المحاضرة الرابعة

الأدوية المؤثرة على الجملة العصبية الذاتية

فارماكولوجية الجملة العصبية الذاتية

- تبدي بعض أعضاء جسم الإنسان بعض الأفعال الذاتية والتي تتظاهر بالحركة والإفراز الذاتي المستقل عن تأثير الجملة العصبية المركزية ووجد أنها تتبع لسيطرة جملة عصبية رديفة مؤلفة من:

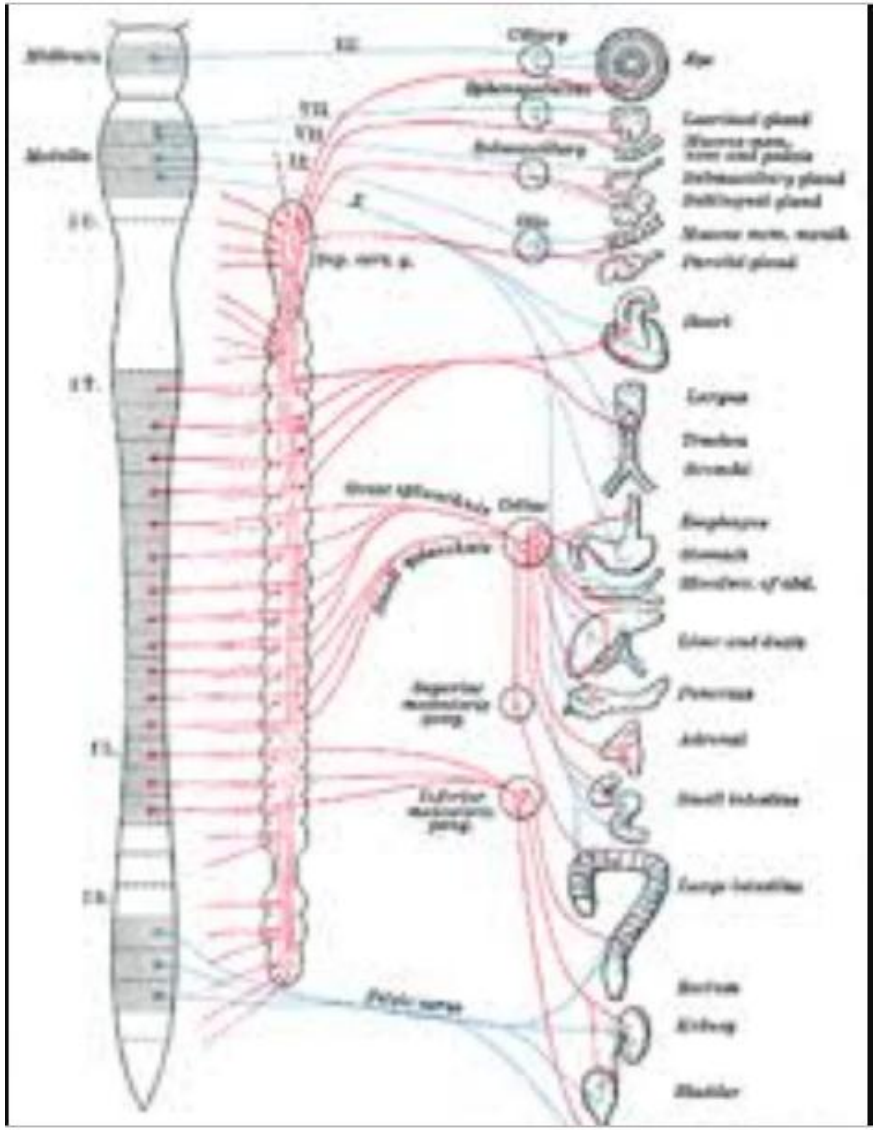
1. مراكز دماغية شوكية
2. عقد ذاتية وتلاحمات عصبية (عقد عصبية) تتصل بـ
3. ألياف عصبية ماقبل العقد تسمى (ألياف واردة)
4. وألياف عصبية ما بعد العقد تسمى (ألياف صادرة)
5. والسيالة التي تجتاز هذه الألياف الذاتية تكون إما منبهة أو مثبطة..

