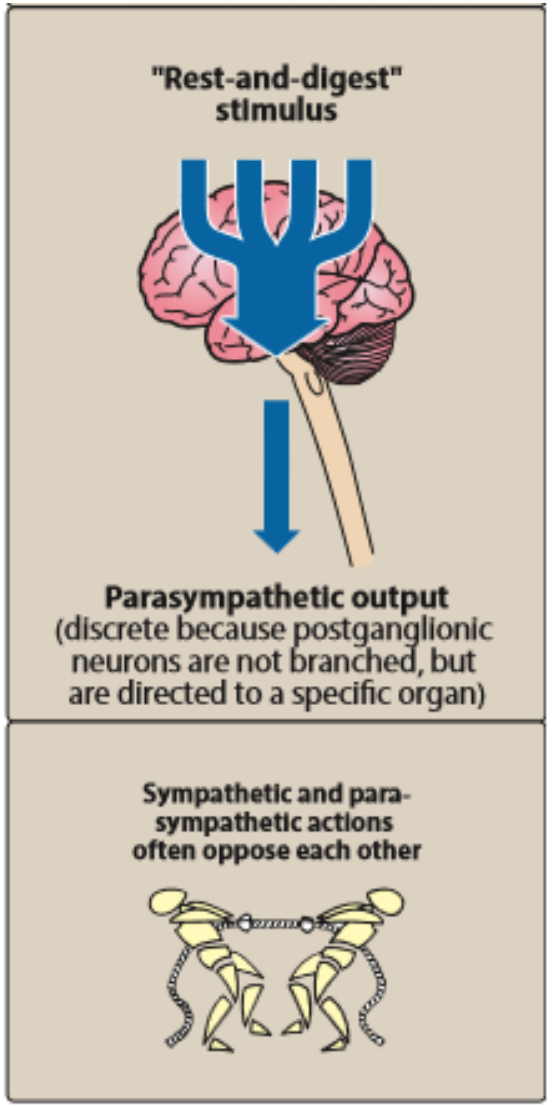


الخطوات الأساسية للنقل المشبكي

• يمكن تقسيم النقل عبر الفالق المشبكي إلى الخطوات التالية:

1. اصطناع الوسيط في العصبون ابتداءً من مركب بدئي Precursor وتخزينه في الحويصلات المشبكيّة.
2. انتقال ووصول كمون العمل Action Potenial الذي يؤدي إلى نزع استقطاب نهاية العصبون قبل المشبك.
3. تفعيل قنوات Ca^{2+} المبوّبة بالفولتاج وفتحها مما يسمح بتدفق كميات كبيرة من شوارد الكالسيوم Ca^{2+} إلى نهاية العصبون قبل المشبك.
4. يؤدي ارتفاع Ca^{2+} في السيتوزول إلى اندماج الحويصلات مع الغشاء البلازمي للعصبون قبل المشبك ومن ثَمَّ تحرير الوسيط العصبي في الفالق المشبكي.
5. انتشار الوسيط العصبي عبر الفالق المشبكي ليصل العصبون بعد المشبك ويرتبط هناك بأحد نمطي المستقبلات:
   a. إما مستقبلات شاردية ← فتح قنوات شاردية قد تؤدي إلى تغيير في كمون غشاء العصبون بعد المشبك
   b. أو أحد المستقبلات المرتبطة بالبروتين G والذي بدوره يحرض سلسلة تفاعلات لاحقة
6. إنهاء الإشارة بإزالة الوسيط العصبي من الفالق المشبكي عن طريق:
   a. تحطم الوسيط العصبي بواسطة أنزيمات معينة ضمن الفالِق المشبكي
   b. أو يُعاد التقاط الوسيط العصبي بواسطة نواقل خاصّة إلى نهاية العصبون قبل المشبك
7. يمكن إنهاء الإشارة أيضاً بواسطة أحد الأنزيمات (مثل فوسفو دي إستِراز) التي تقوم بتحطيم جزيئات نقْل الإشارة في الخلية بعد المشبك (مثل cAMP).

الجملة العصبية نظيرة الودية
Parasympathetic Nervous System



- تقوم الجملة العصبية نظيرة الودية بالمحافظة على وظائف الجسم الأساسية مثل عمليات الهضم والتخلص من الفضلات وهي ضرورية جداً للمحافظة على حياة الكائن.
- تعمل الجملة نظيرة الودية عادةً على معاكسة أو موازنة أفعال الجملة العصبية الودية كما أنها غالباً ما تكون هي المسيطرة في حالات "الراحة والهضم Rest and Digest".
- نظراً لذلك، لا تعمل هذه الجملة كوحدة وظيفية Functional Entity ولا تفرّغ شحناتها كجملة كاملة، لأن ذلك سيؤدي إلى حدوث أعراض غير مرغوبة وخطيرة.
- بدلاً عن ذلك، يتم تفعيل عصبونات نظيرة ودية محدَّدة ومنفصلة عن بعضها بحيث أن الجملة تقوم بالتأثير على أعضاء معيّنة مثل المعدة أو العين.

مراحل النقل المشبكي عبر العصبونات الكولنرجية

1. اصطناع الأستيل كولين ACh Synthesis: حيث يتم نقل الكولين من السائل خارج الخلية إلى سيتوبلازما العصبون الكولينرجي عن طريق جملة نَقْل معتمِدة على الطاقة، ويُعد التقاط الكولين الخطوة الأساسية في اصطناع ACh. يتواسط أنزيم كولين أسِتيل ترانسفيراز *ChAT* تفاعل الكولين مع أسِتيل كوأنزيم A (AcCoA) لتشكيل ACh.

2. تخزين ACh في حويصلات ACh Storage in Vesicles: يتم التخزين في حويصلات قبل مشبكيّة بآلية نقل فعّال مترافِقة مع خروج البروتونات من الحويصل. يحوي الحويصل الناضج أيضاً ATP الذي يُعدّ وسيطاً مشارِكاً Cotransmitter.

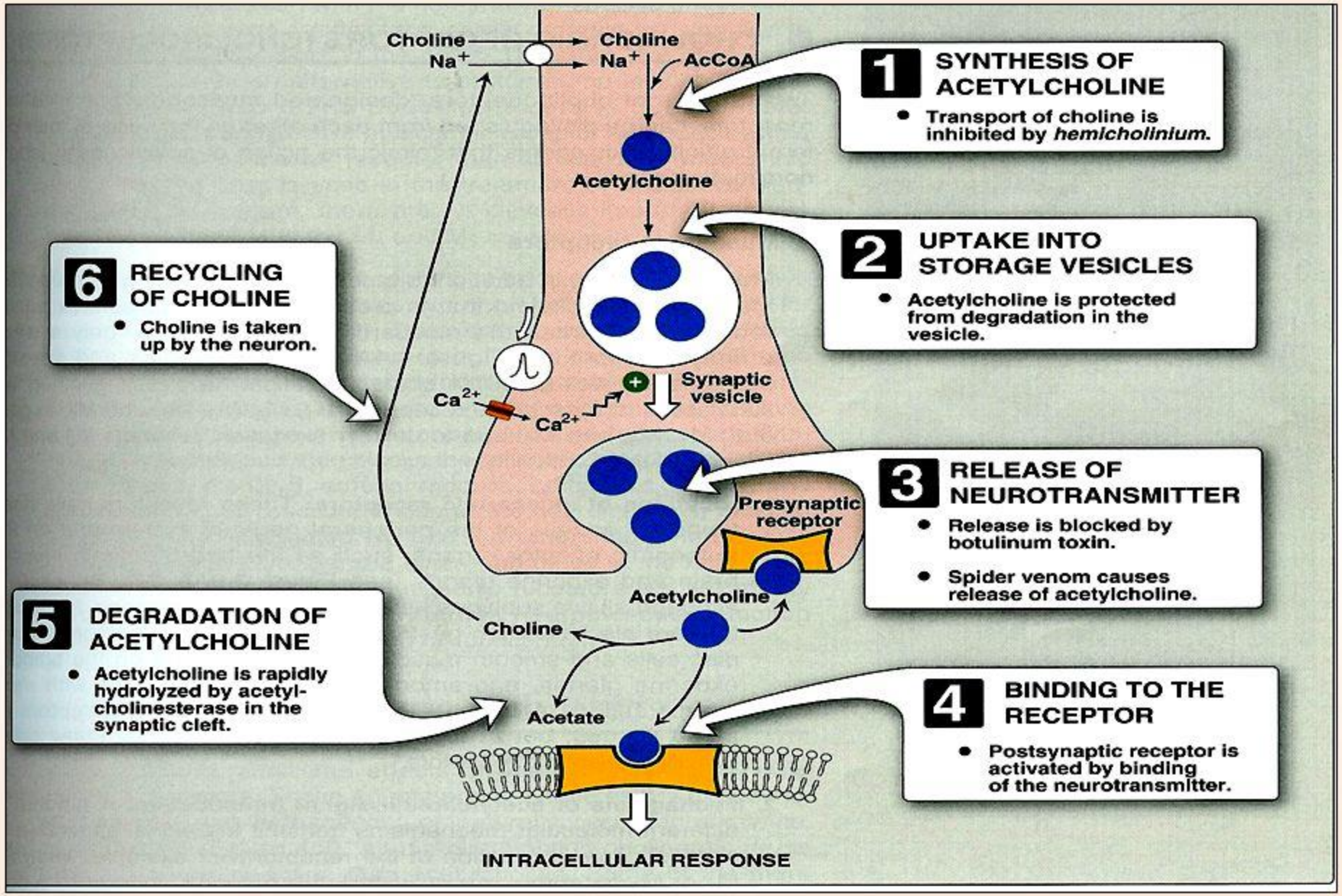
3. تحرير الأستيل كولين Release of ACh: عند وصول كمون العمل المنتشِر بفعل قنوات Na^+ المحرَّضة بالفولتاج إلى نهاية العصبون، تنفتح عندها قنوات Ca^{2+} المحرَّضة بالفولتاج في غشاء العصبون قبل المشبك مؤدّيةً إلى تدفق شوارد Ca^{2+} وزيادة تركيزها داخل العصبون. تندمج عندها الحويصلات مع غشاء العصبون ليتحرر محتواها في الفالق المشبكي. يثبّط ذيفان الوشيقية Botulinum Toxin تحرُّر ACh في حين يؤدي سمّ أرملة العنكبوت الأسود إلى تحرُّر كل كمية ACh في الفالق.

4. ارتباط ACh مع المستقبلات Binding to the Receptor: وهي إما أن تكون بعد مشبكيّة Postsynaptic لها نوعان: المستقبلات الموسكارينية **M** والمستقبلات النيكوتينية **N** أو أن تكون قبل مشبكيّة Presynaptic تلعب دوراً في الحدّ من تحرُّر ACh بعد ارتباطه بها وذلك عندما يزداد تركيزه في الفالق المشبكي (آلية تلقيم راجع سلبي).

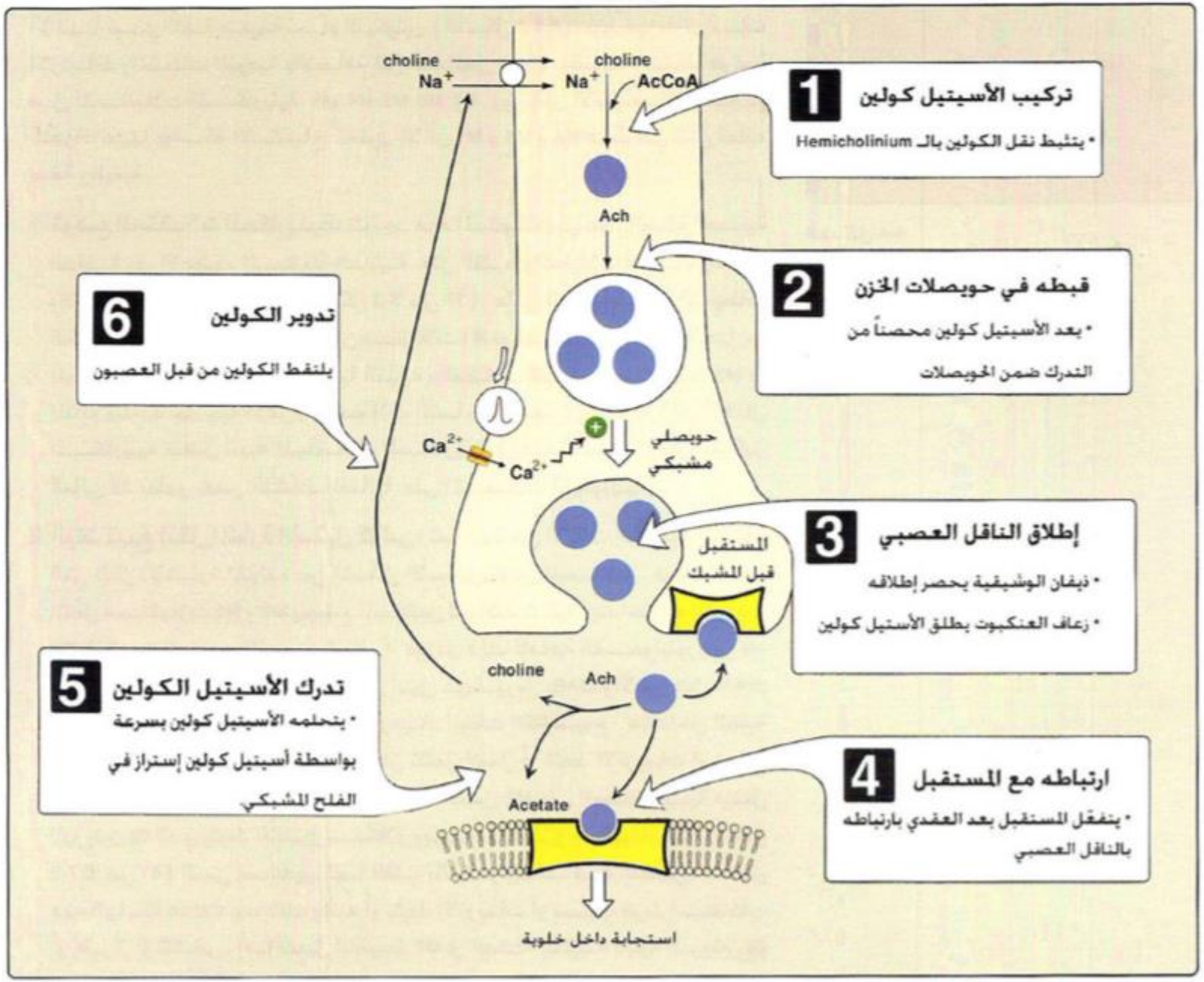
5. تحطيم الأستيل كولين ACh Degradation: يقوم أنزيم الأستيل كولين إستراز AChE بحلمهة وتحطيم ACh إلى أسِتات وكولين وبالتالي إنهاء عمل الـ ACh بسرعة. تكون معظم المشابك الكولينرجية غنية بـ AChE لذلك فإن العمر النصفي $t_{½}$ لـ ACh قصير جداً (ثوانٍ).

