



علم تأثير الأدوية
الجزء الأول



السنة : الثالثة .

القسم : تأثير الأدوية والسموم .

الاختصاص : علم تأثير الأدوية .



منشورات جامعة دمشق
كلية الصيدلة

علم تأثير الأدوية

- الجزء الأول -

الدكتورة
فهيمة عثمان
أستاذة علم الأدوية

١٤٤٠ - ١٤٤١ هـ
٢٠١٨ - ٢٠١٩ م

جامعة دمشق

الفهرس

الموضوع	رقم الصفحة
الفصل الأول : مبادئ عامة في علم تأثير الأدوية	٩
البحث الأول : مبادئ تأثير الأدوية.	١١
البحث الثاني : جرعات الأدوية والعوامل التي تؤثر عليها.	٢٣
البحث الثالث : طرق إعطاء الدواء.	٣٣
البحث الرابع : مرور الأدوية من خلال الغشاء الخلوي.	٤١
البحث الخامس : مصير الدواء :	٤٧
- الامتصاص.	٤٨
- التوزيع.	٥٠
- استقلاب الأدوية.	٥١
- إفراغ الدواء.	٥٥
البحث السادس : المبادئ الأساسية لحركة الدواء.	٦١
البحث السابع : التداخلات الدوائية.	٦٥
الفصل الثاني : أدوية الجهاز العصبي التلقائي:	٧٣
البحث الأول : مقدمة في الجملة العصبية الذاتية (التلقائية).	٧٥
البحث الثاني : الناقلات العصبية.	٨٣
البحث الثالث : الأدوية المحاكية لنظير الودي (المنبهات الكولينرجية):	٩٥
I- المنبهات المباشرة.	٩٧
II- المنبهات غير المباشرة (مثبطات الكولين استراز).	١٠٦

١١١	البحث الرابع :	مضادات القدرة الكولينرجية :
١١١	-	قلويدات البلاذونا.
١١٦	-	بدائل الأتروبين المصنعة.
١١٩	البحث الخامس :	المقلدات الأدرينرجية :
١٢٥	-	الكاتيكول أمينات.
١٣٤	-	لاكاتيكول أمينات.
١٤٣	البحث السادس :	المثبطات الأدرينرجية:
١٤٣	-	حاصرات مستقبلات ألفا.
١٥٢	-	حاصرات مستقبلات بيتا.
	-	حاصرات الأعصاب الأدرينرجية.
١٦٧	البحث السابع :	أدوية العقد التلقائية والوصل العصبي العضلي :
١٦٨	-	أدوية المستقبلات النيكوتينية للعقد التلقائية.
١٧٥	-	مرخيات العضلات الهيكلية.
١٨٣	الفصل الثالث :	أدوية الجهاز العصبي المركزي:
١٨٥	البحث الأول :	مقدمة عن الجهاز العصبي المركزي
١٨٧	-	الناقلات الكيميائية في الجهاز العصبي المركزي
٢٠١	البحث الثاني :	الأدوية المركنة والمنومة.
٢٠٩	البحث الثالث :	الكحول الايتيلي.
٢١١	البحث الرابع :	المسكنات الأفيونية ومضاداتها.
٢٢٥	البحث الخامس :	الأدوية المستخدمة لعلاج الصرع.
٢٣٣	البحث السادس :	الأدوية المستخدمة لعلاج داء باركنسون.

٢٣٩	الأدوية النفسية:	البحث السابع:
٢٤٠	-الأدوية المهدئة العصبية.	
٢٤٤	-الأدوية المزيلة للقلق.	
٢٤٦	-الأدوية المضادة للاكتئاب	
٢٥١	منبهات الجهاز العصبي المركزي.	البحث الثامن:
٢٥٩	الأدوية الذاتية ومضاداتها :	الفصل الرابع:
٢٦١	-الهيستامين ومضاداته.	
٢٨٣	-السيروتونين ومضاداته.	
٢٩٠	-التصنيع الحيوي للكينين.	
٢٩٦	-الأنجوتنسين ومضاداته.	
٢٩٨	-الإيكوسانويدات.	
٣٠٣	الغدد الصم وهورموناتها:	الفصل الخامس:
٣٠٥	مقدمة عن الغدد الصم.	البحث الأول :
٣١١	جهاز تحت المهاد والغدة النخامية.	البحث الثاني :
٣٢٧	هرمونات الدرق ومضاداتها.	البحث الثالث :
٣٣٥	الهرمونات الجنسية.	البحث الرابع :
٣٤٣	الحاثات الكظرية وهرمونات القشرة الكظرية.	البحث الخامس:
٣٥١	الأنسولين وخافضات السكر الفموية.	البحث السادس:
٣٦٧		المصطلحات
٣٩١		المراجع

الفصل الأول

مبادئ عامة في علم تأثير الأدوية

- | | |
|----------------|--|
| البحث الأول : | مبادئ تأثير الأدوية. |
| البحث الثاني : | جرعات الأدوية والعوامل التي تؤثر عليها |
| البحث الثالث : | طرق إعطاء الدواء. |
| البحث الرابع : | مرور الأدوية من خلال الغشاء الخلوي. |
| البحث الخامس: | مصير الدواء: |
| | -الامتصاص. |
| | -التوزيع. |
| | -استقلاب الأدوية. |
| | -إفراغ الدواء. |
| البحث السادس: | المبادئ الأساسية لحركة الدواء. |
| البحث السابع : | التداخلات الدوائية. |

البحث الأول

مبادئ تأثير الأدوية

إن الهدف الرئيسي لعلم تأثير الأدوية هو دراسة فعل الأدوية في الخلايا الحية والآلية التي تتجلى فيها هذه التأثيرات، وتعد الأدوية مركبات كيميائية تؤثر في العملية الحيوية ولذلك فإنها تستعمل في المعالجة أو الوقاية أو في تشخيص الأمراض.

بصورة عامة فإن الأدوية تعدل وظائف الخلايا الحية ولكنها لا تخلق وظائف جديدة وهكذا يمكن أن ننبه الخلية (نزيد من فعاليتها) أو أن نثبط الخلية (ننقص من فعاليتها) بواسطة الأدوية.

ويمكن أن يؤدي النشاط الزائد في عمل الخلية إلى تعب وبالتالي إلى تثبيط ثم شلل (ضياح الفعالية) في وظائف الخلية وتعد الطريقة التي تؤثر فيها الأدوية في فعاليات الخلية هي آلية تأثير الدواء. بينما تعد المظاهر الأخرى التي تظهر في الجسم نتيجة لهذا التأثير هي التأثيرات الدوائية (Drug effect) وتسمى دراسة هذه التأثيرات بصورة عامة وآلية هذه التأثيرات (التأثيرات الدوائية الحيوية) Pharmacodynamic.

أما التأثيرات الجسم على الدواء فتدعى (الحركيات الدوائية) Pharmacokinetics وهي تشمل الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإخراج.

التأثيرات الدوائية الحيوية : Types of pharmacodynamic effects

يمكن أن تتخذ الأشكال الآتية وهي :

١ - التأثير الدوائي Pharmacotherapeutic effects:

قد يكون للدواء تأثيرات دوائية مختلفة:

أ- تأثير موضعي Local or topical action :

بمعنى أن الدواء يؤثر في المكان الذي يوضع فيه كما في حالة المراهم ونقط الأنف مثلاً.

ب- تأثير جهازى أو عام Systemic or general action :

حيث يؤثر الدواء بعد امتصاصه وتوزعه في الدورة في الأنسجة المختلفة.

ج- تأثير انعكاسى Reflex or remote action:

حيث يؤثر الدواء موضعياً وهذا بدوره يسبب تنبيهاً انعكاسياً في مكان آخر مثلاً يرفع النورأدرينالين ضغط الدم مما يسبب تنبيهاً انعكاسياً للمبهم فيحدث تباطؤ قلب Bradycardia

٢ - التأثيرات الجانبية Side effects:

وهي عبارة عن التأثيرات الدوائية غير المرغوب فيها. مثلاً يستعمل الأتروبين لعلاج المغص ومن آثاره الجانبية التقليل من الإفرازات.

٣ - التأثيرات السمية Toxicological effects :

أي التأثيرات السامة للدواء وتنشأ من :

أ- استجابة مبالغ فيها نتيجة جرعة كبيرة أو تجمع دوائي.

ب- تحسس دوائي.

ج- تأثير جنيني.

د- تأثير ثانوي نتيجة التأثير الابتدائي.

مثلاً عند الاستعمال الطويل للمضاد الحيوي واسع المدى تثبط عمل بكتيريا الأمعاء مما يؤدي إلى نقص في فيتاميني B , K.

هـ- إحداث مرض :

مثلاً استعمال كلوربرومازين Chlorpromazine في جرعة كبيرة يؤدي إلى مرض باركنسون.

و- التداخلات الدوائية :

مثلاً عند استعمال مثبطات المونوأمين أكسيداز مع الكحول أو الباربيتون تؤدي إلى تسممات خطيرة.

٤- آلية التأثير الدوائي Mechanism of drug action:

يمكن أن يؤثر الدواء من خلال إحدى هذه الآليات :

أ- فيزيائي Physically:

مثلاً بالادمصاص عند استعمال الكاولين Kaolin في حالة الإسهال، أو آلية التأثير المسهل لكبريتات المغنيزيوم هي أن شوارد المغنيزيوم والكبريتات غير قابلة للامتصاص وتبقى في تجويف الأمعاء محدثة ضغطاً عالياً يحتجز الماء فيسبب الإسهال.

ب- كيميائي :

مثلاً عند استعمال بيكربونات الصوديوم في حالة زيادة الحموضة.

ج- التأثير في المستقبلات الخلوية :

مثلاً تأثير الاستيل كولين في المستقبلات الكولينرجية.

د- التأثير في الخمائر :

ينتج تأثير بعض الأدوية من خلال تأثيرها المثبط لبعض الخمائر مثلاً مثبطات المونوأمين أكسيداز، ومثبطات الكولين استراز.

هـ- التداخل في الطرق الاستقلابية :

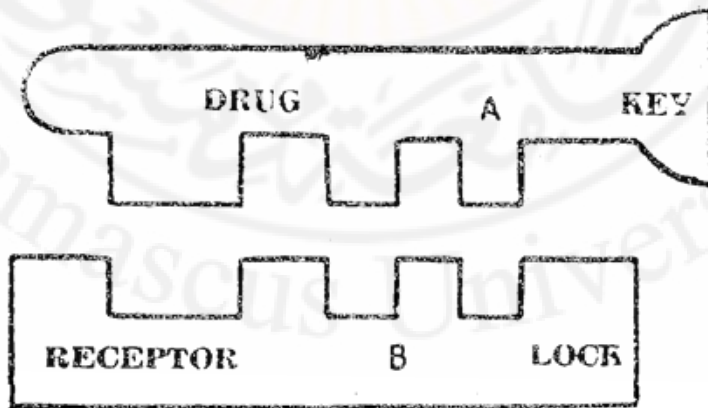
مثلاً مركبات سلفوناميد Sulphonamides تتنافس مع (PABA) (بارأمينو بنزويك أسيد) وهو ضروري لنمو البكتيريا.

- و- التأثير في جدران غشاء الخلية :
مثلاً تثبيث المخدرات الموضعية على الغشاء العصبي.
- ز- التداخل في انقسام الخلية Cytotoxic effect .

المستقبلات الخلوية :

في كل خلية أماكن معينة لاستقبال الدواء ومن المعتقد أنها توجد على سطح الخلية، وقد لوحظ أن هذه الأماكن شديدة الحساسية لدرجة أنها تميز المنشابهات الاستقطابية، وكذلك لوحظ أن في الخلية مستقبلات مختلفة للأدوية المختلفة.

ويمكن تشبيه تأثير الدواء في المستقبل بالتوافق بين (المفتاح والقفل) كما هو موضح بالشكل، إذ إن الدواء يفتح مجال الاستجابة الانتقائية في القفل (المستقبل Receptor). هذا ومن الممكن فتح (القفل) في بعض الأحيان (بمفاتيح) متعددة وهكذا فقد يكون لزمرة من الأدوية متقاربة كيميائياً التأثير الدوائي نفسه كالمخدرات الموضعية مثلاً كذلك من الممكن أن يحدث استعصاء في (القفل) عندها نقول إن الاستجابة للدواء قد حجبت أو (قفلت) بمادة مناسبة كما يتنافس الأتروبين مع الأسيتيل كولين.



شكل (1) العلاقة بين المستقبل والدواء.

إن الدواء القادر على التطابق مع المستقبل يقال إن له ألفة affinity تجاه هذا المستقبل وإذا أنتج استجابة يقال إن له كفاءة efficacy أو فعالية أو قوة على التأثير وعندما تجتمع الألفة والكفاءة في دواء ما يقال أنه منبه (أو شادّ Agonist) لذلك المستقبل مثل الأستيل كولين وعندما يكون لدواء ما إلفة تجاه المستقبل بدون كفاءة أي بدون تأثير يعرف بأنه حاجب أو مضاد Antagonist مثل الأتروبين الحاجب للمستقبلات الموسكارينية.

طبيعة تأثير الأدوية في المستقبلات :

افترضت نظريتان لشرح طبيعة تأثير الأدوية في المستقبلات :

١- نظرية الإشغال : The occupation theory :

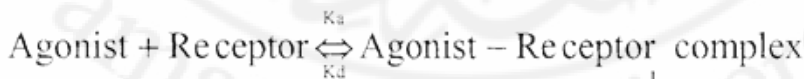
تفترض أن الاستجابة الدوائية لدواء ما تعتمد على عدد المستقبلات التي يشغلها هذا الدواء ثم عدلت النظرية حديثاً وأصبحت تعتمد على كفاءة الدواء الحقيقية (الضمنية Intrinsic activity) وألفته تجاه المستقبلات.

٢- نظرية المعدل : Rate theory :

تفترض هذه النظرية أن تأثير الدواء يعتمد على معدل تداخل الدواء مع المستقبل.

وبشكل عام اتحاد الدواء الفعال (Agonist) أو الدواء غير الفعال (Antagonist) .

يتبع قانون فعل الكتلة Law of mass action :



↓
Biological response

الدواء الفعال + المستقبل ↔ معقد من الدواء الفعال والمستقبل ← استجابة دوائية.

حيث K_a ثابت الارتباط (association) K_d ثابت التفكك (Dissociation) ويتوقف اتحاد الدواء مع المستقبل على فعالية الدواء فكلما كان فعالاً كان الاتحاد سريعاً وفي الوقت نفسه يتحطم المعقد المتكون سريعاً معطياً التأثير الدوائي ويرجع المستقبل إلى وضعه الأول أي أنه مستعد لاستقبال جرعة من الدواء أما في حالة اتحاد الدواء غير الفعال Antagonist يكون تحطيم المعقد بطيئاً جداً مما يؤدي إلى نقصان عدد المستقبلات المستعدة لاستقبال جرعة جديدة من الدواء أي نستطيع أن نقول إن هذا الدواء غير الفعال حجب المستقبل مما أدى إلى منع مفعول الدواء الفعال وهذا التأثير يعرف بالتنافس الموضعي Competitive inhibition مثل حالة الأتروبين يتنافس مع الأسيتيل كولين.

بعض الأدوية قد تنبه في البدء مستقبلات نوعية لها كفاءة منخفضة (Low intrinsic activity) ثم تحجب تأثير الدواء الفعال (agonist) ففي هذه المستقبلات ويفسر ذلك بسبب معدل التفكك المنخفض لمثل هذه المعقدات بين الدواء والمستقبل وتدعى الدواء الفعال الجزئي (أو شادات جزئية) (Partial agonist) أو الدواء ذو التأثيرين (dualists) مثل oxprenolol أو بعض حاجبات (حاصرات) B التي تملك التأثير المحفز للودي (ISA) (intrinsic sympathomimetic activity).

استجابة الخلايا للأدوية :

إن استجابة الخلية للدواء تحددها وظيفة الخلية، ولا يمكن للدواء أن يغير وظائف الخلايا، ولكن يمكن أن ينبه أو يثبط فقط من نشاط الخلية ويمكن تحديد مدى التنبيه أو التثبط لنشاط الخلية عن طريق تحديد منحنى الجرعة-الاستجابة (Dose Response Relationship) وهو يمثل العلاقة بين

الجرعة والاستجابة وبهذه الوسيلة يمكن ضبط التأثير للمدى العلاجي المرغوب فيه.

وانذكر على سبيل المثال : أنه يمكن تنظيم تأثير مثبطات الجهاز العصبي المركزي للحصول على أي مدى بحيث يتراوح بين التهدئة إلى التنويم إلى التخدير، كما أنه بالإمكان تنبيه الجهاز العصبي المركزي بالعقاقير للحصول على أي درجة من التنبيه ابتداءً بالتنبيه البسيط وانتهاءً بأحداث التشنجات الشديدة وذلك باختيار العقار المناسب والجرعة المناسبة.

كيفية إنشاء منحنى الجرعة والاستجابة :



شكل (2) منحنى الجرعة - الاستجابة.

نعين أدنى جرعة مؤثرة، وأعلى جرعة مؤثرة ثم نختار أربع جرعات بين هاتين الجرعتين وبعين تأثير كل جرعة في مجموعة من الحيوانات (١٠-١٥) ثم نحسب متوسط تأثير كل جرعة، و نرسم منحنى

الجرعة- الاستجابة حيث تمثل الجرعات على محور الفصول والاستجابة على محور الترتيب كما هو موضح بالشكل السابق.

أ- جرعة غير مؤثرة (Subminimal dose).

ب- أدنى جرعة مؤثرة تعطي أدنى استجابة يمكن قياسها (Minimal dose).

ج- الجرعة تحت العظيمة (Submaximal dose) وفيها تزداد الاستجابة بزيادة الجرعة.

د- جرعة عظمى (Maximal dose).

هـ- الجرعة فوق العظمى (Supramaximal dose) : لا نحصل في هذه الجرعة على استجابة أكثر من الاستجابة العظمى.

ويمكن تمثيل العلاقة بين الجرعة والاستجابة عملياً على الكيموغراف بالشكل التالي :



شكل (3) العلاقة بين المستقبل والدواء

الاختلافات الحيوية في الاستجابة للدواء :

تشكل الصفات الوراثية لكل من الإنسان والحيوان عاملاً مهماً في نوعية الاستجابة للدواء ودرجتها، وحتى عندما نستعمل في المعايير الحيوية حيوانات من الفصيلة نفسها، والجنس نفسه، والعمر والوزن نفسيهما، وحتى إذا وضعت في ظروف واحدة من حيث المكان والطعام، فإننا نجد أن هناك اختلافات حيوية، وهناك عدة عوامل تؤثر في الاستجابة أهمها:

١ - نوع الحيوان وسلالته Species and strain :

يختلف نوع الحيوان وسلالته في بعض الصفات الحيوية، والوظيفية، والوصفية. ونتيجة لذلك تختلف الاستجابة من نوع إلى آخر. وقد لا يكون الاختلاف كمياً فقط بل كيفياً أيضاً. فمثلاً يعد المورفين من مثبطات الجهاز العصبي المركزي للأرانب والكلاب والإنسان، في حين أنه منبه أومنشط في الفئران والقطط.

كما أن الاستجابة تختلف باختلاف سلالة الحيوان على الرغم من انتماؤه للنوع نفسه وليس هذا بالغريب، فلدى الإنسان مثلاً يمكن أن نلاحظ استجابة مختلفة للدواء نفسه عند بعض الأشخاص.

٢ - الجنس Sex :

يؤدي الاختلاف في الجنس إلى اختلاف في الاستجابة ويرجع السبب في ذلك، إلى الاختلاف في مستوى الخمائر التي تدخل في استقلاب الأدوية.

٣ - العمر :

تناسب الاستجابة للدواء مع العمر حيث أن مستوى الخمائر التي تدخل في استقلاب الأدوية في الكبد يتغير بتغير عمر الحيوان، حتى أن بعض الخمائر تكون معدومة في الحيوانات حديثة الولادة.

٤- المرض :

تؤدي الإصابة بالأمراض إلى زيادة في حساسية الحيوان أو نقصانها لحساسية الأدوية المختلفة، فمثلاً: تؤدي الإصابة بفرط الدرق إلى زيادة في حساسية جهاز الدوران نحو الكاينيكولامينات.

٥- البيئة :

تؤثر بعض عوامل البيئة، كالغذية، ودرجة الحرارة، وفصول السنة، والضوء وغيرها في الاستجابة، كذلك فإن تناول المشروبات الغولية عندما تكون المعدة خالية من الطعام تؤثر تأثيراً واضحاً، ويعد الأتروبين في البلاد الحارة أكثر سمية، لأنه يؤدي إلى نقص في التعرق، وبالتالي إلى ارتفاع درجة حرارة الجسم.

كذلك فإن التأثير المشنج للأنسولين في الفئران يتأثر بتغير درجة الحرارة. كذلك فإن الحيوانات المستعملة، يجب ألا تجمع في مكان واحد في أثناء التجربة حيث أن ذلك يزيد من سمية الامفيتامين بمقدار عشرة أضعاف عما إذا كان كل حيوان موجوداً في قفص وحده.

اقتران المستقبل المستجيب : Receptor- Effector coupling

عندما يتحدد الدواء بالمستقبل تظهر استجابة دوائية بإحدى هذه الآليات:

١- تغير في نفاذية غشاء الخلية (change in cell membrane permeability)

هناك نوعان من التغير في النفاذية:

أ- لا استقطاب (Depolarization) : يؤدي إلى حالة تنبيه نتيجة خروج K^+ إلى الخارج ودخول Na^+ إلى الداخل مثل تأثير الأستيل كولين على المستقبلات النيكوتينية في نهاية السطح الحركي مما يؤدي إلى تقلص العضلة.

ب- استقطاب شديد (Hyperpolarization) : في حال خروج K^+ إلى الخارج ودخول Cl^- شاردة الكلور (حمض جاما امينو بوتسيريك) مما يؤدي إلى تثبيط أي تحديث تهدئة.

٢- زيادة تركيز الرسول الثاني داخل الخلية :
changing the concentration of an intracellular second messenger:

مثل:

أ- الادينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP .
مثال الادرينالين يتوضع في الغشاء حيث ينبه أنزيم Adenylate cyclase مما يؤدي إلى زيادة cAMP الذي ينشط أنزيم البروتين كيناز مما يؤدي إلى استجابة دوائية .

ب- شاردة الكالسيوم Ca^{++}
- تتدخل شوارد الكالسيوم في كثير من تأثيرات الهرمونات والناقلات حيث أن زيادة Ca^{++} داخل الخلية يؤدي إلى استجابة دوائية .

٣- تنظيم نسخ DNA :
مثال الستيروئيدات وهورمون الدرق توجد مستقبلاتها في السيتوبلازما حيث تتحد معها ثم تنتقل بعد ذلك للنواة وتفتقرن مع DNA وتعرض على تشكيل بروتينات مختلفة.

البحث الثاني

جرعات الأدوية والعوامل التي تؤثر عليها

الجرعة: (Dose) هي كمية الدواء التي تحدث التأثير المرغوب فيه عندما تعطى للمريض، وقد حدد دستور الأدوية جرعتين: الجرعة الصغرى: وهي أقل كمية من العقار لها تأثير ملموس، والجرعة الكبرى: وهي أكبر كمية يمكن أن يتحملها المريض، وللطبيب أن يختار أي كمية تقع بين النهائيتين الصغرى والكبرى للجرعة بحسب حدة المرض وحالة المريض، وتعرف الكمية المختارة باسم الجرعة العلاجية.

العوامل التي تؤثر في جرعة الأدوية :

١- وزن الجسم :

تزداد الجرعة كلما زاد وزن الجسم بحيث تتناسب وزيادة عدد المستقبلات الخلوية، ويجب ألا يدخل في الاعتبار زيادة الوزن بسبب وجود الشحوم أو تجمع السوائل.

٢- الجنس :

تزداد نسبة الأنسجة الدهنية في الإناث، ولذلك يجب إنقاص جرعة الأدوية الفعالة لهن، ويجب عند وصف عقار معين في أثناء الحمل ألا يغرب عن البال تأثير هذا العقار في الجنين حيث أن المشيمة لا تشكل حاجزاً بالنسبة لمعظم الأدوية.

٣- السن :

يعطى للشيوخ ٣ / ٤ الجرعة الدستورية، وتوجد قواعد عديدة لحساب الجرعة للأطفال:

١- قاعدة يانغ Young's formula :

عمر الطفل بالسنوات

$$\text{جرعة الطفل} = \text{جرعة الكبار} \times \frac{\text{العمر} + 12}{100}$$

٢- قاعدة كلارك Clark formula :

وزن الطفل بالأرطال

$$\text{جرعة الطفل} = \text{جرعة الكبار} \times \frac{\text{الوزن}}{150}$$

٣- قاعدة ديلينغ Dilling :

العمر بالسنوات

$$\text{جرعة الطفل} = \text{جرعة الكبار} \times \frac{\text{العمر}}{20}$$

٤- وقت تناول الدواء :

عندما نرغب في أن يكون تأثير الدواء موضعياً في المعدة فإنه يستحسن أن يعطى قبل الأكل، أما في حال إعطاء القلويات فتعطى بعد الأكل، مثال ذلك مستحضرات الحديد، ويقلل إعطاء القلويات قبل الأكل من إفراز المعدة، أما إعطاؤها بعد الأكل فيعدل الزائد من الحموضة.

٥- طريقة إعطاء الدواء :

تعادل الجرعة المعطاة تحت اللسان أو تحت الجلد $\frac{4}{3}$ الجرعة المعطاة عن طريق الفم، وفي بعض الأدوية تؤثر طريقة الإعطاء في نوع التأثير، مثال ذلك الستربتومايسين، فعندما يعطى عن طريق الفم يكون التأثير المقصود موضعياً في الأمعاء لعلاج الزحار المعوي وإسهال الأطفال، إذ إنه غير قابل للامتصاص، أما عندما يعطى عن طريق الحقن العضلي فإنه يؤثر جهازياً،

إذ يوقف نمو العصيات السلية، وكذلك كبريتات المغنيزيوم، فإنها عندما تؤخذ عن طريق الفم تعمل كمسهل، بينما عندما تعطى حقناً فإنها تدر البول.

٦- الحساسية الفردية Individual Sensitivity :

لا تعطي جرعة معينة من الدواء الاستجابة نفسها عند كل الأشخاص، فهناك تأثيرات غير مرغوب فيها كمايلي :

أ- حالة زيادة الحساسية :

في هذه الحالة تسبب الجرعة الدستورية من الدواء التأثير المرغوب فيه ولكن بدرجة مبالغ فيها (Supersensitivity or intolerance) مثال ذلك الاسبيرين فهو لا يخفف الصداع فحسب عند ذوي الحساسية ولكن يخفض أيضاً درجة الحرارة ويحتاج هؤلاء الأشخاص جرعات أقل من الجرعات المعتادة للحصول على استجابة طبيعية.

ب- التحسس الدوائي Hypersensitivity = Drug allergy :

يقصد به حدوث تفاعل بين مولد الضد والصد، فمثلاً إذا كان السدواء مادة بروتينية فهو مولد للصد بمعنى أن هذا الدواء يتحد مع أحد بروتينات الجسم ليكون التفاعل. والأعراض التي تظهر عند المريض من جراء هذا التفاعل هي :

١- تفاعلات جلدية : مثل الحكة، الورم، الوذمة.

٢- حمى : ارتفاع درجة الحرارة.

٣- ربو : نتيجة تحرر الهستامين والبراديكينين.

٤- صدمة تأقية Anaphylactic shock.

معظم هذه التفاعلات من إفراز الهستامين أو البراديكينين.

٥- تفاعلات دموية: مثل نقص الكريات البيض أو حدوث فقر دم انعدامي أو

تفاعلات انحلالية. ومثال هذه الأدوية (البنسلين والسلفوناميدات).

ج- الاستعداد الذاتي Idiosyncrasy :

ويقصد به حدوث استجابة غير طبيعية للدواء، تختلف اختلافاً تاماً عن تسليثير الدواء الطبيعي ويرجع ذلك إلى عامل الوراثة.

مثلاً في حالة نقص خميرة غلوكوز ٦ فوسفات دي هيدروجيناز في الكريات الحمر يحدث فقر دم انحلالي وفي مثل هذه الأحوال يتجنب الطبيب وصف بعض الأدوية للمريض ويصف له أدوية أخرى تؤدي الغرض نفسه.

٧- التحمل Tolerance :

أي نقص الاستجابة التدريجي لاستعمال الجرعة الدوائية نفسها لفترة طويلة. ويمكن تقسيمه إلى :

أ- التحمل الوراثي Congenital tolerance :

١- السلالة = الجنس = العرق Racial:

مثلاً الأسكيمو لا يصابون بالحموضة Acidosis عند أكل كمية كبيرة من الدهون، ولا يؤثر الأفيون في حدقة العين عند الزواج.

٢- الفصيلة Species:

تتحمل الأرناب جرعات كبيرة من الأتروبين وهذا يرجع إلى وجود خميرة أتروبين استراز Atropine estrase الموجودة بالكبد والبلازما التي تحطم وتمنع من تسمم الأتروبين.

٣- التحمل الفردي Individual tolerance :

يختلف التحمل من شخص إلى آخر ويرجع ذلك إلى عامل الوراثة.

ب- التحمل المكتسب Acquired tolerance :

ويحدث هذا عند الاستعمال المتكرر للدواء ومن الضروري زيادة الجرعة في هذه الحالة للحصول على الاستجابة نفسها. ويمكن تقسيمه إلى :

١- التحمل المضاد أو المتصالب أو المتقاطع Cross tolerance:

في بعض الأحيان عند استعمال بعض الأدوية تؤدي إلى تحمل ليس في الدواء نفسه بل في دواء آخر مثلاً الكحول الايثيلي، المخدرات الطيارة مثل الأثير.

٢- سرعة التحصين : التحمل المكتسب الحاد = الحماية السريعة :

Tachyphylaxis

مشتقة من اليونانية Tachyphylaxis .

سريع Takhus = Rapid .

حماية Phylakterion = Protection .

يوصف هذا التعبير في حالة استخدام جرعات من الدواء متكررة في مدة زمنية قصيرة ينتج عن ذلك حماية الدواء من تأثيره. وهذا ما يعرف بالتحمل المكتسب الحاد Acute acquired tolerance في هذه الحالة فإن معقد المستقبل- الدواء الفعال لا يتحطم أو لا يتحلل سريعاً لإعطاء الاستجابة الدوائية ولذلك عند وضع الجرعات الأخرى من الدواء الفعال فلا يجد عدداً كافياً من المستقبلات الخاوية المستعدة للاستقبال وتكون النتيجة هي حدوث استجابة أقل من الجرعة الدوائية نفسها. وفي بعض الأحيان تنعدم حتى هذه الاستجابة القليلة وتصبح الجرعة عديمة التأثير.

٨- التراكم :

الدواء الذي له صفة التراكم هو دواء معدل طرحه أبطأ من معدل امتصاصه، وعندما يؤخذ لمدة طويلة فإنه يتراكم في الأنسجة مسبباً أعراضاً سمية، مثال ذلك أملاح الزئبق والديجيتال. وفي مثل هذه الأحوال ينبغي أن تنقص الجرعة عند الاستمرار في العلاج أو أن تطيل الفترة بين جرعتين متتاليتين.

٩- الحالة المرضية :

يوصف الدواء في جرعة تتناسب وخطورة الحالة، وتستدعي بعض الأمراض جرعات أكبر من الدواء، ففي المغص الكلوي تزداد جرعة المورفين. كما أن بعض الأدوية لا تأثير له إلا عند وجود مرض معين. مثال ذلك مضادات الحمى فإنها لا تخفض درجة الحرارة العادية، كما أن آثار الديجيتال لا تظهر على القلب السليم بل على القلب المريض.

١٠- الجمع بين الأدوية :

عندما يؤخذ دواءان معاً فإننا نحصل على إحدى النتائج الآتية:

أ- الإضافة : في هذه الحالة عندما نعطي نصف الجرعة من دواء ذي تأثير معين ونصف الجرعة من دواء آخر نحصل على التأثير المطلوب من كليهما.

ب- تسهيل التأثير (Potentiation) : في هذه الحالة يجمع بين دواء غير واضح التأثير عند استعماله بمفرده ولكنه يزيد من تأثير دواء آخر. وكمثال على ذلك نذكر أن الأيزرين يسهل تأثير الأسيتيل كولين في المستقبلات الكولونية بتنشيطه لخميرة الكولين استيراز المخربة للاستيل كولين.

ج- التآزر (Synergism) : في هذه الحالة نحصل على نتيجة الجمع بين دوائين فعالين على استجابة تفوق مجموع التأثير العادي لكل منهما مثلاً، عند حقن جرعة صغيرة من المورفين والهيوسين وكلاهما مهدئ للجهاز العصبي المركزي، نحصل على تهدئة تفوق التهدئة التي يمكن الحصول عليها بحقن كل من الدوائين في أوقات متباعدة.

د- التضاد (Antagonism) : ولإيضاح ذلك نذكر أنه عندما نعطي نصف الجرعة من دواء ذي تأثير معين ونصف الجرعة من دواء آخر مضاد له، فإننا لا نحصل على أي تأثير، بمعنى أن هناك تضاداً في تأثيرهما.

ويقسم التضاد إلى :

١- التضاد الفيزيولوجي : مثل الهيستامين وهو مضيق للقصبة الهوائية ويعاكس تأثيره تأثير الأدرنالين الموسع للقصبة الهوائية.

٢- التضاد الكيميائي : وينتج عن الاتحاد الكيميائي بين دوائين فعالين بحيث يكون مركباً غير فعال.

٣- التضاد الدوائي، وينقسم إلى :

أ- تضاد بالتنافس الموضعي (Competitive): تتنافس فيه الأدوية على المستقبل مثل : الاسيتيل كولين والأتروبين، والمورفين والنالورفين Nalorphine.

ب- بالتلاقطاب المستمر (Depolarizing blockers): مثل السوكسينيل كولين (Succinylcholine) الذي يضاد التأثير المنبه للاسيتيل كولين على العضلات الإرادية.

التأثير الانتقائي Selective action :

تؤثر معظم الأدوية في نسيج معين فقط أو في مجموعة معينة من المستقبلات الخلوية، وهذا ما يعرف بالتأثير الانتقائي، ولنذكر على سبيل المثال أن ١/١٠٠٠٠ ميلغرام من هورمون الفص الخلفي للغدة النخامية قادر على وقف إدرار البول في الإنسان بدون أن يؤثر في أي وظيفة أخرى في الجسم ولا تعرف بالضبط آلية هذا التأثير الانتقائي، ومن المعتقد أن هناك تجاذباً خاصاً ذا طبيعة كيميائية بين الدواء وبعض محتويات الخلايا التي تستجيب له.

والعلاج بالكيماويات مبني على هذا التأثير الانتقائي، إذ إن الكيماويات المستعملة في العلاج قادرة على قتل الجراثيم أو الطفيليات في تركيز لا يؤثر البتة في جسم الإنسان أو الحيوان. وللأدوية المضادة للصرع أثر انتقائي

ملحوظ، فهي تثبط بؤرة التهيج في المخ دون أن تتدخل في وظائف خلايا المخ العادية.

مكان التأثير : Site of action

قد يخفض دواء ما ضغط الدم عن طريق تأثيره في المركز الحركي الوعائي أو عن طريق تثبيط المستقبلات الأدرينية. وينتج تأثير بعض الأدوية بطريق غير مباشر بتثبيته أو منع تأثير مواد أخرى، مثال ذلك الأيزرين الذي يثبته الأعضاء التي تتغذى بأعصاب كولينية، ولا يؤثر ذلك بالطريق المباشر ولكنه يثبط خميرة الكولين إيسستراز (Choline esterase) التي تحلل الأسيتيل كولين. وبذلك يهيء فرصة لهذا الأخير لثبته الأعضاء التي تتغذى بأعصاب كولينية. والأتروبين يثبط هذه الأعضاء نفسها عن طريق منع الأسيتيل كولين من الوصول إلى مستقبلاته الخلوية.

التركيب الكيماوي والتأثير الدوائي :

إن تأثير الدواء ذو علاقة وثيقة بتركيبه الكيماوي، وقد أدت دراسة العلاقة بين التركيب الكيماوي والتأثير الدوائي إلى تصنيع عدد من المواد العلاجية المفيدة، وفي بعض الأحيان تكون هذه العلاقة واسعة المدى، مثال ذلك: في أدوية التخدير الموضعي، يمكن إحداث تغيرات عديدة في التركيب الكيميائي بدون أن يفقد الدواء تأثيره الدوائي، وهناك أدوية أخرى تفقد تأثيرها عند حدوث أدنى تغير في تركيب الجزيء، وفي بعض الأحيان يكون التركيب مهماً لدرجة أن المتشابهات الاستقطابية تختلف في تأثيرها الدوائي. أما في حالة المركبات متعددة التأثير مثل قلويدات مهماز الشيلم (Ergot) والتي تؤثر في الرحم وتثبه العضلات الملساء وتعاكس تأثير العصب الودي فينخفض ضغط الدم - فإن هدرجتها تنتج مركبات ذات تأثير وحيد وهو التأثير المعاكس للعصب الودي، وبذا ينخفض الضغط فقط بدون أن يكون

هناك تأثير في الرحم أو العضلات الملساء. وهناك أدوية تختلف كلياً من حيث التركيب الكيماوي ولكن تأثيرها واحد مثل أكسيد النيتروز والإيثير فكلهما مثبط للجهاز العصبي المركزي مما يحدث تخديراً عاماً على الرغم من اختلافهما الكبير من ناحية التركيب الكيميائي.



البحث الثالث

طرق إعطاء الدواء

تحدد طريقة إعطاء الدواء حسب الهدف العلاجي، وهو إما أن يكون لتأثيره الموضعي أو لتأثيره الجهازى .

١- التأثير الموضعي:

يتم إدخال الدواء لتأثيره الموضعي بثلاث طرق:

- الاستعمال الموضعي مثال في حالة المساحيق، المراهم، الغسولات.

- عن طريق الحقن مثال الحقن داخل المفصل (intraarticular) لعلاج بعض أنواع الروماتيزم بمشتقات الكورتيزون.

- عن طريق الاستنشاق مثال Salbutamol الموسع للقصبات الرئوية ينبغيه مستقبلات B2 فيوسع القصبات.

٢- التأثير الجهازى :

للحصول على التأثير الجهازى يجب أن تمتص الأدوية جيداً من مكان إدخالها وتدخل عن طريق الدوران العام إلى الأنسجة المختلفة في الجسم ويتم الإدخال كالاتي:

١- طريق جهاز الهضم:

يشمل على ٣ طرق: الطريق الفموي، تحت اللسان، والطريق المستقيم وعبور الدواء من هذه الطرق الثلاث إلى الدوران العام مبين بالشكل (4).

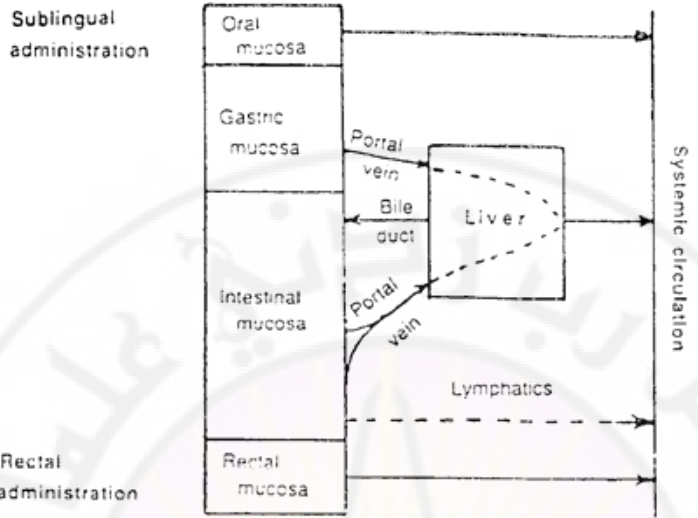


Fig.4: Passage of drugs from the alimentary tract into the circulation

أ- الطريق الفموي: (Oral) :

وهو الأشيع، بعض الأدوية تمتص من المعدة (الأسبرين-الكحول) لكن العفج هو المكان الرئيسي لامتصاص الدواء إلى الدوران العام، ولكن بعض الأدوية الممتصة من الهضم تدخل الدوران البابي إلى الكبد حيث تستقلب وتقل فعاليتها قبل أن تتوزع في الدوران العام ويعرف هذا بالمرور الأول (First Pass effect) مثل Propranolol, morphine .

يجب أن يتوفر في الأدوية التي تعطى عن طريق الفم الشروط الآتية:
أن تكون مستساغة، غير مخرشة، ثابتة، أي لا تتأثر بدرجة حموضة الجهاز الهضمي ولا تتأثر بالعصارة الهضمية وقابلة للامتصاص من القناة الهضمية.
عيوب الطريق الفموي:

- يتأخر بدء ظهور مفعول الدواء لذلك فهو غير مناسب في الحالات الإسعافية ولا يمكن إعطاؤها في الحالات الآتية:
-المرضى فاقد الوعي.

-في حالات الاضطرابات الهضمية مثل التهاب غشاء المعدة المخاطي،
القيء والإسهال.

-في حالات الأدوية التي تتخرب بحموضة (البنسلين) أو بالخمائر الهاضمة
(الأنسولين).

-في حالات الأدوية المخرشة.

-في حالات الأدوية التي لا تمتص مثل Streptomycin

-في حالات الأدوية التي لها مرور أولي في الكبد.

ب- الطريق تحت اللسان: (Sublingual)

يجب أن يكون الدواء مستساغاً وذوياً ومؤثراً بجرعة صغيرة.

مميزات هذه الطريقة:

-يمتص الدواء بسرعة نتيجة انتشاره إلى الشبكة الشعرية ومنها إلى الدوران
الجهازي مباشرة.

-تجنب وتجاوز الأمعاء والكبد ولا يفقد فعاليته بسبب الاستقلاب المعوي أو
الكبدى أي تتلافى الاستقلاب الأولي.

-يمكن الاستغناء عن الجرعة الزائدة بسهولة.

مثال هذا الأدوية النتروغليسرين في حالة الذبحة الصدرية والايذوبرينالين
في حالة الربو.

ج- طريق المستقيم: (Rectal)

يعطى بشكل تحاميل أو حقن شرجية (enema) وهذه الأدوية قابلة
للامتصاص عبر الغشاء المخاطي المبطن للشرج وتستعمل الأدوية في هذا
المكان للاستفادة من تأثيرها الموضعي، أو من تأثيرها العام.

ومن مميزات هذه الطريقة تجنب التخريش المعدي وتخرب الأدوية بالخمائر
الهضمية وبالتالي مرحلة الاستقلاب الأولي في الكبد.

٢- الطريق الخلالي (الزرق) (Parenteral):

يستعمل في حالة الأدوية قليلة الامتصاص في الجهاز الهضمي وللأدوية التي تتخرب بالخمائر الهاضمة ولفاقد الوعي وتند الاسعاف السريع.

وهناك طريقتان رئيسيان للزرق:

- أ-الزرع تحت الجلد : (Subcutaneous Implantation) مثل المحافظ المغلفة التي تحوي مانعاً للحمل هو (Levonorgestrel) لفونور جستريل الذي يزرع تحت الجلد للاستفادة من فعالية مديدة التأثير.
- ب-الزرق: (injection) : ويمكن أن يتم الزرق بأشكال عدة: مبينة بالشكل (5):

NEEDLE INSERTION FOR PARENTERAL ADMINISTRATION

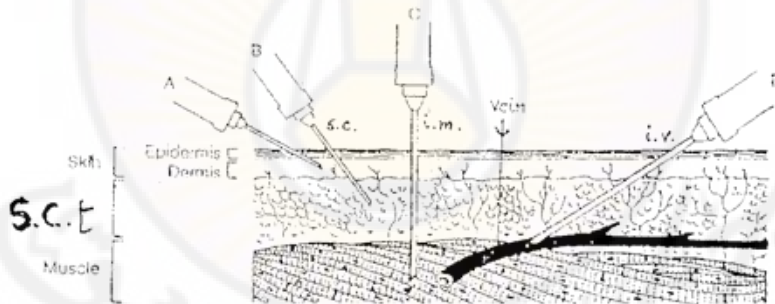


Figure 5

Needle insertion for parenteral medication: (A) Intradermal injection: a 26-gauge, 3/8-inch long needle is inserted at a 10° to 15° angle. (B) Subcutaneous injection: a 25-gauge, 1/2-inch long needle is inserted at an angle that depends on the size of the patient. (C) Intramuscular injection: a 20-gauge to 23-gauge, 1-inch to 3-inch long needle is inserted into the relaxed muscle at a 90° angle with a dart-throwing type of hand movement. (D) Intravenous injection: the diameter and length of the needle used depend on the substance to be injected and on the site of injection.

. الشكل (5)

-داخل الوعاء : (I.V) (Intravascular)

إن الزرق داخل الوريد (I.V) هو الطريق الأكثر شيوعاً في سبل الزرق. ويتميز بتأثير دوائي سريع وتأمين تراكيز دوائية ثابتة وهو الطريق الوحيد

في حالة الأدوية المخرشة جداً حيث تتمدد الجرعة الدوائية بالدم مباشرة وفي الوقت نفسه لا يتأثر الجدار الوعائي بالألم لعدم حساسيته.

خطورة ومساوئ الزرق الوريدي:

- لا يمكن استرداد الدواء أو سحبه.

- لا يمكن إعطاء الأدوية المذابة في السواغات الزيتية أو النسي ترسب محتويات الدم أو تسبب انحلالاً دموياً.

- يمكن أن تحدث تفاعلات جانبية غير مرغوب فيها بسبب التمرير السريع لتراكيز عالية من الدواء إلى المصورة والأنسجة.

- إدخال الجراثيم عن طريق التلوث.

- يمكن أن تسبب التهاب وريد خثري (Thrombophlebitis) مثال الحقن السريع للسيفالوسبورينات والاريثرومايسين لذلك يجب أن يكون معدل الإدخال زرقاً مضبوطاً بعناية.

- تسرب الدواء المخرش خارج الوريد يمكن أن يؤدي إلى تفاعلات شديدة.

- داخل الشريان: (I.A)

تستخدم فقط في حالة التجارب أو لتصوير الشرايين شعاعياً.

- الحقن داخل القلب: (Intracardiac)

يتم الحقن في تجاويف القلب في الحالات الاسعافية عندما يتوقف القلب عن الضخ ولا يستجيب للتنبيه الكهربائي.

- داخل الغمد (السحايا): (Intrathecal)

إدخال الدواء مباشرة إلى السائل الدماغي الشوكي مثال في حال التخدير النخاعي والتصوير الشعاعي.

-الحقن داخل المفصل: (Intraarticular)

تحقن بعض الأدوية في الجوف المصلي للمفاصل للحصول على تراكيز عالية في هذا المكان مثال حقن مشتقات الكورتيزون في حالة التهاب المفاصل الروماتيزمي (Rheumatoid arthritis)

-الحقن في الجوف البريتواني : (IntraPeritoneal)

وهو يؤمن سطح امتصاص كبير جداً. ويستخدم فقط في حيوانات التجارب ولا يستخدم عند الإنسان لخطورته.

-الحقن في البشرة : (Intradermal)

يحقن داخل الجلد وتستخدم هذه الطريقة في إجراء اختبارات الحساسية.

-الحقن تحت الجلد : (Subcutaneous) (S.C)

يكون الامتصاص أسرع وتاماً بالمقارنة مع الطريق الفموي. وهو مناسب للأدوية غير المخرشة وتكون إما بشكل محلول مائي أو بشكل معلقات دقيقة ومصممة للانحلال ببطء مما يؤمن امتصاصاً أبطأ وإطالة مفعولها. أما الأدوية المخرشة فتصبح مؤلمة جداً بهذا الطريق لكثرة المستقبيلات الحسية وقد تسبب خراجات (Abscess).

-الحقن داخل العضل : (Intramuscular) (I.M)

يكون معدل امتصاص الدواء في هذه الطريقة أكبر من الطريقة تحت الجلد بالإضافة إلى أن حساسية العضلات أيضاً أقل للألم وعلى ذلك فهذه الطريقة هي الأكثر ملائمة لحقن الأدوية متوسطة التخريش وكذلك فهي تناسب المحاليل والمعلقات غير المنحلة في الماء أو الزيت.

٣-الاستنشاق : (Inhalation)

يؤمن انتقالاً سريعاً للدواء عبر السطح الواسع للأغشية المخاطية للجهاز التنفسي.

وتستعمل هذه الطريقة في الحالات الآتية:

- للحصول على تأثير جهازى عام: في حالة إدخال المركبات الغازية مثل أكسيد النتروز والمخدرات الطيارة مثل الهالوثان.

- للحصول على تأثير موضعي: في حالة الربو القصبي مثلاً Salbutamol (موسع قصبي) أو Cromolyn Sodium (مثبت لخلايا ماست) تعطى هذه الأدوية بشكل حلالة هوائية (Aerosol) أو بشكل مسحوق فائق النعومة.

٤- الجلد : (Skin)

يقصد عادة من الأدوية المطبقة على الجلد التأثير الموضعي. وعلى الرغم من ذلك في بعض الحالات يكون أثر المرهم جهازياً حيث يمتص الدواء من الجلد كما في (Corticosteroids) المطبقة موضعياً عند الأطفال وكريمات الاستروجين عند النساء.

وبعض الأدوية مثل (glyceryl trinitrate) توضع بشكل لصاقة للإمداد الداعم للدواء في حالة خناق الصدر (الذبحة).

٥- العين : (Eye)

تستخدم هذه الطريقة لإحداث تأثيرات موضعية مثل إزالة احتقان أو لعلاج الزرق وذلك بشكل قطرات عينية.

البحث الرابع

مرور الأدوية من خلال الغشاء الخلوي

يتألف الغشاء من ذرات دسمة وذرات بروتينية تترك فيما بينها ثغوب تسمح بمرور بعض المواد المنحلة في الماء وغير المنحلة بالدم. إن قدرة الدواء على العبور تحدد هل سيمتص أولاً، وإذا امتص هل سيعبر الحاجز الدموي الدماغي (B.B.B.) (Blood Brain Barrier) أولاً، ويحدد هل سيعاد امتصاصه إلى الدوران العام بعد الترشيح الكببي أو أنسه سي طرح في البول.

يتم عبور الأدوية من خلال الغشاء الخلوي بطريقتين:

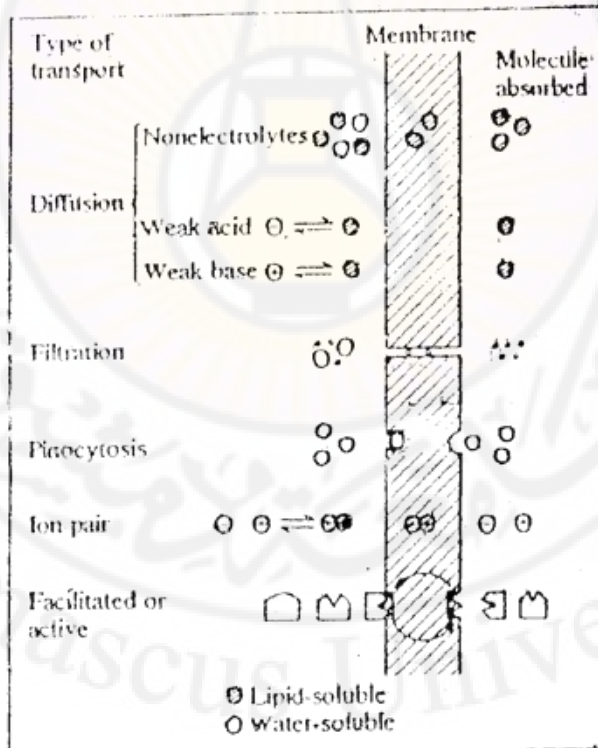


FIG: (6) : Mechanism involved in membrane transport of drugs

١- العبور المنفعل: (Passive Transport) .

ويشتمل على :

أ- الانتشار البسيط (Simple diffusion) .

ب- الارتشاح (Filtration) .

٢- العبور الخاص: (Specialized transport) .

ويشمل :

أ- العبور الفعال (Active transport) .

ب- الانتشار المسهل (Facilitated diffusion) .

ج- الابتلاع الخلوي (Pinocytosis) .

١- العبور المنفعل :

أ- الانتشار البسيط : وهي العملية الرئيسية المستخدمة في حالة الامتصاص وتوزيع الأدوية.

يمر الدواء عبر الغشاء الخلوي من جهة إلى أخرى حسب التركيز أي من التركيز العالي إلى التركيز المنخفض وتتوقف عملية الانتشار على :

١- ذوبان الدواء بالدم فكلما كان أكثر ذوباناً كلما زاد انتشاره.

٢- التشرد (أو التأين): (Ionization) : وهذا يعتمد على P_H الوسط وعلى ثابتة التشرد للدواء P_{Ka} (وتعرف P_{Ka} للدواء بأنها الـ P_H التي تتساوى عندها تراكيز الأجزاء المتشردة وغير المتشردة من الدواء). فالأدوية غير المتشردة أكثر ذوباناً بالدم وعليه تكون أكثر انتشاراً (أي تخترق غشاء الخلية بسهولة).

معظم الأدوية إما أن تكون حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة، لذلك نجد أن درجة P_H لها تأثير في الامتصاص (أي اختراق الدواء إلى داخل الخلية).

وتختلف هذه الحموض والأسس الضعيفة بعضها عن بعض بدرجة تشتدتها أي بـ P_{H} . وتتعلق قابلية تشتد الأدوية بدرجة P_{H} للوسط الموجودة فيه ويمكن تقدير الجزء المتشرد والجزء غير المتشرد من المركبات بدلالة P_{H} والأس P_{Ka} وفقاً لمعادلة (Henderson-Hasselbalch)

$$P_{Ka} = P_H + \log \frac{(U)}{(I)} \quad \text{للحموض الضعيفة}$$

$$P_{Ka} = P_H + \log \frac{(I)}{(U)} \quad \text{للأسس الضعيفة}$$

حيث :

(U) - تركيز الدواء غير المتشرد (Unionized)

(I) - تركيز الدواء المتشرد (Ionized) .

وبما أن $\log 1 = 0$ إذن $P_{Ka} = P_H$ في حالة التركيز الجزيئي لكل من U، I يكونان متساويين وبمعنى آخر P_H عندها ٥٠% من الدواء يتشرد أو (لا يتشرد).

إذن الحموض الضعيفة تمتص عبر الغشاء الخلوي في الوسط الحامضي والأسس تمتص عبر الغشاء الخلوي في الوسط القلوي وهذا مبين بالشكل (7).

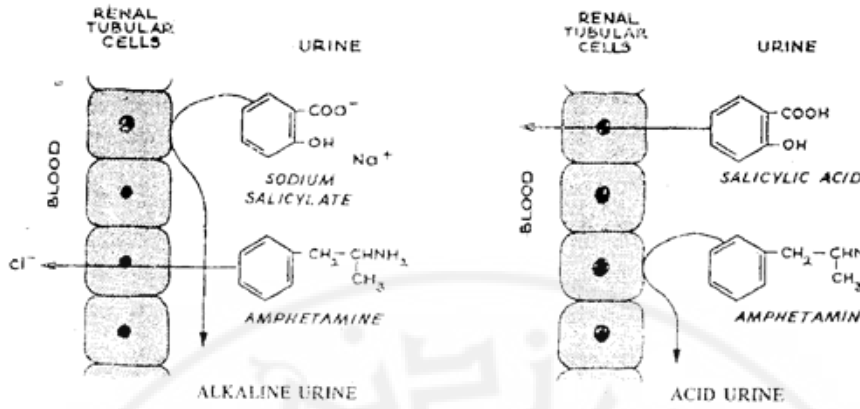


Fig.3: Illustration of how changes in pH affect the excretion of drugs.

(7) الشكل

مثال حمض الصفصاف والامفيتامين.
في حالة البول القلوي يتأين حمض الصفصاف فلا يعود امتصاصه وينطوح
عن طريق البول أما في حالة البول الحمض فلا يتأين وعلى هذا الأساس
يعاد امتصاصه إلى الدم.
وفي حالة الامفيتامين يتأين في البول الحمضي لذلك لا يعاد امتصاصه ويبقى
في البول.

ب-الارتشاح : Filtration

يتم عن طريق المواد من خلال ثقوب غشاء الخلية بواسطة الضغط الحلولي
أي يتحكم تركيز المادة الدوائية بجهة الانتشار من المنطقة ذات التركيز
الدوائي العالي إلى المنطقة ذات التركيز المنخفض ولا يتطلب هذا المرور
طاقة ولا يستلزم وجود حامل.

٢-العبور الخاص : Specialized transport

أ-العبور الفعال : Active transport

هذا العبور قادر على تحريك الأدوية عكس مدروج التركيز من المنطقة
منخفضة التركيز إلى المنطقة عالية التركيز. ويتطلب ذلك وجود البروتينات

الحاملة النوعية وكذلك وجود طاقة. يحدث هذا العبور الفعال في الأمعاء، والكلية.

بب- الانتشار المسهل : Facilitated diffusion

يحتاج هذا العبور إلى حامل تسهل مرور الدواء (ولا يحتاج إلى طاقة) إلى أن يتساوى تراكيز الدواء خارج الغشاء وداخله.

جـ- الابتلاع الحيوي : Pinocytosis

خاص للأدوية ذات الوزن الجزيئي مثلاً يتم امتصاص فيتامين B_{12} بهذه الطريقة والشكل (6) يبين الآليات المختلفة لعبور الدواء وهناك العديد من الحواجز الأخرى غير غشاء الخلية يتوجب على المواد الدوائية أن تعبرها حتى تصل بالشكل الفعال والكثافة المؤثرة إلى مكان التأثير وهذه الحواجز يمكن تقسيمها إلى:

أ- نسيجية مثل الجلد، الأغشية المخاطية وغشاء باطن الأمعاء.

ب- مائية مثل الدم، السوائل بين الخلايا وداخل الخلية نفسها ويتوقف ذلك على خواص الدواء الكيميائية والفيزيائية.

١- الأدوية البروتينية أو التي تتحد أو ترتبط مع البروتينات ينحصر توزيعها في البلازما.

٢- الأدوية التي تستطيع أن تخترق جدار الخلية بسهولة تتوزع في السائل داخل الخلية مثل الكحول، الصفصات والبولية.

٣- الأدوية التي تستطيع أن تخترق جدار الأوعية الشعرية ولكنها لا تستطيع أن تخترق الجدار الخلوي ينحصر توزيعها في السائل الخارجي للخلية مثل مركبات الأمونيوم الرباعية. وتجتاز معظم الأدوية الحاجز المشيمي وتصل إلى دورة الجنين ولهذا يحظر استعمال مثبطات الجهاز العصبي المركزي

وخاصة المورفين في أثناء الولادة إذ قد يعوق بدء التنفس التلقائي عند الجنين عقب الولادة.

ويتوقف اختراق الأدوية أو مرورها إلى C.N.S على الحاجز الدموي الدماغي. الذي يقع بين المصورة والجدار الأندوثيليلي لخلايا البطانة الشعرية.



البحث الخامس

مصير الدواء : Fate of drugs

هو العمليات التي يخضع لها الدواء بعد إدخاله الجسم. وتشمل: امتصاصه، توزيعه، والتحويلات الكيميائية الطارئة على بنيته (الاستقلاب) وإطراحه. لكي يؤثر الدواء يجب أن يصل إلى مواضع تأثيره بتركيز كافٍ وأن يحافظ على ذلك التركيز لزمان مناسب. ويعتمد مستوى الدواء في الدم على معدل ودرجة امتصاصه من جهة، وعلى معدل تصفيته من جهة ثانية، كما هو مبين بالشكل (8) :

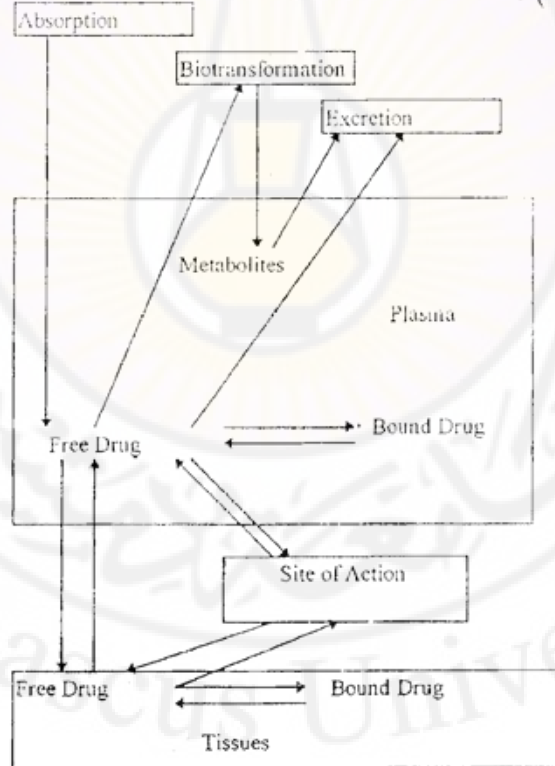


Fig.8 Factors affecting the concentration of a drug at its site of action

الامتصاص : (Absorption)

الامتصاص هو مرور الدواء من مكان إدخاله إلى الدوران الدموي. ويوجد عاملان يؤثران في الامتصاص:

أ- عوامل متعلقة بالدواء . ب- عوامل متعلقة بالمريض .

أ- العوامل المتعلقة بالدواء:

١- الخواص الكيماوية الفيزيائية وتشمل :

أ- قابلية الدواء للانحلال:

الامتصاص متوقف على قابلية الدواء للانحلال بالدم أو بالماء. والأدوية غير المنحلة مثل كبريتات الباريوم لا تمتص.

ب- درجة التثرد : (Degree of ionization) .

يقل الامتصاص بزيادة درجة التثرد، مثل مركبات الأمونيوم الرباعية تتثرد بدرجة كبيرة ولا تنحل بالدم وعلى ذلك فامتصاصها ضعيف.

ج- التكافئ : (Valency) .

مركبات الحديد (Ferrous) تمتص جيداً من الجهاز الهضمي أكثر من مركبات الحديد (Ferric).

٢- الشكل الصيدلاني : (Pharmaceutical Form)

يؤثر شكل الدواء في درجة امتصاصه فالمحاليل المائية أكثر امتصاصاً من المحاليل الزيتية أو المعلقة وكما صغرت أجزاء المسحوق زادت امتصاصه.

ب- عوامل متعلقة بالمريض:

١- طريقة إعطاء الدواء :

أ- الامتصاص من الجلد : يكون ضعيفاً جداً ويعتمد على انحلال الدواء بالدم أو السواغ المحضر به.

ب-الامتصاص من الأغشية المخاطية: وتتلخص في الآتي:

-سريع وممتاز من الشعب الرئوية.

-جيد جداً من الأغشية المخاطية تحت اللسان، الأمعاء الدقيقة والمستقيم وتعتبر الأمعاء الدقيقة المكان الرئيسي لامتصاص الأدوية الفموية.

-ضعيف من أغشية المعدة (تمتص المعدة عدداً قليلاً من الأدوية مثل الكحول الإيثيلي، الصفصاف واليود).

ج-الامتصاص من مكان الزرق:

-الامتصاص عن طريق تحت الجلد أسرع من الأغشية المخاطية والامتصاص عن طريق العضلات الهيكلية أسرع من تحت الجلد ويمكن لبعض المواد أن تؤثر في سرعة الامتصاص مثل الأدرينالين ينقص الامتصاص لتقيضه للأوعية، الاستروجين ينقص الانتشار والامتصاص بزيادة حمض الهالورونيك، الهالورونيداز تزيد الامتصاص لأنها تنقص حمض الهالورونيك الذي يزيد تماسك النسيج الضام.

-مساحات مكان الامتصاص:

تؤثر مساحة السطح الذي ينتشر عليه الدواء في مدى امتصاصه، وتمتص الأدوية بعد الحقن العضلي بسرعة نظراً لانتشار المحلول في سطح العضلات الكبيرة.

-الدورة الدموية في مكان الامتصاص:

تعد حالة الأوعية الدموية في مكان الامتصاص عاملاً مهماً يؤثر في سرعة الامتصاص، ومن الممكن التحكم في ذلك، فمثلاً لإبقاء المخدر الموضعي في مكان الحقن يعطى الأدرينالين مع المخدر الموضعي. فيحدث الأدرينالين انقباضاً في الأوعية الدموية مما يؤخر نقل الدواء إلى الدورة الدموية فيسبب زيادة التأثير الموضعي بمكان واحد.

التوزع: (Distribution)

تتوزع الأدوية أو تمر بعد امتصاصها خلال السوائل والأنسجة المختلفة للجسم مثل البلازما، السائل خارج الخلوية، السائل داخل الخلوية. ويتوقف ذلك على خواص الدواء الكيميائي والفيزيائي:

١- الأدوية ذات الوزن الجزيئي العالي مثل (Dextran ، Heparin) تتوزع في البلازما وذلك لعدم قدرتها على اختراق جدار الأوعية الشعرية بسهولة.
٢- الأدوية التي تستطيع اختراق جدار الأوعية الشعرية ولكنها لا تستطيع أن تخترق الجدار الخلوي ينحصر توزيعها في السائل الخارجي للخلية مثل مركبات الأمونيوم الرباعية، أنيولين (inulin) وبعض الشوارد مثل: SO_4^{--} ، Be^{+} ، Cl^{-} ، Na^{+} .

٣- الأدوية التي تستطيع أن تخترق جدار الخلية بسهولة وليس لها ألفة (affinity) لنسيج معين تتوزع بشكل متساو تقريباً بين السوائل داخل الخلوية وخارجها. مثل الساليسيلات والبولية.

٤- بعض الأدوية تتركز في أماكن معينة بالجسم مثلاً يتركز اليوم في غدة الدرق، والكليويكين في الكبد، والكالسيوم والتتراسيكلين في العظام، والثيوبنتون في الدهون.

ارتباط الأدوية مع بروتينات البلازما:

عندما يبلغ الدواء الدم يرتبط مع بروتينات البلازما عادة مكوناً مركباً فعالاً وتبقى كمية ضئيلة من الدواء بنسبة ١-٥% حرة تعطي التأثير الدوائي المطلوب والبروتين المسؤول عن هذا الارتباط هو الألبومين بالدرجة الأولى ويمكن أيضاً أن يكون (Bglobulin) بشكل قليل أمثلة عن الأدوية التي ترتبط ارتباطاً قوياً جداً مع بروتينات البلازما هي الديكومارول، فنييل بوتازون، (Tolbutamide) ومركبات السلفا طويلة المفعول ويؤدي الجزء

المرتبط بالبروتين من الدواء دور المخزون، فمتى تم استقلاب الجزء المتحرر فإن مقادير أخرى ستحرر من البروتين.

دواء + بروتين ← الدواء البروتيني (معقد) ← دواء + بروتين

↓
التأثير الدوائي ← استقلاب

استقلاب الأدوية : (Biotransformation)

استقلاب الأدوية أو مصير الأدوية يقصد بهذا التعبير التغيرات الكيميائية التي تطرأ على الدواء في الجسم الحي، ويمكن تقسيم هذه التفاعلات كما هو مبين بالشكل (9) إلى :

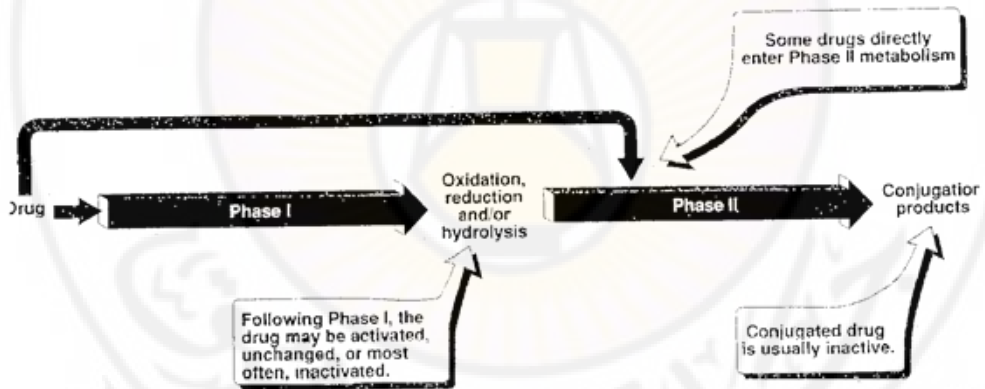


Figure 9.
The biotransformations of drugs.

الشكل (9)

أ-الطور I: أو التفاعلات غير المصنعة : وتشمل على

Phase I or Non- Synthetic Reactions:

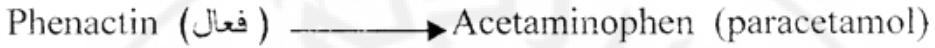
١-تفاعلات الأكسدة: وقد ينتج عنها تحويل مركبات غير فعالة إلى مركبات فعالة مثل :

أكسدة



ويمكن أن ينتج من تفاعلات الأكسدة تحويل مركبات فعالة إلى مركبات أكثر فعالية مثل :

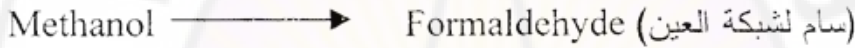
أكسدة



(أكثر فعالية)

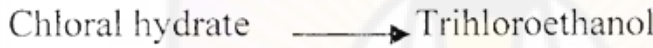
ويمكن أيضا أن ينتج من تفاعلات الأكسدة تحويل المركبات إلى مركبات سامة مثل :

أكسدة



إرجاع

٢-تفاعلات الإرجاع :



(مركب فعال)

(مركب أكثر فعالية)

حلقة

٣-تفاعلات الحلقة :



(فعال)

(غير فعال)

ب-الطور II : أو تفاعلات التصنيع:

Phase II or Synthetic Reactions:

هي تفاعلات انضمام (Conjugation) الدواء الأصلي أو مشتقاته مع جذور حمضية أو حموض أمينية وغالبا تفاعلات الانضمام ينتج عنها مركبات غير فعالة وأكثر انحلالا في الماء وتشمل هذه التفاعلات :

-انضمام Chloramphenicol مع glucuronic acid .

- Phenol مع Sulphate .

- Sulphonamides مع acetic acid .

- Salicylate مع glycine

يمكن أن يطرأ على بعض الأدوية الطوران مثلاً (isoniazid) يُؤسستل أولاً (أي تفاعلات الطور II) ثم يحلمه (تفاعل الطور I) ويتحول إلى (isonicotinic acid).

أماكن استقلاب الدواء: Sites of Biotrans formation

١- الأنزيمات الصغائرية الكبدية : Hepatic microsomal enzymes
تستقلب معظم الأدوية بهذه الأنزيمات الموجودة في الشبكة الهيولية الداخلية الكبدية، وتعرف أيضاً بمجموعة السيتروكروم P-450 وهي تحفز تفاعلات الانضمام مع glucuronic ومعظم تفاعلات الأكسدة.

٢- الاستقلاب اللاصغائري للأدوية :

يحدث هذا الاستقلاب في الكبد، أنسجة أخرى، العصارات المعوية، البلازما والفلورا المعوية، وهو مسؤول عن:

أ- معظم تفاعلات الانضمام غير الغلوكوروني.

ب- بعض تفاعلات الأكسدة.

ج- بعض تفاعلات الإرجاع.

د- بعض تفاعلات الحلمة.

ولا تتأثر فعالية الخمائر اللاصغائرية بالأدوية.

تأثير الأدوية في الأنزيمات الصغائرية الكبدية:

أ- المنشطات Activators:

إن عددا كبيرا من الأدوية قادر على زيادة نشاط هذه الخمائر ويترتب على ذلك زيادة قدرتها على إزالة سمية الدواء.

فهذه الأدوية تزيد من معدل قدرتها على الانضمام. ومن الأدوية التي تبدي مثل هذا التأثير: الباربيتورات، الفينيل بيوتازون، أمبيرامين، والأندروجينات.

ويكون نشاط الخمائر اللاصغائرية منخفضاً دائماً عند حديثي الولادة ويزداد بالتدريج بزيادة النمو ، وهو قليل أيضاً في حال الجوع والسرطان وبعض أمراض الكبد.

ب- المثبطات Inhibitors:

تنشط بعض الأدوية نشاط الخمائر الصغائرية ويترتب على ذلك تأخير معدل انضمام الأدوية الأخرى ولذلك تسرع وتطيل من مدة مفعولها ومثال على المثبطات :

Oestrogen , chloramphenicol , cimitidine , progesterone

تأثير الأمراض في الاستقلاب:

١- تأثير أمراض الكلية في استقلاب الدواء:

تؤدي أمراض الكلية في الإبطاء من إفراغ العديد من الأدوية عن طريق البول مثلاً: Streptomycin, Gentamycin, Penicillin g, Kanamycin, Tetracyclin, Digoxin . وغيرها من الأدوية التي تفرغ من الجسم بصورة رئيسة بالطريق البولي ويجب أن يخفض المقدار عند المصابين بأمراض الكلية بسبب صعوبة الإفراغ لديهم وإلا تظهر أعراض الانسمام بالدواء وكمثال على ذلك نذكر أنه في حال عدم توفيق مقادير ستروبتوميسين لدى المصابين بأمراض الكلية فإن هؤلاء يصابون بالطرش.