تقسم الجملة العصبية الذاتية إلى قسمين أساسيين :

1- الجهاز الودي
2- الجهاز نظير الودي

وهذان الجهازان متمايزان تشريحياً وفيزيولوجياً وفارماكولوجياً

الجملة العصبية الذاتية تشريحياً



الجملة العصبية نظير الودية تشريحياً

- تنشأ أعصاب الجملة نظير الودية من نوى الأعصاب القحفية 3 و 7 و 9 و 10 في جذع الدماغ ومن القطعتين النخاعيتين العجزيتين الثانية والثالثة . تسير هذه الألياف لمسافة طويلة حتى تصل إلى **العقد التي توجد قريبة جداً** من الأعضاء المعصبة بها , وفي العقد تحدث مشبكاً مقوياً للكولين .
- تتصف **الألياف الصادرة (بعد العقد) بقصرها** وتتناسب عددها من الألياف ما قبل العقد, وهذ ما يجعل السيالة العصبية نظير الودية محدودة التأثير , وتفرز هذه الألياف ما بعد العقد في نهايتها مادة تسمى الأستيل كولين Acetylcholine .

الجملة العصبية الودية

- تنشأ أعصاب الجملة الودية من جميع القطع النخاعية الظهرية والقطنيتين الأولى و االثانية.
- تكون الألياف ما قبل العقد قصيرة وتفرز هذه الألياف ما قبل العقد في المشابك مادة الأستيل كولين (أي مقوية للكولين).
- في حين تكون الألياف الصادرة ما بعد العقد طويلة,
- تكون العقد الودية بعيدة عن الأعضاء وعددها أكبر من الألياف ما قبل العقد, وهذه الألياف هي مقوية للأدرينالين (أي تفرز مادة النورأدرينالين),

الجملة العصبية الذاتية فيزيولوجياً

- بعض الأحشاء تتلقى نوعين من الألياف الذاتية (ودية ونظير ودية) مثل : الحدقة , القصبات , القلب , الأنبوب الهضمي وغدده الملحقة , المثانة والمصرات ولا يتحقق التوازن الفيزيولوجي فيها إلا بوجود التضاد ما بين الودي ونظير الودي ورغم تعصيبها المزدوج مثل الغدد اللعابية والدمعية والأنفية.
- وهناك بعض الأحشاء تتلقى نوعاً واحداً من الألياف الذاتية فلا تبدي تضاداً فيما بينها مثل : الأوعية الدموية , الغدد العرقية , العضلات المحركة للشعرة , الرحم والغدد الصم والتي تتلقى تعصيباً ودياً فقط.

تحرر هذه الجملة العصبية الذاتية مواد كيميائية خاصة تسمى الوسائط الكيميائية والتي تقوم بدورها بالإرتباط بمستقبلات خاصة

يمر تأثير الأدوية الذاتية بمرحلتين أساسيتين:

1- تحرر الوسيط الكيميائي

2- تأثير هذا الوسيط في المستقبلات

تدعى الألياف نظير الودية و التي تحرر الأستيل كولين بالألياف المولدة للكولين (أو كولينرجية) , بينما تدعى الألياف الودية والتي تحرر الكاتيكولامينات بالألياف المولدة للأدرينالين (أو أدرينرجية).

يقسم كل نوع من نوعي الجملة العصبية الذاتية إلى قسمين :

1- المقلدات أو المحاكيات وتنجم عن تنبيه مستقبلات الودي أو نظير الودي وتقسم إلى:

أ- مقلدات الودي (الأدرينرجية)

ب- مقلدات نظير الودي (الكولينرحية)

2- الحاصرات أو الحالاّت وهي تمنع تثبت الوسائط الكيميائية على المستقبلات النوعية وتقسم إلى 3 مجموعات :

أ- حالاّت الودي أو حالات الأدرينالين

ب- حالات نظير الودي أو حالات الكولين

ج– حالات التلاحم : وتسمى شالات العقد أو حاصرات العقد.

أولاً : الأدوية نظير الودي (الأدوية الكولينرجية)

هي مواد قادرة على الارتباط بالمستقبلات الخاصة بالأستيل كولين وتفعيلها, ويوجد في العضوية ثلاثة أنواع من المستقبلات الخاصة بالأستيل كولين :

