

## الجملّة العصبية الذاتية The Autonomic Nervous system

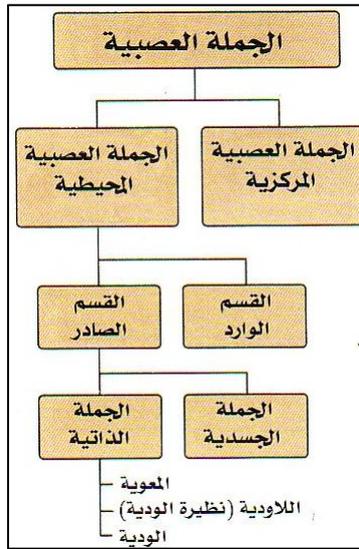
### I لمحة عامة :

تؤثر الجملّة العصبية من خلال النقل السريع للسياالات الكهربية على طول الألياف العصبية التي تنتهي في الخلايا المستهدفة ، والتي تستجيب نوعيا بتحرر الوسائط العصبية .  
تدعى الأدوية التي تحدث تأثيرات علاجية تحاكي أو تقلد أو تعدل وظائف الجملّة العصبية الذاتية بالأدوية الذاتية Autonomic drugs .

### II مقدمة في الجملّة العصبية :

تقسم الجملّة العصبية تشريحيًا إلى قسمين :

- ✓ الجملّة العصبية المركزية (CNS) : تتألف من الدماغ و النخاع الشوكي والبصلة السيسائية
- ✓ الجملّة العصبية المحيطية : تشمل العصبونات المتوضعة خارج الدماغ و النخاع الشوكي ( أي الأعصاب التي تدخل أو تخرج من الجملّة العصبية المركزية ) .



تقسم الجملّة العصبية المحيطية أيضا إلى

- قسم صادر **efferent division** : تحمل فيه العصبونات الإشارات بعيدا من الدماغ و النخاع الشوكي إلى الأنسجة المحيطية .
- قسم وارد **afferent division** : تجلب فيه العصبونات المعلومات من المحيط إلى الجملّة العصبية المركزية

### A. الأقسام الوظيفية للجملّة العصبية :

يتفرع القسم الصادر من الجملّة العصبية المحيطية إلى قسمين وظيفين ، القسم الأول الجملّة الجسدية والثاني الجملّة الذاتية .

تتضمن الجملة الجسمية السيطرة الإرادية على وظائف التقلص العضلي الهيكلي الضروري للحركة .  
بينما تنظم الجملة الذاتية المتطلبات اليومية لوظائف الجسم الحيوية دون تدخل الوعي  
تتألف الجملة الذاتية من عصبونات صادرة تعصب العضلات الملساء للأحشاء ، و عضلة القلب و  
الأوعية الدموية و الغدد خارجية الإفراز لذلك فهي تسيطر على الهضم و نتاج القلب و على الصبيب  
الدموي و الإفراز الغدي .

## B. تشريح الجملة العصبية الذاتية :

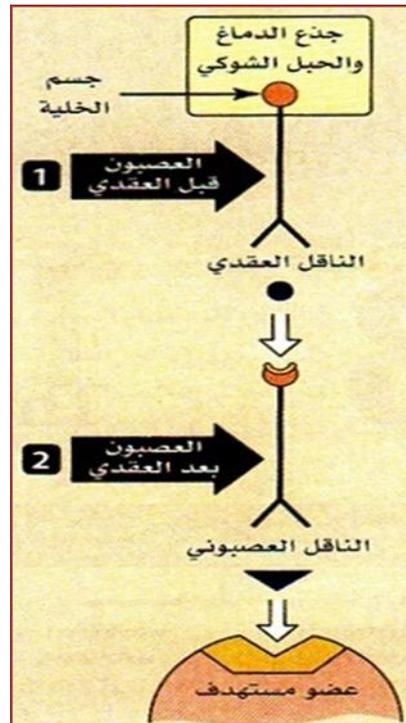
### ١- العصبونات الصادرة Efferent neurons :

تحمل الجملة العصبية الذاتية الاشارات العصبية من الجملة العصبية المركزية إلى الأعضاء المستهدفة  
بواسطة نوعين من العصبونات الصادرة . العصبون الأول يسمى العصبون قبل العقدي ، ويتوضع  
جسم الخلية ضمن الجملة العصبية المركزية .

تنشأ العصبونات قبل العقدية من جذع الدماغ و النخاع الشوكي و تتشابك في العقد الذاتية ( في الجملة  
العصبية المحيطة ) . تعمل العقد الذاتية كمحطات بين العصبون قبل العقدي و العصبون بعد العقدي .  
ينشأ جسم العصبون بعد العقدي من العقد غير المغددة عموماً و ينتهي في الأعضاء المستهدفة مثل  
العضلات الملساء للأحشاء

### ٢- العصبونات الواردة afferent neurons :

تعد العصبونات الواردة للجملة العصبية الذاتية مهمة في تنظيم منعكس هذه الجملة ( مثلاً مستقبلات  
الضغط في الجيب السباتي ، وقوس الأبهر ) و الإشارات في الجملة العصبية المركزية من الفرع الوارد



### ٣-العصبونات الودية Sympathetic neurons :

تقسم العصبونات الصادرة العصبية الذاتية إلى جملتين عصبية ودية و عصبية نظير ودية إضافة للجملة المعوية .

تنشأ العصبونات قبل العقد الودية من المنطقة الصدرية والقطنية للنخاع الشوكي ، و تتشابه على شكل سلسلة على نحو موازي للنخاع الشوكي ، تعد العصبونات قبل العقدية قصيرة مقارنة مع العصبونات بعد العقدية . تمتد العصبونات بعد العقدية من العقد نحو الأنسجة التي تعصبها . تتوضع العقد الودية على جانبي العمود الفقري وعددها ١٨

**ملاحظة :** يعد لب الكظر عقدة ودية تستقبل ألياف قبل عقدية من الجملة الودية . و إن الوسيط العصبي الأستيل كولين ينبه العقد فينبه بدوره لب الكظر مسببا إفراز الأدرينالين ٨٠% ، و النورأدرينالين ٢٠%

### ٤-العصبونات نظيرة الودية Parasympathetic neurons :

تنشأ العصبونات قبل العقدية نظيرة الودية من القحف ( الأعصاب القحفية الثالث(العييني المشترك) والسابع(الوجهي) و التاسع(البلعومي اللساني) و العاشر(المبهم) )و من المنطقة العجزية للنخاع الشوكي و تتشابه في العقد قبل الأعضاء المستهدفة ، على عكس الجملة الودية تعد الألياف قبل العقدية نظيرة الودية طويلة بينما الألياف بعد العقدية قصيرة ، حيث تكون العقد قريبة من العضو المعصب بها . غالبا ما يكون هناك اتصال واحد بين العصبونات قبل المشبكية و بعد المشبكية مما يجعله قادرا على الاستجابات المتميزة .

تتوضع العقد نظيرة الودية قرب العضو الهدف أو داخل الأعضاء مثل صغيرة اورياخ في العضلات الملساء للأمعاء

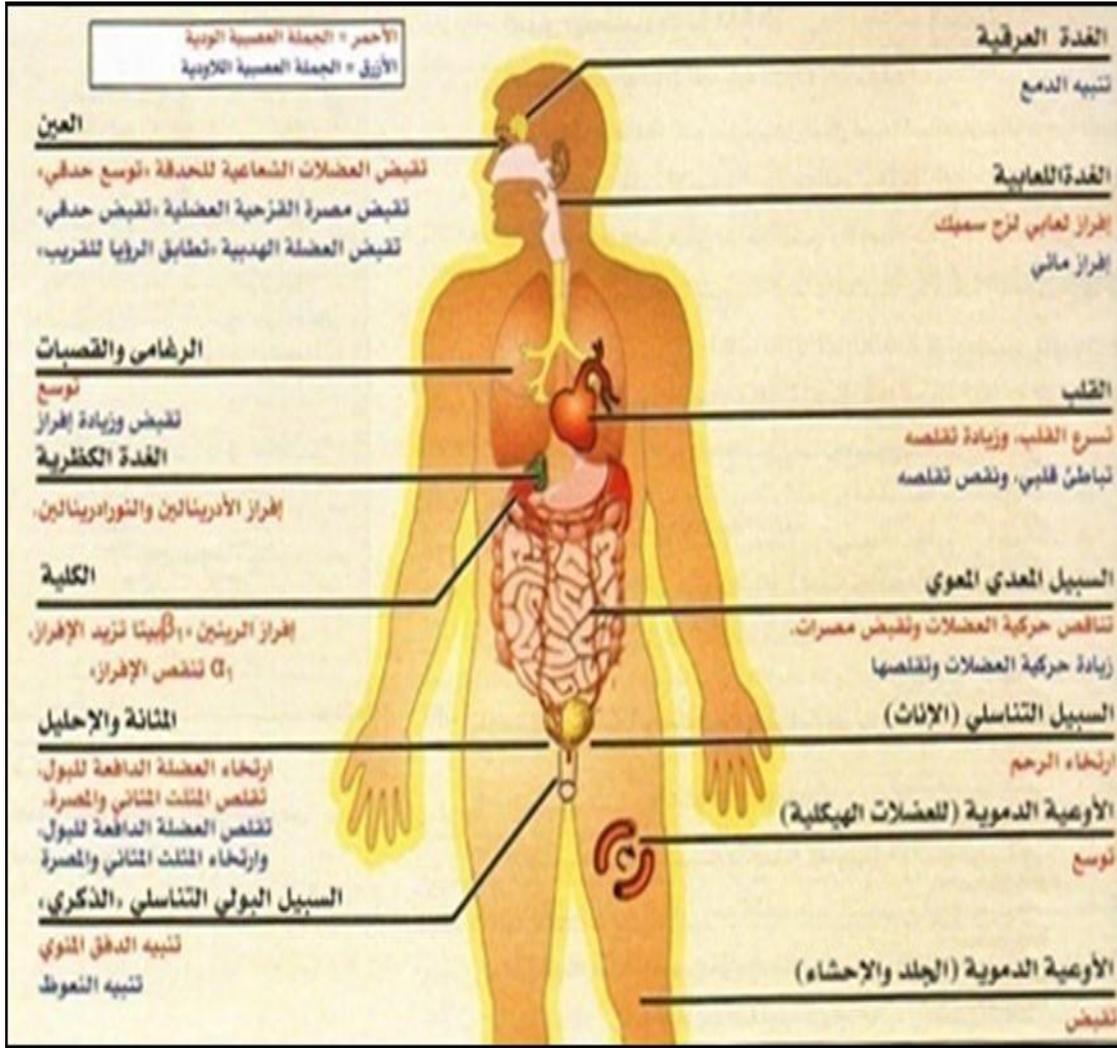
### ٥-العصبونات المعوية Enteric neurons :

عبارة عن مجموعة من الألياف العصبية التي تعصب الجملة المعدية المعوية ، والبنكرياس و المرارة و تشكل ما يسمى دماغ الأمعاء ، تعمل هذه الجملة على نحو مستقل عن الجملة العصبية المركزية CNS و تضبط الحركية و الإفراز الغدي الخارجي و الصماوي و الدوران الوعائي المجهرى للسبيل المعدي المعوي . تتعدل العصبونات المعوية بالجملتين الودية و نظيرة الودية .

### C. وظائف الجملة العصبية الودية :

#### ١- تنبيه الجملة الودية :

يسبب تنبيه الجملة الودية زيادة في سرعة القلب و ضغط الدم ، و تحرك مخازن الطاقة و زيادة صبيب الدم للعضلات الهيكلية و القلب على حساب الجلد و الأعضاء الداخلية . و توسع الحدقة و توسع القصات . تؤثر الجملة الودية أيضا على حركية و وظائف المثانة و الأعضاء الحسية .



#### D. وظائف الجملة العصبية اللاودية :

إن الجملة اللاودية تحافظ على وظائف الجسم الأساسية ، مثل العمليات الهضمية ، وطرح الفضلات و هي ضرورية للحياة . تعمل عادة كعكاس للجملة الودية أو لتحقيق توازن مع الجملة الودية . وهي تسيطر أكثر من الجملة الودية " حالات الراحة و الهضم " لا تعد الجملة اللاودية فعالة كوحدة متكاملة بدلا من ذلك تتفعل الألياف اللاودية بشكل منفصل .