6. إعادة الكولين Recycling of Choline: يمكن أن يُعاد التقاط الكولين إلى داخل العصبون عن طريق جملة التقاط عالية الكفاءة، حيث تتم أسْتلته إلى ACh يُخَزَّن في حويصلات حتى وصول كمون العمل التالي إلى نهاية العصبون.

Cholinergic transmission



مراحل النقل المشبكي عبر العصبونات الكولنيرجية



Amanita muscaria
(muscarine)

المستقبلات الكولنرجية (الموسكارينية M والنيكوتينية N)
Cholinergic Receptors

مقلّدات ACh (ACh Mimetics) أو **مقلّدات نظير الودّي** (Parasympathomimetics): العوامل التي تقلّد عمل وتأثير ACh، وتُصنَّف المستقبِلات الكولينرجية بحسب ألفتها لهذه المقلّدات إلى: مستقبلات موسكارينية M ومستقبلات نيكوتينية N.

المستقبلات الموسكارينية (**mAChR**) Muscarinic Receptors: ترتبط هذه المستقبلات بالأستيل كولين و*بالموسكارين* (قلويد في بعض الفطور السامة) في حين أن ألفتها ضعيفة للنيكوتين. وهي من عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G ولها عدة أنماط M1, M2, M3, M4, M5 تختلف عن بعضها في توزّعها في الجسم وأكثرها دراسةً M1, M2, M3.

توزُّع المستقبِلات الموسكارينية:

I. M1 توجد على العقد في الجملة العصبية المستقلّة ANS، وفي الجملة العصبية المركزية CNS.

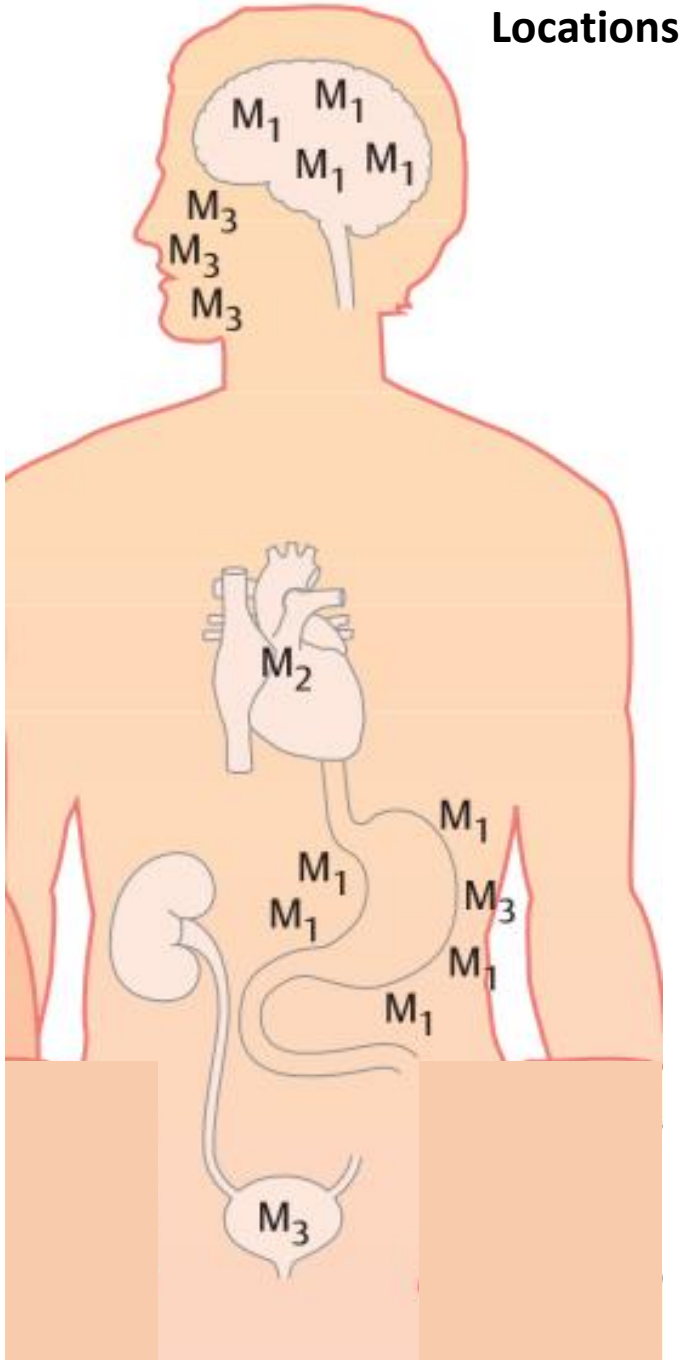
II. M2 توجد في القلب (العقدة الأذينية البطينية AV Node والعقدة الجيبية الأذينية SA Node والبطينات).

III. M3 توجد في العين، العضلات الملساء والغدد خارجية الإفراز.

IV. M4, M5 توجد في الجهاز العصبي المركزي CNS.

• أما وظيفياً، فيمكن تصنيفها في مجموعتين: الأولى تضم M1, M3, M5 يؤدي تفعيلها إلى استثارة الخلية وتحفيزها. بينما تضمّ الثانية M2, M4 التي يؤدي تفعيلها إلى تثبيط استثارة الخلية ← تختلف الإستجابات الخلوية لشادّات mAChR.

Locations of different types of muscarinic receptors



المستقبلات الكولنرجية (الموسكارينية M والنيكوتينية N)
Cholinergic Receptors

المستقبلات النيكوتينية (**nAChR**) Nicotinic Receptors: ترتبط هذه المستقبلات بالأستيل كولين و*بالنيكوتين* في حين أنّ ألفتها للموسكارين ضعيفة. وهي من عائلة القنوات الشاردية المبوَّبة بالربيطة، حيث أن تفعيلها يؤدي إلى فتح قنوات Na^+, K^+ ونزع استقطاب الغشاء.

- للمستقبِلات الكولينرجية النيكوتينية نمطان:

I. N_M أو N_1 توجد على العضلات الهيكلية في المَوْصِل العصبي العضلي Neuromuscular Junction (NMJ).

II. N_N أو N_2 توجد في العقد العصبية المستقلّة Autonomic Ganglia وفي CNS وفي لب الكظر.

- يختلف عدد ونمط تحت الوحدات Subunits المكوِّنة لكل من هذين النمطين من المستقبِلات وهذا يؤدي إلى استجابات متنوّعة في الـ CNS و المستقبِلات النيكوتينية الجسمية للعلاج الدوائي.
- لحسن الحظ تملك الأدوية المتوفرة درجة من الإنتقائية تجاه المستقبلات الكولينرجية (سواء M أو N) مما يخفف ويقلل من التأثيرات الجانبية. كما يمكن التخفيف من آثارها الجانبية عن طريق الإعطاء الموضعي للدواء (تطبيق موضعي في العين مثلاً).

Binding of Ach with nicotinic receptor

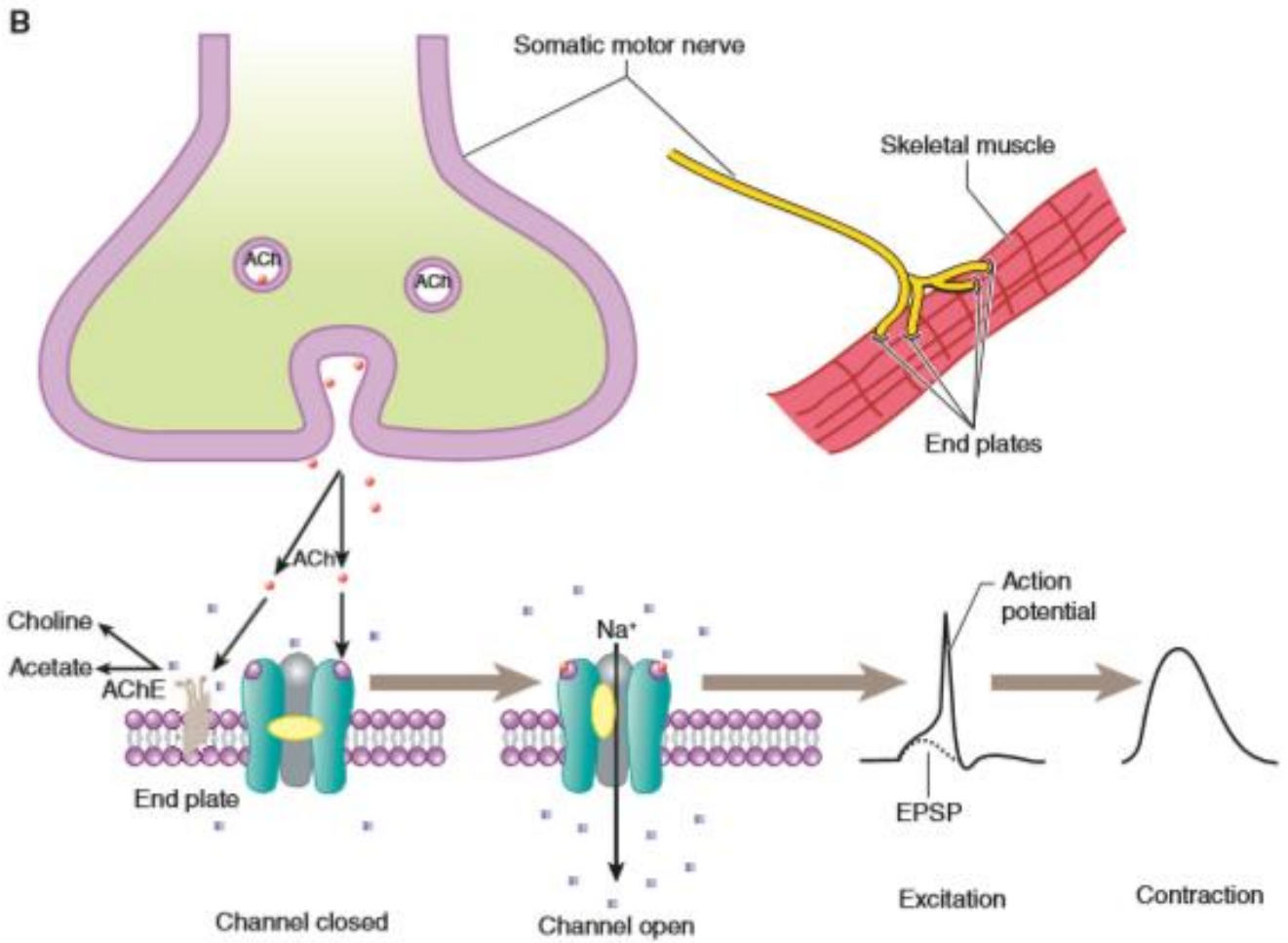
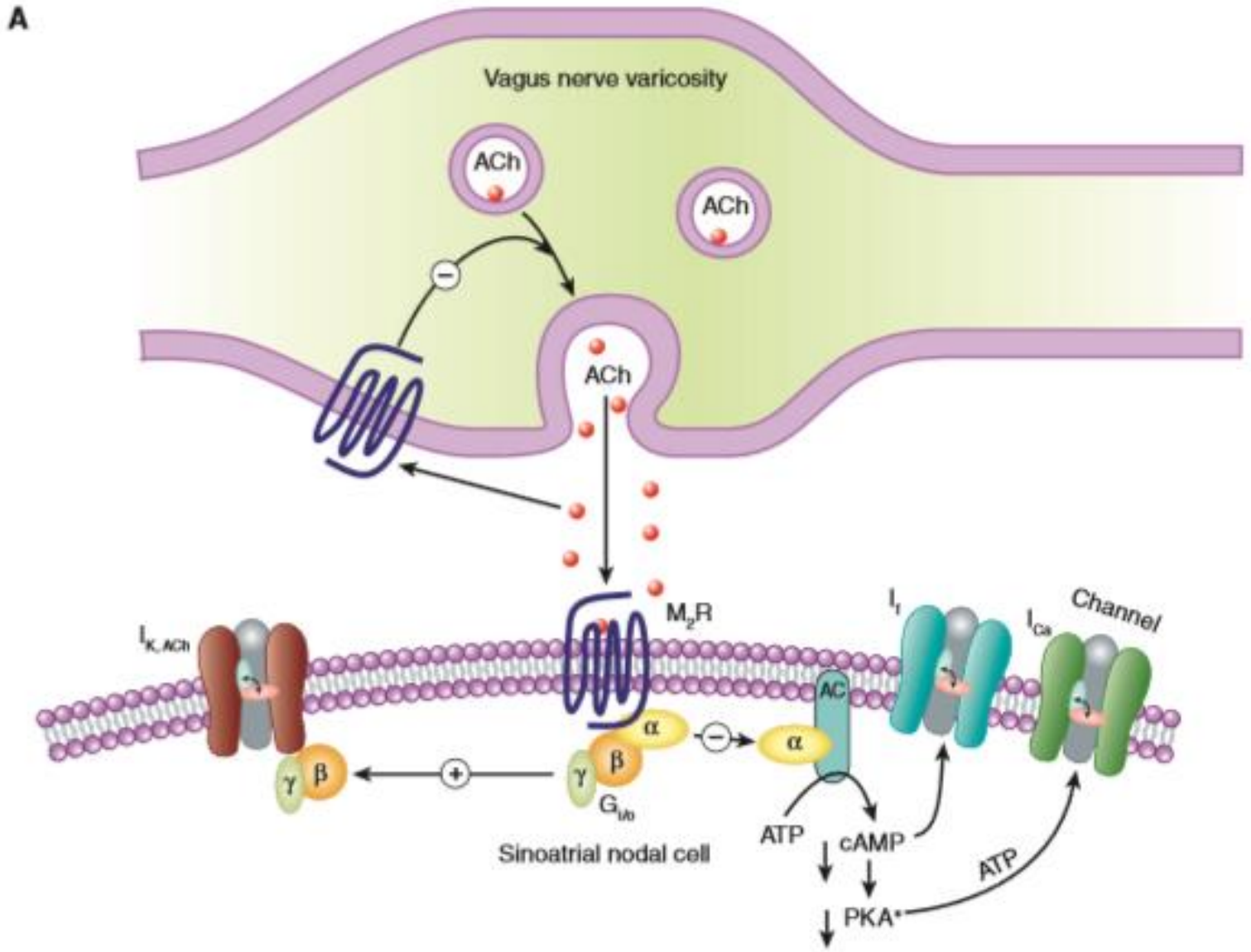
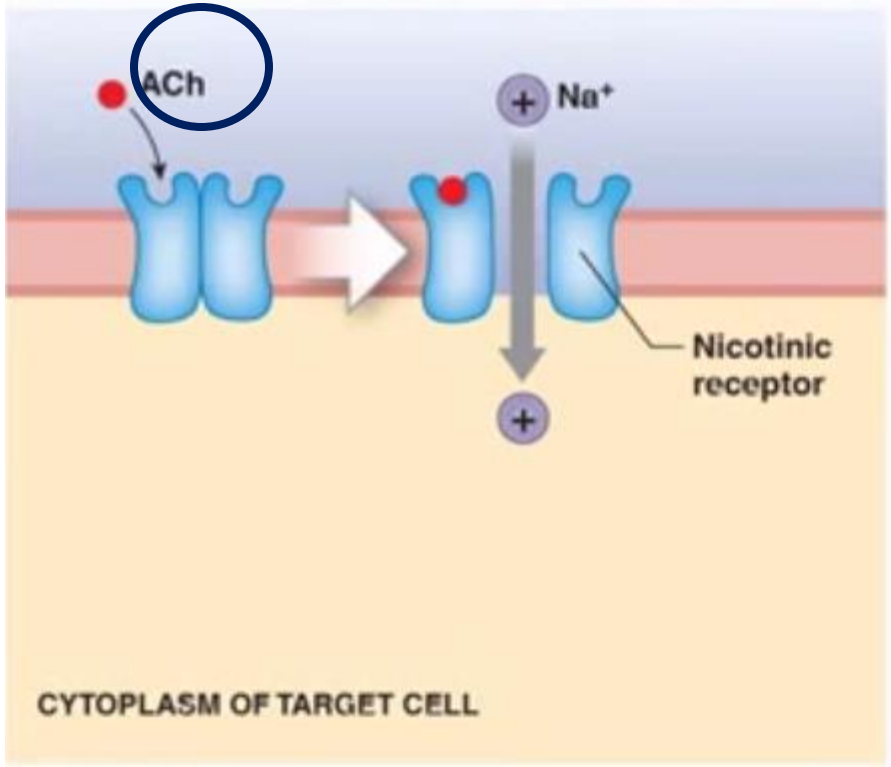