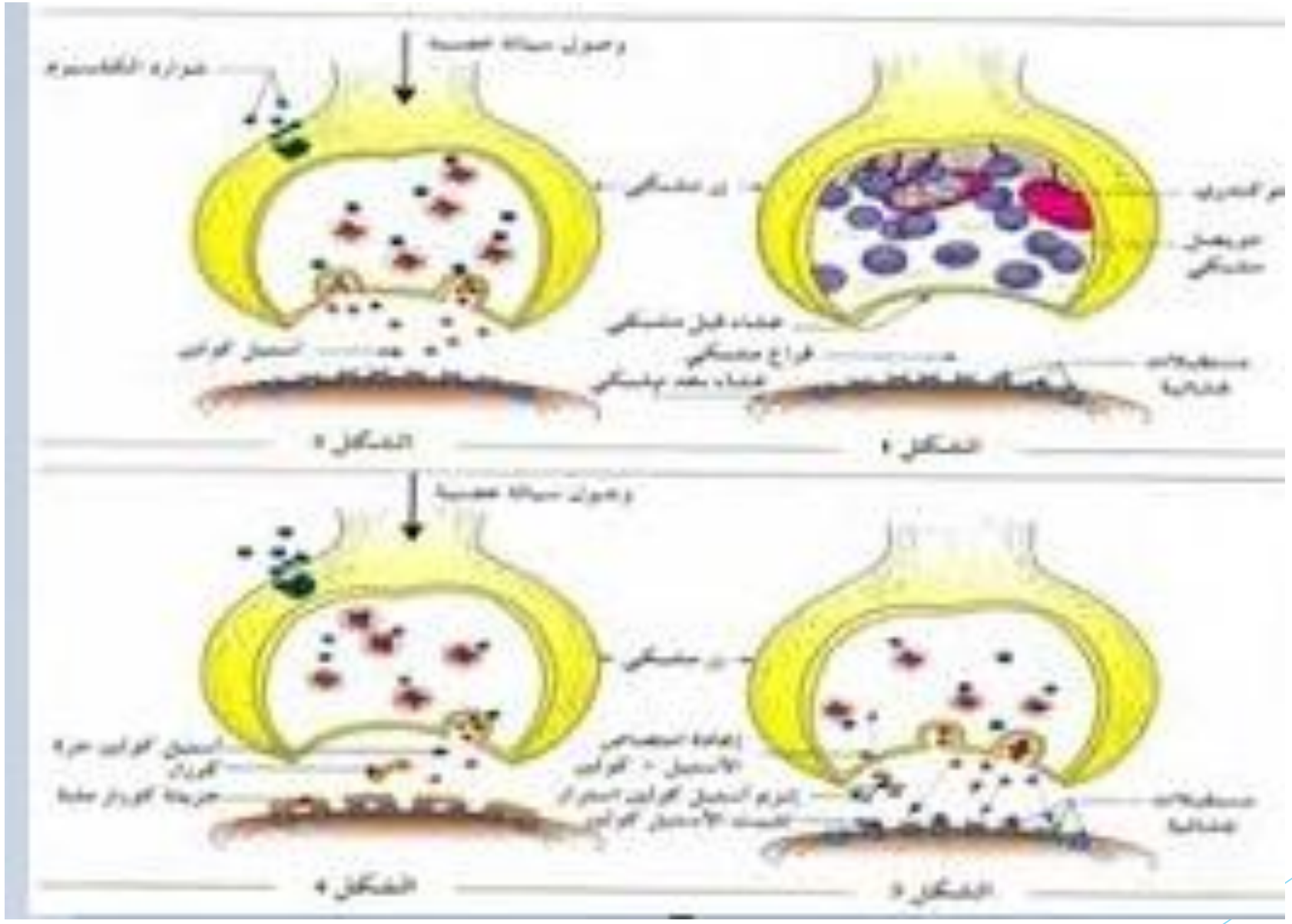
1. مستقبلات موسكارينية
2. مستقبلات نيكوتينية
3. مستقبلات اللوحة الإنتهائية المحركة

الأستيل كولين Acetyl choline

- يعتبر الأستيل كولين الوسيط الفيزيولوجي الرئيسي في الجملة العصبية الذاتية (نظير الودي قبل وبعد العقد , والودية ماقبل العقد وهو الوسيط الكيميائي الرئيس في اللوحة الإنتهائية المحركة.
-), وهو يبدي خصائص موسكارينية , وخصائص نيكوتينية بالمقادير الكبيرة , عرف الأستيل كولين منذ عام 1921 بأنه الوسيط الكيميائي لنظير الودي .

وهو يتحرر في الأماكن التالية :

1. مسافة الالتحام العصبي العضلي (المشابك),
2. في مسافة الإلتحام مابين الألياف قبل العقد والخلايا بعد العقد (لعقد الودي ونظير الودي على حدٍ سواء) ,
3. النهايات ما بعد العقد للعقد نظير الودي ,
4. في النهايات ما بعد العقد للعقد الودية في الغدد العرقية
5. ويوجد أيضاً في العديد من الالتحامات العصبية الدماغية (المشابك العصبية المركزية).