#### E. دور الجملة العصبية المركزية في التنظيم الذاتي :

على الرغم من أن الجملة العصبية الذاتية هي جملة حركية ، ولكنها تحتاج إلى إيراد حسي من البنى المحيطة يزود بالمعلومات عن حالة الجسم . إن السيلات العصبية الواردة التي تنشأ من الأحشاء و البنى المعصبة الذاتية الأخرى تنتقل إلى مراكز في الجملة العصبية المركزية و ذلك في الوطاء و البصلة و النخاع الشوكي . تستجيب هذه المراكز بإرسالها لدفعات عصبية انعكاسية صادرة عبر الجملة العصبية الذاتية .

## F. التعصيب بواسطة الجملة العصبية الذاتية :

### ١- التعصيب المزدوج Dual innervations :

تتعصب معظم الأعضاء بالجملة العصبية الودية و اللاودية عادة ما تسيطر جملة تعصيب واحد على نشاط العضو . فالجهاز الهضمي والعصبي والبولي مثلا يعد يعصيب بالجهاز اللاودي والجهاز القلبي الودي بالودي.

### ٢-الأعضاء المعصبة بالودي فقط :

إن بعض الأعضاء المستهدفة مثل لب الكظر ،الكلى ، العضلات الموقفة للشعر ، والغدد العرقية ، تتلقى تعصيبا من الجملة الودية فقط . يتم السيطرة على ضغط الدم على نحو رئيسي فقط من الجملة الودية ، دون مساهمة الجملة اللاودية

## G. الجملة العصبية الجسدية Somatic nervous system :

تنشأ العصبونات الحركية من الجملة العصبية المركزية ، وتذهب مباشرة إلى العضلات الهيكلية دون توسط العقد الذاتية . إن الجملة العصبية الجسدية جملة إرادية بينما الجملة الذاتية لا إرادية .

### III الإشارات الكيميائية بين الخلايا Chemical signaling between cells

يتواجد إضافة للنقل العصبوني أنماطا أخرى من الإشارات الكيميائية التي تحرر وسائط موضعية و تحرض أيضا على الإفراز الهرموني .

#### A. الوسائط الموضعية Local mediators:

تفرز معظم الخلايا في الجسم موادا كيميائية تؤثر بشكل موضعي في الخلايا . تتخرب الإشارات الكيميائية بسرعة أو تنزع لذلك لا تدخل الدم وتتوزع خلال الجسم يعد Histamine و Prostaglandin مثلا على الوسائط الموضعية .

#### B. الهرمونات Hormones:

تفرز الخلايا الغدية المتخصصة الهرمونات في مجرى الدم ، وتسير في الجسم فتؤثر على نحو واسع في الخلايا المستهدفة .

#### C. النواقل العصبونية neurotransmitters :

تمتلك العصبونات وحدات تشريحية مميزة ، و لا توجد بنى مستمرة بين معظم العصبونات . يحدث الاتصال بين الخلايا العصبية و الخلايا العصبية أو بين الخلايا العصبية و الأعضاء المستهدفة من خلال تحرر إشارات كيميائية نوعية تدعى النواقل العصبونية من النهايات العصبية .

إن تحرر الإشارات الكيميائية يطلق عند وصوله كمن عمل في النهاية العصبية ، مؤديا لزوال الاستقطاب ، عند التقاط شوارد الكالسيوم يسبب اندماج ( انصهار ) الحويصل المشبكي مع الغشاء ما قبل المشبكي و يحرر محتواه.

تنتشر النواقل العصبونية بسرعة عبر الفجوات المشبكية بين العصبونات و ترتبط بمستقبلات خلف مشبكية للخلية المستهدفة .

## ١- أنماط النواقل العصبونية :

أهم النواقل العصبونية هي النورادرينالين والادريالين و الأستيل كولين و السيروتونين والهيسامين ، و غاما أمينوبوتريك أسيد GABA هي الأكثر شيوعا في أفعالها من خلال الأدوية المستعملة علاجيا . ترتبط كل من هذه الإشارات الكيميائية بمستقبلات نوعية . يعد كلا من الأستيل كولين و النورادرينالين إشارات كيميائية رئيسة في الجملة العصبونية المركزية . ليس فقط هذه النواقل العصبونية المتحررة نتيجة التنبيه العصبي ، بل أيضا النواقل المساعدة مثل الأدينوزين adenosine تشاركها و تتواسط عملية النقل .

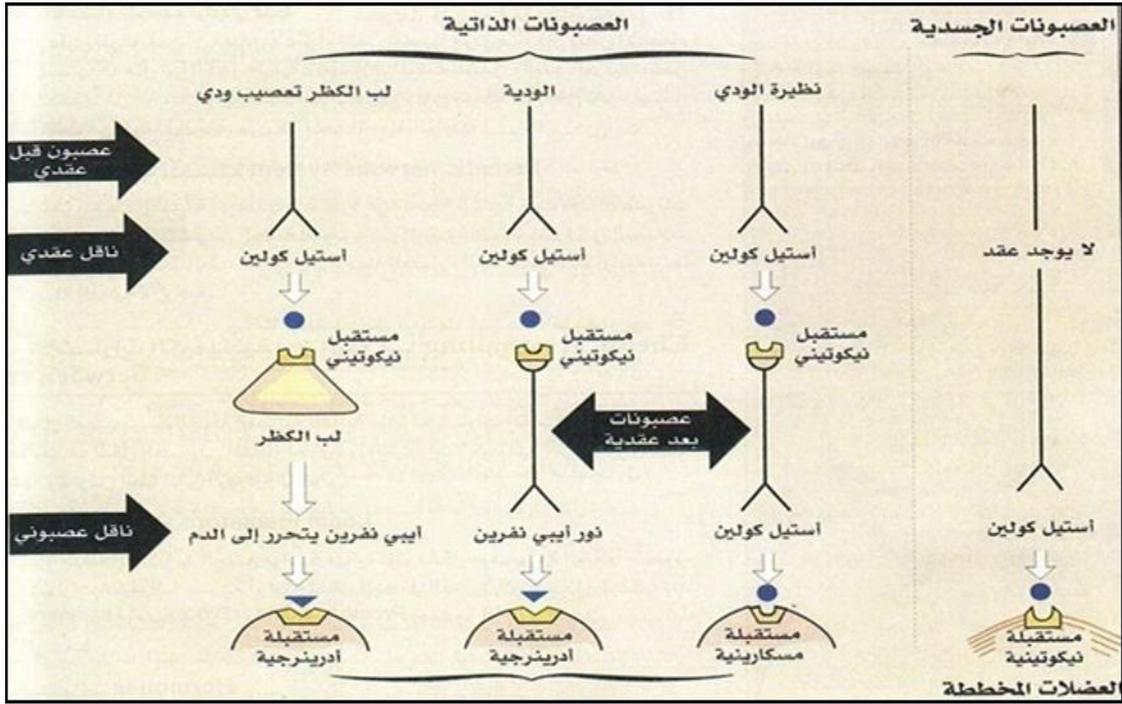
### a. الأستيل كولين Acetylcholine :

تقسم الألياف العصبونية الذاتية إلى مجموعتين بناء على الطبيعة الكيميائية للناقل العصبي المتحرر . عندما يكون النقل العصبوني بتوسط الأستيل كولين فيدعى **العصبون بالكولينرجي** . يتوسط الأستيل كولين النقل العصبوني للدفعات العصبونية عبر العقد الذاتية للجملة الودية و نظيرة الودية يعد الأستيل كولين أيضا الناقل العصبوني في لب الكظر . إن النقل من الأعصاب الذاتية بعد العقدية إلى الأعضاء المستهدفة في الجملة اللاودية و قليل من الأعضاء في الجملة الودية يتوسطه أيضا تحرر الأستيل كولين . يعد الأستيل كولين كذلك الناقل العصبوني في الوصل العصبي العضلي في الجملة العصبونية الجسدية ( بين الألياف العصبونية و العضلات الإرادية )

### b. النورأبيي نفرين و الأبيي نفرين Norepinephrine & epinephrine :

عندما يكون الناقل النور أبيي نفرين أو الأبيي نفرين تدعى الألياف الناقلة بالأدرنجية (الأدرينالين هو اسم آخر للأبيي نفرين ) . في الجملة الودية يتوسط النورأبيي نفرين نقل الدفعات العصبونية من الأعصاب الذاتية بعد العقدية للأعصاب المستهدفة .

**ملاحظة :** عن الألياف الودية التي تتواسط التعرق ، تعد كولنرجية ، غير ظاهرة في هذا الشكل للتبسيط



## المقلدات الكولنرجية Cholinergic Agonists

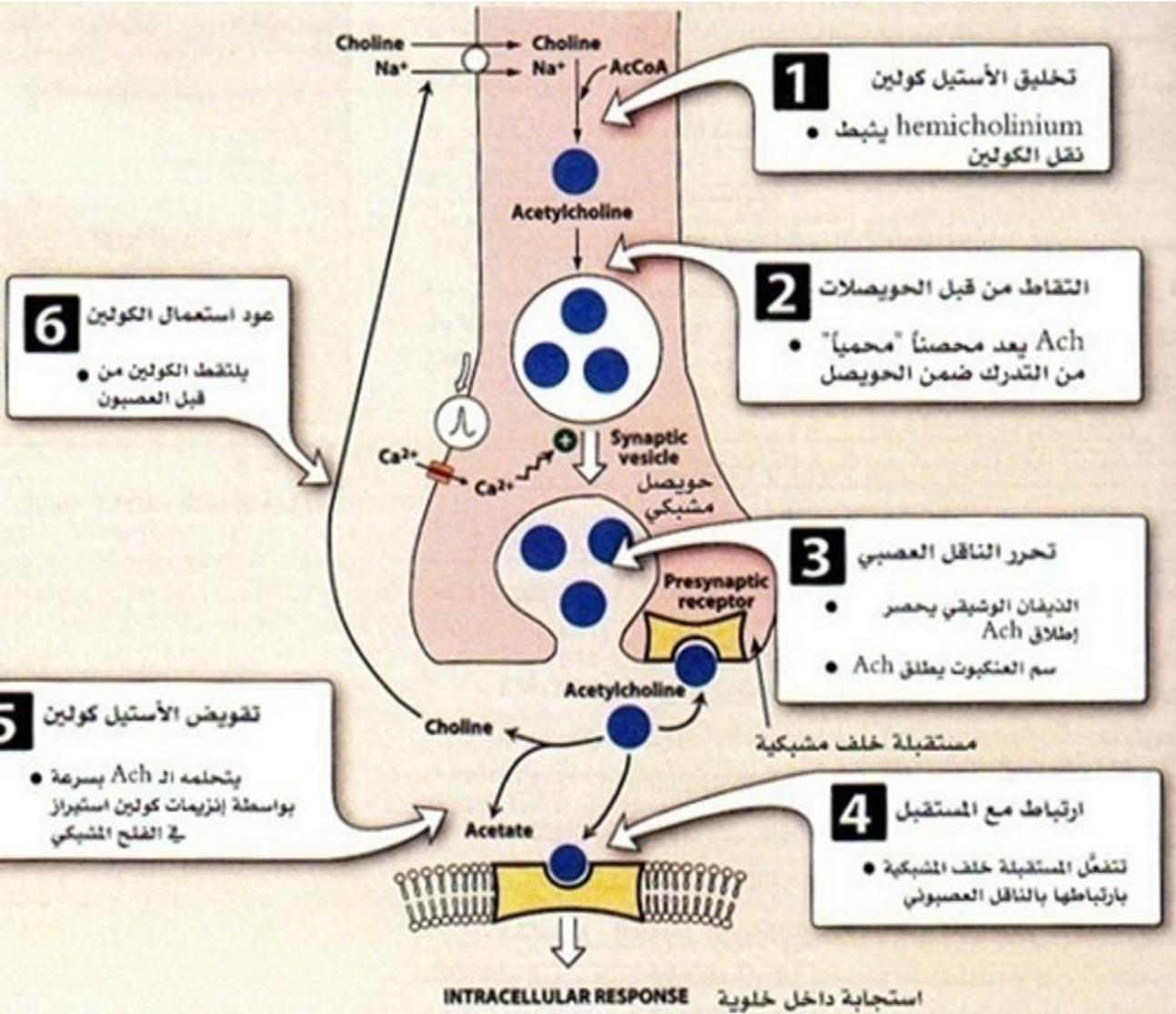
### : Cholinergic neuron العصبون الكولنرجي

تنتهي الألياف قبل العقدية في لب الكظر ( للجملة الودية) والعقد الذاتية ( لكل من الودي و اللاودي ) و الألياف بعد العقدية للجملة اللاودية و تستعمل الأستيل كولين كناقل عصبوني .  
تعصب العصبونات الكولنرجية كذلك عضلات الجملة الجسدية الإرادية و تلعب دورا مهما في الجملة العصبية الذاتية .