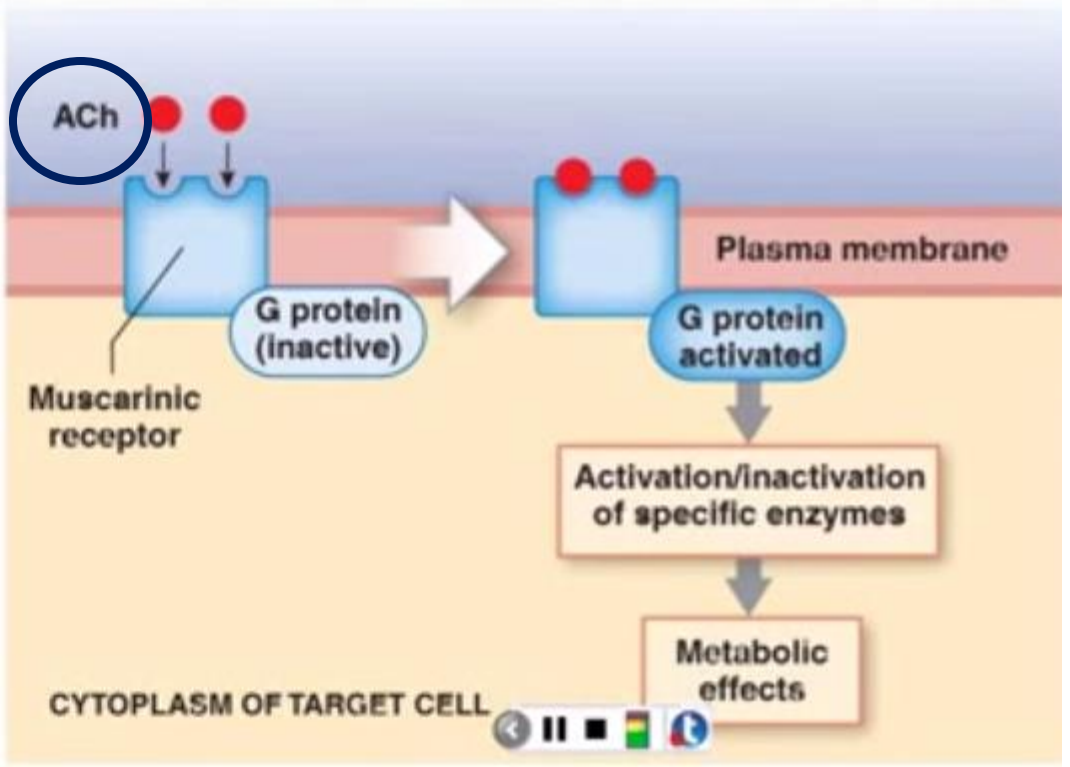
FIGURE 7–4 Muscarinic and nicotinic signaling. **A:** Muscarinic transmission to the sinoatrial node in heart. Acetylcholine (ACh) released from a varicosity of a postganglionic cholinergic axon interacts with a sinoatrial node cell muscarinic receptor (M_2R) linked via $G_{i/o}$ to K^+ channel opening, which causes hyperpolarization, and to inhibition of cAMP synthesis. Reduced cAMP shifts the voltage-dependent opening of pacemaker channels (I_f) to more negative potentials, and reduces the phosphorylation and availability of L-type Ca^{2+} channels (I_{Ca}). Released ACh also acts on an axonal muscarinic receptor (autoreceptor; see Figure 6–3) to cause inhibition of ACh release (autoinhibition). **B:** Nicotinic transmission at the skeletal neuromuscular junction. ACh released from the motor nerve terminal interacts with subunits of the pentameric nicotinic receptor to open it, allowing Na^+ influx to produce an excitatory postsynaptic potential (EPSP). The EPSP depolarizes the muscle membrane, generating an action potential, and triggering contraction. Acetylcholinesterase (AChE) in the extracellular matrix hydrolyzes ACh.

Binding of Ach with muscarinic receptor



- The PSNS uses acetylcholine as its neurotransmitter.
- Nicotinic receptors are found at the ganglionic neurons of ***both divisions*** (stimulates postganglionic fiber activity).
- Muscarinic receptors are found at the effector site for PSNS (gland or smooth muscle), activation causes stimulation.