1- تكون الأستيل كولين

- يتكون الأستيل كولين في جسم خلية العصبون اعتباراً من الكولين والأستيل كوأنزيمA (Acetyl COA), على مرحلتين :

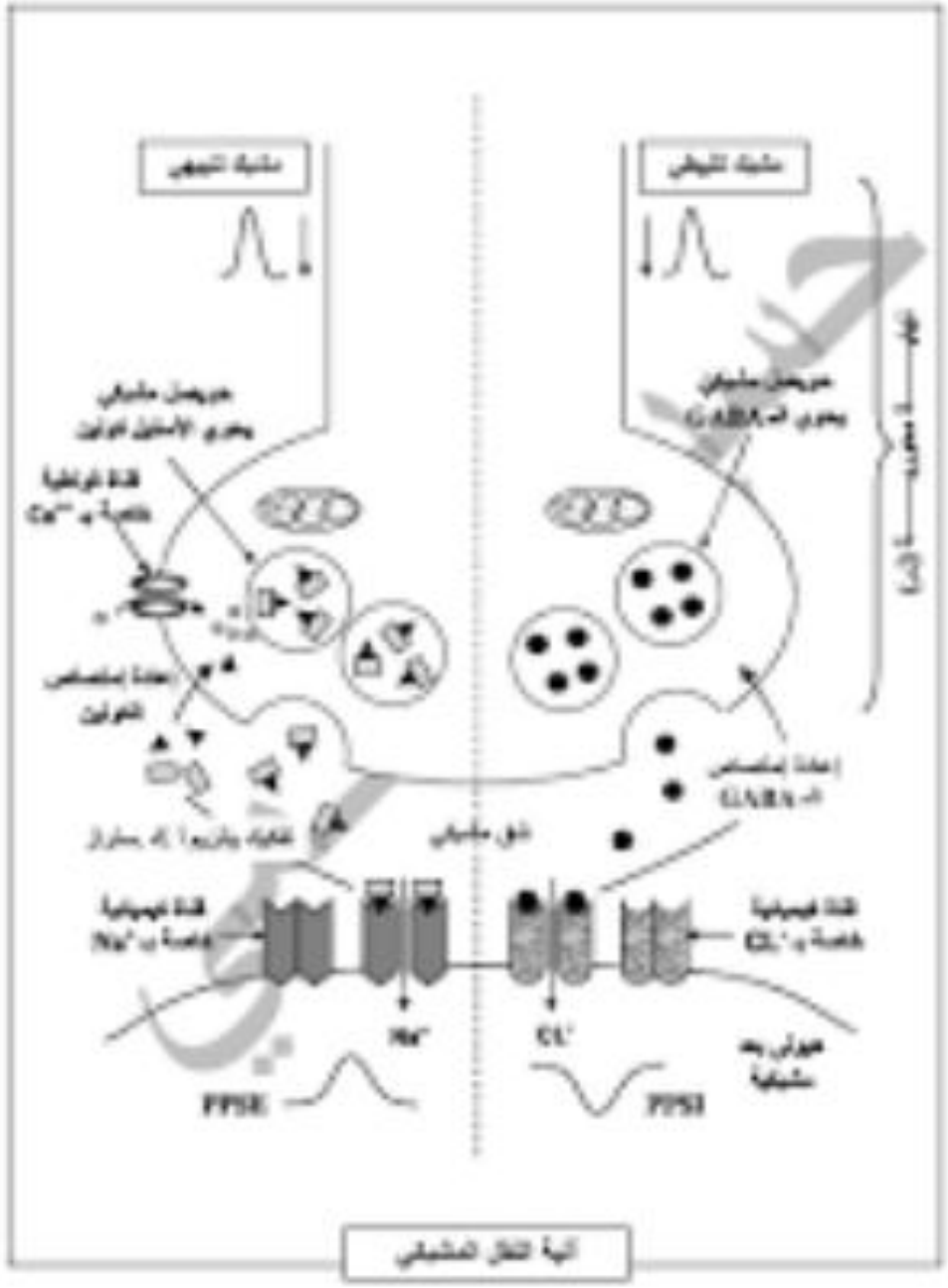
1) Acetate + Coenzyme A ⟶ Acetyl COA

2) Choline + Acetyl COA ⟶ Acetylcholine

- ثم يحمل بواسطة السيالة نحو النهاية العصبية حيث يبقى قسم منه بشكل حر, وقسم أخر يتراكم في حويصلات الالتحام العصبي
- ويتم خروج الأستيل كولين إلى مسافة الالتحام العصبي إما بواسطة الانتشار البسيط أو بواسطة اللفظ العفوي أو المحرض , حيث يتم انفصال الحويصلات عن الغشاء ما قبل الالتحام العصبي وإن زيادة الكالسيوم ضمن الخلية العصبية هي التي تتحكم بلفظ الحويصل العفوي والمحرض.