٢- تأثير أمراض الكبد في استقلاب الدواء:

تؤدي الأمراض الكبدية إلى بطء في استقلاب بعض الأدوية مثال على ذلك فنيل بوتازون Phenyl butazone (على الرغم من أنه ينشط الصغائر الكبدية) وأن تأثيرات الإصابات الكبدية في استقلاب الدواء تختلف حسب طبيعة الإصابة وشدتها فمثلاً يفضل استعمال برينزولون Prednisolone في

معالجة الإصابة الكبدية عن البردنزون Prednisone الذي يتطلب حيوية في الكبد لتحويله إلى مستقلة البرينزولون حيث إن هذا الطريق الاستقلابي يتأثر بالإصابة بالكبد.

إفراغ الدواء أو اطراح الدواء : Excretion of drugs:

أهم أعضاء الجسم التي تقوم باطراح الأدوية هي :

١-الكلية: تطرح الأدوية غير الطيارة وكافة نواتج استقلابها، وبعض الأدوية الطيارة، وتشارك في هذه العملية كل من الكبيبة (Glomerulus) والأنابيب الكلوية (Tubules).

ومن الأهمية النظر إلى النقاط الآتية في حالة الإفراغ عن طريق الكلية:
أ-إن معدل الرشح الكبيبي يكون بطيئاً في حالة الأدوية المرتبطة بقوة مع البروتينات مثل Phenylbtazone. والباربيتورات قصيرة المفعول.

ب-تطرح الأدوية غير المستقلة في البول بدون تغيير مثل :
barbitone, Frusemide , Acetazolmide و البنسلين.

ج-يعاد امتصاص الأدوية الذوابة بالدم كاملة في الدم إلا إذا تحولت إلى مركبات أكثر قطبية من خلال الاستقلاب باستعمال نموذجين من التفاعلات: تفاعلات الطور I (الأول) التي تتطلب إضافة مجموعات الهيدروكسيل أو إزالة مجموعات حاصرة من زمرة الهيدروكسيل والكاربوكسيل وزمر الأمين. أو تفاعلات الطور II (الثاني) التي تستعمل الانضمام مع السلفات أو الغليسين أو الحمض الغلوكوروني وذلك لزيادة قطبية الدواء.

د-تؤدي P_H البول دوراً مهماً في الاطراح ففي حالة P_H تكون ملائمة لاطراح الأدوية الحامضية مثل Phenobarbitone، الأسبرين.

أما P_H المنخفضة تلائم اطراح الأدوية الأساسية مثل الامفيتامين والأفديرين.

٢- تطرح الرئة الأدوية الغازية والطيارة من المخدرات العامة ونواتج استقلابها مثل غاز CO_2 .

٣- الغدد الجلدية : بخاصة الغدد الدرقية والغدد العرقية فقد تصل بعض الأدوية إلى اللبن في أثناء الرضاعة، كما أن العرق يحتوي على كميات ملموسة في كثير من الأدوية، عندما تكون هذه المواد مهيجة يظهر طفح جلدي.

٤- الجهاز الهضمي: ويشمل :

أ- الغدد اللعابية: يمكن الكشف عن مواد كثيرة في اللعاب، وتمنح المعادن الثقيلة اللعاب طعمه وتسبب التهاب اللثة وزيادة إفراز اللعاب.

ب- المعدة: تطرح بعض الأدوية في المعدة مثل المورفين.

ج- الصفراء: يطرح العديد من الأدوية في الصفراء ولكنها تعود فتمتص من الأمعاء مما يؤدي إلى إضافة أمد تأثير الدواء.

د- الكولون: يطرح البقايا الممتصة وكذلك الأجزاء المطروحة من الجزء العلوي من الجهاز الهضمي. وتتركز الأدوية في مواضع الطرح، ففي حالة التسمم بالزئبق يحدث تلف شديد للكلية والكولون، وكذلك يجب أن نعمل على وقاية أعضاء الإخراج في حالات التسمم هذه.

وعند وصف الأدوية المعروفة بأثرها السام يجب أن نتحقق أولاً من سلامة الأعضاء التي تطرحها، مثال ذلك يجب ألا توصف مدرات البول الزئبقية إلا عندما نتحقق من سلامة الكلية.

وتجتاز معظم الأدوية الحاجز المشيمي، وتصل إلى دورة الجنين، ولهذا يحظر استعمال مثبطات الجهاز العصبي المركزي، وبخاصة المورفين، في أثناء الولادة، إذ قد يعوق بدء التنفس التلقائي في الجنين عقب الوضع.

يتناسب معدل انطراح معظم الأدوية من الجسم مع تركيزها في البلازما ويوجد حالة توازن بين البلازما وأنسجة الجسم، ولمقارنة انطراح الأدوية المختلفة يستعمل اصطلاح (العمر النصفى للدواء Half life of drug) وهو عبارة عن الزمن اللازم لإبقاء نصف الجرعة بالجسم، ويختلف هذا الزمن من عدة دقائق إلى بضع سنوات (مثل Iophenoxic وهي مادة للتصوير الشعاعي يبلغ العمر النصفى لها ٢٢ سنة). هناك عوامل عدة تؤثر في العمر النصفى للدواء هي:

١- الترشيح الكبيبي.

٢- الإفراز الأنبوبي.

٣- ارتباط الدواء ببروتينات البلازما.

٤- سرعة استقلاب الدواء نفسه.

الأدوية التي لا تتطرح عن طريق الترشيح الكبيبي وإنما يتعدى ذلك إلى إفرازها من قبل الأنابيب، لهذه الأدوية عمر نصفى قصير جداً، كالبنسلين، ولإطالة عمره النصفى يضاف إليه دواء آخر مثل Probenecid الذي يثبط الإفراز الأنبوبي.

وتطرح الأدوية المرتبطة مع بروتينات المصورة ببطء شديد عن طريق الكلية ويمكن أن يبلغ العمر النصفى لهذه الأدوية عدة سنوات.

ويحسب العمر النصفى للدواء (إذا استبعدنا ارتباط الدواء ببروتينات البلازما وسرعة استقلابه) كما يأتي:

٧٠ دقيقة إذا أفرغ وحده بالترشيح الكبيبي، ٧ دقائق إذا أفرغ عن طريق الأنابيب وكان العامل المحدد الوحيد لإفراغه هو الجريان الدموي الكلوي.

٧ أيام إذا أعيد امتصاص الدواء من الأنابيب بحيث لا يزيد تركيزه في البول على تركيزه في المصورة.

ويرشح الدواء عادة من خلال الكبيبات ثم يعاد امتصاصه جزئياً بالأنسابيب. ولما كانت إعادة امتصاص الماء أكبر في معظم الأدوية، لذا فإن تركيز الأدوية في البول غالباً ما يكون أكثر مما هو عليه في المصورة. أما عندما يتوزع الدواء في كل ماء الجسم ويعاد امتصاصه من قبل الأنسابيب الكلية بنسبة امتصاص الماء نفسها، فإن تركيزه في البول يصبح مساوياً تركيزه في المصورة.

طرق تطويل مدة تأثير الدواء:

يمكن تطويل مدة تأثير الدواء بطرق عديدة :

- ١-بتأخير امتصاص الدواء.
- ٢-بتأخير استقلاب الدواء.
- ٣-بتأخير انحطاح الدواء.
- ٤-بزيادة ارتباط الدواء ببروتينات البلازما.
- ١-تأخير امتصاص الدواء.:

يمكن تأخير امتصاص الدواء بطرق عديدة :

- أ-التقليل من الساحة الدموية في مكان الامتصاص مثل حقن أدوية مقبضنة للأوعية مثل الأدرينالين مع الدواء.
- ب-التقليل من ذوبان الدواء بعمل معقدات قليلة الذوبان مثل Procaine penicillin .
- ج-إعطاء الدواء في سواغ زيتي مثل أدرينالين بالزيت أو Vassopressin tannate في الزيت.
- د-زرع Implantation حبيبات Pellets الدواء تحت الجلد مثل Deoxy corticosterone D O C A .

٢- تأخير استقلاب الدواء:

باستخدام بعض الصغائر الكبدية مثل SKF 525-A وعلى الرغم من ذلك فهذه الطريقة ليست عملية.

٣- تأخير انطراح الدواء:

مثل البروبنيسيد probenecid يؤخر انطراح البنسلين عن طريق تثبيط الإفراز الأنبوبي.

٤- زيادة ارتباط الدواء ببروتينات البلازما:

مثل السلفوناميد طويلة المفعول مثل سلفاديموكسين Sulphadimethoxine ارتباطها مع بروتينات البلازما أشد قوة من ارتباط السفاديازين قصير المفعول.

البحث السادس

المبادئ الأساسية لحركة الدواء

Fundamental Principle of Pharmacokinetics

إن معرفة حركية الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب والإفراغ يمكن أن ينبئ ببدء (Onset) وزمن تأثير الدواء بالإضافة إلى الوقت اللازم لتكرار تعاطيه.

حركية هذه العمليات تتبع إحدى هذه القوانين:

أ- حركيات النمط الأول (First-order Kinetics).

ب- حركيات النمط صفر (Zero-order Kinetics).

أ- حركيات النمط الأول :

يتوقف خضوع نسبة ثابتة من الدواء المتاح للعمليات الحركية المختلفة (سواء الامتصاص، الاستقلاب أو الانطراح) في وحدة زمنية على تركيز الدواء في ذلك الوقت.

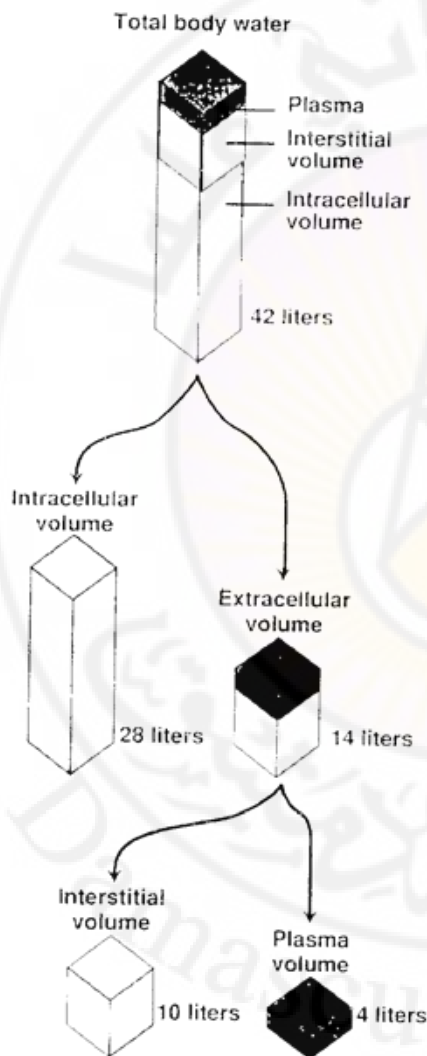
وعليه يمكن التوقع لعمليات الامتصاص المبينة على هذا النمط أن تكون سريعة في الأول ثم تصبح بطيئة بعد ذلك أما بالنسبة لحركيات انطراح الدواء فمعظم الأدوية تتبع النمط الأول فإذا أخذت الأدوية التي تتطرح ببطء على فترات متكررة يمكن أن تؤدي إلى تسمم نتيجة تراكمها مثال (الديجتال) ولتجنب ذلك تعطى أولاً جرعة كبيرة وبعدها تعطى جرعة أقل تعرف بالجرعة المحافظة Maintenance dose.

ب- حركيات النمط صفر:

لا يعتمد معدل هذه العملية على كمية الدواء المتاحة ولكن عدد ثابت من الجزيئات يمتص أو ينطرح في وحدة زمنية.

يحدث هذا النمط في بعض الأدوية مثل الأسبرين، الايتسانول، Phenytoin تكون الجرعات كبيرة جداً وتكون الأنزيمات مشبعة بتركيزات الدواء الحرة المرتفع ويبقى معدل العمليات ثابتاً بمرور الوقت.

حجم التوزع : Volume of Distribution



الشكل (10) .

إن حجم التوزع هو حجم فرضي للسائل الذي سينتشر فيه الدواء. ويفيد أحياناً في مقارنة توزع الدواء مع أحجام الأحيزة المائية في الجسم الشكل (10).

فإذا اعتبرنا أن الجسم يتكون فقط من حيز سائل ضخم وأن كمية الدواء كاملة (M) ستتوزع بالتساوي على هذا الحيز أي يتساوى تركيز الدواء مع تركيزه في البلازما (C) إذن تركيز الدواء ضمن الحيز الوعائي هو الكمية الكلية للدواء المدخلة مقسمة على الحجم الذي يتوزع فيه الدواء V_d إذن:

$$C = \frac{M}{V_d}$$

$$V_d = \frac{M(\text{mg})}{C(\text{mg/L})} \quad (\text{L / kg for 70 kg})$$

وعلى هذا يمكن حساب حجم توزع الأدوية مثلاً:

V_d of Dextran (ذات وزن جزئي كبير) = 0.06 L/kg

(يتوافق مع حجم البلازما $(\frac{4L}{70})$ / kg

الأدوية التي تتوزع خارج الخلية مثل (inulin , Mannitol)

$$V_d = 0.2 \text{ L/kg } (\frac{14}{70})$$

الأدوية التي تتوزع داخل الخلية مثل (Ethanol)

$$V_d = 0.6 \text{ L/kg } (\frac{42}{70})$$

الأدوية التي ترتبط مع الأنسجة مثل (Digoxin)

$$V_d = 1 \text{ L/kg } (\frac{70}{70})$$

إن معرفة حجم التوزع يمكن أن يساعد على معرفة كمية الدواء كلها الموجودة بالجسم في أي وقت.

$$\text{إذن } M = C \cdot V_d$$

البحث السابع

التداخلات الدوائية : Drug Interaction

عند وصف دوائين أو أكثر بأن واحد قد يحصل الكثير من التداخلات ويمكن النظر في هذه التداخلات على أنها مرغوب فيها أو تداخلات غير مرغوب فيها.

أ- التداخلات المرغوب فيها : عندما ينتج من الجمع تأثيرات مميزة سريريا مثلاً: الكافئين أو الفينوباربيتون يقويا التأثير المسكن للأسبرين.

- البروتامين يضاد التأثير الزائد من الهيبارين.

ب- التداخلات غير المرغوب فيها: عندما ينتج من الجمع تأثيرات لها آثار جانبية وتنقسم إلى نوعين:

أ- النوع A (Type A) يحدث فيها استجابة مبالغ فيها .

ب- النوع B (Type B) يحدث فيها استجابة غير متعلقة بالاستجابة الطبيعية للدواء.

آليات التداخلات الدوائية :

يمكن أن تحدث التداخلات الدوائية إما قبل أو بعد دخول الدواء إلى البدن.

١- التداخلات قبل دخول الدواء إلى البدن :

أ- في أثناء التصنيع الدوائي مثل

لاكتات الكالسيوم والتتراسيكلين $\rightarrow$ Ca lactate + Tetracycline

تُعطي معقدًا خلابًا غير ذواب مما يعيق من امتصاص المضاد الحيوي.

ب- خلط الدواء بالمحاليل الوريدية (التسريب الوريدي)

يمكن أن يؤثر ذلك بعدة أشكال مختلفة مثلاً :

- يؤثر في P_{11} ، شفافية المحلول أو إلى تكون بللورات أو غازات تبطل مفعول الدواء وأمثلة على ذلك :

ascorbic acid, Ampicillin والباربيتورات تتفاعل مع محاليل Dextran مكونة معقدات أو تؤدي إلى تفكك الأدوية

- gentamicin, erythromycin, Benzylpencillin , hydrocortisone, Kanamycin

تتفاعل مع Heparin مكونة معقدات كيميائية.

ج- المزج البسيط للأدوية قبل الاستعمال مباشرة مثل :

- استعمال محقنة واحدة لحقن مزيج من thiopentone (قلوي) مع succinylcholine (حمضي) يؤدي إلى التعادل وفقدان الفاعلية .

- Methicillin , Kanamycin .

- Protamine (أساس قوي) تبطل مفعول Heparin (حمضي) .

٢- تداخلات بعد دخول الدواء :

تقسم هذه التداخلات إلى مجموعتين :

أ- تداخلات حركية (Pharmacokinetic) .

ب- تداخلات فارماكوديناميكية (Pharmacodynamic) .

أ- التداخلات الحركية pharmacokinetic

تعني هذه التداخلات تداخل الدواء في حركية دواء آخر من حيث الامتصاص، التوزع، الاستقلاب ، والانطراح وتشمل :

١-تداخلات تؤثر في امتصاص الجهاز الهضمي :

أ- حركية الجهاز الهضمي : الأدوية التي تقلل زمن تفريغ الجهاز الهضمي مثل الأتروبين تؤخر امتصاص الأدوية الأخرى المصاحبة له وأيضاً Propantheline يؤخر امتصاص Paracetamol وبالعكس

metoclopramide (تسرع) تساعد على تسريع التفريغ تسرع من امتصاص Paracetamol .

ب- P_{II} الجهاز الهضمي : (C.I P_{II}) : يتوقف معدل الامتصاص على P_{II} الجهاز الهضمي فالحموضة تسرع من امتصاص الأدوية الحامضة من المعدة في حين القلونة تساعد على امتصاص الأدوية القلوية من الأمعاء.

ج- الارتباط أو الخلابة : Binding or chelation تكون التتراسيكلينات مع أملاح Mg, Ca, AL (تستعمل كمضادة للحموضة) معقدات خلابة تقلل من امتصاص المضاد الحيوي.

وأيضا عند استعمال التتراسيكلين مع مركبات الحديد (لعلاج فقر الدم) تتكون معقدات غير ذوابة تعيق من امتصاص كلا من المضاد الحيوي والحديد.

د- التركيب الابيتاليالي للزغابات المعدية : الاستعمال المزمن لبعض الأدوية يخرّب الجدار المخاطي المعوي مما يؤدي إلى ضعف امتصاص الأدوية الأخرى مثلا Phenytoin يثبط امتصاص حمض الفوليك Neomycin يقلل امتصاص البنسلين والديجوكسين.

٢- تداخلات تؤثر في استقلاب الدواء :

أ- تأثيرات نتيجة زيادة الخمائر المنشطة : (زيادة الخمائر الصفائرية) تزيد (تعزز) الباربيتورات من معدل استقلابها نتيجة زيادة الخمائر الصفائرية وكذلك تزيد من استقلاب بعض الأدوية مثل : Dicoumarol , Phenytoin , الهورمونات الستيرويدية، والديجوكسين.

- تزيد من استقلاب فيتامين D.

- تزيد من عمليات الانضمام بحمض glucuronic ويستفاد من هذه الخاصية في علاج اليرقان عند الخدج.

- الباربيتورات ، Phenytoin ، Phenyl butazone تزيد من استقلاب موانع الحمل الفموية و عليه تقل فعاليتها.

ب- تأثيرات نتيجة تثبيط الخمائر :

- مثبطات المونو أمين أكسيداز MAO inhibitors تثبط استقلاب الأمينات الودية. و عليه عند استعمال الطعام الحاوي على tyramine مثل الجبنه تؤدي إلى نوبة من ارتفاع الضغط.

- وأيضا MAOI تثبيط.استقلاب الأدوية الثلاثية الحلقة المثبطة C.N.S وبعض المسكنات مثل Pethidine .

- مركبات السلفا، والسليسلات، فينيل بوتازون، dicoumarol تثبط استقلاب Tolbutamide مما يؤدي إلى نقص سكر الدم.

٣- التداخلات الدوائية التي تؤثر في توزيع الدواء (في إزاحة الدواء المرتبط بالبروتينات) :

ترتبط الأدوية ببروتينات البلازما بدرجات متفاوتة والجزء المرتبط يكون غير فعال في حين الجزء الحر وهو يمثل نسبة ضئيلة جدا من الدواء تكون فعالة وأيضا سميته تتوقف على هذا الجزء الحر. فعند إزاحة دواء من مكلن ارتباطه بدواء آخر فهذا يعني أن هذا الجزء المزاح أصبح حرا واصبح مركزا مما يؤدي إلى تأثيرات دوائية كبيرة كما أن سميته تزداد مثال على ذلك.

Salicylates, Phenyl butazone، ومركبات السلفا يمكن أن تزيد warfarin مما يؤدي إلى حدوث نزيف .

وأيضا في إمكان الأدوية السابقة أن تزيد Tolbutamide مما تزيد من التأثير الخافض للسكر لهذا الدواء Tolbutamide .

٤- التداخلات الدوائية التي تؤثر في الانطراح :

تشمل اليتين :

أ- التنافس على الإفراز الأنبوبي الفعال :

يمكن حجب فقدان الدواء الذي يفرز بطريقة الأنابيب الفعال (active secretion) بأدوية تتنافس بنفس آلية النقل (أي النقل الفعال) مما يؤدي إلى احتجازها مثلاً :

Probenecid (دواء حمضي) يحجب الإفراز الأنبوبي للبنسلين مما يؤدي إلى إطالة مفعوله.

- Dicoumarol تؤثر على الإفراز الأنبوبي (Chlorpropamide) مما يؤدي إلى انخفاض شديد في سكر الدم .

ب- التغيير في P_H البول :

يمكن لأحد الأدوية أن يغير من P_H البول وعلى ذلك يمكن أن يعدل من انطراح الدواء الآخر مثلاً :

- تحمض البول بكلوريد الأمونيوم يسرع من انطراح الأمفيتامين وغيره من الأدوية الأساسية (Basic) .

- قلونة البول ببيكربونات الصوديوم تسرع من انطراح الأدوية الحامضة مثلاً الباربيتورات ، السلفانيميد.

ب- التداخلات الفارماكوديناميكية Pharmacodynamic

تعني هذه التداخلات تداخل الدواء في آلية تأثير دواء آخر وتشمل:

١- التنافس على مستقبلات نوعية :

competition for specific receptor sites:

الأدوية التي لها ألفة (affinity) على مستقبل ما ولكن ليس لها فعالية (intrinsic activity) تعمل كحاجب (antagonist) للدواء الذي له ألفة وفعالية مقلد أو منبه أو شاد agonist على هذا المستقبل.

فكلاهما الدواء الفعال والدواء غير الفعال يتنافسا على المستقبل نفسه مثلاً.

- الأتروبين يحجب التأثير المسكاريني للاستيل كولين .

- Nalorphine يحجب التأثير المركزي للمورفين .

٢- التنافس على نفس الجهاز الفيزيولوجي :

يمكن أن تؤدي الأدوية التي تتداخل على نفس الجهاز الفيزيولوجي إلى زيادة أو نقصان في التأثير الدوائي مثلاً :

- الباربيتورات تسهل (أو تزيد) من مفعول الكحول المثبط على C.N.S .

- الكافئين يضاد من مفعول الكحول المثبط على C.N.S .

- الأتير يقوي التأثير المرخي العضلي للكورار .

٣- تداخلات تتطلب التعديل في تركيز الناقلات الداخلية على المستقبلات :

يمكن أن يعدل الدواء من : تصنيع، تحرر، التقاط، الناقلات الطبيعية وعلى ذلك هذه الأدوية يمكن أن تؤثر في هذه الناقلات في هذه المستقبلات مثلاً :

- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة تحجب النقاط النور أدرينالين بوساطة العصب الودي وأيضاً تمنع من دخول بعض الأدوية مثل guanethidine وعلى ذلك تفشل دخول guanethidine وعدم وصولها إلى مستودعات النور أدرينالين في نهايات الأعصاب مما يؤدي إلى نقص شديد في تأثيرها الخافض للضغط.

٤- تداخلات في حجم الدم أو التوازن الشاردي :

نشاط أو سمية بعض الأدوية يمكن أن تؤثر في التوازن الشاردي أو في حجم البلازما مثلاً :

- المدرات البولية Thiazide وبعض الأدوية الأخرى التي تؤدي إلى نقص البوتاسيوم (Hypokalaemia) تساعد على زيادة سمية corticosteroids ،Phenylbutazone وبعض الأدوية الأخرى التي تعمل على حبس الصوديوم والسوائل تنقص من التأثير الخافض للضغط للأدوية وأيضاً تضاد التأثير المدر.

٥- تداخلات تؤدي إلى زيادة السمية من خلال آلية المرض :

أمثلة على ذلك :

Frusemide تقوي من سمية Cephaloridine على الكلية .

الفصل الثاني

أدوية الجهاز العصبي التلقائي

البحث الأول: مقدمة في انجملة العصبية التلقائية (الذاتية).

البحث الثاني: الناقلات العصبية.

البحث الثالث: الأدوية المحاكية لنظير الودي :

-الأستيل كولين واستراته.

-منشطات الكولين استراز.

-مركبات الفوسفور العضوية.

البحث الرابع: مضادات القدرة الكولينرجية :

-قلويدات البلاذونا.

-بدائل الأتروبين المصنعة.

البحث الخامس: المقلدات الأدرينرجية :

-الكاتيكول أمينات.

-لاكاتيكول أمينات.

البحث السادس: المنشطات الأدرينرجية:

-حاصرات مستقبلات ألفا.

-حاصرات مستقبلات بيتا.

-حاصرات الأعصاب الأدرينرجية.

البحث السابع: أدوية العقد التلقائية والوصل العصبي العضلي

-منبهات العقد التلقائية.

-حاصرات العقد التلقائية.

-مرخيات العضلات الهيكلية.

البحث الأول

مقدمة في الجملة العصبية الذاتية (التلقائية)

تقسم الجملة العصبية إلى قسمين :

١- الجملة العصبية المركزية Central Nervous system (CNS) والتي تتألف من الدماغ (Brain) والنخاع الشوكي (Spinal cord).

٢- الجملة العصبية المحيطية peripheral Nervous System والتي تتضمن العصبونات (الخلايا العصبية) الواقعة خارج الدماغ والنخاع الشوكي والأعصاب الداخلة والخارجة من الجهاز العصبي المركزي.

يقسم الجهاز العصبي المحيطي وظيفياً إلى قسمين:

قسم صادر (Efferent) :

تقوم عصبوناته بنقل السيالة العصبية من الجهاز العصبي المركزي والنخاع إلى النسيج المحيطية .

قسم وارد (Afferent) :

تقوم عصبوناته بنقل المعلومات من المحيط إلى الجهاز العصبي المركزي. ويمكن تقسيم القسم الصادر من الجهاز العصبي المحيطي وظيفياً إلى قسمين: العصبونات الجسمية : (somatic) أو الإرادية (الحركية) وهي مسؤولة عن الأفعال الإرادية مثل تقلص العضلات الهيكلية.

العصبونات الذاتية : (Autonomic) أو التلقائية تعمل بشكل لا إرادي على تنظيم متطلبات الجسم اليومية بدون تدخل أو مشاركة الوعي في ذلك. وتتألف بشكل رئيسي من الأعصاب الحشوية (الصادرة) التي تعصب العضلات الملساء الحشوية، القلبية، الجملة العصبية الوعائية والغدد خارجة الإفراز.

الفوارق بين (الأعصاب) التلقائية والأعصاب الإرادية (الحركية) :

١-تغذى الأعصاب التلقائية جميع أعضاء الجسم فيما عدا العضلات الهيكلية فإنها تتغذى بأعصاب إرادية.

٢-يخرج العصب الحركي من الجملة العصبية المركزية CNS (من نواة في CNS وهي عبارة عن تجمع للجسم الخلية العصبية ضمن الـ CNS) بينما العصب التلقائي يحدث تشابك في العقد (وهي عبارة عن تجمع أجسام الخلايا العصبية تتوضع في الجملة العصبية المحيطة) تعمل هذه العقد كمحطات اتصال بين العصبونات ما قبل العقد والعصبونات بعد العقد.

٣-تحاط الأعصاب الإرادية بغشاء مايليني Myelin tissue (مغمدة بالنخاعين) ولكن الأعصاب التلقائية بعد العقد لا تحاط بهذا الغشاء.

٤-يسبب قطع الأعصاب الإرادية شلل العضلات المخططة التي تغذيها واضمحلالها. ولكن العضلات الملساء والغدد نشاطها ذاتياً لا يعتمد على تغذيتها بالأعصاب التلقائية.

تقسم الجملة العصبية الذاتية إلى :

-جملة ودية وتشمل على الأعصاب الودية (حيث تكون العقد قريبة من CNS).

-جملة نظيره ودية وتشمل على الأعصاب نظيرة الودي (حيث تكون بعيدة عن CNS).

وتختلف الأعصاب الودية عن الأعصاب نظيرة الودي من حيث التوزيع والوظيفة ونوضح فيما يلي مقارنة بين الأعصاب الودية والأعصاب نظيرة الودي .

الفوارق بين الأعصاب الودية والأعصاب نظيرة الودية:

١-تنتشر الأعصاب الودية في أنحاء الجسم كله بينما يكون انتشار الأعصاب نظيرة الودية محدوداً.

٢-العصب الودي أكثر تشعباً من العصب نظير الودي (ومن العصب الحركي أيضاً) وذلك حسب مكان تواضع العقدة ففي الأعصاب الودية العقد بعيدة عن العضو ولهذا فإنها تنتشر وتتفرع أكثر ويعم تأثيرها بخلاف نظيرة الودية.

٣-مكان انبثاق الأعصاب الودية مختلف عن مكان انبثاق الأعصاب نظيرة الودية.

أولاً - الجهاز الودي :

تخرج الألياف الودية من الفقرات الصدرية من ١-٥ تصل إلى العقد الودية مشكلة سلسلة من العقد الودية جانب النخاع الشوكي تدعى السلسلة الودية تبرز منها الأعصاب الودية المسؤولة عن تغذية القلب والأوعية الدموية.

أما الأعصاب التي تنبعث من الفقرات الصدرية ٦-١٢ فتشكل شبكة يخرج منها أعصاب تغذي الكلية والكبد والبنكرياس والأمعاء.

تغذي الأعصاب التي تنبثق من الفقرات الظهرية من ١-٣ الشرج والأعضاء التناسلية والبولية.

كما تخرج من السلسلة الودية أعصاب ودية تغذي العين والغدد اللعابية والغدد النكافية.

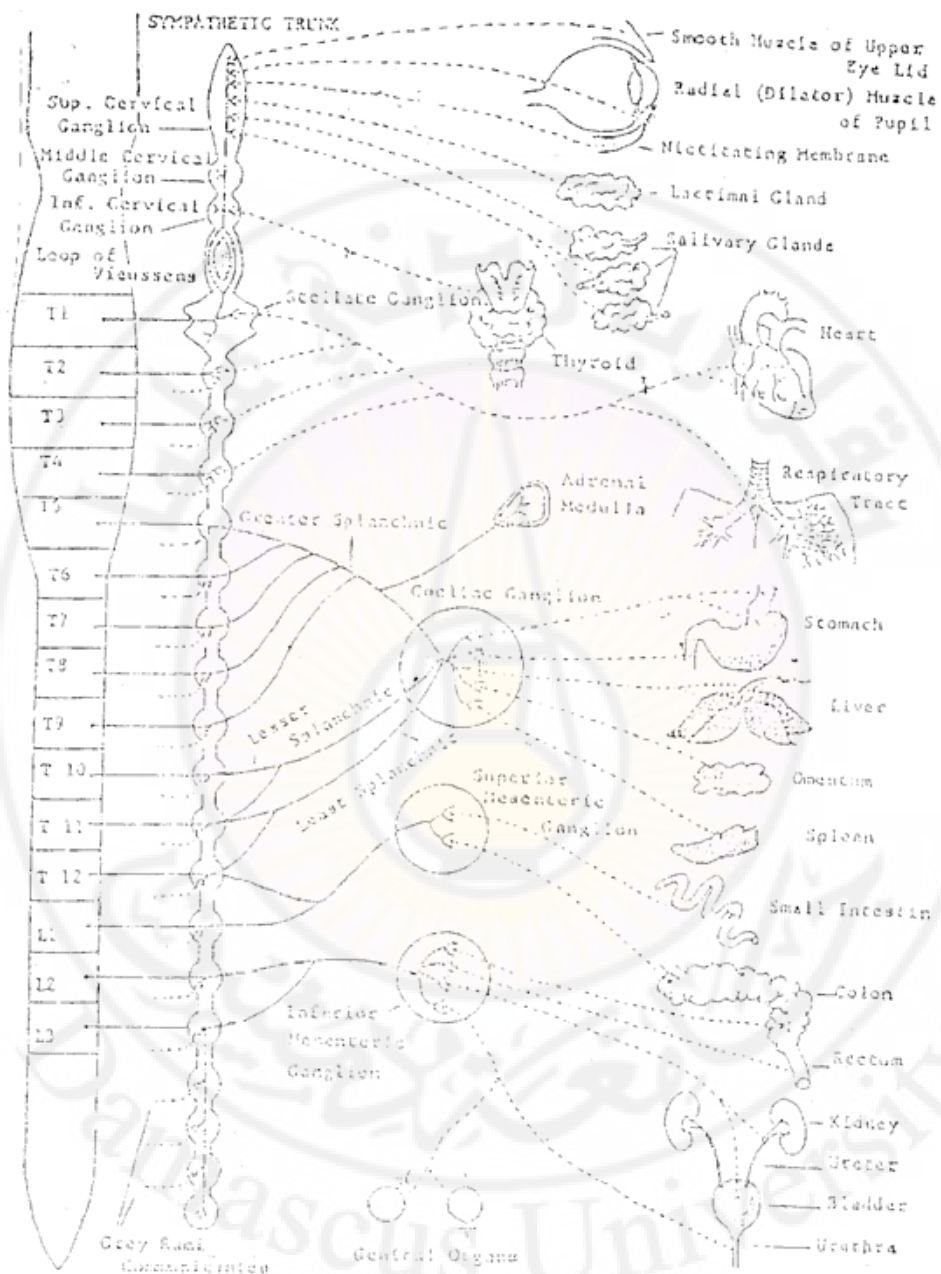
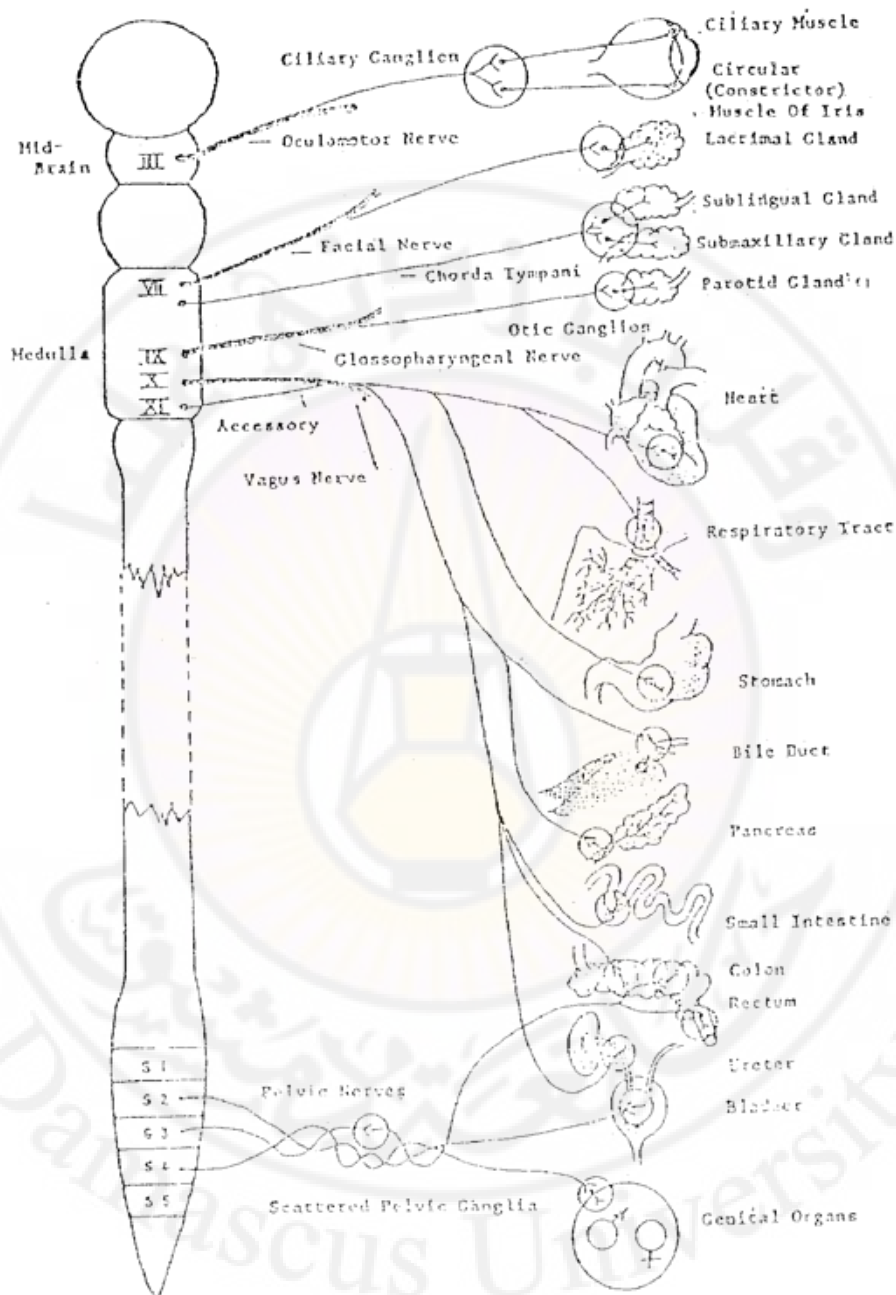


Diagram of the sympathetic nervous
الشكل (11) مخطط يوضح الأعضاء المعصبة في الجهاز الودي

ثانياً - الجهاز نظير الودي:

- ١- يخرج الجهاز نظير الودي من المخ الأوسط والنخاع المستطيل.
- من العصب الثالث من المخ الأوسط تتشكل عقد لا ودية هي العقد العصبية الهديرية يخرج منها عصب يغذي العين.
- من النخاع المستطيل من العصب السابع يخرج عصب لا ودي (نظير ودي يغذي الغدد اللعابية).
- من النخاع المستطيل من العصب التاسع يخرج عصب لا ودي (نظير ودي) يغذي الغدد النكافية.
- من النخاع المستطيل ينبثق العصب العاشر أو المبهم وهو يغذي بقية الأعضاء في الجسم (القلب- الرئة- المعدة- الكبد- البنكرياس- الأمعاء- الكلية).
- من الفقرات العجزية الأخيرة ٢-٣-٤- يخرج العصب نظير الودي الذي يغذي الشرج والمثانة والجهاز التناسلي.
- نلاحظ مما سبق النقاط الآتية:
- ١- أن مكان انبثاق الأعصاب الودية مختلف عن مكان انبثاق الأعصاب نظيرة الودية.
- ٢- إن الأعصاب الودية محصورة بين الأعصاب نظيرة الودية التي تمدها من الأعلى ومن الأسفل.
- ٣- تخرج من السلسلة الودية الأعصاب الودية وتتفرغ إلى شعب، بينما الأعصاب نظيرة الودية فإنها تخرج من المخ الأوسط والنخاع المستطيل والفقرات العجزية.
- ٤- الفقرات الصدرية خاصة بالأعصاب الودية.



الشكل (12) مخطط للجهاز نظير الودي .

Diagram of the parasympathetic

وظائف الجهاز التلقائي :

إن كل عضو من أعضاء الجسم يغذيه عصب ودي وعصب نظير ودي،
ولهما وظائف متعكسة ويبقى في النهاية محصلة للأقوى بينهما، فيحصل
تنبيه للعضو إذا كان الجهاز الودي هو المسيطر، بينما يحدث تثبيط له إذا
كان نظير الودي هو المسيطر.

التأثير النهائي هو المحصلة بين الجهاز الودي والجهاز نظير الودي.
-الجهاز الودي هو الجهاز المسؤول عن التثبيط والخمبول أي أن الجهاز
الودي هو المسؤول عن صرف الطاقة بينما الجهاز نظير الودي هو
المسؤول عن الحفاظ على الطاقة.

-عندما تنبه الجهاز الودي فإن كل الأعضاء الحاوية على أعصاب ودية
يمكن أن تنبه، بينما عندما تنبه نظير الودي فإن العضو المراد فقط يتأثر.
أي أن الجهاز العصبي الودي يؤدي وظيفته كوحدة ويحدث هذا عند الخوف
أو الغضب أو الهرب فتتنبه عندئذ الأعضاء دفعة واحدة، فتتسرع دقات
القلب، ويرتفع ضغط الدم ويكثر توارده إلى العضلات الإرادية، وترتفع نسبة
سكر الدم وهكذا يكون الجسم على أهبة الاستعداد للقتال أو الهرب وتختلف
درجة نشاطه من مرحلة إلى أخرى حسب الشدة وبهذه الوسيلة يتلاءم الكائن
الحي مع وسط دائم التغيير.

وعلى النقيض من ذلك فإن الجهاز نظير الودي معد لتنبيهات محلية ولا ينبه
دفعة واحدة.

استجابات الأعضاء المختلفة لتنبيه الجهاز العصبي التلقائي:

١- في العين: تتكون من عضلتين دائرية وشعاعية العصب الذي يغذي
العضلة الشعاعية هو العصب الودي وأما الدائرية فيعصبها نظير الودي

وبالتالي فإن تنبيه الأعصاب الودية يؤدي إلى توسيع الحدقة أما تنبيه نظيرة الودية فيؤدي إلى تضيق الحدقة.

* يوضح الجدول التالي استجابات الأعضاء...

العضو	أثر تنبيه الأعصاب الودية	أثر تنبيه الأعصاب نظيرة الودية
١- العين	توسع الحدقة	تضيق الحدقة
٢- القلب	تسرع ضربات القلب	بطء في ضربات القلب
٣- الأوعية التاجية	تتسع	تتسع التأثير نفسه لهما
٤- الأوعية المحيطية	تتقلص ارتفاع الضغط الشرياني	تتوسع انخفاض الضغط الشرياني
٥- الرئة	ارتخاء في عضلة الرئة	انقباض
٦- المعدة		
أ- العضلات العاصرة	تتقبض	ترتخي
ب- الإفراز	يقل	يزيد
٧- الأمعاء		
أ- الحركة	تقل	تزيد
ب- العضلات العاصرة	تتقبض	ترتخي
٨- المثانة	ترتخي	تتقبض
العضلات العاصرة	تتقبض	ترتخي
٩- البنكرياس	لا يؤثر	يفرز
١٠- الكبد	زيادة سكر الدم	
١١- الغدد اللعابية	تنبيه زيادة الإفراز (إفراز لزج)	تنبيه زيادة الإفراز (إفراز مائي)

البحث الثاني

الناقلات العصبية

Neurochemical Transmitter

يوجد الكثير من الناقلات الكيميائية في الجهاز العصبي التلقائي، وأهمها:

- الأستيل كولين Acetyl Choline (خاص بالجهاز نظير الودي) Ach .

- النور أدرينالين Nor-Adrenaline (خاص بالجهاز الودي) يسمى أيضاً

نور ايبينفرين Nor-epinephrine (أي يرمز له NA أو NE).

وهذان الناقلان هما الأساسيان في الجهاز العصبي التلقائي. يوجد ناقلات

كيميائية أخرى في الجهاز العصبي المركزي :

-مجموعة البورين ATP Purine ، Adenosine ،

-مجموعة الأمينات Amines: وتشمل المركبات الآتية:

1-5-Hydroxy triptamine (Serotonine) سيروتونين

2-Dopamine

-حموض أمينية مثل :

-Gama amino butyric acid (GABA)

-مجموعة الببتيدات Peptides مثل :

Enkephaline

الأنكيفالسين

Substance P

المادة (P)

-تصنيع الناقلات الكيميائية :

يتم تصنيع النواقل الكيميائية من مواد موجودة داخل العصب، وذلك خلال

سلسلة من التفاعلات الكيميائية.

-تصنيع الأسيتيل كولين :

يتم تصنيع الأسيتيل كولين داخل العصبون نظير الودي من خلال عدد من المراحل التي تتضمن خطوتين كما هو مبين بالشكل (13) .

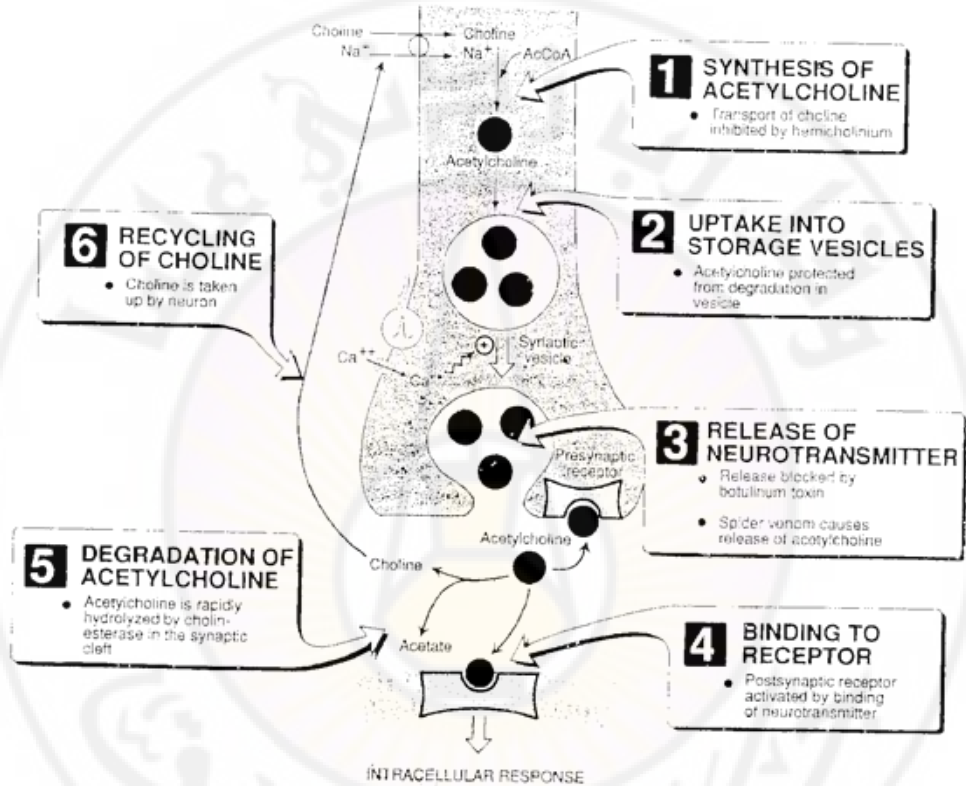
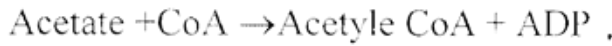


Figure 13
Synthesis and release of acetylcholine from the cholinergic neuron.

شكل (13) تصنيع وتحرر الأسيتيل كولين .

الخطوة الأولى: عبارة عن دخول الكولين (من خارج العصبون) لداخل العصبون وتسمى هذه العملية العبور ويتم ذلك بالنقل الفعال (العبور الفعال) وهو يحتاج لطاقة.

الخطوة الثانية : أستلة الكولين داخل العصب حيث يتحد أستيل كو أنزيم A (Acetyl CoA) وينتج هذا الأنزيم وفق التفاعل التالي :



ينتج هذا التفاعل طاقة تستخدم لنقل الكولين لداخل العصب، وفي داخل العصب يتحد الكولين مع الأسيتيل كو أنزيم A الذي يؤسّس الكولين معطياً الأسيتيل كولين، يخزن الأسيتيل كولين المنتج في درنات (حويصلات) موجودة ضمن العصب، ويبقى مختزناً داخل هذه الدرنات حتى يتم تحريره عندما تلتحم الحويصلات بالغشاء الخلوي وتتطلب هذه الآلية بعض العناصر أهمها الكالسيوم، حيث يدخل الكالسيوم لداخل الخلية لتحقيق تفجير الدرنات عند سطح العصبون.

- ونتيجة لتحرر الـ Ach يحدث اتحاد ما بينه وبين مستقبلاته الخاصة به على سطح العضو تؤدي إلى استجابات بيولوجية.

تخرب الأسيتيل كولين Degradation of acetylcholine

بعد أن يتم نقل الإشارة إلى العضو يتفكك الاستيل كولين إلى كولين وأسيئات بواسطة خميرة الكولين أستراز.

Choline esterase

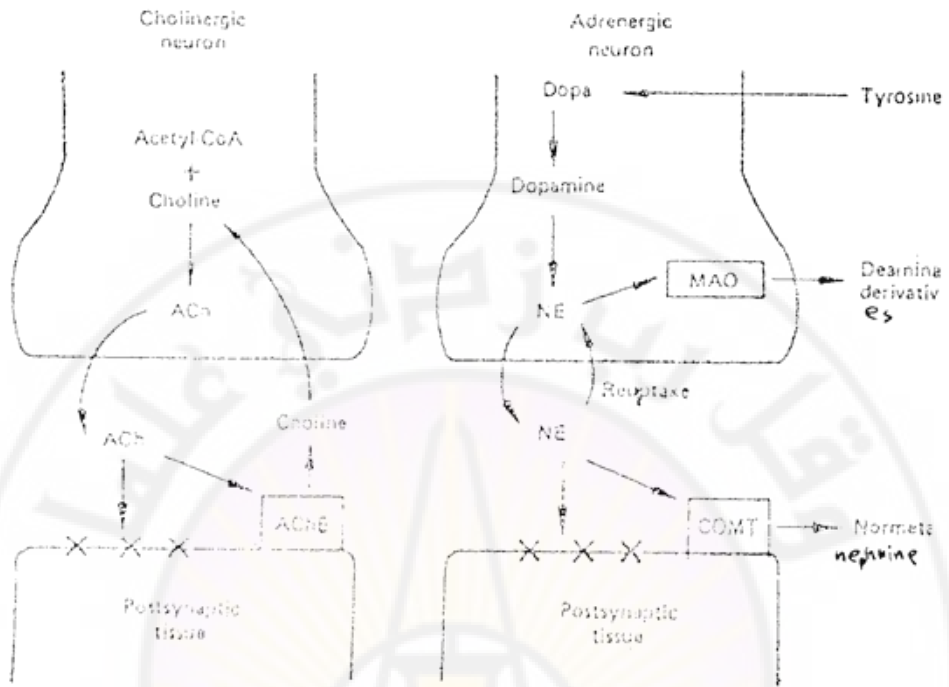


- لخميرة للكولين استراز نوعين:

- ١- الكولين أستراز الحقيقي يوجد في نهاية العصب عند سطح المستقبل.
- ٢- الكولين أستراز الكاذب يوجد في البلازما والكبد والرئة وغيرها من الأعضاء.

- تصنيع نورأدرينالين : (NA) = نورإبينفرين (NE)

هو أكثر تعقيداً من تصنيع الأسيتيل كولين، يجري هذا التصنيع داخل العصب الودي وفق مراحل متعددة (يجري هذا التصنيع في العصب-المخ- غدة الكظر) موضح بالشكل (14) .



الشكل (14) مقارنة الحوادث الكيميائية الحيوية

في نهاية الأعصاب الكولينية والادرينية .

١- دخول الحمض الأميني Tyrosine إلى داخل العصب.

٢- تحدث بعدها سلسلة من التفاعلات الكيميائية (وتتم نفس التفاعلات من المخ والكظر).

أ- يتحول التيروسين إلى مركب DOPA بفعل خميرة (Tyrosine Hydroxylase).

ب- يتحول DOPA إلى Dopamine بفعل خميرة (Dopa decarboxylase).

ج- يتحول Dopamine إلى النورإبينفرين NE بفعل خميرة (Dopamine B Hydroxylase).

-يخترن النور أدرينالين في حويصلات العصب الودي، وعند حدوث التنبيه تقترب هذه الحويصلات من نهاية العصب وتلتصق بالغشاء العصبي وتتفجر محررة النور أدرينالين نحو الخارج ليتحد مع المستقبلات الخاصة به، ويعطي بذلك التأثير الدوائي.

- يتخرب النور أدرينالين NE بفعل نوعين من الخمائر :
-مونو أمينو أكسيداز MAO توجد هذه الخميرة في الميتاكوندريا داخل العصب نفسه، وهي تخرب النور أدرينالين محولة إياه إلى: فنيـل مـاندليك أسيد (VMA) Vinyl Mandelic Acid.

-خميرة (COMT) Cathechol ortho methyl transferase
توجد هذه الخميرة خارج العصب، وهي تخرب النور أدرينالين محولة إياه إلى نور ميتانفرين Nor-metanephrine قد توجد هذه الخميرة على المستقبل في نهاية العصب عند التصاقه بالعضلة. كما هو موضح بالشكل (15).

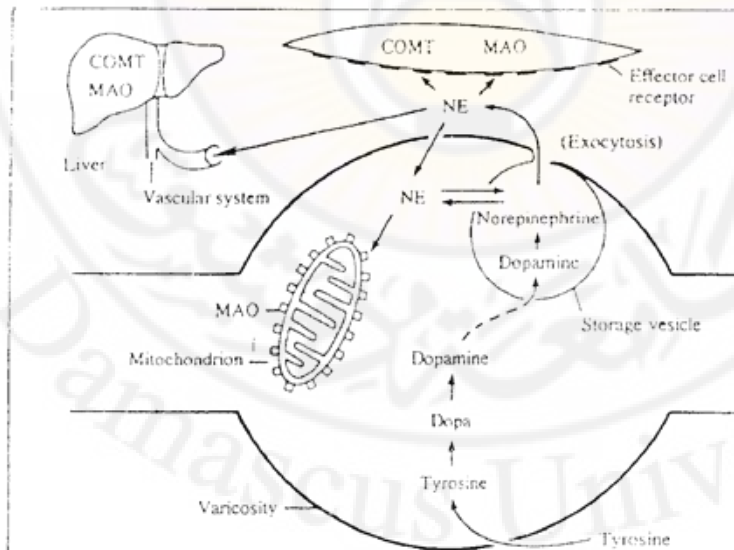


Fig. 15: Steps involved in the biosynthesis, storage, release and fate of noradrenaline. NE : norepinephrine (noradrenaline), MAO: monoamine oxidase, COMT = Catechol-O-methyl transferase.

الشكل (15) خطوات (مراحل) تصنيع، تخزين، تحرر واستقلاب النور أدرينالين (نورابينفرين)

خاصية الالتقاط :

-تميز هذه الخاصية العصب الودي عن العصب نظير الودي، وتوجد في الأعصاب الودية حيث النور أدرينالين (NA)، في حين أنها غير موجودة في الأعصاب نظير الودية حيث الأسيتيل كولين (Ach)، وفيما يأتي شرح لهذه الخاصية:

-عندما يتم التنبيه ويتحرر الأدرينالين خارجاً، يعود العصب الودي لالتقاط 80% من النور أدرينالين المتحرر، أما 20% المتبقية فإنها تتحد مع المستقبلات الخاصة بها.

-توجد أدوية تمنع عملية الالتقاط وبالتالي تزيد من تأثير الأدرينالين نتيجة زيادة الكمية المعدة للاستقبال.

-أنواع الالتقاط :

الالتقاط (١) : (1) uptake

يقوم العصبون نفسه بالالتقاط 80% من النور أدرينالين، تؤثر على الالتقاط أدوية معينة مثل Cocaine، guanethidine حيث تثبط الالتقاط (١) وتزيد بالتالي من مفعول الأدرينالين .

-الالتقاط الحبيبي : granular uptake

النورابينفرين الملتقط يعود لأماكن اختزانه في الحويصلات (أو الدرنات أو الحبيبات) وهناك أدوية تمنع هذا الالتقاط مثل Reserpine تمنع هذه الأدوية NE من دخول الحبيبات أو الحويصلات وبالتالي يقل التأثير من الدرنات ومع الوقت تقل كمية NE المخزن في الحويصلات أي أن هذه الأدوية تستنزف NE من الحويصلات. وبما أن NE رافع للضغط الشرياني فإن الرزربين يعد خافض للضغط الشرياني لأنه يشبط من التقاط الحويصلات لـ NE.

-الانتقاط (٢) : Uptake (2)-

ويدعى الانتقاط خارج العصبون، وهو يتم من قبل أجزاء أخرى مثل (الكبد- القلب- الأوعية الدموية- الأمعاء...) .

وذلك عندما يكون النور ايبنيفرين المتحرر كبيراً جداً.

-أنواع الأعصاب تبعاً للناقل الكيميائي:

توصف الأعصاب بحسب الناقل الكيميائي التي تسري فيها لنوعين أساسيين من الأعصاب:

الأعصاب الكولونية : Cholinergic nerves

الناقل الكيميائي في هذه الأعصاب هو الأسيتيل كولين، وتشمل:

١-الأعصاب الحركية.

٢-العصب الودي قبل العقدة التلقائية.

٣-العصب نظير الودي قبل العقدة التلقائية.

٤-العصب نظير الودي بعد العقدة التلقائية.

٥-العصب المغذي لغدة الكظر (نعتبر غدة الكظر عقدة تلقائية).

٦-العصب الودي بعد العقدة التلقائية المغذي للغدة العرقية.

الأعصاب الأدرينية: Adrenergic nerves

-تحتوي على النورأدرينالين، وهي تضم: العصب الودي بعد العقدة الودية

فيما عدا العصب الودي بعد العقدة الودية المغذي للغدة العرقية حيث أنه

عصب كولين (يحتوي الاسيتيل كولين).

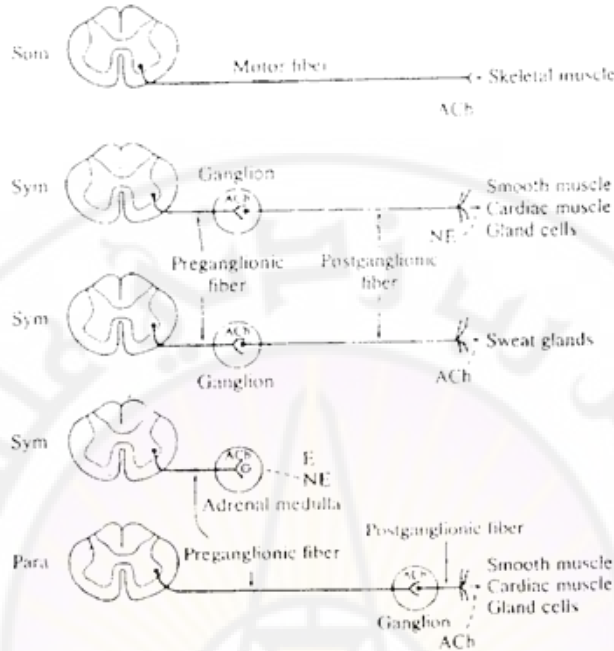


Fig16: Chemical neurotransmission in the autonomic nervous system, [sympathetic (sym) and parasympathetic (para)] in adrenal medulla and in somatic (som) nerves. ACh: acetylcholine, NE: norepinephrine (noradrenaline), E: epinephrine (adrenaline)

الشكل (16) يبين الأعصاب والناقلات الكيميائية في الجهاز العصبي الذاتي (الودي ونظير الودي) وفي غدة الكظر والأعصاب الجسمية .

- المستقبلات :

وتقسم بحسب الناقل الكيميائي الذي تستقبله إلى :

- مستقبلات كولينية تستقبل A.ch .

- مستقبلات أدرينيه تستقبل NA/NE وتوجد هذه المستقبلات مباشرة بعد

نهاية العصب وهي موضحة بالشكل (17).

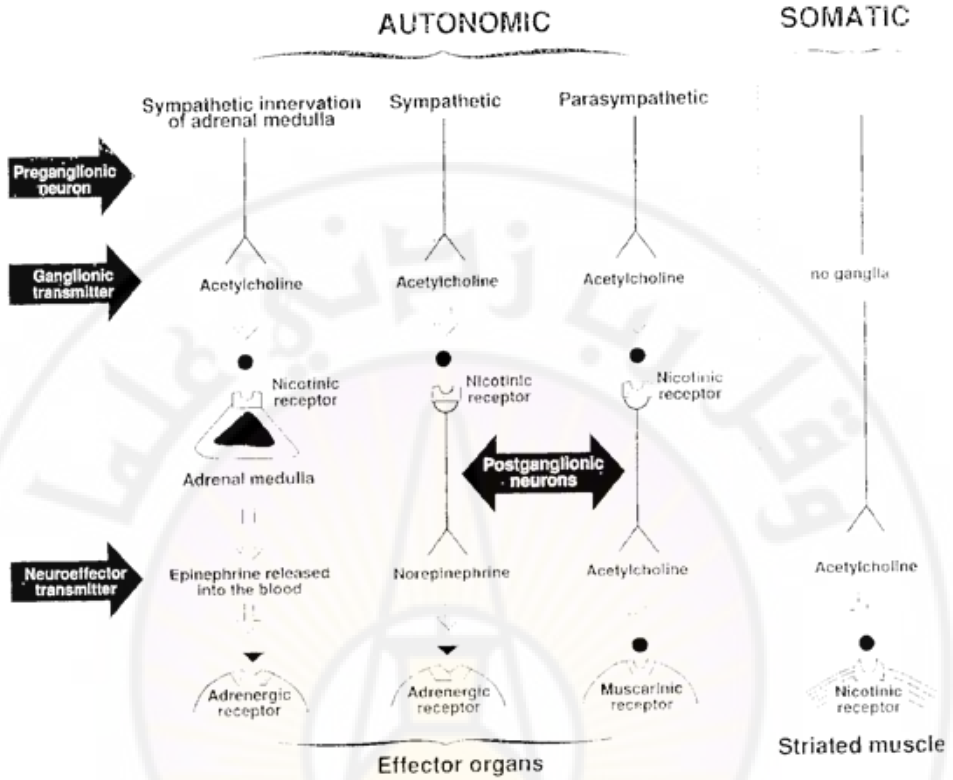


Figure 17

Summary of the neurotransmitters released and the types of receptors found within the autonomic and somatic nervous systems. [Note: This schematic diagram does not show that the parasympathetic ganglia are close to or on the surface of the effector organs and that the postganglionic fibers are usually shorter than the preganglionic fibers.]

الشكل (17) يبين المستقبلات الكولينرجية والأدرينارجية

في الجهاز العصبي الذاتي والجسمي .

-المستقبلات الكولينية:

وهي تقسم إلى نوعين:

أ-المستقبلات الكولونية المركزية: وتتنبه هذه المستقبلات بالنيكوتين لذلك

تسمى المستقبلات النيكوتينية وتوجد في :

١- نهاية العصب الحركي.

٢- العقد النلقائية (الودية ونظير الودية).

٣- غدة الكظر.

٤- في العقد في الغدد العرقية.

وتتنبط هذه المستقبلات بأدوية تختلف حسب توضع هذه المستقبلات. مثال
قلويد Curare أو Decamethonium يثبطان المستقبل الموجود في نهاية
العصب الحركي بينما تتنبط المستقبلات النيكوتينية الموجودة في العقد
النلقائية بمركبات الأمونيوم الرباعي ومركبات الهكسامثيونيوم والنيكوتين
المركز.

ب- المستقبلات الكولينية المحيطة (الموسكارينية): وتوجد في :

١- نهاية العصب نظير الودي بعد العقدة.

٢- نهاية العصب الودي بعد العقدة المغذي للغدة العرقية.

تكون هذه المستقبلات حساسة جداً (تنتبه) بالموسكارين، فتدعى الموسكارينية
وهي تتنبط بالأتروبين Atropine.

- يمكن تقسيم المستقبلات الموسكارينية إلى 3 أنواع بحسب مكان وجودها
والدواء المثبط لها، وهي :

١- M1 : المستقبلات الموسكارينية (١) توجد في بعض العقد وقبل المشبك
والخلايا الجدارية للمعدة وتحصر بـ Pirenzepine .

٢- M2 : المستقبلات الموسكارينية (٢) توجد في القلب والعضلات الملساء،
وتحصر بـ جلامين gallamine .

٣- M3 : توجد في الغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء وتحصر
بالأتروبين يعتبر حاصر غير انتقائي لـ M1 , M2 , M3 .

ثانياً : المستقبلات الأدرينية :

توجد في نهاية العصب الودي بعد العقد التلقائية ماعدا العصب المعصب للغدد العرقية ويمكن تقسيمها إلى نوعين ألفا، وبيتا.

آلية عمل المستقبلات المسكارينية:

يتفاعل المستقبل M1 والمستقبل M3 مع البروتين G الذي يفعل الفوسفوليباز C (phospholipase C) يؤدي إلى حلمة Phosphatidyl inositol polyphosphates في غشاء البلازما إلى:

IP3* inositol triphosphate الذي يؤدي إلى زيادة مستوى Ca^{++} داخل

الخلية.

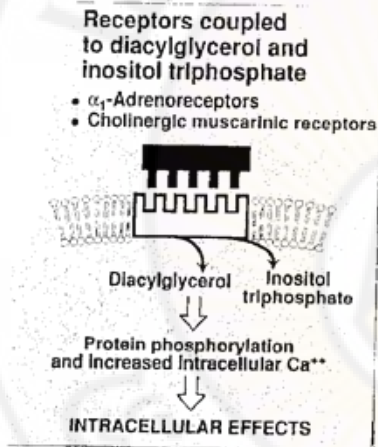


Figure 18

Three mechanisms whereby binding of a neurotransmitter leads to a cellular effect.

الشكل (18) آلية تأثير الناقل الكيميائي مع

المستقبل .

يحرّض المستقبل M2 في القلب البروتين G الذي يثبط الأدينيل سيكلاز (Adenyl Cyclase) ويزيد من نقل K^+ مما يؤدي إلى بقاء القلب.

البحث الثالث

الأدوية المحاكية لنظير الودي

Parasympothomimetics Drugs

تعرف أيضاً بالمنبهات الكولينية أو الكولينرجية أو مقويات القدرة الكولينرجية (cholinergic Agonists).

- تقسم الأدوية المنبهة للجهاز نظير الودي إلى :

I- المنبهات المباشرة :

١- الأسيتيل كولين Ach واستراته مثل :

• أ- ميتا كولين Metacholine .

• ب- كاربا كول Carbacol .

• ج- يوري كولين Ure choline .

٢- مجموعة القلويدات (أشباه القلويدات) وتشمل على :

• البيلوكاربين pilocarpine .

• المسكارين mscarine .

• إيريكولين Ere choline .

II- المنبهات غير المباشرة : (مببطات الكولين أستراز) وتشمل :

١- المنبهات العكوسة :

• أ- الفيزوستغمين أو الأيزرين (eserine) physostigmine .

• ب- بروستغمين prostigmine .

ج-بدائل البروستغمين المصنعة مثل ميستينون، تينسيلون

.Tensilon, Mestinson

٢-المنبهات غير العكوسة : مركبات الفوسفور العضوية:

*Disopropyl fluorophosphate (DFP)

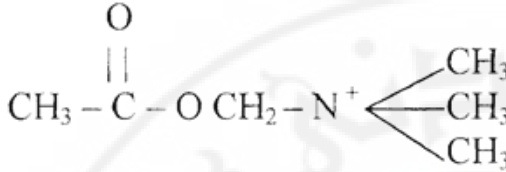
*Tetra ethyl pyrophosphate (T.E.P.P)

تؤدي هذه المنبهات إلى تخريب كامل لخميرة الكولين استراز بحيث أن إعادة تصنيع الخميرة تحتاج إلى ٣ أشهر وهي غير مستعملة في المعالجة إذ أن التخريب الدائم للخميرة يؤدي إلى زيادة دائمة لـ Ach وبالتالي حدوث تسمم يشمل جميع أعضاء الجسم .
وتحتاج الخميرة في حال استعمال المنبهات العكوسة إلى يومين لإعادة التصنيع.

I- المنبهات المباشرة

١- الأسيتيل كولين :

-التركيب الكيميائي: الأسيتيل كولين من مركبات الأمونيوم الرباعية له:



-تواجده : يتواجد في العقد التلقائية (الودية ونظيرة الودية) العصب الحركي - غدة الكظر - الأعصاب بعد العقد نظيرة الودية - الأعصاب بعد العقد الودية التي تعصب الغدد الإفرازية (اللعابية - دمعية - عرقية).

-تأثيراته : إن للاسيتيل كولين تأثيرين:

-تأثير نيكوتيني: نتيجة اتحاد الاسيتيل كولين مع المستقبلات المركزية النيكوتينية.

-تأثير مسكاريني : نتيجة اتحاد الاسيتيل كولين مع المستقبلات المحيطية المسكارينية.

إن التأثير المسكاريني هو الأقوى وهو الذي يظهر ولكسي يظهر التأثير النيكوتيني يجب حصر المستقبلات المسكارينية بواسطة الأتروبين.

أولاً : التأثير المسكاريني : تتواجد المستقبلات المسكارينية في:

العضلات الملساء : (الأمعاء - رحم - معدة..) العضلة الدائرية في العين -

القلب وجهاز الدوران - الغدد الإفرازية (اللعابية - دمعية - عرقية).

القلب : Ach الاسيتيل كولين ينشط القلب (تقل عدد ضربات مما يؤدي إلى انخفاض الضغط الدموي .

الأوعية الدموية: Ach يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية .

العضلات الملساء: يحدث تقلص للعضلات الملساء ماعدا العضلة العاصرة حيث يحدث استرخاء.

العين: يحدث الاستيل كولين تقلص في العضلة الدائرية مما يؤدي إلى تضيق الحدقة.

ثانياً : التأثير النيكوتيني:

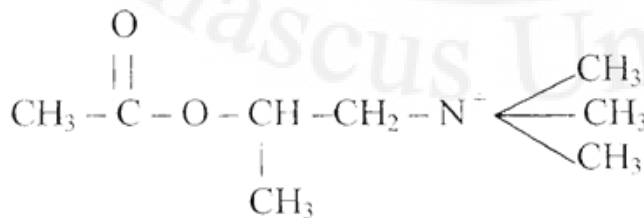
وهو تأثير مركزي، ويتلخص في تنبيه المستقبلات الكولينية المركزية سواء الموجودة في العقد التلقائية أو في نخاع الغدة الكظرية ويحجب هذا التأثير بمركبات الأمونيوم الرباعية ومركبات الميثونيوم الخماسية والسداسية ويمكن إبراز هذا التأثير في ضغط الدم عند حقن الأسيتيل كولين عقب الانروبين حيث يرتفع عندئذ ضغط الدم وتنبيه أيضاً المستقبلات الكولينية المركزية في العضلات الإرادية ويحجب هذا التأثير بالكورار ومركبات الميثونيوم العشرية.

مصير الاستيل كولين:

يتحلل في الجسم بخميرة الكولين استراز الحقيقي (الموجود في الجهاز العصبي المركزي ، كريات الدم الحمراء والأعضاء الكولينية والكولين) استراز الكاذب إلى كولين وحمض الخل.

-أسترات الاستيل كولين:

آ-الميتا كولين: وهو عبارة عن Acetyl-B- methyl choline نه الصيغة الآتية:



يُصَف الميثاكولين بما يأتي:

أ- أكثر ثباتاً من الأسيتيل كولين حيث لا يتحلل إلا بتكولين استراز الحقيقية ذلك يمكن استخدامه حقناً وبالطريق الهضمي أيضاً.

ب- له تأثير واحد هو التأثير المسكاريني نتيجة دخول الجذر CH في الموقع B.

تأثيراته:

- جهاز الدوران : يوسع الأوعية الدموية ويخفض ضغط الدم كما يقلل من ضربات القلب.

- العضلات الملساء: يزيد من انقباض الأمعاء وعضلة المثانة ويسبب انقباض الشعب الهوائية ويزيد في إفرازها.

- الغدد: يزيد نشاط غدد اللعاب والدمع والعرق والمعدة.

- الاستطبابات : يؤثر في جهاز الدوران: يقلل عدد ضربات القلب ويوسع الأوعية الدموية مما يؤدي انخفاض الضغط الشرياني.

يستخدم طبياً في حالة زيادة ضربات القلب وفي حالة تضيق الأوعية الدموية المحيطية (مرض رينو Reynaud أو زرقة الأطراف).

التأثيرات الجانبية: Adverse effects

- انخفاض ضغط الدم.

- زيادة إفراز اللعاب والعرق.

- زيادة حركة الأمعاء مما يؤدي إلى حدوث إسهال.

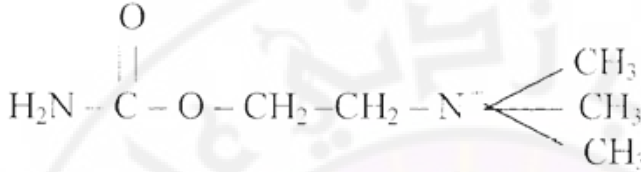
ولكن هذه الآثار الجانبية تظهر بدرجة أقل من الآثار الجانبية للاسيتيل كولين

الجرعة : حبوب ٢٠٠ ملغ، حبة ٤ مرات يومياً.