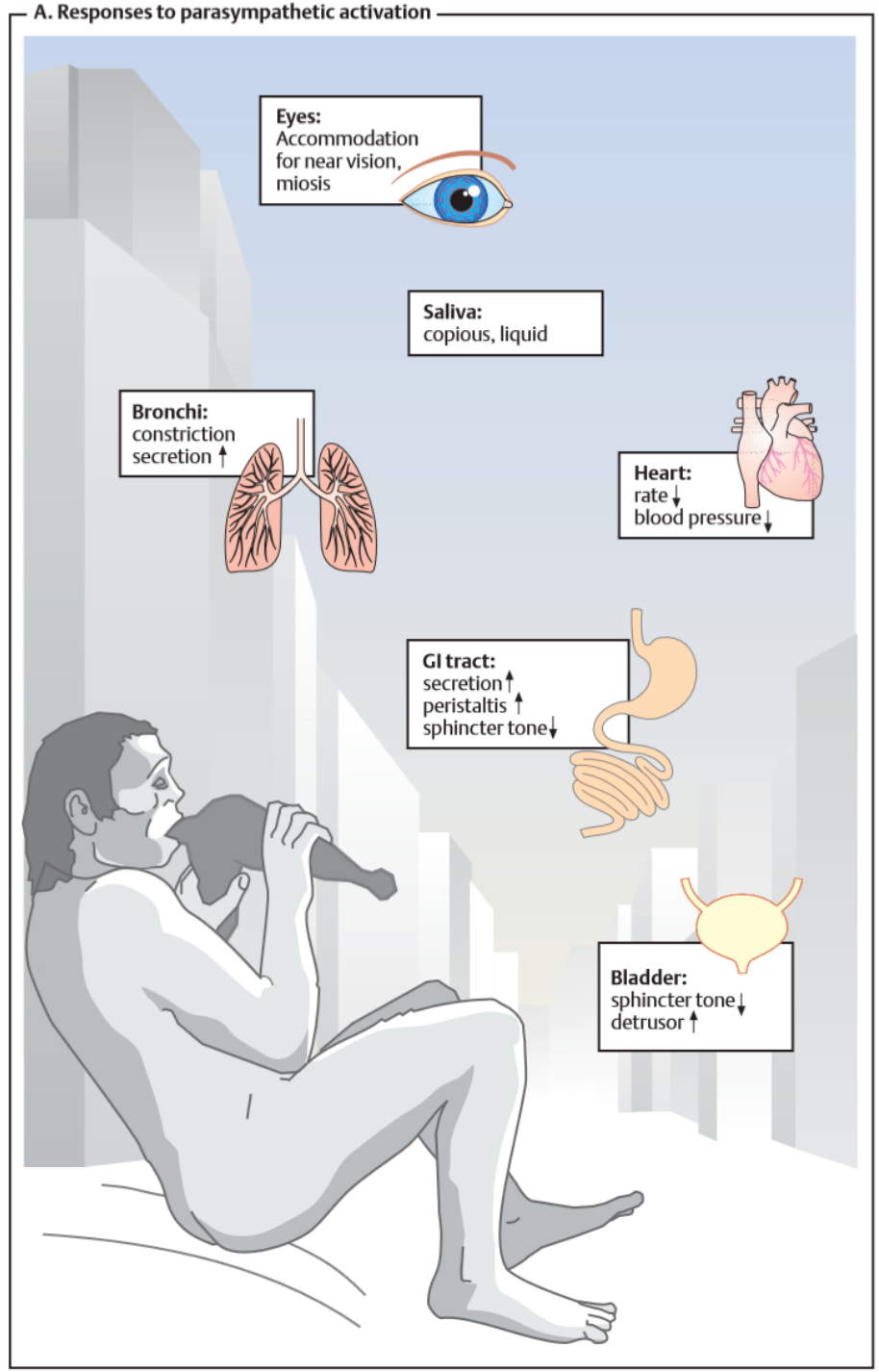




التأثيرات نظيرة الودية على أجهزة وأعضاء الجسم

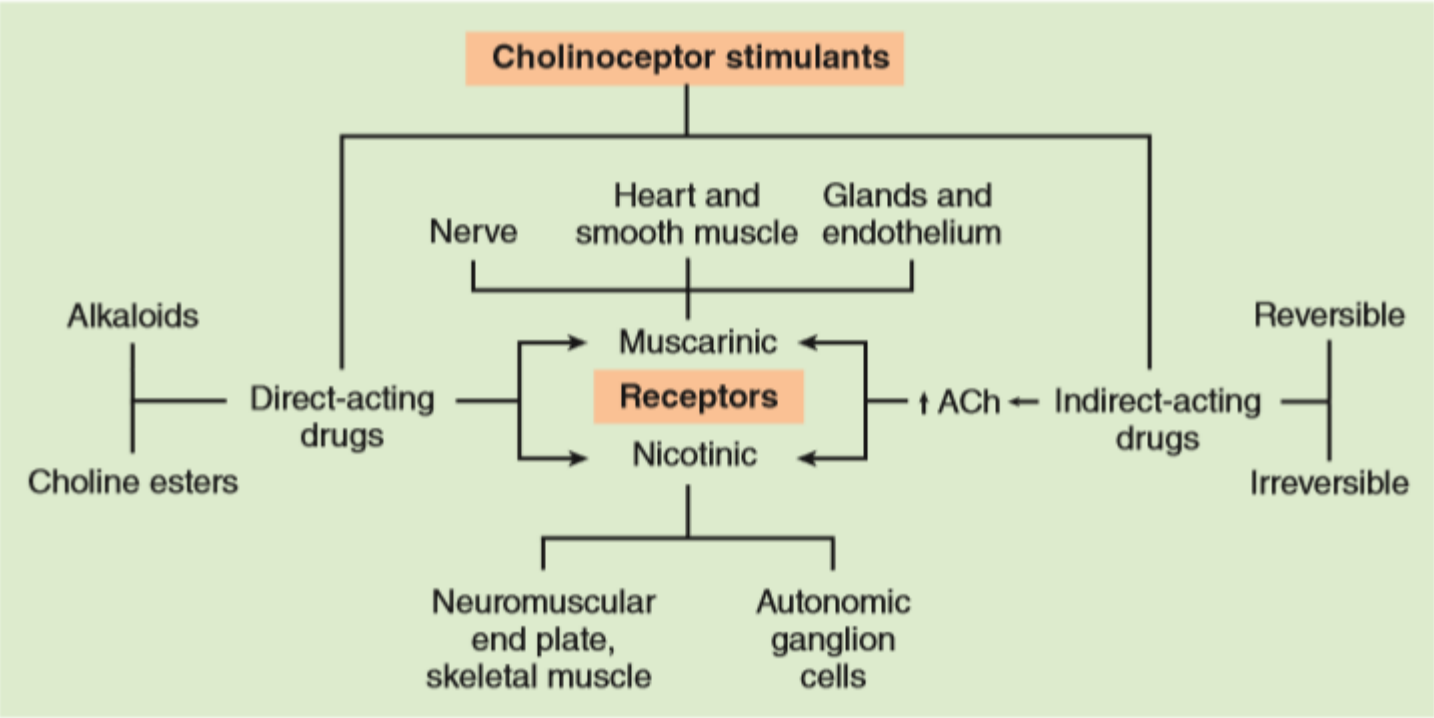
العضو	التأثير نظير الودي
حدقة العين	تقبض الحدقة (حدوث مطابقة)
المفرزات®	زيادة المفرزات
القلب	تباطؤ القلب
الأوعية الدموية	توسع وارتخاء الأوعية الدموية (انخفاض الضغط)
جهاز التنفس (العضلات الملساء في القصبات)	تقبض العضلات الملساء في القصبات (تشنج قصبي)
جهاز الهضم (العضلات الملساء في الأمعاء)	تقبض العضلات الملساء في الأمعاء (زيادة الحركة الحوية للأمعاء)
القناة البولية (عضلات جدار المثانة)	تقبض عضلات جدار المثانة (إفراغ البول)
المصرات (أمعاء - مثانة)	توسع وارتخاء المصرات (إفراغ)

- ®: يُقصد بالمفرزات: العينية (الدمع)، اللعابية، القصبية، المعدية (حموضة)، المعوية، العَرَقيّة (تنظم حرارة الجسم ودي لكن M)
- يؤدي تنبيه المستقبلات الموسكارينية M في القلب (العقدتين الجيبية الأذينية والأذينية البطينية) إلى تقليل النظم وبطء القلب
- يؤدي تنبيه المستقبلات النيكوتينية N_M في المَوْصل العصبي العضلي إلى حدوث تقلص عضلي.
- ملاحظة: يحاكي حدوث التشنج القصبي مع زيادة المفرزات أعراض نوبات الربو.


A. Responses to parasympathetic activation
Eyes:
Accommodation
for near vision,
miosis
Saliva:
copious, liquid
Bronchi:
constriction
secretion ↑
Heart:
rate ↓
blood pressure ↓
GI tract:
secretion ↑
peristaltis ↑
sphincter tone ↓
Bladder:
sphincter tone ↓
detrusor ↑

الشادات الكولينيرجية Cholinergic agonists

الشادات الكولينيرجية

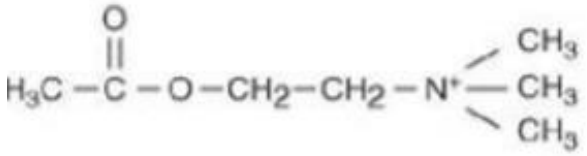


- تُقسَم الشادّات الكولينِرجية إلى قسمين:
  - **شادات مباشرة** Direct Agonists: ترتبط مع مستقبلات M أو N بشكل مباشر وتفعّلها.
  - **شادات غير مباشرة** Indirect Agonists: تثبط الكولين إستِراز وبالتالي تثبط حلمهة ACh فيبقى تركيزه مرتفعاً في الفالق المشبكي.

الشادات الكولينيرجية المباشرة Direct-Acting Cholinergic agonists

- تقلّد الشادات الكولينرجية تأثيرات ACh بالإرتباط بالمستقبلات الكولينرجية ويمكن تقسيمها إلى مجموعتين أساسيتين:
  - إسترات الكولين التي تضم ACh وإسترات صنعية للكولين مثل كارباكول *Carbachol*، بثانِكول *Bethanechol*.
  - القلويدات الطبيعية مثل بايلوكاربين *Pilocarpine*.

- ***Acetylcholine*** (ACh): يُعدّ غير هام علاجياً بسبب عدم انتقائيته، تعدد تأثيراته (موسكارينية ونيكوتينية)، وسرعة تخربه بالكولين إستراز، لذلك تم تطوير إسترات صنعية للكولين تقلّد تأثير ACh بارتباطها بمستقبلاته (انتقائيتها وثباتيتها أفضل ← فترة تأثيرها أطول). وتتضمن أهم تأثيراته:



Acetylcholine

1. ***تباطؤ في النبض ونقص النتاج القلبي:*** تشابه تأثيرات ACh على القلب تأثير تحفيز العصب المُبهَم عليه. فمثلاً يؤدي حقن ACh وريدياً إلى تباطؤ النبض ونقص في حجم الضربة نتيجة تثبيط العقدة الجيبية الأذينية SA (مع العلم أن فعالية العصب المُبهَم الطبيعية تكون بتنظيم عمل القلب من خلال إطلاق ACh عند هذه العقدة (SA).

2. ***انخفاض ضغط الدم:*** يؤدي حقنه إلى توسع وعائي وانخفاض ضغط الدم بآلية غير مباشرة تتضمن الإرتباط بالمستقبلات M3 الموجودة في الخلايا البطانية للعضلات الملساء الوعائية وتفعيلها مما يؤدي إلى إطلاق العامل المرخي للعضلات الملساء NO. (تعصيب ودي لكن M3)

3. **زيادة المفرزات** بشكل عام وزيادة الحركة الحوية للأمعاء. كما يؤدي إلى الإبالة بشكل زائد. أما بالنسبة إلى العين فهو يؤدي إلى تقلص العضلة الهدبية للرؤية القريبة وإلى تضيق الحدقة Miosis.

Most important adverse effects of cholinergic drugs

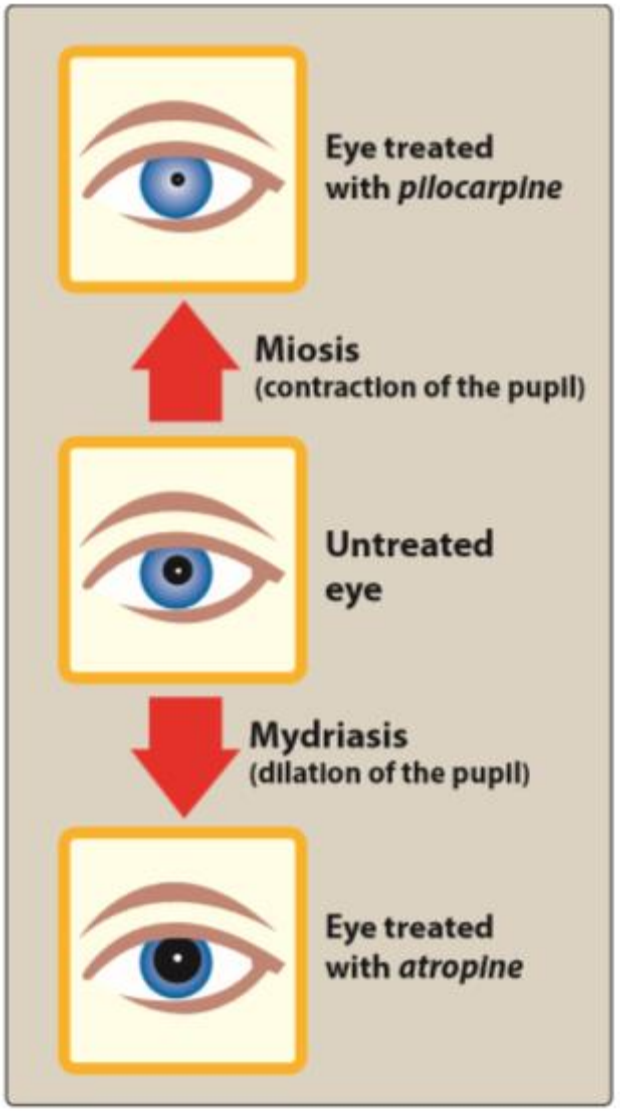
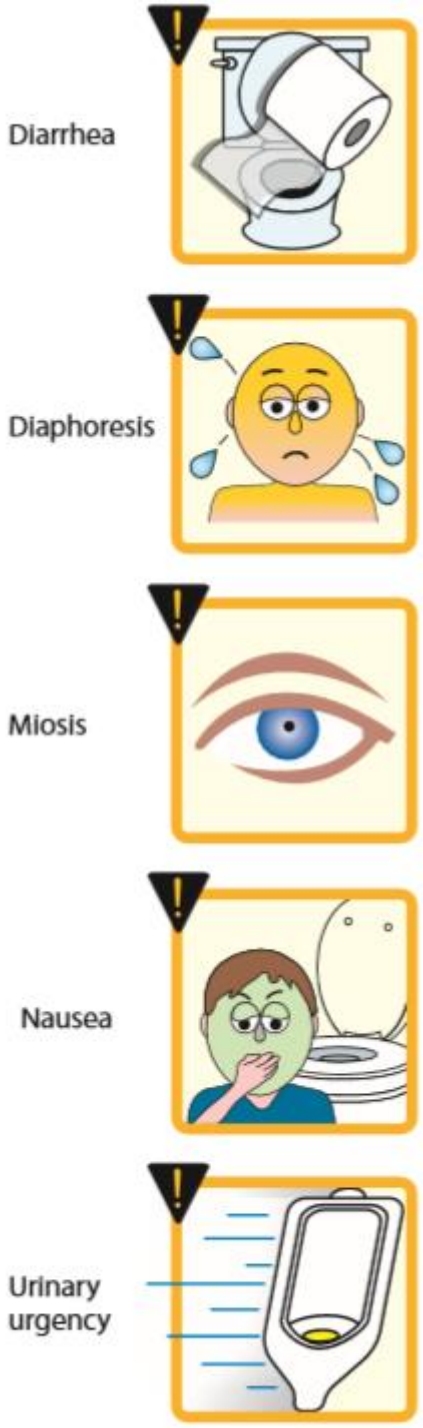


Figure 4.7
Actions of *pilocarpine* and *atropine* on the iris and ciliary muscle of the eye.



أهم التأثيرات الجانبية للأدوية الكولنيرجية

الشكل 7.4
أفعال البيلوكاربين والأتروبين على القزحية والعضلة الهدبية للعين

إسهال

تعرق

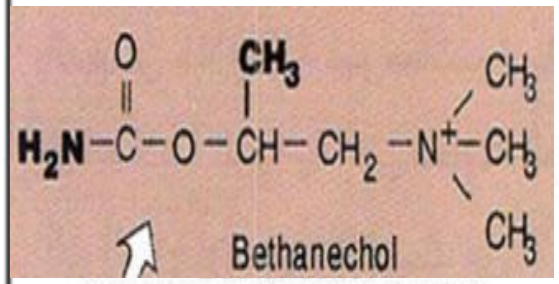
تقبض حدقة

غثيان

إلحاح بولي

الشادات الكولينيرجية المباشرة Direct-Acting Cholinergic agonists

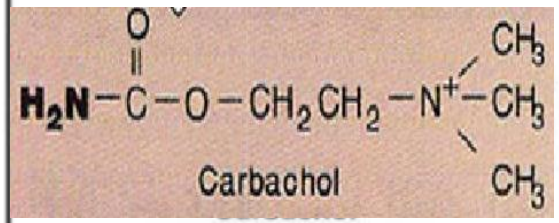
- ***Bethanechol***: يتمتّع بألفة عالية للمستقبلات الموسكارينة **M** ولا يرتبط بالمستقبلات النيكوتينية N وهو مقاوم نسبياً للكولين إستراز، تظهر أهم تأثيراته على العضلات الملساء في المثانة والقناة الهضمية ← يُستعمَل في الإضطرابات الهضمية (يزيد الحركة الحويّة للأمعاء) وفي الإضطرابات البولية كالإحتباس البولي (شائع بعد الجراحة).



(carbamoyl-β-methylcholine)

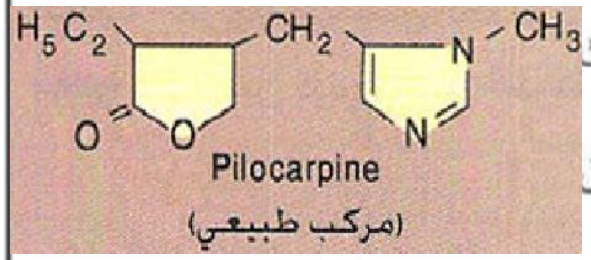
- ✖ ***S.E*** : تعرُّق، فرط لعاب، ↓ضغط، غثيان، إسهال، تشنج قصبي.

- ***Carbachol***: يتمتع بألفة عالية للمستقبلات **N** و **M** وهو مقاوم نسبياً للكولين إستراز.
- ✓ بما أنه غير إنتقائي ويتمتع بفعالية عالية وزمن تأثير طويل نسبياً يقتصر استخدامه العلاجي على العين فهو يُطبّق موضعياً كمقبّض للحدقة وخافِض للضغط داخل العين في علاج الزَّرَق Glaucoma (عند مرضى عدم تحمُّل الـ *Pilocarpine*).