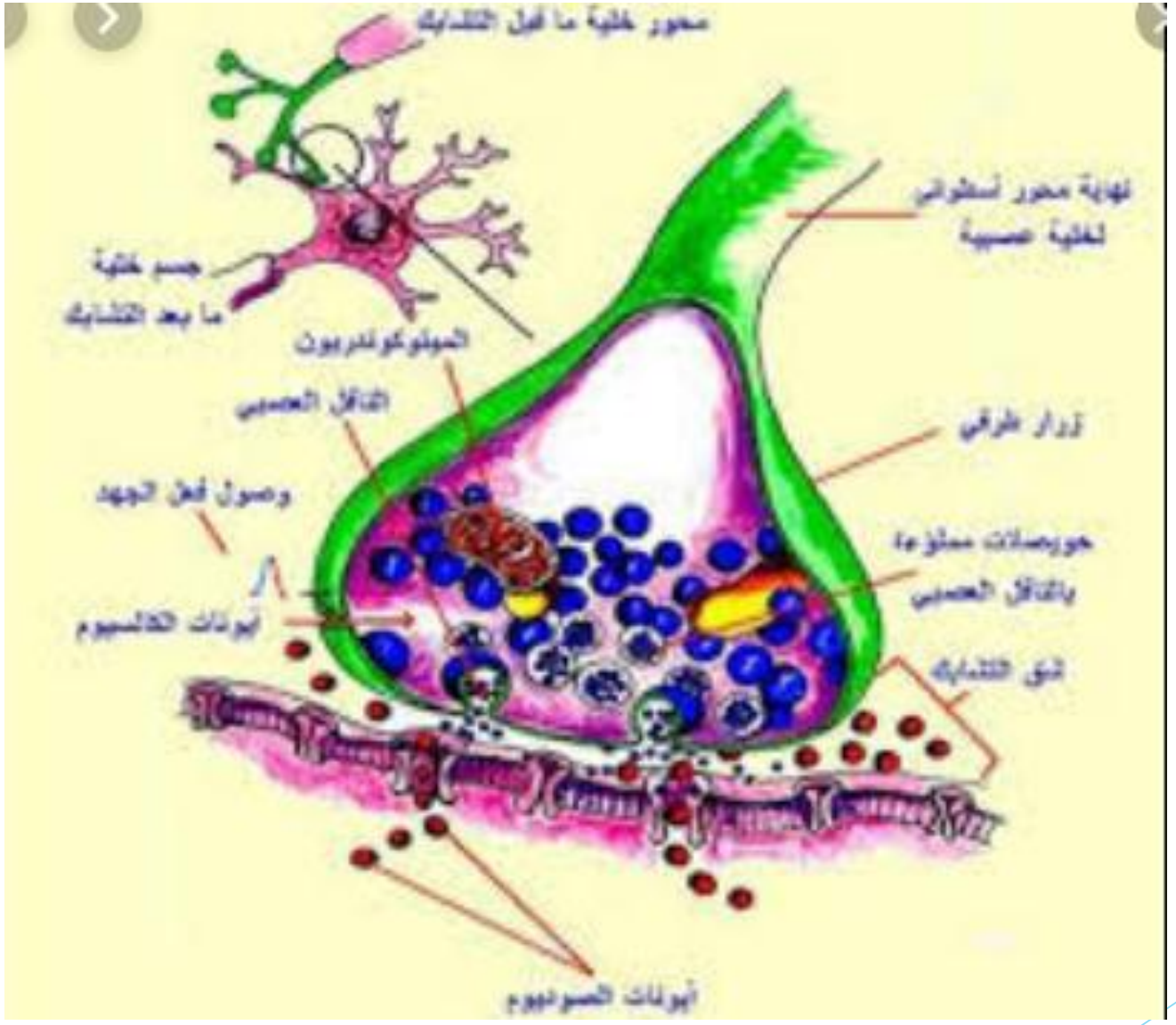
2- تحرر الأستيل كولين

- بعد تحرره ضمن المسافة المشبكية يتوجه الأستيل كولين نحو مستقبلاته المتوضعة على الغشاء ما بعد المشبك فيفعلها مؤدياً إلى حدوث زوال الاستقطاب وبالتالي انتقال السيالة العصبية ,
- يتثبط تحرر الأستيل كولين بتنبيه المستقبلات الموسكارينية ما قبل المشبكية وبتأثير الذيفان البوتوليني ,
- وعلى العكس يزداد تحرره بتثبيط الموسكارينية ما قبل المشبكية .