حقن ٢,٥ ملغ تحت الجلد .

ب- الكارباكلول : **Carbachol = Doryl** (Carbamylcholine)

يختلف الكارباكلول من الأسيتيل كولين باحتوائه على مجموعة أمين بدلاً عن الجذر المثيلي الأخير ...



الكارباكول يملك تأثيراً نيكوتينياً وتأثيراً مسكارينياً مثلما هو الحال في الأسيتيل كولين.

- يعتبر الكارباكلول أقوى استرات الاسيتيل كولين (لأن إماهته ضعيفة جداً ولأن له تأثيراً مضاداً للكولين استراز).

- يصعب حجبهِ بالأتروبين مما يحد من استعماله في العلاج.

- له فعل انتقائي على عضلات العين الملساء ويملك تأثيرات موسكارينية ونيكوتينية.

أولاً: التأثير المسكاريني للكارباكول :

يؤدي الكاربوكول إلى تضيق حذقة العين مثل Ach يستفاد منه في علاج بعض أمراض العين وخاصة في حال ارتفاع ضغط السائل في العين أو ما يسمى زرقة العين أو Glaucoma .

العوامل المؤثرة في ضغط العين:

إن الجسم الهدبي هو مكان تصنيع السائل العيني ثم يتجه السائل العيني إلى الغرفة الخلفية ثم إلى الغرفة الأمامية ثم إلى زوايا الترشيح حيث توجد

القرحية ثم قناة شليم التي يتم فيها صرف السائل. وتساهم القرحية من خلال فتحات فونتان بالترشيح أيضاً كما في الشكل (19).

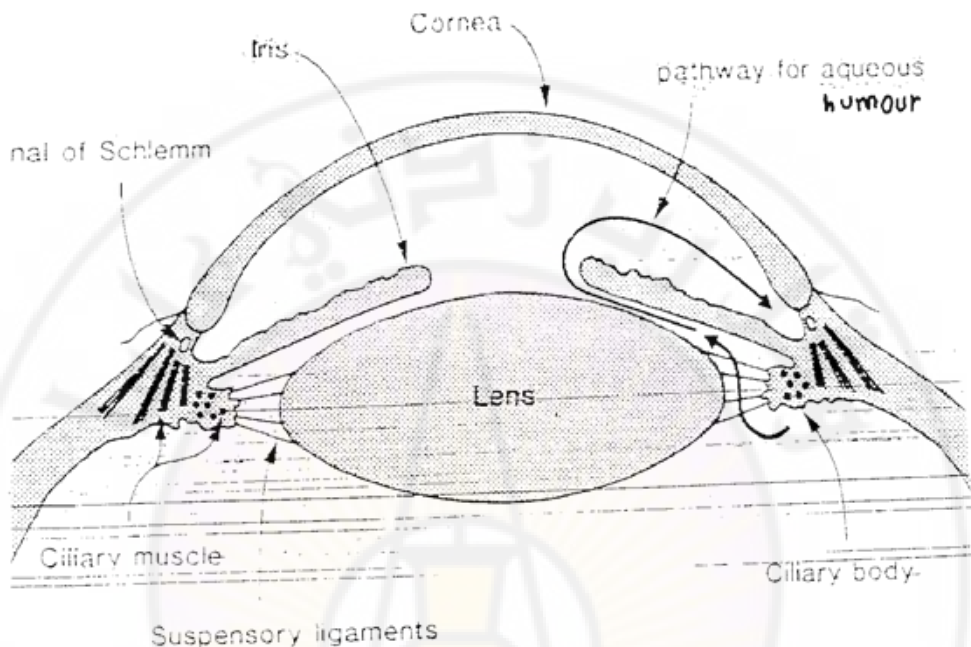


Fig. 19 : Circulation of aqueous humour.

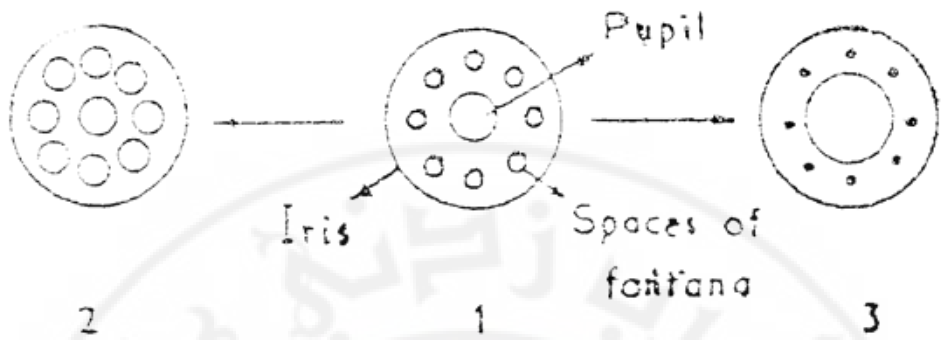
الشكل (19) يبين آلية صرف الخلط السائل في العين .

أي يوجد عاملان في ترشيح السائل الدمعي هما:

١- قناة شليم Schlemm وتوجد في الجزء الخلفي للعضلة الهدبية التي تؤثر فيها.

٢- فتحات فونتان Spaces of Fontana تؤثر فيها العضلة الدائرية.

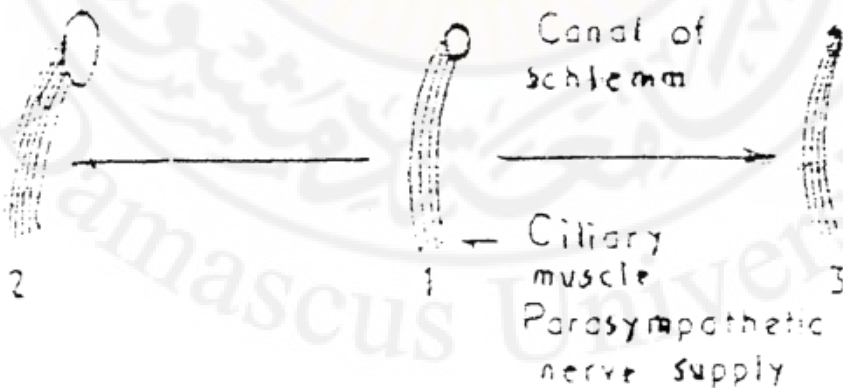
- عند تقلص العضلة الدائرية تنضيق الحدقة وتتوسع فتحات فونتان وهذا يؤدي إلى زيادة صرف السائل كما يوضح الشكل (20) :



الشكل (٢٠) آلية صرف الخلط السائل .

عند تقلص العضلة الهدبية تتوسع قناة شليم مما يؤدي إلى زيادة صرف السائل.

تنبيه المستقبلات الكولينية تؤدي إلى تقلص العضلة الهدبية تؤدي إلى توسع قناة شليم Ach ينبه المستقبلات الكولينية مما يؤدي إلى تقلص العضلة الدائرية وتضييق حدقة العين وبالتالي توسع فتحات فونتانا. الكارباكول يوسع قناة شليم وفتحات فونتانا مما يؤدي إلى زيادة صرف السائل.



الشكل (21) آلية صرف الخلط السائل في العين .

أسباب الغلوكوما : ينتج ارتفاع ضغط سائل العين :

١-ارتخاء العضلة الدائرية.

٢-ارتخاء العضلة الهدبية.

ثانياً : التأثير النيكوتيني للكارباكول :

يؤثر في العضلات المحركة للعين (عصب حركي) وهذا يؤدي إلى تقلص خفيف يظهر على شكل رعشة في جفن العين.

ج-يوري كولين : URECHOLINE : أو البيتانيكول :

تأثيراته: Actions

١-له تأثير مساكريني فقط.

٢-أكثر تأثيراً من الاستيل كولين.

٣-له تأثيراً انتقائياً على العضلات الملساء في الأمعاء والمثانة.

الاستعمال الطبي: زيادة نشاط العضلات الملساء وخاصة بعد العمليات الجراحية.

مضادات الاستطباب: هناك بعض الحالات التي لا نستطيع إعطاء هذه الأدوية وهي:

١-حالات انخفاض الضغط.

٢-الإصابة بقرحة المعدة: حيث يؤدي البوروكولين إلى زيادة الإفراز المعدية (Hcl).

٣-في حالات الربو : حيث إن اليوردكولين يؤدي إلى تقلص القصبات .

جدول يبين الفرق بين استرات الكولين:

امتصاص من الأمعاء	لا يمتص	الاستيل كولين	الميتا كولين	الكاربا كول	ايوروكولين
زمن التأثير	قصير جدا	طويل	طويل	طويل	طويل
تحلله بخصيره الكولين أسترار	يتحلل بالاثنين الحقيقي والكاذب	يتحلل بالحقيقي فقط	لا يتحلل	لا يتحلل	لا يتحلل
التأثير النيكوتيني	++++	----	++++	----	----
التأثير المسكاريني	++++	++++	++++	++++	++++
انتقاء التأثير		جهاز الدوران	العين	المثانة	
الجرعة					
تحت الجلد		١٠-٢٥ ملغ	٠,٢٥-٠,٥ ملغ	٠,٥-٢,٥ ملغ	
بالفم		٢٠٠-٥٠٠ ملغ	٠,٥-١ ملغ	١٠-٣٠ ملغ	
بالوريد	-	-	-	-	-

٢- مجموعة القلويدات (أشباه القلويات) :

الدواء الوحيد المستعمل من هذه المجموعة هو البيلوكاربين أما المسكارين فهو شديد السمية والتأثير الأساسي لها المستقبلات المسكارينية .

البيلوكاربين : Pilocarpine :

له الاستخدامات الآتية:

١- في حالات زيادة ضغط العين (الغلوكوما) ويتميز عن الكارباكول بأنه ليس له فعل نيكوتيني وبالتالي لا يؤدي لحدوث رعشة أو رجفة في العين (فعل مسكاريني فقط).

٢- يؤدي إلى زيادة الإفرازات اللعابية زيادة كبيرة والعرق وهو أقوى دواء معروف بإكثار الإفرازات.

٣- له تأثير مقوي للشعر حيث يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية وبالتالي إلى زيادة التروية الدموية وزيادة امتصاص الأدوية المرافقة.



II- المنبهات غير المباشرة

(مثبطات الكولين أستيراز)

١-المنبهات العكوسة:

أ-الفيزوستغمين أو الايزرين Physostigmine or Eserine :

هو من مثبطات الكولين أستراز له تأثير مسكاريني وتأثير نيكوتيني .

١-ينحل في الدهون وبالتالي فإنه يؤثر على الجملة العصبية المركزية.

٢-له فعل انتقائي على العين: يستخدم في علاج الجلوكوما.

٣-يستخدم كمضاد الأتروبين: يؤدي إلى تقبض الحدقة وتشوش المطابقة.

٤-يؤثر في قوة المطابقة: ويستخدم في حالات التصاق العدسة مع القرنية

حيث يؤدي إلى انفصالها بسبب زيادة تحذب السطح الخارجي للعدسة.

التغيرات الفيزيولوجية التي تحدث في العين عند النظر في الأشياء البعيدة

والقريبة، موضح بالشكل (22).

أولاً : النظر إلى الأشياء القريبة:

أ-انقباض العضلة الهدبية.

ب-ارتخاء الأربطة المعلقة.

ج-زيادة تحذب السطح الخارجي للعدسة.

د-زيادة قوة المطابقة للعدسة.

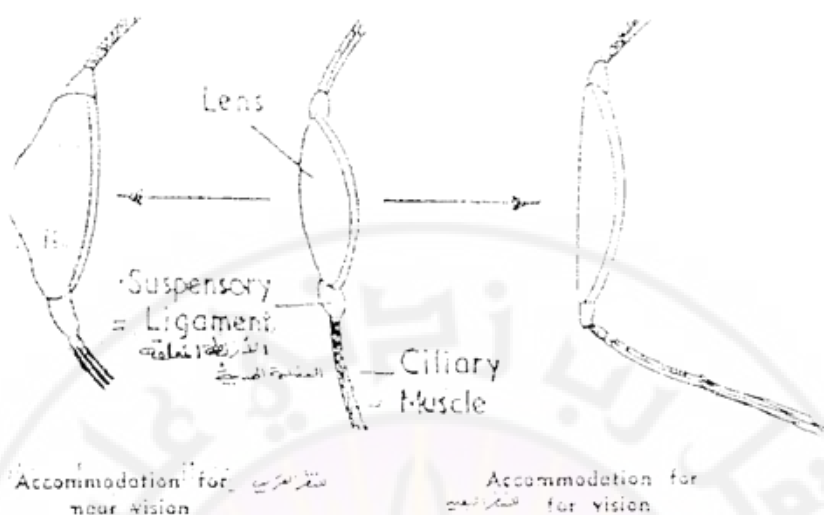
ثانياً : عند النظر إلى الأشياء البعيدة يحدث الآتي :

أ-ارتخاء العضلة الهدبية.

ب-انقباض الأربطة المعلقة.

ج- تسطح السطح الخارجي للعدسة.

د- نقص قوة مطابقة العدسة.



الشكل (22) يبين التغيرات الفيزيولوجية عند النظر في الأشياء البعيدة والقريبة .

الآثار الجانبية :

بسبب تأثيره النيكوتيني فإنه يؤدي إلى رجفة في العين .

الجرعة : ٠,٥ - ١ % بشكل قطرة عينية أو مرهم .

آلية فصل العدسة عن القرنية :

عند التصاق العدسة بالقرنية يصبح مرور السائل صعباً فالأيررين يزيد من تحذب السطح الخارجي للعدسة يؤدي إلى زيادة الفراغ بين العدسة والقرنية .

ب- النيوستيغمين أو البروستيغمين : Prostigmine or Neostigmine :

- من مثبطات الكولين استراز وهو مركب مصنع من مركبات الأمونيوم

الرباعية لا يستطيع اختراق الشحوم وبالتالي ليس له تأثير على CNS .

- يسبب تنبيه مباشر للعضلات الإرادية (حيث المستقبلات النيكوتينية)

- له تأثير مسكاريني أوضح على الجهاز الهضمي والمثانة .

استعمال البروستيغمين :

١- لتشخيص الوهن العضلي (Myasthenia) وعلاجه .

٢- مضاد للكوارار (ترياق للكوارار) .

٣- في حالات شلل الأمعاء والمثانة عقب العمليات الجراحية.

٤- يستعمل كاختبار للحمل .

مرض الوهن العضلي :

في هذا المرض يكون شكل العضلة طبيعياً جداً لكنها ضعيفة وفي حالة ارتخاء والسبب في ذلك :

- وجود مواد شبيهة بالكورار .

- نقص Ach نتيجة زيادة خميرة الكولين استراز .

- أسباب أخرى .

يعطي البروستغمين الذي يؤدي إلى تثبيط الكولين استراز وبالتالي زيادة Ach .

يجب إعطاء الأتروبين مع البروستغمين لحجب المستقبلات المسكارينية الجرعة : ١٥ ملغ ٣ مرات يومياً أو ٠,٥ ملغ في العضل .

ج- بدائل البروستغمين المصنعة :

- تينسيلون أو ايدروفونيوم : Edrophonium = Tensilon

تأثيره : قصير (١٠-٢٠ دقيقة) يستخدم في تشخيص الوهن العضلي

- بيردوستغمين أو ميستينون : Pyridostigmine = Mestinon

يستخدم لعلاج الوهن العضلي وتختلف عن البروستغمين بأنها تعطي وحدها بدون الأتروبين فترة تأثيره ٣-٦ ساعات أطول من تأثير النيوستغمين (٢-٤ ساعات).

٢- المنبهات غير العكوسة : (مركبات الفوسفور العضوية)

تشمل مركبات الفوسفور العضوية على :

*Disopropyl fluorophosphate (DFP)

*Tetra ethyl pyrophosphate (T.E.P.P)

هذه المركبات تتحد مع خميرة الكولين استراز ولا تتركها بسهولة وبما أنها طويلة المفعول لأنه يشل الخميرة لفترة طويلة جداً، فهي تحدث تسممات خطيرة قد تؤدي إلى الموت ولكنها تستخدم الآن كمبيدات حشرية.

أعراض التسمم هي :

١- تأثيرات مسكارينية : نقص - عدد ضربات القلب وانخفاض الضغط الشرياني، زيادة الإفرازات اللعابية، تقلص العضلات الملساء - حدوث مغص شديد، وتضييق في حدقة العين.

٢- تأثيرات نيكوتينية : شلل الوظيفة العضلية (مؤدية إلى صعوبة في التنفس).

٣- تأثيرات في الجهاز العصبي المركزي : دوار واختلاجات.

علاج التسمم :

١- يعالج التسمم بإعطاء الأتروبين بجرعات عالية حيث يمكنها أن تعاكس التأثيرات الموسكارينية والنيكوتينية.

جرعة الأتروبين : لتحديد الجرعة نقوم بإعطاء الأتروبين مع السيروم الفيزيولوجي ونتابع التغيرات في حدقة العين، حتى توسع الحدقة .

٢- عمل تنفس صناعي.

٣- إعطاء الأدوية المضادة لداء باركنسون مثل ديباركول.

معالجة السبب :

إعادة تفعيل الكولين استراز (Reactivation of acetyl cholinestrase)، بإعطاء مركبات الاوكسيم Oximes مثل Pralidoximes (PAM) أو الكونثراتيون (contrathion) فهذه المواد قوية تتحد مع مركبات الفوسفور العضوية وتحل مكان الخميرة في المعقد ويؤدي ذلك إلى تحرر الخميرة.

أهم المركبات الفوسفورية العضوية هي :

١-DFP : دي ايزوبروبيل فلور فوسفات ويسستعمل لعلاج الغلوكوما
تستعمل مرة واحدة كل أسبوعين أو ثلاثة أسابيع.

٢-TEPP : التترايتيل بيروفوسفات : تستعمل لعلاج الوهن العضلي الشديد.



البحث الرابع

مضادات القدرة الكولينرجية

الأدوية الحالة لنظير الودي

أو الأدوية المثبطة للمستقبلات المسكارينية أو حاصرات المستقبلات المسكارينية أو مثبطات نظير الودي Parasympatholytics. تقسم هذه الأدوية إلى مجموعتين:

أ- أدوية نباتية : تمثل قلويدات اللقاح Belladonna مثل الاتروبين Atropine والهيوسين Hyoscine.

ب- الأدوية المصنعة : وهي بدائل الاتروبين المصنعة.

الاتروبين : قلويد يستخرج من نبات اللقاح.

تأثيراته: له ثلاثة تأثيرات :

أ- تأثير محيطي (مثبط للمستقبلات الكولينية المحيطية).

ب- تأثير في الجهاز العصبي المركزي CNS.

ج- تأثير موضعي في نهاية العصب الحسي.

أ-دراسة التأثير المحيطي :

يحجب الاتروبين المستقبلات الكولينية المحيطية ويحدث ذلك بالتنافس الموضعي Competitive Inhibition مع الاستيل كولين على المستقبلات الكولينية المحيطية.

١- لا يمنع الاتروبين تأثير الاستيل كولين عن طريق التدخل في تركيبه المكون من حمض الخل والكولين.

٢- لا يتدخل الاتروبين في تأثير الاستيل كولين عن طريق زيادة تخريبه بخميرة الكولين استيراز .

٣- لا يمنع الاتروبين إفراز الاستيل كولين من نهاية الأعصاب الكولينية .

٤- يمنع الاتروبين تأثير الاستيل كولين فسي الأعضاء المحرومة من الأعصاب .

لذلك فإن الاتروبين يحجب تأثير الاستيل كولين عن طريق التنافس الموضعي نظراً للتشابه الكيماوي في التركيب بين المادتين . فجزئ الاستيل كولين يحتوي على جوهر آزوت وعلى مجموعة استرية تفصلهما مسافة معينة، ويعتقد أن الجزئ يتصل بالمستقبل عن طريق هاتين النقطتين ويتوفر هذا الشرط في الاتروبين الذي يحوي الأزوت ومجموعة استرية ويلاحظ أن الأزوت ثلاثي في الاتروبين وإذا أصبح رباعياً كما هي الحال في الأيوميدرين فإنه يصبح أقوى تأثيراً .

مظاهر التأثير المحيطي للاتروبين :

يظهر هذا التأثير على الأعضاء الحاوية على مستقبلات مسكارينية :

١- في القلب : يحوي القلب نوعين من المستقبلات :

المستقبلات المسكارينية من العصب المبهم العاشر، تحرر بتثبيتها A.Ch

المستقبلات الادرينية من العصب الادريني ، تحرر بتثبيتها NE .

ويختلف تأثير الاتروبين باختلاف الجرعة المعطاة :

الجرعة الكبيرة : يحصر الاتروبين المستقبلات المسكارينية جميعها فيحجب

تأثير العصب المبهم، ويظهر تأثير العصب الادريني، فتتسارع ضربات

القلب .

الجرعة الصغيرة : يحصر الأتروبين عدداً قليلاً من المستقبلات، وبخاصة المستقبل M1 الذي يوجد قبل المشبك (قبل تشابك العصب مع العضلة) ، إما M2-M3 فيتواجدان على العضو نفسه.

ووظيفة المستقبلات M1 هنا هي أنها تتدخل في عملية تحرير الناقل الكيميائي من نهاية العصب، فعندما يثبط هذا المستقبل سيعمل على تحرير الأسيتيل كولين واتحاده مع المستقبلات المسكارينية الموجودة في القلب فيقل عدد ضرباته بسبب عدم قدرة جرعة الأتروبين الصغيرة على حجب المستقبلات المسكارينية جميعها.

٢- الشعب الهوائية : يوسع الأتروبين الشعب الهوائية وخاصة إذا كانت منقبضة بتأثير دواء مقلد لنظير الودي كما أنه يمنع أو يقلل إفراز الغدد الموجودة في الشعب الهوائية ويفسر ذلك السبب في استخدامه قبل العمليات الجراحية.

٣- العين : يوسع الأتروبين حدقة العين وذلك بشل العضلة الدائرية ويسمى ذلك التوسع المنفعل Passive mydriasis كما يشل الأتروبين تكيف العين وبذلك تبدو الأشياء القريبة غير واضحة، أما البعيدة فتبدو واضحة.

٤- القناة الهضمية : يقلل الأتروبين من حركة القناة الهضمية ومن توتر الأمعاء وخاصة إذا كانت منقبضة بتأثير دواء مقلد لنظير الودي كما يقلل من إفرازات القناة الهضمية كحمض كلور الماء (HCL) في المعدة وإفرازات الأمعاء.

٥- مجرى البول : Urinary tract يقلل الأتروبين من توتر الحالب والمثانة وحوض الكلية.

٦- القناة المرارية Bile duct يسبب الأتروبين توسعاً معتدلاً في القناة المرارية في حال توترها.

٧- الغدد المفرزة : يقلل الإفراز اللعابي فيسبب جفاف الفم ويقلل إفراز العرق، لذا فقد يرفع درجة حرارة الجسم. أما التأثير على إفراز الحليب فيكاد يكون معدوماً.

ب- التأثير المركزي :

ينبه الاتروبين بمقادير كبيرة الجهاز العصبي المركزي مما يسبب تشنجات يتلوها هبوط (تنبيط) في الجهاز العصبي المركزي وشل المركز الحركي الوعائي الذي يسبب الوفاة عند التسمم بالاتروبين.

ج- التأثير الموضعي :

له تأثير مسكن عند استعماله موضعياً على الجلد.

تحمل الاتروبين :

ينسأ التحمل عند الإنسان بعد استعمال الاتروبين لمدة طويلة، فمثلاً في حالة مرض باركنسون، أما بالنسبة لبعض الحيوانات مثل الأرانب فالتحمل موجود بطبيعته، ففي دم الأرنب وكبدته خميرة تدعى أتروبين استراز تخرب الاتروبين.

الفوائد العلاجية للاتروبين :

١- يستعمل قبل التخدير في العمليات الجراحية لأنه يوسع القصبة الهوائية

ويقلل من إفرازها، كما أن تأثيره المنبه للجهاز العصبي المركزي يضاد

تأثير المورفين الذي يستخدم عادة قبل العمليات.

٢- يستعمل في فحص قاع العين .

٣- يستعمل مع المنومات في حالات المغص الكلوي وحالات المغص

الناتجة عن زيادة انقباض القناة الهضمية.

٤- مضاد للتسمم بمثبطات خميرة الكولين استيراز Choline esterase

وخاصة المركبات الفوسفورية DFP & TEPP .

٥- لا يفيد الأتروبين بدرجة ملحوظة في حالة زيادة حمض كلور الماء في المعدة لذلك لا يستخدم في حالة القرحة.

٦- يستخدم في حالة زيادة العرق على شكل حقن أو حبوب بمقدار ٠,٢٥-١ ملغ. ومن عيوب الأتروبين أنه يزيد الضغط داخل العين، ولذلك يجب عدم استعماله في حالات الجلوكوما، كما أنه يشل تكيف العدسة فتبدو الأشياء القريبة غير واضحة.

هذا وأن تأثيره طويل الأجل لذلك تستخدم مركبات أخرى بدلا عنه.

٧- وللحصول على تأثيره الموضعي المسكن يستعمل في هيئة مروح النفاخ أو مرهم النفاخ للتدليك الخفيف في موضع الألم.

التأثيرات الجانبية :

احتباس البول، جفاف الفم، تشوش الرؤية، تسرع القلب، زيادة ضغط العين.

الهوسين : Scopolamine -Hyoscine

قلويد يستخرج من نبات البنج ويستعمل بشكل هيدروبرميد وهو سريع الامتصاص والإطراح من الجسم، ولذلك لا يستمر تأثيره إلا لفترة قصيرة وهو يشبه الأتروبين في أن له تأثيرا مركزيا وتأثيرا محيطيا.

١- التأثير على الجهاز العصبي المركزي :

يناقض تماما تأثير الأتروبين فالهوسين في جرعات علاجية يسبب تثبيطا للجهاز العصبي المركزي، أما في حالة الأتروبين فإننا نجد أن التأثير المحيطي المضاد للاستيل كولين أكثر أهمية من تأثيره المركزي، والأمر على العكس تماما، في حالة الهوسين حيث أن تأثيره المركزي أكثر أهمية من تأثيره المحيطي. ويشمل التأثير المركزي للهوسين :

- التأثير المهدئ الذي يقضي على الخوف، فالهوسين أقوى الأدوية التي تسبب فقدان الذاكرة، فيما يتعلق بالحوادث المزعجة (Amnesia).

- ويستعمل مع المورفين، ليحدث ما يدعى بنوم نصف اليقظة Twilight sleep لإزالة الام الوضع.

- للهوسين تأثير على مركز التنفس منه قوي ولذلك فإنه مضاد قوي لتأثير المورفين المثبط لمركز التنفس، وكذلك لتأثير الباربيتورات.

- انهوسين أكثر فعالية من الأتروبين في السيطرة على رعشة الأطراف في مرض باركنسون، ولكن المركبات المصنعة أفضل في هذا المجال.

٢- التأثير المحيطي :

يشبه تأثير الأتروبين ولكنه أقصر أمداً، والمستقبلات الكولينية في العين، الغدد اللعابية والغدد الشعبية والغدد العرقية، أكثر حساسية للهوسين، أما المستقبلات في جهازي الدوران، والهضم والعضلات الملساء الشعبية فهي أكثر حساسية للأتروبين.

بدائل الأتروبين المصنعة :

يمكن تقسيمها إلى خمسة أقسام :

- ١- أدوية توسع الحدقة.
- ٢- أدوية مضادة للإفرازات والتشنج.
- ٣- أدوية مضادة لمرض باركنسون Antiparkinsonism.
- ٤- أدوية موسعة للشعب الهوائية.
- ٥- أدوية مثبطة للمثانة.

١- المجموعة التي توسع الحدقة وتشمل على : الهوماتروبين

واليوكاتروبين Homatropine Eucatropine :

- الهوماتروبين Homatropine :

وله نفس تأثير الأتروبين، بيد أنه أقل فعالية منه، كما أن تأثيره أقصر أمداً، ويفضل على الأتروبين في الحالات التي يكون فيها التأثير القصير هو

المقصود ويستعمل أساسا موضعيا كقطرة العين بنسبة ١% ويمتاز بأن تأثيره يوقف سريعا بالأيزيرين، أما تأثير الأتروبين فلا يمكن إزالته تماما وبسهولة بالأيزيرين.

- اليوكاتروبين : Eucatropine

أضعف وأقصر مدى من الأتروبين ويظهر تأثيره بسرعة ويـدوم لمدة ٤ ساعات غير أنه لا يؤثر على المطابقة في العين، ويستخدم موضعيا لفحص الشبكية.

٢- أدوية مضادة للإفرازات والتشنج تستعمل لإزالة المغص وفي حالة القرحة المعدية وتشمل :

-روبانتيلين (Ropantheline) = Probanthine

وهو دواء مصنع ضد الاستيل كولين والمستقبلات الكولينية في القناة الهضمية حساسة بشكل خاص لتأثيره وهو مضاد للتأثير المسكاريني للاستيل كولين ويحجب بجرعات كبيرة العقد التلقائية، ويقلل هذا الدواء حموضة المعدة فيبطئ من حركتها، وهو يستعمل في علاج قرحة المعدة حيث يخفف الألم وقد تلتئم القرحة نهائية بتأثيره.

- Oxyhenonium = (الانترينيل Antrenyl) = أوكس فينونيوم - من مركبات الأمونيوم الرباعية يماثل في تأثيره البانثين تماما.

- Buscopan = Hyoscine Butyl Bromide

يستعمل لعلاج تشنجات الجهاز الهضمي ، البولي، والمراري .

- Pirenzepine : gastrazepin = بيرنزيبين

حاصر لمستقبل ويستعمل لعلاج القرحة المعدية

٣- أدوية مضادة لمرض باركنسون :

وسوف نبحثها فيما بعد وتشمل على : الكوجانتين والآرتان .

Artane (trihexophenidyl) & Cogentin (benztropine)

٤- أدوية موسعة للشعب الهوائية :

تستعمل لعلاج الربو مثل (Atrovent) = Ipratropium

٥- أدوية مثبطة للمثانة مثل :

(Cetiprin) = Emepronium



البحث الخامس

المقلدات الأدرينرجية

Sympathomimetic drugs

وتسمى أيضاً الأدوية المحاكية للودي أو المقلدات الأدرينرجية. يعد الجهاز الودي من الأجهزة الهامة المنظمة لنشاط العديد من الأعضاء وخاصة القلب والأوعية المحيطية (خاصة في حالات الشدة) . ويتسم هذا التأثير عن طريق تحرر النورادرينالين (النورابي نيفرين) من النهايات العصبية ومن نخاع غدة الكظر حيث ينبه أو ينشط المستقبلات الأدرينرجية. تصنيع وتخزين وتحرر النورابي نيفرين: كما هو مبين بالشكل (23).

١- يتم نقل التيروسين إلى هيولى العصبون الأدرينرجي حيث يتحول إلى دوبا بواسطة أنزيم التيروسين هيدروكسلاز ثم إلى دوبامين بواسطة الذي كاربوكسلاز .

٢- يلتقط الدوبامين إلى الحويصلات المشبكية Synaptic vesicle ويتحول إلى نورابي نيفرين بواسطة أنزيم B هيدروكسلاز .

٣- تحرر النورابي نيفرين (عند زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية يؤدي إلى التحام الحويصلات مع غشاء خلية).

٤- ارتباط NE مع المستقبل receptor : ينتشر NE في الفجوة المشبكية ليرتبط إما من المستقبلات بعد المشبكية (على العضو) α_1 .

أو مع المستقبلات قبل المشبكية (على النهاية العصبية) α_2 .

٥- إعادة التقاط حوالي ٨٠% من NE المتحرر بواسطة العصبون.

٦- استقلاب NE : يحدث استقلاب NE بواسطة :

- Mono amino oxydase (MAO) مونو أمينسو أوكسيداز يعطسي
 Vinyl mandelic acid (VMA) فنيل ماندليك أسيد
 - Catechol ortho methyl transeferase (COMT) كاتيكول أورثو ميثيل ترانسفيراز يعطي Metanefrin ميتانفرين.

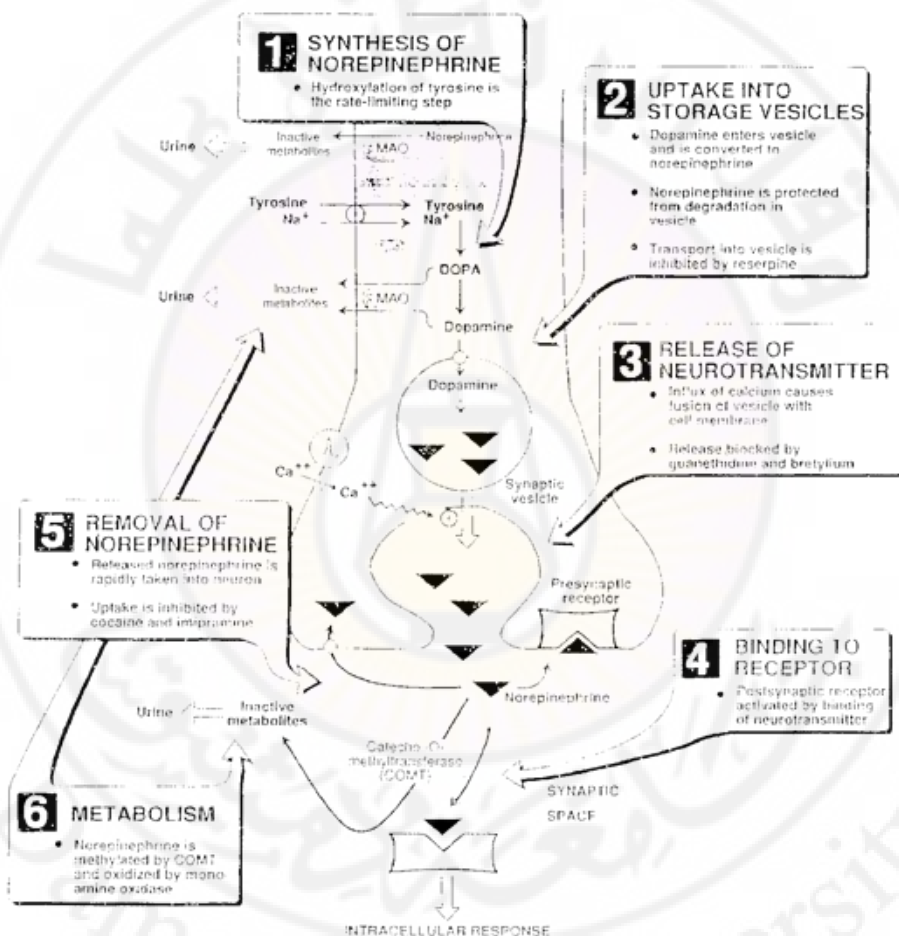


Figure 6.3

Synthesis and release of norepinephrine from the adrenergic neuron.

شكل (23) تصنع وتحرر النور أدرينالين .

المستقبلات الأدرينية :

- ونقسم إلى قسمين :

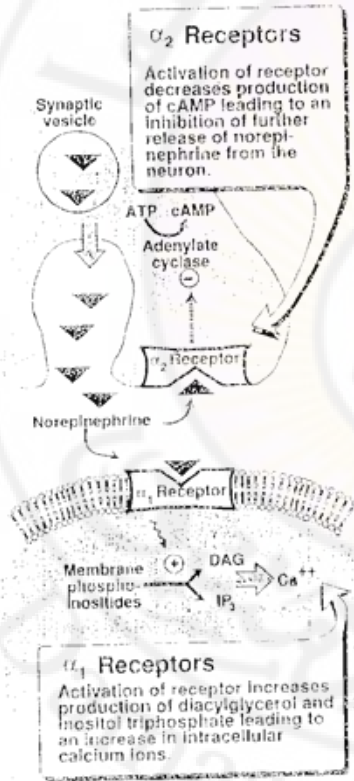
١- مستقبلات ألفا α : وهي :

* $\alpha 1$ بعد المشبك على العضو الهدف

* $\alpha 2$ قبل المشبك في الفجوة على النهاية العصبية

٢- مستقبلات بيتا β : وهي :

* $\beta 1 - \beta 2$ معظمها موجود بعد المشبك، ومن الصعوبة تحديد نوع



المستقبل لذلك نسميها β بشكل عام.

آلية عمل المستقبلات الأدرينية :

المستقبلات α : موضحة بالشكل (24) .

-- المستقبلات $\alpha 1$: توجد في

الغشاء بعد المشبك للخلية والسذي

يتكون من الفوسفواينوزيتيد

phosphoinositide، حيث يتم

تحريض السبروتين (G)

لفوسفوليپاز (C) حيث تحدث

زيادة في DAG (Diacyl

glycerol) وفي IP₃ (واينوزيتول

ثلاثي الفوسفور الذيمن يؤديان

لتحرر الكالسيوم الذي يدخل

الخلية ويؤدي لتقلص العضلة

الملساء .

الشكل (24) .

النواقل الثانوية التي تتوسط فعل المستقبلات α .

DAG: داي أسيل غليسرون .

IP₃: اينوزيتول ثلاثي الفوسفور .

- **المستقبلات $\alpha 2$** : تثبط هذه المستقبلات خميرة الأدينيل سيكلاز وهي

الخميرة المسؤولة عن تحول ATP إلى cAMP وبالتالي تنقص كمية cAMP داخل الخلية (العامل المهم في تحرر NE)، مما يؤدي لتثبيط إفراز NE من العصبون المفعّل، أي بتثبيته $\alpha 2$ منع تحرر الناقل الكيميائي.

المستقبلات B :

- تأثيرها معاكس لـ $\alpha 2$ حيث أن ارتباط النواقل العصبية بمستقبلات β ينشط خميرة الأدينيل سيكلاز وبالتالي يزداد تركيز الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) داخل الخلية وهذا (cAMP) هو الرسول الثاني (الأساسي) الأكبر major second messenger لنشاط مستقبلات بيتا.

فمثلاً : القلب يحوي مستقبل β فيستجيب بتقلص عضلة القلب. ويمكن تصنيف الاستجابات التي تنسب إلى تثبيته المستقبلات β ، α في الجدول التالي :

المستقبل	الأعضاء	الاستجابة
ألفا $\alpha 1$	-معظم الأوعية الدموية في العضلات الملساء - العضلة الشعاعية للعين - العضلة الملساء لمحركات الشعر (لعضلة الناصبة للشعر)	تنقبض تنقبض (تتوسع حدقة العين) تنقبض العضلة الناصبة للشعر (وقوف الشعرة)
ألفا $\alpha 2$	- الصفائح الدموية - نهاية الأعصاب الكولينية والأدرينية - الخلايا الدهنية	تتجمع تثبط تحرر الناقل الكيميائي تثبط تحلل الدهون

ألفا α	- الغشاء الرأسي للقط (الجف، الثالث) - الأوعية الدموية المحيطة - الأمعاء (حالة شاذة) - العضلة العاصرة في المثانة - محفظة الضحال	ينقبض تنقبض ترتخي تنقبض تنقبض
β_1	- القلب - الخلايا الدهنية (الشحمية) - الجهاز العصبي المركزي C.N.S	ازدياد سرعته وتقويته تنشيط تحلل الدهون تنشيط أدنيل سيكلاز
β_2	- الأوعية الدموية الهيكلية والتاجية - العضلات القصصية - المرارة والطرق الصفراوية - الرحم والأمعاء	ارتخاء ارتخاء (توسع قصبات) ارتخاء ارتخاء
β	- العضلات الهدبية في العين - عضلة المثانة	ارتخاء (في الرؤية البعيدة) ارتخاء

تقسم المقلدات الأدرينرجية حسب آلية التأثير إلى :

موضح بالشكل (25) .

١ - الشادات أو المقلدات مباشرة التأثير : Direct- acting agonists

وهي أدوية تؤثر مباشرة في المستقبلات الأدرينرجية α , β محدثة تأثيرات مشابهة لتلك الناجمة عن تحريض العصب الودي وتشمل :

- الأدرينالين Adrenaline (أو الأبينفرين Epinephrine) .
- النور أدرينالين nor- adrenaline (أو nor Epinephrine NE) .
- الإيزوبرينالين Isoprenaline .

٢- الشادات أو المقلدات غير مباشرة للتأثير : Indirect-acting agonists

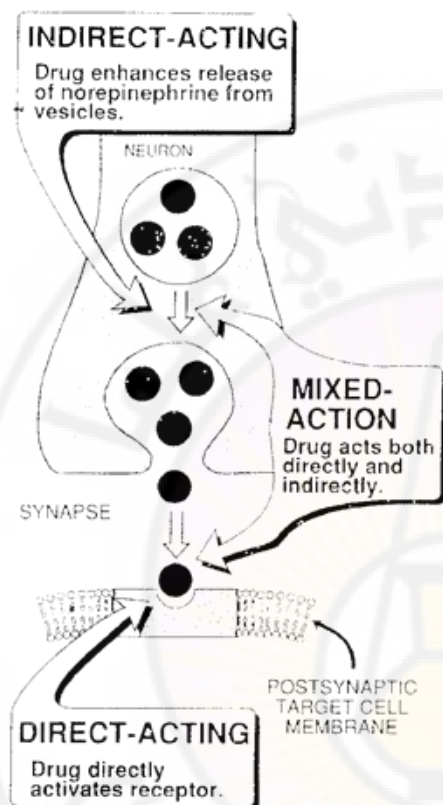


Figure 25
Sites of action of direct-, indirect- and mixed-acting adrenergic agonists.

الشكل (25) مواقع تأثير المقلدات الأدرجية المباشرة وغير المباشرة، ومختلطة التأثير .

وتؤثر هذه الأدوية في تحرير الناقل NE من الحويصلات في العصبونات الأدرينية (حيث يعبر NE المتحرر الفجوة المشبكية ويرتبط مع المستقبلات α, β) وتشمل :

- الأمفيتامين

Amphetamine

- ميتا أمفيتامين

Meta amphetamine

- التيرامين

Tyramine

٣- الشادات أو المقلدات ذات التأثير المختلط: Mixed Action agonists

وتؤثر في المستقبلات الأدرينية، بالإضافة لقدرتها على تحرير NE من أماكن اختزانه في العصبونات الأدرينية، فهي تشمل التأثير المباشر وغير المباشر، ونذكر منها :

- اليفيدرين Ephedrine

ميفترامين Mephentramine -

تقسيم المقلدات حسب تركيبها الكيميائي :

١- الكاتيكولامينات : Catecholamines

وتشمل :

- الأدرينالين (Ad) -Adrenaline

- النور أدرينالين (nor adrenaline=NA) أو (Nor Epinephrine NE)

- الأيزوبرينالين Isoprinaline .

- الدوبامين Dopamine .

- الدوبوتامين Dobutamine .

٢- اللاكاتيكولامينات : Non - catecholamines

وتشمل :

* الأيفدرين Ephedrine .

* الأمفيتامين Amphetamine .

* الميتا أمفيتامين Metaamphetamine .

الأدرينالين :

ينتصنع الأدرينالين في أماكن مختلفة من الجسم وبشكل رئيسي في لب الكظر

الذي يعتبر المصنع الرئيسي للكاتيكول أمين (٨٠%) أما باقي الأدرينالين

٢٠% فينتصنع في باقي أنحاء الجسم.

الامتصاص والمصير :

١- امتصاصه قليل بالجهاز الهضمي.

٢- يتخرب بالخمائر الهاضمة.

٣- يستقلب بالكبد.

لذلك لا يعطى الأدرينالين عن طريق الفم وإنما يعطى بالحقن كما أن الأدرينالين يتخرب بالوسط القلوي أو المعتدل.

يتأخر امتصاصه إذا أعطي حقن الجلد (بسبب وجود المستقبلات α) لأنه يسبب تقلص الأوعية الدموية أما إذا حقن عن طريق العضل ينبه مستقبلات β ما يسبب توسع الأوعية ويكون امتصاصه سريعاً.

ويمتص الأدرينالين كذلك من أنسجة الرئة عندما يعطى على هيئة رذاذ للاستنشاق (بسبب وجود مستقبلات β).

وبعد امتصاص الأدرينالين يتم استقلابه بواسطة خميرة MAO (مونوامينو أوكسيداز) ويتحول إلى Vinyl Mandelic Acid (V.M.A) ويطرح عن طريق البول بمقدار 2-6.5mg يومياً. ويزداد في حالة ورم القواتم Phaeochromocytoma (ورم غدة الكظر ينتج عنه زيادة كمية الأدرينالين والنور أدرينالين).

التأثير الدوائي :

I- التأثير الموضعي :

- ١- يوقف النزيف لأنه يسبب انقباض الأوعية الدموية المحيطة.
- ٢- يستعمل في حالة الزكام من أجل إزالة الاحتقان لأنه يسبب تقلص الأوعية الشعرية المحيطة
- ٣- بسبب تأثيره المقبض للأوعية الدموية المحيطة فإن إعطائه مع بعض الأدوية كالمخدرات الموضعية يؤدي إلى إطالة زمن تأثيرها.

II- التأثير الجهازى :

١- التأثير المقلد للودي : (Sympathomimetic Action)

يؤثر الأدرينالين على المستقبلات α , β .

- على القلب :

يحتوي القلب على المستقبلات β_1 وبالتالي فإن الأدرينالين يؤدي إلى تنشيط القلب فهو يؤدي إلى :

- أ- ازدياد سرعة ضربات القلب (Positive chronotropic action) .
 - ب- ازدياد قوة انقباضه (المقوية الانقباضية) Positive inotropic action
 - ج- يزداد عمل القلب ونتاجه Cardiac output .
 - د- يزداد تهيج القلب Excitability .
- وبالتالي فإن الأدرينالين يؤدي إلى زيادة السعة القلبية.

- على الأوعية الدموية :

- أ- يؤدي الأدرينالين إلى تقلص الأوعية الحاوية على مستقبلات α_1 (الأوعية الدموية المحيطية في الجلد والأغشية المخاطية).
- ب- تتسع الأوعية الدموية الهيكلية والأوعية التاجية (أي التي تحتوي على المستقبلات لبنا β) وهذا يؤدي بدوره إلى سرعة انسياب الدم في الأوعية التاجية.
- ج- ضغط الدم : يزداد ضغط الدم الانقباضي (Systolic pressure) أما ضغط الدم الانبساطي (diastolic) فإنه لا يتغير إلا قليلاً فإما أن تحدث فيه زيادة أو نقصان، وهذا متوقف على التأثير النهائي للمقاومة المحيطية وهي بدورها تتوقف على نسبة الأوعية المحتوية على مستقبلات ألفا α والأوعية المحتوية على مستقبلات بيتا β .

- التأثير على جهاز التنفس :

- يوجد تأثيرين للأدرينالين على جهاز التنفس
- ١- تأثير منشط لمركز التنفس في النخاع المستطيل في الجملة العصبية المركزية

٢- يسبب الأدرينالين ارتخاء العضلات الملساء للقصبات الهوائية نتيجة تنبيه المستقبلات β_2

- التأثير على القناة الهضمية :

يؤدي الأدرينالين إلى ارتخاء الأمعاء وبسبب وجود المستقبلات β , α فسي الأمعاء فإن حجب تأثير الأدرينالين يتطلب استعمال حاجبات β , α معاً

- على العين :

تحتوي العضلة الشعاعية على المستقبلات α_1 وبالتالي فإن الأدرينالين يؤدي إلى توسع الحدقة (تقلص العضلات الشعاعية)

- الجهاز البولي :

- تحتوي المثانة على المستقبلات β ويعمل الأدرينالين على ارتخائها .

- العضلة العاصرة في المثانة تحتوي مستقبلات α وبالتالي فغن الأدرينالين يؤدي إلى تقلصها .

لذاك يستعمل الأدرينالين في مرض السلس البولي وخاصة عند الأطفال لأنه يزيد حجم البول المحتبس ويوقف عملية البول.

- الطحال :

يحتوي الطحال على مستقبلات α وبالتالي فإن الأدرينالين يؤدي إلى انقباض الطحال فيدفع بكميات كبيرة من الكريات لحمراء إلى الدورة الدموية.

٢- التأثيرات الاستقلابية:

يحتوي الكبد على المستقبلات β_2 يعمل الأدرينالين على زيادة سكر الدم بسبب تنبيه خلائر الفوسفوليبيز الكبدية التي تعمل على تحول الغليكوجين إلى الغليكوز (وهذا ما يفسر ارتفاع الدم عند الخوف).

الغليكوجين في العضلات الهيكلية يتحول إلى حمض اللبن Lactic acid

- يزيد من الحموض الدسمة في الدم نتيجة تحطم الشحوم الثلاثية في النصب الشحمية وبشكل عام يزيد الأدرينالين من عمليات الاستقلاب.

٣- تأثيره على الهيستامين :

يصاد الهستامين تضاداً فيزيولوجياً ولذل تستعمل في حالة الصدمة التأقية لرفع ضغط الدم .

٤- تأثيره على CNS : له تأثير منبهاً ضعيف .

الفوائد العلاجية للأدرينالين :

- ١- في حالات الربو لأنه موسع ومزيل للاحتقان.
 - ٢- يعطى مع المخدرات الموضعية لإطالة زمن تأثيرها.
 - ٣- يعطى موضعياً كموقف للنزيف.
 - ٤- يعطى في حالات توقف القلب وأثناء العمليات الجراحية حيث يحقن الأدرينالين مباشرة في القلب.
 - ٥- يعطى موضعياً لإزالة احتقان العين وخفض ضغط العين.
 - ٦- يعطى في حالات الصدمات لرفع ضغط الدم.
- سمية الأدرينالين :

- ١- اضطرابات في الـ CNS مثل قلق، خوف، رعاش، صداع.
- ٢- يؤدي إلى حدوث اختلال في ضربات القلب في حال استخدامه مع بعض المخدرات العامة ومع الديجتال.
- ٣- إن زيادة الجرعة تؤدي إلى ارتفاع حاد في ضغط الدم يمكن أن يحدث نزيفاً دماغياً.
- ٤- زرقة الأطراف : نتيجة تقبض بعض الأوعية المحيطية.

مضادات الاستطباب :

لا يستعمل الأدرينالين في حالة : زيادة ضربات القلب - ارتفاع الضغط الشرياني .

- في حالات التخدير بالهالوثان أو السيكلوبروبان أو الكلوروفورم .
- المصابون بفرط نشاط الدرق لان التيروكسين يزيد من حساسية عضلة القلب للكاتيكول أمين.

النورأدرينالين : Noradrenaline NA

NorEpinephrine NE

النورأدرينالين ناقل كيميائي موجود في الأعصاب اللاحقة (بعد العقدة الودية) وأيضاً في بعض الأماكن في الدماغ، وفي لب الكظر (يوجد بحدود ٢٠%).

المصير والامتصاص:

-- امتصاصه مثل الأدرينالين، فهو غير فعال فمويًا، ولكنه لا يعطى عن طريق الحقن العضلي أو تحت الجلد لأنه يسبب انقباضاً شديداً للأوعية المحيطية مما يقلل الامتصاص ويمنعه، ويتم إعطاء NE عن طريق الحقن الوريدي فقط.

- له تأثير قوي على المستقبلات α ، وله فعل انتقائي على المستقبلات β_1 ، ولا يؤثر على β_2 .

التأثير الدوائي :

على جهاز الدوران :

- القلب : زيادة السعة القلبية (يحتوي β_1) .
- الأوعية الدموية: -الحاوية على α يقبضها (الأوعية المحيطية) .
- الحاوية على β_2 لا يؤثر بها (الأوعية الهيكلية) .

وهكذا يؤدي NE إلى زيادة المقاومة المحيطة وبالنتيجة : يزيد ضغط الدم الانقباضي والانبساطي معاً لزيادة السعة القلبية والمقاومة المحيطة معاً.

- منعكس المستقبلات الحساسة للضغط :

إن النور ايبنفرين يسبب زيادة شديدة في الضغط، وهذا يحدث تحريضاً للعصب المبهم (فعل منعكس) [بتثبيته المستقبلات الحساسة للضغط] وهذا يؤدي لتحرر الأسيتيل كولين A.ch الذي يقلل من ضربات القلب "كفعل انعكاسي للـ NE"

فالنتيجة النهائية للـ NE : ارتفاع ضغط الدم + بطء ضربات القلب .

-على العضلات الملساء :

يسبب ارتخاء الأمعاء (تأثير α) وليس له تأثير على القصبة الهوائية الرئوية (تأثير β_2) .

الاستعمال : رافع لضغط الدم.

التأثيرات الجانبية : Adverse effects

١-بطء ضربات القلب.

٢-ارتفاع ضغط شديد عند مرضى فرط الدرق.

الأيزوبرينالين Isoprenaline :

أو الايزوبروبيل نور أدرينالين يؤثر بدرجة أساسية على المستقبلات بيتا β وبدرجة أقل على المستقبلات ألفا α ، وبذلك يزداد ضغط الدم الانقباضي ولكن متوسط الضغط يظل منخفضاً، أما إذا أعطي في جرعات كبير فإنه يسبب انخفاضاً ملحوظاً في الضغط لدى الإنسان والحيوان.

١- جهاز الدوران :

أ- القلب : يسبب الايزوبروبيل نور أدرينالين زيادة في سرعة القلب وتردد قوة انقباضية ويزداد تهيجته، إذن يحدث زيادة في السعة القلبية.

ب-الأوعية الدموية: تقل أو تنخفض المقاومة المحيطية لتوسع الأوعية الدموية في العضلات الإرادية والعضلات التي تحتوي على المستقبلات بيتا.

ج-ضغط الدم: ينخفض ضغط الدم الانبساطي لانخفاض المقاومة المحيطية، أما بالنسبة للضغط الانقباضي فمن المحتمل حدوث زيادة أو نقصان، ذلك لأن زيادة الضغط الناتج عن ازدياد السعة القلبية سيعدل الانخفاض في الضغط الناتج عن نقص المقاومة المحيطية، ولكن عند إعطاء جرعات كبيرة يحدث انخفاض ملحوظ في الضغط.

٢- العضلات الملساء :

يسبب ارتخاء العضلات التي يكون فيها التوتر عالياً ولكن تأثيره أكثر وضوحاً على الشعب الهوائية والقناة الهضمية.

٣- الاستقلاب :

يزيد السكر في الدم.

- المصير والامتصاص :

يمكن أن يمتص من الأغشية المخاطية ولذلك يعطى بشكل أقراص تحت اللسان، ويشبه مصير الأدرينالين.

الفوائد العلاجية :

يفيد في توسيع الشعب الهوائية في اضطرابات التنفس ويؤخذ على شكل حبوب تحت اللسان في جرعة مقدارها ١٠-١٥ ملغ.

الدوبامين: DOPAMINE

-يوجد الدوبامين في الجسم ويتصنع داخله وهو من مجموعة الكاتيكول أمين.
-يتميز بأنه ناقل كيميائي في الجهاز العصبي المركزي حيث أن له تأثير كبير على CNS.

تأثيره على جهاز الدوران:

١- ينبه المستقبلات α و β .

٢- يحرر النورإبينفرين (NE) من أماكن اختزانه.

٣- ينبه مستقبلات الدوبامين : يؤثر الدوبامين على مستقبلات الدوبامين D_1 و D_2 .

- عندما يؤثر على المستقبل D_1 يؤدي إلى توسيع الأوعية الدموية نتيجة زيادة CAMP

- عندما يؤثر على المستقبل D_2 يؤدي إلى تثبيط تحرر الناقل الكيميائي (الدوبامين) مركزياً أو محيطياً.

٤- يتوقف تأثير الدوبامين على الجرعة:

أ- جرعة صغيرة : تؤثر بوضوح على المستقبلات D_1 مما يؤدي إلى توسيع الأوعية الدموية والدوبامين يوسع الأوعية نتيجة زيادة CAMP وهذا التأثير لا يمكن حجبها بحاجبات β وإنما يحجب بالأدوية التي تؤثر بشكل مباشر على D_1 وتدعى Halaperidol .

ب- جرعة متوسطة: عندما نعطى الدوبامين بجرعة متوسطة تحرر النورإبينفرين من أماكن اختزانه مما يزيد من السعة القلبية ويكون تأثيره واضح جداً على القلب حيث تؤثر على المستقبلات α و β_1 .

وفي هذه الحالة فإن حجب تأثيره على القلب سوف يكون باستخدام حاجبات β مثل propranolol (Inderal).

ج- جرعة كبيرة: يظهر تأثيرها على المستقبلات α مما يؤدي إلى انقباض الأوعية مما يؤدي إلى زيادة ضغط الدم الانبساطي ويحجب هنا بحاجبات α .
تأثيره على الضغط:

- الضغط الانقباضي: يزداد.

-الضغط الانبساطي : لا يحدث تغير (لأن الأوعية الحاوية على α تنقبض والأوعية الحاوية على المستقبلات β تتوسع وبالتالي لا يحدث تغيير).

الاستعمال العلاج:

في حالة الصدمة التأقية (نقص مفاجئ في ضغط الدم) يمكن أن تعطي الأدرينالين أو النورادرينالين أو الدوبامين ويفضل الدوبامين على النورادرينالين حيث يرفع الضغط الدموي عن طريق تنشيط القلب (تأثير β_1) بالإضافة إلى أنه يزيد الصبيب الدموي للكلية والطحال وإن زيادة الوارد الدموي الكلوي يؤدي إلى زيادة الرشح الكبي ومن أجل هذا يفضل على NE الذي ينقص الوارد الدموي إلى الكلية ويمكن أن يسبب قصوراً كلوياً.

الدوبوتامين Dobutamine:

له قدرة على زيادة قوة تقلص العضلة القلبية في جرعة لا تؤثر على معدل ضربات القلب وبالتالي لا يزيد حاجة القلب للأكسجين وهذه ميزة له عن باقي مقلدات الودي.

الاستعمال الطبي: يستعمل في الصدمة الناتجة عن احتشاء العضلة القلبية حيث يقوي القلب دون إجهاده.

مجموعة الملاكاتيكول أمين

مقلدات الودي ذات التأثير المختلط:

الأدوية المقلدة للودي ذات التأثير المختلط تحرض تحرر NE من النهايات قبل المشبكية، كما أنها تفعل المستقبلات بعد المشبكية (α , β) ومن هذه المجموعة نجد :

الايغدرين Ephedrine:

-وهو قلويد نباتي وقد أمكن تصنيعه حالياً، وهو ذو تأثير مختلط أي له :

-تأثير مباشر: في المستقبلات الأدرينية (α , β).

-تأثير غير مباشر: يحرر NE من الحويصلات في النهايات العصبية.

-إن تأثير الایغدرین في الأوعية المحيطية مقبض أقوى من الأدرينالين لأنه: يؤثر مباشرة في α ويحرر NE الذي يؤثر بقوة في α مما يؤدي إلى تقبض الأوعية المحيطية تقبضاً كبيراً .

المصير والامتصاص:

يتمص عن طريق الجهاز الهضمي "الطريق الفموي" oral امتصاصاً جيداً وله فترة تأثير طويلة لأنه لا يستقلب بواسطة [COMT , MAO] فهو أكثر ثباتاً.

التأثير الدوائي :

أ-تأثير موضعي: مزيل احتقان - موقف نزيف موسع لحديقة العين .

ب-تأثير جهازی: مقلد للودي: "التأثير المباشر-غير المباشر" وله تأثير منبه

لـ C.N.S وتأثير منبه على العضلات الهيكلية "أقوى من الأدرينالين"

حيث يستعمل كعامل مساعد لعلاج الوهن العضلي الوخيم (Mysthenia gravis) عن طريق زيادة نقل السيالة العصبية وليس عن طريق المستقبلات النيكوتينية حيث يشارك مع مضادات الكولين إستراز .

إن التأثير على الجهاز الودي يظهر في جهازی الدوران والتنفس .

جهاز الدوران:

-يسبب زيادة ضربات القلب (زيادة السعة القلبية).

-يقبض الأوعية الدموية ويزيد المقاومة المحيطية.

-يزيد ضغط الدم (الانقباضي والانبساطي).

التأثير على العضلات المصماء:

-على الرئة: يحدث توسعاً وارتخاء القصبات فيستخدم لعلاج الربو.

-على جهاز الهضم: يسبب تشبثاً وارتخاء في الأمعاء.

-على المثانة: يسبب ارتخاء عضلة المثانة. وتقلص العضلة العاصرة، مما يسبب احتباس البول.

وهذا من الآثار الجانبية له إلا إذا استخدم لعلاج السلس البولي.

التأثير على العين:

الأفيدين يوسع الحدقة، ولكن لا يؤثر في مطابقة العين لأنه يقلص العضلة الشعاعية الحاوية على α_1 فقط.

أما الأتروبين فهو يشل المطابقة (يشوش الرؤية) لأنه يؤثر في الضلة الهدبية فيرخبها.

التأثير على CNS:

تأثيره أقوى من تأثير الأدرينالين حيث يؤثر في:

-مركز التنفس بنيه "مركز التنفس في النخاع المستطيل".

-المركز الحركي الوعائي ويؤدي لتقلص الأوعية نتيجة التأثير المركزي.

ويؤثر على القشرة المخية والتكوين الشبكي مما يؤدي إلى القلق والأرق.

التأثير على العضلات الهيكلية:

يسهل النقل العصبي أكثر من الأدرينالين ويؤدي إلى زيادة تقلص العضلة.

الاستعمال الطبي :

يستخدم الأفيدين في حالات الربو واحتقان الأنف، وهو موسع لحدقة العين،

ويفيد في الوهن العضلي الوخيم بالمشاركة مع البروستغمين، كما يستخدم لعلاج السلس البولي.

التأثيرات الجانبية:

- ١- يشبه الأدرينالين فيؤدي لحدوث القلق.
- ٢- يسبب احتباس البول عند الاستعمال المديد.
- ٣- يسبب تقلص الأوعية الدموية المحيطية في الأطراف مما يؤدي إلى زرقة وتتميل الأطراف.

مقلدات الودي ذات التأثير غير المباشرة المنبهة للجهاز العصبي المركزي:

تتميز الأدوية غير المباشرة بالآتي :

- ١- لها تأثير أبطأ من الأدوية المباشرة.
- ٢- زمن تأثير الأدوية المباشرة أقصر من زمن تأثير الأدوية غير المباشرة.
- ٣- يعتمد تأثيرها على تحرر الناقل الكيميائي NE من الحويصلات وبالتالي فإن الاستعمال المديد والمكرر لهذه الأدوية يؤدي إلى نقص الناقل الكيميائي نتيجة استمرار تحرره مما يؤدي إلى نقصان حدوث الاستجابة وهو ما يعرف بالتحمل Tolerance (يعتبر من الآثار الجانبية للأدوية غير المباشرة).

ومن هذه الأدوية غير المباشرة "المنبهة لـ C.N.S" نذكر :

أولاً : التيرامين Tyramine:

لا يستخدم لعلاج الصدمة لأن مفعوله بطيء يستخدم لتشخيص ضغط الدم المرتفع في حالة مرض الفيو كروموسيتوما (ورم غدة الكظر).
كما يمكن تشخيص الورم بقياس VMA في بول ٢٤ ساعة.

ثانياً : الأمفيتامين : Amphetamine:

المصير والامتصاص :

امتصاصه سريع من الجهاز الهضمي، ولا يتأثر بـ MAO .

التأثير المققد للودي : يشبه النورأدرينالين حيث ينبه مستقبلات α , β_1 .

١-تأثيره على جهاز الدوران:

-يسبب ارتفاع الضغط الانقباضي والانبساطي "تأثير α , β_1 "

-يسبب نقص ضربات القلب عن طريق الفعل المنعكس.

-يحدث تحمل Tolerance لتأثيره على جهاز الدوران.

٢-تأثيره على العضلات الملساء:

الرئة: ليس له تأثير ملحوظ في الرئة " β_2 "

المثانة: يسبب ارتخاء المثانة نسبيا " β_2 " حيث يقلص العضلة العاصرة " α_1 "

الجهاز الهضمي: يسبب ارتخاء الأمعاء.

حدقة العين: يسبب توسعا في حدقة العين.

التأثير على CNS

له تأثير قوي في CNS أكثر من الأفرين ويشمل التأثيرات التالية:

-التأثير النفسي: يؤدي لحدوث مرح وأرق وزيادة في النشاط العقلي

والفيزيائي ويؤدي إلى حدوث إدمان.

-تأثير مضاد للتعب: يحدث تحملا لهذا التأثير.

-تأثير منعش (Analeptic): ينبه مركز التنفس في النخاع المستطيل.

-تأثير مضاد للألم : الأمفيتامين يثبط هذا المركز.

-تأثير فاقد للشهية : حيث يثبط مركز الشهية.

التحمل والإدمان : يظهر التحمل في التأثير الفاقد للشهية والتأثير المنبه

الفيزيائي وعند الاستعمال الطويل يؤدي لحدوث الإدمان.

الاستعمال الطبي للامفيتامين:

١-في حالة زيادة الوزن.

- ٢- في حالة داء النوم Narcolepsy (أو الخدار).
- ٣- في حالة في مرض باركنسون (منشط للتأثير النفسي).
- ٤- في حالة التسمم بالباربيتورات (حيث الباربيتورات مثبّطة لمركز التنفس في كمياتها السمية).
- ٥- في حالة التثبيط العقلي والنفسي والفيزيائي (الاكتئاب).
- ٦- في حالات فرط الحركة عند الأطفال.

ثالثاً : ميتا امفيتامين Metamphetamine:

أقوى بكثير من الأمفيتامين في تأثيره في CNS. استعمال مجموعة اللاكاتيكول أمين:

يمكن تصنيف أدوية مجموعة اللاكاتيكول أمين في زمر محددة، اعتماداً على التأثير الدوائي لكل منها، وهكذا فإن هذه الأدوية تقسم إلى :

١- الأدوية المفقدة للشهية:

-phenmetrazine: يشبه الأمفيتامين لكنه مضاد استطباب في حالات فرط ارتفاع الضغط، كما يمكن أن يحدث الإدمان.

-Fenfluramine : من مشتقات الأمفيتامين ، يمكن استخدامه في حالات ارتفاع الضغط، فهو لا يقوي مفعول الكاتيكول أمين (C.A) ولا يعاكس (يضاد) تأثير methyl dopa أو حاجبات الأعصاب الأدرينيه الخافضة للضغط ويمكن أن يحدث إنعاساً وبعض الإدمان الفيزيائي.

-Mazindol: له تأثير قوي وطويل، لكنه يؤدي لحدوث الإمساك.

٢- الأدوية المقبضة للأوعية:

-Mephenteramine: مقبض وعائي، منشط للقلب، له تأثير طويل، وله تأثير عصبي مركزي ضعيف، ويستعمل في حالة الضغط المنخفض.

-Metaraminol: ليس له تأثير منبه لـ CNS، يرفع الضغط نتيجة تأثيره المنبه المباشر للمستقبلات α . وهو يعمل أيضاً على تحرير النورإبينفرين (NE).

-phenylephrine: له فعل انتقائي قوي في α_1 لذلك فهو يسبب زيادة المقاومة المحيطية وازدياد ضغط الدم، وهو يسبب نقص سرعة القلب نتيجة الفعل المنعكس، ليس له تأثير منبه في C.N.C وأهم استعملاته: -مقبض وعائي.

-في حالة زيادة سرعة القلب (لفعله المنعكس).
-مزيل للاحتقان الأنفي.

-مقبض وعائي مع المخدرات الموضعية "بدل Ad" ليزيد مدة تأثيرها.

-Methoxamine: يشبه (Phenylephrine) تماماً.

٣-الأدوية المزيلة لاحتقان الأنف:

-Naphazoline (نافازولين).

-Tetrahydrazoline (تيتراهيدرازولين).

-Xylometazoline (كزيلوميثازولين).

-تستخدم هذه الأدوية في حالة الرشح والتهاب الجيوب والرشح التحسسي.

-يؤدي الاستعمال المستمر لهذه الأدوية إلى تلف الغشاء المخاطي الأنفي مع ضياع حاسة الشم لذلك لا يجب استعمالها لأكثر من ٣ أيام.

-المركبان الأول والثاني يمتصان جيداً عن طريق الأغشية المخاطية، ولهما تأثير مثبط لـ C.N.S، ويحدث النعاس خاصة عند الأطفال.

-phenylpropanolamine: (فنيل بروبانولامين) يشبه الأفرين لكنه أقل

تأثيراً كمنبه لـ C.N.S، يستخدم في حالات الرشح ويعطى عن طريق الفم.

- (Pseudo ephedrine + ephedrine) يستعمل كل من هذه الأدوية عن طريق الفم كمزيل للاحتقان، وينبه C.N.S، ويرفع ضغط الدم.

٤- لاكتيكول أمينات منبهة لمستقبلات β :

- **nylidrine**: يشبه الايزوبرينالين في تأثيره. حيث يوسع الأوعية الدموية في العضلات الهيكلية، ينبه القلب، يستعمل لعلاج أمراض الأوعية المحيطية.
- **Ritodrine**: له فعل انتقائي على β_2 ويستعمل في الدرجة الأولى لإرخاء عضلة الرحم.

- **Orciprinaline**: يشبه الإيزوبرينالين في تركيبه. لكنه أقل تأثيراً وأطول أمداً، حيث لا يستقلب بـ COMT، ينبه (β_1, β_2) وله فعل انتقائي على β_2 يفضل كموسع للشعب الهوائية أكثر من الايزوبرينالين.

- **Turbutaline + Salbutamol**: هذه الأدوية لها تأثير انتقائي في β_2 ، توسيع الشعب الهوائية، ولها تأثير ضعيف جداً في جهاز الدوران، تستعمل لعلاج الربو عن طريق الفم أو الاستنشاق، تسبب الجرعات الزائدة زيادة في ضربات القلب.

- **Methoxyphenamine**:

- ينبه في الدرجة الأولى (β) في العضلات الملساء، وخاصة في الشعب الهوائية.

- تأثيره في جهاز الدوران قليل .

- يستخدم لعلاج الربو.

ملخص عن المقلدات الأدرينرجية :

الدواء	المستقبل	الاستعمال الدوائي
الأدرينالين Epinephrine	$\beta + \alpha$	الربو علاج الغلوكوما المفتوحة الصدمة التأقية أطانة زمن تأثير المخدرات الموضعية.
النور أدرينالين NE	$\beta_1 + \alpha$	الصدمة "كرافع لضغط الدم"
الايروبريفالين	$\beta_2 + \beta_1$	الربو
الدوبامين	$\beta_1 + \alpha$ $D_2 + D_1 +$	علاج الصدمة التأقية وقصور القلب
الدوبوتامين	β_1	الاحتقاني
الإيفدرين Ephedrine	$\beta + \alpha + \text{CNS}$	علاج الربو، الاحتقان الأنفي، الوهن العضلي
الأمفيتامين Amphetamine	$\beta + \alpha + \text{CNS}$	زيادة الوزن، داء النوم Narcolepsy مرض باركنسون، الاكتئاب و التسمم بالباربيتورات فرط الحركة لدى الأطفال
Phenylephrine Methoxamine	α_1	في الاحتقان الأنفي، توسع للحقنة، وفي علاج تسرع القلب، كما يستخدم كمقبض وعائي.
Ritodrine	β_2	إرخاء عضلة الرحم
Terbutaline Salbutamol		علاج الربو
Orciprinaline	$\beta_2 + \beta_1$	موسع للشعب الهوائية

البحث السادس

المثبطات الأدرينرجية

Sympatholytic drugs

مثبطات الجهاز الودي :

المثبطات الودية أو المثبطات الأدرينرجية يمكن تقسيمها إلى قسمين:

- حاصرات المستقبلات: تحجب عمل المستقبلات الأدرينرجية.

- حاصرات الأعصاب الأدرينرجية: تعمل على تعطيل أو تأخير تحرر النور أدرينالين من الحويصلات.

١- حاصرات المستقبلات الأدرينرجية:

وهي تقسم إلى قسمين :

أ- حاصرات ألفا : α_1, α_2 "ب- حاصرات بيتا: β_1, β_2 "

حاصرات مستقبلات ألفا

وهي تقسم إلى قسمين :

١- حاصرات قلبية تنافسية: مدة تأثيرها صغيرة وتأثيرها بالتلفس

الموضعي.

٢- حاصرات غير قلبية: مدة مفعولها طويلة وتأثيرها غير مباشر.

تحجب حاصرات ألفا تأثير الأدرينالين والنور أدرينالين على المستقبلات ألفا

α حيث تمنع تأثير النور أدرينالين وتعكس مفعول الأدرينالين القابض مما

يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم إن تنبيه α_2 يؤدي إلى تثبيط تحرر النور

أدرينالين بينما حجب α_1 يؤدي إلى تحرر NE الذي يؤثر بفعله الانتقائي

على β_1 مما يؤدي إلى زيادة سرعة ضربات القلب ويعتبر هذا من الآثار

الجانبية.