ملاحظة : مرضى الزهايمر لديهم فقدان مهم في العصبونات الكولنرجية في الفص الصدغي الدماغي و البطنى الأنفي لقشر الدماغ ، لذا تعد معظم الأدوية المتوافرة لمعالجة المرض هي من مثبطات الكولين أستيراز .

### : النقل العصبوني في الأعصاب الكولنرجية :

يتضمن النقل العصبوني في الأعصاب الكولنرجية ست مراحل متتالية :



## ١. تركيب الأستيل كولين :

ينقل الأستيل كولين من السائل خارج الخلوي إلى الهيولى في العصبون الكولنرجي بواسطة جلمة معتمدة على الطاقة و بواسطة شوارد الصوديوم و يمكن أن تتثبط هذه المرحلة بال **Hemicholinium**. يحفز إنزيم الأستيل كولين ترانسفيراز تفاعل الكولين بتوسط إنزيم (CoA) فيتشكل الأستيل كولين في العصارة الخلوية يشتق الأستيل كو أنزيم A (CoA) من الميتوكوندريا و ينتج بواسطة حلقة كريبس و أكسدة الحمض الدسم .

## ٢. خزن الأستيل كولين في الحويصلات :

يدخل الأستيل كولين إلى داخل الحويصلات قبل المشبكية بالنقل الفاعل مقترنا مع حركة البروتونات . تحتوي الحويصلات على الأستيل كولين و كذلك الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) . ملاحظة : يعد ATP ناقلا مساعدا حيث يثبط تحرر الأستيل كولين أو النورأيبينفرين يعني ذلك أن معظم الحويصلات المشبكية تحتوي على الناقل العصبوني الرئيس الأستيل كولين بالإضافة لناقل مساعد قد يزيد أو ينقص من تأثير الناقل العصبوني الرئيس . تبدو النواقل العصبونية في الحويصلات على شكل بنى تشبه حبات الخرز تعرف بالدوالي أو العناقيد Varicities على طول النهاية العصبية قبل المشبكية .

## ٣. تحرر الأستيل كولين :

عندما ينتشر كامن الفعل بتوسط قنوات الصوديوم الحساسة على الفولطاج و يصل إلى النهاية العصبية ، تفتح عند ذلك قنوات الكالسيوم داخل الخلية . تعزز مستويات الكالسيوم العالية من انصهار (اندماج) الحويصلات المشبكية مع غشاء الخلية و تحرر محتوياتها في المسافة المشبكية حيث يحتاج تحرره إلى شاردتي كالسيوم.

يمكن لهذا التحرر أن يحصر بذيغان الوشيقية **Botulinium toxin** وشوارد المغنيزيوم.

أما سم أرملة العنكبوت تسبب تحرر جميع المحتويات المخزنة من الأستيل كولين في المسافة المشبكية

## ٤. الارتباط مع المستقبلة Binding to receptors :

ينتشر الأستيل كولين المتحرر من الحويصلات المشبكية عبر المسافة المشبكية ثم يرتبط بواحدة من المستقبلتين بعد المشبكية على الخلية المستهدفة أو يرتبط بمستقبلات قبل مشبكية في الغشاء العصبوني الذي يحرر الأستيل كولين .

تقسم المستقبلات الكولنرجية خلف المشبكية في الأعضاء المستهدفة إلى مستقبلات نيكوتينية و مستقبلات موسكارينية . يؤدي ارتباط الأستيل كولين مع المستقبلة إلى الاستجابة الحيوية ضمن الخلية ، فمثلا قد تتبدى دفعات عصبية في الليف بعد العقدي او تفعل إنزيمات خاصة نوعية في الخلايا المستهدفة بتوسط مراسيل ثانوية .

## ٥. تقويض الأستيل كولين Degradation of acetylcholine :

إن الإشارة بعد المشبكية في المقر المستهدف تنتهي بسرعة بسبب وجود أنزيمات الأستيل كولين استيراز التي تشطر الأستيل كولين و الأسيئات .

**ملاحظة :** يدعى بوتيل كولين استيراز أحيانا بالكولين استيراز الكاذب ، وهو متواجد في البلازما و لكنه لا يلعب دورا مهما في إنهاء فعل الأستيل كولين في المشبك العصبي .

#### ٦. عودة التقاط الكولين :

قد يلتقط الكولين بالاقتران مع الصوديوم ، بواسطة جملة النقاط ذات ألفة عالية حيث تنقل الجزيئات ثنائية إلى داخل العصبون ، و تخضع للأستلة و تتحول إلى الأستيل كولين حيث تختزن و تخضع لسلسلة الحوادث السابقة .

### المستقبلات الكولينرجية Cholinceptors

يمكن تمييز نوعين للمستقبلات الكولينرجية وذلك بناء على اختلاف إفتها نحو العوامل المقادة لفعل الأستيل كولين ( محاكيات نظير الودي ) .

#### A. المستقبلات الموسكارينية :

ترتبط هذه المستقبلات بالأستيل كولين ، و تتفعل كذلك بالموسكارين Muscarine و هو قلويد موجود في الفطر السام ، ويبيدي الموسكارين ألفة ضعيفة نحو المستقبلات النيكوتينية .  
بينت الدراسات وجود خمس عائلات للمستقبلات الموسكارينية M1,M2,M3,M4,M5 . ولكن من الناحية الوظيفية تم معرفة وظائف مستقبلات M1,M2,M3 فقط .

#### ١. المستقبل المسكاريني M1:

**أماكن الوجود:** في الجملة العصبية المركزية وخاصة الدماغ ومنطقة حسان البحر وفي الخلايا الجدارية للغشاء المخاطي للمعدة والعقدة نظيرة الودية الموجودة في الأمعاء (٥%مسكارينية و ٩٥%نيكوتينية)  
يؤدي ارتباط الأستيل كولين بالمستقبل إلى الارتباط بالبروتين Gq حيث أن تفعيل البروتين Gq إلى تفعيل (PLC) والذي يعطي IP3 و (DAG) وبالتالي زيادة مستوى الكالسيوم داخل الخلية ويمكن لشوارد الكالسيوم أن تنبه أو تثبط الأنزيمات أو تسبب تقلص أو افراز  
**الوظائف:**

✓ تنشيط الجملة العصبية المركزية

✓ زيادة افراز حمض كلور الماء

✓ تنشيط الحركات الحوية للأمعاء

**المركبات المنبهة :** الأستيل كولين و الكارباكول

**المركبات الحاصرة:** الأتروبين والبيرانزيبين والتيلين زيبين

إن مركب البيرنزيبين هو حاصر نوعي للمستقبل M1 وهو مركب صناعي يثبط افراز حمض كلور الماء لذلك يستفاد منه في معالجة القرحة الهضمية ويعطى بجرعة ٥٠ ملغ ٣ مرات يوميا

#### ٢. المستقبل المسكاريني M2:

**أماكن الوجود:** في العضلة القلبية والأذينات والعقدة الأذينية البطينية ونسيج النقل الأذيني البطيني ونهاية الأعصاب الودية قبل المشبكية وفي الفجوة المشبكية

يؤدي ارتباط الأستيل كولين بالمستقبل إلى الارتباط بالبروتين Gi حيث أن الارتباط بالبروتين Gi يؤدي إلى نقص مستوى الـcAMP وبالتالي زيادة نقل البوتاسيوم وبالتالي نقص في سرعة القلب وتقلصه

**الوظائف:**

- ✓ نقص قلووية الأذينات والبطينات
- ✓ نقص سرعة الناقلية الأذينية البطينية
- ✓ بطء زوال استقطاب العقدة الجيبية الأذينية وحدوث فرط استقطاب فيها يؤدي إلى بطء القلب

**المركبات المنبهة :** الأستيل كولين والكارباكول

**المركبات الحاصرة:** الأتروبين والغالامين

**٣. المستقبل المسكاريني M3:**

**أماكن الوجود:** في الغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء للأمعاء والقضبات وبطانة الأوعية الدموية يؤدي ارتباط الأستيل كولين بالمستقبل إلى الارتباط بالبروتين Gq حيث أن تفعيل البروتين Gq إلى تفعيل (PLC) والذي يعطي IP3 و (DAG) وبالتالي زيادة مستوى الكالسيوم داخل الخلية ويمكن لشوارد الكالسيوم أن تنبه أو تثبط الأنزيمات أو تسبب تقلص أو إفراز

**الوظائف:**

✓ زيادة إفراز الغدد خارجية الإفراز (اللعابية والبانكرياسية)

✓ زيادة تقلص الألياف العضلية الملساء

**المركبات المنبهة :** الأستيل كولين والكارباكول

**المركبات الحاصرة:** الأتروبين ومركب HHDS (هيكسا هيدو سيلا ديفينول)

**٤. المستقبل المسكاريني M4:**

**أماكن الوجود:** يتواجد في خلايا بيتا في جزر لانغرهانس

**الوظائف:**

✓ زيادة تحرير الأنسولين

**المركبات المنبهة :** الأستيل كولين

**المركبات الحاصرة:** همباسين Himbasine وليس له استعمال سريري

**٥. المستقبل المسكاريني M5:**

يشبه المستقبل M1 و لا يزال قيد الدراسة

**B. المستقبلات النيكوتينية :** تتواجد في أربع أماكن

A. العقد الودية ونظيرة الودية

B. لب الكظر

C. الوصل العصبي العضلي واللوحه المحركة الانتهائية

D. المشابك العصبية المركزية

ينبها الأستيل كولين بالتراكيز العالية والنيكوتين بالتراكيز المنخفضة

تختلف المستقبلات النيكوتينية الموجودة في العقد الذاتية حيث يعاكسها حاصرات العقد عن تلك الموجودة في الوصل العصبي العضلي وتعاكسها حاصرات الوصل العصبي العضلي يتألف مستقبل النيكوتين من خمس وحيدات ترتبط وظيفيا بقناة شاردية بوابية . إن ارتباط جزئيتين من الأستيل كولين مع المستقبلة النيكوتينية يوهب لتبدلات شكلية تسمح بدخول شوارد الصوديوم ، مسببة زوال استقطاب في الخلية المستهدفة .

### المقلدات الكولنرجية :

إن المقلدات الكولنرجية تدعى أحيانا محاكيات نظير الودي Parasympathomimetics تحاكي فعل الأستيل كولين بارتباطها مع المستقبلات الكولينية . صنفت هذه المقلدات إلى (١) المركبات الطبيعية : تشمل الأستيل كولين والمسكارين والبيلوكاربين والاريكولين (٢) المركبات الصناعية : تشمل الكاربامول والميتاكوولين والبيتانيكول والتريمورين والأوكسي تريمورين (٣) المركبات الغير مباشرة (مضادات لأنزيم الكولين أستيراز) وتصنف بدورها إلى (a) مضادات الكولين أستيراز القابلة للعكس وتشمل مركبات الفيزوستغمين والنيوستغمين والادرافونيوم والبيريدوستغمين والأمبينونيوم

(b) مضادات الكولين أستيراز الغير قابلة للعكس وتشمل المبيدات الحشرية (كالبارثيون والمالاتيون) وهي عبارة عن مركبات فوسفورية عضوية تتحد مع الكولين أستيراز بشكل غير قابل للعكس

### الأستيل كولين Acetylcholine :

عبارة عن مركب أمونيوم رباعي لا يستطيع النفوذ عبر الأغشية ، على الرغم من أنه يعد الناقل العصبي في الأعصاب اللاودية و الأعصاب الجسدية Somatic ، بالإضافة للعقد الذاتية ، لكنه لا يعد مهما من الناحية العلاجية بسبب تعدد أفعاله و سرعة تعطيله بإنزيمات الكولين أستيراز . يمتلك الأستيل كولين فعالية موسكارينية و نيكوتينية . تشمل أفعال الأستيل كولين الآتي :

التأثيرات المسكارينية: تتم بالجرعات الصغيرة ١/١٠٠٠٠٠٠

#### ١- تناقص سرعة القلب و نتاجه :

تحاكي أفعال الأستيل كولين على القلب تأثيرات تنبيه المبهم .