مشبك تثبيطي
مشبك تنبيهي
حويصل مشبكي يحوي الأستيل كولين
حويصل مشبكي يحوي الـ GABA
إعادة إمتصاص الكولين
إعادة إمتصاص الـ GABA
شق مشبكي
قناة كيميائية خاصة بـ Na^+
قناة كيميائية خاصة بـ CL^-
Na^+
CL^-
PPSE
PPSI
هيولى بعد مشبكية
آلية النقل المشبكي

3- استقلاب الأستيل كولين

- يتخرب الأستيل كولين بوساطة أنزيمات الأستيل الكولين إستراز (Acetylcholine esterases) حيث تقوم بشطره إلى كولين وحمض الخل. وتسمى الكولينستراز الحقيقية و توجد هذه الإنزيمات في النسج العصبية و الكريات الحمراء.
- توجد أنزيمات أخرى تسمى Butyryl cholinesterases وتتواجد في النسج المختلفة مثل القلب والبلاسما وهي تميه الأستيل كولين والـ Benzoylcholine والـ Butyrylcholine وتدعى الكولينستراز الكاذبة .


محور خلية ما قبل التشابك
نهاية محور أسطواني
لخلية عصبية
جسم خلية
ما بعد التشابك
الميتوكوندريون
الناقل العصبي
زرار طرفي
وصول فعل الجهد
حويصلات مملوءة
بالناقل العصبي
أيونات الكالسيوم
شق التشابك
أيونات الصوديوم

4- مستقبلات الأستيل كولين

يمتلك الأستيل كولين نوعين من المستقبلات :

أولاً : المستقبلات الموسكارينية :

ما هو الـ (Muscarine)؟ :

- عزلت هذه المادة من فطر سام , وقد أمكن اصطناعها مخبرياً وإن الموسكارين بنوعيه الطبيعي والاصطناعي قادر على أن يقلد نظير الودي تقليداً صرفاً وكاملاً , ولا يستفاد من الموسكارين سريرياً إنما يعتمد عليه في التطبيقات والدراسات المخبرية فقط.
- دعيت مستقبلات الأستيل كولين بالموسكارينية لأنها تحدث عند تنبيهها تأثيرات شبيهة بما يحدثه الموسكارين ولها 5 أنواع.

أنواع المستقبلات الموسكارينية

- المستقبلات M1 : ترتبط بالبروتين G وتعمل على تفعيل الفوسفوليباز C و توجد في العقد الذاتية بشكل أساسي, يمكن حصرها انتقائياً بوساطة الـ Pirenzepine.
- المستقبلات M2: تعمل على تثبيط الادينيل سيكلاز بعد ارتباطها ببروتين G مؤدية إلى تفعيل قناة البوتاسيوم , توجد بشكل أساسي في القلب .
- المستقبلات M3 : تفعل الفوسفوليباز وتوجد بشكل أساسي في الغدد خارجية الإفراز والألياف العضلية الملساء.
- المستقبلات M4 : تشبه المستقبلات M2
- المستقبلات M5 : تشبه المستقبلات M1

ثانياً – المستقبلات النيكوتينية

- سميت بهذا الاسم لأن تفعيل هذه المستقبلات يؤدي إلى أفعال مشابهة لما يحدثه النيكوتين في العضوية,
- نميز نوعين من المستقبلات النيكوتينية :

1. المستقبلات النيكوتينبة العضلية (Nm) : تتوضع هذه المستقبلات في اللوحة المحركة في منطقة المشابك العصبية العضلية , يؤدي تنبيه هذه المستقبلات إلى فتح قناة شاردية وبالتالي دخول الصوديوم والكلسيوم إلى الخلية محدثةً زوال الاستقطاب و النتيجة حدوث التقلص العضلي,
2. المستقبلات النيكوتينية العقدية (Nn) : تتوضع في العقد الذاتية وفي لب الكظر والجملة العصبية المركزية وفي النهايات العصبية الحسية, يؤدي تنبيه هذه المستقبلات إلى فتح قناة شاردية وبالتالي نشوء سيالة عصبية في الألياف مابعد العقد.