أولاً : حاصرات القلبية التنافسية:

تنافس موضعياً على المستقبل أي تتدخل بين المستقبل والناسقل الكيميائي ويتميز مفعولها بأنه قصير وتشمل على:

١- مشتقات الاميدازولين: وتشمل على : Talazoline- phentolamine .

٢- برازوسين Prazocine .

٣- أندورامين Indoramine .

٤- لبتلول Labetalol .

٥- يوهبين Yohimbine .

٦- مشتقات الارغوت (قلويدات المهاز) Ergot alkaloides .

أ- الايرغوتامين ergotamine .

ب- الارغوتوكسين Ergotoxine .

ج- الارغومتريين أو الارغونوفين Ergonovine or Ergometrine

١- قلويدات مهاز الشيلم :

هي مشتقات الحمض الليسررجي (Lysergic) وأهم قلويدات المهاز المستعملة في الطب هي :

١- الايرغوتامين Ergotamine.

٢- الايرغوميتريين أو الايرغونوفين Ergonovine or Ergometrine.

٣- الايرغوتوكسين Ergotoxine = مزيج خام من هذه القلويدات وتشمل

على Ergocryptine, Ergocrystine, Ergocornine وبهدرجة كل من

الايرغوتوكسين ergotoxine والايرغوتامين Ergotamine نحصل على

مشتقات المهاز نصف المصنعة التي تمتاز بصفات دوائية جديدة.

وعند إضافة مجموعة المثيل إلى الايرغوميتريين Ergometrine نحصل على

الميثيل ايرغوميتريين Methylergometrine وله تأثير منبه قوي للرحم.

التأثير العام لقلويدات المهيماز :

١- على العضلات الملساء :

أ- الأوعية الدموية: تحدث هذه القلويدات انقباضاً في الأوعية الدموية، ويعتبر الاريوغوتامين أقواها في هذا المجال.

ب- عضلة الرحم: تحدث انقباضاً للرحم، والاريوغوتامين والمثل اريوغومترين أقواها تأثيراً في هذا المجال.

٢- التأثير في مستقبلات α : يعكس الأريوغوتوكسين، والهيدرواريوغوتوكسين تأثير الأدرينالين على ضغط الدم بحجب مستقبلات α في الأوعية الدموية.

٣- التأثير العصبي المركزي: لها تأثير منبه ومنشط للجهاز المركزي فهي تنبه مركز القيء، مما يسبب غثياناً وقيئاً. وتنشط المركز الوعائي الحركي والمركز الانعكاسي مما يؤدي إلى تثبيط في ضغط الدم، وبمقادير كبيرة تثبط مركز التنفس، وكذلك مركز تنظيم درجة الحرارة. لكل مركب من مركبات المهيماز تأثير مميز من الآخر، فمثلاً الاريوغوميترين له تأثير مقلص للرحم.

والاريوغوتوكسين والاريوغوتامين (Ergotoxine, Ergotamine) لها تأثير منبه على العضلات الملساء وحاجب للمستقبلات الفاء α ، كذلك على الجهاز العصبي المركزي (C.N.S) وعند هدرجتهما يفقدان التأثير المقبض للرحم ويزداد تأثيرهما المنشط للمستقبلات ألفا الخافض للضغط.

آ- الاريوغوتامين = Ergotamine = (Cynergen)

تأثيره :

١- له تأثير منبه مباشر وقوي للعضلات الملساء مما يؤدي إلى تقلص الأوعية الدموية.

٢- له تأثير ضعيف كحاجب للمستقبلات α .

٣- يقلص عضلة الرحم.

استعماله :

له تأثير فعال في علاج الصداع النصفي وآلية التأثير ناتجة من تأثيره المباشر المقبض للأوعية الدموية وليس من خلال تأثيره الحاجب للمستقبلات α فمشتقاته المهدجة مثل Dihydroergotamine لها تأثير ضعيف مباشر على الأوعية الدموية وتأثير قوي كحاجبة للمستقبلات ألفا α لذلك فتأثيرها على الصداع النصفي ضعيف.

الصداع النصفي: هو نوع شديد من الصداع الدوري ويكون مصحوباً بالغثيان والقيء ويمر بمرحلتين :

المرحلة الأولى : تضيق في الأوعية الدموية المخية (ناتج عن إفراز السيروتونين) ويؤدي ذلك إلى اضطراب في الرؤية (تضيق الأوعية الشبكية).

المرحلة الثانية: تميز بصداع شديد وزيادة النبض في الأوعية الصدغية Temporal Vessels وفي هذه المرحلة يعزى الصداع إلى توسع الأوعية المخية (و وذمة في أوعية الجمجمة الخارجية) فالارغوتامين يحدث انقباضاً للأوعية المخية لذلك يمنع المرحلة الثانية وبالتالي يمنع حدوث الصداع، لذلك إذا أعطي متأخراً في المرحلة الثانية فإنه يفشل في القضاء على الأعراض.

الجرعة : $1 - \frac{1}{2}$ ملغ.

المستحضرات :

١- كافرغوت Cafergot

(ويتكون من ملغ واحد من الايرغوتامين و ١٠٠ ملغ من الكافئين 1 mg)
Cafergot 100 mg . + Caffeine - ergotamine .
الأعراض الجانبية : قيء، تنميل في أصابع القدم واليدين.

ارتفاع في ضغط الدم، وإذا أعطي أثناء الحمل فإنه يؤدي إلى الإجهاض.
مضادات الاستطباب:

الحمل، مرضى القلب وارتفاع الضغط، أمراض الأوعية المحيطية (داء دينو)
للوقاية من الصداع النصفي يمكن إعطاء الأدوية التالية:
-بروبانولول propanolol.

-Methysergide : وهو مضاد للسيروتونين Serotonin.

-كلونيدين Clonidine ويعطى بجرعة صغيرة.

-بيزوتيفين Pizotefen: وهو من الأدوية المهمة حيث أنه مضاد
لعدة ناقلات موجودة في الجسم مثل السيروتونين والهيستامين
والبراديكنين والاستيل كولين.

-Amitrypteline : وهو مضاد اكتئاب يستعمل أثناء حدوث
الشقيقة.

ب-الارغوتوكسين:

ليس للارغوتوكسين أي استعمال طبي وإنما الذي هيدروارغوتوكسين هو
المستعمل طبياً (هذه الهدرجة تقوي التأثير الحاجب لـ α فيصبح من الأدوية
المهمة المستخدمة لخفض ضغط الدم وينشأ هذا التأثير نتيجة:

١-حجب مستقبلات ألفا α .

٢-تأثير منبه لمركز تثبيط القلب مما يسبب تثبيط عمل القلب .

٣-التأثير المثبط للمركز الوعائي الحركي مما يسبب توسع وعائي ونقل
المقاومة المحيطية.

يستعمل أيضاً في حالات نقص التروية الدماغية نتيجة تأثيره على المركز
الوعائي الحركي وهو الدواء المفضل لعلاج هذه الحالة.

التأثيرات الجانبية:

- تأثيره على مركز القيء مما يسبب قيء.

- تأثيره على مركز التنفس والمركز الحركية النفسي.

ج- الارغونوفين Ergonovine أو الارغومتريين Ergometrine:

ليس له تأثير حاجب لمستقبلات α ، له تأثير مقلص لعضلة الرحم (وهو التأثير الأساسي، يستعمل من أجل إيقاف النزيف بعد الولادة وكمسهل للولادة).

٢- مشتقات الاميدازولين: Emidazoline وتشمل على:

١- الفنتولامين: Phentolamine أو الريجيتين Rigitine.

٢- تالازولين = بريسكول Talazoline = pris - col.

١- الفنتولامين: (Rigitine) Phentolamine

تأثيره:

١- حاجب α_1 , α_2 (حجب α_1 يوسع الأوعية المحيطية، حجب α_2 يزيد ضربات القلب).

٢- موسع مباشر للأوعية الدموية.

٣- منبه للمستقبلات المسكارينية.

٤- منبه لمستقبلات الهستامين H_1 , H_2 . (تنبيه H_1 يوسع الأوعية وتنبيه H_2 يزيد الإفرازات المعدية).

٥- يثبط السيروتونين Serotonine.

وبالتالي يؤدي الفنتولامين نتيجة هذه التأثيرات إلى: إنخفاض شديد في ضغط الدم مع تسرع في ضربات القلب.

إن التأثير الشديد الخافض للضغط للفتولامين يجعل استعماله الطبي مقتصرًا على تشخيص أمراض ارتفاع الضغط الذي يمكن أن يكون نتيجة ورم في غدة الكظر (فيوكروموسايتوما) Phyeochromocytoma . ويمكن استعماله في أمراض الأوعية الدموية (بجرعات صغيرة).

٢- التالازولين أو البريسكول: Talazoline = Priscol

- ١- حاجب للمستقبل α_1 بشكل انتقائي مما يسبب توسع الأوعية الدموية.
- ٢- له تأثير مشابه للهيستامين بسبب البنية الكيميائية المشابهة للهيستامين مما يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية.
- ٣- حاجب للمستقبل α مما يسبب توسع الأوعية (تأثير مباشر على α وانتقائي على α_2).
- ٤- يؤدي إلى زيادة الإفرازات الهضمية خاصة لذلك يعطى بعد الطعام.
- ٥- بما أن له فعل حاجب انتقائي لـ α_2 مما يسبب تحرر النور أدرينالين بكمية قليلة وبالتالي لها فعل انتقائي على β_1 (أي فعل انتقائي لـ NE على β_1) مما يؤدي إلى زيادة ضربات القلب.

الاستعمال :

يستعمل في علاج ارتفاع ضغط الدم والأمراض الوعائية المحيطية.

الآثار الجانبية:

- ١- زيادة سرعة ضربات القلب.
- ٢- إن الفعل المشابه للهيستامين يؤدي إلى زيادة الإفراز المعدية وبالتالي حدوث القرحة لذلك يجب إعطاؤه بعد الطعام.

مضادات الاستطباب:

اضطرابات القلب - القرحة.

٣- البرازوسين: Prazocine (Doxazosin)

دواء جديد فعال لعلاج ضغط الدم المرتفع .

تأثيره:

- ١- له تأثير حاجب قوى لمستقبل α وله فعل انتقائي على α_1 .
 - ٢- تأثيره الحاجب على α_2 فهو ضعيف وبالتالي فإنه لا يسرع ضربات القلب.
 - ٣- له تأثير موسع مباشر للأوعية الدموية في العضلات الملساء.
- البرازوسين خافض لضغط الدم ويتميز عن التالازولين بأنه لا يسرع ضربات القلب نتيجة تأثيره الضعيف على α_2 .

٤- أندورامين : Indormine

تأثيره:

- ١- يشبه البروزوسين Prazocine من حيث التأثير الدوائي.
- ٢- يتميز بأن له تأثير مثبط لعضلة القلب.
- ٣- له تأثير مضاد هيسطاميني.
- ٤- له تأثير مخدر موضع.

٥- لابتالول : Labetalol

تأثيره:

- ١- حاجب قوي لـ α , β وهذا يؤدي إلى تقليل المقاومة المحيطية مما يؤدي إلى انخفاض الضغط.
- ٢- له فعل انتقائي حاجب لـ α_1 مما يؤدي توسع الأوعية يؤدي إلى انخفاض المقاومة المحيطية وبالتالي إلى انخفاض الضغط الدموي (يؤخذ بجرعة صغيرة) .

٦- الهيو هامبين Yohambine :

ينبه منطقة تحت السرير (الغدة النخامية) ويحرر الهورمون المضاد لإدرار البول (ADH).

له تأثير حاجب انتقائي لـ α_2 وهو قلوييد سام ينبه الجهاز العصبي المركزي.

حاصرات α الغير قلوية:

-فينوكسي بنزامين: Phenoxybenzamine = Dibenzylamine

من حاصرات مستقبلات الفا غير القلوية لذلك مدة مفعولة طويلة (٣-٤) أيام لذلك استعماله محدود لطول فترة بقاءه في الجسم.

تأثيره :

١- حاجب لـ α (α_1, α_2) وهو يرتبط بشكل ثابت مع هذه المستقبلات وتأثيره أقوى على مستقبلات α_1 وتتميز بالآتي:

- بدء تأثيره يظهر مؤخراً وذلك بسبب خضوع الدواء لعمليات حيوية حتى يصبح بشكله الفعال.

-طويل التأثير.

-قوى التأثير.

٢- له تأثير حاجب لمستقبلات للسيروتونين والهستامين (H_1) والمستقبلات الكولينرجية.

٣- له تأثير مشابه لـأنتروبين.

استعماله:

١- يستخدم في معالجة ورم القواتم للسيطرة على أزمات ارتفاع الضغط.

٢- موسع وعائي في أمراض الأوعية المحيطية مثل داء رينو.

التأثيرات الجانبية :

هبوط توتر انتصابي وتسرع قلب (لأنه حاجب α_2) صلابة أنفيسية، غثيان وإقياء ويمكن أن يثبط الدفق.

حاصرات مستقبلات بيتا (β): Beta receptor blocking drugs
 β -ADRENERGIC RECEPTORS ANTAGONISTS
(β -BLOCKERS):

توجد مستقبلات β قبل وبعد المشبك.
مستقبلات β قبل المشبكية مسئولة عن تحرير النورأدرينالين وتوجد مستقبلات β بعد المشبكية في الأنسجة المعصبة بالأعصاب الودية وهي نوعان :
مستقبلات β_1 : لها تأثير منشط للقلب ومثبط للأمعاء.
مستقبلات β_2 : لها تأثير مثبط وتتواجد في الرئة، الرحم، والأوعية الدموية الهيكلية.

حاصرات β : هي حاصرات تنافسية تحصر β_1 أو β_2 أو كليهما وهي تشبه كيميائياً الايزوبرينالين (منبه لمستقبلات β) وتؤثر على β بطريقة مختلفة عنه وأليته هي التنافس الموضعي مع الكاتيكولامينات (C.A) وتنتهي كل أسماء حاصرات β بالنهاية OLOL.

يوجد الكثير من حاصرات β وتختلف بعضها عن بعض في النقاط التالية :

١- حاصرات غير انتقائية (اللاانتقائية) non-Selective

بعض الحاصرات تحصر مستقبلات β_1 , β_2 بنفس الدرجة مثل Propranolol بينما بعضها له القدرة على حصر β_1 أكثر من β_2 وتسمى انحاصرات القلبية الانتقائية مثل Atenolol .

٢- حاصرات لها فعالية مقلدة ودية داخلية : (ضمنية)

Intrinsic sympathomimetic activity (ISA)

(أو التأثير المحفز لودي) مثل Pindolol يحفز مستقبلات β وتصبح حساسه لاستقبال الدواء ولكنه يمنع تفعيلها بالكاتيكول امينات (C.A) الداخلية مثل (NE, E) مما يؤدي إلى زيادة قوة الحجب وينتج عن هذا التأثير تخفيض كبير في معدل ضربات القلب ونتاجه.

٣- حاصرات لها تأثير لغشاء الخلية :

- membrane stabilizing activity

مثل Propranolol ويمكن أن يوصف بالتأثير المخدر الموضعي وهذا مفيد في علاج اللانظميات القلبية.

ويمكن تقسيم حاصرات β إلى :

١- حاصرات غير انتقائية تؤثر على β_1, β_2 ومنها :

١- البروبرانولول Propranolol

٢- أوكسي برينالول Oxyprenolol

٣- بيندولول Pindolol

٤- نادالول Nadolol

٥- تيمولول Timolol

٦- سوتالول Sotalol

٢- حاجبات انتقائية للقلب (حاجبات انتقائية لـ β_1) :

١- ميتوبرولول Metoprolol

٢- اتينولول Atenolol

٣- اسيتوبوتالول Acetobtalol

٤- ايزومالول Esmalol

٣- حاجبات α , β : ومنها Labetalol

٤- حاجبات انتقائية لـ β_2 : ليس لها استعمالات طبية ومنها :

Di Chloro isoprenaline (DCI) : له استعمالات مخبرية فقط
(Protinalol) بروتينالول له تأثير مسرطن.

١- الحاصرات اللانتيقائية لمستقبلات بيتا β :

أ- البروبرانولول (Inderal) = Propranolol

الامتصاص : يمتص كلياً بالجهاز الهضمي ولكن ثلث الجرعة تصل لجهاز الدوران لأنه يمر في الكبد ويستقلب ويتخرب أي له مرور أولي في الكبد لذلك يعطى تحت اللسان، يرتبط مع بروتينات البلازما ويطرح عن طريق البول أما بشكل مستقلب حر أو متحداً مع glucuronide.

التأثير الدوائي : (Without ISA)

١- له تأثير مثبت لغشاء الخلية (مخدر موضعي) يخدر المكان الذي يوضع فيه لأنه يثبت جدار الخلية ويغلق قنوات الشوارد مما يؤدي لحدوث عدم استقطاب وعدم حدوث تنبيه بالمنبهات الخارجية.

٢- ليس له تأثير محفز للودي .

وبالتالي الأندرال اضعف من باقي الحاصرات لأن ليس له تأثير محفز للودي.

٣- له تأثير مشابه للكوينيدين QUINIDINE المنظم لاضطرابات القلب لذلك يستخدم في اضطرابات نظم القلب (اللانظميات) .

٤- التأثير على جهاز الدوران:

أ- القلب : ينقص ضربات القلب وبنقص قوة انقباضه كما ينقص نتاج القلب (تقليل السعة القلبية) كما ينقص احتياج العضلة القلبية للأوكسجين.

- ينقص في التوصيل الأذيني البطيني A-Vconduction وإطالة فترة العصيان في الجيب الأذيني - البطيني.

- حجب التأثير الخافض للضغط للأيزوبرينالين (حجب تأثيره على β)، وزيادة التأثير القابض للأدرينالين.

بب- المقاومة المحيطية :

تزداد المقاومة المحيطية نتيجة حجب مستقبلات β الوعائية حيث يمنع التوسع الوعائي المتوسط بالمستقبلات β وإن النقص الحاصل في نشاط القلب يؤدي إلى هبوط الضغط الدموي الذي يؤدي إلى تقبض وعائي محيطي انعكاسي.

ج- ضغط الدم :

ينخفض ضغط المرضى المصابين بارتفاع الضغط للأسباب الآتية:
-نقص السعة القلبية.

-نقص رنين Renin البلازما.

-نقص تحرر النورأدرينالين من النهايات الأدرينرجية نتيجة حجب مستقبلات β قبل المشبكية.

٥- التأثير على جهاز التنفس :

مقبض للرئة وخاصة عند مرضى الربو (لذلك لا يستعمل في حالات الربو).

٦- التأثير في الاستقلاب:

حجب β يؤدي إلى انخفاض سكر الدم نتيجة نقص تحلل الغلوكوجين ونقص إفراز الغلوكاغون كما أن حجب β يزيد من تأثير الأنسولين الخافض لسكر الدم.

٧- تأثيره في CNS :

-مضاد للقلق.

- والوقاية من الشقيقة. ينقص عدد وشدة النوبات، ويمكن أن تكون آلية ذلك عن طريق تثبيط التوسع الوعائي المحدث بتأثير C.A في الأوعية الدماغية

٨- تأثيره على العين :

يخفض ضغط العين نتيجة نقص إفراز الخلط المائي من الجسم الهدبي .

الاستعمال الطبي :

- ١- في حالة عدم انتظام القلب.
- ٢- لمنع حدوث الذبحة الصدرية.
- ٣- في حالة زيادة ضغط الدم.
- ٤- في حالة الفيوكروماسيتوما (يعطى مع حاصرات α في هذه الحالة).
- ٥- في حالة احتشاء العضلة القلبية.
- ٦- في حالة الفلق.
- ٧- للوقاية من الشقيقة الحادة.
- ٨- في حال الغلوكوما لكن Timolol أفضل منه كعلاج.

التأثيرات الجانبية :

- ١- تعب ، كسل ، اضطرابات في الجهاز الهضمي ، ألم في العضلات تحصل غالباً مع الجرعة العلاجية.
- ٢- تقلص الرئة والقصبات الهوائية.
- ٣- اضطراب تحمل السكر : قد يحدث نقص سكر سريع عند إعطاء الأنسولين للمرضى المصابين بالداء السكري نتيجة نقص تحلل الغليكوجين ونقص إفراز الغلوكاغون.
- ٤- حدوث أعراض انسحابية عند الانقطاع عنه مباشرة (أي حدوث إدمان لذلك يجب تخفيض الدواء بالتدريج إلى أن نصل إلى جرعة غير مؤثرة يتم قطع العلاج عندها دون أي آثار جانبية).

ب- **Trasicor = Oxyprenolol (ISA)** : أقوى من Propranolol

كحاجب لمستقبلات β وله تأثير مسهل

ج- ISA) Visken = Pindolol : يتميز بأنه أقوى حاصبات β له تأثير محفز ودي ذاتي إضافة إلى أن له تأثير ضعيف كمخدر موضعي وله تأثير ضعيف للقلب.

د- Nadolol : يتميز بأنه حاصب قوي مثل البروبرنالول ليس له تأثير محفز ودي، ليس له تأثير مخدر موضعي ، لع عمر نصفي طويل.

هـ- Timolol : ليس له تأثير محفز ودي أي (NISA) وليس له تأثير مخدر موضعي يستعمل في علاج الجلوكوما

٢- حاصبات β الانتقائية على القلب التي تؤثر على β_1 :

أ- Metoprolol : (Lopressor) يشبه الاندرا ل في حجب ل β_1 ولكنه أقل منه في حجب β_2 تأثيره على الرئة أقل وبالتالي يمكن استعماله عند مرضى الربو .

الاستعمال الطبي : يستعمل في حالة الضغط المرتفع وفي حالة الذبحة الصدرية .

ب- Atenolol : (Tenormin) ليس له تأثير محفز للمودي وليس له تأثير مخدر موضعي ويميز بأن له تأثير طويل ويستعمل في حالة ضغط الدم المرتفع وفي حالة عدم انتظام القلب.

ج- Eismolol : يتميز بأنه حاصر ل β_1 انتقائي ولكن تأثيره قصير وليس له تأثير محفز ودي وليس له تأثير مخدر موضعي .
يؤخذ عن طريق التنقيط المستمر .

د- Acebutalol : أو Acetolol له تأثير محفز ودي (ISA) وتأثير مخدر موضعي يستعمل في حالة الذبحة الصدرية وفي حالة الضغط المرتفع وفي حالة عدم انتظام القلب.

حاصرات ألفا وبيتا :

ومنه Labetalol يحجب β , α ويستخدم لخفض الضغط .

مضادات استقلاب المثبطات الودية :

١- حاصرات α :

١- تالازولين : لا يستخدم عند المصابين بالقرحة لأنه ينبه إفراز العصارات الهضمية والحركة وذلك للتشابه الكيميائي بينه وبين الهيستامين.

٢- الارغوتامين : لا يستعمل في حالة الحمل لأنه يقلص عضلة الرحم مما يؤدي إلى إجهاض ولايستخدم عند مرضى الأوعية المحيطية بسبب تأثيره المباشر المقبض للأوعية.

- عند مرضى ارتفاع ضغط الدم لتأثيره المقبض المباشر وتأثيره الحاصب لـ α_2 وكذلك عند مرضى القلب حيث يشعر المريض بضيق نفس أو شعور بالذبحة الصدرية لتأثيره المقلص للأوعية التاجية.

٢- مضادات استقلاب حاصرات β :

١- في حالة الربو.

٢- في حالة تثبيط القلب وخاصة تثبيط القلب الاحتقاني.

٣- انخفاض ضغط الدم.

آلية عمل حاصرات β الخافضة للضغط :

وهناك آليتان : مبين بالشكل (26)

الآلية الأولى :

تقلل حاصرات β من نتاج القلب، وبالتالي ينخفض ضغط الدم .

الآلية الثانية :

تعمل حاصرات β على تثبيط أنزيم الرينين من الكليتين، وهذا بدوره ينقص من تشكل الانجيوتنسين II وإفراز الالدوستيرون.

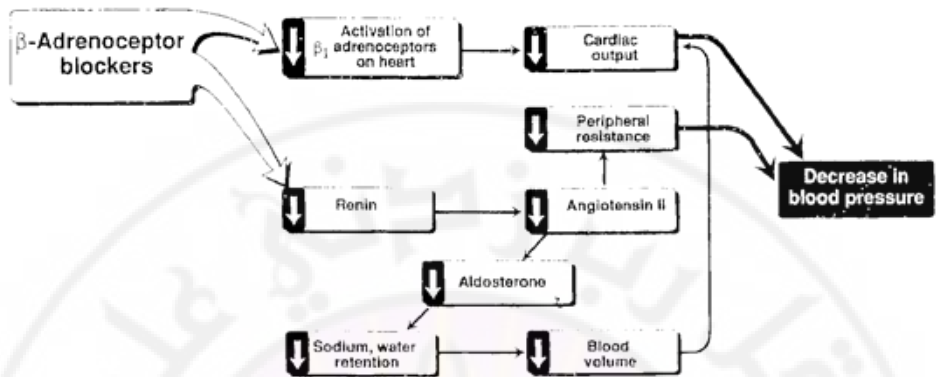


Figure 26
Actions of β -adrenoceptor blocking agents.

الشكل (26) آلية تأثير حاصرات بيتا .

- وإن للأنجيوتنسين تأثيرين :

- يخفض الأنجيوتنسين المقاومة المحيطية نتيجة توسيعه للأوعية الدموية، وبانخفاض المقاومة المحيطية ينخفض ضغط الدم.

- يؤثر الأنجيوتنسين في الألدوستيرون وهو هرمون مسؤول عن تنظيم الصوديوم في الجسم (فعندما يقل الأنجيوتنسين يقل الألدوستيرون، وعندما يقل الألدوستيرون سيقول احتباس الصوديوم، وهذا يؤدي لنقص الماء، لأنه كلما زاد الصوديوم في الجسم فإنه يحتبس معه كمية من الماء.

وبنقص الماء سينقص حجم الدم، فتقل السعة القلبية، فينخفض ضغط الدم.

حاصرات الأعصاب الودية :

- تؤثر حاصرات الأعصاب الأدرينية عند أطراف هذه الأعصاب حيث تثبط وظيفة هذه الأعصاب الأدرينية من خلال الآليات التالية :

١- أدوية تثبط أولاً تحرر النور أدرينالين مثل

Guanethidine

غوانيثيدين

- بيتانيدين Betanidine .
- غوانوكسان Guanoxan .
- بريتيليوم Brytilium .
- ٢- أدوية تثبط أولاً مختزنات النورأدرينالين مثل : الرزوربين Reserpine .
- ٣- أدوية تثبط تصنع النورأدرينالين مثل : مثيل دوبا Methyl Dopa .
- α مثيل دوبا α methyl Dopa .

الغوانثيديين : Guanethidine = Ismeline

-الامتصاص :

امتصاصه غير منتظم عن طريق الجهاز الهضمي، ينطرح عن طريق الكلية له خاصية التراكم في الجسم يبقى لمدة ٢-٤ أيام .

-التأثير الدوائي :

إن التأثير الدوائي الرئيسي للغوانثيديين هو منع تحرر النورأدرينالين من نهايات الأعصاب الأدرينرجية، لهذا يوصف هذا التأثير بخاصرات الأعصاب الأدرينرجية.

ورغما عن ذلك فالغوانثيديين يدخل إلى العصبونات الأدرينرجية بنفس طريقة النورأدرينالين أي خاصية الالتقاط I .

يتركز في الحويصلات الحاوية على Norepinephrine ويقوم بإزاحة الـ NE منها ويحل محلها.

إن الـ NE المتحرر لا يمكن أن يلتقط مرة أخرى بواسطة الحبيبات وهذا يؤدي إلى استنزاف الحبيبات من NE :

بالرغم من ذلك لا يؤثر الغوانثيديين في مستوى NF الموجود في نخاع الكظر أو الدماغ.

ولا يخترق الحاجز الدموي الدماغي BBB وبالتالي لا يؤثر على الجملة العصبية المركزية.

نتيجة التأثيرات السابقة فإن الغوانثيدين لا يضاد أو يحجب الكاتيكولامينات المحقونة بل بالعكس يزيد من قوتها على المستقبلات.

أ- تأثير الغوانثيدين على جهاز الدوران :

يتوقف هذا التأثير على طريقة إعطاء الغوانثيدين .

١ - إعطاؤه عن طريق الحقن السريع : يحدث مايلي :

- يحدث انخفاض مفاجئ في ضغط الدم يترافق مع زيادة السعة القلبية مسع انخفاض المقاومة المحيطية لتأثيره المباشر على الشرايين ثم يحدث ارتفاع في ضغط الدم وزيادة ضربات القلب لتحرر الـ NE من أماكن اختزانه.

- ثم يحدث انخفاض في ضغط الدم مصحوبا بنقص ضربات القلب.

٢ - التأثير عن طريق إعطائه من الفم :

يحدث انخفاض في الضغط الانقباضي والانبساطي وبطء في سرعة القلب.

الاستعمال الطبي :

يستخدم لعلاج ضغط الدم المرتفع وغالبا يستعمل مع مدربولي أو مع خافض آخر لضغط الدم، ويظهر مفعوله متأخرا بعد 2-3 أيام بعد تعاطيه عن طريق الفم ويستمر الانخفاض في ضغط الدم لمدة ٧ أيام بعد انقطاع العلاج.

التأثيرات الجانبية :

انخفاض الضغط الانتصابي واحتباس السوائل لدى مرضى قصور القلب.

التداخلات الدوائية :

١- المثبطات النفسية الثلاثية الحلقية (أدوية تؤخذ لمعالجة الاكتئاب، تؤدي إلى تقليل التأثير الخافض للضغط للغوانثيدين.

٢- يحجب الأمفيتامين تأثير الغوانثيدين الخافض للضغط.

٣- يزيد الغوانثيديين استجابة الكاتيكول أمين المحقون لأنه يمنع العصبونات من التقاطه.

مضادات الاستطباب :

لا يستعمل الغوانثيديين في حالة ارتفاع الضغط الناتج عن الفيوكروماسيتوما .

البريتيليوم : Brytilium:

يستعمل البريتيليوم كمنظم لضربات القلب، وليس في خفض ضغط الدم .

الأدوية التي تثبط مختزنات النور أدرينالين :

الريزربين : Reserpine

هو قلويد يستخرج من نبات الراولفيا .

١-تأثيره: يستنزف مختزنات الكاتيكول أمين والسيروتونين في الكثير من الأعضاء مثل الدماغ ونخاع الكظر .

آلية تأثيره على العصبونات الأدرينية:

١-يحجب الريزربين قدرة الدرنات على التقاط واختزان النور أدرينالين ويحدث هذا التأثير في أنحاء الجسم كلها مما يؤدي إلى استنزاف الـ NE والدوبامين والسيروتونين في حبيبات التخزين، ويتخرب النور أدرينالين المتحرر بواسطة MAO الموجود داخل العصبون.

٢-يتدخل الريزربين في تصنيع النور أدرينالين عن طريق حجب التقاط الحويصلات للدوبامين.

التأثير الدوائي:

١-التأثير في CNS: له تأثير مهدئ أو مطمئن عن طريق استنزاف الكاتيكول أمين والسيروتونين من أماكن اختزانه في الدماغ.

٢-في جهاز الدوران : خافض لضغط الدم ومبطئ لسرعة القلب عن طريق:

أ-التأثير المحيطي:

يتدخل الريزربين في النقاط واحتجاز الأمينات بواسطة حويصلات التخزين مما يؤدي إلى استنزاف (C.A) من نهايات الأعصاب الأدرينرجية ومن المحيط مما يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم.

ب- التأثير المركزي:

١- يثبط المركز الوعائي الحركي مما يؤدي إلى انخفاض المقاومة المحيطية وهذا يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم .

٢- استنزاف الكتيكول أمين والسيروتونين في منطقة تحت السرير مما يؤدي إلى تأثير مهدئ مع انخفاض في الضغط.

٣- سيطرة الجهاز نظير الودي مما يؤدي إلى ببطء ضربات القلب وانخفاض ضغط الدم.

-الاستعمال الطبي :

يستعمل الريزربين في حالة ارتفاع ضغط الدم كما يستخدم كمهدئ نفسي.

-التأثيرات الجانبية:

١- تأثيرات تنتج عن سيطرة الجهاز نظير الودي وتشمل: زيادة اللعاب- توسع الأوعية المحيطية، إسهال، زيادة في الإفرازات الهضمية مما يؤدي لحدوث القرحة. نقص سرعة القلب.

٢- تأثيرات جانبية تنتج عن التأثير المركزي وتشمل : تثبيط نفسي، داء باركنسون، كوابيس، الميل إلى اقتراف الجرائم.

٣- زيادة في الوزن.

٤- اضطرابات في الغدد الصم.

٥- الاستعمال الطويل عند النساء يمكن أن يؤدي إلى سرطان الثدي.

٤- مضادات الاستطباب:

في حالات التثبيط النفسي (الكآبة والإكتئاب) وحالة القرحة الهضمية.

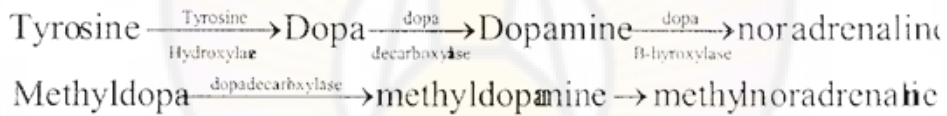
٥- التداخلات الدوائية:

في حال استعمال الأدوية المثبطة لـ MAO تعكس المفعول الخافض لضغط الدم -وفي حال استعمال المخدرات العامة يحدث انخفاض شديد في ضغط الدم.

الأدوية التي تثبط تصنيع النور أدرينالين:

متيل دوبا Methyl Dopa أو α متيل دوبا (ALDOMET):

يتدخل متيل دوبا في تصنيع الـ NE بالتنافس الموضعي مع الدوبا على خميرة دوبا دي كاربوكسيلاز .



أي يتحول متيل دوبا بواسطة الأنزيم دوبادي كاربوكسيلاز إلى متيل دوبامين ثم بالنهاية إلى متيل نور أدرينالين وهو مختلف عن النور أدرينالين ويؤدي إلى خفض الضغط.

يؤثر متيل دوبا في الدرجة الأولى في جهاز الدوران مؤدياً إلى خفض ضغط وبطء في سرعة القلب للأسباب التالية:

آ- ينبه مستقبلات α_2 في الدماغ مما يؤدي إلى تثبيط تحرر النورابنفرين، وبالتالي انخفاض ضغط الدم.

ب- له تأثير مهدئ مركزي نتيجة استنزاف السيروتونين.

الاستعمال الطبي: لعلاج ضغط الدم المرتفع.

التأثيرات الجانبية:

أ- تأثيره على CNS : تأثير مهدئ أو مثبط نفسي كما يؤدي إلى مرض باركنسون.

ب- تأثيره على جهاز الهضم: جفاف الحلق، غثيان، قيء، اسهال.

بالإضافة إلى تأثيرات تحسسية تظهر بشكل ارتفاع في درجة الحرارة وتلف في الخلايا الكبدية بالإضافة لتأثيره على كريات الدم البيضاء.

منبهات α_2 الانتقائية:

تستخدم كأدوية خافضة للضغط حيث تؤثر هذه الأدوية مركزيا في α_2 في ساق الدماغ "الجسر والنخاع المستطيل" مما يؤدي لتثبيط الودي ويؤدي إلى انخفاض ضغط الدم وتشمل هذه الأدوية: α متيل نور أدرينالين ، α متيل دوبا، كلونيدين clonidine.

مضادات استقلاب حاصرات الأعصاب الأدرينرجية:

١- الغوانثيدين : guanethidine لا يعطى في حالة ارتفاع ضغط الدم الناتج عن الفيوكرومامينوما يقوي تأثير C.A في الدورة.

٢- الريزربين: Reserpine لا يعطى في حالة التثبيط النفسي لاستنزاف.

C.A ، والسيروتونين من C.N.S ، لا يعطى في القرحة الهضمية حيث تكون السيطرة لنظير الودي الذي يؤدي إلى زيادة الإفرازات الهضمية .

البحث السابع

أدوية العقد التلقائية والوصل العصبي العضلي

Drugs acting at Autonomic ganglia & Neuromuscular junction

تقسم هذه الأدوية إلى منبهات ومثبطات. المنبهات ذات قيمة ضئيلة في العلاج، بينما مثبطات المستقبلات لها أهميتها العظمى، إذ أن بعض الأدوية المثبطة لها تأثير انتقائي:

إما في مستقبلات العضلات الهيكلية (الإرادية) أو في مستقبلات العقد التلقائية. تشترك كل من العقد التلقائية والوصل العصبي العضلي في النقاط الآتية :

- ١- يحتوي كل منهما على مستقبلات حساسة للاستيل كولين والنيكوتين.
- ٢- يتم النقل العصبي في كليهما بالاستيل كولين المتحرر من قبل المشبك بطريقة اللااستقطاب (Depolarization) للغشاء بعد المشبك.
- ٣- يتواجد الكولين استراز الحقيقي (True cholinesterase) في كلاهما.
- ٤- تنبه الأدوية المستقبلات النيكوتينية الخاصة كل منهما بطريقة اللااستقطاب ويمكن أن تحجبها إما بطريقة اللااستقطاب المستمر أو التنافس الموضعي. وبالرغم من ذلك فطبيعة هذه المستقبلات النيكوتينية في كلاهما ليست متشابهة تماماً فتختلف الأدوية التي تنبه أو تحجب هذه المستقبلات عن بعضها ولتتميز بينهما سميت مستقبلات العضلات الهيكلية M_M وسميت مستقبلات العقد التلقائية N_N .

وعلى هذا الأساس تقسم الأدوية المؤثرة على المستقبلات النيكوتينية إلى مجموعتين :

- I- أدوية المستقبلات النيكوتينية للعقد التلقائية .
- II- أدوية المستقبلات النيكوتينية للعضلات الهيكلية .

٢- أدوية المستقبلات النيكوتينية للعقد النلقائية :

تقسم هذه المجموعة إلى :

١- منبهات العقد النلقائية ، ٢- مثبطات العقد النلقائية أو (حاصرات)

١- منبهات العقد النلقائية :

تنبه هذه الأدوية المستقبلات النيكوتينية بطريقة اللاستقطاب وعند استعمال جرعة كبيرة منها تؤدي إلى حجب أو حصر هذه المستقبلات وتشمل هذه الأدوية:

أ- النيكوتين Nicotine (بجرعات صغيرة).

ب- اللوبولين Lobeline.

ج- الاستيل كولين وبعض المشتقات الكولينية مثل كارباكول.

د- دي ميثيل بيرازين DM.PP (Dimethyl phenyl piperazine).

هـ- مضادات الكولين استراز (مركبات الأمونيوم الرباعية، الايزرين والبروستغين).

هذه الأدوية لها مفعولين : منبهة بجرعة صغيرة وحاجبة أو مثبطة بجرعة كبيرة.

أ- النيكوتين :

قلويد يستخرج من نبات التبغ :

- امتصاصه: يمتص في جميع الأماكن (في القصبة الهوائية والقناة الهضمية، الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي، الجلد.

- الاستقلاب: يستقلب حوالي ٨٠-٩٠% منه في الكبد وتنتج المستقلبات عن طريق الكلى والحليب.

١- التأثير على الجملة العصبية المركزية CNS:

- ينبه النيكوتين المركز الكيميائي للقيء (Chemoreceptor triggerzone)

-ينبه النيكوتين مركز التنفس ثم يثبطه.

-ينبه النيكوتين الغص الأمامي لغدة النخامية في منطقة تحت السريبر مما يؤدي إلى تحرير الهرمون المضاد لإدرار البول.

٢-التأثير على جهاز الدوران:

يؤثر النيكوتين على العقد الودية والعقد نظيرة الودية وغدة الكظر وليس على انقلب بشكل مباشر.

تقل أولاً ضربات القلب نظراً لتنبيه العقد نظيرة الودية ثم يتلو ذلك زيادة سرعة القلب لحجب العقد نظيرة الودية وتنبيه العقد الودية ونخاع الكظر وإفراز الأدرينالين والنور أدرينالين.

يزيد النيكوتين من الحموض الدسمة في الدم ويزيد من أزوجة الصفحات.

٣-التأثير على الجهاز الهضمي:

يتحرر الأسيتل كولين مما يؤدي إلى زيادة حركة الأمعاء وزيادة المفرزات الهضمية لذلك ننصح بعدم التدخين على الريق لأنه يسبب قرحة.

٤-التأثير على العضلات الإرادية:

يسبب رعشة نظراً لتنبيه مكان وصل العصب بالعضلة، كما يسبب شلل هذه العضلات في الجرعات الكبيرة ويعمل مرخياً للعضلات مثل التيبوكورارين.

ب- اللوبولين : Lobeline :

قلويد يستخرج من نبات اللوبيليا، يشبه النيكوتين في تأثيره ولكنه أضعف منه ويعتبر من أجل تأثيره المختلف عن النيكوتين في:

١- تأثير انعاشي متبهاً لمركز التنفس.

٢- يستعمل لانعاش المرضى الذين تناولوا جرعة زائدة من المخدر ولا يؤدي إلى القنود على الرغم من أن تأثيره مشابه للتأثير المركزي للنيكوتين.

٢- حاصرات العقد التلقائية: (ganglionic blockers)

وتدعى حاصرات المستقبلات النيكوتينية في العقد التلقائية، وتقسّم حسب آلية تأثيرها إلى:

أ- حاجبات لا استقطابية: (Depolarizing ganglion blockers)

تعمل هذه الأدوية بالاستقطاب المستمر. إن كل الأدوية التي تعمل وفق الاستقطاب لها تأثيرين:

- تأثير منبه : عندما تكون الجرعة صغيرة.
 - تأثير مثبط: عندما تكون الجرعة كبيرة نتيجة استمرار الاستقطاب.
- وليس لهذه الأدوية أهمية سريرية أو فائدة طبية.

ب- حاجبات تنافسية: (Competitive blockers)

تعمل هذه الأدوية بالتنافس الموضعي. وهي لا تحدث تنبهاً أولاً بل تتنافس مع الاستيل كولين على المستقبلات النيكوتينية (المركزية) في العقد التلقائية وهي تقسم حسب التركيب الكيميائي إلى :

أ- مركبات الأمونيوم الرباعي : (Chloro Tetra ethyle amonium (TEA

-Penta methonium

-Hexa methonium

-pentolinium

-Chlorisendamine

-Trimetaphan

ب- مركبات وحيدة السلفون : مثل

-Mecamylamine

ج- مركبات الأمونيوم الثانوية مثل :

pempidine

د- مركبات الأمونيوم الثلاثية مثل :

إن حاصرات العقد التلقائية تحجب كل من العقد الودية والعقد نظيرة الودية:

- تحجب العقد الودية فتمنع بذلك تحرير الأدرينالين من العصب بعد العقدة الودية فهي تشبه بذلك حاصرات α .

-تحتجب العقد نظيرة الودية فتمنع بذلك تحرر الاستيل كولين Ach من العصب بعد العقدة نظيرة الودية فهي تشبه بذلك الأثروبين.

-تستخدم حاصرات العقد الودية كأدوية خافضة للضغط وموسعة للأوعية لأن التأثير الأساسي هو التأثير الحاصر للعقد الودية. أما التأثير الحاصر للعقد نظيرة الودية فهو من التأثيرات الجانبية.

التأثيرات العامة للحاجبات التنافسية:

تختلف التأثيرات تبعاً لمكان التأثير، ويظهر ذلك من الجدول التالي:

مكان التأثير	التأثير المسيطر	تأثير حاجبات العقد
الشرايين	تأثير ودي	توسع وعائي، انخفاض ضغط الدم، زيادة جريان الدم في الأطراف
الأوردة	ودي	توسع وريدي
القلب	نظير ودي	زيادة ضربات القلب (نتيجة عن فعل الانتقائي لـ NE المتحرر نتيجة حجب α_2) وتقلل السعة انقباضية (نتيجة نقص المقاومة)
جهاز الهضم	نظير ودي	نقص الحركة والإفرازات وحدوث إمساك
الجهاز التناسلي	نظير الودي	عجز جنسي
المثانة	نظير ودي	احتباس البول
العين	نظير ودي	توسع الحدقة وحدوث تشوش في الرؤية
الغدد العرقية	ودي *	نقص إفراز العرق
الغدد اللعابية	نظير ودي	جفاف الفم

* في الغدد اللعابية الجهاز المسيطر هو الجهاز الودي ولكن الناقل الكيميائي هو الاستيل كولين.

ويحدث غالباً تحمل عند استعمال حاصرات العقد.

التأثيرات الجانبية :

١- انخفاض ضغط الدم الانتصابي وزيادة ضربات القلب.

٢- إمساك.

٣- انخفاض البول.

٤- توسع الحذقة.

٥- جفاف الحلق.

٦- نقص الحرق.

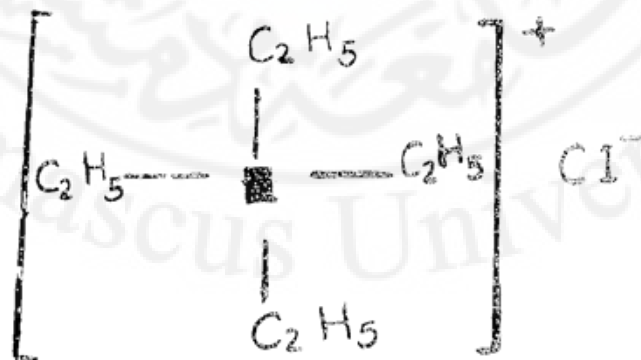
٧- عجز جنسي.

كلور الفيترايثيل أمونيوم أو الايتامون (Etamon) :

مركب رباعي الأمونيوم امتصاصه من المعدة غير منتظم، لذا يعطى عن طريق الحقن. وحيث أنه يحجب العقد الودية ونظيرة الودية لذا فإنه يحدث الآتي:

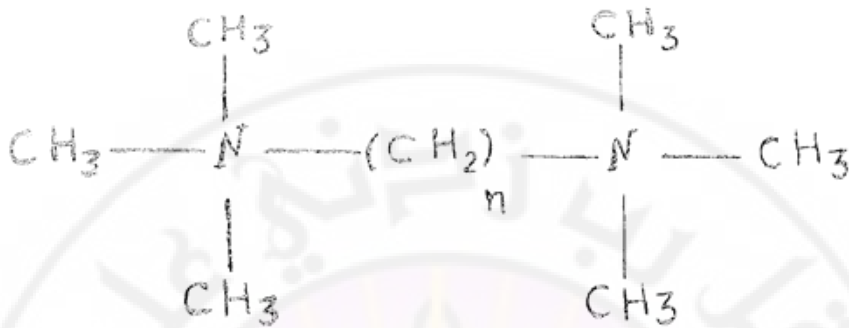
١- انخفاضاً في ضغط الدم نتيجة حجب العقد الودية.

٢- اضطرابات في البصر وقلة نشاط المعدة والأمعاء واحتجاز البول ويستعمل في أمراض الأوعية الدموية المحيطية بحقنه في الوريد أو في العضل بجرعة قدرها ٠,٢-١ ملغ.



مركبات الميثونيوم :

تتكون من جزيئين من مركب رباعي الامونيوم متصلين بمجموعة ميثيلية:



n = 5: pentamethonium

n = 6 hexamethonium

n = 10 : decamethonium

تحتجب مركبات البنثا والهكساميثونيوم العقد الودية ونظيرة الودية مسببة اتساع الحدقة وشلل الأمعاء ونقص العصارة المعدية وفقدان توتر المعدة والأمعاء. وتسبب أيضاً هبوطاً عميقاً في ضغط الدم الانقباضي والانسباتي. وتحقق في النوريد أو تحت الجلد، كما يمكن تناول ملح البروميد عن طريق الفم ويستعمل الديكاميثونيوم في التخدير لإرخاء العضلات الإرادية لفترة قصيرة، وتمتاز البنثا والهكسا عن الايتامون بمايلي :

١- تأثيرها أقوى وأطول مدى.

٢- تأثيرها عن طريق الفم أقوى من الايتامون.

البنثوليونيوم Pentolinium أو الأنسولين Ansolysen :

البنثوليونيوم نفس تأثير الهكساميثونيوم ولكنه يختلف عنه بمايلي :

١- تأثيره أقوى، لذا يعطى بجرعات أقل.

٢- تأثيره أطول مدى.

٣- قابل للامتصاص من القناة الهضمية بمعدل أكثر انتظاماً من الهكساميثونوم.

٤- يسبب تحملاً ولكن بدرجة أقل من الهكساميثونوم.

الكلويسندامين Chlorisendamine :

أقوى من الهكساميثونوم والأنسولين في حجب العقد التلقائية وأطول منه مدى ويمكن الحصول عليه بشكل أقراص تحتوي على ٢٥-٥٠ ملغ.

التريميتافان Trimetaphan أو الآرفوناد Arfonad :

يعتبر الآرفوناد أقصر حاجبات العقد التلقائية مدى من ناحية التأثير وينشأ تأثيره الخافض للضغط عن نقص المقاومة المحيطية بسبب حجب العقد النودية وعن طريق تحرير الهيستامين، وله تأثير مباشر على الأوعية الدموية. وبسبب قصر تأثيره الخافض للضغط فهو لا يستعمل لعلاج ضغط الدم المرتفع بل يستعمل فقط أثناء العمليات الجراحية للتحكم في تقليل الضغط لإقلال النزيف. ويعطى بالتنظير الوريدي بتركيز ١/١٠٠٠ (١ ملغ لكل ملى) بمعدل أولي ١-٥ ملغ في الدقيقة وتعديل بعدئذ بحسب استجابة المريض. وعند توقف التنظير يرتفع الضغط ثانية خلال ٥-١٠ دقائق.

الميكاميلامين Mecamylamine أو الإنفيرزين Inversine :

وهو جيد الامتصاص، والإنفيرزين أمين ثانوي، لذلك فهو يمتص جيداً من القناة الهضمية بصورة منتظمة أكثر من مركبات الامونيوم الرباعية. ويؤخذ الدواء فقط عن طريق الفم بجرعة مقدارها ٢,٥-١٠ ملغ. ومن آثاره الجانبية أنه يؤثر في الجهاز العصبي المركزي فيثبطه ويحدث رعشة واختلالاً في التفكير Mental confusion .

الاستعمال الطبي لحاجبات العقد التنافسية :

١- لعلاج ضغط الدم المرتفع.

٢- لعلاج أمراض الأوعية المحيطية.

٣- يستعمل الإرفوناد للتحكم في الحصول على ضغط دم منخفض فهذا الانخفاض يساعد في الحصول على ساحة جراحية جافة يقل فيها تسارد الدم، وبخاصة جراحة الأنف والأذن والحنجرة وجراحة التجميل وعند استئصال الغدد، الغدة الدرقية أو الثدي وجراحة الأعصاب وجهاز الدوران.

٤- في علاج الوذمة الرئوية الحادة، حيث تتوسع الأوعية المحيطية مما يؤدي إلى سحب الدم من الدورة الرئوية إلى المحيط.

II- أدوية المستقبلات النيكوتينية للعضلات الهيكلية: مرخيّات العضلات

الهيكلية : Skeletal muscle Relaxant Drugs

تتنبه العضلات الهيكلية عن طريق مستقبلات اللوحة الانتهازية المحركة للوصل العصبي العضلي (الصفحة الحركية) motor end plate.

حيث يتحرر الاستيل كولين من نهاية العصب الحركي وباتحاده مع هذه المستقبلات بسبب دخول شوارد Na^+ وخروج K^+ من الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ويؤدي ذلك إلى تقلص العضلة وقد تبين بواسطة المجهر الإلكتروني أن نهايات الأعصاب تحتوي على درنات (حويصلات) (Visicles) تحوي الناقل الكيميائي الاستيل كولين (الشكل 14)

خطوات نقل السيالة العضلية : (Neuromuscular transmission)

يتم ذلك على الخطوات التالية:

١- السيالة العصبية (الطاقة الفاعلة) Nerve action potential.

٢- لا استقطاب في نهاية العصب.

٣- تحرر الاستيل كولين من الدرنات.

٤- تسرب الاستيل كولين من نهاية الصفحة العضلية واتحاده مع المستقبل.

- ٥- نشاط المستقبل الكولينري المركزي (النيكوتيني)
 - ٦- تغير في نفاذية سطح العضلة يؤدي إلى ضخ الصوديوم إلى السى الداخلى وخروج البوتاسيوم للخارج.
 - ٧- سيالة عضلية (طاقة عضلية).
 - ٨- تقلص العضلة.
- سرعان ما يتحلل الاستيل كولين المتحرر بأنزيم الكولين استراز الحقيقي مما يؤدي إلى إعادة استقطاب repolarization في نهاية الغشاء ويكون على استعداد لاستجابة جديدة للاستيل كولين.
- يمكن تقسيم مرخيات العضلات الهيكلية إلى قسمين اعتماداً على آلية التأثير :
- ١- الحاصرات (الحاجبات) التي تؤثر محيطياً أي فسي ملتقى العصب الحركي بالعضلات.
 - ٢- الحاصرات التي تؤثر مركزياً أي في الجهاز العصبي المركزي.
- وتقسم الاولى إلى نوعين بناءً على آلية التأثير :
- أ- الحاصرات التنافسية مثل :

Competitive (Non-Depolarizing) Blockers

- قلويدات الكورار مثل Tubocurarine

- Flaxedil = gallamine

- Pavulon = Pancuronium

- Alloferin = Alcuronium

ب- الحاصرات اللاستقطابية :

Depolarizing Neuromuscular Blockers

مثل :- ديكاميثونيوم Decamethonium

- السكسينيل كولين Succinylcholin

أ- الحاصرات التنافسية (الممانعة لزوال الاستقطاب)

Competitive (non- Depolarizing) Blockers:

قلويدات الكورار :

أهمها النيبوبوكورارين d-tubocurarine وهو مركب ريساعي الأمونيوم والممككب الميمن أقوى من الممككب الميسر. ويحدث النيبوبوكورارين حجباً تنافسياً، دون أي تنبيه مبدئي للعضلات الإرادية، وهو لا يمنع تحرر الاستيل كولين من نهاية الأعصاب الحركية. وتضاد مضادات الكولين استراز مثل الفلوسيتيغمين تأثيره لأنها تسبب زيادة في تركيز الاستيل كولين في سطح نهاية العصب motor end plate مما يؤدي إلى انعكاس حجب الكورار.

عند حقن الكورار يرخي العضلات الإرادية ويسبب :

١- اضطراب البصر نتيجة شلل عضلات العين الخارجية الإرادية.

٢- يرخي عضلات الرقبة فتميل الرقبة إلى جهة معينة.

٣- يرخي عضلات الأطراف.

٤- يرخي عضلات البطن.

٥- يرخي عضلات الحجاب الحاجز والعضلات الإرادية بين الضلوع

٦- لا يؤثر في عضلات القلب (intercostal muscles).

٧- لا يؤثر في عضلات القناة الهضمية

٨- يحجب الكورار العقد التنفسية بجرعات كبيرة.

٩- يسبب هبوطاً في ضغط الدم للأسباب الآتية:

أ- يحرر الهيستامين من أنسجة الجسم.

ب- ينقص توتر العضلات (ويؤدي ذلك، إلى نقص كمية الدم الراجع إلى

الوريد).

الجرعة :

لا يمتص الكورار في القناة الهضمية بصورة منتظمة، لذا يجب أن يعطى عن طريق الحقن بجرعة مقدارها ١٠ ملغ من الاستعداد دائماً لإجراء تنفّس صناعي للمريض حيث أن عامل أمان Therapeutic index الكورار (وهو عبارة عن الجرعة المميّنة مقسومة على الجرعة المؤثرة طبياً) ضيق. وعند استعمال الأثير كمخدر مع الكورار يجب أن تنقص جرعة الكورار بمقدار الثلث حيث أن الأثير له تأثير مرخ للعضلات. ويعد الديتوبوكورارين أكثر مرخيات العضلات الإرادية ملائمة للاستعمال حيث يمنح عضلات البطن الرخاوة التي يتطلبها الجراح.

سميته :

عند إعطاء جرعة كبيرة من الكورار يحدث الآتي :

١- تثبيط في التنفس ناتج عن شلل عضلات التنفس .

٢- انخفاض في ضغط الدم .

٣- تحرر الهستامين مما يؤدي إلى تقلص الشعب الرئوية.

ولعلاج هذه الحالة يجب :

١- إجراء تنفّس صناعي بواسطة الأكسجين

٢- إعطاء ترياق antidote مثل النيوستيغمين بحقنه وريدياً ويحقن أتروبين

معه لحجب التأثير المسكاريني للنيوستيغمين.

٣- إعطاء مضاد للهستامين.

فلاكسيديل (Flaxedil or gallamine)

وهو عقار مصنع يشبه الديتوبوكورارين ويختلف عنه بمايلي :

١- لا يحجب العقد النلقائية.

٢- أقصر وقتاً في التأثير من الكورار.

۳- لا يقوى تأثيره بالايثير.

٤- قدرته على تحرير الهستامين أقل من قدرة الكورار ويعطى بجرعة مقدارها ١ ملغ لكل كيلو غرام من الجسم أو بجرعة عامة مقدارها ٥٠ ملغ.

(Pavulon) : Pancuronium

وهو عقار مصنع يشبه التيوبوكورارين ولكنّه أقوى منه بخمسة (٥) أضعاف.

ويختلف عن d- tubocurarine بمائلي :

١- لا يحزر المهتامين.

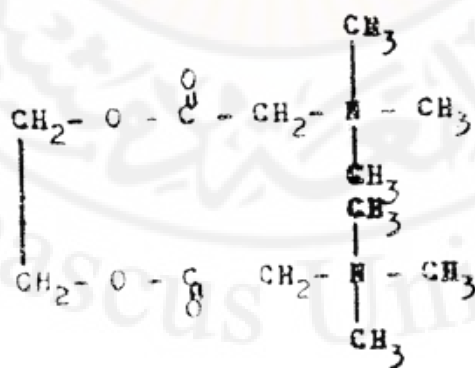
٢-٢ لا يحجب العقد.

ونتيجة لذلك لا يخفض ضغط الدم ولا يقلص الشعب الهوائية - ولكنه يحدث زيادة في ضربات القلب نتيجة لتأثيره المثبط للعصب المبهم وتحرر النورأدرينالين من الأعصاب الودية وحجب الالتقاط العصبي لها.

الجرعة ٤-٦ ملغ I.V .

: Depolarizing blockers الاستقطابية

: Succinyl choline السوكسينيل كولين



يمكن عد هذه المادة جزيئين من الاستيل كولين وهي ترخي العضلات نتيجة للاستقطاب المستمر. وتختلف عن الكورار بأنها تنبه العضلات أو لا لفترة قصيرة يتلوها ارتخاء العضلات. كما ان تأثيرها لا يمكن أن يعاكس بمثبطات الكولين استراز كما هي الحال في الكورار والفلاكسيديل، وقد تزيد هذه الأدوية تأثيره، ونظراً لقصر مدة تأثيره فإنه يعطى بالتنقيط المستمر فيوريد بجرعة مقدارها ١٠ ملغ. وهذا القصر في مدة التأثير ناتج عن سرعة تحلله بخميرة الكولين استراز الكاذب. وتتم هذه العملية في خطوتين :

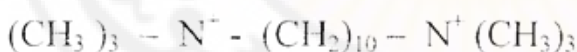
١- تحلل سريع إلى كولين وسوكسينيل أحادي الكولين، وهذا أضعف ٥٠ مرة من السوكسينيل كولين.

٣- تحلل بطيء إلى الحمض السوكسيني والكولين.

الفوائد العلاجية :

يلائم السوكسينيل كولين الحالات التي تتطلب إرخاء قصيراً وسريعاً في العضلات عند العلاج بالصدمات الكهربائية، أو عند وضع الغرز الأخيرة في الجلد.

الديكاميتونيوم :



من مركبات الميتونيوم المصنعة. وهو يرخي العضلات الإرادية بتأثير لا استقطابي ويختلف عن التيوبوكورارين فيمايلي :

- ١- أقوى منه ولكنه أقل مدى في مدة التأثير.
- ٢- لا يحجب بالنيوستيغمين ولكن تأثيره أقوى به.
- ٣- لا يؤثر الاثير في قوة تأثيره مثل التيوبوكورارين.
- ٤- لا يحرر الهيستامين ولا يشبط العقد التلقائية إلا بجرعات كبيرة جداً.

٧- مرخيّات العضلات ذات التأثير المركزي :

تفيد هذه الأدوية في علاج صلابة العضلات بتأثيرها في الجهاز العصبي المركزي. وأهمها هو :

- ميانيسين أو الميفينيزين Myanesin = Mephenesin

يؤثر هذا الدواء في الحبل الشوكي، وليس في ملتقى الأعصاب بالعضلات. ويثبط الميانيسين المؤثرات التي تنشأ في نواحي متعددة في الجهاز العصبي المركزي، ولذلك فإنه يمنع وصول هذه المؤثرات إلى الخلايا الحركية الأمامية في الحبل الشوكي، مما يسبب إرخاء العضلات الإرادية وخاصة عندما تكون في حالة تصلب.

يضاد مفعول الستريكينين على الحبل الشوكي ويعطى بمقدار ١٠-١٥ ملغ/كغ بالحقن أو ١/٢ - ١ غ عن طريق الفم يومياً.

- (Robaxin) = Methocarbamol

تركيبه الكيميائي قريب من ميفينيزين أقوى منه في التأثير المضاد للستريكينين وتأثيره أطول.

- (Soma) = Carisoprodol

تركيبه الكيميائي قريب من meprobamate وهو مضاد للستريكينين ولكن تأثيره أقل من ميفينيزين وله أيضاً تأثيرات أخرى فهو مضاد للألم، مهدئ ومنوم.

ويستخدم أساساً لإزالة آلام العضلات والمفاصل المصحوبة بالتقلصات.

الفصل الثالث

أدوية الجهاز العصبي المركزي

البحث الأول : -مقدمة عن الجهاز العصبي المركزي.
-الناقلات الكيميائية في الجهاز العصبي المركزي.

البحث الثاني : الأدوية المركنة والمنومة.

البحث الثالث : الكحول الايتيلي.

البحث الرابع : المسكنات الأفيونية ومضاداتها.

البحث الخامس : الأدوية المستخدمة لعلاج الصرع.

البحث السادس : الأدوية المستخدمة لعلاج داء باركنسون

البحث السابع : الأدوية النفسية:

١-الأدوية المهدئة العصبية.

٢-الأدوية المزيلة للقلق.

٣-الأدوية المضادة للاكتئاب.

البحث الثامن : منبهات الجهاز العصبي المركزي.

البحث الأول

مقدمه عن الجهاز العصبي المركزي

يتكون الجهاز العصبي المركزي من الأجزاء الآتية:

١- الدماغ: **Cerebrum** : يحوي القشرة المخية التي تحوي مناطق متداخلة تدعى (المنطقة الحسية- المنطقة النفسية- المنطقة الحركية).

٢- منطقة السيرير **Thalamus** : منطقة تستقبل الأعصاب الحسية من الجسم وتنقلها لقشرة المخ.

٣- منطقة تحت السيرير **Hypothalamus** : تحتوي :

- مركز الجهاز العصبي الذاتي.

- مركز تنظيم درجة الحرارة.

- مركز تنظيم الهرمونات (غدة النخامية).

- مركز النوم والعطش والشهية.

٤- ساق المخ : يتكون من "المخ الأوسط. **midbrain** + الجسر **Pons** + النخاع المستطيل **medulla oblongata** .

وهو يحوي مراكز حيوية مهمة "يطلق عليها اسم عقدة الحياة" وهذه المراكز هي:

- مركز التنفس

- مركز إسراع القلب.

- مركز الحركي الوعائي.

- مركز القيء والسعال.

- مركز البول.

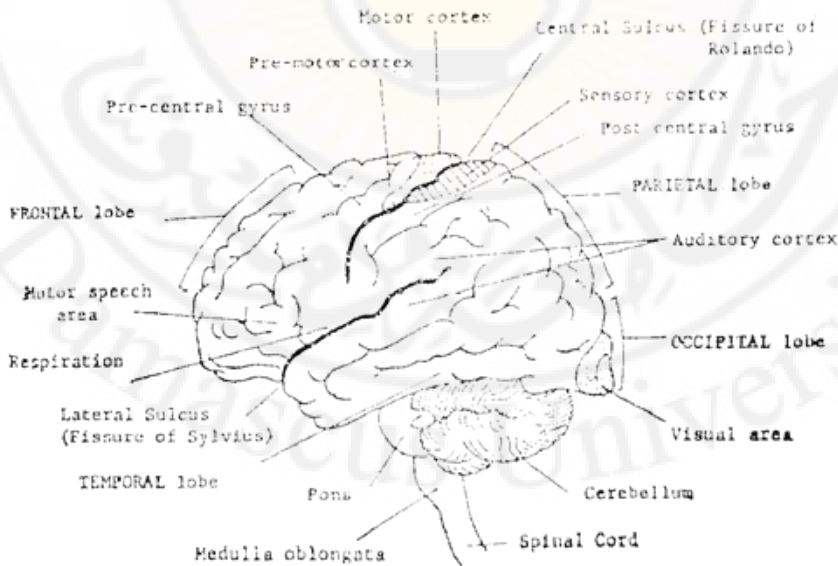
- مركز التبرز.

٥-التكوين الشبكي Reticular formation :

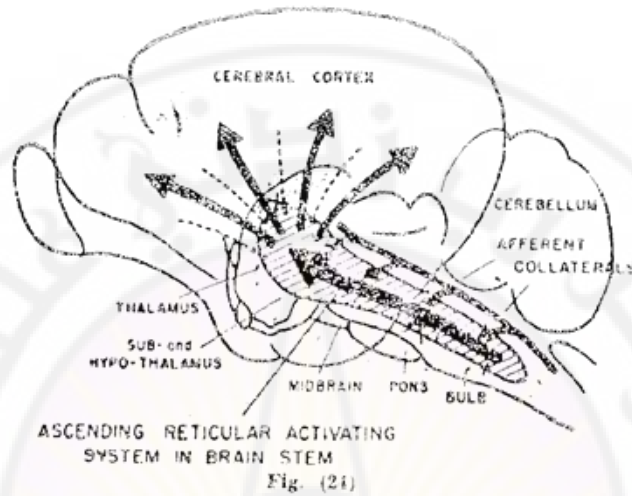
وهو يتكون من نويات من مادة رمادية تفصلها عن بعضها بعضاً حزم رقيقة من الألياف العصبية. ويمتد التكوين الشوكي عبر النخاع مستطيل والجسر والمخ الأوسط إلى الدماغ الخلفي أو الجزء الخلفي. ويقوم التكوين الشبكي باتصالات كبيرة بالأجزاء من الجهاز العصبي وهو يسهل استقبال الإشارات العصبية، كما يمنع الإحساس بالإشارات المبالغ فيها وهو مسؤول عن حالة اليقظة في الإنسان.

٦-الحبل الشوكي Spinal cord :

وهو عبارة عن مركز انعكاس تمر به الألياف العصبية التي تنقل الإحساس من المحيط إلى الجهاز العصبي المركزي إلى الأعضاء المستجيبة ويمكن تقسيم هذه الألياف إلى صاعدة وهابطة، ويهمنها ما يمر بالحبل الشوكي والسرير، حيث أن هذه الألياف تنقل التنبه بالألم والحرارة وتؤثر فيها الأدوية المسكنة مثل المورفين.



الشكل (27) يمثل الجهاز العصبي المركزي وأقسامه المختلفة .



The Reticular Formation

الشكل (28) يمثل التكوين الشبكي .

الناقلات الكيميائية في CNS: يوجد الكثير من الناقلات في الجهاز العصبي المركزي، حيث أن لها دوراً مهماً في وظائف الدماغ، وهي تشمل على:

١-وحدات الأمين Monoamines : وهي :

-النور أدرينالين NE Noradrenaline

-الدوبامين Dopamine

-السيروتونين 5HT Serotonin (5-هيدروكسي تريبتامين)

٢-الأسيتيل كولين A.ch : Acetylcholine

٣-الحموض الأمينية :

أ-المنشطة (GABA) *Gamma amino buteric acid

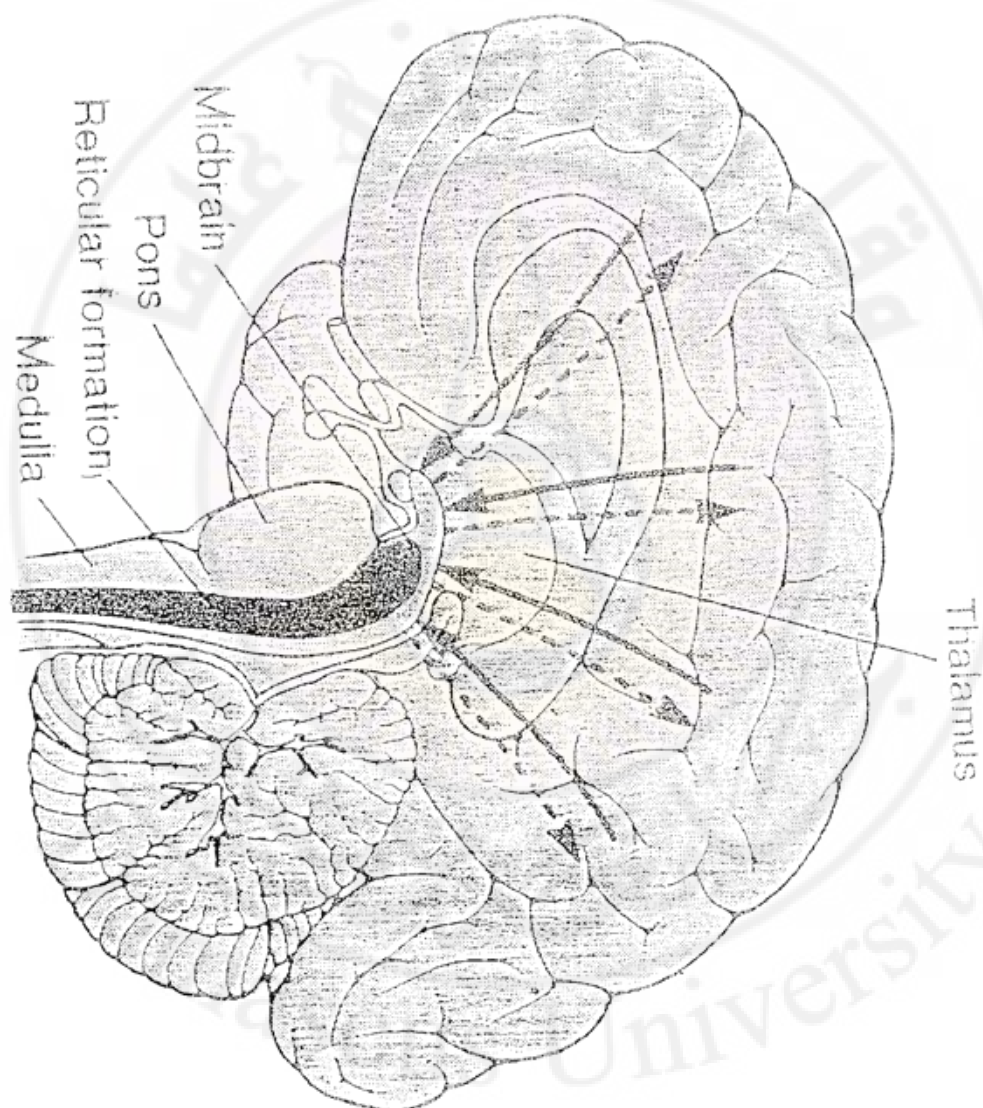
*Glycine الغليسين

ب-المنشطة : غلوتامات Glutamate .

٤-الببتيدات العصبية.