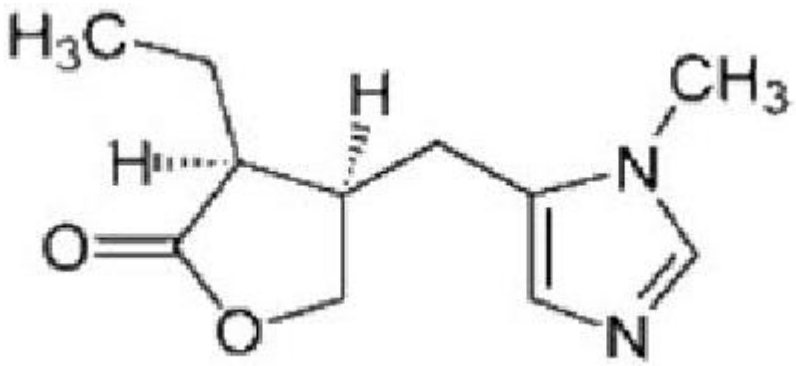
(carbamoylcholine)

- ***Pilocarpine***: قلويد طبيعي ذو ألفة شديدة للمستقبلات **M** خاصة في العين.
- ✓ يُعد الخيار الأول لعلاج الحالات الإسعافية للزَّرَق (بنوعيه مفتوح ومغلق الزاوية) حيث أن تأثيره سريع ويستمر إلى 8 ساعات كما يمكن إعطاؤه مجدداً.
- ✓ يحفّز إفراز اللعاب ← يستعمل في حالات تجفاف الفم المرافِقة لتعريض الرأس والعنق للأشعة (علاج أو فحص).



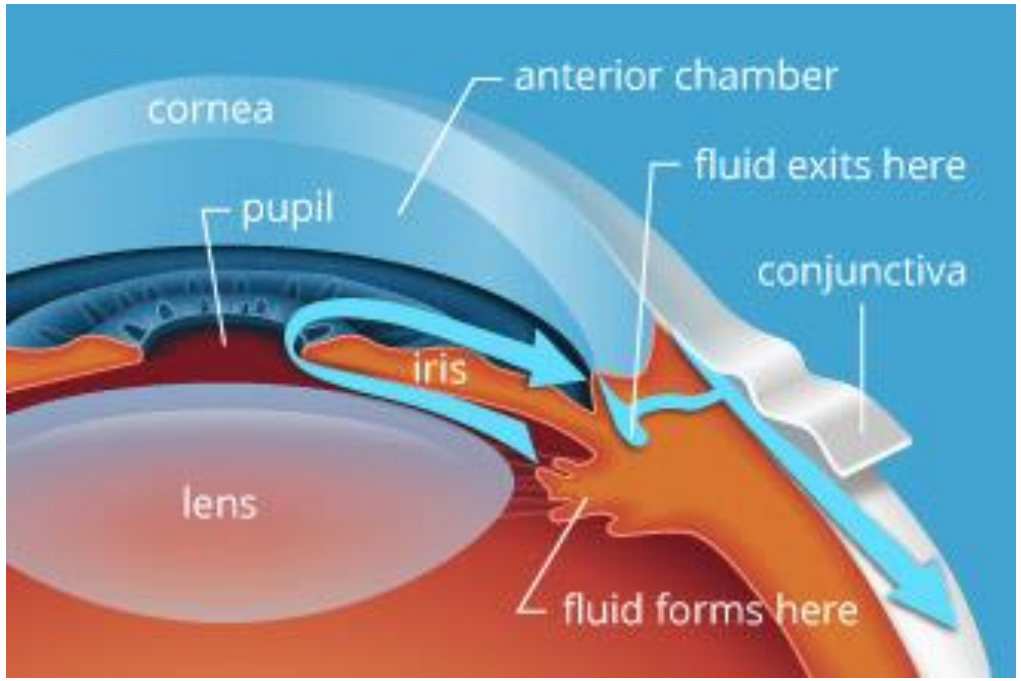
Pilocarpine

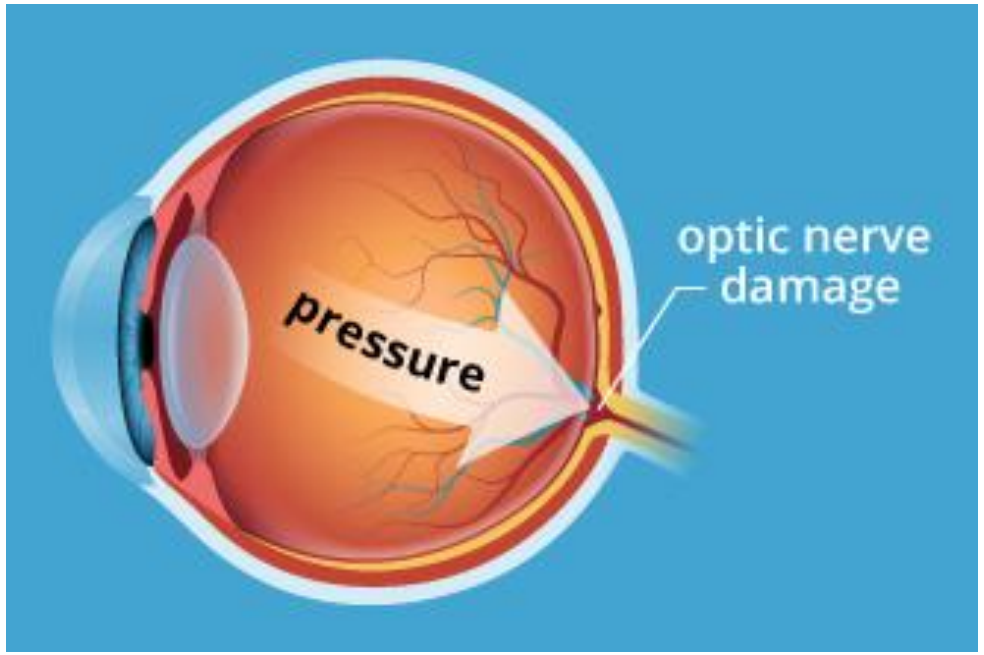
- مركب قلويدي
- يستخلص هذا المركب من أوراق نبات *Pilocarpus jaborandi*
- شاد كولينيرجي مقلد للجملة نظيرة الودية
- يستخدم في الحالات الإسعافية لارتفاع ضغط العين حيث أنه يضيق فتحة الحدقة
- يستخدم في حالات جفاف الفم لأنه يزيد من إفراز اللعاب



Glaucoma ↑ IOP

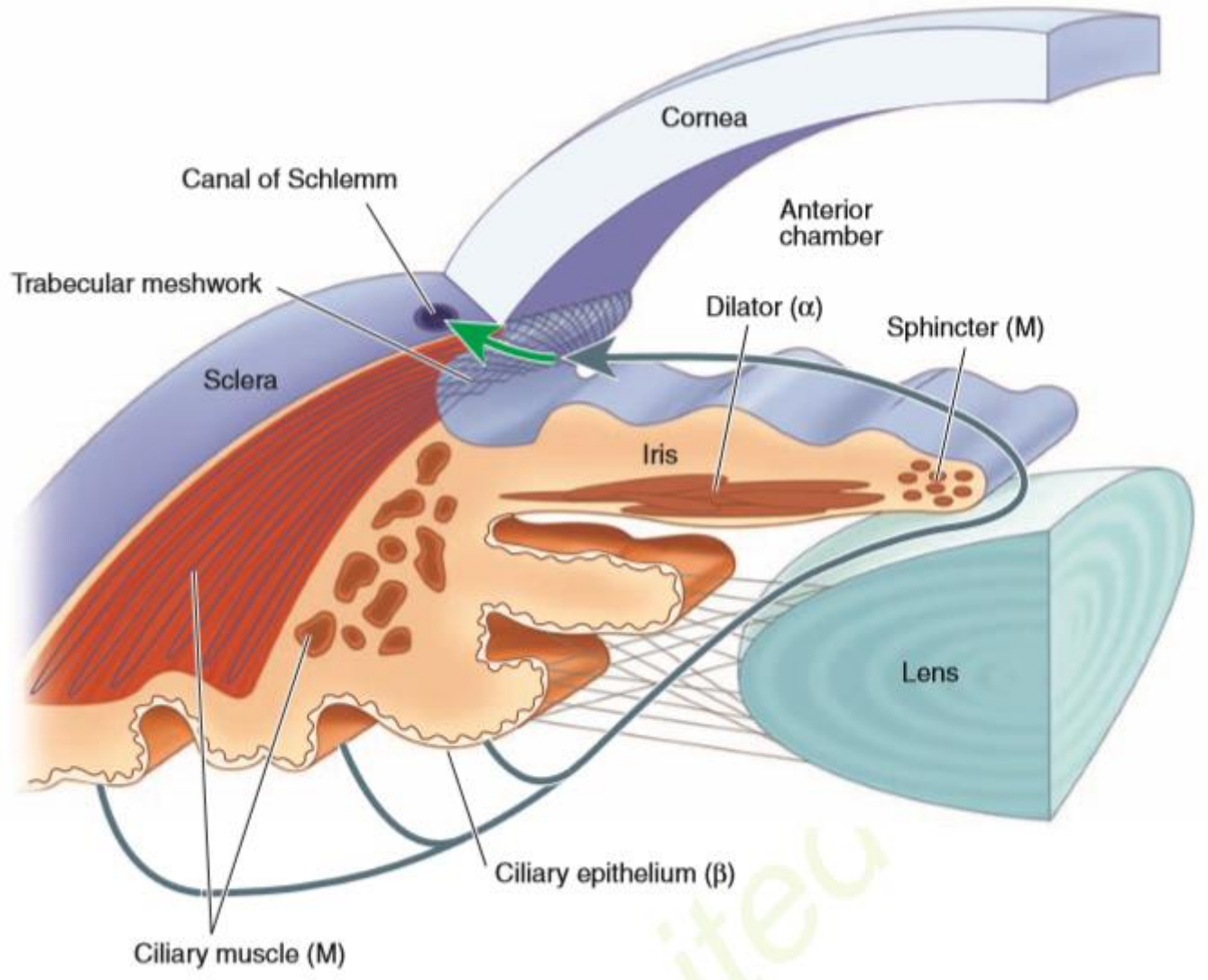
الزرق (إرتفاع ضغط العين)

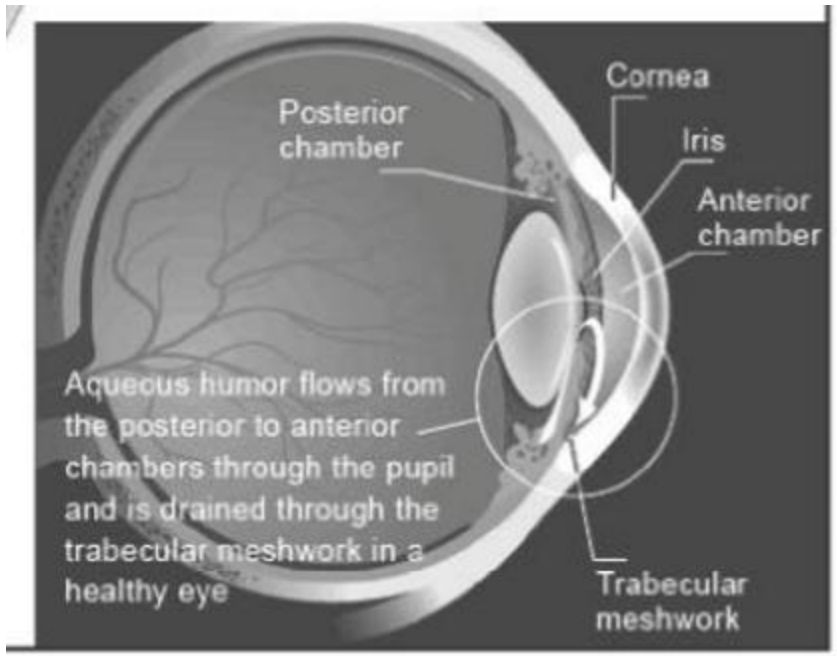


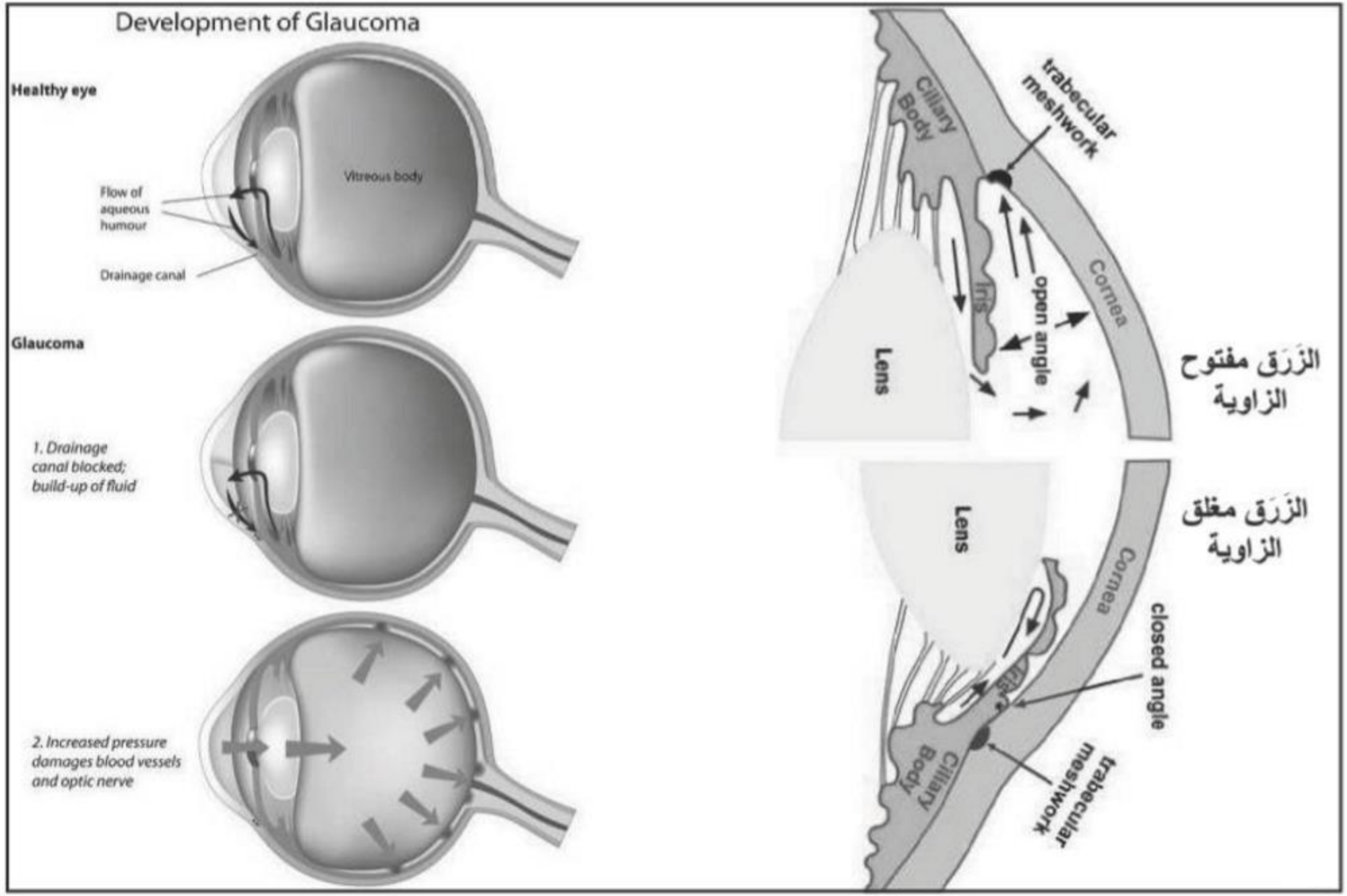


In most types of glaucoma, elevated intraocular pressure (IOP) is associated with damage to the optic nerve in the back of the eye.