5 - التأثيرات الفاماكولوجية للأستيل كولين

1– التأثيرات الموسكارينية المحيطية :

أ- التأثيرات القلبية (مستقبلات M2) : يؤدي الأستيل كولين إلى حدوث:

- بطاءة قلبية قد تصل لدرجة التوقف العابر للقلب
- تناقص في النقل الأذيني البطيني
- تناقص القدرة التقلصية للأذينات

ب- التأثيرات الوعائية :

توجد مستقبلات موسكارينية في الأوعية لكنها لا تتلقى أي سيالة كولينرجية (لا توجد أعصاب نظير ودي في الأوعية) , لكن إذا حقنا أستيل كولين في الأوعية يحدث توسع وعائي ناجم عن تحرر مادة (NO) من قبل البطانة الوعائية بفعل تنبيه المستقبلات الموسكارينية الموجودة فيها.

ج- **التأثير في الألياف الملساء غير الوعائية** (مستقبلات M3) :

يؤدي تفعيل الأستيل كولين للفوسفوليباز في الخلايا العضلية الملساء إلى حدوث :

- زياد في المقوية المعوية وأحياناً زيادة في التقلصات الحوية وحدوث الغثيان والإقياء ,
- زيادة في التقلصات الحالبية
- تقبض قصبي

د - **التأثيرات في المفرزات** (مستقبلات M3) : تنبيه الفوسفوليبازيؤدي إلى مايلي

- زيادة المفرزات الهضمية واللعابية (إلعاب غزير)
- زيادة المفرزات القصبية (طوفان قصبي)
- التعرق الغزير
- زياد إفراز الدمع (دماع).

هـ تأثير الأستيل كولين في العين(مستقبلات M3) :

يحدث الأستيل كولين في العين مايلي :

- تقبض الحدقة
- تناقص قطر القزحية
- انخفاض ضغط الخلط المائي في البيت الامامي للعين
- تشنج العضلات الهدبية (تشنج الجسم البللوري)

2 - التأثيرات المركزية للأستيل كولين

مازالت هذه التأثيرات المركزية للأستيل كولين معقدة وغامضة حيث ان تنبيه المستقبلات الموسكارينية ما بعد المشابك يحدث زوال استقطاب أو فرط استقطاب تبعاً للشروط أي يمكن ان يحدث تنبيه أو تثبيط للنورونات المركزية

.

ثانياً- التأثيرات النيكوتينية للأستيل كولين

تتصف المستقبلات النيكوتينية ببنية خماسية متشابهة وظيفياً حيث يؤدي تعغيلها إلى فتح قناة شاردية ودخول الصوديوم والكلسيوم إلى الخلية مؤدياُ إلى زوال الاستقطاب ويحتاج فتح القناة إلى جزيئين من الأستيل كولين ,

يختلف تأثير فتح القنوات الشاردية بفعل الأستيل كولين حسب مكان التأثير :

1- في الجملة العصبية الذاتية : يتحرر الأستيل كولين ما قبل المشابك ويفعل هذه المستقبلات محدثاً زوال استقطاب ونشوء سيالة عصبية جديدة في الليف ما بعد المشبك

2- في الوصل العصبي العضلي : يختلف تأثير الأستيل كولين هنا وفق الآتي :

= يؤدي تحرر الأستيل كولين بمقادير قليلة في اللوحة المحركة إلى حدوث النقل العصبي العضلي وبالتالي التقلص العضلي.

= لا يؤدي التطبيق المباشر على العصب أو العضلة إلى أي تأثير

= المقادير الكبير من الأستيل كولين يمكن أن تثبط التقلصات العضلية

3 - في الجملة العصبية المركزية : يؤدي إلى فتح قنوات شاردية وزوال استقطاب لكن نتائجه ما تزال غير واضحة وقد يكون لنقص التأثير الكولينرجي في الدماغ دور في حدوث داء ألزهايمر ؟!!

تصنيف الأدوية المقلدة لنظير الودي

تقسم مقلدات نظير الودي إلى مباشرة التأثير وغير مباشرة التأثير ,

أولاً - مقلدات نظير الودي مباشرة التأثير

تتثبت مواد هذه المجموعة على مستقبلات الأستيل كولين (الوسيط العصبي الفيزيولوجي في الجهاز نظير الودي) فتفعلها , ويقع تأثير هذه المجموعة إما على جميع مستقبلات الأستيل كولين (مستقبلات موسكارينية و نيكوتينية و مستقبلات اللوحة الإنتهائية المحركة) , أو على نوع واحد من هذه المستقبلات .