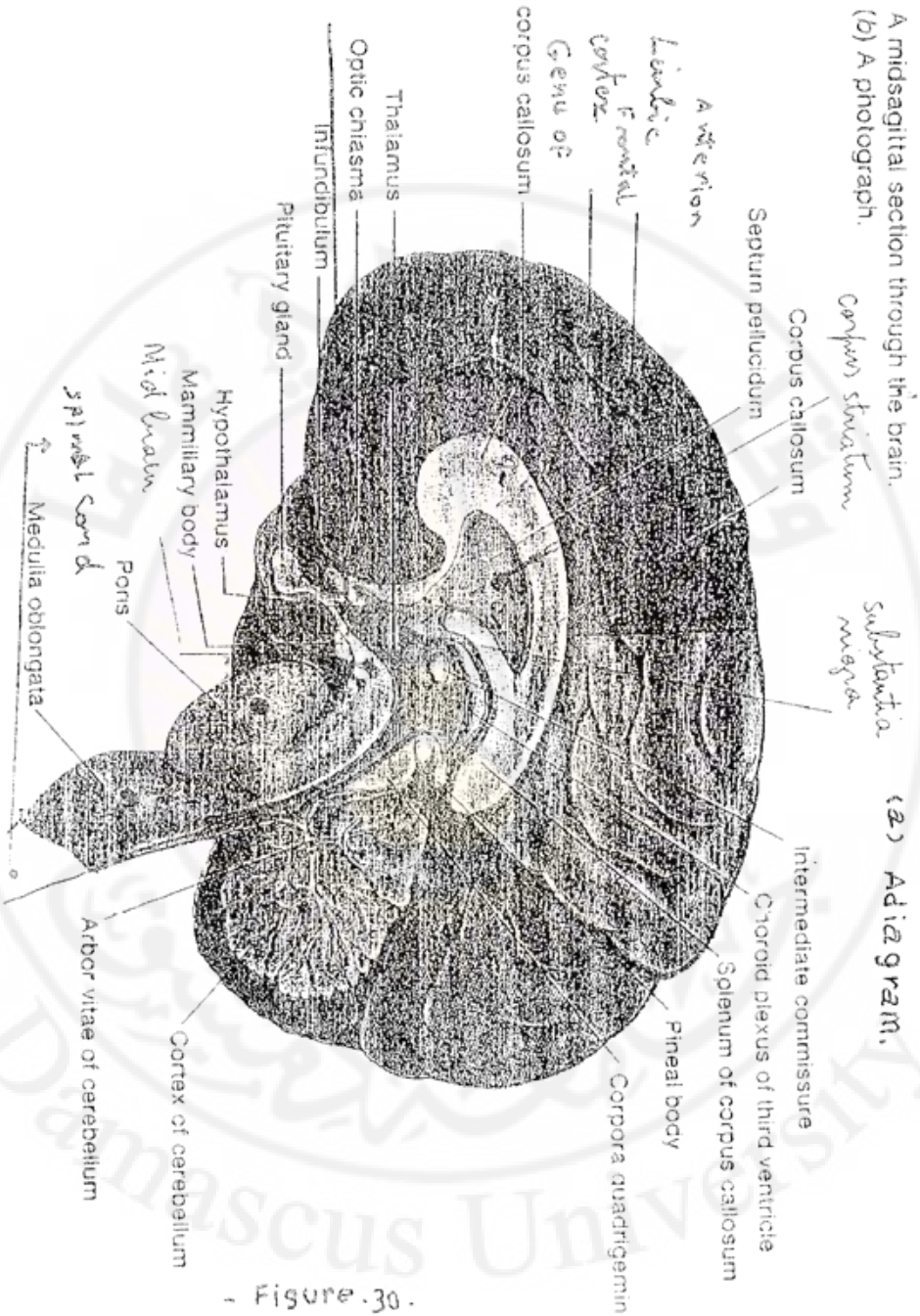
٥-الهستامين Histamine.

٦-البورينات Purines.



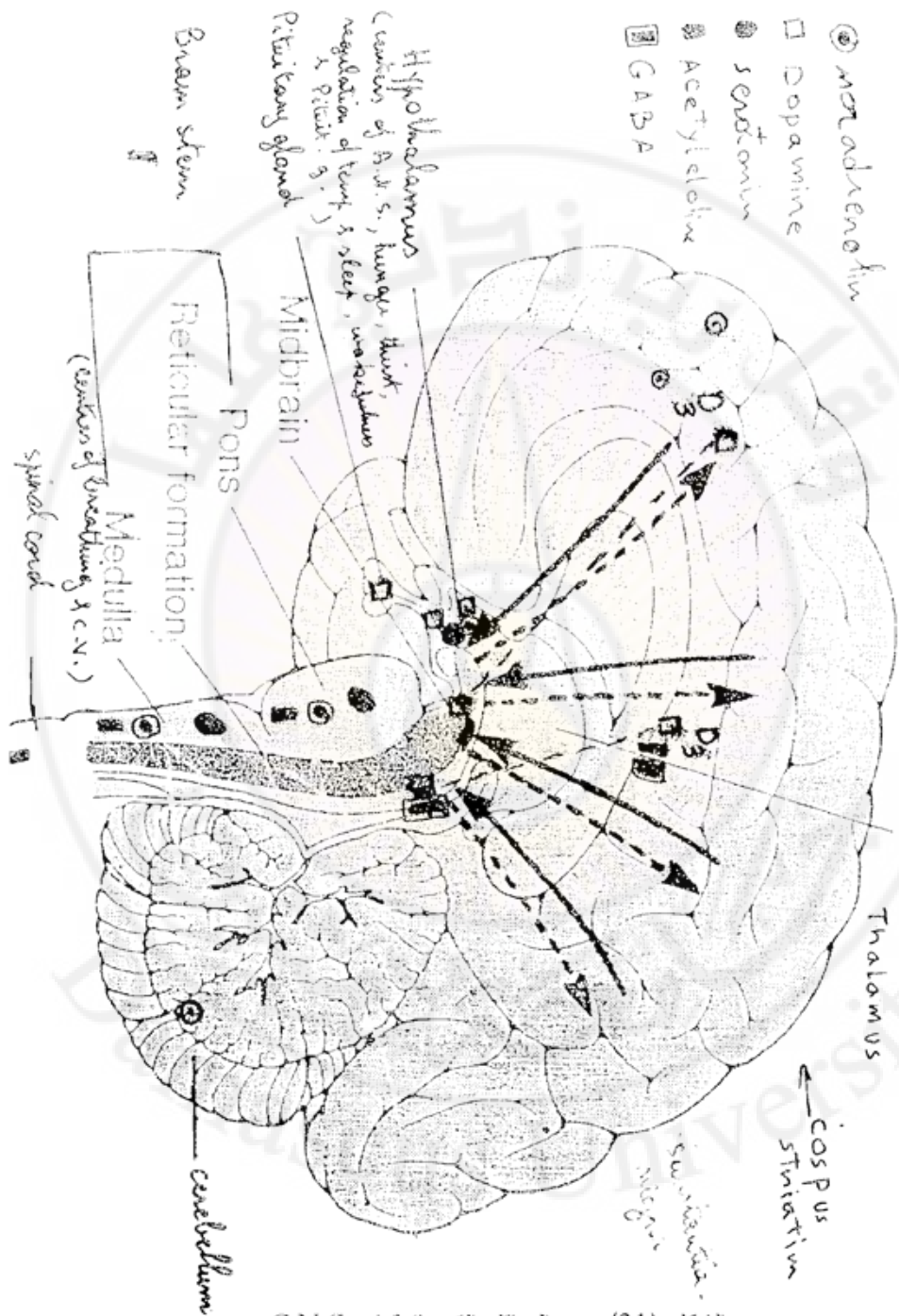
الشكل (29) الأجزاء الرئيسية في C.N.S .

A midsagittal section through the brain.
(b) A photograph.



- Figure.30.

الشكل (30) الأجزاء المختلفة في C.N.S



الشكل (31) يبين التوزيع الكيميائي في C.N.S.

أولاً - وحييدات الأمين :

آ- النور أدرينالين :

توجد منظمات العصبونات الأدرينرجية في الدرجة الأولى في :

١- منطقة المركز الوعائي الحركي حيث يوجد مستقبل α_2 .

٢- في ساق المخ حيث يحتوي أنزيم (P.N.M.T)

Phenyl ethanolamine-N-methyl transferase

يحول noradrenaline إلى أدرينالين وهذا يؤدي لانخفاض ضغط الدم، لأن

النور أدرينالين ذو تأثير أقوى على الضغط.

توجد أجسام خلايا العصبونات النور أدرينرجية في ساق المخ

"الجسر+النخاع المستطيل"، لكنها ترسل محاورها لمناطق مختلفة من المخ

مبينة بالشكل (32) وهي :

١- القشرة المخية.

٢- الجهاز الليمبي "مسؤول عن المنطقة النفسية".

٣- منطقة تحت السرير.

٤- المخيخ.

٥- الحبل الشوكي.

آ- تأثير النور أدرينالين : يؤدي دوراً في :

- المزاج "الطبع" : إن انخفاض نسبة النور أدرينالين يؤدي لحدوث تثبيط

نفسى، أما ارتفاع نسبته فتسبب الجنون.

- التصرفات :

آ- انخفاض نسبته في حالة التثبيط العقلي بسبب نقص النشاط الذي يتميز

بالبلادة والبطء.

ب- أما في حالة النشاط العقلي فيسبب زيادة النشاط العقلي أي زيادة اليقظة والقلق .

*تنظيم ضغط الدم: نتيجة التأثير المركزي.

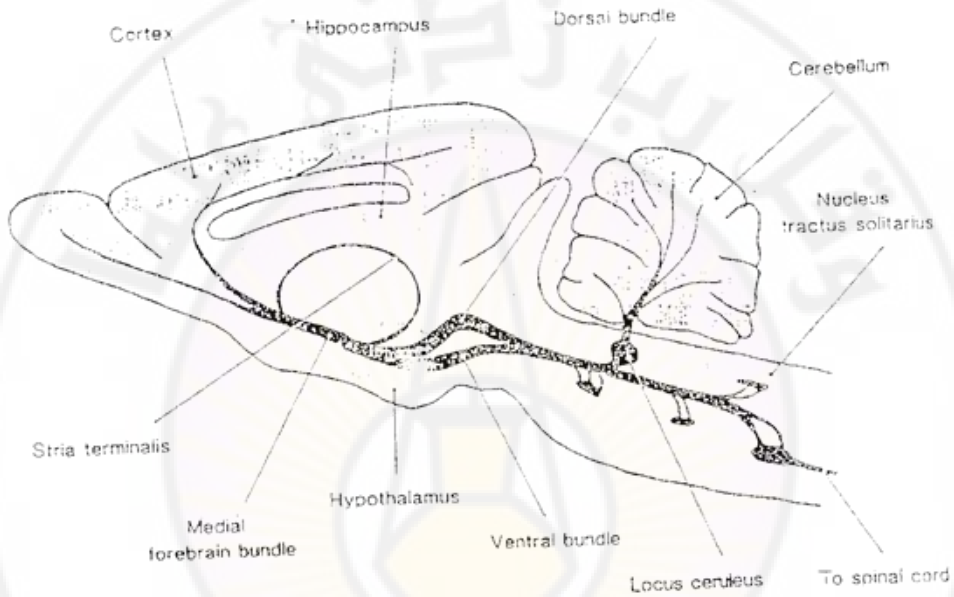
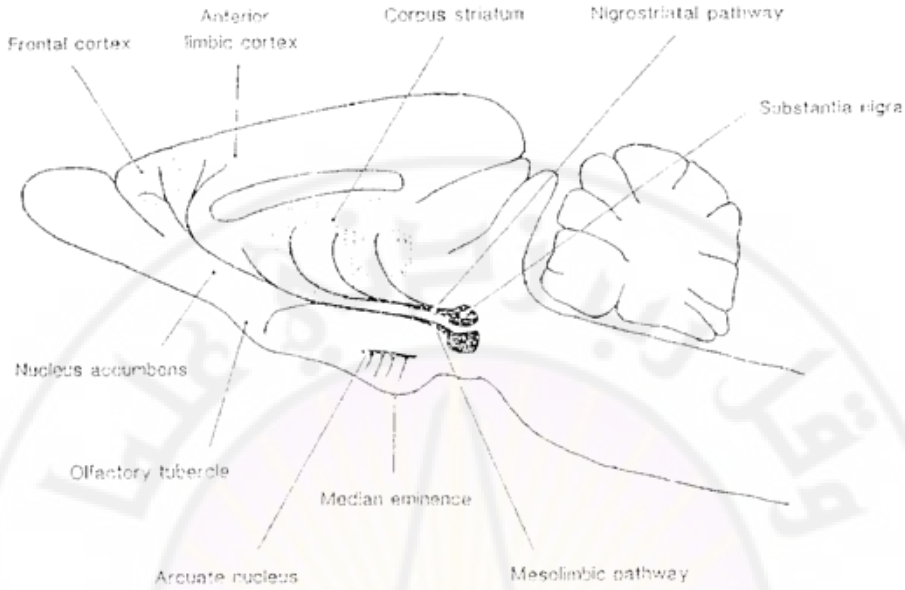


Fig. 32 Noradrenergic pathways in the rat brain. The location of the main groups of cell bodies and fibre tracts are shown in dark pink. Light pink areas show the location of noradrenergic terminals.

الشكل (32) أماكن تواجد النور أدرينالين .

ب- الدوبامين Dopamine :

توجد العصبونات الدوبامينية في ثلاث مناطق رئيسية مبينة بالشكل (33):



Dopaminergic pathways in the rat brain, drawn as in Figure

الشكل (33) مناطق توزع الدوبامين .

١- السبيل الأسود المخطط: والذي يمتد من اللبخة السوداء ليعصب الجسم المخطط (أي النوى القاعدية) Basal ganglia للدوبامين الموجود في هذا السبيل دور في ضبط الحركات إذ يسمح بتنفيذ الحركات الإرادية البادئة من قشرة الدماغ.

وإن حدوث خلل في هذا السبيل $\rightarrow$ حدوث خلل في الحركة (داء باركنسون)
٢- السبيل الحوفي المتوسط: (Meso limbic pathway) تقع أجسام الخلايا في الدماغ المتوسط، وتقع أليافها في الجهاز الليمبي (الحوفي) The limbic system وهو الجهاز المسؤول عن سلوكية الشخص العاطفية والنفسية فيساهم في بناء شخصية الإنسان وسلوكيته حيث يتحرر فيه الدوبامين بتأثير: الأمفيتامين فيساهم في بناء شخصية الإنسان وسلوكيته حيث

يتحرر فيه الدوبامين بتأثير: الأمفيتامين، الكوكائين، النيكوتين، مشروبات الأفيون.

٣- السبيل الثالث من النواة المقوسة: تسيطر العصبونات من منطقة تحت السرير إلى المنطقة الوسطى حيث تصل إلى النخاع.

- تقع مستقبلات الدوبامين في الدماغ بعد المشبك وتقسّم إلى ٣ مستقبلات: D_1 : ينشط الأدينيل سيكلاز Adenylate cyclase يؤدي إلى زيادة CAMP.

D_2 : يعمل على تهيج الأعصاب بعد المشبكية.

D_3 : يتواجد في المنطقة المخططة (النوى القاعدية) والجهاز الليمبي وهو يوجد قبل المشبك ويعمل على تثبيط تحرر الدوبامين. تأثير الدوبامين: يؤثر الدوبامين في:

١- النشاط الحركي: خاص بالمنطقة الأولى وعند نقص الدوبامين فإنه يؤدي إلى مرض باركنسون.

ب- السلوك: زيادة الدوبامين في المنطقة الثانية يؤدي إلى حدوث انفصام الشخصية Schizophrenia.

ج- زيادة إفراز الدوبامين في المنطقة الثالثة "السبيل الثالث من النواة المقوسة" يؤدي إلى تثبيط إفراز البرولاكتين وهرمون النمو في الأشخاص الطبيعيين.

د- القيء زيادة الدوبامين يؤدي إلى حدوث قيء.

ج- السيروتونين : Serotonin

ويُدعى 5-هيدروكسي التريثامين 5-HT توجد عصبونات السيروتونين أساساً في الجسر والجزء العلوي من النخاع المستطيل كما هو مبين بالشكل (34).

وللدوبامين مستقبلان $5-HT_1$ قبل المشبك .

$5-HT_2$ بعد المشبك .

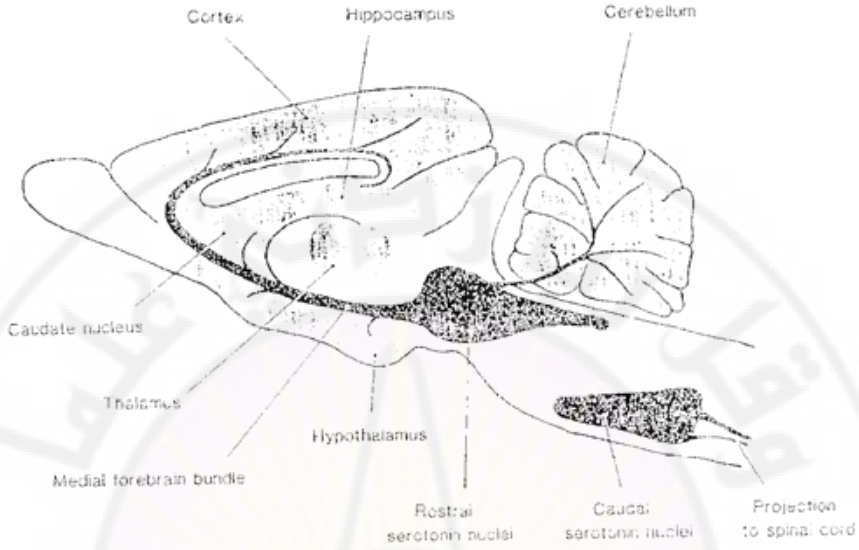


Fig 34 - 5-HT pathways in the rat brain, drawn as in Figure

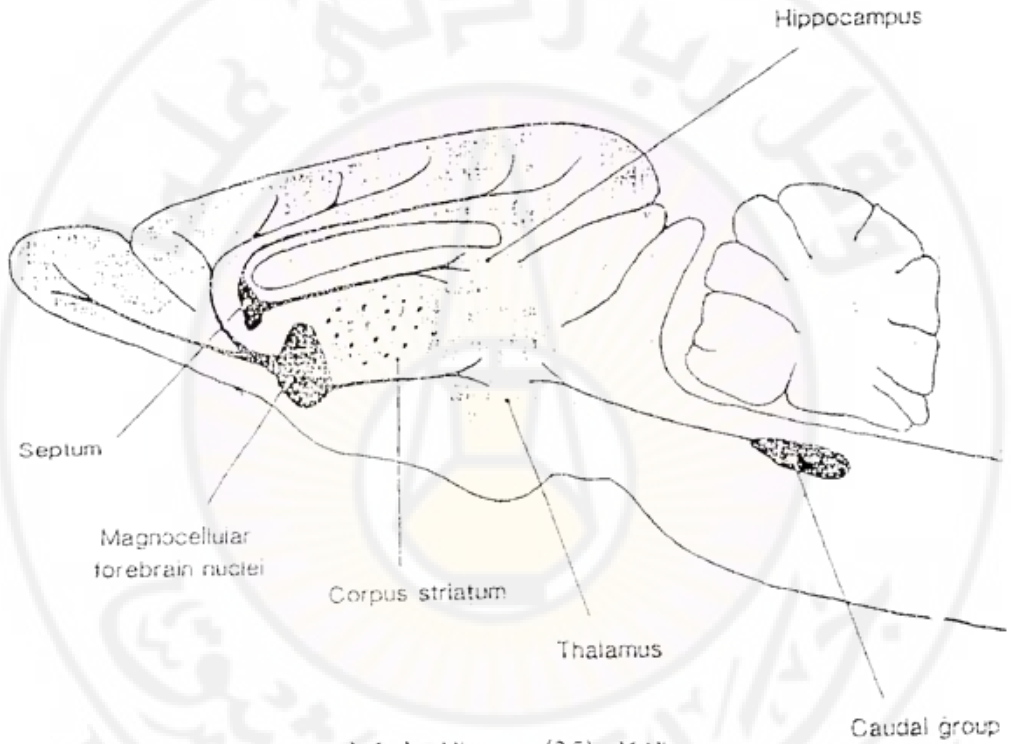
الشكل (34) توزيع السيروتونين .

يؤثر السيروتونين في :

- أ- المزاج: زيادة السيروتونين يؤدي إلى تثبيط نفسي.
- ب- النقل الحسي: تثبيط السيروتونين نقل سيالات الألم في الحبل الشوكي والدماغ ويزيد من قوة المورفين المسكنة.
- ج- تنظيم درجة الحرارة : تحتوي منطقة تحت السريبر (الوطاء) على نهايات عصبية غنية بالسيروتونين (إن حقن السيروتونين يؤدي إلى ارتفاع الحرارة والتعرض للبرودة يزيد من تحرر السيروتونين).
- د- وظيفة الفص الأمامي للخمامة: إفراز الهرمونات الجنسية: Gonadotrophine وغيرها من العوامل المحسرة لهرمونات الخمامة متوقف، على العصبونات التي تحتوي على السيروتونين في منطقة تحت السريبر .

٢- الأسيتيل كولين Acetyl Choline :

يتوزع الأسيتيل كولين في المخ الأمامي والمتوسط وفي ساق الدماغ، النسوى القاعدية، الجذر الأمامي والخلفي للحبل الشوكي مبين بالشكل (35).



الشكل (35) توزع الأسيتيل كولين .

- مستقبلات يقسم الأسيتيل كولين إلى :

- مستقبلات مسكارينية: توجد قبل المشبك.

مستقبلات نيكوتينية : توجد فسي العصبونات الحركية لخلايا رانشو

.Ranchou

دور الأسيتيل كولين في الدماغ:

آ- في التفاعلات الدماغية (التعلم - الذاكرة):

إن الطريق الكولينرجي "طريق الاستيل كولين" مسهم في عملية التعلم والذاكرة، ويثبط الهيموسين الذاكرة ويؤدي إلى النسيان.

ب- في داء الخرف :

أو الزهايمر Alzheimer حيث تبين من أبحاث عديدة أن عدد العصبونات الكولينرجية ينقص بشدة في داء Alzheimer مما يؤدي إلى النقص التدريجي للقدرة على الاستيعاب وهذا المرض مرتبط مع اضطرابات في تركيز الاستيل كولين A.ch في الدماغ.

ج- داء باركنسون :

يوجد الأسيتيل كولين بتركيز عال جداً في النواة القاعدية. وزيادة الاستيل كولين ونقص الدوبامين يؤديان إلى تصلب عضلي ورعشة، وهو ما يعرف بداء باركنسون.

٣- الحموض الأمينية :

أ- الحموض الأمينية المثبطة :

١- GABA: يوجد في اللوحة السوداء بتركيز عال، وفي الجسم الرمادي بتركيز قليل وهو يعمل كناقل مثبط في المخ، القشرة المخية، الجهاز اللمبي (في منطقة Hypocampus) والنواة القاعدية (striatum).

أما مستقبلات GABA فهي نوعان :

$GABA_A$: يوجد بعد المشبك ويتنبه بالـ Benzodiazepine مما يؤدي إلى حدوث تهدئة وإزالة القلق.

$GABA_B$: يوجد قبل المشبك ويتنبه بـ Baclofen.

٢ Glycine : يوجد في الجسم الرمادي والحبل الشوكي بتركيز عالي، وهو ناقل مثبط.

ب- الحموض الأمينية المنشطة : وهي نوعان:

أ- الطبيعية :
- L-Glutamate

- L-Aspartate

ب- الصناعية :
(N.M.D.A) N-Methyl D-Aspartate

-Quisqualate

مستقبلات الجلوتامات : توجد ٣ مستقبلات :

١- مستقبلات NMDA تحجب بلكيتاميد Ketamide وشوارد الماغنسيوم.

٢- مستقبلات Quis خاصة لـ quisqualic acid .

٣- مستقبلات Kai خاصة لـ Kainic acid .

٤- الببتيدات :

توافر دلائل على وجود أكثر من ١٠٠ ببتيد يعمل كل منها كناقل

عصبي ويمكن ذكر بعضها:

-المادة أ Substance P .

-سوماتوستاتين Somatostatin .

-النور تكسين Neurotensin .

٥-الهستامين :

يوجد في الدماغ في الخلايا المكتظة "البدينة" (mast cells) وفي بعض

العصبونات وله تأثيران:

-تأثير منبه : يحجب بحاجبات H_1 .

-تأثير مثبط : يحجب بحاجبات H_2 .

٦-البورينات : Purines

وخاصة الادينوزين وله تأثير منبسط في مستقبلات البورين P_1 قبل المشبك
وتحجب بمركبات الكزانثين Methyl Xantines .



البحث الثاني

الأدوية الممرضة والمنومة

Hypnotic-Sedative

وهي الأدوية المؤثرة على CNS :

- الأدوية الممرضة : لها خصائص تركيحية كتخفيف القلق بدون أن تسبب النوم.

- الأدوية المنومة : أدوية تسبب النوم بجرعات صغيرة، ويمكن أن تعمل كمركبات تقسم المنومات إلى مجموعتين أساسيتين.

١- مجموعة البنزوديازيبان Benzodiazepines .

٢- مجموعة الباربيتورات Barbiturates .

وهناك أدوية منومة أخرى نذكر منها :

-Glutathimide

-Methyl pyrone

-para aldehyde , choral hydrate

١- البنزوديازيبينات : من أهم المشتقات المستعملة كأدوية منومة نذكر :

Triazolan , Temazepam , Flurazepam

*مميزاتها : تعتبر من الأدوية الآمنة، وأقل تأثيراً للاعتياد.

-لها تأثير قليل في الجهاز التنفسي.

-ليس لها تأثير محرض للخمائر.

-تحدث تثبيطات قليلاً في مرحلة الرعدة Rapid eye movement

-آلية التأثير:

يسبب ارتباط GABA مع مستقبلاته على الغشاء الخلوي انفتاح قنوات الكلور يؤدي ذلك إلى زيادة نقل الكلور، ويسبب تدفق الكلور إلى داخل الخلية لحدوث فرط استقطاب مما يؤدي إلى حدوث تثبيط على مستوى المستقبلات بعد المشبكية.

أما البنزوديازيبينات فهي ترتبط على مواقع المستقبل النوعي الموجود على غشاء الخلية وتوجد مستقبلات البنزوديازيبينات في الجهاز العصبي المركزي فقط وهذا يقوي ارتباط مستقبلات GABA مع GABA مسبباً انفتاحاً أكبر لشوارد الكلور المجاورة ويسبب هذا بدوره تقوية فرط الاستقطاب وتثبيطاً إضافياً للتنبية العصبي موضحة بالشكل (36).

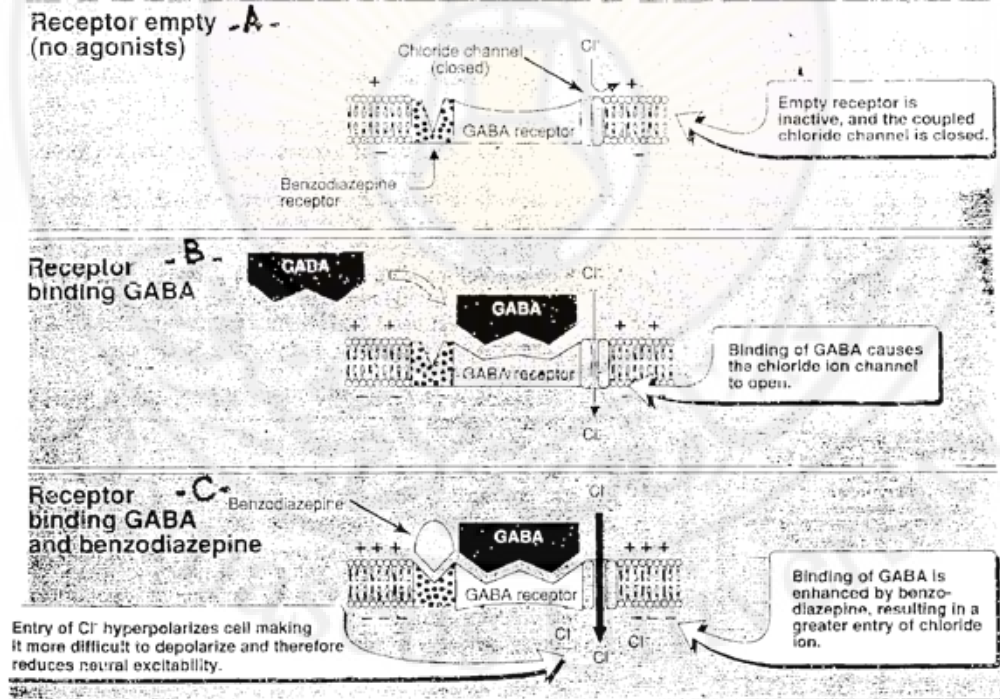


Figure 36

Schematic diagram of benzodiazepine-GABA-chloride ion channel complex. GABA= γ -aminobutyric acid

شكل (36) يبين آلية تأثير البنزوديازيبينات على قنوات الكلور.

-Flurazepam : له تأثير طويل الأمد، يتأكسد في الكبد ويتحول إلى مستقلب فعال، عمره النصفى ٢-٣ أيام.

-Timazepam : يمتص ببطء بعد أخذه عن طريق الفم، عمره النصفى ١٠-١٧ ساعة ويحدث أعراضاً انسحابية (عودة الأرق).

-Triazolam : سريع الامتصاص وسريع التخريب، العمر النصفى له ٢-٤ ساعات يستعمل لإحداث النوم أي لعلاج من يجد صعوبة في النوم، ويسبب سحب الدواء عودة الأرق، ويؤثر في الذاكرة حيث يضعفها.

-مضادات البنزوديازيبين :

Flumazenil : يعمل بالتنافس الموضعي وله تأثير مرور أولي في الكبد حيث يصل حوالي ٢٠% منه إلى الدورة الدموية.

-يدخل سريعاً إلى الدماغ بالحقن الوريدي، بدء تأثيره سريع ولكن لفترة قصيرة حيث العمر النصفى أقل من ساعة.
-يعكس التأثير المكون للبنزوديازيبين.

٤- الباربيتورات :

ليس للحمض الباربيتوري تأثير منوم وإنما مشتقاته لها هذا التأثير وتقسم الباربيتورات حسب مدة مفعولها إلى أربع مجموعات:

-طويلة المفعول - متوسطة المفعول - قصيرة المفعول - قصيرة المفعول نادرة جداً .

التأثير الدوراني :

-تسهل الباربيتورات تأثيرات GABA في دخول الكلور (Cl) إلى العصبيون وبعكس البنزوديازيبين التي تقوي دخول الكلور بينما يطيل الباربيتورات مدة التشبث على الرغم من أنها لا ترتبط بمستقبل البنزوديازيبين، لكنها قد تزيد نشاط قنوات الكلور بجرعة كبيرة.

-تنشيط التكوين الشبكي مما يؤدي إلى حدوث مرحلة التنشيط المركزي وتختلف من التهذبة إلى النوم "حسب التركيز" إلى التخدير العام عن طريق أليتين:

١- التدخل في أكسدة الفوسفور في الجسم.

٢- التدخل في تكوين A.ch في المخ.

١- مظاهر التأثير على CNS :

أ- التأثير المرن أو المنوم : حيث تعطي الجرعات المنخفضة مسن الباربيتورات تركيزا أما الجرعات العالية فتسبب النوم خلال ٢٠-٦٠ دقيقة، وغالبا ما يظهر الشعور بالتعب بعد الاستيقاظ بسبب ويرجع ذلك للدواء المتبقي بالجسم (Drug Hangover) .

ب- التأثير المخدر : يحدث فقط فسي حالة الباربيتورات قصيرة المفعول جدا.

ج- التأثير المسكن: ليس لها تأثير مسكن ولكنها تقوي مفعول المسكنات.

د- تأثير المضاد للتشنج: (Anticonvulsant) يستخدم الفينوباربيتال في المعالجة طويلة الأمد للصرع المقاوم الاختلاجي، والحالة الصرعية.

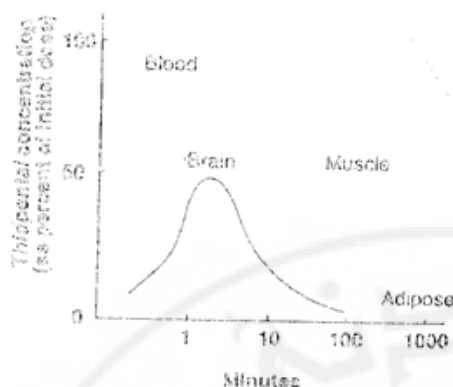
٢- في الجهاز التنفسي:

لها تأثير مثبط للتنفس وتنشيط حساسية مركز التنفس لـ CO_2

٣- في جهاز الدوران :

لا تؤثر الجرعة الفموية على جهاز الدوران في حين أن الحقن الوريدي يسبب انخفاضا في ضغط الدم. كما تحدث حالة التسمم الحاد انخفاضا في الضغط قبل التنشيط النفسي.

- ٤- في جهاز الهضم : تثبيط حركة الجهاز الهضمي.
- ٥- في الكلية : تنقص الجرعة الكبيرة البول نتيجة تحدر ADH وانخفاض الضغط الدم.
- ٦- في الرحم : تنقص الباربيتورات تقلص عضلة الرحم أثناء الولادة وتخترق الحاجز المشيمي وتثبط مركز التنفس عند الجنين.
- ٧- في العضلات الهيكلية : تسبب الجرعة الكبيرة ارتشاء متوسطاً.
- الحركيات الدوائية : **pharma cokinetics**
- ١- تمتص الباربيتورات من الجهاز الهضمي وتوزع في الجسم كله.
- ٢- التوزع : تتأثر عملية التوزع بالعوامل التالية:
- درجة التشرد.
 - الذوبان في الدم.
 - الارتباط بالبروتينات.
- وكما كانت درجة التشرد كبيرة يقل الذوبان في الدم ويقل الارتباط أي كلما كانت درجة التشرد صغيرة ازداد الذوبان في الدم وازداد الارتباط بالبروتينات.
- ٣- الاستقلاب : تستقلب الباربيتورات في الكبد والفينوباربيتال درجة ذوبانها قليلة ومفعولها طويل. ويعتمد زمن المفعول على ٣ عوامل هي:
- التوزيع.
 - معدل الاستقلاب.
 - معدل الانطراح.
- ٤- لها خاصية إعادة التوزيع من الدماغ إلى سائر أنسجة الجسم، وهذه الحركة مهمة في إحداث أمد تأثير قصير للثيبننتال (Thiopental) الشكل (37).



الشكل (37) إعادة توزيع الثيوبنتال
من الدماغ إلى العضلات
والنسيج الشحمي .

٥- الاطراح : تطرح المستقلبات عن طريق البول، ويتوقف الانطراح على درجة الـ PH فكلما ازدادت تزداد درجة التشرّد وبالتالي يزداد الانطراح.

٦- التحمل : يحدث التحمل للتأثير المنوم، ويحدث تحمل متصالب (مع أدوية أخرى) حيث يؤدي الاستعمال المستمر لهذه الأدوية إلى حدوث التعود والإدمان (adodhiction).

٧- التحريض الأنزيمي : تعرض الباربيتورات الأنزيمات الصفائرية الكبدية جملة الـ (P-450) لذلك فإن الإعطاء المزمّن للباربيتورات قد ينقص تأثير العديد من الأدوية التي يعتمد استقلالها على هذه الانزيمات، وذلك لانقصاص تركيزها نتيجة زيادة استقلالها.

التداخلات الدوائية :

أ- بالنسبة للتأثير المثبط المركزي :

تسهل الباربيتورات تأثير بعض مثبطات الجهاز المركزي مثل الكحول. المخدرات العامة. البنزوديازيبين، المورفين، وتزيد هذه الأدوية التأثير المثبط للباربيتورات في مركز التنفس.

ب- التحريض الأنزيمي :

تنقص الباربيتورات تأثير الأدوية التي يعتمد استقلالها على الخمائر الكبدية مثل مانعات الحمل الفموية، Hydrocortisone، Phenyl Butazone

ويمكن الاستفادة من هذه الخاصية في حالة اليرقان عند الوليد، فالباربيتورات تعمل على زيادة استقلاب البيليروبين وبالتالي طرحه من الجسم.
* التسمم بالباربيتورات:

وبه ثلاثة أشكال:

١- الاستعداد الذاتي: Idiosyncrazy

تحدث الباربيتورات في بعض الأحيان تهيجاً للجهاز العصبي المركزي (أي استجابة مختلفة تماماً عن التأثير الدوائي، وفي هذه الحالة يوقف الدواء ويستبدل بدواء آخر).

٢- زيادة الحساسية: Hypersensetivity :

حيث يتحرر الهيستامين وتظهر الحساسية بشكل طفح جلدي نتيجة توسع وعائي

٣- التسمم الحاد بالباربيتورات:

وبحدث عند تناول الباربيتورات بجرعة كبيرة
أعراضه : سبات، انخفاض درجة الحرارة، إنعدام الانعكاسات، تثبيط تنفسي، تثبيط قلبي وعائي مركزي.
-مضادات استنطباب الباربيتورات:

١- البورفيرية الحادة: حيث تنشط البايبتورات الخمائر الكبدية وتزيد من تركيب البورفيرين في الدم.

٢- الاضطرابات التنفسية: وذلك لأنها تثبط مركز التنفس.

٣- حالة الصدمة التأقية: (انخفاض مفاجئ في ضغط الدم) وذلك لأن الباربيتورات تثبط القلب وتثبط المركز الوعائي الحركي وتثبط الجهاز الودي وهذا كله يؤدي إلى انخفاض الضغط.

٤- أمراض الكبد والكلية المتقدمة.

ويبين الجدول التالي نقاط الاختلاف بين الباربيتورات:

مفعول الأدوية	الامتصاص في جهاز الهضم	زمن التأثير	أمثلة
طويلة المفعول	بطيء	٦-٨ ساعة	Barbital (Veronal) [®]
متوسط المفعول	سريع إلى حد ما	٤-٦ ساعة	Phenobarbital (Luminal) [®] Amo barbital
قصير المفعول	سريع	٣ ساعات	Pento barbital Cycobarbital
قصير المفعول جداً	غير منتظم	٥ دقائق أو أكثر	Hexo barbital Thiopental

ملاحظة: الباربيتورات قصيرة المفعول جداً تستخدم كمخدرات عامة.

البحث الثالث

--الكحول الإيثيلي : Ethanol

-التأثير الدوائي :

١-التأثير الموضعي:

- على الجلد: له تأثير مبرد لسرعة تبخره، وله تأثير قابض للجلد لترسب البروتينات على السطح، كما أن له تأثير محمر.
- على الأغشية المخاطية: له تأثير مخرش موضعي.
- بالحقن تحت الجلد : يحدث ألما يتبعه تخدير.
- التأثير على الجراثيم: له تأثير مطهر.

٢-التأثير الجهازى:

أ-في الجهاز العصبي المركزي:

له تأثير مثبط، وفي جرعة صغيرة مزيل للقلق (نتيجة التأثير المثبط على التكوين الشبكي المنطقة المسؤولة عن اليقظة) كما يؤدي لحدوث مرح.

ب-في جهاز الدوران :

موسع للأوعية الجلدية، مما يؤدي إلى زيادة الحرارة المفقودة نتيجة تثبيط المركز الوعائي الحركي.

ج-في درجة الحرارة :

الكحول تؤدي إلى انخفاض الحرارة لأسباب عديدة:

-التأثير المثبط للمركز المنظم للحرارة (الناقل الكيميائي في هذا المركز هو السيروتونين).

-التأثير المثبط للمركز الوعائي الحركي، توسع وعائي، زيادة فقدان الحرارة.

-زيادة التعرق.

د- في جهاز الهضم: يختلف تأثير الكحول على جهاز الهضم حسب تركيزه:

-بتركيز ١٠% ينشط الإفرازات الهضمية.

-بتركيز ٢٠% يثبط الإفرازات الهضمية.

-بتركيز ٤٠% يحدث تخريش شديد للأغشية الهضمية.

هـ-في الكلية: له تأثير مدر نتيجة لنقص تحرر ADH من النخامة.

و- في الغدد الصم: الجرعة الكبيرة تنشط الهرمون المنشط لغدد الكظر

(ACTH) وهو هرمون يفرز من النخامة ينشط قشرة الكظر على إفراز

الكورتيزون.

-الامتصاص: سريع الامتصاص من الجهاز الهضمي.

-التحمل والإدمان: هناك عدة أنواع من التحمل

١-يحدث تحمل للتأثير المركزي "أي تخف تأثيرات الكحول على CNS مع الاستعمال المديد"

٢-يحدث تحمل متصالب بين الكحول والمخدرات العامة: أي أن الاستعمال المديد المتكرر للكحول يؤدي إلى حدوث تحمل للمخدرات العامة.

-يؤدي إلى حدوث إدمان.

البحث الرابع

المسكنات الأفيونية ومضاداتها

المسكنات: هي أدوية تحدث التسكين (إزالة الألم) بدون فقدان الوعي، ويمكن أن تقسم إلى مجموعتين :

١- المسكنات المخدرة.

٢- المسكنات غير المخدرة.

وتشمل المسكنات المخدرة على :

أ- قلويدات الأفيون : "أدوية نباتية" مثل الموفين والكودئين.

ب- مشتقات الأفيون نصف المصنعة : مثل دي أسيتيل مورفين Diacetyl morphine دي هيدرو مورفين Di hydro morphine -ميتيل دي هيدرو

مورفين Methyl Dihidro morphine وأثيل مورفين Ethyl morphine

ج- مقلدات المورفين المصنعة: Meperidine، Fentamyl و Methadon.

د- المقلدات والمضادات المختلطة : أي أنها تشبه المورفين في بعض

الصفات وتضاده في صفات أخرى مثل Nalpuferne و Pentazocine.

- وتمتاز المسكنات غير المخدرة بأنها تؤدي إلى خفض حرارة الجسم.

*وبين الجدول التالي مقارنة بين المسكنات المخدرة (كالمورفين) والمسكنات غير المخدرة (كالاسبرين):

Salicylate	Morphine	
-يسكن الألم الخفيفة كالصداع، الألم العصبي والعضلي، آلام المفاصل آلام الطمث.	-يسكن الألم جميعها عدا آلام الحكة (لأنها ناتجة عن إفراز الهيستامين والمورفين يزيد إفرازه)	١-نوع الألم
-يؤثر تحت القشرة في منطقة السرير	-يؤثر في القشرة وتحت القشرة	٢-مكان التأثير
-لا يحدث مرح أو نعاس	-تترافق إزالة الألم بمرح ونشوة ثم نعاس	٣-بعد زوال الألم
-لا يحدث إدماناً	-يحدث إدماناً	٤-الإدمان

أولاً: المسكنات المخدرة :

-قلويدات الأفيون :

يحتوي الأفيون على عدة قلويدات يمكن تقسيمها إلى عدة مجموعات:

١-مجموعة الفنانترين: تشمل المورفين - الكودئين.

٢-مجموعة البنزيل ايزوكنولين Penzyl Isoquinoline: تشمل البابافيرين الناركوتين، النارسائين.

وتختلف المجموعتان عن بعضهما بما يلي:

Benzyl Isoquinoline	Phenathrene	
-لا يؤثر في CNS	-لها تأثير واضح كمخدر مسكن مثبط للتنفس	-التأثير في CNS
-لها تأثير مرخي للعضلات	-لها تأثير مقلص للعضلات	في العضلات
-لا يؤدي إلى الإدمان	-يؤدي إلى الإدمان	-الإدمان

مستقبلات الأفيون:

يرتبط المورفين والأدوية المشابهة له مع مستقبلات بروتينية على أغشية خلايا معينة في الجهاز العصبي المركزي وفي الجهاز الهضمي. والمستقبلات الأفيونية أربعة:

١- مستقبلات ميو (μ) Receptors Mu

٢- مستقبلات دلتا (δ) Receptors Delta

٣- مستقبلات كايبا (K) Receptors Kappa

٤- مستقبلات سيغما (θ) Receptors Segma

توزيع هذه المستقبلات : Distribution of receptors

*توجد المستقبلات الأفيونية بكثافة عالية في خمس مناطق شائعة :

١-ساق الدماغ Braim stem: تتواسط المستقبلات الأفيونية التنفس، السعال، الغثيان والقيء، المحافظة على قطر حدقة العين، السيطرة على الإفرازات المعدية.

٢-منطقة السرير المتوسط Medial thalamus: تتواسط هذه المنطقة الألم الخفيف المتأثر بالانفعال والذي يصعب تحديد موقعه.

٣-الحبل الشوكي : تتداخل المستقبلات في استقبال المعلومات الحسية الداخلية وتكاملها مؤدية إلى تلطيف المنبهات الألمية الواردة وتهديتها.

٤-تحت المهاد (تحت السرير): تؤثر المستقبلات هنا في الإفرازات الصموية العصبية.

٥-الجملة اللمبية Limbic system: تتوضع المستقبلات في اللوزة، (amygdala) حيث تؤثر في السلوك الانفعالي وهي لا تبدي تأثيرا مسكنا.

٦-الجملة المحيطة: ترتبط الأفيونات أيضا إلى الألياف العصبية الحسية المحيطة ونهاياتها، وهي تثبط تحرير المادة P وانطلاقها.

٧- الخلايا المناعية Immune cells : توجد المستقبلات الأفيونية على الخلايا المناعية، ولم يحدد بعد دور هذه المستقبلات في استقبال الألم.
- دور المستقبلات الأفيونية:

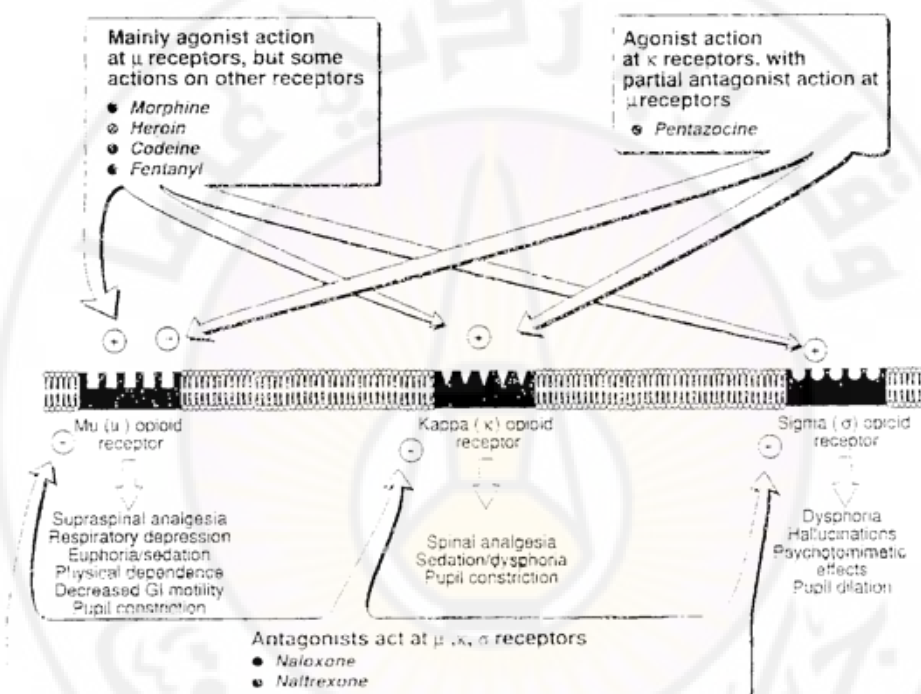


Figure 38

Actions of agonists and antagonists at opioid receptors.

الشكل (38) يبين تأثير الشادات (المنبهات) والمضادات على المستقبلات الأفيونية

١- المستقبل ميو μ : يسكن الألم الموجود في القشرة وتحسب القشرة Supraspinal Analgesia ويعتبر المستقبل الأساسي للمورفين لذلك يعتبر المورفين أقوى مسكنات الألم لأنه يؤثر مباشرة على مركز الألم الموجود في السيرير الأوسط "موجود تحت قشرة الدماغ مباشرة"
-يثبط التنفس.

-يؤدي إلى حدوث مرج.

-يؤدي إلى حدوث اعتماد فزيائي.

-ينقص حركة الأمعاء.

-يسبب تضيق الحذقة (حذقة دبوسية أو نقطية).

٢-المستقبل K : Kappa

-يسكن الألم على مستوى الحبل الشوكي Spinal analgsia.

-مهدي لا يسبب المرج dysphoria .

-يسبب تضيق الحذقة ولا يحدث إدماناً (أو اعتماداً) .

٣-المستقبل سيغما θ :

-لا يعتبر مستقبلاً أفيونياً صرفاً، يمكن أن يتنبه بالأدوية المقادة للنفس.

-لا يؤدي إلى حدوث مرج.

-يحدث هلوسة وقلقاً .

-يوسع الحذقة.

٤-المستقبل دلتا δ :

معظم التأثيرات الناتجة عن المستقبل μ نتيجة تثبيط الادنيل سيكلاز وزيلاة خروج البوتاسيوم K^+ من الخلية ونقص أو منع دخول الكالسيوم Ca^{++} وبالتالي يعمل على تثبيط تحرر العديد من النواقل العصبية من النهايات العصبية المسببة للألم وأهمها المادة P.

-تم تقسيم الأدوية الأفيونية بناءً على هذه المستقبلات وحسب تأثيرها المقلد (المنبهة) والمضاد إلى :

١-المقلدات الصرفة (تنبه المستقبلات) : (Pure agonist) وتشمل :

Heroin – codeine – Fentanyl – morphine وتعمل أساساً على

المستقبل μ ولها بعض التأثيرات على المستقبلات الأخرى.

٢- المقدرات والمضادات المختلطة : تعمل هذه الأدوية منبهة للمستقبلات K، تحجب جزئياً المستقبلات μ ، وتسبب معظم هذه الأدوية قلقاً أكثر من النشوة وذلك عن طريق تنشيط المستقبل سيغما 0 مثل pentazocine.

٣- المضادات الصرفة (لا تنبهه أي مستقبل): تحجب مستقبلات μ وتنشط مستقبلات K و 0 مثل Naltrexone ، Naloxane .
المورفين :

- يعتبر القلويد الرئيسي للأفيون، وهو يشكل حوالي ١٠% من القلويدات الكلية.

- التأثير الدوائي :

أولاً: في الجهاز العصبي المركزي :

يؤثر كمثبط انتقائي في بعض المراكز وكمنشط انتقائي على بعض المراكز الأخرى.

- التأثير المثبط:

- تسكين يتبعه نشوة.

- مثبط لمركز السعال.

- تثبيط منعكسات الحبل الشوكي المتعددة.

- التأثير المنشط :

- يحدث تهيجاً عند بعض الإناث ومعظم الحيوانات.

- يحرر الـ ADH الهرمون المضاد للادرار.

- ينشط مركز القيء.

- يضيق حدة العين (نتيجة تنشيط العصب الثالث).

- ينبه المركز المنشط للقلب.

- ينبه منعكسات الحبل الشوكي الوحيدة.

ومن هنا نستنتج أن المورفين يؤثر في :

١-القشرة المخية.

٢-منطقة تحت السرير .

٣-النخاع المستطيل.

٤-الحبل الشوكي.

١-القشرة المخية :

أ-التسكين والحدار: بجرعة صغيرة ٥-١٠ ملغ يحدث إزالة ألم وحادار يعقبه المرح ونقص التركيز .

جرعة كبيرة ١٥-٢٠ ملغ يزول الألم بأنواعه يعقبها فترة قصيرة من المرح ثم فترة من النوم.

وإن التأثير المسكن للمورفين ناتج عن :

-رفع عتبة الإدراك الحسي للألم في مستوى الحبل الشوكي (بانقاص تحرر المادة p) .

-تبديل استقبال الدماغ للألم (تنشيط مركز الألم أي قلة استقبال الألم في هذه المنطقة).

*يؤثر المورفين في مستقبلات الأفيون بتبديل تأثير الأندورفينات الداخلية (مورفين داخلي) (الأندورفينات هي: أندوفين أنكيفالين).

-تنتج هذه التأثيرات نتيجة تفاعل المورفين مع مستقبلات الأفيونية، وله تأثير قوي في مستقبلات μ ، ويسبب المورفين فرط استقطاب في الخلايا العصبية فينتشبط إطلاق النواقل العصبية من النهايات (قبل المشبكية).

ب-التأثير المقبض لحدقة العين : (Miosis) إن الحدقة النقطية مميزة لاستعمال المورفين وتحدث: تنبيه المستقبلات $k+\mu$ ، وتحريض المورفين للعصب الثالث للعين "نظير ودي".

٢- منطقة تحت السرير:

ويهمنا من هذه المنطقة غدة النخامة، حيث يثبط المورفين بعض الإفرازات في غدة النخامية.

-يثبط هرمون الكورتيكوتروفيين Corticotrophen Releasing

Hormone RH (الهرمون المحرر للكورتيزون) ACTH .

-يثبط الهرمون الحاث للغدة الجنسية Ganadotrophines.

-ينبه هرمونات A.D.H .

٣- النخاع المستطيل :

-مركز التنفس: يثبط المورفين مركز التنفس، وينقص حساسية عصبونات مركز التنفس لغاز Co_2 ، ويعتبر هذا التثبيط التنفسي سبب الوفاة في حالات التسمم بالمورفين.

-مركز السعال: يعتبر أقوى مسكنات السعال، لأنه يثبط مركز السعال.

-مركز القيء: ينبه منطقة إطلاق المستطيل الكيميائي CTZ التي تسبب القيء.

٤- الحبل الشوكي:

ينبه الحبل الشوكي، ويزيد المنعكسات الوحيدة (وينقص المتعددة).

ثانياً : التأثير الدوائي في جهاز الدوران: الجرعة العلاجية ليس لها تأثير جوهري على جهاز الدوران، بينما الجرعة الكبيرة تؤدي إلى انخفاض ضغط الدم نتيجة توسع وعائي محيطي وزيادة تحرر الهستامين.

ثالثاً : تأثيره في العضلات الملساء : يزيد المقوية العضلية وينقص حركة العضلات الملساء ويزيد تقلص العضلة العاصرة للطرق الصفراوية مما يؤدي إلى زيادة الضغط في الطريق الصفراوي.

رابعاً : في الجلد : نتيجة تحرر الهيستامين يحدث تورق - شسري - توسع وعائي.

خامساً : في الاستقلاب : ينقص معدل الاستقلاب.

-الامتصاص والمصير: يفضل إعطاء المورفين عن طريق الحقن لمـروره الأولى على الكبد.

-يتحد مع حمض الغلوکوروني وينطرح معظمه في البول وقليل منسبه في الصفراء والبراز.

*التحمل :

-يحدث التحمل سريعاً للتأثير المسكن والمثبط للتنفس وحدوث التشوه خلال ١٠-١٤ يوم.

-لا يحدث تحملاً في الإمساك - تضيق الحدقة.

-يحدث تحملاً متصالباً بين المورفين وبعض المسكنات المخدرة الأخرى.

*الاعتماد النفسي والفيزيائي:

يسبب الاستعمال المتكرر للمورفين الاعتماد النفسي والفيزيائي، وتحدث الانقطاع عن المورفين أعراضاً انسحابية هي سلسلة من الاستجابات الذاتية والنفسية والحركية التي تضعف الشخص وتسبب أعراضاً خطيرة لا يمكن احتمالها وهذه الأعراض الانسحابية نتيجة لنقص الـ Endorphine و Enkephaline .

-التسمم الحاد بالمورفين :

-أعراضه : غيبوبة- تثبط نفسي - تضيق الحدقة- يلية الموت نتيجة توقف التنفس.

-العلاج : يعالج التسمم الحاد بالمورفين بإعطاء المضادات الصرفة ثم Naloxane.

ملاحظة: في حالة التسمم المزمن لا يمكن إعطاء النالوكسان Naloxan لأنه يؤدي إلى أعراض انسحابية .

الكودئين Codeine :

وهو مثيل مورفين، تأثيراته تشبه المورفين لكنها أقل منه، وتختلف عنه بأنه:
١-أقل تأثيراً.

٢-يسبب اعتماداً أقل من المورفين ونشوة أقل.

٣-في حالة الجرعات الكبيرة يحدث تهيجاً وليس تخديراً.

الاستعمال : يستعمل مضاد سعال ومسكن بالاشتراك مع الأسبرين.

البابافيرين : Papaverine :

وهو القلويد الأساسي في مجموعة بنزويل أيزوكينولين وهو بخلاف مجموعة الفانترين أي ليس له أي تأثير على CNS.

-المشتقات نصف المصنعة للمورفين :

١-الهروئين :

-يختلف عن المورفين بأنه أقوى في تأثيره المسكن والتأثير المثبط للتنفس لكنه أقل في التأثير المثبط للسعال والقيء والإمساك.

-يؤدي إلى إدمان قوي لذلك فإن استعماله الطبي مرفوض.

٢-دي هيدرومورفينون : Dihydro morphinone

له تأثير مسكن قوي، تأثيره ضعيف في حدوث المرح، القيء، الإمساك .

٣-متيل دي هيدرومورفين :

Metopon = methyl Dihydromorphinone

له تأثير مسكن قوي وتأثير مثبط ضعيف.

٤-دي هيدروكودينون : Dicodid = Dihydro Codeinone

وهو وسط بين المورفين والكودئين.

٥- أنيل مورفين : Dionin = Ethyl Morphine

تأثيره الأساسي مسكن. تخدير - مضاد للسعال - مخرش يمكن استعماله بشكل قطرة عينية أو مرهم بتركيز ١-٥% في حالة التهاب القرنية والقرحات.

٦- إيبو مورفين : apomorphine

له تأثير قوي كمقيء نتيجة تنبيه المركز الكيميائي للقيء.

-مقلدات المورفين المصنعة:

-ميبيريدين Meperidine (®) (Pethidine):

يتمتع من الجهاز الهضمي على الرغم من ذلك يعطي غالبا عن طريق الحقن العضلي ويختلف عن المورفين في:

١- تأثيره المسكن عشر ١/١٠ تأثير المورفين.

٢- لا يثبط السعال.

٣- ليس له تأثير منوم.

٤- لا يثبط انتفس عند الأطفال (فالمورفين يستطيع اختراق الحاجز الدموي المشيمي ويثبط النفس عند الجنين مما يؤدي إلى موته لذلك لا يمكن إعطائه أثناء الحمل بعكس (Meperidine)).

٥- له تأثير مشابه للأتروبين (لذلك يعطى بدون إعطاء الأتروبين معه إذ لا نستطيع إعطاء المورفين لوحده في آلام العضلات العاصرة) مغص كلوي أو مراري، لأنه يزيد التقبض مما يزيد الحالة سوءا رغم عدم شعور المريض بالألم لذلك يعطى الأتروبين بالمشاركة مع المورفين لتجنب ذلك).

٦- لا يسبب الحركات النقطية.

٧- لا يحدث إمساكا.

٨- له تأثير مخدر موضعي.

٩- الجرعة الكبيرة تسبب تهيج القشرة المخية.

-فنتاميل(Fentamyl) :

يشبه الأول في تأثيره، يؤثر كمقلد لمستقبل μ وله قدرة تسكينية أكبر من تلك التي للمورفين بـ ٨٠ مرة، ولكن مدة تأثيره قصيرة.

-ميثادون (Methadone) :

يشبه المورفين في تأثيره لكنه يحدث نشوة أقل ويملك فسترة تسأثير أطول ويسبب تناذر سحب معتدل، ويكون أبطأ من تطور أعراض الانقطاع عند المورفين ويستخدم الميثادون للسيطرة على أعراض الانقطاع عند المدمنين على المورفين أو الهيروئين إذ يعطى عن طريق الفم بدلاً من الأفيون ثم يخلص المرضى من الميثادون.

-ديكستروبروبوكسفين Dextropropoxyfene ® (Dolexene)

تأثيره المثبط أقل من الكودئين وتسبب الجرعة الكبيرة تثبيطاً تنفسياً واختلاجات خطيرة.

-المقلدات والمضادات المختلطة :

تحصر أو تحجب مستقبلاً وتنبه الآخر، لذلك سميت المقلدات والمضادات المختلطة فهي تعمل أساساً كمقلد على المستقبلات K، كمضاد ضعيف على مستقبلات μ و δ وترتبط أيضاً على مستقبلات سيغما مما يفسر تأثيرها المحدث للقلق.

وتنصف هذه المجموعة بالآتي:

- ١-لها تأثير مسكن يستخدم لإزالة الألم المعتدل.
- ٢-تسبب تثبيطاً تنفسياً بالجرعات العالية.
- ٣-لها تأثير ضعيف لإحداث الإدمان الفيزيائي لكنها تعجل من إحداث تناذر السحب في حالة مدمني المورفين مثال Pentazocine.

- مضادات مستقبلات الأفيون الصرفة:

نالوكسون (Naloxone)® (Narcan): مضاد صرف على جميع

مستقبلات المورفين وليس له أي تأثير مشابه للمورفين، يستعمل في :

١- التسمم الحاد بالمورفين (لا يستخدم في التسمم المزمن).

٢- للكشف عن مدمني المخدرات (حقنه يسبب ظهور الأعراض الانسحابية).

نالتريكسون Naltrexone : يشبه السابق لكنه أطول منه في مدة المفعول،

ويستخدم عن طريق الفم: الشكل (39) .

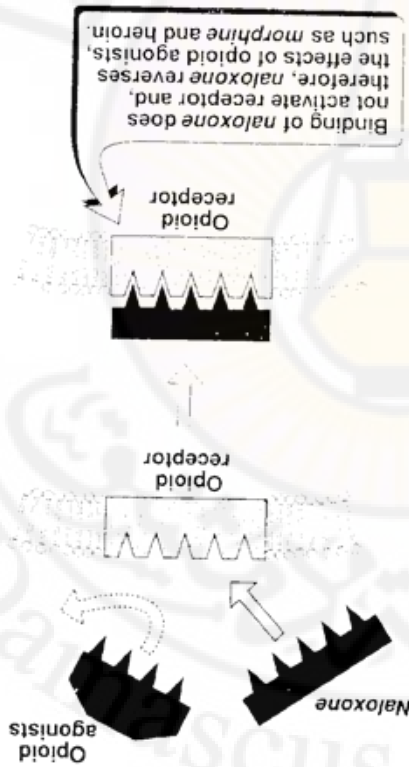


Figure 39
Competition of naloxone with opioid agonists.

شكل (39) يبين التنافس بين النالوكسون والمقلدات (الشادات = المنبهات) الأفيونية.

البحث الخامس

الأدوية المستخدمة لعلاج الصرع

-الصرع :

ينتج الصرع عن اضطرابات فجائية ذات إفراغ شاذ للعصبونات الدماغية المخية، تترافق غالباً بفقدان الوعي وحدوث تشنجات.
-تبدأ النوبة الصرعية بإفراغ بؤرة صغيرة في الجسم الرمادي أو أي جزء آخر من المخ محدثة تشنجات وبعض الاضطرابات الصرعية.
وقد وجد أن المكان المحيط بالبؤرة الصرعية يحتوي كمية عالية من Glatamate وخالٍ من الـ GABA.

-يمكن تقسيم الصرع إلى قسمين أساسيين بناءً على طبيعة ونوع التشنج:

١-الصرع الجزئي: (Partial or Jacksonian) :

-يشمل التفريغ على بؤرة صغيرة وحيدة في المنطقة الحركية من القشرة.
-لا يفقد المريض وعيه.

-يبدى المريض غالباً فعالية شاذة في طرف واحد أو عضلة منفردة.
-يحدث في أي عمر.

ب-الصرع الجزئي المعقد (Partial Complex or psychomotor) :

-يتميز الصرع الجزئي المعقد بفقدان الوعي (وهذا أهم ما يميزه عن الصرع الجزئي البسيط).

-حدوث اهلاسات حسية معقدة.

-اضطرابات حركية تشمل البلع- الإسهال- التبول.

-يحدث فقط قبل عمر ٢٠ سنة.

٢-الصرع الكلي أو المعمم Generalized Epilepsy

تكون هذه النوبة موضعية في البداية لكنها لا تثبت أن تنتشر مسببة تفريغاً كهربائياً شاذاً، وقد تكون النوبة المعممة اختلاجية، ويفقد المريض وعيه فجأة، ويقسم الصرع المعمم إلى :

أ-الصرع المقوي الخلجاني :

(الصرع الكبير Grand mal) أو Tonic-clonic تسبب هذه النوبة فقدان الوعي في البداية يتبعه الطور المقوي ثم الطور الخلجاني (الارتعاش) ثم تثبيط الجهاز العصبي المركزي مما يؤدي إلى النوم.

ب-الداء الصغير (الغيوبة) Absence (petit mal)

يحدث عند الأطفال ٣-٥ سنة. ويستمر إلى سن البلوغ ويتميز بفقدان الوعي مفاجئ وقصير الأمد.

ج-الصرع العضلي الخلجاني Myo clonic

هي سلسلة تقلصات أو ارتعاشات عضلية قصيرة، تشمل الوجه، الجذع الأطراف، ويمكن أن تعاود لعدة دقائق وتحدث في أي عمر.

د- الحالة الصرعية Status epilepticus :

تكون النوبة الخلجانية معاودة بسرعة دون أن يرجع المريض إلى وعيه.

هـ-النوب الحموية Febrile seizure :

تحدث عند الأطفال ٣-٥ سنة نتيجة ارتفاع درجة الحرارة، وتتميز بنوب مقوية خلجانية معممة قصيرة الأمد.

آلية تأثير الأدوية المضادة للصرع:

تتم آلية التأثير بطريقتين :

١-التثبيط الانتقائي على التفريغ العصبي في المنطقة البؤرية.

٢-منع انتشار التفريغ الكهربائي الشاذ إلى المناطق المجاورة ويتم ذلك بـ:

أ- رفع عتبة التنبيه للعصبونات المنهيجة في الجهاز العصبي المركزي.

ب- تقوية التنبيه قبل المشبك وبعده.

ج- إطالة فترة العصيان للعصبون.

- تقسم مضادات الصرع حسب التركيب الكيميائي إلى :

١- مشتقات الهيدانتوين Hydantoins

- (Epanutim) Phenantion

- الدواء فعال في حالة الصرع الكبير والصرع الجزئي المعقد (الصرع النفسي).

- آلية التأثير :

١- له تأثير مخدر موضعي نتيجة تثبيط غشاء الخلية.

٢- يحجب قنوات Na .

٣- يقلل من تدفق شوارد Ca^{++} .

التأثيرات الجانبية:

١- يثبط المخيخ والجملة الدهليزية مما يؤدي إلى حدوث رأرأة في العين - اختلاج - ترنح.

٢- فرط تصنع اللثة خاصة عند الأطفال (حيث تصبح اللثة سميكة ومتضخمة حتى أن الأسنان قد تختفي).

٣- لين العظام ونقص الكالسيوم.

٤- خشونة التعابير الوجهية خاصة عند الأطفال.

٥- تهيج المعدة.

٦- طفح جلدي.

٧- يؤثر على الكريات الحمراء مسببا فقر دم.

٨- يؤدي إلى التهاب في الكبد.

*التداخلات الدوائية :

١-الأدوية التي تنشط الخمائر الصفائرية الكبدية تؤدي إلى نقص فعالية الفينانتوين أو تثبيطه لأن الفينانتوين يستقلب في الكبد وعليه يقل تأثيره المضاد للتشنج.

مثلا: البابينورات-الكحول الاتيلي- Carbamezipene.

الأدوية التي تثبط الخمائر الصفائرية الكبدية تؤدي إلى زيادة فعالية الفينانتوين وزيادة سميته مثل cimitidine © (Tagamat) يستعمل لعلاج القرحة (الكورامفنكول) أيزونيازيد Oestrogene-Isoniazid، فنييل بوتازون Phenyl buthazone دايكوميرون Dicoumarol.

٣-الفينانتوين بحد ذاته منشط للخمائر وعليه يمكن أن يثبط مستوى الأدوية الأخرى في البلازما مثل الديجيتال Cortisone، تتراسكلين، مانعات الحمل. ٤-يمكن أن يزيح الفينانتوين بعض الأدوية من مكان اتحادها بالبروتينات مثل هرمونات غدة الدرق (Thyroxine) و Griseofulvine مما يزيد من سمية هذه الأدوية.

٥-يمكن أن يعجل من سمية الأدوية إذا استعملت معه مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة عن طريق الإزاحة و Methotrexate عن طريق تثبيط حمض الفوليك Acidfolie.

٢-الباربيتورات : مثل فينوباربيتال Phenobarbital

-تستعمل لعلاج الصرع الكبير وعلاج وحماية النوب الحموية.

-تأثير الفينوباربيتال :

١-له تثبيط انتقائي للتفرغ العصبي في المنطقة البؤرية.

٢-يرفع عتبة النوبة.

*آلية التأثير :

١-يسهل التأثير المثبط لـ GABA بتسهيل قنوات الكلور .

٢-تثبيط انتشار التفريغ الكهربائي للعصبونات.

٣- كاربامازيبين : Tegretol® (Carbamezipene)

يستعمل في علاج الصرع الكبير، الصرع الحركي النفسي، الصرع البؤري، أي في معظم أنواع الصرع ويمكن أن يستعمل في التهاب العصب مثلث التوائم.

- آلية التأثير :

ينقص من انتشار السائلات العصبية الشاذة في الدماغ بحصر قنوات الصوديوم .

- الآثار الجانبية :

رأوة العين، غثيان - قيء - نقصان الشهية - تشوش الرؤية، نعاس، اختلاج وقد يسبب فقر دم ويرقان وطفح جلدي.

- التداخلات الدوائية:

يثبط العديد من الأدوية باستقلاب الكاربامازيبين مما يؤدي إلى زيادة سميته ومن هذه الأدوية نذكر سيمييتيدين Cimitidine ، إيزونيازيد Isoniazid الاريترومايسين .

٤- مشتقات Succinimide :

تحتوي العديد من الأدوية المستعمل منها هو Ethosuccimide و زارانتين Zarantin®

-يستخدم أساساً لعلاج الصرع الصغير والصرع الحركي النفسي.

- الآثار الجانبية : نوم، غثيان، نقصان كريات الدم البيضاء.

٥- صوديوم فالبروات (Depakene) Sodium Valproate :

يُفيد في علاج الصرع بأنواعه المختلفة.

- آلية التأثير : يزيد الـ GABA في المخ ويقوي مفعوله المثبط. فسي
انجهاز العصبي المركزي.

- الآثار الجانبية :

غثيان، قيء، فقدان الشعر، ازدياد النزف، اختلاجات، رعاش، زيادة في
الوزن وتسمم كبد.

- التداخلات الدوائية :

يتدخل في استقلاب بعض مضادات الشنج مثل فنانتوين Phenontain و
كاربامازيبين Carbamazepine ويمكن أن يزيح الفنتانوين من بروتينات
البلازما.

٦- مجموعة البنزوديازيبين : Benzodiazepine :

يستخدم منها دوائين :

ديازيبام : Diazepam (Valium)

يستعمل في حالة النوبة الشديدة عن طريق الحقن الوريدي فسي المعالجة
الاسعافية .

كلونازيبام : Clonazepam :

يستعمل في حالة الصرع الكبير والصرع الصغير البؤري وحديثا يمكن أن
يستخدم في حالات النوب الشديدة.

- الآثار الجانبية :

تعب، نعاس، زيادة مفرزات اللعاب والإفرازات الرئوية واضطرابات
سلوكية.

٧- مشتقات الاستيتا زولاميد (Diamox) Acetazolamide :

-يثبط الخميرة النازعة الفحمية (Carbonicanhydrase) (المسؤولة عن تركيب حمض الفحم من CO_2 والماء مما يسبب زيادة CO_2 في الجهاز العصبي المركزي وهذا يسبب تثبيط تهيج الدماغ.

-كان يستخدم كمدر بولي في الأصل كما يستخدم لعلاج الجلوكوما أيضا.

-يستعمل أساسا عند الأطفال لأن تأثيره ضعيف.

-يستخدم لعلاج الصرع الصغير فقط.

-علاج الحالة الشديدة من النوب الصرعية :

نستعمل معظم الأدوية السابقة ولكن عن طريق الحقن الوريدي في الحالات الشديدة وهذه الأدوية هي :

-Diazepam ١٠ ملغ وريديا (وهو العلاج المفضل الأول لأن له تأثير أقوى من الباربيتورات)

-Clonazepam ١ ملغ وريديا.

-Phenantoine ١٥-٢٠ ملغ حقن وريدي.

-phenobarbital حقن وريدي.

-علاج الصرع عند الخوامل وتأثير أدويته على الجنين:

إن الأدوية المستعملة لعلاج الصرع تعبر الحاجز الدموي المشيمي وتسبب تشويها للأجنة.

-بسبب الفينانتوين وصيديوم فالبروات تأثيرات مشوهة في ذرية الأمهات اللواتي يأخذن هذه الأدوية أثناء الحمل وهي : انشقاق اللثة - أمراض القلب الولادية- ببطء نمو -قصور عقلي.

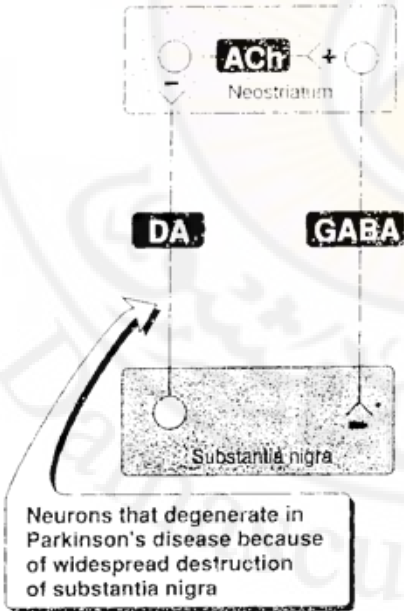
-يسبب الفينوباربيتال حدوث نزيف نتيجة نقص فيتامين K.