ملاحظة : يجب تذكر أن النشاط المبهم الطبيعي ينظم القلب من خلال تحريره للأستيل كولين من العقدة الجيبية الأذينية

#### ٢- تناقص الضغط الدموي :

يفعل الأستيل كولين مستقبلات M3 الموجودة في الخلايا البطانية المبطنة للعضلات الملس للأوعية الدموية مما ينتج عنه أكسيد النتريك NO.

( يعرف ال NO أيضا بالعامل المرخي المشتق من البطانة (EDRF). ينتشر أكسيد النتريك NO للخلايا العضلية الملساء الذي ينشط أنزيم غوانيل سيكلاز الذي يحول GTP إلى cGMP الذي يسبب ارتخاء العضلات الملس .

Atropine يحصر هذه المستقبلات الموسكارينية يمنع التوسع الوعائي المحدث بالأسيتيل كولين . كما يحدث نقص في المقاومة الوعائية المحيطية الشاملة بسبب سيطرة المبهم بألية مركزية

٣- العضلات الملساء :

ينشط الحركات الحوية للأعضاء ويقلص العضلات الملساء للقصابات والرحم

٤- المعصرات والمصبرات :

يقوم بارخاء مصرة أودي وبالتالي افراغ الصفراء وArخاء مصرة المائة وبالتالي تسريع معدل افراغ البول

٥- الغدد

زيادة افراز الغدد اللعابية و الدمعية والمفرزات الهضمية  
يتكون اللعاب من قسمين:

✓ مصلي : يحوي الأميلاز

✓ مخاطي : لزج وكثيف يحوي المخاطين بشكل رئيسي والذي يعمل على تسهيل مرور الطعام

- تنبيه نظير الودي يؤدي إلى افراز لعاب مصلي (الغدة النكفية)
- تنبيه الودي يؤدي إلى افراز لعاب مخاطي (الغدة تحت الفك وتحت اللسان) ويلاحظ هذا التأثير في الغضب حيث يزداد افراز الادرينالين من لب الكظر والذي بدوره يؤدي إلى حدوث جفاف فم.

٦- العين

يقوم بتضييق الحدقة من خلال تأثيره المقلص للعضلة الدائرية في القرنية ويقلص العضلة الهدبية ويفتح قناة تسليم ويؤدي إلى تصريف الخلط المائي وادخاله إلى الدوران الوريدي للعين وبالتالي خفض الضغط داخل البيت الأمامي لكرة العين

الاستعمال السريري : ينحصر استخدامه في حالات تسرع القلب الجيبي وتسرع القلب الاشتدادي

مضادات الاستطباب: الربو القصبي ،القرحة ،الحمل ،هبوط الضغط ويط القلب ،

التأثيرات النيكوتينية : تتم بالجرعات الكبيرة ١/١٠٠٠ أي بجرعة ١ملغ/كغ

(١) الجهاز القلبي الوعائي : يحدث ارتفاع في الضغط الشرياني وتسرع في ضربات القلب

(٢) العين : توسع حدقة ويعلل التأثيران السابقان نتيجة تحرر الادرينالين من لب الكظر

(٣) الوصل العصبي العضلي : يحدث تقلص عضلي للعضلات المخططة الارادية

A. بيتانيكول Bethanechol:

○ أفعاله :

ينبه البيثانيكول المستقبلات الموسكارينية و النيكوتينية

○ الاستعمالات العلاجية :

يستعمل في المعالجة البولية لينبه المثانة المرتخية ، ولا سيما عند النساء بعد الولادات ، والمرضى بعد العمل الجراحي ، وحالات احتباس البول اللانسدادي .

قد يستعمل البيثانينكول لمعالجة الارتخاء العصبي المنشأ و الكولون العرطل .

### **B. كارباكول Carbachol:**

يمتلك الكارباكول أفعالا موسكارينية و نيكوتينية ( ينقصه مجموعة المثل في البيثانينكول ، يدوم فعله لأكثر من ساعة)

#### ○ الاستعمالات العلاجية :

يستخدم كمقبض للحدقة ولمعالجة الزرق كما يستخدم في معالجة الشلل المعوي واحتباس البول التاليين للعمل الجراحي.

### **C. بيلوكاربين Pilocarpine:**

البيلوكاربين قلويد ثلاثي الأمين ثابت نحو الحلمة بإنزيمات الأستيل كولين استيراز وهو أقل فاعلية من الأستيل كولين ، ولكنه غير مشحون و لذلك فهو ينفذ للجملة العصبية المركزية بجرعاته العلاجية . له فاعلية موسكارينية و يستعمل بشكل رئيس في طب العيون .

#### ○ أفعاله :

- ✓ يسبب تقبضا حقيقيا سريعا و تقلص العضلة الهدبية و تشنج المطابقة ، فتصبح الرؤيا ثابتة عند مسافة معينة و يعاني المريض من صعوبة المطابقة و الرؤية الواضحة عندما يستخدم موضعيا .
  - ✓ يزيد الإفرازات مثل الإفرازات العرقية و الدمعية و اللعابية ، لكن استعماله محدود لهذه الغاية بسبب نقص انتقائيته .
  - ✓ يفيد الدواء في تحريض الإلعاب عند المرضى المصابين بجفاف الفم الناتج عن المعالجة الشعاعية للرأس و العنق كما يستخدم في معالجة متلازمة جوغرن التي تتميز بجفاف الفم و نقص الدمع بالمشاركة مع Cevimeline وهو دواء كولنرجي يتصف أيضا بكونه غير انتقائي.
  - ✓ يستخدم تجريبيا عند الأرناب لزيادة افراز اللعاب ومعاكسة الاتروبين
- يعد البيلوكاربين العلاج النوعي لخفض ضغط باطن العين إسعافيا في الزرق الضيق و الواسع الزاوية ذو فاعلية سريعة في فتح الشبكة التريبقية حول قناة شيلم يؤدي لخفض ضغط باطن العين ونتيجة لذلك يزيد تصريف الخلط المائي للعين حيث يدوم لمدة ٨ ساعات .

**ملاحظة :** تعد مثبطات إنزيم الكربونيك انهيدراز مثل Acetazolamide إضافة إلى Timolol الحاصر لمستقبلات بيتا علاجان فعالان في الزرق المزمن و لكنهما لا يستعملان في خفض ضغط باطن العين إسعافيا

#### ○ التأثيرات غير المرغوبة :

يدخل البيلوكاربين إلى الدماغ فيسبب اضطرابات عصبية مركزية . ينبه حدوث تعرق و إلعاب غزير .

#### D. الميتاכולين Methacholine:

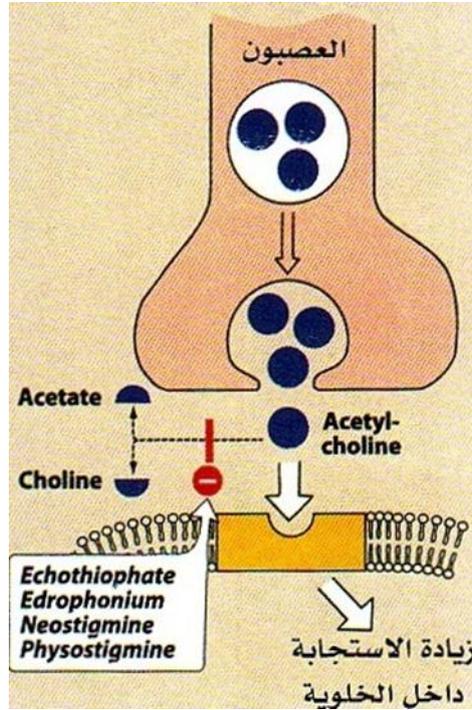
له تأثيرات مسكارينية ويستخدم في تسرع الأذنيات الاشدادي وداء رينو الذي يتميز بتضيق وعائي وألم في نهاية الأطراف حقنا تحت الجلد

#### E. التريمورين والأوكسي تريمورين:

لها تأثيرات عصبية محيطية وتأثيرات عصبية مركزية حيث تجتاز ال BBB وتنشط أنزيم كولين استيل ترانسفيراز مما يؤدي إلى زيادة تركيز الأسثيل كولين في قشر الدماغ والجملة خارج الهرمية ولذلك يستخدم هذين المركبين في احداث داء باركنسون تجريبيا عند الفئران

#### F. المسكارين:

ينبه الجملة العصبية المركزية لذلك يستخدم لتثبيبه قشر الدماغ بالجرعات الصغيرة



## المقلدات الكولنرجية غير مباشرة التأثير (مضادات الكولين استيراز) :

إن إنزيم الأستيل كولين استيراز هو إنزيم يشطر نوعيا الأستيل كولين إلى الأسيتات و الكولين ، فينهي فعله.

يوجد لدينا نوعين من أنزيم الأستيل كولين استيراز :

١- أنزيم الأستيل كولين استيراز الحقيقي: يتمكن من امأهة استيل بيتا ميتيل كولين، و لا يتمكن من امأهة بيوتيروكولين و بنزويل كولين.

يتواجد في ثلاثة مواقع هي:

١- الكريات الحمراء.

٢- الوصل العصبي العضلي واللوحه الانتهائية.

٣- النسيج العصبي والمشابك العصبية.

وظيفته إمأهة الأستيل كولين وتحويله إلى أسيتيك أسيد + الكولين.

٢- أنزيم الأستيل كولين استيراز الكاذب: يتمكن من امأهة بيوتيروكولين و بنزويل كولين و لا يتمكن من امأهة استيل بيتا متيل كولين  
يتواجد في:

١- البلاسما (المصل) (Serum) Plasma.

٢- الغدد اللعابية Salivary Glands.

٣- الأوعية الدموية Blood Vessels.

٤- الأمعاء Intestines.

تعزز هذه الأدوية ( مثبطات الكولين استيراز ) من الاستجابة نحو الأستيل كولين في الجسم ، على مستوى المستقبلات النيكوتينية و الموسكارينية للجملة العصبية الذاتية ، إضافة للدماغ و الوصل العصبي العضلي .

وتقسم إلى ثلاث أنواع

أولاً: مضادات أنزيم اسيل كولين أستيراز العكوسة

A. فيزوستغمين Physostigmine:

عبارة عن حمض كارباميك نتروجيني استري ، حيث يعرف بالايزرين ويستخلص من بذور فول كالابار حيث يقوم بتنشيط أنزيم الكولين استيراز بشكل قابل للعكس

○ أفعاله :

ييدي بالجرعات الصغيرة تأثيرات مسكارينية تتمثل ببطء القلب وهبوط الضغط وزيادة نشاط حركة

الأمعاء وزيادة افراز اللعاب

ييدي بالجرعات الكبيرة تأثيرات نيكوتينية تتمثل بتنشيط الوصل العصبي العضلي وتسرع القلب وارتفاع

في الضغط الشرياني

يمتلك مدة فعل حوالي الساعتين إلى أربع ساعات ، ويعد مركبا متوسط التأثير يمكن أن يدخل إلى  
الجملة العصبية المركزية

#### ○ استعمالاته العلاجية :

- ✓ معاكسة تأثير المركبات الكورارية الغير مزيلة للاستقطاب
- ✓ معالجة الشلل المعوي التالي للعمليات الجراحية وحالات توسع المعدة وابتلاع الهواء
- ✓ معالجة الزرق
- ✓ يستعمل هذه الدواء أيضا في معالجة الجرعات المفرطة من الأدوية المضادة للكولين مثل Atropine ، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات .

#### ○ التأثيرات غير المرغوبة :

قد يسبب الفيزوستغمين تأثيرات عصبية مركزية تشمل الاختلاجات ونثبيط للمراكز العصبية في البصلة  
السياسائية . كما يسبب اختلاجات عضلية ناتجة عن زيادة تنبيه الوصل العصبي العضلي .

#### **B. نيوستغمين Neostigmine:**

دواء تركيبى مشتق نصف صناعي من الفيزوستغمين ، ولكن يختلف عنه بأنه عبارة عن نتروجين  
رباعي مما يجعله أكثر قطبية فلا يستطيع الدخول إلى الجملة العصبية المركزية تؤثر في العضلات  
الهيكليية بشكل اكبر من الفيزوستغمين ويحضر بشكل ملح ميتيل سلفات .