- تختلف هذه المجموعة فيما بينها بقدرتها على عبور الحاجز الوعائي الدماغي ,
- فالتي تعبربسهولة الحاجز تصل إلى الجملة العصبية المركزية وبالتالي تأثيراتها المسيطرة مركزية ,
- أما التي لا تستطيع العبور فتمتلك تأثيرات محيطية مسيطرة.
- تضم مشابهات الأستيل كولين المستعملة سريرياً الأدوية التالية :

Carbachol, Pilocarpine, Nicotine

1- الكارباكول Carbachol

- أو يسمىCarbamioylcholine حيث يحل حمض الكاربامايك Carbamic مكان الأسيتيك Acetic في الأستيل كولين مما يسكبه مقاومة تجاه أنزيمات الكولينستراز وبالتالي هو أكثر فعالية من الأستيل كولين نفسه ولكن أيضاً أكثر سميةً منه.
- يفعل الكارباكول المستقبلات الموسكارينية والنيكوتينية أيضاً . ونظراً لسميته فإن استعمالاته محدودة بالطرق الموضعية كالقطرات في معالجة الزرق (ارتفاع ضغط العين).

2- البيلوكاربين : Pilocarpine

هو مركب شبه قلوي ذو منشأ نباتي يمتلك خصائص موسكارينية , ويؤدي إلى فرط لإفراز اللعاب والعرق , ويستعمل بشكل قطرات في معالجة الزرق.

3- النيكوتين Nicotine

هو شبه قلوي يستخرج من التبغ ويمر عبر الدخان , يفعل المستقبلات النيكوتينية المتوضعة في عقد الجملة العصبية الذاتية وفي الدماغ , ويشلها بالمقادير الكبيرة.ويطال تأثيره مختلف نواحي العضوية .

أ – تأثيراته في مستوى العقد الذاتية:

ينبه النيكوتين بالكميات القليلة المستقبلات العقدية وهذا يحرر الأستيل كولين من النهايات الكولينرجية والنورأدرينالين من النهايات الأدرينرجية ومن غدة لب الكظر ,أما المقادير الكبيرة جداً فإنها تثبط النقل العقدي.

ب- التأثيرات القلبية الوعائية

- يؤدي حقن النيكوتين في الوريد إلى حدوث :
  - في البداية هبوط الضغط الشرياني بسبب تنبيه العقد نظير الودية بالتالي تحرر الأستيل كولين الذي يبطئ القلب وينقص من قدرته التفلصية. يلغى هذا التأثير بالأتروبين.
  - ثم يليه ارتفاع في الضغط الشرياني بسبب تنبيه العقد الودية وتحرر الكاتيكولامينات التي تنبه القلب وتقبض الأوعية ويلغى هذا التأثير بحاصرات ألفا.
- يمكن معاكسة مجموع تأثيرات النيكوتين في الجملة العصبية الذاتية باستعمال شالات العقد مثل Penthonium التي تؤثر في مستوى المشابك مابين النورونات وتؤدي لزوال تأثيرات النيكوتين الكولينرجية أولاً ثم الأدرينرجية. والمقادير الكبيرة جداً تشل العقد الودية (هبوط الضغط الشرياني).

ج - التأثيرات في الجملة العصبية المركزية

- يؤدي النيكوتين والتبغ لتحسين الانتباه في الأعمال الرتيبة ويسهلان التذكر كما أنه يمتلك فعلاً مضاداً للقلق ويثبط فعالية المونوأمين أوكسيداز MAO الأمر الذي يفسر قلة حدوث باركنسون لدى المدخنين .
- يؤدي النيكوتين لظاهرة التحمل مما يقود المدخن لزيادة استهلاكه كما يؤدي إلى حدوث اعتماد نفسي شديد مما يجعل إيقافه صعباً.
- المقادير الكبيرة منه تحدث رجفان واختلاجات عضلية يمكن معاكستها بمضادات باركنسون .
- كما يمتلك النيكوتين فعلاً مضاداً للإدرار من تنبيهه لتحرر هرمون ADH

د- التأثيرات في اللوحة المحركة

- تأثيرات النيكوتين في اللوحة المحركة قليلة الأهمية :
- المقادير الصغيرة تسهل النقل العصبي العضلي مما يسبب ارتجاج في العضلات الهيكلية,
- أما المقادير الكبيرة فإنها تثبط النقل العصبي العضلي وتؤدي للشلل العضلي,
- تأثيراته في الألياف العضلية الملساء فيؤدي لحدوث غثيانات وإقياء و زيادة في الحركات الحوية بالمقادير العادية أما بالمقادير الكبيرة فيحدث شللاً عضلياً .

الاستعمالات السريرية للنيكوتين

يستعمل النيكوتين سريرياً فقط لتسهيل الإقلاع عن التدخين ويتواجد في الصيدليات بشكل مضغات ولصاقات .