Drugs used in treatment of Parkinsonism

مقدمة عن داء باركنسون :

داء باركنسون حالة معقدة تنشأ أساساً عن اضطراب في الناقل العصبي في العقد القاعدية أي نقص في فعالية العصبونات الدوبامينية المثبطة الموجودة في المادة السوداء والجسم المخطط اللذين يشكلان أجزاء من جملة النوى القاعدية الدماغية المسؤولة عن السيطرة على الحركة.

Sites of inhibition (-)
or excitation (+)
in the striatum and
substantia nigra



المادة السوداء : هي جزء من الجملة

خارج الهرمية (Extrapyramidal)

System) وهي مصدر العصبونات الدوبامينية التي تنتهي في الجسم المخطط وتخدم كمقوية وتأثير داعم للفعالية الحركية.

الجسم المخطط : يرتبط مع المادة

السوداء بواسطة العصبونات التي

تفرز الناقل المثبط GABA في

نهايات في المادة السوداء (كما هو

موضح بالشكل 40) وتقوم خلايا

المادة السوداء بدورها بإرسال

عصبونات تعود إلى الجسم.

Figure .40

Location of dopaminergic neurons

الشكل (40) .

deficient in Parkinson's disease.

DA=dopamine; GABA=γ-amino-butyric acid; ACh=Acetylcholine.

المخطط مفرزة الناقل المثبط الذي هو الدوبامين في نهاياتها. ويحتفظ هذا الطريق المثبط المتبادل بشكل طبيعي على درجة من التثبيط لمنطقتين منفصلتين. تفرز الألياف العصبية الآتية من القشرة والمهاد الاستيل كولين في الجسم المخطط مسببة تأثيرات محرضة تعمل على بدء وتنظيم الحركات الإرادية الإجمالية في الجسم.

ففي داء باركنسون يحدث تخرب أو ضمور في خلايا المادة السوداء مما يؤدي إلى نقص في إفراز الدوبامين على الجسم المخطط مسببا سيطرة الأسيتيل كولين على الحركة العضلية.

١-بطء الحركة وشذوذ الجلوس والمشي.

٢-رعشة تظهر أثناء حالة السكون وتختفي أثناء الحركة.

٣-تثبيط الحالة النفسية.

- هناك عدة عوامل تؤدي إلى حدوث داء باركنسون منها:

١-التهاب الدماغ الفيروسي.

٢-تصنّب الشرايين.

٣-عقويا أو من علة غامضة.

٤-جرعات عالية من بعض الأدوية مثل Reserpine و Chlorpromazine.

الأدوية المستعملة لعلاج داء باركنسون :

تقسم إلى قسمين :

١-الأدوية الدوبامينية : ليفودوبا Levodopa .

-أمانتادين Amantadine .

-البروموكريبينين Bromocriptine .

-الديبرينيل Deprenyl .

- ٢-الأدوية المضادة للكلولين : -الأثروبين و الهوسين .
- بدائل الأثروبين المصنعة.
- مشتقات الفينوتيازين .
- أدوية مضادة للكلولين ومضادة للهستامين .

-ليفودوبا : Levodopa أو الدوبا الميسر
يستطيع الليفودوبا أن يخترق الحاجز الدموي الدماغي وعندئذ يتحول في العصبونات إلى دوبامين مما يؤدي لارتفاع مستوى الدوبامين في العقد القاعدية.

- أكثر من ٩٠% من الليفودوبا المعطاة يتم نزع الكربوكسيل منها وتتحول إلى دوبامين في المحيط مسببة تأثيرات مديطية (غثيان، قيء، تنشيط العضلة القلبية). وتبقى جرعة صغيرة جدا جدا أقل من ١٠% من الليفودوبا تستطيع الدخول للدماغ كما هو مبين بالشكل (41).

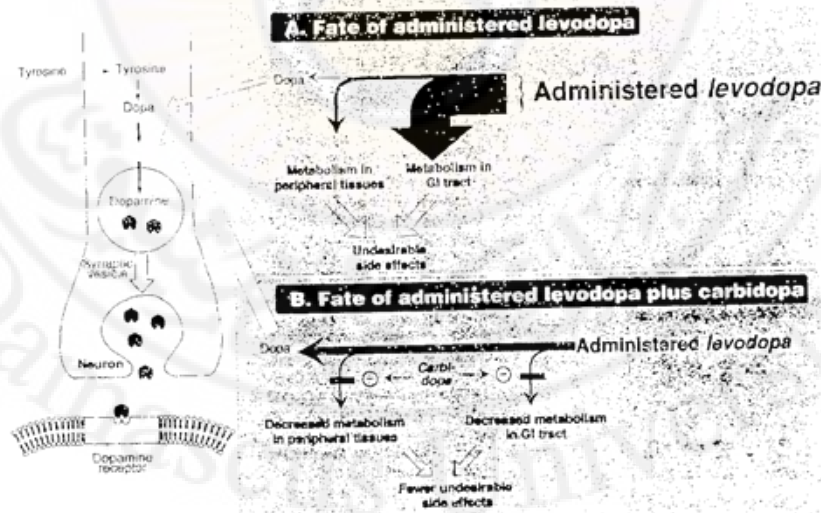


Figure (41)
Synthesis of dopamine in the absence and presence of carbidopa, an inhibitor of dopamine decarboxylase in the peripheral tissues.

شكل (41) تصنع الدوبامين في وجود وغياب الكاربيدوبا .

ويمكن أن تنقص من هذا التغيير الذي يحدث في المحيط للدوبامين بإعطاء دواء مضاد أو مثبط لعملية نزع الكربوكسيل مثل (الكاربيدوبا Carbidopa) وهناك دواء آخر هو بينزيرازيد Benzeraside.

Sinemet ® = Levodopa + Carbidopa

Madopar ® = Levodopa + Benzeraside

إن Carbidopa مثبط لنزعة الكربوكسي من الدوبامين وهو لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي وبذلك ينقص من استقلال Levodopa في المحيط ويزيد من Levodopa الداخل إلى الجهاز العصبي المركزي .

التأثيرات الجانبية:

- في جهاز الهضم : فقدان الشهية- غثيان- قيء.
- في جهاز الدوران زيادة ضربات القلب (بسبب تحرر الـ NE) وانخفاض في ضغط الانبساطي.
- تأثيرات عصبية: حركات لا إرادية شاذة واضطرابات نفسية.

التداخلات الدوائية:

أ-البيريدوكسين (Vit B6): يسبب نقص فعالية Levodopa لأنه ينشط استقلاله.

ب-الأدوية المضادة للكحول : تعمل مع Levodopa

ج- عندما يستعمل Levodopa مع مثبطات M.A.O تحدث نوبة ارتفاع ضغط نتيجة ازدياد فعل النور أدرينالين.

د-Phenothiazine و Reserpine تعاكس تأثير Levodopa المضاد لداء باركنسون لأن الرزربين يعمل على استنزاف الحويصلات من الكاتيكول أمين كما يتدخل في عملية تصنيع النور أدرينالين نفسه حيث يمنع دخول الـ Dopa لداخل الحويصلة.

Diminished effect due
to increased peripheral
metabolism

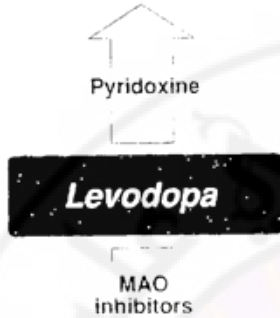


Figure
Some drug interactions observed

شكل (42).

Hypertensive crisis due
to increased catecholamines

-أمانتادين Amantadine

دواء فيروسي يستعمل للوقاية من الأنفلونزا، يعمل على تثبيته وتحرر الدوبامين من نهايات الأعصاب الدوبامينية في اللقطة السوداء والعقد القاعدية ويمنع من عملية التقاطه.

-البروموكريبتين Bromocriptine

من قلويدات الأرجوت، ينبه مستقبلات الدوبامين في العقد القاعدية وله تأثيرات جانبية أكثر من الـ Levodopa ويستعمل بجرعة صغيرة لتثبيط تحرر البرولاكتين.

الأدوية المضادة للمسكارين (المضادات الكولينية):

١-القلويدات الطبيعية : الأتروبين - الهيوسين .

٢-الأدوية المصنعة : الأرتان Artane ، الكوجنتين Cogentin

هذه الأدوية أقل فاعلية من الليفودوبا وتأثيراتها الجانبية أقل من تأثيرات الأتروبين.

- التأثيرات الجانبية : وتشمل :
- التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي: نعاس- اضطرابات عقلية- هلوسة.
- التأثيرات المحيطية: جفاف فم- تنوش الرؤية- توسع الحدقة- زيادة ضربات القلب.

البحث السابع

الأدوية النفسية

Psychotropic Drugs

هي الأدوية التي تؤثر على الحالة العقلية والسلوكية للشخص ويمكن تقسيمها إلى :

- ١-الأدوية المؤثرة العصبية (المطمئئات الكبرى) Neuroleptic drugs .
- ٢-الأدوية المزيلة للقلق (المطمئئات الصغرى) Anoxylitic drugs .
- ٣-الأدوية المضادة للإكتئاب: Antidepressant , Thymoleptic .
- ٤-المنبهات النفسية الحركية: Psychomotor stimulants .
- ٥-المهلوسات Hallocinogen , Psychotomimetics .

أولا - الأدوية المهدئة العصبية

Anti psychotic drugs

تستخدم الأدوية المهدئة العصبية لعلاج الفصام هو اضطراب عقلي ناتج عن اضطراب وراثي في وظيفة الدماغ يتميز بتوهمات أو هلوسات غالبا صوتية واضطرابات في التفكير، ويمكن أن يكون السبب نتيجة نقص السيروتونين أو زيادة مستقبلاته وزيادة الدوبامين في D2 الطريق الثاني (المنطقة اللمبية).
تنقسم المهدئات العصبية إلى :

-الفينوتيازين Phenothiazine.

-مشتقات البيوتيروفيتون Butyraphenone.

-مشتقات الثيوكزانتين Thioxanthene.

-قنودات الراولفيا : لم تعد تستعمل.

- مجموعة Phenothiazine :

-Chlorpromazine : الاسم التجاري له Largactil.

-الامتصاص والمصير : يمتص جيدا من الجهاز الهضمي وي طرح ببطء عن طريق البول.

-التأثير الدوائي :

١- في الجهاز العصبي المركزي :

أ- التأثيرات المضادة للنفاس (الفصام الشخصية): عن طريق حصر مستقبلات D2 في الجملة اللمبية، فيؤدي إلى نقص الهياج لأن له تأثيرا مهدئا فيحسن التفكير والتصرفات ويزيل الهلاسات. الشكل (43).
ب- له تأثير مضاد للقيء عن طريق تثبيط المستقبل الكيميائي للقيء.

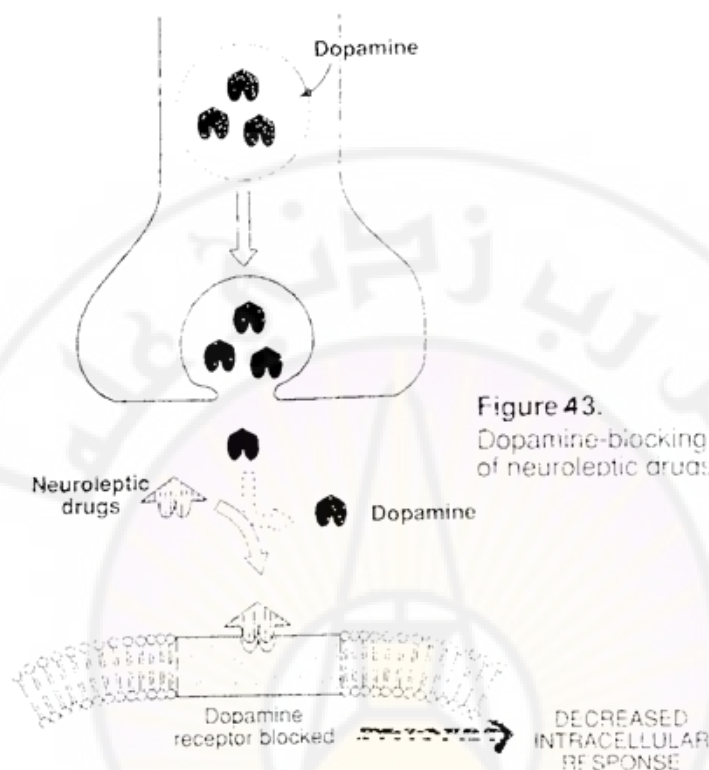


Figure 43.

Dopamine-blocking actions of neuroleptic drugs.

الشكل (43) يبين تأثير الأدوية المضادة للتنفاس على مستقبلات الدوبامين.

ج- له تأثير خافض للحرارة ويعود ذلك إلى :

١- زيادة الحرارة المفقودة عن طريق توسع الأوعية الدموية (تثبيط المركز الوعائي الحركي).

٢- انخفاض إنتاج الحرارة.

٣- توسع وعائي محيطي (يحجب مستقبلات α).

د- التأثير على العقد القاعدية: تؤدي الجرعة الكبيرة إلى حدوث مرض باركنسون نتيجة حصر الدوبامين في المنطقة الحركية.

هـ- يزيد من تأثيرات الباربيتورات، الابرتر، المورفين، الأسبرين.

٢- التأثير في جهاز الدوران:

أ-تأثير خافض للضغط: نتيجة تأثيره الموسع المباشر وتأثيره كحاصر لمستقبلات α ألفا وتأثير مباشر مثبط للقلب.

ب-يسبب لانظيمات قلبية (حجب β) يعمل على تحرير NE الذي له فعل انتقائي على القلب).

ج-له تأثير مضاد للأدرينالين و A.ch و الهستامين و السيروتونين.

٣-تأثيره على العضلات الهيكلية :

يؤدي إلى ارتخاء العضلات الهيكلية، والجرعة الكبيرة تسبب مرض باركنسون "لأن الفينوتيازين في الجرعة الكبيرة يحصر الدوبامين في المنطقة الأولى".

٤-التأثير على الغدد الصم :

١-يثبط منطقة تحت السريخ خاصة الهرمون الحاث للغدد الجنسية Gonadotrophins مما يؤدي إلى اضطرابات في الدورة الطمثية وانقطاع الطمث.

٢-يحصر مستقبل D2 في الفحص الأمامي للنخامة مما يؤدي إلى زيادة إفراز البرولاكتين.

التداخلات الدوائية:

أ-كثير من الأدوية تسهل التأثير المهدئ للكلوربرومازين ومنها الكحول الباربيتورات البنزوديازيبين، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.

ب-يمنع الكلوربرومازين نقل guanethidine "حاجب للأعصاب الاديروجية" إلى العصبونات الاديروجية عن طريق حجب الالتقاط الاديروجي (الالتقاط) وعلى هذا الأساس يضاد مفعوله الخافض للضغط.

ج-الادرينالين: مضاد استطباب، ولا يمكن استعماله كرافع للضغط في حالة استخدام الكلوربرومازين إذ يسبب انخفاضاً مفاجئاً في ضغط الدم (لأن

كلوربرومازين يحجب مستقبلات α ويترك مستقبلات β ما يؤدي إلى توسع أوعية وانخفاض الضغط.

التأثيرات الجانبية : حدوث رعشة، انخفاض ضغط دم انتصابي "نتيجة انخفاض المقاومة المحيطية بسبب حجب α "، إمساك، احتباس البول وجفاف الفم "للكلوربرومازين تأثير مشابه للأتروبين حيث يحجب المستقبلات المسكارينية"، يحدث في بعض الأحيان تخطيط ذهني، تثبط المهنات العصبية منطقة تحت السرير مسببة انقطاع الطمث وعقم وعذانة.

التيوريدازين : Thioridazine ® (melleril)

أكثر قوة من الكلوربرومازين كمهدئ، وأقل تأثيراً لحدوث تأثيرات خارج هرمية وانخفاض ضغط الدم.

تريفلوروبيرازين Trifluoroperazine ® : (Ste Lazine)

مهدئ قوي ويسبب اضطرابات خارج هرمية، "حتى في الجرعة العادية فإنه يؤثر على المنطقة الأولى وبالتالي يؤدي إلى داء باركنسون".

- مجموعة بيطروفينون Butyrophenone :

منها هالوبيريديول Haloperidol دروبيريديول Droperidol

-تشبه في تأثيرها المجموعة السابقة، وأهم التأثيرات السامة هي حدوث اضطرابات خارج هرمية.

-- مجموعة ثيوكزانتين Thioxathine :

وتضم : Chlorprothixene (Taracten)

Thiothexene (Novane)

وهي تشبه تماماً مشتقات الفينوتيازين .

ثانيا - الأدوية المزيلة للقلق المهدئات الصغرى

Antianxiety drugs

وتقسم إلى :

١- مشتقات البنزوديازيبين Benzodiazepine : وتقسم حسب مدة تأثيرها

إلى مجموعتين :

أ- قصيرة المفعول : العمر النصفى لها ٣-٢٠ ساعة ومنها :

(Xanax) Alprazolam , (Ativan ®) Lorazepam
(Serax ®) Oxazepam

ب- طويلة المفعول : العمر النصفى لها أكثر من ٢٤ ساعة ومنها :

(Librium) Chlordiazepexyde , (Valium) Diazepam
(Tranxene) Chorazepate

٢- مشتقات Busirone .

٣- مشتقات Meprobamate .

١ - مشتقات البنزوديازيبين :

-المصير والامتصاص: تمتص جيدا من الجهاز الهضمي وتنتقل معظم البنزوديازيبينات بواسطة الاستقلاب الميكروزومية الكبدية إلى مركبات فعالة أيضا، وتطرح في البول على شكل مستقلبات غلكورونية أو مؤكسدة "أي إما متحدة مع حمض الغلكوروني أو مستقلبات مؤكسدة".

-التأثير الدوائي:

١-تتحد هذه الأدوية مع مستقبلات نوعية قريبة من مستقبلات GABA مؤدية إلى تقويتها ومسببة انفتاحا أكبر في قنوات الكلور المجاورة، ويكون تأثيرها المزيل للقلق من خلال تأثيرها المثبط في الجهاز اللمبي.

٢-لها تأثير مضاد للاختلاج.

٣-لها تأثير مرخي للعضلات.

- ٤- لها تأثير مركن ومنوم.
- ٥- لا تملك البنزوديازيبينات أي تأثير على الجهاز العصبي التلقائي أو تأثيرات خارج هرمية .
- الإدمان : يمكن أن يحدث الاعتماد النفسي والفيزيائي إذا أعطي الدواء بجرعات عالية ولمدة طويلة.
- الأعراض الانسحابية : تهيج، رعشة قلق، فقدان شهية، صداع، غثيان آلام حشوية، تعرق، أحيانا نوبات صرعية، وإن إمكانية حدوث الاعتماد أقل بالمقارنة مع الباربيتورات.

٢-Buspirone:

يختلف نمط تأثيره عن نمط تأثير البنزوديازيبين بما يأتي:

- ١- ينبه مستقبلات السيروتونين.
- ٢- له تأثير ضعيف جدا في إحداث الاعتماد.
- ٣- بداية تأثيره بطيئة.

٣- Meprobamate (Equanil) :

-التأثير الدوائي :

- ١- مضاد للقلق مرخ عضلي، مضاد تشنج.
 - ٢- لا يؤثر في الجهاز العصبي التلقائي، ولا في الطريق خارج الهرمية.
- التأثيرات الجانبية والسمية:

- ١-نعاس وبجرعة كبيرة يحدث اختلاج.
- ٢-تفاعلات تحسسية.
- ٣-اضطرابات دموية.

٤: يمكن أن يحدث الاعتماد الفيزيائي النفسي.

وتشمل الأعراض الانسحابية: قل، غثيان، قيء، فقدان شهية، اختلاجات، ارتعاشات.

ثالثاً - الأدوية المضادة للاكتئاب

:Antidepressant Drugs

وتدعى الأدوية المهدئة النفسية Thymoleptics drugs الاكتئاب : هو تثبيط أو تغيرات في الاضطرابات المزاجية ويحدث الشعور بالحزن واليأس وذلك نتيجة نقص الأمينات الأحادية مثل النورابينيفرين والسيروتونين وتقسم مضادات الاكتئاب إلى :

- ١- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة : وتشمل
Doxypin , Imipramine , Amineptin , Amitryptiline
٢- مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين: Monoamin oxidase inhibitors
مثل Phenelzine , Deprenyl
٣- مثبطات الاكتئاب المختلفة "أو الجيل الثاني من مضادات الاكتئاب"
وتشمل:

١- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة : Tricyclic antidepressants

Amitryptiline , Imipramine

- الامتصاص والمصير :
- تمتص جيداً عن طريق الجهاز الهضمي، وتستقلب في الكبد وتتحول إلى مستقلبات فعالة.
- التأثير الدوائي :

- ١- ترفع المزاج وتحسن الانتباه العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي، لكن بداية ارتفاع المزاج بطيئة (٢-٣ أسابيع).

٢- لها تأثير مشابه الأتروبين.

٣- مضاد للسيروتونين ومضادة للهستامين.

كما هو مبين بالشكل (44).

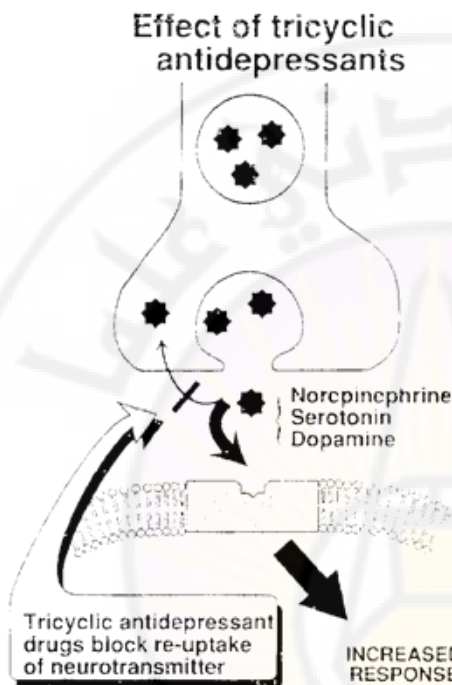


Figure 44 .
Mechanisms of action of tricyclic and polycyclic antidepressant drugs.

الشكل (44) .

-آلية التأثير:

١- تثبيط إعادة النقاط النورأدرينالين والسيروتونين إلى داخل النهايات العصبية قبل المشبكية مما يؤدي إلى زيادة تركيز الأمينات في الشق المشبكي مسببة تأثيرات مضادة للاكتئاب.

٢- تحصر أيضاً مستقبلات السيروتونين والمستقبلات المسكارينية البعيدة عن CNS.

-الاستعمال الطبي:

١- في علاج الاكتئاب.

٢- في علاج السلس البولي عند الأطفال "بسبب التأثير المشابه للأتروبين"
-التداخلات الدوائية :

١-تعاطي imi pramine مع مثبطات المونوأوكسيداز MAOI يعطى
تأثيرات مشابهة للجرعة الكبيرة من الاتروبين "نتيجة حبسب المستقبلات
المسكارينية، ولا يظهر تأثير النورأدرينالين، بسبب حبسب المستقبلات
الادينرجية".

٢-يمكن أن تضاد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة: التأثير الخافض للضغط
لكل من Clonidine , Guanithidine "لأنه يمنع النقاط NE والسيروتونين
وبالتالي يمنع النقاط الغوانيديين".

-التحمل :

يحدث تحمل مشابه للأتروبين عند استعمال الدواء لفترة طويلة لكن لا
يحدث إدمان فيزيائي ولا إدمان نفسي.

: Amineptin

-من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة الاسم التجاري Survector.

-يثبط إعادة النقاط الدوبامين وليس النورابينفرين ولا السيروتونين.

-بدء التأثير سريع (٧ أيام).

-ليس له أي تأثير مضاد كولينرجي "أي لا يشبه الأتروبين".

٢-مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين :

Monoamine oxidase inhibitors (MAOI)

تنشط هذه الأدوية أنزيم المونوأمينو أوكسيداز الذي يخرب الكاتيكول

أمين و السيروتونين وتقسّم إلى مجموعتين:

١-مشتقات الهيدرازين مثل phenazine.

٢-غير مشتقات الهيدرازين مثل Deprenyl.

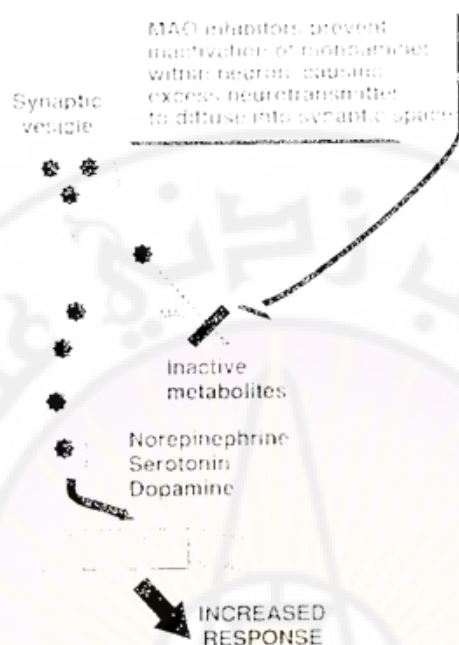


Figure 45 .
Mechanism of action of MAO inhibitors
الشكل (45) .

آلية التأثير : موضح بالشكل (45)

- ١- ترفع مزاج مريض الاكتئاب بعد ٢-٣ أسابيع من الاستعمال.
 - ٢- يتعلق التأثير المضاد للاكتئاب بزيادة الكاتيكول أمين والسيروتونين في الدماغ.
 - ٣- تزداد هذه الأمينات في باقي الأنسجة الأخرى.
- التداخلات الدوائية:

- ١- تحتوي هذه الأدوية مفعول الأمينات الودية وكذلك الطعام الذي يحتوي على التيرامين Tyramine مثل الجبن وكبد الدجاج مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط شديد.

٢- تثبيط استقلاب العديد من الأدوية مما يؤدي إلى إطالة مفعولها وسميتها مثل المورفين والباربيتورات.

٣- تضاد التأثير الخافض للضغط لكل من Reserpine و Guanithidine.

٤- تتداخل مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة حيث تزيد من قوتها المشابهة للأتروبين.

٣- أدوية الجيل الثاني:

١- Maprotiline و (Ludiomil).

- من مضادات الاكتئاب رباعية الحلقة، له تأثير مرن ومهدئ، وليس له تأثير في جهاز الدوران.

- يثبت إعادة النقاط النور إبنفرين فقط.

- بدء مفعوله سريع (بضعة أيام).

- له تأثير ضعيف كمضاد كولنرجي.

- التأثيرات الجانبية :

جفاف الفم، نعاس، كسل، إمساك، تشويش الرؤية.

٢- Fluoxetine (prozac) :

- مضاد اكتئاب له تأثير انتقائي مثبط لإعادة التقاط السيروتونين.

- ليس له تأثير على التقاط ال-NE، النورادرينالين.

٣- Mianserine (Bolvidon).

لا يؤثر على التقاط الأمينات، يحجب α_2 فيعمل على تحرير النور إبنفرين.

البحث الثامن

منبهات الجهاز العصبي المركزي

تقسم هذه الأدوية حسب موقع التأثير إلى :

١-منبهات قشرة المخ (كافئين).

٢-منبهات النخاع المستطيل (الكلورامين).

٣-منبهات الحبل الشوكي (الستركين).

أولاً : منبهات قشرة المخ :

١-مشتقات الكزانثين **Xanthine**: تشمل هذه المشتقات الكافئين، التيوفيلين، التيوبروبين، ويعد الكافئين أهمها حيث ينبه الجهاز العصبي المركزي.

-الامتصاص والمصير : تمتص بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي وتستقلب في الكبد وتطرح المستقلبات عن طريق البول.
-التأثيرات الدوائية :

١-في الجهاز العصبي المركزي : ينبه الكافئين القشرة المخية لدرجة كبيرة، هذا التنبيه تنازلي يبدأ من القشرة إلى النخاع المستطيل، ولا ينبه الحبل الشوكي إلا بالجرعات العالية.

أ-القشرة المخية : تأثيره الأساسي على المنطقة الحركية النفسية ومنطقة التجميع أما بالنسبة للمنطقة الحركية فهي أقلها.
-يزيد النشاط العقلي، وقدرة الانتباه.

-يسرع قدرة التفكير.

-يزيل التعب والنوم، وتسبب الجرعة الكبيرة قلق وارتعاشات.

ب-النخاع المستطيل : ينبه الكافئين والتيوفيلين مركز التنفس والمركز الحركي والمركز المثبط للقلب.

ج- الحبل الشوكي: تنبيه الجرعات العالية جداً "السامة" الحبل الشوكي حيث تؤدي الجرعات السامة إلى تشنجات قلبية قد تشبه تشنجات الصرع.

٢- في جهاز الدوران :

أ- تنبه هذه الأدوية عضلة القلب وتؤثر فيها تأثيراً مباشراً فتسبب زيادة ضربات القلب (١). لها تأثير مركزي منبه للمركز المثبط للقلب فتسبب نقص ضربات القلب (٢).

فالنتيجة النهائية هي تغيير ضعيف في ضربات القلب، أما فسي الجرعات الكبيرة فيتغلب التأثير المباشر في العضلة القلبية.

ب- لهذه الأدوية تأثير مباشر في الأوعية الدموية إذ تسبب توسع الأوعية (٣) لها تأثير مركزي مقبض للأوعية (تنبيه المركز الحركي) (٤). ويغلب عادة التأثير المحيطي عند إعطاء الجرعة العلاجية.

ومن التأثيرات ١ و ٢ و ٣ و ٤ يحدث ارتفاع خفيف جداً في ضغط الدم وهذا عند الشخص الطبيعي أما عند المرضى فتصبح هذه التأثيرات كلها حساسة وخاصة المركز الوعائي الحركي ويحدث ارتفاع في ضغط الدم.

ج- الدوران الدموي الدماغي: تسبب الكرانتينات تضيق في الشرايين الدماغية عكس تأثيرها الموسع المحيطي مما يؤدي إلى نقص الجريان الدموي، ويعتقد أن هذا هو السبب في إزالة الصداع الناتج عن ارتفاع ضغط الدم.

٣- التأثير الدوائي في العضلات الملساء: يرخي عضلة الرئة وله دور فسي علاج الربو.

٤- في العضلات الهيكلية : يقوي الكافئين العضلة الهيكلية على التقلص مما يؤدي إلى تحسن الأداء الفيزيائي وإزالة التعب.

٥- التأثير المدر: التيوفيللين أقواها لكن مدة تأثيره قصيرة.

٦- الإفرازات المعدية : تنبيه الكزانتيئات الإفرازات المعدية وتقوي من المفعول المنبه للكحول والهيستامين.

٧- التأثير الموضعي: التيوفيللين له تأثير مخرش موضعي ويسبب غثيان وقيء بجرعة كبيرة.

-آلية تأثير الكرانتيئات :

١- تثبيط أنزيم Phosphodiesterase الذي يحول cAMP إلى A.M.P (غير الفعال) مما يؤدي إلى ارتفاع cAMP في الأنسجة.

٢- تثبيط مستقبلات الادينوزين مما يسبب توسع الأوعية.

-المشاكل الطبية الناجمة عن تناول مشروبات الكزانتيين :

من أهم المشروبات الكزانتيية الأكثر شيوعا : الشاي، القهوة، الكاكاو، الكولا.

-يجب امتناع المرضى المصابين بالقرحة عن تناول هذه المشروبات نتيجة

لتأثيرها المخرش في الجهاز الهضمي وزيادة الحموضة.

-يجب ضبط كمية الشاي والقهوة بالنسبة لمرضى ارتفاع الضغط لنفاذي

التأثير المركزي.

-تؤدي الجرعة الكبيرة إلى رعشة وأرق واضطرابات نظمية.

يسبب الشاي إمساكا نظرا لاحتوائه على حمض العفص.

٢- Pentoxiphylline (Trenlal ®):

-دواء مصنع من بدائل متيل كزانتيين، يستعمل في بعض حالات انسداد

الشرايين وأمراض الأوعية الدماغية أو الاضطرابات الوعائية، فهو يعمل

على تحسين مرونة الكريات الحمر ويقلل لزوجة الدم من خلال نقص

الفيبروجين Fibrinogene.

٣-الكوكائين Cocaine:

ينبه الكوكائين الجهاز العصبي المركزي، وتأثيره الأساسي في القشرة المخية والنخاع بالإضافة إلى تأثيره المخدر الموضعي.

أ-تأثيره على القشرة المخية:

-الجرعة الصغيرة تنبه المنطقة النفسية (التأثيرات السلوكية) وتسؤدي إلى زيادة النشاط العقلي وإزالة التعب وزيادة القدرة على العمل ومقاومة التعب.

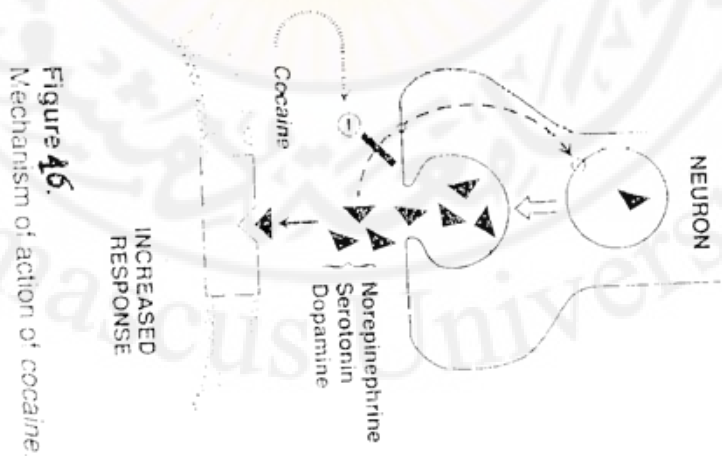
-الجرعة العالية: تؤدي إلى حدوث رعشات واختلاجات تشبه الحالة الصرعية يتبعها تثبيط تنفسي ووعائي حركي نتيجة تثبيط الجهاز العصبي المركزي مؤدي إلى الموت.

ب-تأثيره على النخاع المستطيل :

١-ينبه مركز التنفس "المركز الوعائي الحركي، مركز القيء".

٢-يحدث الكوكائين إدماناً "لأنه يطيل تأثير الدوبامين في الجهاز اللمبي المنطقة النفسية" والأدوية التي تؤثر على المنطقة النفسية تسبب إدماناً.

-آلية التأثير : مبينة بالشكل (45).



شكل (46)

يحجب النقاط الـ NE والسيروتونين والدوبامين فسي العصبونات قبل المشيكية.

يقوي هذا الحجب ويطيل مدة تأثير الدوبامين في الجهاز اللمبي مما يحدث نشوة.

ثانيا : منبهات النخاع المستطيل (المنعشات):

Stimulants of the Brain Stem (Analeptics)

تنبه هذه الأدوية منطقة النخاع المستطيل فتنبه بذلك المراكز الحيوية الموجودة فيها خاصة مركز التنفس والمركز الحركي الوعائي. لذا فهي تستخدم في حالات تثبيط هذه المراكز في حالة المنومات، المخدرات العامة، مضادات الألم المخدرة، مثل المورفين ومثابهاته وإذا أعطيت بجرعة كبيرة تسبب تشنجات غير متناظرة (Clonic Convulsions).

١- Leptazole (Cardiozole) : مركب مصنع منشط للتنفس ويجب ألا يستعمل في حالات تثبيط التنفس الناجمة عن المورفين ومثابهاته لأنه يقوي تأثير المورفين المنبه للحبل الشوكي وقد تظهر على المريض تشنجات قبل أن يفيق من تأثير المورفين.

٢- الكلورامين أو النيكتاميد Niktamide : أقل تأثيرا من Leptazole لكن مدة تأثيره أطول.

٣- Bemegride: يشبه في تركيبه المنومات المشتقة من حمض الباربيتوري، ويستخدم أساسا كمضاد لهذه المنومات.

٤- Doxapram : دوكسابرام (Dopram) : مركب مصنع، له تأثير قصير، يستعمل لتنبه التنفس بعد العمل الجراحي، هامش الأمان له واسع، من تأثيراته الجانبية: رفع الضغط، لأنظمة قلبية، قيء، تشنج.

ثالثاً : منبهات الحبل الشوكي Spinal Cord Stimulant:

١-الستركنين : Stychnine قلويد نباتي يمتص جيداً من الجهاز الهضمي ويتخرب في الكبد بالخمائر الكبدية.

-التأثير الدوائي:

١-في CNS: الجرعة العلاجية تنبيه الحبل الشوكي وبزيادة الجرعة يظهر التأثير التصاعدي أي من الحبل الشوكي إلى القشرة المخية.

أ-في الحبل الشوكي : يزيد الانعكاسات، والجرعة السامة تؤدي إلى تشنجات مقوية " Tonic Convulsions وهي تشنجات متناظرة مستمرة تشترك فيها جميع عضلات الجسم، ويبدو الجسم مقوساً، وهذه التشنجات سببها :

١-نقص (انخفاض) المقاومة العصبونية، بسبب زيادة الانعكاسات بالحبل الشوكي.

٢-حجب التأثير المثبط بعد المشبك في الحبل الشوكي وغالباً عن طريق تضاد تأثير الغليسين Glycine (الناقل المثبط للعصبون بعد المشبك).

ب-في النخاع المستطيل: ينبه النخاع المستطيل فقط في الجرعة العالية ويؤدي إلى زيادة التهيج.

٢-في الجهاز الهضمي : له تأثير للشهية لطعمة المرّ (جرعة صغيرة جداً) -السمية : جمود في عضلات الوجه والرقبة، انعكاسات مبالغ فيها، تشنجات قوية متناظرة .

-العلاج :

١-يمكن التغلب على التشنجات عن طريق الحقن الوريدي للباربيتورات أو للديازيبام.

٢-إعطاء Mephensine عن طريق الحقن الوريدي وهو الترياق النوعي للستركنين.

٣-يوضع المريض في غرفة مظلمة هادئة لمنع حدوث التنبهات الخارجية من خلال الضوء والضوضاء.

٤-غسل المعدة بمرمنغانات البوتاسيوم أو صبغة النود لأكسدة القلويد أو باستعمال حمض الغصص لترسيب القلويد.



الفصل الرابع الأدوية الذاتية ومضاداتها

- الهيستامين ومضاداته.
- السيروتونين ومضاداته.
- الكاليكرون ومضاداته.
- الأنجوسين ومضاداته.
- الإيكوسانويدات.

الأدوية الذاتية ومضاداتها

Autacoids & Autacoids Antagonists

مواد مختلفة المنشأ و التركيب و الفعالية، تشترك بأنها تتشكل في الأنسجة التي يؤثر فيها، لذلك فهي تعمل كهرمونات موضعية يصنعها الجسم ولها العديد من التأثيرات الدوائية والفيزيولوجية، وتختلف الأدوية الذاتية عن الهرمونات الدورانية بأنه يتم إنتاجها بواسطة أنسجة أكثر من الغدد الصم النوعية وتشمل على :

- 1- Histamine.
- 2- 5-Hydroxytryptamine (5HT, serotonin).
- 3- Angiotensin.
- 4- Kinins (Bradykinin & Kallidin).
- 5- Substance P.
- 6- Eicosanoids .
- 7- Interleukins .

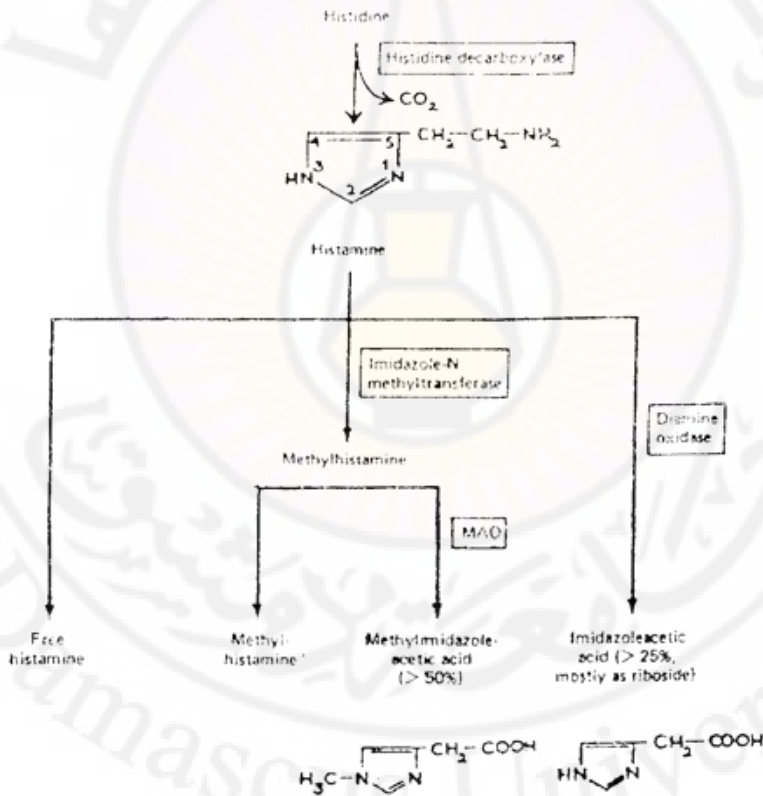
الهستامين :

صنع الهستامين عام ١٩٠٧ وبعد ذلك أمكن استخلاصه من الأنسجة الحيوانية. وتبين أن الأعراض الناتجة عن الصدمة التأقية anaphylactic shock وتخرّب الأنسجة تشبه التسمم الناتج عن جرعات كبيرة من الهستامين وقد لوحظ اختلاف بين الأجناس المختلفة ولكن يعد الهستامين في الإنسان العامل الأول والمباشر لظهور الحساسية وله أيضاً دور هام في زيادة إفراز العصارة الحمضية في الجهاز الهضمي وحديثاً عد الهستامين الناقل العصبي في بعض مناطق المخ.

1- التأثير الأساسي للهستامين:

الهستامين (4-imidazolyl ethylamine)-2 وهو واسع الانتشار في المملكة الحيوانية والنباتية فهو موجود في الدم والبول والعصارة المعدية، وكذلك في الخلايا العصبية.

يشتق الهستامين من الحمض الأميني L-Histidine -هستيدين L-بإزالة المجموعة الكاربوكسيلية ويتم هذا التفاعل في الجسم بواسطة أنزيم Histamine decarboxylase كما هو موضح بالشكل (47).



الشكل (47) تصنع الهستامين واستقلابه •

وبمجرد تكون الهيستامين فهو إما يختزن أو يتحول إلى شكل غير فعال بواسطة أنزيم أمين أكسيداز methylation 2amino oxidase ويطرح جزء ضئيل جداً من الهيستامين كما هو وتترافق بعض الأورام بزيادة عدد الخلايا البدينة (Mastcells) أو الخلايا المحبة للأساس (Basophils) وبزيادة إفراز الهيستامين ومستقلباته.

وبرغم وجود الهيستامين في معظم الأنسجة إلا أن توزيعه غير منتظم. ويوجد الهيستامين في معظم الأنسجة مرتبط في درنات الخلايا البدينة (mastcell) أو الخلايا المحبة للأساس. وبمعنى آخر نستطيع القول إن محتويات معظم الأنسجة من الهيستامين لها ارتباط مباشر مع الخلايا البدينة. وليس للشكل المرتبط من الهيستامين فعالية بيولوجية ولكن عند التنبيه يتحرر الهيستامين من أماكن اختزانه ويظهر في هذه الحالة في الأنسجة المجاورة. ويوجد الهيستامين أيضاً في المخ وفي هذه الحالة تنحصر وظيفته في عملية النقل وخاصة في المناطق المتعلقة بتنظيم درجة الحرارة.

خزن الهيستامين :

يختزن الهيستامين في الخلايا البدينة والخلايا المحبة للأساس بشكل معقد مع سكر متعدد كبريتي، هيبارين والبروتين الحامضي. ويمكن تحرير الهيستامين من هذا المعقد بعدة آليات:

١- محررات الهيستامين :

تعمل هذه الأدوية على تحرير الهيستامين بدون حدوث أي تلف في الخلايا النسيجية ولا يحتاج ذلك إلى طاقة وكمثال على هذه الأدوية نذكر المورفين، انكورار، أرفوناد معظم هذه الأدوية عبارة عن مواد أساسية وهي مشابهة لبعض الشيء في تركيبها لتركيب الهيستامين ومن المعتقد أنها تعمل على إزاحة الهيستامين من أماكن ارتباطه بالأنسجة.

٢- الأنزيمات الحالة للبروتينات : Proteolytic enzymes :

يترافق في هذه الحالة (مثل التربسين) Trypsin تحرر الهيستامين تلف تسام للخلايا.

٣- التأثيرات الكيميائية والميكانيكية :

تسبب تلفاً كلياً وتحرر الهيستامين وهناك آليات أكثر نوعية لتحرير الهيستامين مثلاً المركب ٨٠/٤٨ وهو متممات ثنائي الأمين diamine polymer يحرق الهيستامين بطريقة إخراج الحبيبات خارج الخلايا وتحتاج هذه الطريقة إلى طاقة وكالسيوم.

٤- التأثيرات المناعية:

إذا حسست الخلايا المكتظة والخلايا الأساسية بمضادات (IgE) المثبتة على الغشاء السطحي فإنها تحرر الهيستامين إذا تعرضت للمستضد (Antigen) المناسب وهذا النوع من التحرر يتطلب الطاقة والكالسيوم أيضاً وستعمل هذه الخلايا البدينة التالفة على تجمع الهيستامين لمدة يوم أو أسبوع. ويعد الهيستامين المتحرر بهذه الطريقة الوسيط mediator المباشر في تفاعلات الحساسية من النوع (1) (type 1) كذلك فإن المواد المتحررة أثناء التفاعلات المناعية التي تجري بواسطة الـ (IgG) والـ (IgM) والتي تنشط أنهار المتممة، تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة الأساسية.

٥- التغذية الخلفية :

يبدو أن الهيستامين نفسه يعدل إفرازه اللاحق من الخلايا البدينة المتحسسة. وهكذا يمكن استعمال الهيستامين للحد من تفاعل تأقي وذلك بتثبيط تحرر الهيستامين والعوامل الأخرى التي تتوسط الاستجابة.

مستقبلات الهيستامين :

يوجد ٣ مستقبلات للهيستامين H_1 , H_2 , H_3 :

مستقبل H_1 :

وهو المسئول عن تقلص العضلات الملساء لكل من الشعب الهوائية والأمعاء ويحجب بحاجبات الهيستامين مثل Mepyramine عند تنبيه مستقبلات H_1 يترافق مع زيادة كالسيوم الخلية.

مستقبل H_2 :

هو مسئول عن تنبيه الإفرازات الحمضية من المعدة، ولا يحجب بحاجبات الهيستامين H_1 (أي مضادات الهيستامين) ولكن يحجب بحاجبات H_2 مثل Cimetidine. عند تنبيه مستقبلات H_2 يترافق بتنشيط خميرة adenylylate cyclase وزيادة cAMP داخل الخلية.

مستقبل H_3 :

يوجد أساساً في العصبونات قبل المشبك وهو يقوم بتعديل داتسي لتحرر الهيستامين وأيضاً يشترك في تنظيم الكثير من الناقلات مثل الاستيل كولين، دوبامين، GABA، glutamate، نور أدرينالين والسيروتونين، يوجد مستقبل H_3 في أجزاء مختلفة من الدماغ وأيضاً في الجهاز الهضمي وجهاز الدوران والجهاز التنفسي.

عند تنبيه مستقبلات H_3 تثبط إفراز HCl في المعدة الناتج من الطعمام أو Pentagastrin وتشمل حاصرات أو حاجبات H_3 الانتقائية على Thioperamide & Clobenpropit.

تأثير الهيستامين في الأعضاء الأخرى:

يؤثر انهيستامين بشكل قوي في العضلات الملساء، عضلات القلب، وبعض الخلايا البطانية Endothelial والخلايا العصبية، وفي بعض الغدد المفرزة في المعدة. وتختلف الحساسية للهيستامين عن الأجناس المختلفة فمثلاً يعد

الإنسان، وخنزير غينيا، والكلاب أكثر حساسية للهيستامين من الفئران والجرذان.

١- جهاز الدوران:

يسبب حقن الهستامين في الإنسان إلى نقص في ضغط الدم الانقباضي والانقباضي وزيادة ضربات القلب هذه الزيادة نتيجة تأثيره في مستقبل (H_2) كما هو موضح في الشكل (48).

ويرجع التغير في ضغط الدم الحاد إلى التأثير الموسع المباشر للهستامين في الأوعية الدموية. وهذا يسبب أيضاً الشعور بالحرارة وحدوث الصداع. وقد تبين عند دراسة حاجبات مستقبلات H_1 , H_2 أن كلا المستقبلين اشتركا في الاستجابة على جهاز الدوران عند استعمال الجرعات الكبيرة كما هو مبين في الشكل السابق.

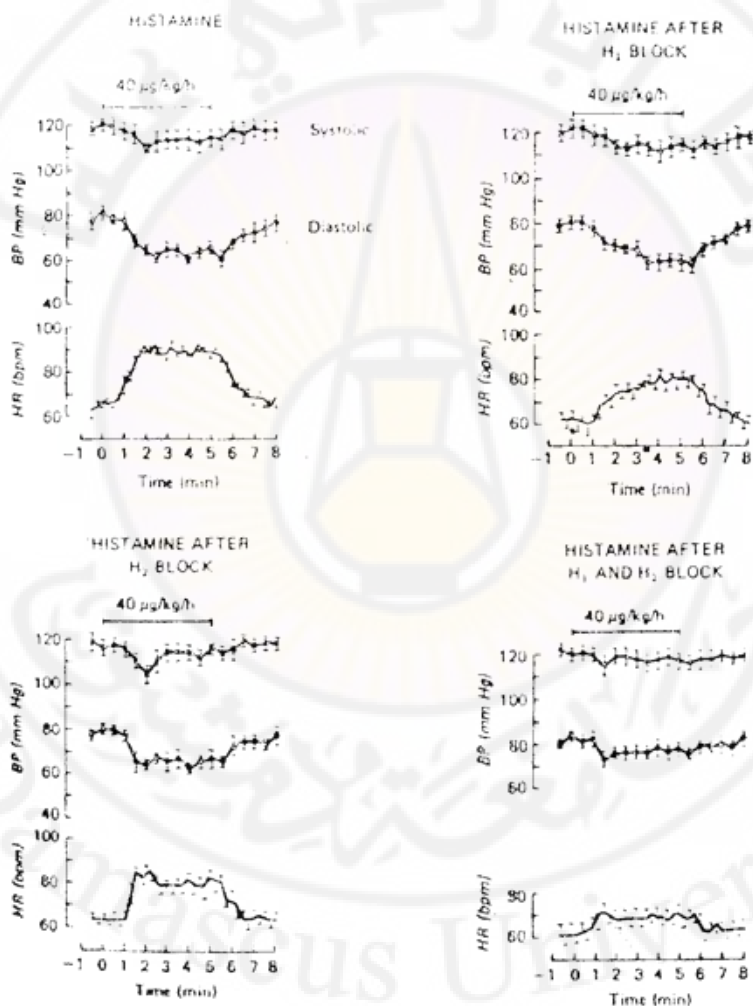
ويمكن أن يحجب تأثير الهستامين في جهاز الدوران بحاجبات مستقبلات (H_1) فقط في حالة الجرعات الصغيرة عند الإنسان.

التأثير في الأوعية الدموية:

يوسع الهستامين الأوعية الدموية وبخاصة الشعيرات الدموية نتيجة تأثيره في المستقبل (H_1) ويصاحب توسع الشعيرات الدموية زيادة في النفوذية حيث تتسرب السوائل والبروتينات في البلازما مكونة الوذمة.

٢- الجهاز الهضمي:

ينبه الهستامين العضلات الملساء للجهاز الهضمي مما يسبب تقلصها وينتج هذا التأثير عن اتحاده مع مستقبلات (H_1). وتعد لفائف خنزير غينيا أكثر العضلات الملساء حساسية لتأثير الهستامين وعليه يمكن استخدامها لمعايرة الهستامين بيولوجياً في جرعات ضئيلة جداً. وعند استعمال جرعة كبيرة من الهستامين فإنها من الممكن أن تسبب الإسهال.



الشكل (48) تأثيرات الهستامين ومضادات الهستامين
على الضغط الشرياني ونظم القلب في الإنسان .

٣- الجهاز الرئوي:

يقلص الهيستامين عضلات القصبة الهوائية. ويسبب هذا التأثير الموت لخنزير غينيا في الجرعة السامة.

أما في الإنسان الطبيعي فإن تأثير الجرعة العادية يكون غير ملحوظ في حين تزداد حساسية مرضى الربو لتأثير الهيستامين هذا، ويمكن حجب هذا التأثير باستعمال حاجبات العقد التلقائية أو حاجبات مستقبلات (H_1).

٤- العضلات الملساء الأخرى:

لا يؤثر الهيستامين تأثيراً واضحاً في عضلات العين والجهاز التناسلي عند الإنسان في حين يظهر هذا التأثير واضحاً في بعض الأنسجاس الأخرى وبخاصة عضلة الرحم ويمكن استعمال هذا التأثير في المعايرة البيولوجية للهيستامين.

٥- الأعصاب:

للهيستامين تأثير قوي في نهاية الأعصاب الحسية وبخاصة الأعصاب الخاصة بالألم والحكة، نتيجة تأثيره في المستقبل (H_1) وهذه الاستجابة هي إحدى العلامات التي تظهر في حالة الشرة *Urticaria* ولدغ الحشرات.

٦- التأثير في الغدد المفرزة :

عرف منذ زمن طويل أن الهيستامين له تأثير منبه قوي في حمض كلور الماء المعدي وبدرجة أقل في الأنزيمات وبخاصة الببسين ويظهر هذا التأثير نتيجة تحريض أو تنبيه مستقبلات (H_1) في الخلايا الجدارية (Parietal Cells).

بنشاط الأدينيلات سيكلاز (adenylate cyclase) و cAMP . وعند استعمال حاجبات (H_2) لا تزداد بعض المواد المنبهة لإفراز حمض كلور الماء بالمعدة مثل الاستيل كولين، جسترين Gastrin من الـ cAMP حتى أن استجابتها العظمى يمكن أن تنقص ولا يمكن أن تزول كلية.

٧- الاستجابة الثلاثية للهستامين : The triple response :

إذا حقن الهستامين تحت الجلد فإن تأثيره يظهر في ثلاث أنواع من الخلايا:
أ- عضلات الأوعية الشعرية الملساء microcirculatory smooth muscle
ب- بطانة الشعيرات أو الأوردة cappillary or venular endothelium
ج- النهايات العصبية الحسية sensory nerve endings
تظهر في مكان الحقن نقطة حمراء نتيجة توسع الأوعية الصغيرة لا تلبث أن تأخذ شكل دائرة متورمة في مكان الحقن ثم تتحول إلى مسحة (flare) غير منتظمة وتكون أشد احمراراً من الأول. وتنتج هذه المسحة عن الفعل الانعكاسي للعصبون .

فالهستامين ينبه نهايات الأعصاب وترحل السوائل الناتجة خلال الشعب الأخرى للعصبون نفسه مما يؤدي إلى توسع في الأوعية والشعور بالحكة يمكن أن يصاحب أيضاً هذه التغيرات وتنتج هذه الدائرة عن الوذمة. ويمكن منع معظم هذه التأثيرات أو حجبها بالاستعمال المسبق لحاجبات (H_1) وأيضاً حاجبات (H_2) في بعض الأحيان.

مشابهات الهستامين:

يحدد التغيير البسيط في حلقة الاميدازول imidazole التأثير الانتقائي على المستقبلات H_1 , H_2 مثلاً: ٢-ميثيل هستامين له تأثير انتقائي في مستقبل (H_2) في حين ٤-ميثيل هستامين له تأثير انتقائي في مستقبلات (H_1) البيتازول Betazole مماكب للهستامين وله تأثير انتقائي في مستقبلات (H_2) ويستعمل في الكشف عن وظيفة المعدة لإفراز حمض كلور الماء.

أمبروميدين impromidine أيضاً له تأثير انتقائي منبه لمستقبلات (H_2) وأيضاً الكلونودين Clonidine الخافض لضغط الدم وينتج هذا التأثير عن تأثيره الانتقائي في مستقبلات (H_2) في المخ.

الاستعمال السريري للهيستامين :

١- الكشف عن حمض كلور الماء وإفرازه بالمعدة:

وهو الاستعمال الأولي للهيستامين ومشتاباته لفحص حموضة المعدة فإذا اُسِم يحدث إفراز في حمض كلور الماء في المعدة بعد حقن الهيستامين فهذا معناه خلو الغشاء المخاطي المبطن للمعدة مما يحتوي عليه من الخلايا مختصة بإفراز الحمض. والبيتا زول هو المركب المفضل استعماله في هذا الغرض. ويستعمل الهيستامين في هذه الحالة بجرعة مقدارها ٢,٧٥ ملغ من فوسفات الهيستامين تحقن تحت الجلد ثم تقاس حموضة المعدة بعد ٣٠-٦٠ دقيقة وتصاحب هذا التأثير تأثيرات أخرى للهيستامين مثل حدوث الاستجابة الثلاثية مكان الحقن أي انخفاض ضغط الدم والصداع والشرى على الجلد ويمكن منع هذه التأثيرات أو التقليل منها باستعمال حاجبات (H_1) في وقت حقن الهيستامين نفسه أو استبدال به البيتا زول الذي يعطى بجرعة ٥٠ مللغ في العضل أو تحت الجلد ويعد البيتا زول ذا فعل انتقائي على (H_2) وتأثيره قليل في (H_1).

٢- الكشف عن الفيوكروموسيتوما :

يمكن أن يحرر الهيستامين الكاتيكول أمين من خلايا نخاع غدة الكظر ولا يظهر هذا التأثير بوضوح في الإنسان الطبيعي في حين يظهر في مرضى الفيوكروموسيتوما (حيث لا يحدث الانخفاض في ضغط الدم المتوقع من الهيستامين) وقد ألغى هذا الكشف حالياً لتوفر الطرق الحديثة في معايرة الكاتيكول أمينات ومستقلباتها لمرضى ورم غدة الكظر.

سميته ومضادات الاستطبات:

عند استعمال الجرعة الكبيرة تظهر الأعراض التالية:

انخفاض ضغط الدم، تسرع ضربات القلب، صداع، وذمة واحمرار، تقلص القصبات الهوائية وتقلصات في الأمعاء.
ولا يعطى الهيستامين في حالات مرضى الربو، القرصات، أو النزف المعدي.

مضادات الهيستامين Histamine antagonists :

يمكن أن يضاد تأثير الهيستامين بعدة طرق:

١- إعطاء الأدرينالين :

أي بالتضاد الفسيولوجي فالأدرينالين له تأثير في العضلات الملساء معاكس لتأثير الهيستامين نتيجة لتأثيره في مستقبلات مختلفة أيضاً.
وهذا التأثير له أهمية من الناحية السريرية إذ يمكن استعماله في حالات علاج الصدمة التأقية وفي الحالات التي يزداد فيها تحرر الهيستامين.

٢- الأدوية المانعة أو المثبطة لتحرر الهيستامين :

تعمل هذه الأدوية على تقليل تخرب (تفكك) الخلايا البدينة والخلايا المحبسة للأساس والناجمة عن الفعل المناعي المخرب لتدخل الغلوبولين المناعي (IgE) ويبدو أن الكرومولين (Cromolyn) يمنع هذه الخاصة ويستعمل كمضاد للزلة التنفسية (Asthma).

يثبط الكرومولين (Disodium cromoglycate, Intal) من تفاعل مولد الضد-الضد أو تكوينه وذلك بمنع ضخ الكالسيوم وكذلك يثبط الفوسفوديستراز Phosphodiesterase مما يؤدي إلى زيادة cAMP مما يتدخل في الطريق العصبي المنظم للعضلات الملساء.

٣- مضادات مستقبلات الهيستامين :

تمنع هذه المجموعة اتحاد الهيستامين مع مستقبلاته بالتنافس الموضعي على العضلات الملساء وقد اكتشفت هذه الأدوية منذ أربعين عاماً ولم يكن إيجاد

مضادات لتأثير الهيستامين الذي يزيد من حموضة المعدة إلا في عام ١٩٧٢ حين اكتشف البوريماميد (Burimamide) المضاد لمستقبلات (H_2). وقد أدى اكتشاف مضادات المستقبلات (H_2) ليس فقط إلى تعريف تسائيرات الهيستامين بدقة أكبر بل إلى معالجة القرحة المعدية بطريقة أفضل.

مضادات المستقبلات (H_1):

عندما يستعمل هذا التعبير بدون صفة مرافقة فإنه يعني مضادات المستقبلات (H_1)، أي المركبات التي تحجب الهيستامين في مواقع المستقبلات (H_1) بالتنافس الموضعي. وقد عرفت هذه المضادات منذ أكثر من ٥٠ عاماً وهي واسعة الاستعمال سريرياً وتستخدم بدون وصفة طبية في الولايات المتحدة الأمريكية تحت عنوان حيوب البرد والحبوب المساعدة للنوم.

I-التأثير الدوائي لمضادات مستقبلات (H_1):

التركيب الكيميائي :

تتكون من أمينات ثابتة منحلة في الدسم ولها التركيب العام المبين بالشكل (49).

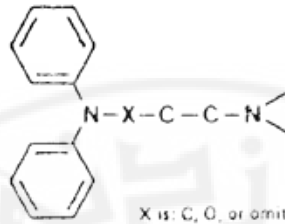
وتحتوي على العديد من الأدوية، ويمثل الجدول الآتي بعض الأدوية المستعملة سريرياً.

الجدول (1) مضادات H₁

الدواء	الجرعة	ملاحظات
Diphenhydramine (Benadryl) الخ	٢٥-٥٠ ملغ	تأثير مسكن واضمح ومضاد لدوار البحر
Doxylamine (Decapryn)	١,٢٥-٢,٥ ملغ	تأثير مسكن واضمح ومضاد لدوار البحر
Phenyl tolloxamine (Histionex)	٢٥-٥٠ ملغ	تأثير مسكن متوسط ويساعد على النوم
Ethylenediamines Antazoline (Vasocon-A)	١-٢ قطرة	محلول عيني
Pyrilamine (neo-antergan)	٢٥-٥٠ ملغ	تأثير مسكن متوسط ويساعد على النوم
Tripelennamine (P B Z)	٢٥-٥٠ ملغ	تأثير مسكن متوسط
مشتقات Piperazines Chlorcyclizine (Perazil) Cyclizine (M) Marezine	٢٥-٥٠ ملغ	تأثير مسكن خفيف وله تأثير مضاد لدوار البحر
	٢٥-٥٠ ملغ	تأثير مسكن ضعيف ومضاد لدوار البحر
	٢٥-٥٠ ملغ	تأثير مسكن ضعيف ومضاد لدوار البحر
Alkylamines Brompheniramine (Dimetane)	٤-٨ ملغ	تأثير مسكن ضعيف
Chloropheniramine (Chlortimcton)	٤-٨ ملغ	تأثير مسكن ضعيف ومن المركبات المستعملة في الزكام
Dexbrompheniramine (Disomer)	٢-٤ ملغ	مسكن ضعيف ومماكب فعال للبروم فنيرامين

Brompheniramine		
مسكن ضعيف ومماكب فحسالى للكلور فينيرامين	٤-٢ ملغ	Dexchlorpheniramine (Polaramine)
مسكن ضعيف	٥٠-٢٥ ملغ	Pheniramine (Trimeton)
مسكن واضح ومضاد للقلى ومضاد مساكرينى	٢٥-١٠ ملغ	مشتقات الفينوتيازين Phenothiazine deriv Pronethazine (Phenergan)
مسكن متوسط وله تأثير مضاد للسوتونين	٤ ملغ	أدوية مختلفة Cyproheptadine
من المحتمل أن يحدث تنبيه	٢٥ ملغ	Phenindamine (Thephorin)
مسكن بين البسيط والمتوسط	٨-٤ ملغ	Ethanolamines Carbinoxamine (Clistin)
تأثير مسكن واضح ومضاد لدوار البحر	٥٠ ملغ	Dimenhydrinate (8-chlorotheophylline salts of diphenhydramine (Dramamine)

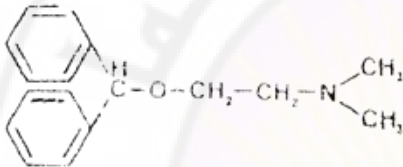
تتشابه معظم هذه الأدوية في امتصاصها وتوزعها فهي سريعة الامتصاص بعد تناولها عن طريق الفم وتصل إلى ذروة تركيزها في الدم خلال ساعة إلى ساعتين. وتوزع بشكل واسع في جميع أنحاء الجسم ويشمل توزعها أيضاً الجهاز العصبي المركزي. وتستقلب بشدة أولاً عن طريق جهاز الخماائر الصغائرية microsomal systems في الكبد. ويستمر التأثير الفعال لمعظم هذه الأدوية لمدة ٤-٦ ساعات ما عدا المكليزين meclizine الذي يتمتع بتأثير طويل يستمر ١٢/٢٤ ساعة. ويبين الشكل (49) التركيب الكيميائي العام لمضادات H₁ المستقبلة.



X is: C, O, or omitted

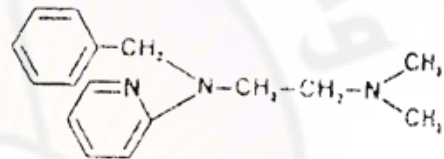
General structure

Ethers or ethanediimine derivatives



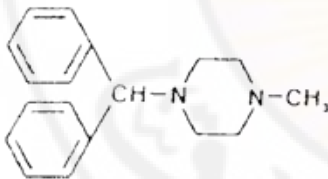
Diphenhydramine hydrochloride
or dimenhydrinate chlorotheophyllinate

Ethylenediamine derivatives



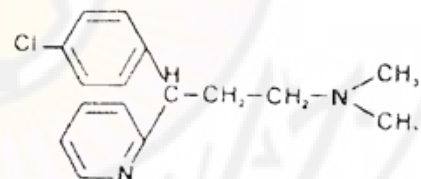
Triphenylamine

Piperazine derivatives



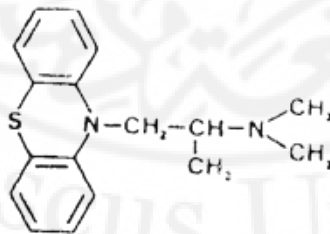
Cyclizine

Alkylamines derivatives



Chlorpheniramine

Phenothiazine derivatives



Promethazine

الشكل (49) التركيب الكيميائي العام لمضادات (H₁).

اللية التأثير Pharmacodynamics:

أ- حاجيات مستقبلات الهيستامين:

تحبب مضادات المستقبلات (H_1) تأثير الهيستامين عن طريق التنافس الموضوعي العكوسي مع المستقبل ولها تأثير حاجب ضعيف جداً غير جوهري في المستقبلات (H_2) ولذلك تتوقف قوة حبب هذه الأدوية للهيستامين ليس فقط على التركيز الفعال وغير الفعال ولكن على درجة مستقبلات (H_1) مثلاً يقبض الهيستامين العضلات الملساء للجهاز الهضمي والرئة ويمكن حبب هذا التأثير كلياً بمضادات المستقبلات (H_1) في حين يحجب تأثير الهيستامين في جهاز الدوران جزئياً لوجود مستقبلات (H_2) الشكل (48).

تحبب حاجيات المستقبلات (H_1) معظم التأثير في الأنسجة الموضعية ويشمل ذلك زيادة نفاذية الأوعية الدموية والاستجابة الثلاثية. ولا تأثير أو تحبب الأنسجة التي تحتوي على مستقبلات (H_2) مثلاً. الغدد المفرزة لحمض كلور الماء في المعدة، والخلايا البدينة (mast cells).

ب- تأثيرات أخرى لحاجيات الهيستامين :

تتميز حاجيات المستقبلات (H_1) بتأثيرات أخرى لا علاقة لها بحجبها للمستقبل ويرجع ذلك للشبه الكبير في التركيب الكيميائي العام، شكل (49) لتلك الأدوية التي لها تأثيرات في أماكن المستقبلات المسكارينية، الالفأ أدرينرجية، السيروتونية والمخدرات الموضعية. ولبعض هذه التأثيرات قيمة سريرية وبعضها غير مرغوب فيه وتشمل هذه التأثيرات:

١- التأثير المهدئ: Sedation:

تختلف شدة الآثار الجانبية لحاجيات (H_1) من مجموعة إلى أخرى، الجدول (1) وأيضاً من شخص لآخر ولذلك يمكن استعمال بعضها كأدوية مساعدة

٧- التأثير المخدر الموضوعي:

معظم حاجبات (H_1) لها تأثير مخدر موضعي فهي ثققل أو تحجب قننوات الصوديوم في الغشاء المتهيج بالآلية نفسها للبروكائين والليدوكائين. وللبرومترزين Promethazine ودايفنهيدرامين Diphenhydramine تأثير مخدر أقوى من البروكائين ويستعملان في حالة أعراض الحساسية للمخدرات الموضعية.

II-التأثير السريري لحاجبات مستقبلات (H_1) :

الاستعمال السريري :

أ-تفاعلات الحساسية:

تعد حاجبات (H_1) أول الأدوية المستعملة لمعالجة تفاعل الحساسية ولها تأثير فعال جداً خاصة في حالة الرشح التحسسي Allergic rhinitis والشره Urticaria حيث يعد الهيستامين الناقل الأولي في هذه الحالة أما في حالة الربو حيث تساهم عدة نواقل فإن هذه الأدوية غير فعالة في علاجه. كذلك تستعمل في حالة الوذمة الجلدية بعض مضادات الهيستامين وبخاصة الديفنهيدرامين Diphenhydramine الذي يستعمل فقط لتأثيره المسكن وبذلك يمكن السيطرة على الحكّة. وبشكل عام تعد مشتقات الـ Alkylamines الأدوية المفضلة في علاج حالات الحساسية وتستعمل على نطاق واسع ولكن فعاليتها تختلف من شخص إلى آخر ولذلك تستعمل عدة مجموعات مختلفة لاختيار المناسب منها. وتقل فعالية الدواء للشخص نفسه على المدى الطويل لذلك يستبدل آخر به.

ب-دوار البحر واضطرابات الدهليز (Vestibular disturbances):

يعد السكوبولامين ومضادات (H_1) أكثر الأدوية فعالية لعلاج دوار البحر. وأهم الأدوية المضادة للهيستامين المتسعملة هي Phenhydramine،

Pomethazine وأيضاً لمشتقات Piperazines تأثير فعال ولكنها أقل تأثيراً كمسكنات عند معظم الأشخاص.

ج- الغثيان والقيء عند الحوامل:

درست عدة أدوية من مضادات الهيستامين لمعالجة القيء الصباحي وقد استبعدت مشتقات Piperazines لتأثيرها المشوه للأجنة عند الحيوان. وقد استعملت مركبات أخرى مثل Doxylamine وهو من مشتقات Ethanolamine المضادة للمستقبلات (H_1) وتعمل مع السيكليدين Pyridoxine في وصفه طبية تحت اسم Bendectin وفي عام ١٩٧٨ اكتشف أن له تأثيراً مشوهاً للجنين أيضاً.

سمية حاجبات (H_1):

من أهم التأثيرات الجانبية لحاجبات (H_1) التأثير المهدئ والتأثير الحاجب أو المضاد للتأثير الكولينرجي Anticholinergic وهي تأثيرات غير مرغوب بها خاصة عند استعمالها لحجب مستقبل (H_1) وفي بعض الأحيان يمكن استعمال هذه الأدوية للحصول على تأثيراتها الجانبية على الرغم من أن هذه التأثيرات غير مرغوب فيها إطلاقاً عند استعمالها كمضاد للهيستامين. ولها أيضاً تأثيرات أقل سمية عند استعمالها جهازياً وبخاصة عند الأطفال وتشمل هذه التأثيرات الانفعال والتشنج وتفاعلات حساسية وهذه التفاعلات تظهر عند الاستعمال الخارجي وتظهر تأثيرات تشبه تماماً التأثيرات الناتجة من الجرعة الكبيرة من الاتروبين عن استعمال جرعة كبيرة منها وتعال تماماً كما تعالج في حالة الاتروبين.

وأخيراً لها تأثيرات مشوهة للجنين وخاصة مركبات Doxylamine.