يمتلك النيوستغمين مدة فعل متوسطة ٣٠ دقيقة إلى الساعتين ويستعمل في :

- ✓ يستعمل لمعالجة احتباس البول والوهن المعوي التاليين للعمل الجراحي والامساك المعند
- ✓ يستعمل كترياق للتسمم بالتوبوكورارين Tubocurarine و العوامل الحاصرة الأخرى للوصل  
العصبي العضلي
- ✓ تسرع الأذينات الاشتيداي .

✓ يستعمل النيوستغمين في المعالجة العرضية للوهن العضلي الوبيل ، و هو مرض مناعي ذاتي ينتج  
عن أضداد موجهة تنتج من غدة التيموس نحو مستقبلات النيكوتين في الوصل العصبي العضلي ،  
مما يسبب تقويض المستقبلات فينقص عددها و يقلل إمكانية تداخلها مع الناقل العصبوني

تشمل التأثيرات غير المرغوبة للنيوستغمين تنبيهها معمما كولنرجيا ولا يسبب النيوستغمين تأثيرات عصبية  
مركزية و لا يستعمل للتغلب على العوامل المضادة للموسكارين المركزية التأثير مثل الأتروبين .

#### **C. بيريدوستغمين و أمبينوميوم Pyridostigmine & ambenomium:**

عبارة عن مثبطات تستعمل في التدبير العلاجي المزمن للوهن العضلي الوبيل . تمتلك مدة فعل  
متوسطة بين ثلاث و ست ساعات . و أربع وثمانى ساعات على التوالي .

#### **D. ديميكاريوم Demecarium:**

مثبط كولين استيراز آخر يستعمل لمعالجة الزرق المزمن مفتوح الزاوية ( ولا سيما عند المرضى  
المعندين على العوامل الأخرى ) ، وفي الزرق المغلق الزاوية بعد خزع القرنية . يستعمل أيضا في

تشخيص و معالجة الحول العيني ، يعد الديميكاريوم أمينا راعيا شبيها بالنيوستغمين بنيويا ، لذلك آلية فعله و تأثيراته الجانبية تشبه النيوستغمين .

### E. ايدروفونيوم Edrophonium:

يمتص بسرعة و مدة فعله قصيرة ١٠ إلى ٢٠ دقيقة . و يستعمل لتشخيص الوهن العضلي الوبيل و يحقن وريديا فيسبب زيادة سريعة في المقوية العضلية .

### ثانيا: المقلدات الكولنرجية غير مباشرة التأثير ( غير العكوسة )

تمتلك العديد من مركبات الفوسفات العضوية القدرة على الارتباط التساهمي ( التشاركي = غير العكوس) مع إنزيمات كولين استيراز مما ينتج عنه زيادة مديدة في جميع مقرات الأستيل كولين الذي يتحرر منها . تعد العديد من هذه الأدوية سامة بشدة كبيرة و قد تم تطويرها لغايات حربية كعوامل عصبية . تتوفر هناك مركبات شبيهة مثل Parathion والمالتيون والفوليدول الذي يستعمل كمبيد حشري وغازات الأعصاب كالسارين والتايون والسومان.

### A. ايكوثيوفات Echothiophate :

#### ○ آلية التأثير:

يعد الايكوثيوفات من مركبات الفوسفات العضوية التي ترتبط تساهميا من خلال مجموعة الفوسفات السالبة مع مجموعة OH- سيرين الموجبة من أنزيم كولين استيراز عندما يحدث ذلك يتعطل الإنزيم بشكل دائم ، وإن عود نشاط الكولين استيراز يتطلب تركيب جزيئات إنزيمية جديدة . بعد الارتباط التساهمي للكولين استيراز مع مجموعة الفوسفات يحرر الإنزيم المفسفر ببطء واحدة من مجموعة الايثيل . إن فقدان مجموعة الألكيل تدعى بعملية التشيخ Aging، مما يجعل من غير الممكن للأدوية المنشطة الكيميائية مثل Pralidoxime أن تحطم الرابط بين ما تبقى من الدواء و الإنزيم .

#### ○ الأفعال:

تشمل الأفعال تنبئها كولنرجيا معمما ، وشللا حركيا ( يسبب صعوبة في التنفس ) و اختلاجات . يسبب تقبضا حقيقيا شديدا و ذلك أدى للاستفادة منه علاجيا . يعد الأتروبين Atropine بجرعاته العالية معاكسا للعديد من التأثيرات الموسكارينية و المركزية للايكوثيوفات .

#### ○ الاستعمالات العلاجية :

يستعمل كمحلول عيني يطبق مباشرة على العين لمعالجة الزرق مفتوح الزاوية ، تدوم تأثيراته لأسبوع واحد بعد إعطائه المفرد .

عود تفعيل الأستيل كولين استيراز :

البراليدوكسيم **Pralidoxime** يعيد تفعيل الأستيل كولين استيراز المثبط . ولكنه غير قادر على النفوذية للجملة العصبية المركزية .

تسمح وجود المجموعة المشحونة بإزاحة مجموعة الفوسفات من الأنزيم و عود تشكل الإنزيم ، إذا أعطي **Pralidoxime** قبل عملية تشيخ الإنزيم المؤكل ، فإنه يمكن معاكسة تأثيرات الايكوثيوفات ، باستثناء التأثيرات العصبية المركزية .

إن العوامل العصبية الحديثة تسبب تشيخ سريع خلال ثواني للإنزيم و يعد البراليدوكسيم أقل فعالية لمعالجتها .

يعد البراليدوكسيم مثبطا ضعيفا للأستيل كولين استيراز و بجرعاته العالية يسبب تأثيرات جانبية شبيهة بمثبطات الأستيل كولين استيراز .

معالجة التسمم بالمبيدات الحشرية :

(a) معالجة عرضية باستخدام الأتروبيين الذي يعاكس التأثيرات المسكارينية ويعطى بجرعة من (٢-٦ ملغ) وريديا وقد تصل إلى ٣٠ ملغ حتى يصبح عدد ضربات القلب ١٢٠/د

(b) المعالجة النوعية باستخدام مركبات الأوكسيم مثل البراليدوكسيم أو مركبات المونوكسيم مثل دي إيتيل مونوكسيم بجرعة ١-٢ غ وريديا لمدة يوم أو يومين .

ثالثا : مضادات الأستيل كولين استيراز المستخدمة لمعالجة داء الزهايمر  
galantamine ,Tacrine, donepezil ,rivastigmine

تبين ان مرضى داء الزهايمر لديهم نقص في العصبونات الكولنرجية في الجملة العصبية المركزية . أدت هذه الملاحظة إلى تطوير مضادات كولين استيراز كعلاجات محتملة لفقدان الوظيفة الإدراكية . **Tacrine** كان الدواء الأول المتوفر للاستعمال و لكنه استبدل بالأدوية الأخرى بسبب سميته الكبدية . على الرغم من أن **galantmine** و **donepezil** و **rivastigmine** تؤخر ترقى المرض و لكن لا توقفه .

**المعاكسات الكولينرجية (حالات نظير الودي ) Cholinergic Antagonists**

- المجموعة الأولى: حالات نظير الودي أو المعاكسات الكولنرجية ( و التي تدعى أيضا الحاصرات الكولينرجية ، أو الأدوية الحالة للاودي ، أو الأدوية المضادة للكولين ) تعمل هذه الأدوية على حصار التأثيرات اللاودية
- المجموعة الثانية: حاصرات العقد
- المجموعة الثالثة : حاصرات الوصل العصبي العضلي

## المجموعة الأولى : حالات نظير الودي

وتصنف إلى :

### (١) القلويدات الطبيعية وتشمل

- الأتروبيين
- الهيوسين (السكوبولامين)
- سكوبولامين بروميد
- صبغة البلادونا
- الهيوسيامين
- بيلادينال

### (٢) موسعات الحدقة

- السيكلوبينتولات هيدروكلوريد
- التروبيكاميد
- الهوماتروبين

### (٣) موسعات القصبات

- الايبراتروبيوم برومايد
- بريفينيوم برومايد

### (٤) مضادات التشنج الصناعية :

- الأمينات الثلاثية :
- بيبرو دولات هيدروكلوريد
- اديفينين
- أوكسي فن سيكليمين
- الأمينات الرباعية :
- كلدينيوم برومايد
- تيمونيوم متيل سلفات
- تريمبوتين ماليات
- مين زولات بروميد
- بروباننلين
- غليكوبيرولات

### (٥) مماثلات الهيوسين نصف الصناعية

- هيوسين N بيوتيل بروميد
- هيوسين ميتو نترات

٦) مضادات الباركنسون:

- بروسيكليدين
- تري هكسي فنديل
- بنزتروبين

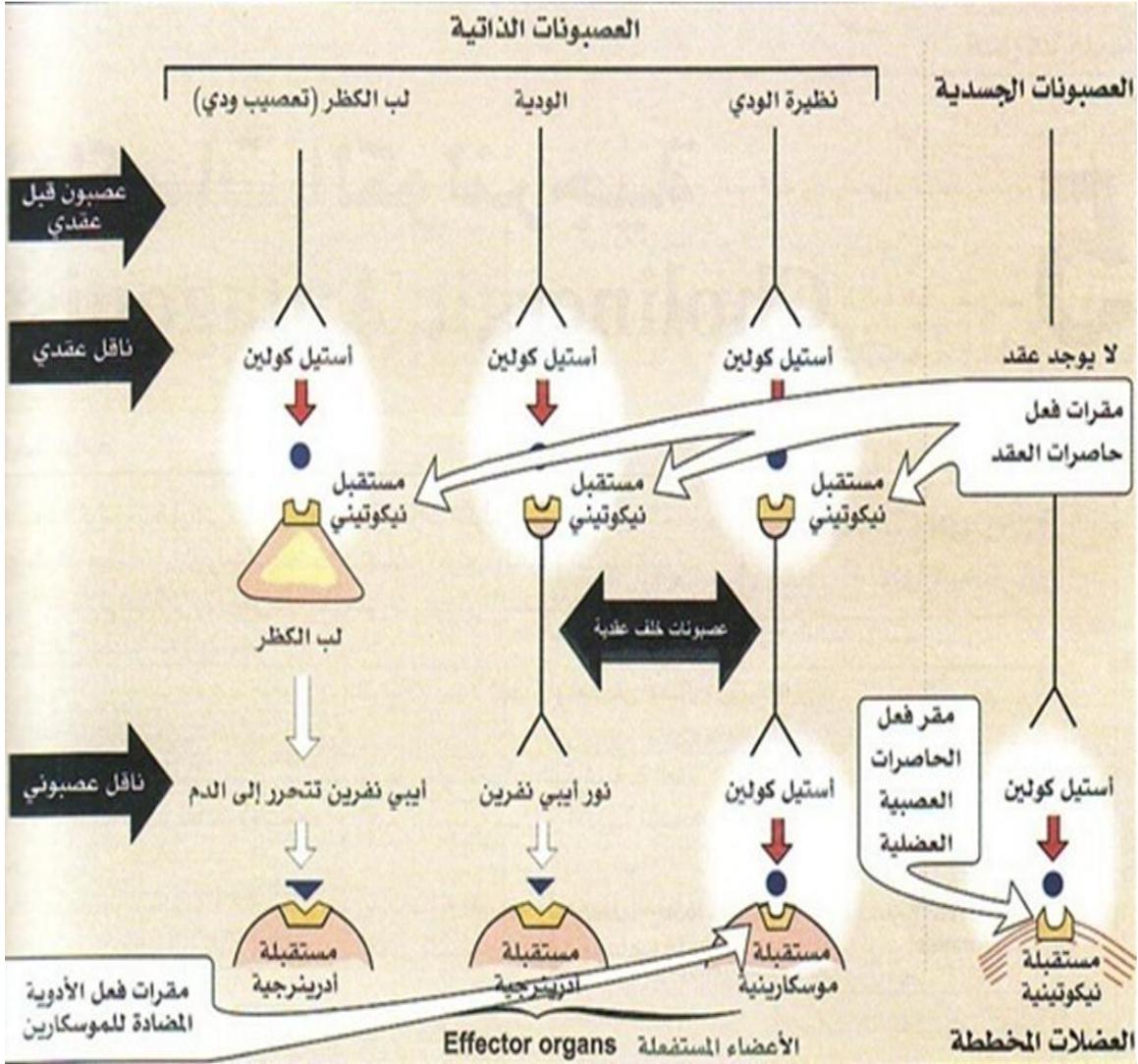
### : Antimuscarinic agents المضادة للموسكارين

لا تحصر مضادات الموسكارين المستقبلات النيكوتينية لذلك فهي تمتلك تأثيرات قليلة أو ليس لها تأثيرات على الوصل العصبي العضلي أو العقد الذاتية .