The aqueous humor is produced behind the iris, flows into the anterior chamber through the pupil, and exits the eye via the drainage angle between the iris and cornea. Too much aqueous production or obstruction of its outflow from the eye causes a rise in intraocular pressure (IOP) that can lead to glaucoma.


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

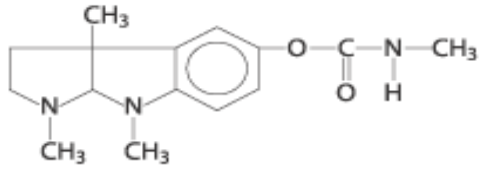

Posterior chamber
Cornea
Iris
Anterior chamber
Aqueous humor flows from the posterior to anterior chambers through the pupil and is drained through the trabecular meshwork in a healthy eye
Trabecular meshwork


Development of Glaucoma
Healthy eye
Vitreous body
Flow of aqueous humour
Drainage canal
Glaucoma
1. Drainage canal blocked; build-up of fluid
2. Increased pressure damages blood vessels and optic nerve
Ciliary Body
trabecular meshwork
Cornea
Iris
open angle
Lens
الزَرَق مفتوح الزاوية
Lens
Cornea
closed angle
Ciliary Body
trabecular meshwork
الزَرَق مغلق الزاوية

الشادات الكولينيرجية غير المباشرة – مثبطات الكولين إستراز العكوسة
Indirect-Acting Cholinergic agonists

- **آلية العمل**: تعمل هذه الزمرة من الأدوية على إطالة عمر ACh من خلال تثبيط أنزيم أسِتيل كولين إستِراز المحلمِه له مما يسبب تراكم ACh في الفالق المشبكي. وبما أنها لا ترتبط بالمستقبل بل بالأنزيم فهي **ليست نوعية** حيث أنها تؤثر على نوعَي المستقبلات M و N في الجملة العصبية المستقِلّة.
- من أهم أفرادها: فيزوستِغمين *Physostigmine* و نيوستِغمين *Neostigmine*

- ***Physostigmine*:** مركّب نباتي، يرتبط بأنزيم AChE ويثبّطه بشكلٍ عكوس.
  - ✓ يُستعمَل في علاج وهن عضلات الأمعاء والمثانة.
  - ✓ يُستخدم موضعياً لعلاج الزرق (لكن *Pilocarpine* أكثر فعالية).
  - ✓ يمكن استعماله في علاج الجرعات المفرِطة من الحاصرات الكولينِرجية (مثلاً *Atropine*) لأن له القدرة على عبور BBB والوصول إلى CNS بسبب إنحلاله في الدسم .

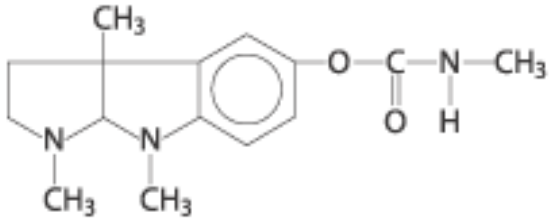


الشادات الكولينيرجية غير المباشرة – مثبطات الكولين إستراز العكوسة
Indirect-Acting Cholinergic agonists

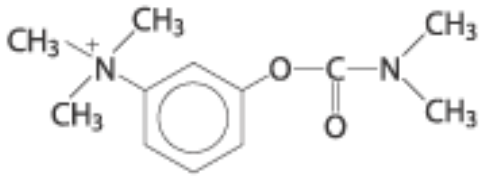
- ***Neostigmine***: مركّب صنعي يثبط أنزيم AChE بشكل عكوس. لا يدخل CNS لأنه مركب قطبي محب للماء.
  - ✓ يستعمل لتنبيه السبيل الهضمي والمثانة.
  - ✓ يستعمل كترياق للـ توبوكيورارين *Tubocurarine* وغيره من المثبّطات التنافسية للمَوْصل العصبي العضلي.
  - ✓ يستعمل في العلاج العَرَضي للوهن العضلي الوخيم Myasthenia Gravis (مرض مناعي ذاتي تتكون فيه أضداد ترتبط بالمستقبِلات النيكوتينية N_M الموجودة في المَوْصل العصبي العضلي).
- ✗ ***S.E*** تشابه في تأثيراتها الجانبية تأثيرات نظير الودي في القلب والقناة الهضمية والغدد والقصبات.

Ptosis (drooping of the eyelid)

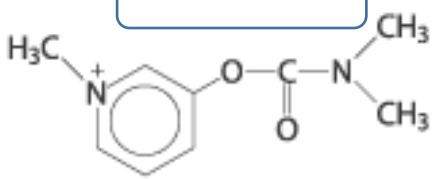
- ***Edrophonium***: له نفس تأثيرات *Neostigmine* عدا أن امتصاصه أسرع وزمن تأثيره قصير (10-20 دقيقة فقط).
  - ✓ يُستعمل بشكل أساسي في تشخيص الوهن العضلي الوخيم yasthenia Gravis إلى زيادة سريعة في القوة العضلية. لكن يجب أخذ الحيطة لأن الجرعة الز كولينيرجية وفي هذه الحالة يكون الترياق Antidote هو *Atropine*.



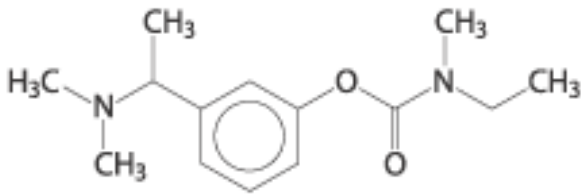
PHYSOSTIGMINE



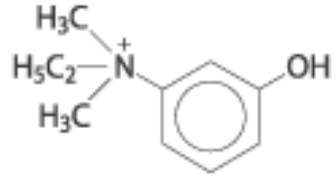
NEOSTIGMINE



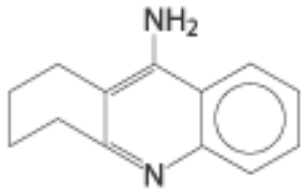
PYRIDOSTIGMINE



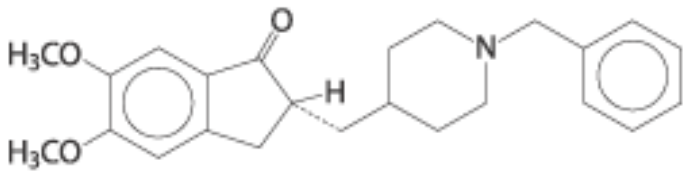
RIVASTIGMINE



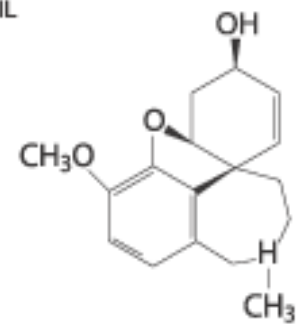
EDROPHONIUM



TACRINE (يستخدم في الزهايمر)

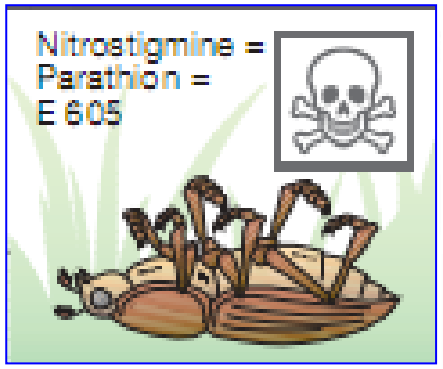


DONEPEZIL (يستخدم في الزهايمر)



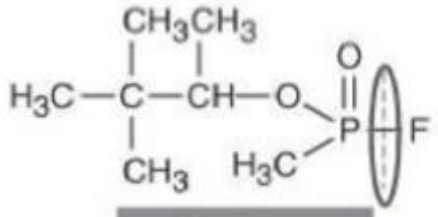
GALANTAMINE

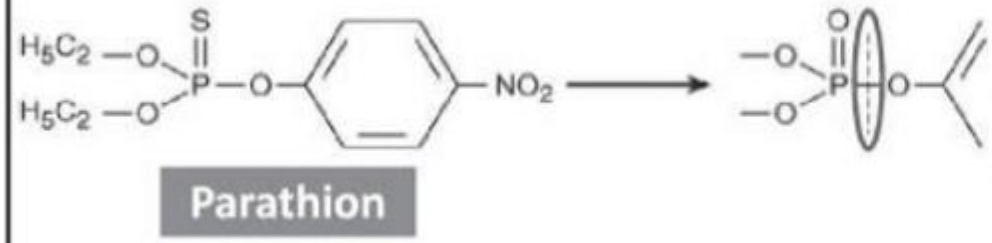
Representative "reversible" anticholinesterase agents employed clinically

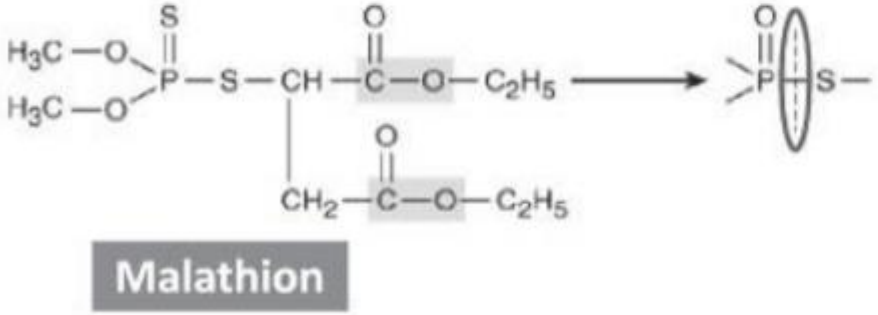


الشادات الكولينيرجية غير المباشرة – مثبطات الكولين إستراز الغيرالعكوسة

Indirect-Acting Cholinergic agonists-Irreversible Anticholinesterases





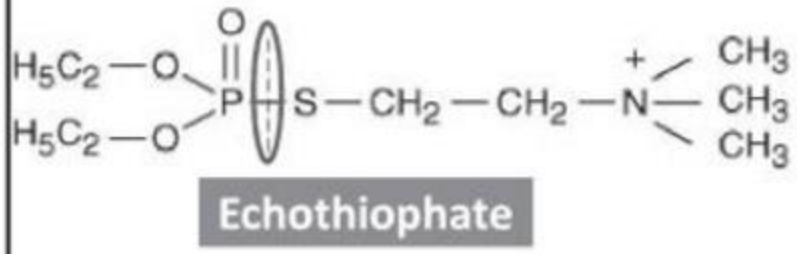


مركبات الفوسفور العضوية الصنعية Synthetic Organophosphate Compounds: هنالك العديد من هذه المركبات التي تقوم بفسفرة AChE وترتبط معه تكافئياً فتثبطه بشكل غير عكوس. هذا يؤدي إلى زيادة تركيز ACh في الفالق المشبكي لفترة طويلة فتتجلى أعراض التسمم بهذه المركبات بسيطرة التأثيرات نظيرة الودية كما يحدث شلل عضلي في المراحل المتأخرة.

- تعتبر العديد منها شديدة السمية (سموم عصبية) مثل Soman ومنها ما يستعمل كمبيدات حشرية مثل باراثيون *Parathion* ومالاثيون *Malathion*.