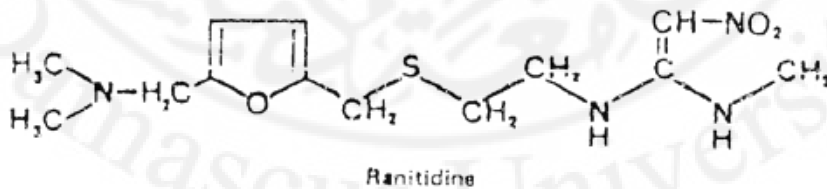
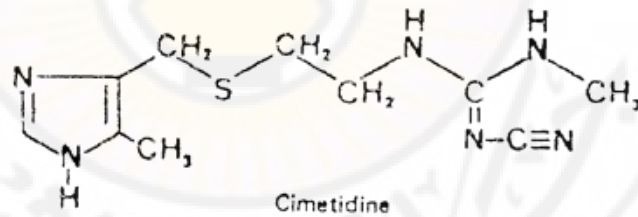
حاجيات المستقبلات (H_2):

اكتشفت حاجيات المستقبلات (H_2) عام ١٩٧٢ مما أدى إلى الرجوع إلى دراسة دور الهستامين حسب مستقبلاته والنجاح في علاج القرحة المعدية وإفراز الجهاز الهضمي باستعمال Cimetidine حاجب لمستقبل (H_2) .

I-التأثيرات الأساسية لحاجيات مستقبلات (H_2):

التركيب الكيميائي :

أول ما اكتشف من هذه المركبات البوريماميد Burimamide والميتاميد Metiamide وهما من مشتقات الأيميديازول Imidazole ذات السلسلة الجانبية الطويلة الحاوية البولة الكبريتية. فمثلاً عندما يؤخذ Burimamide عن طريق الفم يكون امتصاصه ضعيفاً جداً في حين يمتص جيداً إلى Metiamide ولكنه مثل معظم مركبات البولة الكبريتية يسبب Granulocytopenia وقد ألغي استعماله حالياً.



ويتميز الـ Cimetidine وهو أيضاً من مشتقات الأيميديازول Imidazol بخلوه من البولة الكبريتية ولا يؤثر في مركبات الدم البيضاء وكسابقه. ويعد

كل من الـ Tiotidine ، Ranitidine حاجبات (H_2) ذات تأثير تجريبي شديد وهي لا تحتوي لا على الایمیدازول ولا على البولة الكبريتية. ويمتص السميدين جيداً عندما يؤخذ عن طريق الفم ويصل ذروة تركيزه بعد ساعة إلى ساعتين. ويبلغ العمر النصفى له عند الإنسان ساعتين ويتوزع في أماكن كثيرة بالجسم ويحترق المشيمة، ويظهر في الحليب وينطرح معظمه بدون تغيير.

حركة الدواء:

آ- آلية التأثير:

يؤثر السميدين وغيره من حاجبات المستقبلات (H_2) بالتنافس الموضعي في المستقبلات (H_2) وليس له تأثير حاجب على المستقبلات (H_1) وكذلك حاجبات (H_1) ليس لها تأثير حاجب في (H_2).

ب- التأثير في الأعضاء :

١- الجهاز الهضمي :

تقلل حاجبات (H_2) الحموضة المعدية وبعد هذا التأثير من أهم تأثيراتها. يحجب السميدين إفراز الحمض الناتج عن الهيستامين، جاسترين Gastrin والأدوية الكوليزجية وتنبه المبهم وأيضاً يقلل حجم الإفرازات المعدية وتركيز الببسين Pepsin ويؤثر السميدين بدرجة خفيفة في حركة العضلات الملساء للجهاز الهضمي.

٣- تأثيرات أخرى:

يؤثر السميدين في القلب أو ضغط الدم بجرعات المؤثرة في الإفراز العمدي حيث أن للهيستامين دوراً بسيطاً في تنظيم جهاز الدوران وعلى الرغم من ذلك، كما يوضح الشكل (48) يقلل السميدين تأثير الهيستامين عند أخذه من الخارج في جهاز الدوران.

ومن المحتمل أن مضادات (H_2) لها تأثير مسرع لبعض المناعيات وذلك عن طريق حجبها لعملية تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة والخلايا المحببة للأساس. وقد وجد من الناحية التجريبية أن بعض المرضى الذين يتناولون السميتدين يتأخر عندهم ظهور زيادة الحساسية.

II- التأثير السريري لمضادات (H_2) :

الاستعمال السريري :

آ- أمراض القرحة المعدية: يمكن تقليل الحموضة باستعمال الأدوية المضادة للتأثيرات الكولينرجية أو مضادات الحموضة وعند استعمال الحاجبات الكولينرجية يجب أن تستعمل بجرعة كبيرة مما يتوافق بآثار جانبية أخرى. وفي حالة استعمال مضادات الحموضة بجرعات كبيرة تزول الأعراض وتظهر الحرقنة Healing أما في حالة استعمال السميتدين فإن الأعراض تزول وتلتئم القرحة المعوية Duodenal ulcers ويعطى في العلاج قصير المدى في الحالات الحادة بجرعة قدرها ١,٦-٠,٩ غم على دفعات متعددة. ثم تنقص الجرعة إلى ٤٠٠ ملغ مرة واحدة يومياً لمنع رجوع الحالة مرة أخرى.

ب- أمراض Zollinger- Ellison syndrome: تزداد الحموضة في هذه الحالة نتيجة إفراز الجسترين Gastrin من الأورام Tumor وتؤدي هذه الاضطرابات إلى الموت السريع. ويعد السميتدين فعالاً في السيطرة على الأعراض الناتجة عن زيادة فرط الإفراز لذا يستعمل كعلاج أولي أو يستعمل لتحضير العمل الجراحي.

ج- حالات أخرى من زيادة فرط الإفراز: يستعمل السميتدين في حالات فرط الهيستامين المرافق لحالة سرطان الدم Leukimia أو سرطان الخلايا البدينة

Mastocytosis ويزيد أعراض القرحة المعدية ويمكن أن يؤخر ذلك مسن الكشف عن الأمراض الخبيثة.

سميته:

يمكن أن تظهر السمية في قليل من المرضى نحو ١-٢% وتشمل إسهالاً، غثياناً وقيئاً، شرهاً rash، صداعاً، كسلاً وإمساكاً وهناك أعراض أخرى أقل حدوثاً ولكنها أكثر سمية وتشمل:

أ- الجهاز العصبي المركزي:

النتعش في الكلام Slurred speech دوخة ونادراً غيبوبة وخاصة عند الكبار.
ب- الغدد الصم:

تسبب عسر الطمث عند الإناث Galactorrhea بعد ٦ أشهر من العلاج وكذلك نقص في عدد الحيوانات المنوية ويتميز رانيتدين Ranitidine بعدم تأثيره في الغدد الصم.

د- الدم :

يترافق علاج السميتين بتأثيرات في الدم فيحدث Granulocytopenia وفقر دم انعدامي Aplastic Anemia.

التداخلات الدوائية Drug interactions:

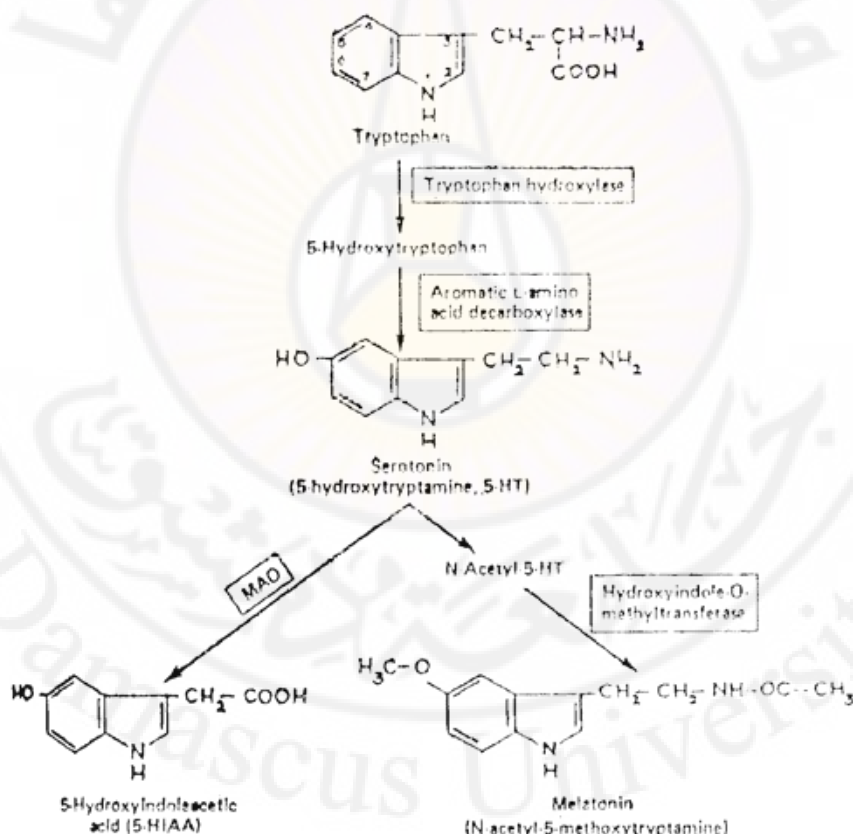
يقلل انسياب الدم في الكبد ويثبط الاستقلاب التأكسدي لكثير من الأدوية وتشمل :

diazepam, chlorthalidone, propranolol, phenytoin, warfarin, ونيوفلين.

سروتونين Serotonin : 5-hydroxytryptamine

يشبه الهيستامين في توزيعه في الطبيعة في النباتات والحيوان، الثعابين ولسعات الحشرات Stings يتكون من الحمض الأميني L- تريبتوفان

L-tryptophan وبين الجدول في الشكل رقم (50) دخول هيدروكسيد (OH) إلى نواة الأندول ثم إزالة مجموعة الكربوكسيل من الحمض الأميني. يمكن أن تحجب أو تغلق مجموعة الهيدروكسيل (OH) في (C₅) بواسطة p-chloroamphetamine, p-chlorophenylalanine ويستعمل هذان العقارات عملياً لإنقاص تصنيع السيروتونين في حالات الورم الخبيث وبعد تصنيع السيروتونين إما أن يخترن أو يتأكسد ويتحول سريعاً إلى الشكل غير الفعال ويتم ذلك بواسطة خميرة المونو أمين أكسيداز.



شكل (50) تصنيع السيروتونين واستقلابه .

يعد السيروتونين في الغدة الصنوبرية كطليعة للميلاتونين (melatonin) (وهو الهرمون الحاث للصبغيات melanocyte) يوجد 90% من السيروتونين في الثدييات ففي الإنسان يوجد في الخلايا (enterochromaffin) وفي الجهاز الهضمي (gastro intestinal tract). ويوجد في الدم في الصفائح وأيضاً في النويات السرية لخلايا جسم سائق الدماغ التي تحتوي على أجسام الخلايا السيروتونرجية للعصبونات التي تصنع وتخزن وتحرر السيروتونين، ويوجد السيروتونين في القوارض في الخلايا البدينة. تصنع هذه الخلايا السيروتونين وتخزن الأمين بشكل معقد مع (ATP) وبعض المواد الأخرى في درنات، ويمكن أن تحرر السيروتونين نتيجة تأثيرات ميكانيكية أو تنبيهات عصبية. ويخزن بعض السيروتونين المتحرر في الصفائح.

يمكن تحرر السيروتونين المخزن بالزرزبين بالآلية نفسها التي يحرر بها هذا الدواء الكاثيكول أمين المخزن في الحويصلات.

يستقلب السيروتونين بخميرة المونو أمين أكسيداز إلى 5-هيدروكسي اندول استلدهيد 5-hydroxy indole acetaldehyde.

ثم يتأكسد إلى 5-hydroxy indole acetic acid (5-HIAA) ويفرز عن طريق البول. ويعد إفراغ هذا الحمض في الإنسان مقياساً لتصنيع السيروتونين.

ويمكن استعمال (5-HIAA) المنطرح في بول 24 ساعة للكشف عن الأورام tumors المصنعة لكميات كبيرة من السيروتونين وبخاصة أورام السرطان Carcinoid tumor.

التأثيرات الديناميكية :

أ- آلية التأثير :

للسيروتونين تأثيرات متعددة ومختلفة من جنس لآخر ولذلك من الصعب تعميمها ويظهر من الدراسات أن تأثيرات السيروتونين تنتج من خلال اتحاده مع مستقبلات متوزعة على سطح غشاء الخلايا المستهدفة أو داخلها. وقد ميز نوعان من المستقبلات هما $5-HT_1$ و $5-HT_2$ ويظهر أن معظم المستقبلات المحيطية للسيروتونين موجودة في الصفيحات والعضلات الملساء من النوع ($5-HT_2$) ويوجد في الدماغ من النوعين $5-HT_1$ و $5-HT_2$ ترافق تأثيرات السيروتونين في الخلايا العصبية والعضلات الإرادية (الهيكلية) التي تتسع بتأثيره ويمكن أيضاً أن يحدث تثبيط قلب انعكاسي (reflex bradycardia) بتنشيط المستقبل الكيميائي لنهايات الأعصاب chemoreceptor.

١- ضغط الدم :

هناك ثلاث مراحل للضغط عند حقن السيروتونين.

أولاً: انخفاض ضغط الدم مع بطء في القلب (Bradycardia) نتيجة استجابة المستقبل الكيميائي.

ثانياً: ارتفاع ضغط الدم نتيجة تقلص الأوعية الدموية.

ثالثاً: انخفاض ضغط الدم نتيجة توسع أوعية العضلات الإرادية. أما أوعية الرئة والجهاز البولي فهي حساسة للتأثير المقبض للسيروتونين. يقلص السيروتونين أيضاً الأوردة مما يؤدي إلى الحمرة (flush) بعد تعاطيه.

له تأثير ضعيف مقو للقلب وليس له أي قيمة سريريا وعلى الرغم من ذلك ففي حالة الأورام الشبيهة بالسرطان carcinoid tumor فإن هذه الزيادة

تتوافق بتغيرات نميجية في العضلة القلبية مما يتسبب بخلل وظيفي ميكانيكي أو كهربائي.

يسبب السيروتونين تجمعا للصفائح نتيجة تنشيط مستقبلات $5-HT_2$. ولا تتوافق هذه الاستجابة أو هذا التأثير بتحرر للسيروتونين المختزن بالدرنات ولم يتوضح دوره الفيزيولوجي.

٢- الجهاز الهضمي :

يسبب السيروتونين تقلصاً في العضلات الملساء للجهاز الهضمي. يزيد من التوتر (tone) والحركة الدودية وينتج هذا التأثير نتيجة التأثير المباشر في العضلات الملساء بالإضافة إلى التأثير المنبه في العقد الموجودة في جدار الأمعاء. له تأثير مثبط مباشر ضعيف على الإفرازات. قد افترض ان السيروتونين يلعب دوراً فيزيولوجياً هاماً كهرمون موضعي لتنظيم حركة الجهاز الهضمي. وعلى الرغم من ذلك فإن الجرعة الكبيرة من مضادات السيروتونين لا تتوافق بإمساك شديد. ومن جهة أخرى فإن زيادة السيروتونين (في حالة السرطان) تتوافق بإسهال شديد.

٣- الجهاز التنفسي :

للسيروتونين تأثير مباشر منبه للعضلات الملساء للرئة في الإنسان الطبيعي. أما في حالة مرض الأورام السرطانية فإن المريض يشعر بالاختناق كما هي الحال في مرضى الربو على الرغم من زيادة الأمين. ويمكن أن يحدث أيضاً فرط تهوية (hyperventillation) ملحوظة نتيجة استجابة مستقبل المنعكس الكيميائي.

٤- الجهاز العصبي المركزي :

يشبه انهيسامين في تأثيره فله تأثير قوي منبه للألم والحكة في نهايات الأعصاب. وهو المسؤول عن بعض الأعراض الناتجة من لدغة الحشرات

والنباتات.

وبالإضافة إلى ذلك فإن للسيروتونين تأثيراً قوياً في النهايات الحساسة للمواد الكيميائية chemosensitive الواقعة في فراش الأوعية القلبية الكيميائية (coronary vascular bed) كما أن تنشيط نهايات العصب المبهم الصادر (afferent) يترافق بانعكاس المستقبل الكيميائي. ويعرف أيضاً باسم Bezold- jarich reflex ويتكون هذا الانعكاس من ثلاث استجابات :

أ- بطء في القلب : نتيجة العصب المبهم ويمكن حجبها بالأتروبين.
ب- انخفاض في ضغط الدم: نتيجة نقص السعة القلبية الناجمة عن بطء القلب.

ج- فرط تهوية (hyper ventilation) نتيجة انسياب النبضات الكثيرة من مركز التنفس ولا تتأثر بالأتروبين.

يوجد العديد من الأدوية التي تنشط منعكس المستقبل الكيميائي مثل المنبهات الكولينرجية وبعض الغليكوزات المقوية للقلب مثل Ouabain.

يوجد السيروتونين في أماكن متعددة من الدماغ وهو عبارة عن الناقل العصبي وله علاقة بتأثيرات الأدوية المؤثرة في الجهاز العصبي المركزي.

II- التأثير السريري للسيروتونين :

ليس له استعمال سريري.

مضادات السيروتونين : Serotonin Antagonists

يمكن أن يضاد مفعول السيروتونين بعدة طرق مثل الهيستامين وهذا التضاد مفيد في حالات مرض الأورام السرطانية وبعض الحالات الأخرى.

يمكن أن تنقسم الأدوية المضادة للسيروتونين إلى :

١- أدوية تثبط تصنيع السيروتونين مثل :

p-chlorophenylalanine, p-chloroamphetamine ولكن لا تستعمل لسميتها.

٢- أدوية تثبط السيروتونين المختزن مثل الرزربين ولكن تأثيره الحاسج الودي (الخافض لضغط الدم) وزيادة السيروتونين المتحرر في الدورة النلتج من تأثير الرزربين يمنع استعماله في حالة الأورام السرطانية.
٣- مضادات مستقبلات السيروتونين :

وتشمل على Ketanserin, cyproheptadine.

سيبروهيبتادين (Periactin) :

يشبه مضادات الهيستامين من مشتقات phenothiazine في التركيب الكيميائي وله تأثير قوي حاسج لـ (H₁). يستعمل سريراً لهذا التأثير وتأثيره الحاسج للسيروتونين فهو يمنع من تأثير هذه الأمينات في العضلات الملساء ولا يمنع تأثير الهيستامين في الغدد الإفرازية المعدية وله تأثير مضاد كولينرجي واضح ويؤدي إلى التهدة.

كينين Kinins

التصنيع الحيوي للكينين

يعد الكينين من أقوى مجموعات الببتيدية الموسعة للأوعية ويتكون بتأثير خمائر الكاليكريين Kallikreins أو الكينينوجيناز Kininogenases في مواد بروتينية تدعى كينينوجين Kininogens.

الكاليكريين Kallikreins :

يوجد في البلازما وفي كثير من الأنسجة مثل الكلية، البنكرياس، الأمعاء، الغدد العرقية والغدد اللعابية. وهو عبارة عن جليكوبروتين glycoproteins.

الوزن الجزيئي للكاليكريين الأنسجة 25.000 - 40.000 في حين الوزن الجزيئي للكاليكريين البلازما 100.000 يوجد الكاليكريين البلازمي في الدورة الدموية بشكل أساس كطليعة الكاليكريين prekallikreins الذي يقوم الكبد بإنتاجه. يمكن تنشيط الكاليكريين البلازمي بالترسين trypsin ومن الممكن أيضاً بالكاليكريين نفسه.

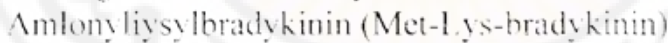
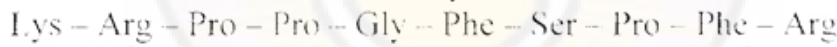
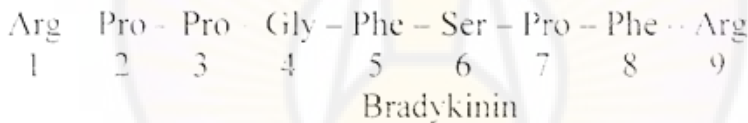
يوجد بعض الكاليكريين الغدي glandular بشكل طليعة الكاليكريين وبقيته توجد بشكل فعال. وبشكل عام تختلف الصفات الكيميائية الحيوية للكاليكريين الغدي اختلافاً تاماً عن كاليكريين البلازما. وقد لوحظ أن الكاليكريين يمكن أن يحول طليعة الرنين pro-renin إلى رنين فعال.

الكينينوجين Kininogens :

يوجد الكينينوجين (وهو أساس الكينين) في البلازما والمفويات، والسائل المعوي. ويوجد على الأقل في البلازما نوعان من الكينينوجين: أ- كينينوجين ذي الوزن الجزيئي المنخفض (LMW Kininogen).

ب- كينونوجن ذي الوزن الجزيئي المرتفع (H M W Kininogen) وكلاهما عبارة عن بروتينات سكرية حامضة (acidic glycoproteins) تتكون من سلسلة واحدة عديدة الببتيد، ويحتوي الكينوجين البلازمي على 15-20% من (H M W) النوع المرتفع وزنه الجزيئي ويعتقد أن (LMW) كينوجينا تخرق جدار الأوعية وتعمل كركيزة للكاليكرين النسيجي. في حين (HMW) كينونوجنا يقتصر وجودها على الدورة الدموية وتعمل كركيزة للكاليكرين البلازمي. تكون الكينين في البلازما والأنسجة :

عملية تكون الكينين واستقلابه موضح بالشكل (51) وقد ميزت مع أنواع من الكينين في الثدييات. $\text{Bradykinin, Lysyl bradykinin} = \text{kallidin}$ و $\text{Methionyllslyl bradykini}$ ولها التركيب الكيميائي الآتي :



يلاحظ من الشكل أن كل كينين يحتوي على البرديكين في تركيبه. وينتج الكينين من كينونوجن Kininogen تحت تأثير خمائر مختلفة.

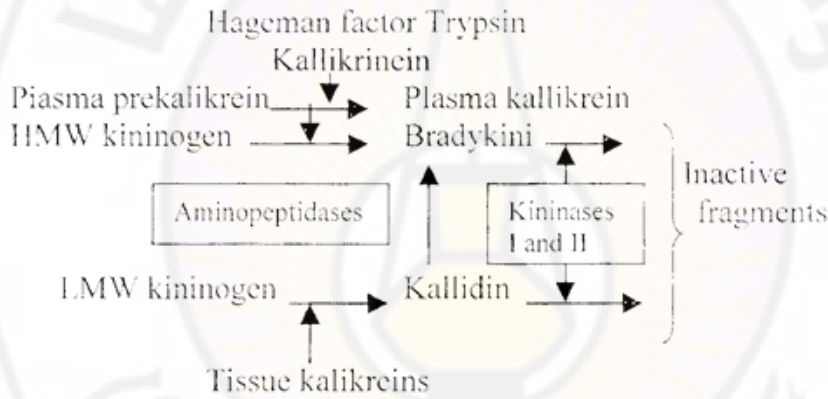
يتحرر البرديكينين من كاليكرين البلازما، وليزيل براديكينين من الكساليكرين الغدي glandular Kallikrein.

والميثونيل ليزيل براديكينين من الببسين pepsin والخمائر المشابهة للببسين. والركيزة المفضلة لكاليكرين البلازما هي الكينونوجن ذات الوزن الجزيئي المرتفع (HMW Kininogen).

والتركيزة المفضلة للكالكيرين النسيجي هي الكينينوجن ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMW Kininogen).

ويتحول بعض ليزيل براديكينين إلى البراديكينين بواسطة aminopeptidase وتوجد أنواع الكينين الثلاثة في البلازما ولكن البراديكينين هو النوع الغالب وأيضاً يوجد ثلاثة الكينين في البول. وليزيل براديكينين هو النوع الغالب في البول. ويتكون غالباً بتأثير الكالكيرين البولي.

يتولد البراديكينين من ليزيل براديكينين بواسطة الأمينو ببتيداز البولي.



شكل (51) عملية تكون الكينين واستقلابه

ويوجد ميتونيل ليزيل براديكينين في البول ذي الـ (P_{II}) الحامض وينشط الببسينوجن البولي (Uropepsinogen) في الوسط ذي الـ (P_{II}) الحامضي حيث يتوسط تحرر الميتونيل ليزيل براديكينين من الكينوجن البولي.

تأثيرات الكينين :

١- جهاز الدوران :

يحدث الكينين توسعاً وعائياً ملحوظاً في العديد من الأعضاء : القلب، الكلية، الأمعاء، العضلات الهيكلية والكبد.

ويعد الكينين أقوى بعشر مرات من الهيستامين ومن المحتمل أن هذا التوسع ناتج من :

أ- التأثير المثبط المباشر للكينين في العضلات الملساء للشرابين.

ب- تحرر البروستجلاندين الموسع (Prostaglandins) مثل : PgI_2 , PgE_2 وبالعكس التأثير الغالب للكينين في الأوردة هو تقبض الأوردة أو تقليصها وينتج ذلك غالباً نتيجة التأثير المنبه المباشر في العضلات الملساء للأوردة. أو تحرر البروستجلاندين المقلص للأوردة مثل $PgF_2\alpha$.

يحدث الكينين أيضاً انقباضاً لمعظم العضلات الملساء للأحشاء. وانخفاضاً سريعاً في ضغط الدم الشرياني عند حقنه وريدياً وهذا نتيجة تأثير الببتيدات الموسع للأوعية. وتبقى الاستجابة لفترة قصيرة جداً وفشل التنقيط المستمر للبيبتيد في الحصول على انخفاض ثابت لضغط الدم.

ويمكن الحصول على انخفاض في ضغط الدم الشرياني لمدة طويلة فقط في حالة الإسراع من التنقيط الوريدي.

والتأثير السريع للكينين المخفض للضغط يكون نتيجة الفعل المنعكس لزيادة ضربات القلب، إنتاج القلب وقوة انقباضيه.

ويحدث البراديكنين في بعض الأجناس (Species) تغيرات في ضغط السدم حيث تحدث أولاً انخفاض في ضغط الدم يليه ارتفاع الضغط وهذه الزيادة في ضغط الدم نتيجة الفعل المنعكس المنشط للجهاز الودي. ومن الجدير بالملاحظة أنه يمكن تحت ظروف معينة أن يحرر البراديكنين الكانتيكون أمين من لب غدة الكظر وينشط العقد الودية.

يساعد على زيادة النفاذ ونتيجة هذه التغيرات يمر الماء والأملاح المنحلة من الدم إلى السائل خارج الخلوي يزداد الجريان اللمفاوي مما يؤدي إلى الوذمة.

٢- التأثير في الغدد الصم والغدد خارجية الإفراز :

يوجد طليعة الكاليكارين والكاليكارين في كثير من الغدد وتشمل البنكرياس، الكلية، الأمعاء، الغدد اللعابية والغدد العرقية ويمكن أن تتحرر في إفرازات هذه الغدد. ولم تعرف وظيفة هذه الأنظيمات في هذه الأنسجة.

تنتقل الأنظيمات (أو الكينين المنشط) من الأعضاء إلى الدم وتعمل لمعدل (مغير) موضعي لانسباب الدم. وبما أن الكينين له هذا التأثير الواضح فسي العضلات الملساء إذاً يمكن أن يعدل نشاط قنوات البنكرياس والغدد اللعابية ويساعد على تنظيم حركة الجهاز الهضمي. وأيضاً يؤثر في النقل عبر الغشاء البطاني للماء، الشوارد، الجلوكوز والحموض الأمينية ويمكن أن ينظم نقل هذه المواد في الأنبوب الهضمي والكلية.

وأخيراً يمكن للكاليكارين أن يلعب دوراً في التنشيط الفيزيولوجي لكثير من طليعة الهورمون تشمل طليعة الأنسولين، وطليعة الرنين (Prorenin).

دور الكينين في الالتهاب :

يشترك الكينين في عمليات الالتهاب فيحدث الكاليكارين والكينين الأعراض الأساسية للالتهاب في الحيوانات. ويزداد إنتاج الكينين في الجروح الالتهابية الناتجة من طرائق مختلفة.

التأثير في الأعصاب الحسية :

يعد الكينين من أقوى المنبهات للنهايات الحسية للألم في الجلد والأحشاء.

مستقبلات الكينين وآلية التأثير :

ينتج التأثير البيولوجي للكينين من خلال مستقبلات نوعية موجودة على غشاء الأنسجة الهادمة.

ويظهر أن هناك على الأقل نوعين من المستقبلات للبراديكينين والكينين الآخرين.

مستقبلات (B₁) (مثال أبهر الأرنب).

ومستقبلات (B₂) (مثال رحم القط والجرذ).

ملاحظة : إن (B) هنا تعني Bradykinin وليس مستقبلات بيتا (β) الأدرينية.

تشير المعايرة الحيوية لمستقبلات (B₁) أن:

Met-Lys-Bradikinin-Lys-Bradikinin أقوى بنحو ١٠ ، ٧٦ أضعاف البراديكينين بالترتيب.

الاكتابتيد Octaptide [des-Arg⁹] براديكينين أقوى بعشر مرات في حين الهيبتا بيتيد [des-Phe⁸-des Arg⁹]heptaptide براديكينين غير فعال.

وقد اكتشف عند دراسة العلاقة بين التركيب والفاعلية ومثبطات نوعية تنافسية لمستقبلات (B₁) للكينين ومثال ذلك [Leu⁸-des-Arg⁹] براديكينين.

يبدى البراديكينين ميلاً شديداً لمعظم مستقبلات (B₂) ثم يليه Lys-bradikinin ثم Met-Lys-bradikinin

استقلاب الكينين:

يستقلب الكينين سريعاً (العمر النصفى أقل من ١٥ ثانية) بالببتيداز الداخلي أو الخارجي غير النوعي يعرف بالكينيناز Kininases. وقد ميز نوعان من كينيناز البلازما Kininases I ويتصنع في الكبد وهو عبارة عن Carboxypeptidase و Kininases II ويوجد في البلازما والخلايا البطانية للأوعية في أنحاء الجسم.

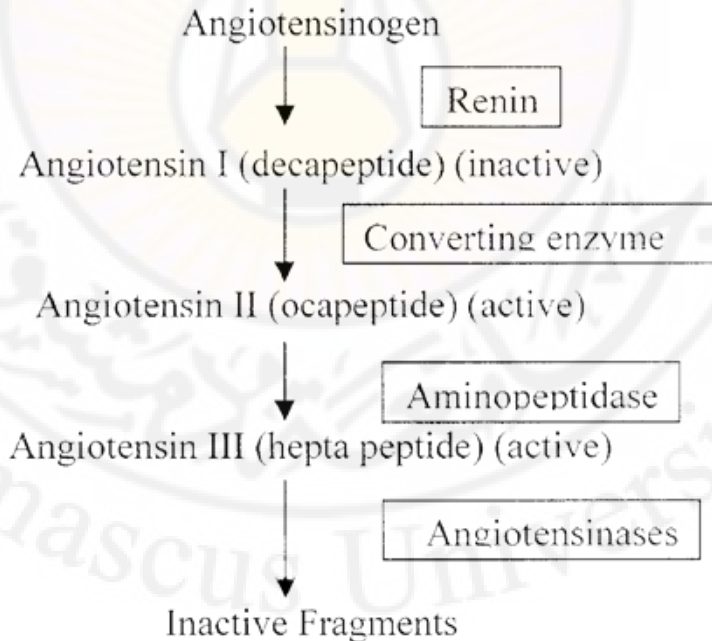
الأدوية المؤثرة في جهاز كالكيرين-كينين:

يمكن تثبيط تصنيع الكينين بمثبطات الكالكيرين وهما Trasylol=aprotinin ويتم ذلك بالتنافس الموضعي على المستقبلات (B₁) والآن يمكن الحصول على مثبطات (B₂).

الأنجوتنسين (Hypertensin) = Angiotensin :

الأنجوتنسين عديد الببتيد يتصنع في الجسم بتأثير خميرة الرنين Renin الموجودة في الكلية على مولد الأنجوتنسين Angiotensinogen (وهو ببتيد موجود بالبلازما ويتصنع في الكبد) والاسيتروجين، Corticosteroids تحفز ان من تصنيعه.

يزداد الرنين ببعض البروستغليدينات مثل (PgE_2 & PgI_2) وزيادة نشاط الودي (B_1) ويتنبط بـ Vasopressin , angiotensin II . ويعتقد أن جملة Renin- angiotensin system لها دور كبير في بعض حالات الضغط المرتفع. وأيضاً في تنظيم إفراز Aldosterone . والمخطط يبين طريقة تصنيع واستقلاب الأنجوتنسين:



مستقبلات أنجيوتنسين II:

يوجد مستقبلان للأنجيوتنسين AT_1 & AT_2 وكلاهما يقترنان مع بروتين G. يوجد مستقبل AT_1 في معظم أوعية العضلات الملساء، الكبد، الكلية، القلب، الرئة، وقشرة الكظر والدماغ.

تنبيهه أو تنشيط مستقبل AT_1 يؤدي إلى زيادة فوسفوليبيز C مما يؤدي إلى زيادة Ca^{++} داخل الخلية أو إلى نقص أدينيلات سيكلاز (adenylate cyclase) أما دور AT_2 (وهو يوجد أساساً في نخاع الكظر، CNS) لم يعرف بعد ومن المحتمل أن يكون له دور في حالات أذية الأوعية، احتشاء العضلة القلبية ونقص التروية الدماغية (Brain ischaemia).

التأثيرات الدوائية للأنجيوتنسين II:

- ١- في جهاز الدوران : الأنجيوتنسين من أقوى المقبضات المعروفة حوالى ٤٠ مرة من قوة النور أدرينالين وهو أقوى رافعات الضغط.
- ٢- في الجهاز الودي: يحفز الجهاز الودي فيتحرر النور أدرينالين، ويثبط الانتقاط I للنور أدرينالين وبالإضافة ينبه العقد الودية ونخاع الكظر على إفراز الكاتيكول أمين (C.A).
- ٣- في القشرة الكظرية: ينبه تصنع وتحرر aldosterone.
- ٤- العضلات الملساء: تنبّه عضلات الجهاز الهضمي، الرئة، والجهاز التناسلي.

الاستعمال الطبي:

- ١- يستعمل في علاج الانخفاض الشديد في ضغط الدم.
- ٢- في حالة الانخفاض الناتج من حاصرات α أثناء العمل الجراحي في حالة الفيوكروموسيتيوما Phaeochromocytoma.

حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين :

Angiotensin Receptor Antagonists:

تستخدم هذه المجموعة حديثاً لعلاج ضغط الدم المرتفع عن طريق حصرها لمستقبلات الأنجيوتنسين مما يؤدي إلى توسع وعائي وزيادة في إخراج الأملاح والماء وبالتالي إلى نقص حجم البلازما مما يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم. وبالإضافة إلى ذلك فهي لا تؤثر في الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) (Kininase). وعلى ذلك فهي لا تقوى فعلاً على Bradykinin وبالتالي لا يحدث سعال كما هو معروف عند استعمال مثبطات (ACE). وتشمل حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين على:

Losartan : (cozaar)

يعمل بالتناقص الموضعي، يمتص جيداً عن طريق الفم، ويتحول إلى مركب آخر فعال له تأثير مديد.

Valsartan : (Diovan)

يمتص بسرعة ويرتبط حوالي ٩٥% مع بروتينات البلازما وينطرح بدون تغيير في البراز والبول. وهو يشبه Losartan في تأثيره الدوائي.

Eicosanoids : الايكوسانويدات

الايكوسانويدات حموض دسمة غير مشبعة مؤلفة من ٢٠ ذرة كربون تحمل فيما بينها راوبط مضاعفة، وتشمل على :

Thromboxane A₂ , Prosta cyclin, Prostagladins, Leukotrines.
التركيب الحيوي للبروستاغلاندينات .

إن التركيب الطليعي Precursor الرئيسي للبروستاغلاندينات هو حمض الأرشيدني Arachidonicacid يوجد في الأغشية الخلوية بشكل فسفوليبيدات.

ويتحرر حمض الأراكشيدوي من الفوسفوليبيدات النسيجية بطريقتين:

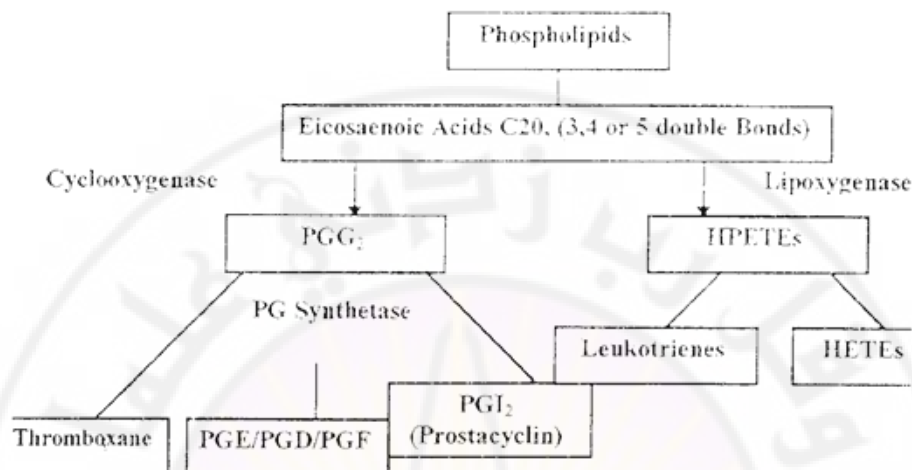


Fig. 52. Biosynthesis of eicosanoids

شكل (52).

أ- طريق السيكلوأكسجيناز: Cyclooxygenase:

تحفز أنزيم السيكلوأكسجيناز (Cox) على تكوين البيروكسيدات الحلقية Cyclic endoperoxides ، (PgH_2, PgG_2) التي تستقلب بعد ذلك إلى مركبات مختلفة:

Prostaglandins E, F, D- بواسطة الأنزيم Prostaglandin synthetase

Prosta cyclin (PGI_2) - بواسطة الأنزيم Prostocyclin synthetase

Thromboxane A_2 (TXA_2) - بواسطة الأنزيم Throm boxane synthetase

ب- طريق الليبوأكسجيناز: Lipoxygenase:

يحفز هذا الأنزيم على تشكيل

(HPETE) Hydroperoxyicosatetraenoic acid

وهي مشتقات غير ثابتة من فوق الأكاسيد تقلب اعتماداً على النسيج إلى المشتقات الهيدروكسيلية الموافقة (HETEs) أو إلى Leukotrienes. الأيكوسانويدات لا تختزن في الخلية بمجرد تشكيلها تستقلب بسرعة جداً إلى مركبات أقل فاعلية تطرح في البول لذلك عمرها النصف قصير جداً. تأثيرات البروستاغلاندينات:

١- أوعية العضلات الملساء: PgE_2 تحدث توسع وعائي مما يؤدي إلى انخفاض الضغط في حين $PgF_2\alpha$ تحدث تضيق.

٢- الجهاز الهضمي: تنبيه العضلات الملساء وتنشط الإفرازات المعدية.

٣- الجهاز التنفسي: $PgF_2\alpha$ مقلص للشعب الهوائية

PgF_2 موسع للشعب الهوائية.

٤- الرحم: PgE_2 ، PgF_2 مقلص في حالة الحمل

$PgF_2\alpha$ مقلص في حالة عدم الحمل

PgF_2 مرخي في حالة عدم الحمل

٥- الكلية: PgI_2 تتوسط تحرر الرنين

٦- الانتهاب: Pg البروستاغلاندينات عوامل مهمة جداً في الإنتهاب.

٧- الغدد الصم: PgE_2 تحفز تحرر TSH ، ACTH وهرمون النمو، البرولاكتين والهورمونات الحادة للغدد الجنسية من الفص الأمامي لغدة النخامة، وأيضاً تنشط الهورمونات الستيرويدية من غدة الكظر وتعمل على تحرر الأنسولين من البنكرياس.

آلية التأثير: تعمل البروستاغلاندينات بارتباطها إلى مجموعة نوعية من المستقبلات والتي تعمل عن طريق البروتينات G ونتيجة لذلك تفعل أو تثبط Adenylate cyclase أو تحرض الفوسفوليبياز C.

استعمالات البروستاغلاندينات:

١- تحريض الإجهاض أو الولادة (PgE_2 & $PgF_{2\alpha}$).

٢- القرحة الهضمية.

٣- أمراض الأوعية المحيطية (PgE_1).

مثبطات البروستاغلاندينات:

١- glucocorticoids : يثبط فوسفوليباز Λ_2 بطريقة غير مباشرة وذلك بحثه على تصنع البروتين Lipocortin الذي يؤدي إلى تثبيط الأنزيم.

٢- مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID مثل Salicylates ، Indomethacin حيث تتدخل في عملية تصنيع البروستاغلاندينات عن طريق تثبيط أنزيم Cyclooxygenase مما يوجهه استقلاب حمض الأراشيدني إلى الطريق الآخر وهو الاستقلاب بواسطة Lipoxxygenase الذي ينتج كمية زائدة من الليكوترينات Leukotriens

الليكوترينات: Leukotriens

الليكوترينات نواتج استقلاب حمض الأراشيدني بواسطة أنزيم 5-lipoxygenase حيث يتكون أولاً LTA_4 ثم يتحول بالطريق الخمائري إلى LTB_4 أو إلى LTC_4 ، LTD_4 ، LTE_4 ، LT_4 . LTB_4 : له دور رئيسي في حدوث الالتهابات فهو جاذب للكريات البيض أما باقي الليكوترينات لها دور في حدوث الربو asthma.

المادة P: Substance P: هي عديد الببتيد تستخلص من الدماغ والأمعاء -لها تأثير مقلص قوي على العضلات الملساء المعزولة.

-موسع وعائي قوي.

-تزيد الحركة المعوية.

-ناقل كيميائي للألم محيطياً ومركزياً.

الفصل الخامس

الغدد الصم وهورموناتها

- البحث الأول : مقدمة عن الغدد الصم.
- البحث الثاني : جهاز تحت المهاد والغدة النخامية.
- البحث الثالث : هرمونات الدرق ومضاداتها.
- البحث الرابع : الهرمونات الجنسية.
- البحث الخامس : الحاثات الكظرية وهرمونات القشرة الكظرية
- البحث السادس : الأنسولين وخافضات السكر الفموية.

البحث الأول

مقدمة عن الغدد الصم

سميت بالغدد الصم أو الغدد عديمة القناسة ذات الإفراز الداخلي ونفصرغ مفرزاتها أي الهرمونات خارج جدار الخلية حيث تنتقل إلى جهاز الدوران وتنتقل بالدم لتمارس تأثيراتها النوعية في خلايا بعيدة من مكان تشكيلها. وعلى هذا الأساس يمكن تعريف الهرمون على أنه مادة تفرز بواسطة الغدد الصم وغالباً ما تخزن فيها وتتحلل في الدم تحت تأثير بعض المنبهات النوعية.

وقد أمكن عزل الهرمونات ومعرفة بنائها الكيميائي وقد تبين أنها مختلفة عن بعضها.

فهرمونات ذات طبيعة بروتينية تتشكل في مستوى الجسيمات الريبية (Ribosomes) المتصلة لشبكة من البروتوبلازم endoplasmic reticulum ويدخر (وتخزن) الهرمونات في حبيبات التخزين (الموجودة في جهاز Golgi) ويحرر الهرمون بعملية الایماتاس Emiocytosis وهذه العملية هي عبارة عن تلاشي الحبيبات مع الغشاء الحلوي ثم تنتشر من خلال جدار الأوعية الشعرية ليبلغ الدم الجائل وهناك هرمونات ذات طبيعة ستروديذية وتتصنع من الكولسترول نتيجة لسلسلة من التفاعلات التي تحدث في سيتوبلازم وميتوكوندريا.

وظيفة الهرمونات وآلية تأثيرها:

إن وظيفة الغدد الصم تختلف من غدة إلى أخرى فمثلاً: وظيفة الأنسولين : هي تقليل سكر الدم وذلك بتحويل السكر إلى غلوكوجين يخزن في الكبد أو بتخفيض المدخر الشحمي (أي يمنع تحول الشحوم إلى سكريات). أما عمل الـ تيروكسين فهو يساعد على عمليات الاستقلاب ويمنع من تكون الوذمة المخاطية Myxoedema عند الكبار.

في حين هرمون البارثورمون الذي يفرز بواسطة جارات الدرق يؤدي إلى زيادة تركيز الكالسيوم في الدم.

ويمكن تقسيم آلية عمل الهرمونات إلى :

أ- الهرمونات ذات الطبيعة البروتينية والبيبتيدية :

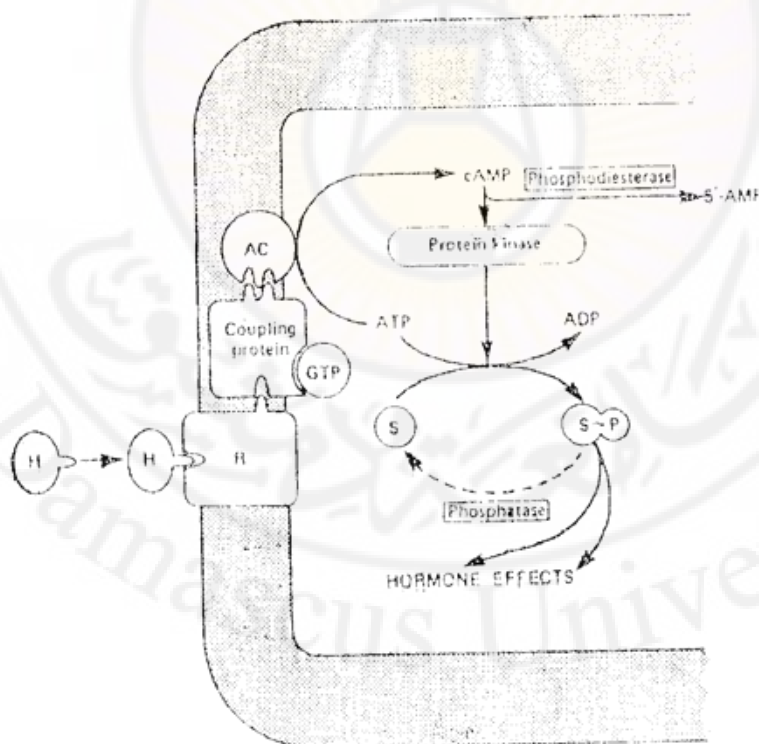
هذه الهرمونات ذات جزيئات كبيرة ولا تستطيع اختراق الخلايا بسهولة إلا بواسطة عوامل نوعية مساعدة فمثلاً في حالة الأنسولين يظهر أن الهرمون يؤثر على استقلاب الخلية باتحاده مع مستقبلات على سطح الخلية ويتم ذلك باليتين:

١- تغير الهرمونات من نفاذية أغشية الخلايا لحركات الشوارد والنشاط الكيميائي.

٢- التأثير الهرموني في غشاء الخلية المستهدفة إلى تحرير Cyclic AMP. ينظم الهرمون في الآلية الأولى نفاذية الخلايا للشوارد والجلوكوز والحموض الأمينية، مثلاً الأنسولين ينظم استخدام العضلات للجلوكوز بزيادة تسهيله لاختراق جدران الخلايا. وأمثلة أخرى من الهرمونات التي تغير من نفاذية الخلايا مثل هورمون النمو، والجلوكاجون و الفازوبريسين وحتى الاستروجينات والجلوكورتيكويدات والتستسترون.

أما الآلية الثانية حيث ينظم الهرمون استقلاب الخلية الداخلي Intracellular metabolism وذلك بتحرر مادة ذات وزن جزيئي صغير تقوم بدور الوسيط في ظهور نشاطات تالية فمثلاً يرتبط الهرمون على مستقبل سطح الخلية وهو جزء من خميرة الأدينيل سيكلاز Adenyle cyclase التي تنشط وتعمل بدورها الأدينوزين ثلاثي الفوسفور ATP الذي يتحول إلى Cyclic AMP ونتيجة تكون Cyclic AMP تحدث هذه الحقائق:

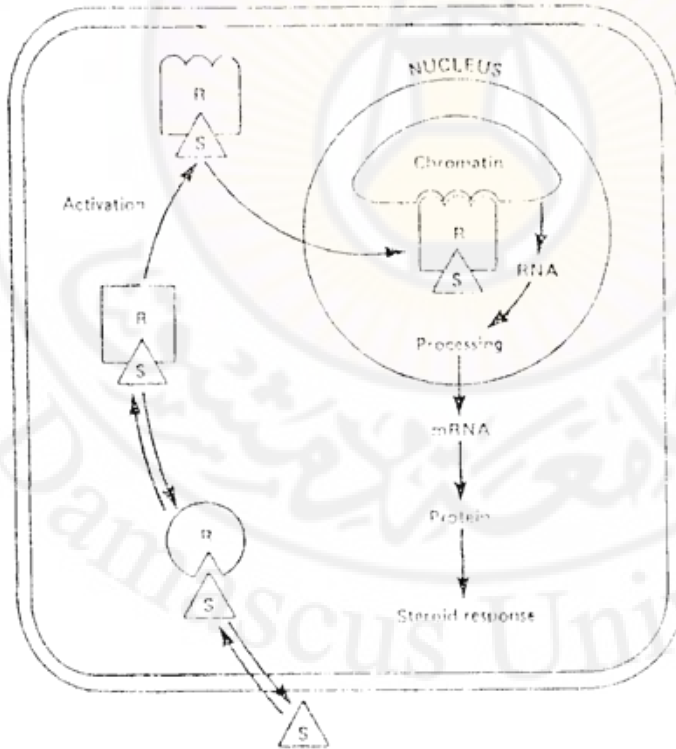
- ١- تحدث تغير في نفاذية الأغشية للشوارد، الماء، أو الحموض الأمينية.
- ٢- تتحرر الهرمونات المختزنة من الغدد الصماء.
- ٣- تعديل في معدل التفاعلات الخمائرية.
- ٤- الحدث على تكوين الخمائر.



شكل (53) آلية عمل الهرمونات البروتينية .

ب- الهرمونات ذات الطبيعة الستيرويدية:

تخترق الهرمونات ذات الطبيعة الستيرويدية غشاء الخلية بسهولة وذلك لصغر حجمها وقابليتها للذوبان في الدم ونتيجة لذلك يمكن لهذه المركبات تغيير الاستقلاب داخل الخلية مباشرة. ويخترق الهرمون الغشاء الخلوي ويتحد مع مستقبل بروتيني في السيتوبلازم حيث ينتقل إلى النواة ثم يحصل على مستقبل بروتيني للنواة ويظهر للهرمونات الستيرويدية تغيير في استقلاب الخلايا بالحث على إنتاج الخمائر الجديدة فتؤثر في الخلايا المستهدفة Target cell بها فتزيد من أبعادها وتكاثرها ومن إنتاجها للطاقة حيث تقوم الخلايا بزيادة تشكل الحمض النووي الريبى RNA والبروتينات وتنشط جميعها بتأثير مباشر أو غير مباشر من الحمض النووي منزوع الأكسجين DNA.



شكل (54) آلية عمل الهرمونات الستيرويدية .

الإشراف على إفراز الهرموني :

تقوم الغدة الصم بوظائف متعددة إلا أن الوظيفة الأساسية هي المحافظة على ثوابت الوسط الداخلي ويكون ضبط مستواها عن طريق التلقين الراجع السالب Negative feed- Back mechanism وسنورد بعض الأمثلة لتفسير هذه الآلية: من العوامل التي تشرف على ثبات كمية السكر بالدم هورمونان يفرزان من جزر لانغرهان. الأنسولين يفرز من خلايا بيتا وهو يعمل على نقص سكر الدم. الجلوكاغون الذي يسبب زيادة السكر وهو يفرز من خلايا ألفا.

فعندما يرتفع سكر الدم يحرض على إفراز الأنسولين الذي يقوم بمفعوله وهو يؤدي إلى نقص السكر وحينما تعود النسبة إلى الحدود الطبيعية يتوقف إفرازه.

وبالعكس فعند نقص سكر الدم هذا يؤدي إلى إفراز الجلوكاجون الذي يؤدي إلى تنشيط خميرة فوسفوريلاز الكبد التي تحول الجليكوجين إلى جلوكوز مما يؤدي إلى زيادة سكر الدم وينقطع إفرازه حينما تعود هذه النسبة إلى الحدود الطبيعية.

نستنتج مما سبق أن إفراز كل من الهورمونين متوقف على تركيز سكر الدم. كذلك معدل إفراز باراثورمون من غدة جارات الدرق متوقف على تركيز الكالسيوم في الدم فإذا قل الكالسيوم في الدم يؤدي إلى تنبيه الغدة إلى إفراز الهورمون وإذا زاد تركيز الكالسيوم بالدم يثبط الغدة عن إفراز الهورمون. وهناك آليات أخرى تضبط إفراز الهورمونات من الغدة الأخرى ويتم ذلك تحت إشراف حاثات محررة من الغدة النخامية الأمامية التي تقسع بدورها تحت إشراف هورمونات عصبية تنطلق من منطقة تحت السريبر فمثلاً.

ضبط هورمون الثيروكسين من غدة الدرق يتم بواسطة هورمون T.S.H فإذا قلت هورمونات الدرق في الجسم يزداد هورمون T.S.H والعكس صحيح وكذلك يتم إفراز الكورتيزول من قشرة غدة الكظر تحت تأثير الحائثة القشرية A.C.T.H والهورمونات الجنسية تحت تأثير الحائثة التناسلية Ganadotropine hormones.

تشتمل الغدد الصم على ما يلي:

- ١- غدة الدرق.
- ٢- غدة البانكرياس.
- ٣- غدة نظائر اندرق.
- ٤- غدة الكظر.
- ٥- الغدة النخامية وتنقسم إلى:
 - أ- الفص الأمامي.
 - ب- الفص المتوسط: صغير جداً وله دور في تلون الجلد.
 - ج- الفص الخلفي.

البحث الثاني

النخامية

Hypophysis = Pituitary gland

جهاز تحت المهاد والغدة النخامية

The Hypothalamo – hypophysial system

لم تظهر أهمية منطقة تحت السريبر وعلاقتها بالغدد الصماء إلا بعد عدة تجارب وقد اعتبر حالياً هذا الجزء من الدماغ سنة ١٩٥٠ غدة صماء بالإضافة إلى وظيفتها المعروفة من قبل مثل تنظيم إنكاسات الجهاز العصبي التلقائي وتنظيم درجة الحرارة.

تتكون تحت السريبر Hypothalamus من أنسجة عصبية تقع تحت منطقة السريبر Thalamus وتحيط تماماً البطين الثالث Third Ventricle بالسلف واردة وصادرة توصلها ببقية الجهاز العصبي المركزي، ويوجد العديد من الخلايا العصبية و (النواة Nuclei) ولأن لم يعرف وظيفة معظم هذه النوى. ويرد الدم إلى منطقة تحت السريبر من دائرة Willis circle على الرغم من أن معظم الدم الوريدي بصب من وريد Galen وجزءاً صغيراً يجري في انحنيات أوعية البروز المتوسطة Median eminence ليدخل في المنحنى الجببي Sinusoidal لشبكة Net work الغدة النخامية الأمامية Adenohypophysis والأخير عبارة عن مثال للجهاز البسابي الوريدي ويسمى جهاز تحت السريبر والغدة النخامية البسابي (Hypothalamo – hypophysial portal System).

الإفرازات العصبية The neurosecretions:

يقتصر هذا الوصف حالياً على ذلك الجزء من منطقة تحت السريبر التي لخلاياها العصبية عصبونات تمتد من ذلك السبروز المتوسط Midian eminence إلى الغدة النخامية ومن المقبول حالياً أن تصنيع المواد الكيميائية و تخزينها يحدث في خلايا عصبية نوعية في منطقة تحت السريبر والأكثر من ذلك أن تحرر هذه المواد تحدث في نهايات الأعصاب المختلطة Close association مع الأوعية الدموية وبما أن هذه المواد تنشأ من الخلايا العصبية لذلك سميت الإفرازات العصبية ويمكن أن تصنف هذه الإفرازات تحت الهرمونات، وعلى الرغم من ذلك لا نستعمل كلمة هرمون إلا للمواد المعروفة تركيبها الكيميائي وإلا يجب الرجوع إلى العامل تحسنت السريبر Hypothalamic factors وقد وجد قبولاً تاماً لهذه الفرضية.

توجد معظم نهايات العصبية لنوى تحت السريبر في منطقة البروز الوسطي، ما عدا اثنين فمعظم نهايتهما العصبونية توجد في الفص الخلفي للغدة النخامية ونسبة قليلة جداً من نهايتهما العصبية توجد في منطقة البروز الوسطي وساق النخامة (Stalk).

ويعرف هذا الجزء (منطقة تحت السريبر - الفص الخلفي لغدة النخامة) بالنخامة العصبية. (neurohypophysis).

وتفرز هرمونات من فئة الببتيدات التي تحتوي على ٩ حموض أمينية Octapeptide.

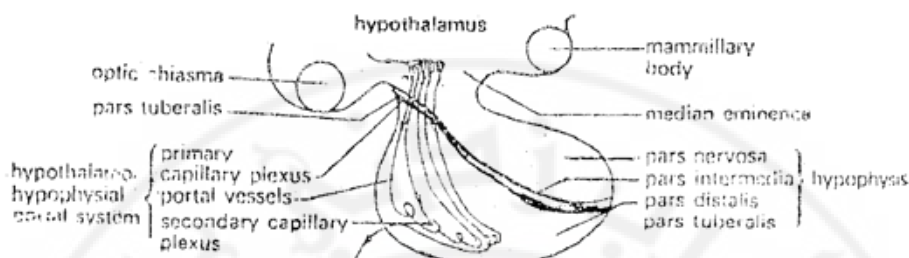


Diagram illustrating a cross-section of the hypothalamo-hypophyseal system.

شكل (55) جهاز تحت السريـر والغدة النخامية

تتحرر الإفرازات العصبية من منطقة (بروز متوسط) وتنتقل عبر الأوعية البابية إلى النخامة الغدية فتشرف على نشاطها، ولم يعرف إلا القليل عن تصنع هذه الإفرازات ومن المحتمل أن يتم ذلك داخل الخلية وكذلك بالنسبة لخزنها ومن الممكن أن تختزن في النهايات العصبية وربما تحتاج إلى جزيئات كبيرة من البروتين لتكون معقداً معه، ومن الممكن أن تختزن بشكل حر في الدرنات، وقد عرف حتى الآن عدة عوامل تقوم بوظيفة الوسيط الكيميائي تعمل على حث الخلايا النخامية بتحرر الهرمون النوعي الخاص لها مثلاً :

١-العامل المحرر لقشرة الكظر : (C.R.H)

-Corticotropin releasing factor or hormone
Adrenocorticotrophic (A.CTH).

الذي يحث على الإفراز

٢-العامل المحرر لغدة الدرق:

-Thyrotropin releasing factor or hormone (TRH)

الذي يحدث على إفراز Thyrotrophin الهرمون المنشط للغدة الدرقية (TSH).

٣- العامل المحرر للغدد الجنسية : (Gn.R.H)
gonadotrophin Releasing Factor

وهذا العامل يحدث على إفراز:

أ- الهرمون المنمي للحويصلات (المنبه للجريبات) (F.S.H)
Follicle stimulating H.

ب- الهرمون المفرز للوتائين (L.H) Lutenising H
٤- العامل المحرر للصبغة (M.S.H.RH)
Melanocyte Stimulating Hormone

٥- العامل المحرر للبرولاكتين (P.R.RH)
Prolactine Releasing Hormone (Factor)

٦- العامل المحرر لهرمون النمو (G.H.RH)
Growth Hormone Releasing Hormone

بالإضافة للعوامل السابقة تفرز منطقة تحت السريخ على عوامل مثبطة:

١- العامل المثبط لهرمون النمو (G.H.I.R.H).

٢- العامل المثبط للصبغة (M.S.H.I.R.H).

٣- العامل المثبط للبرولاكتين (P.R.I.R.H).

ويقع تنظيم إفراز هذه العوامل في نوى منطقة تحت السريخ تحت إشراف الجهاز العصبي المركزي مما يجعل الأخذ بعين الاعتبار إلى أهمية المنبهات الخارجية مثل الحركة والشدة والخوف التي تسبب تحرير بعض الهرمونات النخامية.

بالإضافة إلى ذلك ينتظم نشاط النخامة الغدية بطريقة التغذية الخلفية أي بحسب تركيز الهرمونات المفرزة من الغدد الصم في الدم، تلك الهرمونات تنظم إشراف منطقة تحت السريز إلى إفراز الحاثات من النخامة كالحاثات الدرقية والتناسلية والكظرية.

مثلاً: تحرض الحاثات T.S.H على إفراز التيروكسين من الغدة الدرقية وحسب تركيز التيروكسين في الدم فإنه يؤدي إلى إفراز الحاثات الدرقية أو نقصها، فيؤدي زيادة كمية التيروكسين بالدم إلى نقص تحرر الحاثات الدرقية بينما يؤدي نقصها في الدم إلى تحريض إفراز الحاثات الدرقية. تشكل النخامة الغدية والدرق دائرة ذات تأثير متداخل حيث أن نشاط هاتين الغدتين مفيد في حفظ العضو بحالة طبيعية.

النخامة الغدية -الفص الأمامي Adenohypophysis:

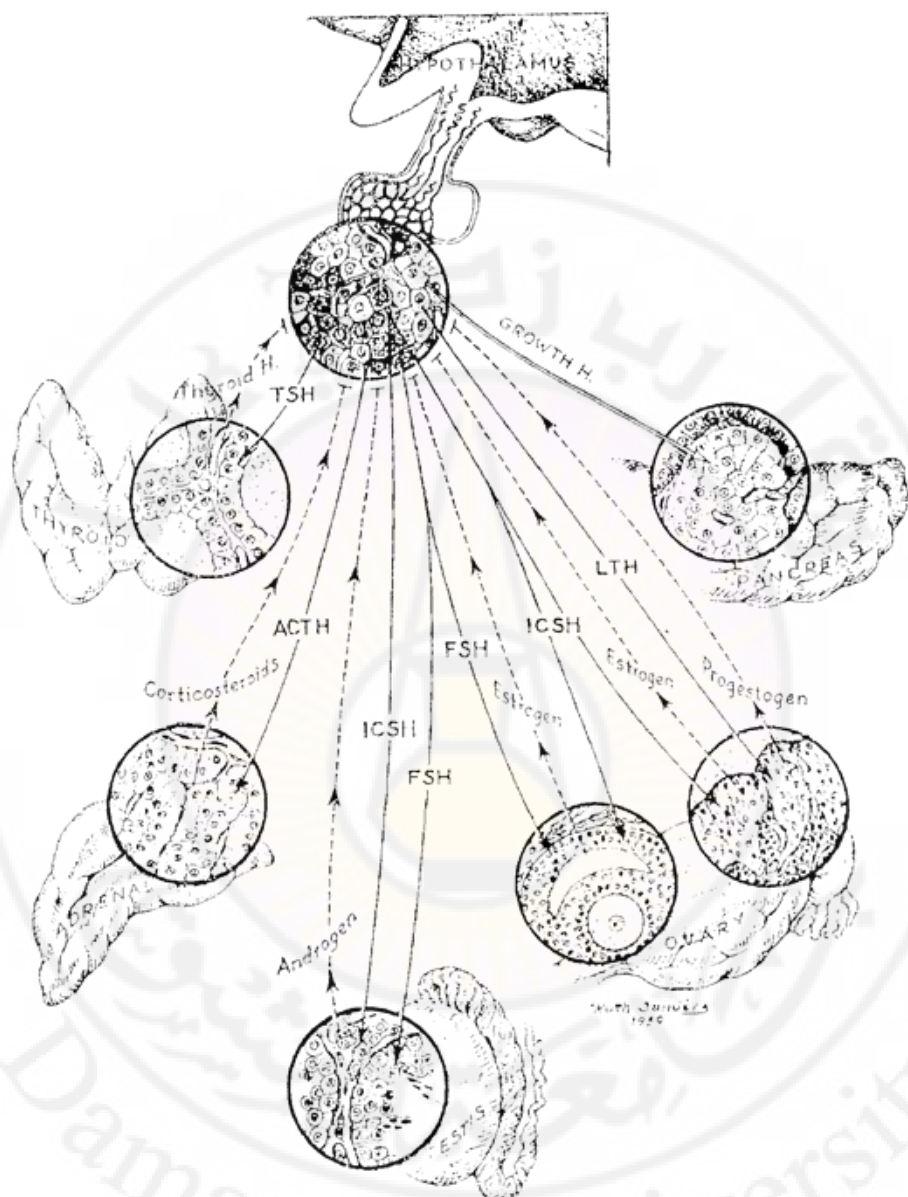
تتكون النخامة الغدية من الجزء الأنثوبي Pars Tuberalis والجزء الأمامي Pars distalis وهو أكبر حجماً من النخامة العصبية ويمد بالدم من شوايين الغدة النخامية الأمامية من منطقة تحت السريز ويتعصب بالأعصاب الودية ونظيرة الودية.

من الناحية الهستولوجية يمكن تمييز ثلاث أنواع من الخلايا:

أ-خلايا محبة للحمض ونسبتها ٤٠% Acidophils أو Oesinophils

ب-خلايا محبة للأساس ونسبتها ١٠% Basophils.

ج-خلايا كارهة للصبغ وهي خلايا صغيرة ولا تحسب الصبغ ونسبتها ٥٠% Chromophobes.



الشكل (56).

العلاقة بين تحت السريبر والغدة النخامية والغدد الصم الأخرى المستهدفة. وتبين الخطوط المنقطعة التغذية الخلفية والخطوط غير المنقطعة تبين تأثير هورمونات الغدة النخامية على الأعضاء المستهدفة.

وتحتوي النخامة الغدية على ٧ هورمونات أساسية ويمكن تقسيمها إلى مجموعتين:

أ- هورمونات تؤثر أولاً على الأنسجة الهافة Target Tissue مثل:

١- هورمون النمو Somatotrophin=growth hormone= G.H
٢- برو لكتين Prolactin.

٣- الحائة الصباغية Melanocyte-stimulating hormone M.S.H
ب- هورمونات تؤثر أولاً على الغدد الصم الهادفة

Trophic hormones = Target endocrine gland
مثل:

١- الحائة الدرقية:

(Thyrotrophin=Thyroid Stimulating hormone T.S.H)

٢- الحائة الكظرية:

(Corticotrophin =adrenocorticotrophic hormone A.C.T.H)

٣- الحائة الجنسية Gonadotrophins ويشمل على:

أ- Luteinising hormone (L.H)

ويسمى أيضاً عند الذكر

Interstitial-cell stimulating hormone I.C.S.H

ب- Follicle-stimulating hormone F.S.H

١- هورمون النمو : Growth Hormone (G.H)

يؤثر في الكثير من الأنسجة ويعمل ببطء إذ يحتاج من عدة ساعات إلى عدة أيام.

تأثيره:

١- في النمو: يؤثر هرمون النمو على نمو معظم الأنسجة ماعدا الدماغ والعين، وزيادة إفرازه قبل سن البلوغ يؤدي إلى الضخامة.

زيادة إفرازه بعد سن البلوغ يؤدي إلى العملاقة، نقص إفرازه يؤدي إلى القزامة.

٢- تأثيره على الاستقلاب البروتيني: يؤدي إلى زيادة اصطناع البروتينات مما يؤدي إلى زيادة حبس النروجين.

٣- استقلاب الدهون: يعمل على إمالة الدهون وزيادة الحموض الدسمة الحرة في الدم.

٤- استقلاب السكريات: في البداية له تأثير يشبه الأنسولين لكن بعد عدة ساعات يعمل كمضاد للأنسولين لذلك يزيد من سكر الدم نتيجة نقص استهلاك الغلوكوز المحيطي، وزيادة السكر الناتج من تحلل الغليكوجين في الكبد.

٥- استقلاب الكالسيوم : يزيد من امتصاص الكالسيوم.

استعماله :

يستعمل في علاج نقص هرمون عند الأطفال الناجم عن قصور النخامسة، وفقط هرمون النمو المستخلص من الإنسان هو الفعال (كان يستخرج من القروء ولكن وجد أنه يسبب حساسية).

٢- الحاشة الدرقية T.S.H:

تتكون وتختزن في الخلايا المحبة الأساس في الفص الأمامي لغدة النخامسة وهو بروتين سكري يؤثر على الغدة الدرقية ثم على النخامة.

١- تأثيره على الغدة الدرقية:

- يسبب ازدياد حجم الغدة، ويزداد مجهرياً ارتفاع خلايا الجريبات وتنقص كمية الغراء في الجريبات.

- يحرض ضبط اليود وتركيب التيروزين اليودي.

- يعمل على انحلال التيروغلوبولين وإطلاق T3 و T4 من الغدة الدرقية.

٢- تأثيره على الغدة النخامية:

تعاطي الـ T.S.H يؤدي إلى تثبيط T.S.H الداخلي وذلك يرجع إلى زيادة Thyroxin .

يستعمل طبياً فقط في حالة سرطان غدة الدرق.

٣- الحائة الجنسية :

تشمل على F.S.H ، L.H ، البرولاكتين.

الهرمون المنمي للجسم الأصفر المفرز للوتاتين:

(I.C.SH) أو (LH) Lutinising- hormone

يتكون هذا الهرمون من Glyco protein ويتصنع ويختزن في بعض الخلايا المحبة للأساس في الفص الأمامي للغدة النخامية.

تأثيره على الأنثى: يعمل مع F.S.H على إخراج البويضة من جريبها فتحدث الإباضة ويتكون في مكانها الجسم الأصفر (Corpus luteum) الذي يعمل على إفراز البروجيستيرون.

تأثيره على الذكر: يعرف باسم (الهرمون المنمي للنسيج الخلالي) أو المنبه للخلايا البينية لأنه ينبه خلايا لايدنغ Leyding Cells في الخصية Testis لتفرز التستوسترون.

الهرمون المنبه لجراب دوغراف :

(F.S.H.) Follicle Stimulating hormone

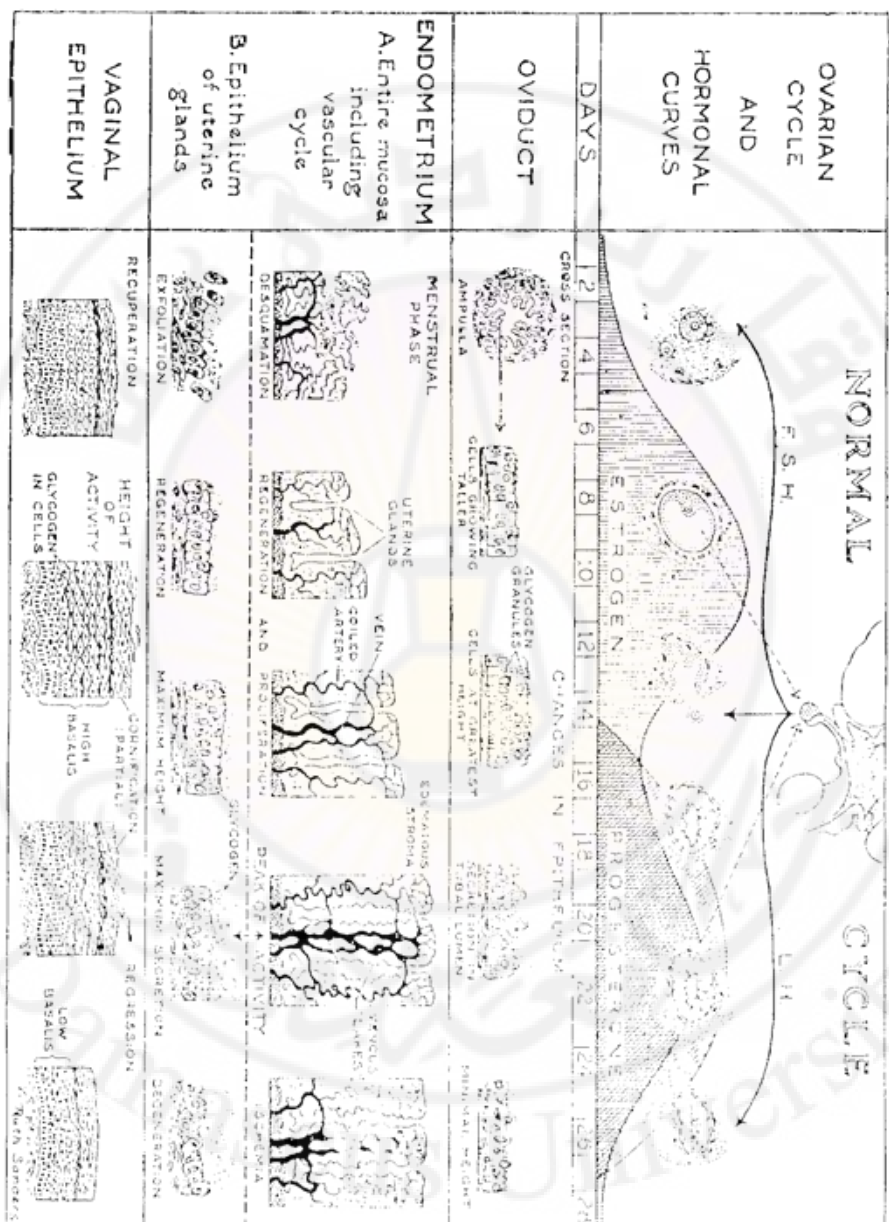
وهو الهرمون المنتج للحيوانات المنوية يتكون من Glycoprotein يتصنع ويختزن في بعض الخلايا المحبة للأساس في الفص الأمامي للغدة النخامية. لهذا الهرمون تأثير كبير على كل من الذكر والأنثى.