ملاحظة : تمتلك العديد من مضادات الهيستامين أو مضادات الاكتئاب فعالية مضادة للموسكارين

### A. أتروپين Atropine :

الأتروپين قلوبد ثلاثي الأمين من نبات البيلادونا يمتلك ألفة عالية نحو المستقبلات الموسكارينية . حيث يرتبط تنافسيا معها فيمنع ارتباط الأستيل كولين بهذه المواقع . يؤثر الأتروپين مركزيا و محيطيا . تدوم أفعاله حوالي أربع ساعات يستثنى من ذلك عندما يطبق موضعيا على العين حيث يدوم فعله لعدة أيام .



## أفعال الأتروبيين :

### (a) العين :

يسبب توسعا حديقيا نتيجة ارتخاء العضلة الدائرية في القرزية حيث أنها معصبة بألياف نظيرة ودية صادرة عن العقدة الهدبية (نظيرة ودية) حيث تتلقى الياف العصب الثالث (المحرك العيني) ، فلا تستجيب العين للضوء و تشل المطابقة حيث يسبب تشويش بالرؤية حيث تظهر الأجسام أصغر من حجمها. قد يرتفع ضغط باطن العين على نحو خطير عند المرضى المصابين بالزرق ضيق الزاوية حيث يرخي العضلة الدائرية في القرزية والعضلة الهدبية مما يسبب تضيق في قناة شليم واعاقة تصريف الخلط المائي يستمر تأثيره لمدة أسبوع لذلك يفضل عنه السيكلوبنتولات والتروبيكاميد كموسع للحدقة أو استخدم منبه مستقبلات ( $\alpha 1$ ) مثل Phenylephrine أثناء الفحص العيني.

### (b) السبيل المعدي المعوي :

يستعمل الأتروبيين كمضاد للتشنجات المعدية والصفراوية حيث ينقص فعالية السبيل المعدي المعوي ويعمل على تقلص المصترات . ينقص الحركية المعدية و لكنها لا يؤثر في الحمض المعدي بشكل هام . لذلك لا يعد الأتروبيين فعالا في تعزيز شفاء القرحة الهضمية .

### (c) الجهاز البولي :

يرخي الأتروبيين عضلات المثانة ويقلص معصراتها

### (d) الجهاز التنفسي :

يرخي الأتروبيين العضلات الملساء للقصبات وينقص المفرزات لذلك يمكن استخدامه في الربو ولكن يفضل عليه مركب الايبراتروبيوم بروميد بسبب تأثيراته الجانبية

### (e) الجهاز القلبي الوعائي :

يسبب الأتروبيين تأثيرات مختلفة في الجهاز القلبي الوعائي اعتمادا على الجرعة .

- يسبب الأتروبيين بالجرعات المنخفضة (٠.٢-٠.٤ ملغ): تأثير مبطئ للقلب بسبب تنبيه نواة العصب العاشر (المبهم) في البصلة السيائية أو أنه يسبب حصار لمستقبلات M1 في قشر الدماغ وفي المشبك مما يؤدي إلى تسهيل مرور السيالة بعد العقدية نظيرة الودية
- الجرعات العالية من الأتروبيين (١-٣ ملغ) : تحصر مستقبلات M2 الموسكارينية الموجودة في العقدة الجيبية الأذينية القلبية ، فتزيد من سرعة القلب بشكل معتدل لا يتأثر ضغط الدم الشرياني ، ولكن المستويات السمية منه تسبب انخفاض بالضغط نتيجة تحريره للهيستامين .

### (f) الإفرازات :

- الغدد اللعابية: ينقص افراز اللعاب ويسبب جفاف فم
- الغدد المعدية : يؤدي إلى نقص افراز حمض كلور الماء

- غدة البنكرياس : ليس له تأثير واضح
- الغدد العرقية : يؤدي إلى نقص افراز العرق وبالتالي جفاف الجلد
- الغدد التنفسية : يؤدي إلى نقص افراز المفرزات القصبية والأنفية

#### الاستعمالات العلاجية :

#### (١) استعمالات عينية :

يمتلك تأثيرا موسعا للحدقة و شالا للمطابقة عندما يستخدم موضعيا ،

**ملاحظة :** يفضل الأدوية المنبهة لألفا الأدرنجية لتوسيع الحدقة إذا لم يكون شلل المطابقة مطلوباً أيضاً الأشخاص فوق عمر الأربعين عاماً ليهم تناقص القدرة على المطابقة ، لذا لا يعد الأتروبين ضرورياً لقياس سوء الانكسار

استبدل الأتروبين بمضادات الموسكارين قصيرة الأمد ( Cyclopentolate و Tropicamide ) لأن الأتروبين يمتلك فعلاً موسعاً مديداً للحدقة ( ٧-٤ )

#### (٢) مضاد تشنج :

يستعمل كمضاد تشنج حيث يرخي السبيل المعدي المعوي و المثانة .

#### (٣) ترياق للمبيدات الحشرية ومثبطات الكولين أستيراز :

يتطلب الأمر جرعات ضخمة من المضاد لفترة طويلة من الزمن لمعاكسة السموم ، إن قدرة الأتروبين على دخول الجملة العصبية المركزية يعد مهماً .

#### (٤) مضاد للإفراز :

يستعمل الأتروبين أحيانا كعامل مضاد للإفراز لحصر الإفرازات في السبيل التنفسي العلوي و السفلي قبل العمل الجراحي .

(٥) مضاد للاسهال : وذلك بالمشاركة مع مركب الديفينوكسيلات وهو أحد مشتقات المورفين حيث يعطى ( ٠.٠٢٥ ملغ أتروبين سلفات + ٢.٥ ملغ ديفينوكسيلات )

يعطى بجرعة أربع حبات ثم حبتين كل ست ساعات للسيطرة على الاسهال الغير جرثومي . كما يمكن استخدام الأتروبين في معالجة داء باركنسون وداء السفر

#### ○ الحرائك الدوائية :

يمتص الأتروبين بسهولة ، ويستقلب جزئياً في الكبد ، ويطرح بالبول على نحو رئيس عمره النصفى حوالي ٤ ساعات .

#### ○ التأثيرات غير المرغوبة :

يحدث عند تناول الأتروبين بجرعة ٨٠-١٢٠ ملغ ، حيث يسبب الأتروبين احمرار بالجلد ناتج عن تحرر الهيستامين وجفافا مفرزات ، تغيم بالرؤية ، تسرعا قلبيا ، وإمساكا . وتنبه الجملة العصبية المركزية وقشر الدماغ ويترافق مع تملل ، تخليط ، إهلاس ، هذيان ، قد تتطور إلى التثبيط و الوهط الدوراني و التنفسي و الموت .

قد تستعمل الجرعات المنخفضة من الفيزوستغمين للتغلب على سمية الأتروبين ، يزيد الأتروبين من حرارة الجسم عند الأطفال بسبب فرط الحساسية عندهم .

### **B. السكوبولامين (الهيسين) Scopolamine:**

يستخدم منه الشكل الميسر وهو عبارة عن قلويد مشتق من الداتورا أو البنج

#### ○ الاستعمالات العلاجية :

- ✓ يتميز بتأثيره المسكن والمهدئ والمنوم في مستوى قشر الدماغ أي مثبط للجملعة العصبية ولكن بالجرعات العالية يسبب اثارة وتهيج
- ✓ له تأثيرات كورارية مرخية للعضلات المحيطة
- ✓ له تأثير مضاد للرجفان الباركنسوني
- ✓ يستخدم في معالجة داء السفر
- ✓ يفضل مشاركته مع المورفين في التحضير للعمل الجراحي حيث يمتلك أيضا تأثيرات حاصرة للذاكرة القصيرة

#### ○ الحرائك الدوائية و التأثيرات الضارة : شبيه بالأتروبين

### **C. ايبيراتروبيوم Ipratropium :**

يعد الايبيراتروبيوم الانشاقى مشتق أتروبينى رباعي يفيد في معالجة الربو القسبي عند المرضى غير القادرين على تناول المقلدات الأدرنجية .

قد يفيد الايبيراتروبيوم أيضا في تدبير الداء الرئوي المسد المزمن (COPD) حيث يعطى انشاقا . لا يستطيع هذا الدواء الوصول إلى الدوران أو الدماغ لأنه ذو شحنة إيجابية ، وتعد تأثيراته محصورة على الرئتين .

### **D. Tropicamide و Cyclopentholate :**

تستعمل هذه المركبات كمحاليل عينية مشابهة للأتروبين (توسيع حدقة و شلل مطابقة ) تمتلك هذه المركبات مدة فعل أقصر من الأتروبين ، يسبب التروبيكاميد (0.5% أو 1%) توسعا حدقيا لمدة 1-5 ساعات بينما السيكلوبنتولات (0.5% أو 1% أو 2%) لمدة 6-8 ساعة .

### **E. كليدينيوم برومايد :**

يشارك مع أحد مضادات القلق وهو كلورديازيبوكسيد حيث يعطى على شكل أقراص

(كليدينيوم برومايد 2.5ملغ + كلورديازيبوكسيد 5 ملغ) من أجل معالجة حالة المعدة العصبية أو

تشنج الكولون العصبي بجرعة 3 مرات يوميا

**F. هيسين N بوتيل برومايد :** يعطى بجرعة 10 ملغ 3-4 مرات يوميا لمعالجة التشنجات الهضمية

والبولية والتناسلية ويشارك مع البارسيتامول

(10 ملغ هيسين N بوتيل برومايد + 500 ملغ بارسيتامول) يستخدم كمضاد تشنج ويعطى للحوامل .

G. هوسين ميتو نترات: يستخدم كمضاد تشنج عند الأطفال بجرعة ٠.٠١ ملغ /كغ (نقطين ) خمس مرات يوميا لمعالجة المغص المعوي.

#### التداخلات الدوائية :

- المضادات الكولينيرجية + مضادات الهيستامين = زيادة التأثيرات الأتروبينية
- المضادات الكولينيرجية +مضادات دهان (كلورومازين) = الوقاية من حدوث الباركنسونية الثانوية
- المضادات الكولينيرجية +مضادات الدهان ثلاثية الحلقة = زيادة التأثيرات الأتروبينية
- بروبانثيلين + الديجوكسين= زيادة امتصاص وفعالية الديجوكسين بسبب تأخير انقراغ المعدة

#### ثانيا :حاصرات العقد Ganglionic Blockers

تؤثر حاصرات العقد في المستقبلات النيكوتينية لكل من العقد الذاتية الودية واللاودية بدون انتقائية ولا تؤثر على المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي.