الشادات الكولينيرجية غير المباشرة – مثبطات الكولين إستراز الغيرالعكوسة
Indirect-Acting Cholinergic agonists-Irreversible Anticholinesterases

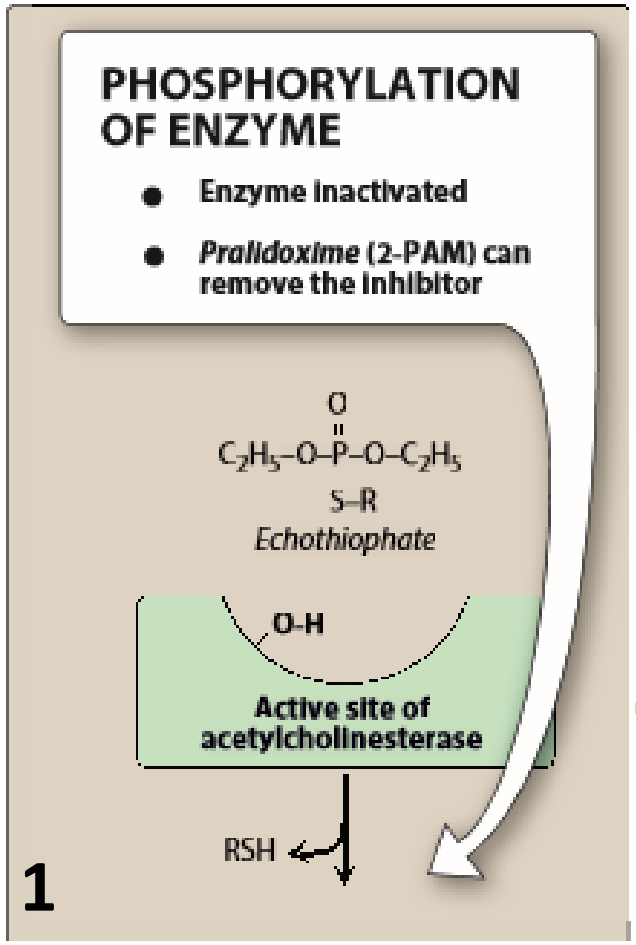
- **إكوثيوفات** *Echothiophate*: من مركبات الفوسفات العضويّة، يرتبط تكافئياً عن طريق مجموعته الفوسفاتية مع الموقع الفعّال لأنزيم AChE فيثبّطه بشكل غير عكوس وبالتالي فإن استعادة فعالية الأنزيم تتطلب اصطناع جزيئات جديدة منه.

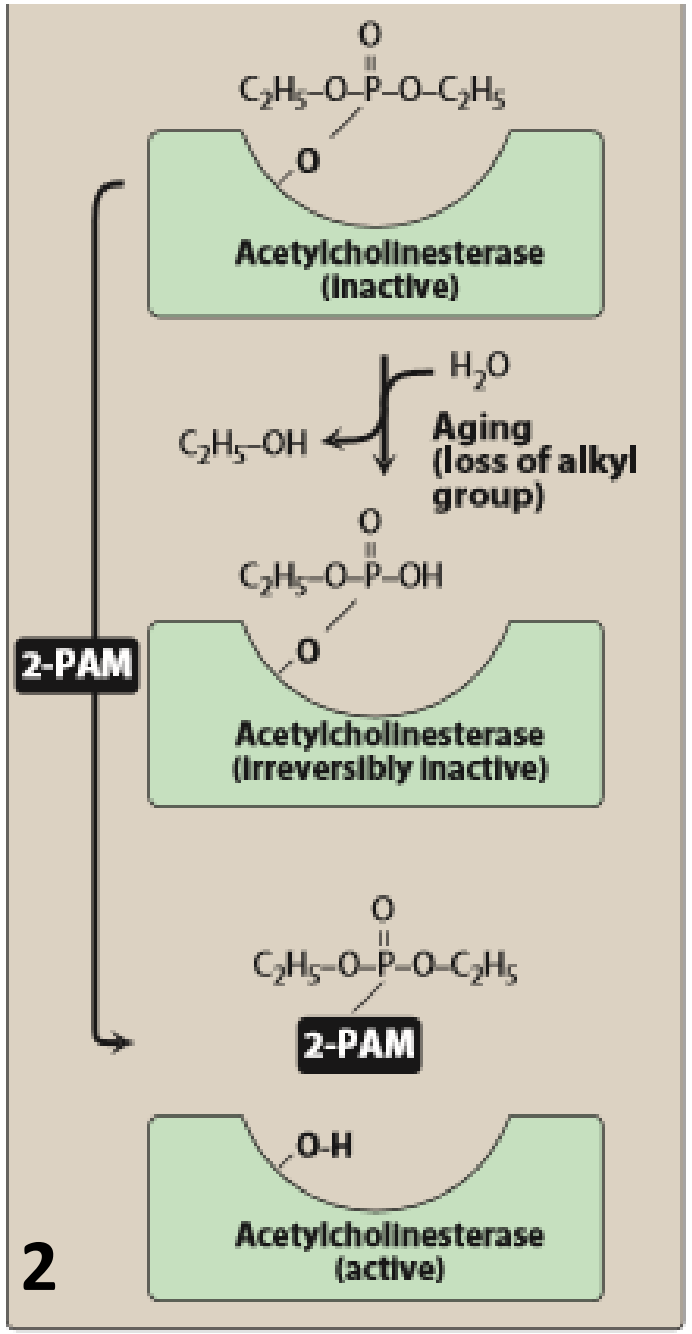


بعد الإرتباط تكافئياً بهذا المركب يحرّر الأنزيم تدريجياً أحد زمره الإتيل. إن عملية فقدان زمرة ألكيل من المركّب والتي تُسمى "كِبَر السن Aging" تجعل من المستحيل بالنسبة للمفعّلات الكيميائية Chemical Reactivators مثل براليدوكسيم *Pralidoxime* فصم الرابطة بين الدواء المتبقي والأنزيم.

- يُستخدم محلوله العيني مباشرةً في العين للعلاج المزمن للزَرَق مفتوح الزاوية Open-angled Glaucoma (ليس الخَيار الأول للعلاج) ويدوم التأثير لمدة أسبوع بعد إعطائه لمرة واحدة. إلا أن خطورته في التسبب بإعتام عدسة العَيْن Cataracts تحدّ من استخدامه.
- **إعادة تفعيل أنزيم AChE**: يمكن لمركّب (***PAM***) *Pralidoxime* أن يعيد تفعيل الأنزيم المثبّط لكن فقط إذا أُعطي قبل عملية نزع الألكيل من الأنزيم وبالتالي فهو قادر على عكس تأثيرات *Echothiophate* (عدا التي تكون في الـCNS لأنه غير قادر على الوصول إلى CNS بسبب قطبيته).

آلية تثبيط AChE بـ *Ehothiophate*
وآلية إعادة تفعيله بـ *Pralidoxime* (PAM)





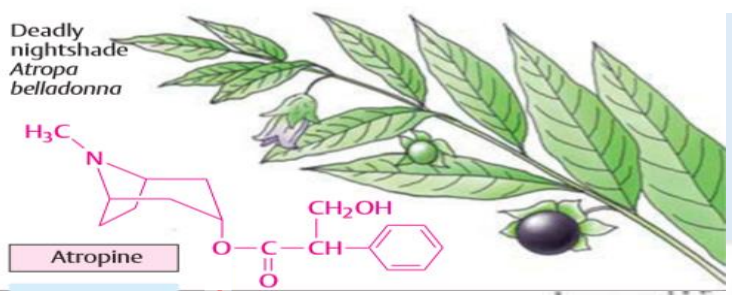
الحاصرات الكولينيرجية -Cholinergic Antagonist

- تُسمى أيضاً المثبّطات الكولينِرجية Cholinergic Blockers أو حالّات نظير الودّي Parasympatholytics أو الأدوية مضادّة الكولين Anticholinergic Drugs.
- **آلية التأثير**: ترتبط مع المستقبلات الكولينِرجية لكن دون أن تفعّلها.
- تصنف في 3 مجموعات:

– الحاصرات الإنتقائية للمستقبلات الموسكارينية M (حاصرات M) وهي الأدوية الأكثر أهمية سريرياً حيث تثبط إنتقائياً المشابك الموسكارينية لعصبونات الجملة نظيرة الودية.

– حاصرات المستقبلات النيكوتينية N_M في المَوْصل العصبي العضلي تتدخل في نقل النبضات الصادرة من CNS إلى العضلات الهيكلية Skeletal Muscules.

– حاصرات العُقَد Ganglionic Blockers لها إنتقائية خاصة للمستقبِلات النيكوتينية الموجودة في العقد الودّيّة ونظيرة الودّيّة، وهي الأقل أهمية من الناحية السريرية.



١. حاصرات المستقبلات الموسكارينية
Muscarinic Antagonist or antimuscarinics

- أهم مركّبات هذه المجموعة الأتروبين *Atropine* والسكوبولامين *Scopolamine* وهي قلويدات طبيعية تُستخلص من نبات البِلّادونا (ستّ الحسن) *Atropa Belladona* وتحتوي في صيغتها مجموعة أمين ثالثية R_3–N

- ***Atropine***: حاصر تنافسي ذو ألفة عالية للمستقبلات **M**، له تأثيرات محيطية ومركزية حيث يمكنه عبور BBB والوصول إلى CNS.

✓ تختلف حساسية النسج له حيث أن الغدد اللعابية والعرقية والقصبات هي الأكثر تأثراً به وأقلها المعدة.

✓ عند إعطائه فموياً تستمر تأثيراته ≈ 4 ساعات.

✓ عندما يطبق موضعياً في العين تستمر تأثيراته ≈ 72 ساعة ويؤدي إلى حصر كل التأثير الكولينرجي على العين مسبّباً توسع حدقة مستمرّ، عدم الإستجابة للضوء، وعدم القدرة على المطابقة في الرؤية القريبة (يفضل استعمال حاصِرات موسكارينية أقصر مدة تأثير مثل *Tropicamide* من أجل الإختبارات العينية).

✓ من أقوى حالّات التشنج Antispasmodics في القناة الهضمية (معالجة الإسهال وحالات فرط حركية الأمعاء).

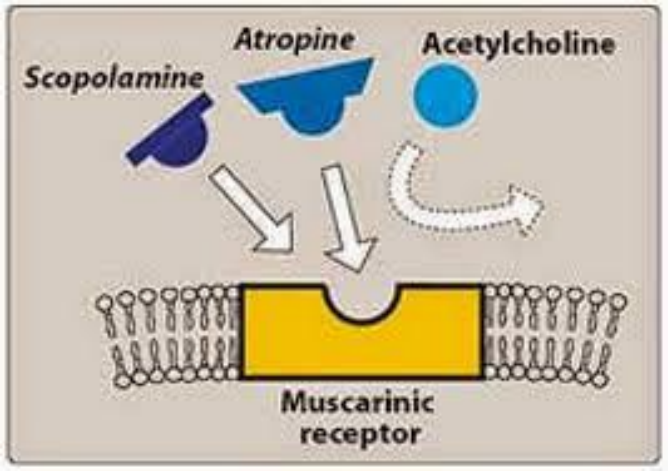
✓ يُستعمل أيضاً كحالّ للتشنج في المثانة وبالتالي في علاج سلس البول Enuresis عند الأطفال.

✓ يستعمل كترياق ضد الشادات الكولينرجية وبما أنه يَعبُر الـ CNS فإن بإمكانه معاكسة تأثير *Physostigmine*.

✓ يستعمل أحياناً لتخفيف إفرازات القناة التنفسية قبل إعطاء المواد المخدرة قبل الجراحة.

✗ ***S.E*** : بالجرعة العادية يسبب حتماً جفاف فم، اضطراب رؤية، إمساك واحتباس بولي.

✗ ***C.I*** : لا يعطى لمن يعاني من ضخامة بروستات كونه يسبب احتباساً بولياً.



١. حاصرات المستقبلات الموسكارينية
Muscarinic Antagonist or antimuscarinics

يتوافر على شكل لصاقة patch
يستمر تأثيرها ثلاثة أيام

- ***Scopolamine***: تأثيراته المحيطية مشابهة للأتروبين لكنه أشد تأثيراً على الـCNS حيث تظهر تأثيراته بالجرعات العلاجية كما أن مدة تأثيره أطول.
  - ✓ من أكثر الأدوية فعالية في علاج الغثيان الناتج عن دوار البحر Motion Sickness. وكما هو الحال بالنسبة لكل أدوية دوار البحر، فهو أكثر فعالية عند استخدامه وقائياً منه في علاج الدوار بعد حدوثه.
  - ✓ له تأثير غير اعتيادي في حجب الذاكرة قصيرة الأمد Short-Term Memory.
- ***Ipratropium***: مشتق من الأتروبين ويُستخدم استنشاقاً في علاج الربو لدى المرضى غير القادرين على تناول الشادّات الأدرينرجية. كما أنه مفيد في علاج المرض الرئوي الإنسدادي المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). شحنته الموجبة تمنعه من دخول الـCNS والدوران الجهازي فيتركّز تأثيره على الرئتين.