من النادر أن تستعمل الحاصرات العقدية علاجيا و لكن غالبا ما تستعمل كأدوات في علم الأدوية التجريبي . وتصنف في فئتين

أولا : شالات العقد بطورين:

#### A. النيكوتين Nicotine بالتركيز العالي ١/١٠٠:

النيكوتين مركب سام موجود بدخان السجائر حيث أن المقدار السمي للإنسان هو من ٦٠-١٠٠ ملغ . يعمل النيكوتين في طور الأول على تنبيه العقد ويسهل انتقال الأستيل كولين ثم يقوم بشل العقد ملاحظة : يتوافر النيكوتين على شكل لصقات ، أقراص ، أو مضغ أو أشكال أخرى . تطبق اللاصقات على الجلد ، حيث تنقص من اشتهاه النيكوتين عند الأشخاص الذين يرغبون بالتوقف عن التدخين

○ التأثيرات الدوائية للنيكوتين :

▪ على العقد :

✓ بالجرعات الصغيرة ١/١٠٠٠٠ منبه للعقد

✓ بالجرعات الكبيرة ١/١٠٠ شالا للعقد بطورين

▪ على الجهاز القلبي الوعائي :

✓ الجرعات الصغيرة : منبه لعضلة القلب ورافع للضغط الدموي لأنه يسبب تحرر الادرينالين وزوال سيطرة العصب المبهم على القلب

✓ الجرعات الكبيرة : يمر بثلاثة أطوار حيث يحدث في البداية هبوط عابر في الضغط مع بطء قلب نتيجة تنبه العقدة الجيبية الأذينية ثم ارتفاع سريع وعابر مع تسرع قلبي نتيجة تنبيه الكظر ثم هبوط

مديد في الضغط بسبب زوال فعالية الأعصاب الودية في البطينات وبطء في القلب

ييدي النيكوتين بالجرعات الصغيرة تأثير مقلص للأوعية الدموية في الجلد والكلية بسبب تنبيه العقد وبالعكس بالجرعات العالية

## ▪ على جهاز التنفس:

✓ الجرعات الصغيرة : ينبه المستقبلات الكيميائية في الجسم السباتي والجسم الأبهري ويسبب زيادة معدل التنفس

✓ الجرعات الكبيرة : يؤدي إلى ارتخاء عضلات التنفس وشلها يمكن أن يثبط مركز التنفس في البصلة كما يمكن أن يسبب تلف في الأهداب الموجودة في الغشاء المبطن للقصبات

## ▪ العضلات الهيكلية :

✓ الجرعات الصغيرة : ينبه المستقبلات النيكوتينية ويؤدي إلى تقلص عضلي

✓ الجرعات الكبيرة : يبدي تأثير مرخي للعضلات

## ▪ الجهاز العصبي المركزي

النيكوتين منبه عصبي مركزي ينبه الأعصاب وقد يسبب رجفان واختلاج في الأطراف وبينه التشكيلات المشبكية مؤديا إلى اليقظة وينبه خلايا رينشو التي تثبط وتحث من التنبهات المفرطة الواردة إلى العصبونات المحركة

## ▪ التأثير على الادرار

يحرر النيكوتين الهرمون المضاد للادرار وبالتالي ينقص حجم البول

## ▪ التأثير على الجهاز الهضمي

✓ الجرعات الصغيرة : مقلص للأمعاء نتيجة تنبيه العقدة نظيرة الودية في الأمعاء

✓ الجرعات الكبيرة : ارتخاء العضلات الملساء في الأمعاء

يسبب جفاف فم ونقص في افراز العرق ويمكن ان يسبب الاجهاض ويؤهب لحدوث سرطان الرحم ويسبب توسع الحدقة

## ثانيا : شالات العقد بطور واحد :

✓ تترا اتيل أمونيوم

✓ بنتاميثيوم

✓ هيكساميثونيوم

✓ مركبات ثنائية الأمين : ميكاميلامين ، بيمبيدين ، بونتولونيوم . كلورايروندامين

✓ مركبات ثلاثية الأمين: تريمثافان Trimethaphan

## منبهات العقد

السيارتئين ، اللوبيلين ، الكونئين

❖ السبارتئين : قلويد ، يستخرج من أغصان نبات الوزال وهو منبه للعقد بالجرعات العلاجية

وشالا بالجرعات الكبيرة

▪ التأثير على القلب: مقوي للقلب ومبطئ للقلب مشابه لتأثير الديجيتال كما يثبط النقل في القلب

لذلك يستفاد منه في معالجة الرجفان البطيني

- **التأثير على الضغط:** يسبب ارتفاع طفيف ثم انخفاض بسبب تأثير الشال للعقد
  - **الجملة العصبية المركزية :** مثبط
  - ❖ **اللوبيلين:** يستخرج من أوراق التبغ الهندي منبه للعقد والبصلة السيسائية وتأثيرات تشمل
    - **القلب :** منشط لعضلة القلب
    - **التنفس :** موسع للقصبات ويحسن التهوية من خلال التأثير المركزي في البصلة
    - **الضغط :** رافع بسبب تنبيه المركز المحرك الوعائي
- يستخدم في معالجة الوهط القلبي الوعائي والاختناق التنفسي والحالات الخفية من التسمم بالمركبات المثبطة لمركز التنفس كالباربيتورات والمورفين
- التأثيرات الدوائية لشالات العقده**

- **الجهاز القلبي الوعائي :** لشالات العقده بطور واحد تأثير مسرع للقلب بألية ازالة سيطرة المبهم ولها تأثير موسع للأوعية الدموية
  - **الجهاز الهضمي والبولي والتناسلي والغدد:** لها تأثير مثبط للحركة الحوية وتنقص المفرزات الهضمية واللعابية والعرقية وتؤدي إلى جفاف جلد كما تثبط تقلص المثانة وتسبب احتباس في البول كما تسبب العنانه ونقص القدرة الجنسية عند الذكور
  - **التأثير على العين :** توسيع الحدقة وشل العضلة الهدبية وزيادة الضغط داخل العين
- ليس لهذه المركبات استعمالات سريرية تذكر باستثناء **Trimethaphan** و هو يستعمل بشكل رئيسي لخفض الضغط الشرياني في الحالات الإسعافية أثناء الجراحات الدماغية والرأس والجراحة النسائية
- المركبات التي تثبط اصطناع الأستيل كولين وتمنع تحرره :**

✓ هيمي كولينيوم

✓ تراي ايتيل كولين

#### **المركبات التي تمنع تحرر الأستيل كولين وتمنع تثبته على المستقبلات**

- ✓ **الذيفان الوشقي:** ذيفان ناتج عن المطثيات الوشقية ويسبب التسمم الوشقي نتيجة تناول الأغذية المعلبة الفاسدة حيث أن ٥ نانوغرام منه قادرة على قتل الانسان
- ✓ **سم أفعى الكوبرا :** حيث تم استخلاص مادتين منه وهي
- **بيتا بانغاروتوكسين** يمنع تحرر الأستيل كولين وليس له تأثير شال للعقد
- **ألفا بانغاروتوكسين :** يمنع الأستيل كولين من التثبت على المستقبلات النيكوتينية نتيجة الارتباط الشديد بالمستقبل

#### **ثالثا: الأدوية الحاصرة العصبية العضلية Neuromuscular Blocking Drugs**

تقسم هذه المركبات إلى

(a) المرخيات العضلية المحيطية

(b) المرخيات العضلية المركزية

## أولاً: المرخيات العضلية المحيطية

### A. الحاصرات العضلية الغير المزيلة للاستقطاب ( التنافسية )

تحصر هذه الأدوية النقل الكولنجي بين النهايات العصبية الحركية و المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي ( اللوحة المحركة ).

تشبه الحاصرات العصبية العضلية بنيويا الأستيل كولين ، و تؤثر إما كعكاسات ( غير مزيلة للاستقطاب ) أو مقلدة (معدلة للاستقطاب)على مستوى اللوحة المحركة .

تعد الحاصرات العصبية العضلية مفيدة سريريا خلال الجراحة حيث تسبب ارتخاء عضليا تاما ، دون الحاجة لاستعمال جرعات عالية من المخدر العام لتحقيق الارتخاء العضلي . تفيد هذه الأدوية أيضا لتسهيل عملية التنبيب Intubation.

أول مركب استخدم هو الكورار Curare الذي استعمله الصيادين منذ القدم في الأمازون في أمريكا الجنوبية لشل طرائدهم . تم الحصول على المادة الفعالة وهي Tubocurarine .

يعد التيوبوكورارين الدواء الرئيسي في هذه المجموعة ، وقد استبدل بعوامل أخرى بسبب تأثيراته الجانبية . إن الحاصرات العصبية العضلية زادت على نحو مهم من سلامة التخدير .

بسبب إقلالها من الحاجة للمخدر العام المطلوب لتحقيق الارتخاء العضلي ، مما يسمح للمرضى بالاستشفاء السريع والتام بعد الجراحة .

**ملاحظة:** قد تسبب الجرعات العالية من المخدر العام شللا تنفسيا و تثبيطا قلبيا و تزيد من زمن الاستشفاء بعد الجراحة

### a) بالجرعات المنخفضة :

تحصر المستقبلات النيكوتينية فتمنع ارتباط الأستيل كولين معها دون أن تثبط اصطناعه أو تثبط تحرره. تمنع هذه الأدوية زوال استقطاب الغشاء العضلي و تثبط التقصص العضلي .

لأن هذه الأدوية تنافس الأستيل كولين على مستقبلاته دون أن تنبه المستقبل لذلك تدعى حاصرات تنافسية .

يمكن التغلب عليها بزيادة تركيز الأستيل كولين في الفجوة المشبكية مثلا بإعطاء مثبطات الكولين استيراز مثل Neostigmine أو شوارد الكالسيوم

يستعمل الأطباء اختصاصيو التخدير هذه الاستراتيجية للإقلال من مدة الحصار العصبي العضلي .

✓ دي تيوبوكورارين: **D-Tubocurarine** مدة تأثير من ٨-١٢ د يحزر الهيستامين ويشل

العقدة الودية ونظيرة الودية

✓ (الغلامين تري ثيوديد) قاتل الأجنة: لا يحزر الهيستامين فلا يسبب هبوط في الضغط ولكنه

يسرع القلب

✓ **بانكورونيوم Pancoronium**: من مشتقات أمينو ستروئي ليس له تأثير شال للعقد ولا يحرر

الهيستامين ويستمر تأثيره من ٢-٣ سا وليس له تأثيرات قلبية وعائية ويعطى بحذر للحوامل ويعطى بجرعة ٠.١ ملغ/كغ

✓ **أتراكوريوم Atracurium**

✓ **ميفاكوريوم Mevacurium**

✓ **بيبيكوريوم Bepicurium**

✓ **روكوريوم Rocurium**

✓ **فيكورونيوم Vicuronium**

(b) بالجرعة العالية :

تحصر العوامل غير المزيلة للاستقطاب القنوات الشاريدية في اللوحة المحركة مما يؤدي إلى ضعف إضافي في النقل العصبي العضلي ، وينقص من قدرة مثبطات الكولين استيراز في معاكستها لأفعالها تحصر المستقبلات تنافسيا وتصاب بالشلل أولا العضلات الصغيرة و السريعة التقلص من الوجه والعين ، يلي ذلك الأصابع ، ثم الأطراف ، والعنق والجذع ثم العضلات الوريية و أخيرا عضلة الحجاب الحاجز . هذه العوامل ( مثل Tubocurarine , mivacurarium, atracurium ) تحرر الهيستامين و تسبب هبوطا في ضغط الدم .

الاستعمالات العلاجية :

تستعمل هذه الحاصرات كعوامل مساعدة في التخدير خلال الجراحة حتى ترخي العضلات الهيكلية . تستعمل أيضا لتسهيل عملية التئيب إضافة لاستعمالها في الجراحة العظمية .

الحرائك الدوائية :

تعطى جميع الحاصرات العصبية العضلية حقنا وريديا ، لأن التقاطها بالامتصاص الفموي ضئيل . تمتلك هذه العوامل اثنان أو أكثر من الأمينات الرباعية في بنيتها الكبيرة ، مما يجعلها غير فعالة من طريق الفم .

لا يستقلب العديد من هذه الأدوية وينتهي فعلها بعود توزعها مثل

Tubocurarine, Pancuronium, Mivacurium, Metocurine, Doxacurium

تطرح هذه الأدوية دون تبدل في البول .

يستقلب Atracurium تلقائيا في البلازما و بالحمهة الاستيرية .

ملاحظة : الاتراكوريوم يحرر الهيستامين و يستقلب إلى Laudanosire الذي قد يحرض على

الاختلاجات .

تخضع أدوية الأمينوستيروئيد ( Rocuronium و Vecuronium ) لعملية الأستلة بالكبد ، وتطول مدة تصفيتها عند المرضى المصابين بمرض كبدي و تطرح هذه الأدوية أيضا دون تبدل في الصفراء . إن اختيار العامل المرخي العضلي يعتمد على السرعة المطلوبة لتحقيق ارتخاء العضلات و على مدة الارتخاء العضلي المطلوبة .

## التداخلات الدوائية :

(a) مثبطات كولين استيراز وشوارد الكالسيوم والبوتاسيوم:

تعاكس تأثير المرخيات العضلية

إذا دخل الحاصر العصبي العضلي إلى القناة الشاردية فإن مثبطات كولين استيراز تعد غير فعالة في التغلب على هذا الحصار .

(b) أدوية التخدير:

تؤثر الأدوية مثل الهالوثان Halothan الايتر وسيكلو بروبان فتعزز من الحصار العصبي العضلي من خلال فعلها المثبت للوصل العصبي العضلي .