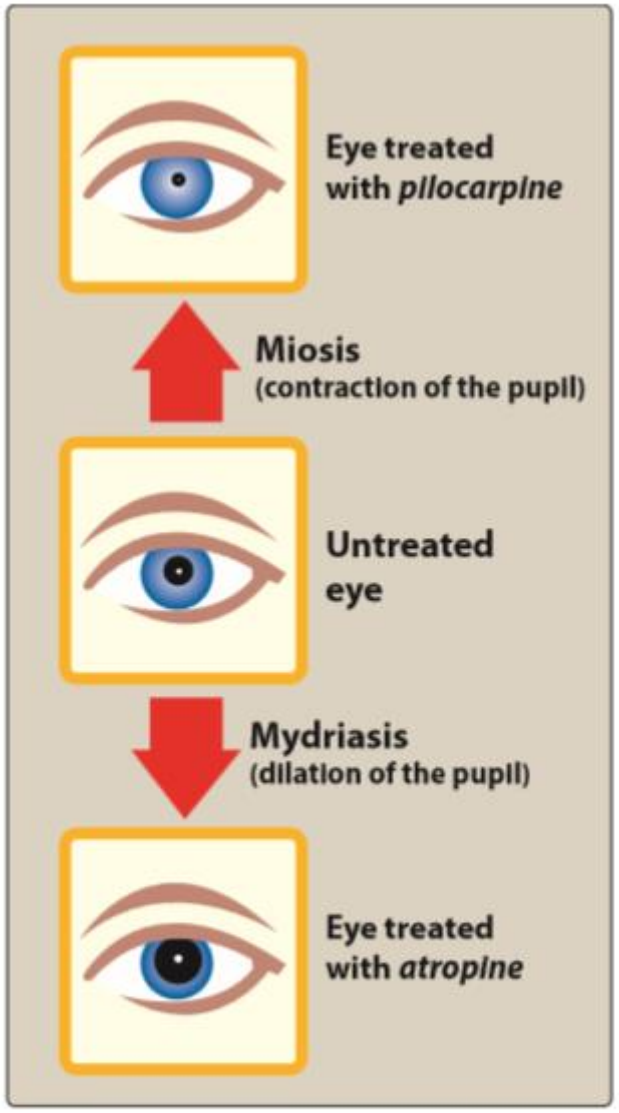
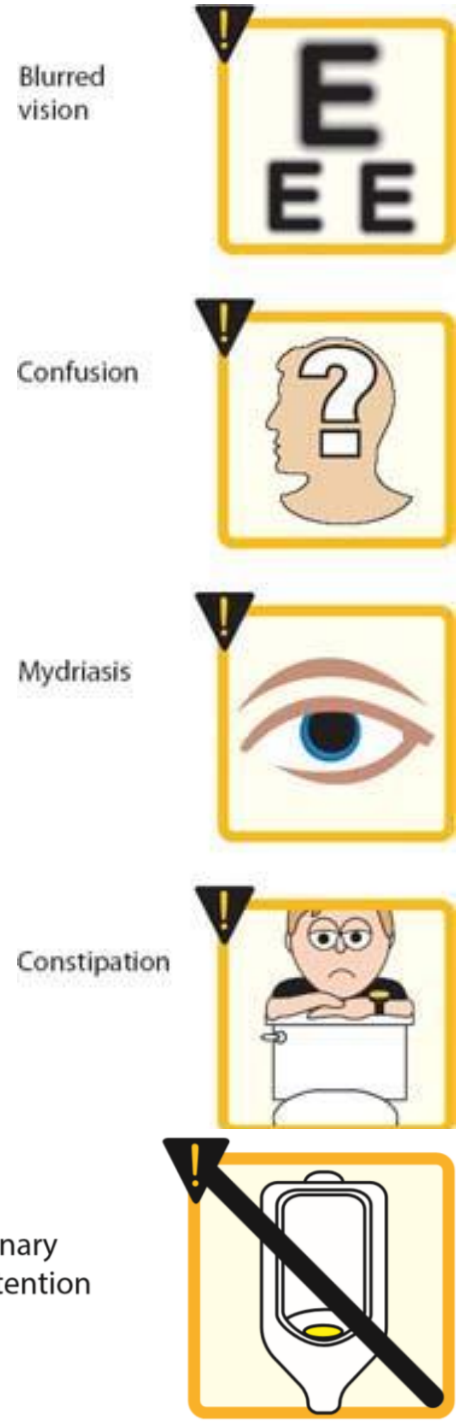


Figure 4.7
Actions of *pilocarpine* and *atropine* on the iris and ciliary muscle of the eye.

Most important adverse effects of cholinergic antagonists



أهم التأثيرات الجانبية للحاصرات الكولنيرجية

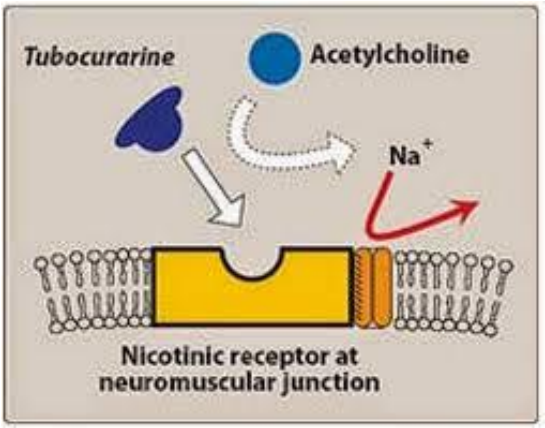
الشكل 7.4
أفعال البيلوكاربين والأتروبين على القزحية والعضلة الهدبية للعين

٢. حاصرات الموصل العصبي العضلي
Neuromascular Blockers

- آلية العمل: تحصر النقل الكولينرجي ما بين نهايات العصب المحرك والمستقبلات النيكوتينية الموجودة على الصفيحة النهائية العصبية العضلية للعضلة الهيكلية. بنيتها مشابهة للـ ACh وتصنف إلى:
  - حاصِرات تنافسية غير نازعة للإستقطاب Nondepolarizing Competitive Antagonists
  - حاصِرات نازعة للإستقطاب Depolarizing Blockers
- ***الاستقطاب*** *Polarization*: يكون غشاء الخلية مستقطَباً (مشحون سلباً) في الأحوال الطبيعية وبالتالي فعند مرور السيالة العصبية تحدث حالة من نزع الإستقطاب وتنفتح القنوات الشاردية ← عند حصر نزع الإستقطاب فإن الخلية تمنع مرور السيالة وتمنع فتح القنوات الشاردية وبالتالي لا يحدث تقلص عضلي أي يحدث شلل.
- تُعد هذه الحاصِرات ذات فائدة سريرية خلال العمليات الجراحيّة حيث تُستخدم في ترخية العضلات بشكل كامل دون الحاجة إلى زيادة جرعة المخدِّر للحصول على نفس المستوى من استرخاء العضلات. مما يتيح للمريض استعادة عافيته بسرعة وبشكل تام بعد الجراحة.بالإضافة إلى أنها تسهِّل إجراء التنبيب Intubation للمريض.
- ملاحظة: قد تؤدي جرعات التخدير العالية إلى شلل تنفسي وتثبيط قلبي وتطيل زمن تعافي المريض بعد الجراحة.

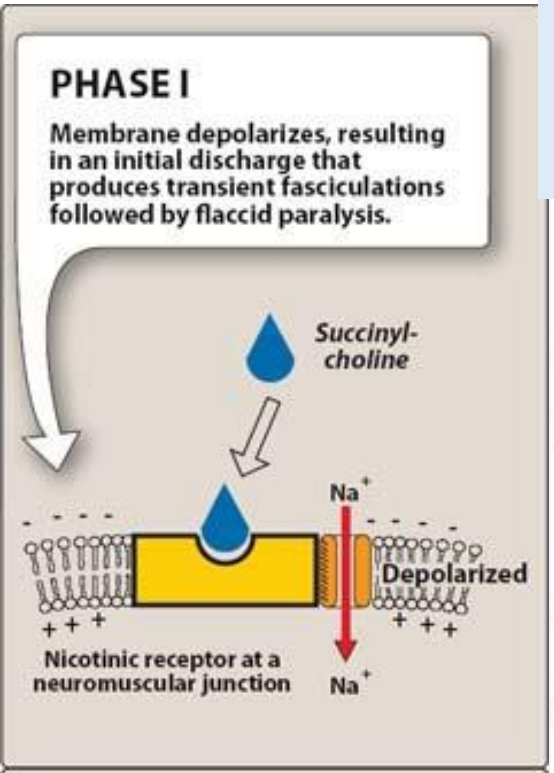
A. الحاصرات التنافسية غير النازعة للاستقطاب
NonDepolarizing Competitive Blockers

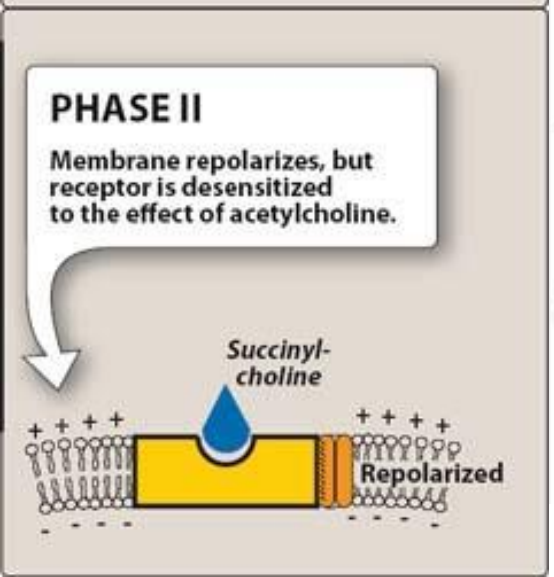
- من أهم أفرادها كورار ***Curare*** و توبوكيورارين ***Tubocurarine***.
- آلية العمل: ترتبط مع المستقبلات النيكوتينية وتمنع ارتباط ACh بها ← تمنع حدوث نزع الاستقطاب ← تثبط تقلص العضلة. وتُسمى حاصِرات تنافسية لأنها تتنافس مع ACh على المستقبِل دون تفعيله.



- ✓ يمكن التغلب على تأثيراتها بزيادة تركيز ACh في الفالق المشبكي بإعطاء مثبطات أنزيم AChE مثل *Neostigmine* أو *Edrophonium*. غالباً ما يتّبِع أطباء التخدير هذه الإستراتيجية لتقصير زمن الحصر العصبي العضلي.
- ✓ أكثر العضلات حساسية تجاهها هي العضلات الصغيرة سريعة التقلص في العين والوجه (أول العضلات التي يصيبها الشلل) تليها الأصابع ثم عضلات الأطراف ثم الرقبة ثم الجذع وفي النهاية عضلات الحجاب الحاجز.
- ✓ تُعطى جميع هذه الحاصِرات حقناً وريدياً IV لأن توافرها الحيوي ضعيف عند إعطائها فموياً.
- ✓ على الرغم من أن *Tubocurarine* يؤخذ كمثال عن هذه المجموعة إلّا أنه تم استبداله بمركّبات أُخرى بسبب تأثيراته الجانبية.

B. الحاصرات النازعة للاستقطاب
Depolarizing Blockers





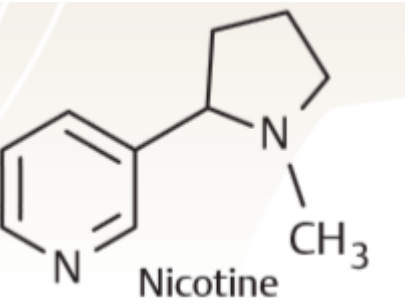
- يمثّلها **سوكسينيل كولين** *Succinylcholine*: إستر للكولين يتمتع بألفة عالية للمستقبِلات **N** ومقاوِم للـ AChE.
- **آلية التأثير**: يرتبط بالمستقبلات N ويعمل كالـ ACh على نزع استقطاب الوصل العصبي العضلي. وعلى عكس ACh الذي يتخرب مباشرةً بالأنزيم AChE، فإن *Succinylcholine* يستمر بتراكيز عالية في الفالق المشبكي ويبقى مرتبطاً بالمستقبل N لوقت طويل نسبياً مما يسبب تحفيزاً مستمراً للمستقبِل.
- يؤدّي *Succinylcholine* في البداية إلى فتح قنوات Na^+ في المستقبِل وبالتالي حدوث نزع استقطاب (استجابة ورجفان عضلي مؤقت). غير أن ارتباطه المستمر يجعل المستقبِل غير قادر على نقل نبضات إضافية. مع الزمن، فإن نزع الإستقطاب المستمر يتبعه عود استقطاب تدريجي عند انغلاق قنوات الـ Na^+ مؤدياً إلى مقاومة نزع الإستقطاب وإلى شلل.

✓ يسبب ارتخاء العضلات وشللها بنفس ترتيب الحاصرات غير النازعة للإستقطاب (*Tubocurarine*) ويستمر الشلل بعد الرجفان البدئي لعدة دقائق (<10 دقائق).

✓ يستعمل عند الحاجة إلى إجراء تنبيب سريع داخل الرغامى Endotracheal Intubation خلال التحضير للتخدير حيث يعطى بشكل تسريب وريدي مستمر.

✗ ألم عضلي بعد الجراحة بسبب الرجفانات العضلية.

S.E



Nicotine

Nicotiana tabacum

٣. حاصرات العقد Ganglionic Blockers

- أهمها النيكوتين *Nicotine* وتريميتوفان *Trimethaphan* و مِكاميلامين *Mecamylamine*.
- ✓ آلية التأثير: تؤثر حاصِرات العقد بشكل نوعي على المستقبِلات النيكوتينية **N** في العقد الودية ونظيرة الودية للجملة العصبية المستقِلة وبالتالي فهي غير انتقائية وتحصر النتاج العصبي للجملة المستقِلة بشكل كامل على مستوى المستقبِلات النيكوتينية.
- ✓ عدا النيكوتين تُعد الأدوية التي تنتمي إلى هذه المجموعة حاصِرات تنافسية غير نازِعة للإستقطاب.
- ✓ تعتبر غير هامة سريرياً بسبب عدم انتقائيتها لكنها تستعمل في التجارب البحثية.
- ✓ ***Nicotine***: أحد المكونات السامّة لدخان السجائر، خطير على الصحة وبدون أي فائدة علاجية. يوجد لصاقات نيكوتينية Nicotine Patches تُطبَّق على الجلد للمساعدة في الإقلاع عن التدخين.
- ✓ بحسب الجرعة يؤدي النيكوتين إلى نزع استقطاب العقد المستقلة مؤدياً في البداية إلى تحفيز ثم إلى شلل في جميع العقد. تتضمن التأثيرات المحفّزة ارتفاع ضغط الدم والنبض القلبي (نتيجة تحرر الوسيط العصبي من النهايات الأدرينرجية ومن لبّ الكظر) وزيادة الحركة الحويّة للأمعاء وزيادة المفرازات. أما بجرعات أعلى فيهبط ضغط الدم بسبب حصر العقد.
- ✓ ***Mecamylamine***: حاصر تنافسي للمستقبِلات النيكوتينية في العقد. يتمتع بزمن تأثير طويل نسبياً (حوالي 10 ساعات بعد جرعة واحدة). امتصاصه جيد عند إعطائه فموياً على عكس *Trimethaphan* الذي يُستخدم بشكل أساسي كخافض لضغط الدم في الحالات الإسعافية.