(c) الأمينوغليكوزيدات المضادة الحيوية :

تنشط الأدوية مثل Tobramycin و Gentamycin تحرر الأستيل كولين من الأعصاب الكولنرجية و تتنافس مع شوارد الكالسيوم وتدعم تأثيرها

(d) حاصرات قناة الكالسيوم:

تزيد هذه العوامل من الحصار العصبي العضلي

## B. الحاصرات العضلية المزيلة للاستقطاب Depolarizing

آلية التأثير :

يعد سوكسونيل كولين Succinylcholine عاملا مزيلا للاستقطاب يلتصق بمستقبل النيكوتين و يؤثر كأنه أستيل كولين فيزيل استقطاب الوصل .

على نحو غير شبيه بالأستيل كولين الذي يتخرب بسرعة بالأستيل كولين استيراز ، فإن العوامل المزيلة للاستقطاب تبقى بتركيز عالية في الفجوة المشبكية و تبقى ملتصقة مع المستقبل لفترة طويلة من الزمن مسببة تنبئها ثابتا للمستقبلة .

**ملاحظة :** تعتمد مدة فعل السكسونيل كولين على الانتشار من اللوحة المحركة الانتهائية وحلمته بواسطة كولين استيراز البلاسما.

يسبب العامل المزيل للاستقطاب أولا فتح قنوات الصوديوم المرافق للمستقبل النيكوتيني فيسبب زوالا للاستقطاب ( الطور ١ ) ، مما يؤدي إلى تحزيمات عضلية ( تقلص عضلي تحزمي ) .

استمرار ارتباط سوكسونيل كولين مع المستقبل يجعل المستقبل غير قادر على نقل الدفعات العصبية . مع الزمن ، استمرار زوال الاستقطاب يعطي فرصة لعود الاستقطاب تدريجيا حيث تغلق أو تحصر قناة الصوديوم . يسبب ذلك مقاومة نحو زوال الاستقطاب و شللا رخوا ( الطور ٢ ) . ونقص حساسية

المستقبلات النيكوتينية للأستيل كولين و عدم استجابة اللوحة المحركة

وهذه المركبات هي

✓ السوكسونيل كولين

✓ الديكاميثونيوم

يتألف السوكسنيل كولين من اتحاد جزئيتين من الأستيل كولين يستخدم في بداية التخدير من أجل إرخاء عضلات الرأس والعنق والحجرة من أجل ادخال أنبوب الرغامى من أجل المحافظة على المجاري التنفسية لأن له مدة فعل قصيرة ٦-٨ د

لا يسبب الدواء حصارا عقديا باستثناء استعماله بجرعات عالية ، ولكن يحرر الهيستامين بشكل ضعيف يمتلك السوكسنيل كولين مدة فعل قصيرة جدا ، بسبب تقويضه السريع بأنزيمات كولين استيراز الموجودة في البلاسما . بما أن السوكسنيل كولين الواصل إلى اللوحة المحركة لا يستقلب بإنزيمات كولين استيراز الموجودة بالمشبك العصبي مما يسمح له أن يرتبط بالمستقبل النيكوتيني ، و يعد عود توزعه نحو البلاسما ضروريا لاستقلابه

**ملاحظة :** إن الاختلاف الجيني المورثي بين الأشخاص في مستويات الكولين استيراز البلاسمية حيث قد تكون منخفضة أو غائبة قد يطيل من الشلل العصبي العضلي

**الاستعمالات العلاجية :**

بسبب سرعة بدء فعله و قصر مدة تأثيره فإن السوكسنيل كولين يعد مفيدا في النيبب الرغامى الذي يعد ضروريا في البدء في التخدير ( حيث سرعة الفعل تعد ضرورية و إذا حدث استنشاقا لمحتويات المعدة فيجب اجتنابها خلال التثبيث ) يستعمل السوكسنيل خلال المعالجة بالصدمة الكهربائية الاختلاجية .

**الحرائك الدوائية :**

يحقن السوكسنيل كولين وريديا ، مدة فعله القصيرة ( عدة دقائق ) ناتجة عن عود توزعه السريع و حلمته السريعة بإنزيمات كولين استيراز البلاسمية . لذلك يعطى تسريبا وريديا مستمرا .

**التأثيرات غير المرغوبة :**

### **I فرط الحرارة الخبيث:**

عندما يستعمل الهالوثان أو الانفلوران أو الميتوكسي فلوران كمخدر .

يوصف السوكسنيل كولين عند الأشخاص المصابين بالأمراض الحثلية (الضمورية) العضلية فإنه يسبب أحيانا فرط حرارة خبيثة ( تقلص و صلابة عضلية ، فرط حرارة وتسرع قلب ) عند بعض الأشخاص المستعدين وراثيا .

يعالج ذلك بتبريد المريض بسرعة وإعطاء الدانترولين **Dantrolene** الذي يحصر تحرر الكالسيوم من الطبقة الهيولية البلاسمية للعضلات فينقص من إنتاج الحرارة و يرخي العضلات المتوترة

### **II انقطاع التنفس :**

إن وصف السوكسنيل كولين للأشخاص المصابين بعوز جيني وراثي في إنزيمات كولين استيراز البلاسمي قد يحدث لديهم انقطاع تنفس مديد نتيجة شلل الحجاب الحاجز .

### **III فرط بوتاسيوم الدم :**

يزيد السوكسنيل كولين من تحرر البوتاسيوم من مخازنه داخل الخلية . مما يؤدي إلى خطورة عالية خاصة عند المصابين بالحروق أو بأذية نسيجية كبيرة حيث يفقد البوتاسيوم بسرعة من هذه الخلايا .

## ثانيا :المرخيات العضلية المركزية

وتشمل مجموعة من الأدوية التي تتميز بقدرتها المضادة للتقلص العضلي الهيكلي وذلك بتأثيرها المركزي على الدماغ المتوسط والبصلة السيسائية والنخاع الشوكي، حيث تقلل من الفعالية التلقائية والنشاط العضلي دون إحداث أي تأثير مثبت على الوصل العصبي العضلي أو اللوحة المحركة الانتهائية أو النقل العصبي العضلي.

تستعمل للسيطرة على تشنج العضلات الهيكلية .

تعلل آلية تأثير المرخيات العضلية المركزية بإحدى الآليتين التاليتين:

١- إزالة التأثير المنشط المحدث على العصبونات المحركة من نوع  $\alpha$  (الموجودة في القرن الأمامي للنخاع الشوكي أو في نوى الأعصاب القحفية المحركة) أو فقدان المراقبة المركزية على هذه العصبونات والتي تتم عن طريق الحزم الشوكية.

٢- التثبيط المباشر للألياف العضلية وذلك بآلية الفصل بين فعل التثبيط وفعل التقلص العضلي.

تصنّف المرخيات العضلية المركزية إلى خمس فئات:

(١) الأدوية المؤثرة على الجملة العصبية المركزية CNS بآلية تثبيط العصبونات الواصلة الشوكية والمنعكسات عديدة التشابك: ويمثلها:

- مركب الكلورزوكسازون
- مركب الميفينيزين
- مركب التيزانيدين
- مركب الميثوكاربامول
- مركب الكاريزوبرودول
- مركب الكلورميتازون
- مركب الستيرامات

(٢) الأدوية التي تعمل على تثبيط المنعكسات الشوكية قبل المشبك، ويمثلها مركب الباكلوفن.

(٣) الأدوية التي تعمل بآلية التثبيط غير مباشر التأثير يمثلها مركب الأورفينادين

(٤) الأدوية التي تعمل بتثبيط مستقبلات GABA ويمثلها مركب الديازيبام

(٥) الأدوية التي تعمل بآلية التثبيط المباشر للألياف العضلية ويمثلها مركب الدانترولين.

○ مركب الكلورزوكسازون **Chlorzoxazone**: يحضر على شكل أقراص ٢٥٠ ملغ، يشارك مع الباراسيتامول ٣٠٠ ملغ

(٣٠٠ ملغ باراسيتامول + ٢٥٠ ملغ كلورزوكسازون)

يعطى ثلاث مرات يوميا بعد الطعام

○ مركب الأورفينادين **Orfenadrine**: يستخدم في حالات التشنجات العضلية الحادة وفي

الحالات المرافقة للإصابة بالكرز و يشارك مع الباراسيتامول

(٤٥٠ باراسيتامول + ٣٥ ملغ أورفينادين)

يعطى ثلاث مرات يوميا بعد الطعام

○ الكاريزوبرودول **Carisoprodole**: يعطى بجرعة ٣٥٠ ملغ يعطى ثلاث مرات يوميا وقد

يسبب النعاس

الاستعمالات السريرية:

- ١- يستخدم في معالجة الآلام العضلية والعصبية الرثوية.
- ٢- يستخدم في معالجة التشنج العضلي الناجم عن التهاب العصب الوركي.
- ٣- يستخدم في معالجة المغص العضلي الذي يحدث عند الرياضيين أثناء الجري أو السباحة.
- ٤- يستخدم في معالجة تمدد العضلات أو أوتارها الشديد أو ما يعرف بالوئي Spraine الناجم عن التواء الكاحل أثناء المشي مثلاً، و يترافق الوئي (الفكزة) بوذمة، ويجب التنبيه لعدم تدليك القدم المفكوشة بالماء الساخن (كي لا تزيد التوذم وخروج السائل خارج الأوعية) بل نضعها في ماء بارد (يقبض الأوعية).

○ التيزانيدين **Tizanidine**: يعطى بجرعة ٢-٤ ملغ ثلاث مرات يوميا في حالات فتق النواة

اللية والاصابات التشنجات المرافقة لحالات التهاب العظم والمفصل والتشنجات المرافقة للتصلب اللويحي .

○ الباكلوفن **Baclofen**: مركب إنشائي يشبه في بنائه الوسيط GABA وهو قابل للانحلال في

الدمم والشحوم ويمكنه اجتياز الحواجز الدموية الدماغية BBB. يقلل وينقص فعالية المنعكس الممدد و ينشط مستقبلات الكاتيول أمين و ينشط مستقبلات  $GABA_{\beta}$  ويستخدم في معالجة التشنجات المرافقة للتشنج اللويحي ويعطى بجرعة ١٠-٢٥ ملغ

○ الدانترولين **Dantrolene**: يقوم بتخفيض الفعالية العضلية عن طريق الحصر الجزئي لإفراز

شوارد الكالسيوم من جهاز النقل الطولاني ويستخدم لمعالجة فرط الحرارة الخبيث.

**مرخيات العضلات الملساء :**

يمكن أن تقوم بإرخاء العضلات الملساء بشكل مستقل عن تعصيبها الإعاشي وذلك بالتأثير المباشر على العضلة نفسها

قسم من هذه المركبات تحتل مكان بين حالات نظير الودي و حالات الفعالية العضلية حيث تكون هذه المواد ذات فعالية عصبية حالة للودي وكذلك فعالية حالة للعضلات .

● **المرخيات ذات الفعالية العضلية :**

**Papaverin**

يتواجد بنسبة ١% في خلاصة الأفيون .

يرخي جميع العضلات الملساء الطولانية ويقلص العضلات الدائرية

● **المرخيات ذات الفعالية العضلية العصبية :**

✓ **Alverine** : يستخدم بجرعة ٦٠-١٢٠ ملغ ثلاث مرات يوميا في معالجة التشنجات

الهضمية .

- ✓ **Mebeverin** : يستخدم لمعالجة تشنجات الكولون ومتلازمة الكولون المتهيج يعطى بجرعة ١٠٠-١٣٥-٢٠٠ ملغ مرتين يوميا.
- ✓ **Drofenin** : يستخدم لمعالجة التشنجات الهضمية والتشنجات الصفراوية والتشنجات البولية التناسلية حيث يشارك مع البروبيفينازون (مسكن ألم) (٤٤٠ ملغ بروبيفينازين + ٦٥ ملغ دروفينين)
- ✓ **Drotaverin** : يستخدم لمعالجة التشنجات الهضمية والتشنجات الصفراوية ويعطى ٣ مرات يوميا.
- ✓ **Oxybutynin** : يستخدم بصورة خاصة لارخاء عضلات المثانة وله فعالية مضادة للأستيل كولين فيؤدي إلى ارخاء العضلة الدافعة للبول وزيادة سعة المثانة بسبب انقاص التقلصات في العضلة الدافعة للبول ولذلك يستخدم في معالجة السلس البولي والبييلة الليلية بجرعة ٥ ملغ ٢-٣ مرات يوميا
- ✓ Denaverin و propiverin .

نهاية المحاضرة الرابعة