تأثيره على الأنثى: على المبيض: في أثناء الطور الجريبي للدورة المبيضية التعاقبية تبدأ مجموعات من الجريبات الصغيرة بالنمو ومع الزمن وعندما

تكون الإباضة وشيكة فإن الجريبات توجد في جميع مراحل التطور وهذه الاستجابة البيضية تتم تحت سيطرة F.S.H وخلال هذا الدور الرئيسي والإفراز المبيضي هو الاستروجين ومن المعتقد أن كميات صغيرة من L.H تكون لازمة قبل حدوث الإباضة تحدث سلسلة من التغيرات المبيضية على التوالي، كما هو موضح بالشكل (57) ومن الممكن أن يتم ذلك الإفراز مفاجئاً لـ L.H في الوقت نفسه والجريبات الأكبر تنفتح بسرعة وهذه هي المرحلة الأساسية من التطور نحو الإباضة والتغيرات السيتولوجية ويزداد احتقاناً شديداً داخل الجريبات. ومع المراحل المبكرة للإباضة هناك دليل على أن الإفراز الأولي للبروجيستيرون ومعايرة الهرمونات الجنسية فسي أثناء الدورة الطمثية في البلاسما تظهر أن F.S.H يكون مرتفعاً في أثناء التطور الجريبي ومنخفضاً ببطء قبل أن يرتفع في منتصف الدورة، ويكون منخفضاً في أثناء طور الجسم الأصفر أما L.H فإنه يبلغ ذروته في منتصف الدورة ويتم ذلك عادة في اليوم نفسه الذي يرتفع فيه F.S.H وهذا الاشتداد في إفراز L.H يكون فوراً قبل الإباضة.

تأثيره على الذكر : على الخصية: بينما يلعب كل من الهرمونات F.S.H و L.H معاً في إفراز الهرمونات في المبيض فإنه في الخصية يلعب الهرمون L.H الدور المسيطر.

يلعب F.S.H دوراً ابتدائياً مكوناً الابدائوم الخلايا المذكورة في أنابيب الخصية وهو المسؤول عن السلامة التشريحية للأنابيب المنوية وتحت تأثيره فقط تجري المراحل المعقدة في تكوين الأمشاج وبالتالي الحيوانات المنوية، في حال استئصال الغدة النخامية عند الحيوانات فإن التأثير الرئيس لـ F.S.H هو تنبيه الأنابيب المنوية حيث أن الأنابيب المنوية هي التي تكسب بنية الخصية.

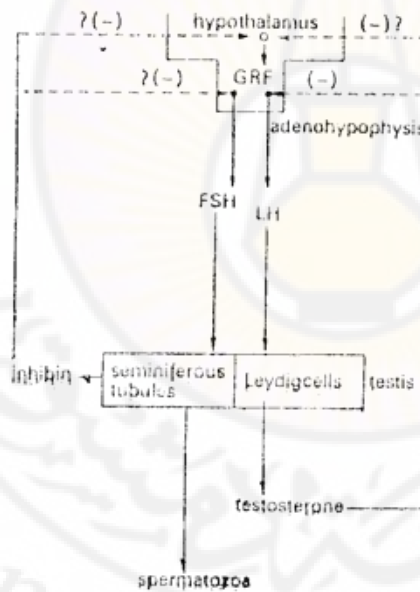


الشكل (57).

تغيرات التي تحدث أثناء الدورة الشهرية عند الإنسان .

يلعب F.S.H دوراً ابتدائياً مكوناً الابتليوم الخلايا المذكرة في أنابيب الخصية وهو المسؤول عن السلامة التشريحية للأنابيب المنوية وتحت تأثيره فقط تجرى المراحل المعقدة في تكوين الامشاج وبالتالي الحيوانات المنوية، ففي حال استئصال الغدة النخامية عند الحيوانات فإن التأثير الرئيس لـ F.S.H هو تثبيبه الأنابيب المنوية حيث أن الأنابيب المنوية هي التي تكون بنية الخصية.

إن نمو الأنابيب المنوية يظهر بدقة بوساطة زيادة وزن الخصية وهناك تأثيرات ممكنة لـ F.S.H على إفراز التستسترون من خلايا ليدج.



الشكل (58).

تأثير LH , FSH على الخصية .

إن نمو الأنابيب المنوية يظهر بدقة بوساطة زيادة وزن الخصية وهناك تأثيرات ممكنة لـ F.S.H على إفراز الاستيرون من خلايا ليدج.

البرولاكتين :

يساعد البرولاكتين على الرضاعة وتؤدي زيادة إفرازه لانقطاع الطمث والعقم، وفي الذكر تؤدي للعنانة.

- تنبيه الأدوية الآتية إفراز البرولاكتين.

- مشتقات الفينوتيازين -الريزربين -ميثيل دوبا.

في حين أن مركبات الأروغوت تثبط إفرازه، ويعتبر الدوبامين العامل المثبط للبرولاكتين.

البروموكريبتين: وهو من الأدوية المؤثرة على البرولاكتين:

١-منبه لمستقبل الدوبامين ونقص البرولاكتين يثبط الإرضاع.

٢-البروموكريبتين مضاد لداء باركنسون حيث ينبه المستقبلات الدوبامينية بعد المشبك في الغدد القاعدية ويزيد بالتالي الدوبامين.

٣-يثبط هرمون النمو في حالة العملاقة ولكن ينبه هرمون النمو في الأشخاص الطبيعيين.

هرمونات المشيمة :

تفرز المشيمة في أثناء الحمل الحاثات الجنسية وتدعى الموجهة القنذية المشيمية (H.C.G) chorionic gonadotrophins أما الهرمونات المستخلصة من النخامة (H.P.G) Human Pituitary .

-الاستعمال الطبي أو الهرمونات المستعملة في العلاج:

١- H.P.G : Human Pituitary gonadotrophine تأثيره يشبه F.S.H

في قوته ولكنه أقل من تأثير L.H يستخرج من النخامة.

٢- H.C.G: له تأثير أساسي مثل LH يشبه تماماً L.H يستخرج من المشيمة.

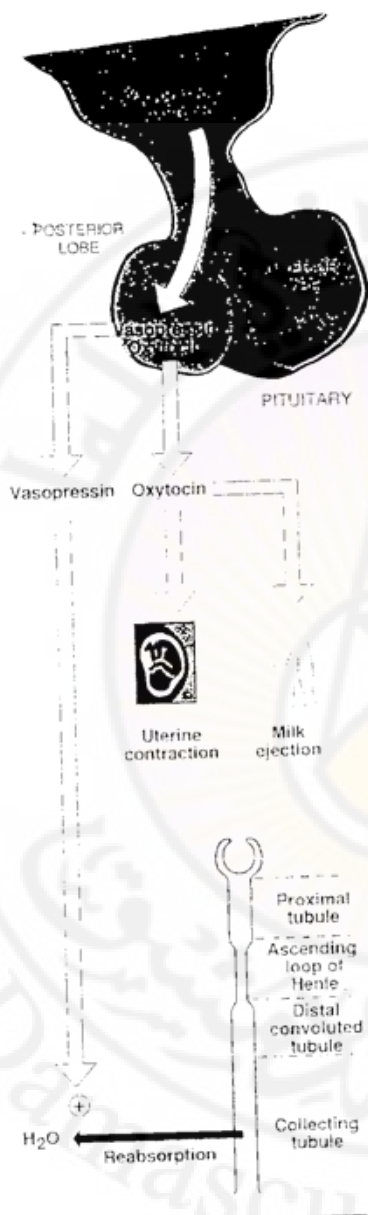


Figure 59
Actions of oxytocin and vasopressin.

الشكل (59).

3- Pregnant mare serum gonadotrophin : P.M.S.G

يستخرج من مصل الفرس الحوامل، له تأثير أساسي منبه لـ F.S.H عند الإنسان ويمكن أن تظهر أعراض حساسية عند استخدامه.

تستخدم هذه الهرمونات في حالة هبوط الخصية عند الأطفال 6-9 سنوات وتستخدم في حالة العقم لإحداث الإباضة.

Human Chorionic gonadotrophine = H.C.G

ملاحظة : ١- نقص البروجسترون المفرز من المشيمة يسبب الاجهاض. ٢- يفرز F.S.H من النخامة أولاً ثم بعد أسبوعين يبدأ إفراز L.H في الدورة الطمثية.

ب- الفص الخلفي: يسمى أيضاً الفص العصبي، يفرز منه هرمونين هما الهرمون المضاد لإدرار البول

(A.D.H) أو Vasopressin

وهرمون الأوكسيتوسين Oxytocin.

ويمثل الشكل (59) تأثير

الهرمونات

١- الهرمون المضاد لإدرار البول: (A.D.H)

-تأثيره على الكلية : له تأثير انتقائي في عروة هنلي والجزء الأقصى من الأنابيب الكلوية حيث يعمل على إعادة امتصاص الماء. وليس له أي تأثير في انطراح الشوارد إذ لا يلائف الفص الخلفى للخلايا عند الحيوانات يؤدي إلى إدراراً كبيراً للبول يشبه حالة البول السكري الكاذبة *Diabetes insipidus* حيث لا يتم إعادة امتصاص الماء في القنويات الكلوية فيزيد حجم البول.

-آلية تأثيره في الكلية: يرتبط الـ A.D.H بمستقبلات V2 الموجودة على سطح خلايا الأنابيب البولية فينشيط خميرة Adenylate Cyclase مما يؤدي إلى زيادة c.A.M.P فيزداد النفاذ في جدران الخلية.

-تنظيم الإفراز : يزداد مع درجة جفاف الجسم، أي عند زيادة الضغط الحثوي، تقوم بهذه العملية مستقبلات خاصة يعتقد أنها تقع قريبة من أجسام الخلية في النواة فوق الأوزموزية Osmo-receptors فعند تعرضها إلى السائل الخارجى العالى في التركيز تنكمش ويزداد السيالة العصبية التي تعمل على تحرير A.D.H من نهايات الأعصاب وسيعاد امتصاص كميات أخرى من الماء بواسطة الأنابيب الكلوية وعلى هذا الأساس سينخفض تركيز البلازما.

٢- التأثير في جهاز الدوران : له تأثير مقبض للأوعية نتيجة لتأثيره في المستقبل V1 مما يؤدي إلى ارتفاع الضغط.

٣- التأثير في العضلات الملساء: يزيد حركة الأمعاء بتأثير مباشر على العضلات الملساء. ويبدو هذا التأثير واضحاً في الأمعاء الغليظة فيعمل على سرعة تفريغ محتوياتها.

-الامتصاص: يتخرب في الجهاز العصبي لذلك يجب أن يؤخذ عن طريق الحقن ويظهر بدء تأثير الحقن بعد عدة دقائق ويستمر ٢-٣ ساعات حيث يبطل تأثيره في الكبد.

-الاستعمال :

١-لعلاج البول السكري الكاذب النخامي (الناجم عن تخريب النخامة).

٢-في حالة نزيف الدوالي.

-مضادات الاستطباب : لا يمكن إعطاء الهرمون في أمراض القلب.

٢-الأوكسيتوسين : Oxytocin:

-له تأثير مباشر على عضلة الرحم لذلك يستعمل عندما تضعف تقلصات الرحم أثناء الولادة، ويمكن استعماله بعد الولادة لقطع النزيف.

-الآثار الجانبية : يمكن أن يؤدي إلى تمزق الرحم في حالة زيادة وزن الجنين.

البحث الثالث

هرمونات الدرق ومضاداتها

تصنع غدة الدرق هرمونين أساسيين هما Thyroxin (T4) وثلاثي يودور الثيروزين (T3) وتخزن في الدرقية بشكل الغلوبولين الدرقي (معد غدير فعال) Thyroglobulin .

-حوالي ٠,٠٤% من T4 و ٠,٤% من T3 يبقيان بشكل حر وحوالي ٨٠% من T4 المتحرر يتحول إلى T3 فعال.

البنية النسيجية لغدة الدرق:

تتركب الغدة الدرقية نسيجاً من ٣ عناصر هي:

١-الحويصلات : وهي الوحدة النسيجية لغدة الدرق وهي أجسواف كروية سطحها أملس يتخللها أعداد كبيرة من الشعيرات الدموية.

٢-الخلايا الغدية: خلايا مكعبة في وضع الراحة وتصبح أسطوانية عند نشاط الغدة وتعود مسطحة عندما يمتلئ الحويصل بالغراء وهي عبارة عن طبقة واحدة تحيط بالجزيئات المليئة بالمواد الغروية.

تصنيع الهرمونات الدرقية:

يتم تصنيع الهرمونات الدرقية وفق المراحل التالية: المخطط(60)

- ١-التقاط اليود الشاردي I^- من الدم إلى الخلايا الغدية الدرقية.
- ٢-أكسدة اليود في الخلية إلى اليود الحر (الوليد).
- ٣-يتم اتحاد اليود مع الثيروزين بواسطة خميرة البيروكسيداز فنحصل على Monoiodotyrosine و Diodotyrosine.

٤- تحدث تفاعلات انضمامية عدة ضمن الخلية الغدية فيعطي T3 و T4 اللذان يدخلان إلى الغراء حيث يتحدا مع التيروجلوبولين مشكلين معقدات غير فعالة.

ويوضح المخطط (60) التالي كيفية تصنيع الهرمونات الدرقية وموضح بشكل (60).

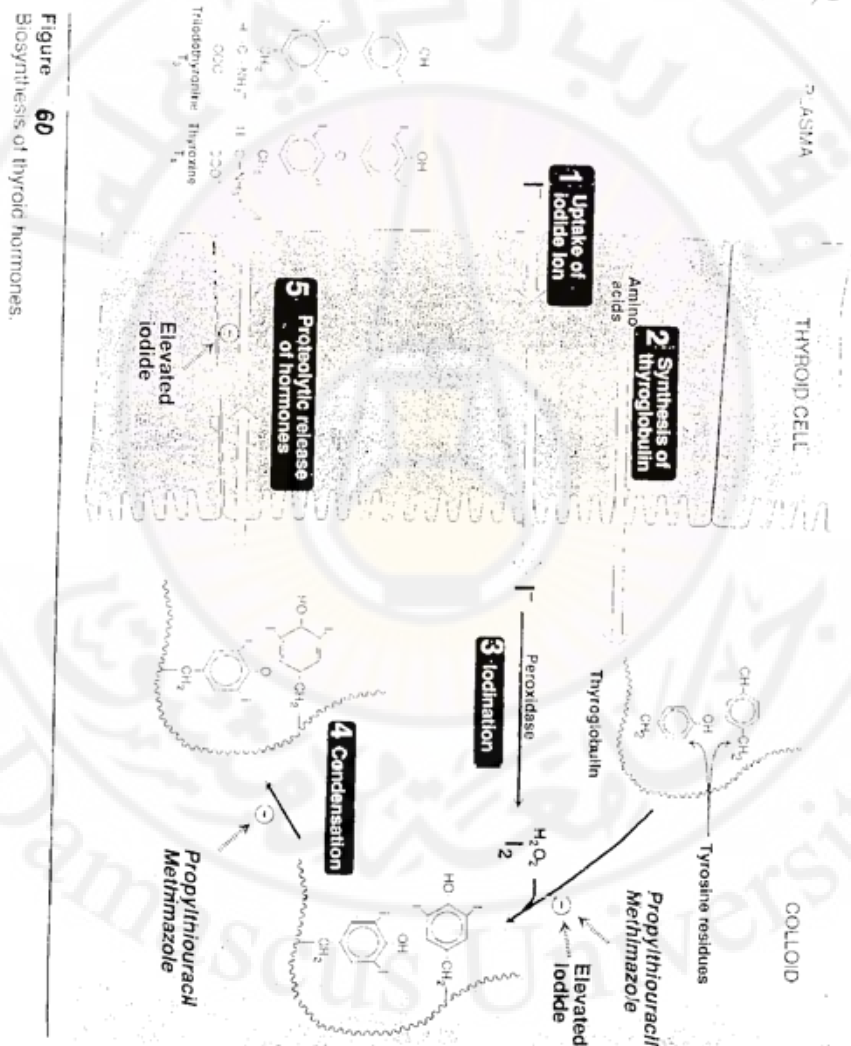
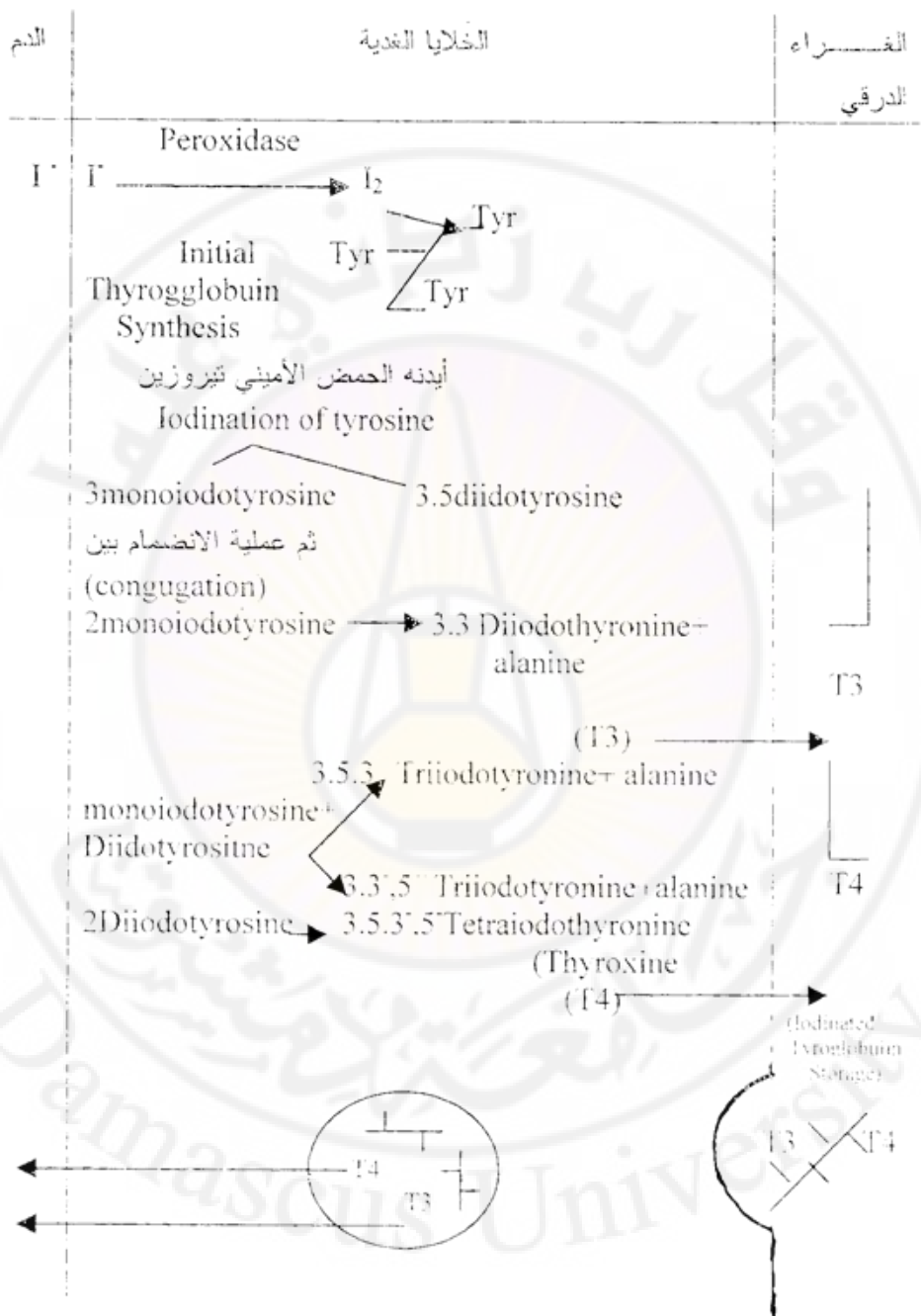


Figure 60
Biosynthesis of thyroid hormones.

الشكل (60) .



الشخبط (60)

تنظيم نشاط الغدة الدرقية:

أ- التنظيم بين الدرقية والنخامية: تفرز منطقة تحت السريبر المحرر للدرق T.R.H الذي يعمل على تثبيبه وإفراز T.S.H من النخامة. يعمل T.S.H على تصنيع وتحرر T4 و T3 من الدرق ثم تعمل T3 و T4 عن طريق التغذية الخلفية السالبة على تثبيط غدة النخامة على إفراز T.S.H وتثبيط منطقة تحت السريبر على إفراز T.R.H.

ب- التنظيم التلقائي للغدة الدرقية: هو تنظيم داخلي للغدة ليس له علاقة بإفراز T.S.H فهو متوقف على تركيز اليود في الدم فعند زيادة اليود في الدم تثبط أيدنه المواد العضوية أي اتحاد اليود مع الثيروزين، لذلك يمكن استخدام محلول اليود في علاج تضخم الدرق ولكن لمدة أسبوعين فقط لأنه بعد هذه الفترة يتم تصنيع الثيروزين من جديد وبالتالي تشكل T3 و T4 من جديد.

تأثيرات هرمونات الدرق:

- ١- التأثيرات المولدة للطاقة : تزيد من عمليات الاستقلاب وزيادة استهلاك O2 وهدم المواد السكرية وإنتاج الحرارة.
- ٢- التأثيرات في جهاز الدوران : تؤدي هرمونات الدرق إلى زيادة ضربات القلب وقوة انقباضه وتوسع الأوعية الدموية المحيطية.
- ٣- التأثير في الجهاز العصبي المركزي C.N.S : زيادة التوتر العصبي وحدوث رعشة.
- ٤- التأثير في الجهاز التلقائي: تزيد حساسية المستقبلات الأدرينية للكاتيكول أمين مع زيادة عدد مستقبلات B في حالة فرط الغدة.

٥-التأثير في الجهاز الهضمي : تسبب زيادة الشهية وزيادة حركة الأمعاء مما يؤدي إلى الشعور بالجوع والإسهال.

٦- النمو : هرمون الدرق ضروري لعمليات النمو الجسمي والعقلي والتناسلي عند الصغار .

٧-التأثيرات الاستقلابية : استنزاف مخزنات الغليكوجين في الكبد والعضلات، زيادة هدم المواد البروتينية، نقص مخزون الشحوم، نقص الكوليسترول، زيادة امتصاص الجلوكوز بوساطة الأمعاء وزيادة استهلاكه داخل الخلايا.

-الامتصاص والمصير :

-T3 أقوى بأربع مرات من T4 ويمتص كل منهما بعد إعطائهما عن طريق الفم .

-يتحول T4 إلى T3

-تستقلب هذه الهرمونات في الكبد Cyt.P450 وتسرع الأدوية المحرصة لهذه الخمائر مثل Phenantoine , Phenobarbital ، الريفامبين (مضاد حيوي)، من استقلاب هرمونات الدرق.

مضادات الاستطباب:

-اختشاء العضلة القلبية الحاد.

-قصور القلب الاحتقاني.

مضادات الدرق : أو أدوية علاج فرط نشاط الدرق وتشمل الانسمام الدريقي:

١-مركبات الأميدات الكبريتية : وتضم :

1- Carbimazole , Propylthiouracil , Methimazol

-تثبط هذه الأدوية عملية تكون هرمونات الدرق عن طريق تثبيط أكسدة اليود إلى يود وليد وذلك عن طريق تحرير مجموعة (SH) التي تخرب

خميرة البيرووكسيداز ونتيجة لذلك فهي تثبط عملية أيدنة المواد العضوية،
التيروسين، وكذلك عملية الانضمام.

-بدء تأثير هذه المجموعة ببطيء (٢-٣ أسابيع) لذلك فهي غير فعالة في
علاج الحالة الحادة من فرط نشاط الدرق، ويكون methimazol أقوى
بعشر مرات من propylthiouracil.

يتحول الكاربامازول (carbimazole) بسرعة في الجسم إلى ميثازول
(Methimazole)
السمية:

ارتفاع حرارة، طفح جلدي، صداع، اضطرابات هضمية زيادة حجم الغدة
الدرقية نقص كريات البيضاء.
ويمكن تفادي التضخم بإعطاء التيروكسين مع هذه الأدوية وذلك لتفادي تنبيه
النخامية حتى لا تفرز (T.S.H).

٢-المواد التي تمنع تركيز اليود في الغدة:

مثل فوق كلورات البوتاسيوم، وهو مركب سام لا يستعمل حالياً.

٣- محلول اليود المائي (محلول لوغول):

-يعمل على إنقاص حجم الغدة وينقص من عمليات الاستقلاب.
-يقلل النبض وغيره من الأعراض الأخرى الناتجة عن فرط النشاط.
-يظهر تأثيره بعد ٢٤ ساعة من تعاطيه ويؤخذ فقط لمدة ١٠-١٥ يوماً.
آلية التأثير:

-يثبط خميرة Protease التي تحرر T3 و T4 من التيروغلوبولين.
-يثبط أيدنة التيروسين.

-يمنع من التأثير المنبه لـ T.S.H على أنزيم Adenylcyclase.

٤- اليود المشع I^{131} :

يعطي أشعة تخترق أنسجة الغدة إلى مسافة ٢-٢,٥ ملم فتتخرب الأنسجة القريبة منها وتقلل من نشاط الغدة وتحد من فرط إفراز الهرمون.
مضادات الاستطباب:
الحمل - الرضاعة - المرضى تحت سن ٢٥-٣٠ سنة.

البحث الرابع

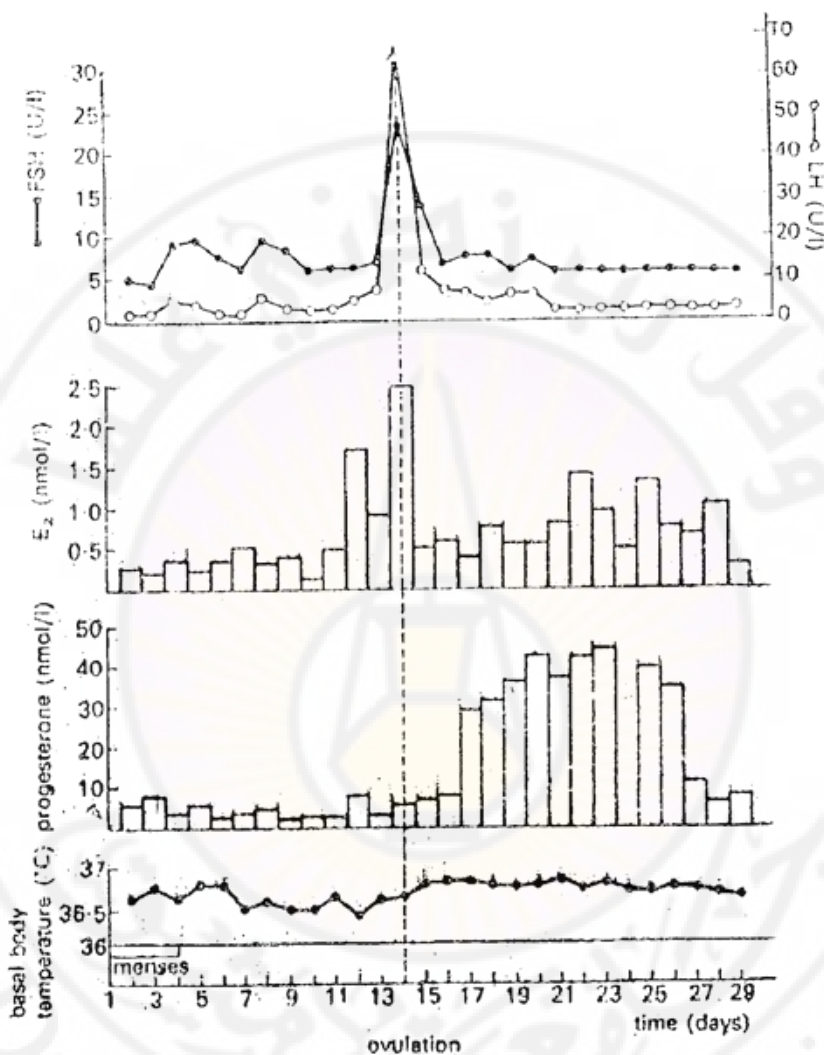
الهرمونات الجنسية

أولاً : هرمونات الأنثى: الأستروجينات Oestrogenes

تبدأ دورة الحيض بإفراز الهرمون المنشط للحويصلات F.S.H، الذي يعمل على نمو الجريبات، وفي الوقت نفسه يجعل المبيض يفرز الهرمونات المنشطة للرحم، والتي تسمى الاستروجينات. وهي تؤثر على الغشاء المبطن للرحم Endometrium، وتتحول خلايا الطبقة الأولى الموجودة على السطح إلى خلايا حشرقية Squamous cells.

وفي اليوم الرابع عشر أو الذي يسبقه قليلاً (١٢-١٣) يفرز هرمون آخر من الغدة النخامية هو الـ L.H (ويسمى في الذكر I.C.S.H) الهرمون المنبه للخلايا البينية Interstitial cell stimulating hormone وهو يعمل مع الـ F.S.H على إخراج البويضة من جريبها، فتحدث الإباضة في اليوم الرابع عشر، ويتكون في مكانها الجسم الأصفر، الذي يفرز هرمون البروجيستيرون، والذي يؤثر على الرحم، بحيث يجعله مستعداً لتقبل البويضة المخصبة إذا حصل الإخصاب في هذا الوقت، أما إذا لم يحدث الإخصاب فتموت البويضة ويقل إفراز الـ F.S.H والـ L.H وهذا يسبب النزيف وانتهاء دورة الحيض.

ويمكن فصل الاستروجينات في المبيض والقشرة الأدرينية والخصية. كما يمكن تصنيعه. وتمتص الاستروجينات الطبيعية من القناة الهضمية. ولكن تأثيرها يبطل في الكبد. ولذا فإنها تعطى عن طريق الحقن فقط.



الشكل (61) .

التغيرات التي تحدث في هرمونات الأنثى
ودرجة الحرارة أثناء الدورة الشهرية .

يوجد ثلاث أنواع من الاستروجينات :

أ-الاستروجينات الطبيعية ؛ تحتوي نواة ستيروئيدية وتشمل على Oestrone و Oestradiol و Oestriol.

ب-الاستروجينات نصف المصنعة : Ethinyloestradiol يعتبر من أقوى الاستروجينات. وهو يؤثر إذا أخذ عن طريق الفم ولا يبطل مفعوله في الكبد.

ج-الهرمونات المصنعة : وهي غير ستيروئيدية مثل Diethyl Stilbesterol وهي تؤثر عن طريق الفم.

الامتصاص والمصير:

تمتص الاستروجينات الطبيعية من جهاز الهضم والجلد ولها تأثير محدود بعد أخذها عن طريق الفم لسرعة استقلالها في الكبد، وتطرح في البول بشكل حمض الغلوكوروني.

التأثير:

-تؤثر بشكل خاص على تصرف الأنثى وهي المسؤولة عن تطور الطفلة حتى تصبح فتاة بالغة.

-لها تأثير بناء لكنه أضعف من تأثير هرمون الذكر.

-تسبب الجرعة الكبيرة وذمة لاحتباس الماء والأملاح.

-يزيد من عوامل التخثر مثل العامل السابع والعامل التاسع.

-يقلل كوليسترول الدم ويزيد من الشحوم الثلاثية.

-يساعد على ترسب الكالسيوم في العظام.

الآثار الجانبية :

-قيء - وذمة - نزيف مهبطي عند التوقف عن استعماله.

-قد يسبب سرطان بطانة الرحم أو سرطان عنق الرحم خاصة في الشابات اللواتي استعملن أمهاتهن جرعة كبسيرة من Diethylestilbestrol قبل الحمل.

-تؤدي إلى تحجر الثدي.

مضادات الاستروجين :

١- Tomoxifen : مركب غير ستيرويدي يتنافس مع الاستروجينات على مستقبلاتها لذلك يمنع من مفعولها.

-يستعمل في علاج سرطانات الثدي الناتجة عن العلاج بالاستروجين. -سميته وسط.

٢- Clomiphene (clomid) : مركب غير ستيرويدي يحرض الإباضة عن طريق تنشيط منطقة تحت السرير على إفراز الهرمون المطلق للموجه التناسلية (Gn RH) والموجهات التناسلية gonadotrophin بتدخله في التغذية الخلفية السالبة للاستروجينات على المهاد (السرير) والنخامة.

-استخدم بنجاح في علاج العقم المترافق بغياب الدورات الإباضية لكنه غير فعال في النساء اللواتي لديهم اضطراب في وظيفة الإباضة ناجمة عن قصور نخامي أو مبيضي أي يجب أن تكون منطقة تحت المهاد (تحت السرير) النخامية سليمة ونسبة الاستروجين في حدوده الطبيعية.

التأثيرات الجانبية: هبات ساخنة- صداع- إمساك، تشوش في الرؤية، تفاعلات تحسسية، سقوط الشعر.

البروجسترون:

-البروجسترون الطبيعي يفرز في النصف الثاني من الدورة الطمثية تحت تأثير L.H.

-يفرز جزء صغير بواسطة قشر الكظر في كل من الأنثى والذكر، ويفرز جزء كبير من المشيمة أثناء الحمل.

-عند نهاية الدورة الطمثية إذا لزم يحدث إخصاب ينخفض مستوى البروجيستيرون فجأة ويكون هذا الانخفاض السبب الرئيسي لبدء النزيف. الامتناس : لا يؤثر عبر الغم لمروره الأول بالكبد. ويؤخذ عن طريق الحقن ويستقلب في الكبد إذ يتحد مع حمض الغلوكوروني.

تأثيره: يؤثر على الرحم المنبه بواسطة الاستروجين حيث يزيد من عدد الغدد في جدار الرحم ويجعل الرحم يستجيب للأدوية المقبضة مثل الأوكسيتوسين، وهو يهيئ جدار الرحم لأن يكون في وضع مناسب لاستقبال البويضة المخصبة ويتقدم الحمل تفقد المشيمة البروجيستيرون، ووجوده مهم لاستمرار الحمل.

-يثبط الإباضة بسبب استمرار البروجيستيرون مما يؤدي إلى تثبيط إعادة امتصاص الصوديوم.

-يتنافس البروجيستيرون مع الالديستيرون في الأنابيب الكلوية.

الاستعمال الطبي:

يستعمل في حبوب منع الحمل، في حالة عسر الطمث، لعلاج البطانة الرحمية المهاجرة للسيطرة على نزيف الرحم مضطرب الوظيفة. لعلاج سرطانات الرحم.

-موانع الحمل الفموية : يتم استخدامها بطرق عدة

١-الطريقة المزدوجة : يتم تناول حبوب تحتوي مزيجا من البروجيستيرون والاستروجين وتتخذ هذه الحبوب في اليوم الخامس من بدء النزيف ولمدة ٢٠ يوما.

٢- الطريقة المتتابة : يؤخذ الاستروجين وحدة لمدة ١٤-١٦ يوماً ثم مزيج من الاستروجين والبروجيستيرون لمدة ٥-٦ أيام. لا تستعمل هذه الطريقة حالياً لحدوث سرطانات في البطانة الرحمية.

آلية التأثير: أ-يثبط الاستروجين الـ F.S.H فيمنع نمو الجريبات.

ب-يثبط البروجيستيرون الـ L.H فيمنع الإباضة.

ج-يؤدي إلى زيادة لزوجة الإفرازات المهبليّة.

د-حدوث تغير في البطانة الرحمية لا يلائم لتعشيش البويضة.

٣- استعمال البروجيستيرون وحدة استعمالاً مستمراً :

تأثيره : لا يؤثر في الإباضة، لا يؤثر في الهرمونات الداخلية، لا يؤثر في الرضاعة.

آلية التأثير : زيادة لزوجة الإفرازات المهبليّة، نمو البطانة الرحمية غير مطابقة لما يحدث في الدورة الفيزيولوجية العادية فهو لا يناسب تعشيش البويضة المخصبة.

التأثيرات الجانبية لحبوب منع الحمل:

غثيان - قيء - زيادة الوزن - صداع - تثبيط الرضاعة - تثبيط الحالة النفسية - اضطرابات جلدية، ارتفاع ضغط الدم، اضطرابات دموية.

ثانياً : الأندروجينات :

١- التستوسترون : سيتروئيد يشكل الهرمون الطبيعي للذكر، يفرز بواسطة:

أ- يفرز بواسطة الخصية تحت تأثير L.H. موضح بالشكل (62).

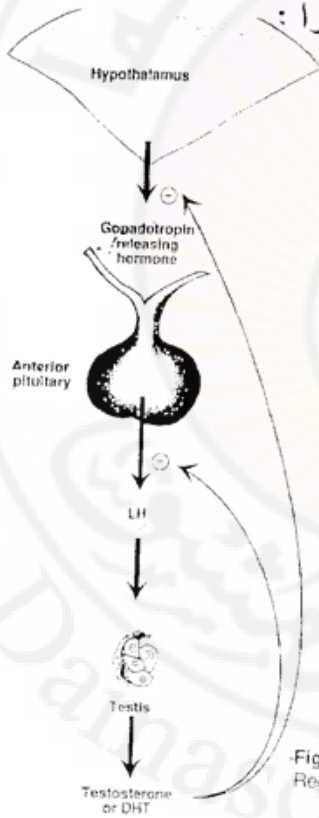


Figure 62
Regulation of secretion of testosterone.

الشكل (62) .

ب- يفرز من قشرة الكظر.

ج- في حالة الأنثى يفرز من المبيض.

التأثير :

١- يزيد التستسترون من حجم كيس الخصية والحوصلات المنوية كما يؤثر على أعضاء الجنس الذنوية ويضخم الحبال الصوتية فيزيد الصوت عمقاً.

٢- استمرار استعمال التستسترون في الذكر يسبب اضمحلال الخصية عن طريق تثبيط الغدة النخامية والذي يؤدي إلى انخفاض الغونادوتروبينات.

٣- كثرة استعمال التستسترون عند الأنثى يسبب اضمحلال المبيض عن طريق تثبيط الغدة النخامية.

٤- يزيد هذا الهرمون من حجم العضلات نظراً لتأثيره البناء للجسم كما يزيد معدل النمو عند الأطفال، وتسبب الجرعات العالية منه إلتئام غضاريف العظام قبل أوانها مما يؤدي إلى قصر القامة.

٥- يزيد حجم الأعضاء الداخلية، ويسبب احتجاز النتروجين في الأنسجة ويزداد الوزن بصورة عامة.

٦- للتستسترون تأثير يشبه تأثير ستيروئيدات القشرة الأدرينية في احتباس كلور الصوديوم والمداومة على استعماله تسبب وذمة.

المصير والامتصاص:

التستسترون غير فعال عند إعطائه عن طريق الفم فهو يمتص من القناة الهضمية لكنه يفقد تأثيره في الكبد ، أما الميثيل تستوسترون دواء نصف مصنع، فإنه يقاوم تأثير الكبد، ويفضل أن يؤخذ تحت اللسان ليصل إلى الدورة الدموية دون أن يذهب إلى الكبد.

٢- فلوكسي ميستيرون Fluoxymesterone :

و هو مركب نصف مصنع فعال فمويًا :

- ١- يستعمل في حال ضعف الغدد التناسلية وفي حالات الشيدوخة.
- ٢- يستخدم لزيادة معدل النمو عند البلوغ على أن تكون الجرعة صغيرة تجنباً للانتدام المبكر نغضاريف الأطراف.
- ٣- يستخدم في حالات تضخم الخصية.
- ٤- يستخدم لتتبيه عمليات البناء/ بناء الجسم وزيادة الوزن.
- ٥- عند الأنثى: يستخدم لعلاج النزف الرحمي - لوقف إفراز اللبن - النسياب الثدي المزمن لبناء الجسم وزيادة الوزن.

البحث الخامس

الحاثات الكظرية وهرمونات القشرة الكظرية

يفرز هرمون A.C.T.H من قبل الخلايا المحبة للأساس من الفص الأمامي للغدة النخامية ينظم إفرازها الهرمون المحرض لإفراز الحاثات الكظرية وهو يتركب في منطقة تحت السرير البصري.

في الحالة الطبيعية تفرز بكمية قليلة جدا وتستقلب بسرعة ونصف عمرها في المصل ٥-٢٥ دقيقة لذلك كميتها في المصل قليلة جدا وتقدر بـ ١٢-٥٥ بيكرو غراما/سم^٣ تتصف كميتها في المصل بتبدلات نهائية حيث تزداد هذه الكمية بعد منتصف الليل وتنقص في أثناء النهار وهذه التبدلات تعتبر المسؤولة عن كمية الكورتيزول المتبدلة في المصل ومعدل إفرازه اليومي ٥-٢٥ ميكرو غراما.

العوامل المؤثرة في إفراز A.C.T.H:

هناك عوامل عديدة تؤثر على إفرازه من الفص الأمامي للغدة النخامية وهي:

١- تحت السرير : Hypothalamus

يفرز تحت السرير العامل لإفراز A.C.T.H وهو C.R.F Corticotropin releasing factor وهي تسرع من اصطناع وتحرر A.C.T.H من الغدة النخامية .

٢- تركيز الهيدروكورتيزون في الدم: تسبب زيادة تركيز الهيدروكورتيزون في الدم بتنشيط تحرر A.C.T.H والعكس صحيح أيضا وهذه تعرف بالتغذية الخلفية.

٣- التوتر أو الشدة Stress: أي حالة ضغط مثل الحركة والبرد فهي تزيد من إفراز A.C.T.H بتنبيه تحت السرير أو بزيادة إفراز الأدرينالين من نخاع غدة الكظر والأدرينالين ينبه إفراز A.C.T.H.

٤- هرمونات الجنس Sex hormones : الاستروجين ينبه إفراز A.C.T.H بينما الأندروجين يثبط إفرازه.

غدة الكظر Adrenal Gland:

تتكون من جزئين :

١- النخاع ويفرز الأدرينالين والنور أدرينالين.

٢- القشرة وتفرز:

أ- هرمونات قشرة الكظر السكرية

Glucocorticoide Hormone.

ب- هرمونات قشرة الكظر المعدنية

Mineralcortcoids hormones.

ج- الهرمونات الجنسية

Sex hormones.

وقشرة الغدة الكظرية ضرورية

لاستمرار الحياة. واستئصال الغدتين

من حيوان يسبب وفاته. ويسبب

نقص إفراز القشرة مرض أديسون

Addison (تنبيط عام، وفقر دم،

واصفرار الجلد، وانخفاض في ضغط

الدم).

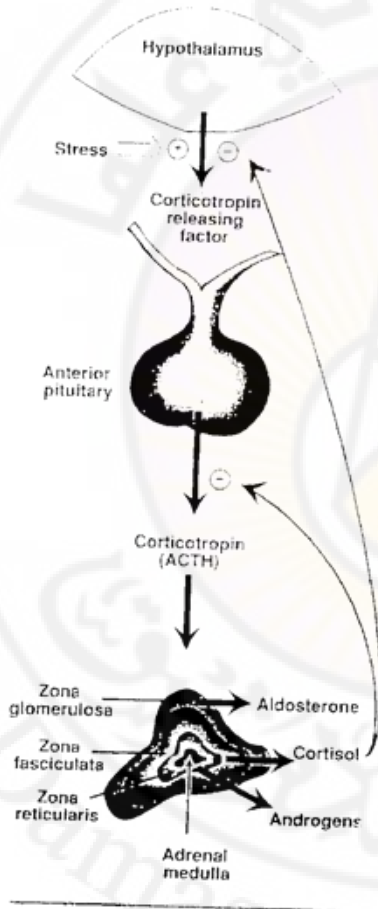


Figure
Regulation of corticosteroid
secretion.

شكل (63) .

العوامل المؤثرة على إفراز A.C.T.H .

أما زيادة إفرازها فيسبب متلازمة كوشينغ Cushing Syndrom.

آ-هرمونات قشرة الكظر السكرية:

الغلوكو كورتيكويدات هي ستيروئيدات Steroids تؤثر على استقلاب السكاكر وتشمل هذه المجموعة على الكورتيزون والهيدروكورتيزون أو (الكورتيزول) Cortisol. والكورتيزون أقل تأثيراً من الهيدروكورتيزون، وهو يتحول في الكبد إلى الشكل الفعال أي الهيدروكورتيزون. وتقسم هذه الهرمونات بما يلي:

١-استقلاب السكر: تنشط تحويل البروتينات إلى مواد سكرية gluconeogenesis يخزن جزء منها في الكبد على هيئة غليكوجين، والجزء الآخر يسبب زيادة معدل سكر الدم والبول.

٢-استقلاب البروتينات: تثبط هذه الهرمونات عملية اصطناع البروتين، وتساعد على هدمه. وينتج عن ذلك وقوف النمو وانطراح الحموض الأمينية وحمض البول في البول.

٣-استقلاب الشحوم: تؤثر هذه الهرمونات على اختزان الشحوم، فتترسب في أماكن معينة، مثل الرقبة والوجه والجذع.

٤-استقلاب الماء والشوارد Electrolytes: يسبب الهيدروكورتيزون احتجاز retention الصوديوم ويزيد من انطراح البوتاسيوم. لذا فعند استعمال كميات كبيرة منه أو عند استعماله لمدة طويلة فإنه يسبب وذمة أو ورمًا.

٥-يثبط إفراز الـ A.C.T.H من الفص الأمامي للنخامة (بالية التغذية الخلفية) مما يؤدي إلى تثبيط وضمور atrophy قشرة الكظر.

٦-ينبه الجهاز العصبي المركزي ويؤدي إلى المرح.

٧- على القناة الهضمية: يسبب زيادة في إفراز الحمض. ويعد حدوث القرحة من الآثار الجانبية للمعالجة بالكورتيزون.

٨- على الدم يسبب نقصاً في محبات الحمض Eosinophils.

٩- تأثيره على استقلاب الكالسيوم : يقلل من امتصاص الكالسيوم في الأمعاء، ويزيد من إفرازه في البول. وقد يسبب هشاشة العظام.

١٠- تأثيره المضاد للالتهاب : يؤثر الكورتيزون على الالتهاب فهو يثبط خميرة الفوسفوليبياز A2 لحجب إطلاق حمض الإراشيدني وهو طليعة البروستاغلاندينات والليكوترينيات.

١١- تأثيره المضاد للرثية : وينتج عن التأثير المثبط للالتهاب ومن تأثيره على تثبيط خميرة الهيالورونيداز Hyaluronidase (الذي يزيد من قابلية الغشاء المصلي Synovial membrane لانتشار البوائيل). وبهذا يزيد مقاومة أغشية المفاصل ويقلل الوذمة.

١٢- تأثيره المضاد للحساسية: يفيد في بعض حالات الحساسية حيث

١- لا يعاكس تأثير الهيستامين.

٢- تثبيطه لتكون الأجسام المضادة في الجسم.

وهكذا فإن الكورتيزون يحجب الحالات الالتهابية، مما يوجب ملاحظة المرضى الذين يأخذونه بعناية كبيرة.

١٣- يمنع من تكون الألياف العضلية في الجسم، وهذا يفسر عدم سرعة التئام الجروح لدى استعماله في العلاج.

المصير والامتصاص:

يمتص الكورتيزون سواء أعطي عن طريق الفم أو الحقن ويتحول في الكبد إلى الهيدروكورتيزون.

الفوائد العلاجية:

يعالج الكورتيزون أعراض مجموعة كبيرة من الأمراض، وبخاصة آلام الرثّة المفصالية ولكنه لا يشفى منها. وعند وقفه دفعه واحدة، تنعكس الحالة، وتحدث أعراض انسحابية خطيرة، تشمل ضعف العضلات، ونقص سكر الدم، وانخفاض ضغط الدم، ولتجنب حدوث هذه الأعراض الانسحابية يجب إيقافه تدريجياً، وإعطاء هرمون الـ A.C.T.H قبيل وقفه، للتحقق من تثبيط الغدد الأدرينية. ويستعمل أيضاً في أمراض الحساسية مثل الاكزيما والربو. وينبغي الامتناع عن استعمال الكورتيزون والـ A.C.T.H في الحالات الآتية:

١- البول السكري، إلا إذا أعطيت كميات كافية من الأنسولين.

٢- قرحة المعدة.

٣- السل.

٤- ارتفاع الضغط.

٥- قبيل إجراء العمليات الجراحية وبعدها.

ومن أهم عيوب الكورتيزون والهيدروكورتيزون في علاج الرثّة أنهما يحبسان الصوديوم. لذا تستبدل بهما مركبات صناعية أقل منهما تأثيراً بالنسبة للأثار الجانبية. كما أن هذه المركبات تمتاز بأنها أكثر تأثيراً في جرعات أقل.

البريدنيزون Prednisone وهو مستحضر من الكورتيزون.

البريدنيزولون Prednisolone وهو مستحضر من الهيدروكورتيزون ويستعملان بمقدار ٥-١٠ ملغ.

الديكساميثازون Dexamethazone : وفيه ذرة فلور على الفصم C9 وجذر ميثيل على C6 ويستخدم في علاج الرثّة وهو أفضل من بریدنيزولون

Prednisolone وتعدل كل ٢٥ ملغ من الكورتيزون ٢٠ ملغ من الهيدروكورتيزون، و ٥ ملغ من البريدنيزولون و ٠,٧٥ ملغ من الديكساميثازون.

ب- هرمونات قشرة الكظر المعدنية:

أهمها: الألدوستيرون Aldosterone والده أوكسي كورتيكوستيرون D.O.C. = D.O.CA = Deoxy Coricosterone وهما يعملان على تنظيم الأملاح في الجسم، وعلى احتجاز الصوديوم وانطراح البوتاسيوم في البول.

ويعد الألدوستيرون أقوى بكثير من الده أوكسي كورتيكوستيرون، وهو فعال عن طريق الفم. ولا يتوقف إفرازه على وجود الغدة النخامية أو هرمونها الـ A.C.T.H ولكنه يتوقف على المقدار الذي يتناوله الإنسان من ملح الطعام. فالغذاء الحاوي كمية منخفضة من كلور الصوديوم ينبه الألدوستيرون. ويعطى بمقدار ٠,٢ ملغ في العضل أو عن طريق الفم.

أده أوكسي كورتيكوستيرون: يمكن معالجة الحالات الخفيفة من مرض أديسون باستعمال الدوكا بالإضافة إلى غذاء غني بكلور الصوديوم وفقير بالبوتاسيوم. فهو يعمل على إعادة امتصاص الصوديوم من القنوات الكلوية، وعلى إخراج البوتاسيوم في البول. كما أنه يقلل من اطرارح الصوديوم بواسطة الغدد العرقية والغدد اللعابية وغيرها من غدد القناة الهضمية.

الـ DOCA لا يمتص من القناة الهضمية، فهو غير فعال فموياً نتيجة مروره الأول في الكبد. لذلك يعطى حقناً عضلياً. غير أنه (يتمص من الغشاء المبطن للفم)، لذلك يعطى أقراصاً تحت اللسان يحوي كل منها ٢ ملغ.

-الـ DOCA لا تملك تأثير الغلو كورتيكويد فهي تؤثر في استقلاب السكريات والبروتينات، وليس لها تأثير مضاد للالتهاب أو الحساسية.

مثبطات التركيب الحيوي لهرمونات القشرة الكظرية:

١-ميتي رابيون Metyrapone : يستعمل لمعالجة تناذر كوشينغ، ويمكن استعماله في اختبارات الوظيفة الكظرية، لكن اختبار دي مكساكورتيزون أفضل منه.

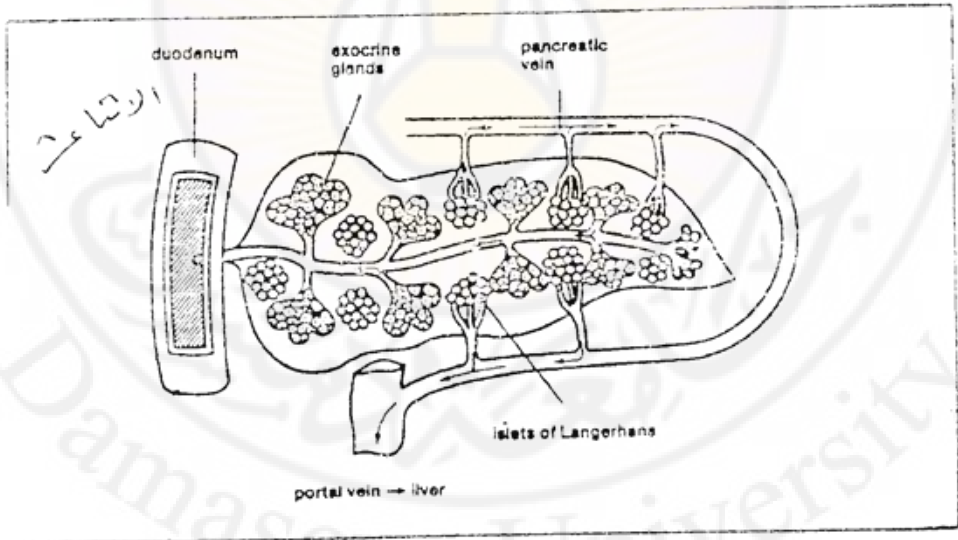
يتداخل مع تركيب الستيروئيدات القشرية بحصر المرحلة النهائية في تركيب الهرمونات.

٢-السبيرونولاكتون Spironolactone: يستخدم في حالة زيادة نشاط تصنع الكورتيزون. ويتنافس مع مستقبل الهرمونات المعدنية، وبالتالي يثبط عودة امتصاص Na في الكلية. ويمكن أن يعاكس تركيب الألدوستيرون والتستوستيرون.

البحث السادس

الأنسولين وخافضات السكر الفموية

تشكل البنكرياس (المعككة) مع الكبد أهم الغدد الهاضمة في الجسم ويمكن تمييز جزئين مختلفين من البنكرياس مجهرياً وهما الغدد ذات الإفراز الداخلي (Eidocrine) والغدد ذات الإفراز الخارجي (Exocrine). يتشكل جزء الإفراز الداخلي من ١-٢ مليون خلية نسيجية والتي تعرف باسم جزر لانغرهانس يتم في هذا الجزء تشكل هرموني الأنسولين والغلوكاغون ويصل هذان الهرمونان إلى الدورة الدموية عن طريق الوريد البنكرياسي شكل (64).



الشكل (64) يظهر الجزء الإفرازي الداخلي والخارجي للبنكرياس .

أما الجزء الإفرازي الخارجي فهو عبارة عن نسيج برانشيمي مسؤول عن إنتاج الخمائر الهاضمة والبيكربونات والتي تصل إلى الاثني عشري بشكل

محلول مائي حيث تقوم بوظيفتها الهاضمة في الأمعاء ولا يمكن الاستغناء عنها في عملية الهضم.

لغدة البنكرياس وظيفتان مختلفتان:

١- إفراز عصارة هاضمة من الحويصلات المفرزة Secretory as-cini تصل عن طريق قناة البنكرياس إلى الاثني عشر.

٢- إفراز هرمونات من جزر لانغرهانس تصل مباشرة إلى الدورة الدموية وتؤثر على الاستقلاب العام.

تحتوي جزر لانغرهانس على نوعين أساسيين من الخلايا الحبيبية سميت خلايا α وخلايا β بالإضافة إلى ثالث سمي خلايا دلتا δ .

-خلايا ألفا : تحتوي على حبيبات تتلون بالمحاليل الغولية من المواد الملونة وتفرز هرمون الغلوكاغون الذي يسبب زيادة في سكر الدم.

-خلايا بيتا : تحتوي على حبيبات تلون بالمحاليل المائية من المواد الملونة وتفرز هرمون الأنسولين الذي يخفض سكر الدم.

-خلايا دلتا : تفرز somatostatin

-خلايا F : تفرز pancreatic polypeptide

الأنسولين :

يلعب دوراً هاماً في الاستقلاب العام مسبباً زيادة استقلاب مائيات الفحم، اختزان الغليكوجين، اصطناع الحموض الدسمة، تمثيل الحمض الأميني واختزان البروتين في الدور البنائي للهرمون يتجلى بعمله في نسج مختلفة و الدور البنائي الهام للهرمون يتجلى بعمله في نسج مختلفة تضم الكبد والعضلات و النسج الشحمية.

الاصطناع الحيوي للأنسولين:

يتشكل الأنسولين من طليعة الأنسولين Pro-insulin التي تتركب من ٨٤ حمضاً أمينياً.

تتشكل طليعة الأنسولين في الشبكة الهيولية الباطنة لخلايا بيتا (rough endoplasmic reticulum).

تتكشف في جهاز غولجي وتتحول لأنسولين يخترن في حبيبات الإفراز المتناثرة في الهيولي وتتحلل بعملية الليماس.

يؤدي حقن الالوكسان Alloxan إلى تخريب خلايا β مما يؤدي إلى الإصابة بمرض السكري نتيجة لارتفاع سكر الدم الناتج عن نقص في الأنسولين من جهة وعن نشاط إفراز الغلوكاكوزون من خلايا α السليمة من جهة أخرى.

العوامل المحرصة على إفراز الأنسولين :

من أهم العوامل هو زيادة سكر الدم فحين يرتفع السكر في الدم يزداد الإفراز من الأنسولين نتيجة لزيادة تركيز الـ Cyclic AMP داخل خلايا بيتا ويتم هذا التأثير إما بصورة مباشرة على الـ ATP الذي يتحول إلى Cyclic AMP أو تنشيط adenyl cyclase.

ومن العوامل الأخرى المحرصة لإفراز الأنسولين هي: الهرمونات المعدية (هرمون Secretin وهرمون glucagon, pancrozymin) (هرمون غشاء الاثنى عشر)، مستقبلات بيتا لكاتيكول أمين والبروستجلاندين فهي تزيد من تركيز cAMP في خلية بيتا بتوسط الادنيل سيكلاز. كما يقوم CAMP بتحريض البروتين كيناز التي تتوسط فسفرة البروتيناز والخمائر.

المصير والامتصاص:

لا يؤثر الأنسولين عن طريق الفم لتخربه بالخمائر الهاضمة لذا يعطى عن طريق الحقن ويتخرب بعد احتضانه في الكبد بواسطة أنزيم غلوتاتيون

أنسولين ترانس هيدروجيناز هذا الأنزيم يسبب تحطم الربط S-S الذي يصل السلسلة A و B. في جزئي الأنسولين.

تأثير الأنسولين على الاستقلاب: Metabolic effects of insulin:

١-يخفض سكر الدم نتيجة للأسباب التالية:

أ-زيادة استخدام الجلوكوز المحيطي وذلك عن طريق زيادة نفاذ غشاء الخلايا للجلوكوز والحموض الأمينية.

ب-زيادة تصنيع الغليكوجين وخصنه عن طريق تثبيبه أنزيم Hexo Kinase الذي له القدرة على تحويل الجلوكوز خارج الخلية إلى جلوكوز ٦ فسفات داخل الخلية وزيادة على ذلك الأنسولين ويزيد تجدد ATP اللازم لتفاعل Hexo Kinase .

٢-التقليل من تحطم الدهون وذلك إما :

أ-نقص في نشاط خميرة Lipase .

ب-زيادة تكون الدهون Lipo genesis.

٣-زيادة تصنيع البروتين:

أ-يمنع تكون السكريات من المواد الأخرى gluconeogenesis

ب-عن طريق تثبيط هرمون النمو .

٤-التأثير على الشوارد :

انخفاض سكر الدم يتبعه انخفاض في البوتاسيوم والفوسفات نتيجة ترسبهما مع الجلوكوجين في الكبد أو إلى زيادة دخولهما الخلايا مع الجلوكوز .

الداء السكري Diabetes mellitus:

إن نقص الأنسولين يؤدي إلى حدوث الداء السكري ويوجد نوعان منه:

أ-داء السكري المعتمد على الأنسولين أو النمط I (IDDM) : وهي الحالة معتمدة أو متوقفة على الأنسولين وينتج عن نقص في اصطناع الأنسولين ويصاب به الشباب غالباً.

ب-داء السكري غير المعتمد على الأنسولين (NIDDM) أو النمط II : يصاب به بعد سن ٤٠ سنة ويكون مرضى الداء السكري بنمطه الثاني بدنيين غالباً. ويتميز الداء السكري بالتغيرات الآتية:

١- استقلاب الكربوهيدرات: يحدث تغيرات في استقلاب الكسريات وينتج عنها زيادة فرط سكر الدم وظهور السكر بالبول ويرجع ذلك لسببين:
أ- نقص معدل دخول السكر خلال غشاء الخلايا.

ب- فاعلية الخمائر التي تحول الغلوكوز إلى غلوكجين أي خميرة glucogen Synthetaze مما يؤدي إلى زيادة تحرر السكر في الكبد للدوران نتيجة تحلل الغلوكجين المدخر وعلى حساب الحموض الأمينية والجليسرول.

٢- استقلاب البروتينات: تتحول الحموض الأمينية إلى غلوكوز ويتحول جذر الأميني إلى بوله يفرغ بطريق البول Azoturea ويصبح التوازن الأزوتي سلبياً ويفسر التحول الحاصل بزيادة تقويض البروتينات.

٣- استقلاب الدسم: تزداد كمية الدسم في الدم Hyperlipemia نتيجة تحرك الدسم من المدخرات ويزداد تكوين الأجسام الكيتونية Ketone bodies ويتبع ذلك احمضاض وتثبيط الجهاز العصبي المركزي ثم السبات فالموت.

مستحضرات الأنسولين:

١- الأنسولين المائي Soluble regular insulin عبارة عن محلول مائي من الأنسولين وهو حمضي التفاعل وتأثيره سريع ولكنه يبقى لفترة قصيرة ويوجد بتراكيز مختلفة ١ ، ٤ ، ٨ وحدة/مل ويحقن عادة تحت الجلد وفي بعض الحالات الاسعافية يمكن حقنه وريدياً.

٢-بروتامين أنسولين زنك Protamine zinc insulin PZI : وهو عبارة عن اتحاد الأنسولين مع البروتامين في وجود آثار من التوتياء وهذا المستحضر قليل الذوبان مما يؤدي إلى إطالة امتصاصه وتأثيره الدوائي نتيجة التحرر البطيء للأنسولين من البروتين ويحتوي هذا النوع من المستحضر على كمية زائدة من البروتامين ولذلك يجب أن يعطى منفرداً عند استعماله مع الأنسولين العادي لمنع اتحاد الأخير، وهو مفيد في حالة داء السكري المتوسط.

٣-ايزوفان أنسولين Isophane insuline N.P.H. :
=Neutral Protamine Hagedorn insuline
يحتوي على كمية محدودة من البروتامين اللازمة لاتحاده مع الأنسولين وذلك يمكن أن يمزج مع الأنسولين العادي بدون أي خوف من أنه لا يحدث اتحاد بين الأنسولين العادي والبروتامين وتأثيره بين البروتامين أنسولين زنك والجلوبين زنك الأنسولين.

٤- globine zinc insulin (G Z I) : وهو اتحاد الأنسولين والجلوبين والزنك ويستعمل في الحالة المتوسطة في المرضى.

٥-معلقات الأنسولين زنك : توجد لها عدة أنواع :
أ-Semilente: مستحضر مسحوق يمتاز بسرعة تأثيره وقصر مدة المفعول.

ب-Ultralente: مستحضر بلوري يظهر تأثيره ببطء. له مفعول طويل الأمد.

ج-Lente: مزيج من ٣ أجزاء من مسحوق الأنسولين، ٧ أجزاء من المستحضر البلوري وله تأثير متوسط في بدء المفعول ومدة التأثير.

خافضات سكر الدم عن طريق الفم:

تستعمل هذه المجموعة الدوائية لخفض سكر الدم عن طريق الفم في علاج داء السكري غير المعتمد على الأنسولين، الذين يحتاجون إلى ما لا يزيد عن ٣٠ وحدة يومياً وهي ذات قيمة في حالات مرضى السكر الكبار المصابين بالسكر ويمكن تقسيمها إلى مجموعتين:

١- مجموعة السفلونيل يوريا ٢- مجموعة البيغوانيد.

١- مجموعة السفلونيل يوريا Sulphonyl urea : إن مركبات السلفا يوريا المتوافرة للاستعمال هي :

Tolbutamid (rastinon) – Acetohexamide (dimelor)
-Chlarpropamide (diabinese)

آلية التأثير:

١- تعمل رئيسياً بتحريض إفراز الأنسولين داخلي المنشأ ولذا لا يمكن لهذه الأدوية أن تؤثر إلا إذا كانت هناك بقايا من خلايا بيتا β الفعالة في البنكرياس (١٠% على الأقل لا يزال بحالة نشيطة).

٢- تثبيط هذه المركبات من خميرة Phosphodiesterase وبالتالي تزيد من تركيب الـ Cyclic AMP في الأنسجة.

٣- تنقص من إنتاج الغلوكوز الكبدي وتزيد من تخزين الجليكوجين الكبدي.

٤- تزيد من الاستعمال المحيطي للغلوكوز.

٥- تثبيط إفراز الغلوكان من خلايا ألفا α .

إن هذه المشتقات لا تؤثر على فعالية الأنسولين وليس لها أي تأثير إذا لم يكن البنكرياس قابل للاستجابة لتأثيرها لذلك فإن لهذه الأدوية استعمال محدود ويجب أن نجرب استعمالها في الحالات الشديدة من الداء السكري مثل الداء السكري الذي يبدأ عند الشباب أو المرضى السكريين الذين تتكون الأجسام

الخلونية عندهم بسرعة، ومعظم تأثيراتها ونتائجها تظهر في المرضى السكريين المسنين المصابين بأفات سكرية متوسطة الشدة والتي يصعب إدارتها بالحمية وحدها وخصوصا عند الكهول والفتيان وتؤثر أيضا في الإدراك السكري الذي يبدأ عند فترة النضج عندما يمكن للبنكرياس أن يحول كميات من الأنسولين أو بمعنى آخر بعض خلايا β ما تزال حية قادرة على إفراز الأنسولين واصطناعه.

الآثار الجانبية :

تضم التأثيرات الجانبية للعلاج زيادة إمكان حدوث الموت بالاختلالات القلبية الوعائية واندفاعات جلدية واضطرابات هضمية ٥% من الحالات أما تأثيرات هذه الأدوية على الكبد فتظهر عند استعمال جرعات كبيرة من الكلور بروباميد فيحدث يرقان.

وكثيرا ما يشاهد نقص سكر الدم المديد بإعطاء السلفونيل يوريا لمرضى مصاب باليورميا لأن طرح الدواء يتأخر في هذه الآفة وهذا هو ما يحدث فعلا عند استعمال الكلور بروباميد والاستيوهكساميد وذلك لأن الأول لا يستقلب إلى أي مدى هام والأخير يتحول في الكبد إلى هيدروكسي هكساميد ولهذا المركب صفة منخفضة فعالة لسكر الدم وفي الحالتين يؤدي ارتفاع مستوى الدواء لنقص في سكر الدم شديد وطويل الأمد.

التداخلات الدوائية :

تزيد الأدوية الآتية التأثير الخافض لسكر الدم مثلا :

- ١- مركبات السلفا، فنيل بوتازون تزيحها من مكان ارتباطها بالبروتينات .
- ٢- مثبطات Dicoumarol, propranolol, MAOI تنقص من استقلالها في الكبد

٣- Phenylbutazone, Probenicid, Allopurinol تنقص من إطراحها

عن طريق البول

مجموعة البيغوانيد Biguanides :

هي مركبات مشتقة من البيغوانيد قادرة على خفض سكر الدم في جميع نماذج وأشكال الداء السكري وهي تعاكس مجموعة السلفونيل يوريا حيث أنها لا تعمل على تحزر الأنسولين وعلى هذا الأساس ليس لها تأثير على سكر الدم في الإنسان الطبيعي. وأهم هذه المركبات :

glucophage = Metformin = Diobex

DBI = Phenformin

آلية التأثير :

١- ينقص من تحول الغلوكوز إلى حمض اللبن عن طريق الأكسدة اللاهوائية.

٢- الفنفورمين ينقص من أخذ الغشاء المخاطي المعوي للغلوكوز ويمنع تشكل السكر من البروتين.

٣- يثبط جلوكاجون البلازما.

التأثيرات الجانبية :

تأثيرات معدية، غثيان وقيء وإسهال، وزيادة حمض اللبن ويجب ألا يستعمل في الحالات التي يحدث فيها نقص في أوكسجين الأنسجة كاحتشاء العضلة القلبية وهبوط الضغط.

لا يمكن إعطاء الفنفورمين في حالة زيادة الخلون في الدم والأحماض لأن هذا الدواء يزيد الحالة سوءاً ويصعد الأحمضاض ويزيد الخلون الدموي لذلك فتعالج بإعطاء الأنسولين حقناً.

مضادات استقلاب خفضت السكر الفموية :

- ١- لا تستعمل في حالة غيبوبة السكر .
- ٢- في مرضى القصور الكبدي والكلي او تثبيط القلب الاحتقاني .
- ٣- في حالة النمط I .
- ٤- في حالة النمط II في حالة الالتهابات الجرثومية .
- ٥- في أثناء الحمل لأنها تخترق المشيمة وتصل إلى الجنين ثم إلى البنكرياس فتحرر الأنسولين لذلك تعالج الحامل دائماً بالأنسولين .

غيبوبة السكر الخلونية : Diabetic keto acidosis :

تنشأ هذه الغيبوبة نتيجة خلل شديد في الاستقلاب، وتتميز بمايلي

- شعور المريض بعطش شديد .

- غثيات وقيء وصداع .

- زيادة النبض .

- جفاف الجلد .

- غيبوبة .

ويعود ذلك إلى نقص في الأنسولين نتيجة الخلل الاستقلابي مما يؤدي إلى زيادة سكر الدم وبالتالي زيادة الادرار مع فقدان الشوارد كما تزداد الحموضة الكيتونية في الدم وتسبب خماضاً .

العلاج :

١- حقن الانسولين المائي بجرعة ٥-١٠ وحدات / ساعة بالتنقيط الوريدي

يسبقها جرعة وريدية ١٠-٢٠ وحدة .

٢- كلور الصوديوم ولاكتات السوائل المفقودة وضبط الحموضة .

٣- غلوكوز ٥% I.V .

٤- كلور البوتاسيوم ومضاد حيوي .

تأثير الدواء السكري على الجنين والحمل :

يؤدي الحمل خطراً ضئيلاً على صحة المرأة المصابة بالداء السكري على الرغم من زيادة كمية الأنسولين المطلوبة لهذا يجب أن لا يكون هناك حمل عندما يكون هناك شعور بمرض متقدم في شبيكة العين لأن ذلك سوف يشكل خطراً على الرؤية بالعين وسوف يضيف صعوبات كبيرة في طريق نمو الجنين.

إن الأخطار التي يتعرض لها الجنين عند الأم الحامل المصابة بالداء السكري تظهر بصورة واضحة في الأسابيع الأخيرة من الحمل فالطفل يسأتي غالباً كبير الحجم والوزن وكذلك يأتي محتقناً ومتورماً نتيجة حصول امتلاء دموي لذلك فإن ظاهرة موت الجنين داخل الرحم شائعة وكذلك هناك زيادة في خطر موت الجنين بعد الولادة نتيجة حدوث أعراض ضيق تنفس وهي ما يدعى مرض غشاء الهياالين Hyaline membrane disease. هذه الأخطار يمكن أن نخفضها للحد الأدنى بالتابع الآتي :

١- فحص شديد الدقة للمصابات بالداء السكري في أثناء فترة الحمل وإعطاء الأنسولين مرتين في اليوم مع المحافظة على بقاء مستوى سكر الدم بحدوده الطبيعية قدر الإمكان أو استخدام أدوية أخرى مثل الديساميكرون والفنفورمين وغيرهما.

٢- إجراء عملية الولادة بشكل مبكر قبل ٣٦ أسبوعاً .

تأثير الدياميكرون Diamecron :

الجرعات الكبيرة منه تسبب تشوهات للجنين وبشكل عام فإن لسهذ الدواء سميته على الجنين أكثر من على الأم الحامل.

١- يؤثر على معدل قدرة المبيض على تثبيت البويضة الملقحة وعلى تعيش الجنين و غرسه.

٢- يؤدي إلى اختلاف كثافة الماء في الرئتين مما يؤدي إلى موت بعض المواليد بعد ولادتها أو تولد ميتة.

٣- لا يؤثر على وزن الجنين.

٤- ليس له تأثير في الإجهاض.

المعالجة بالأنسولين وتأثيره على الأم الحامل والجنين :

في الثلث الأخير من الحمل في الحوامل السكريات تزداد عادة الحاجة للأنسولين وذلك لزيادة فعالية قشرة الكظر ولوجود اللاكتوجين المشيمي ولتخريب الأنسولين في المشيمة ومن المهم جدا اكتشاف الانسمام الحلمي في بدئه لان المعالجة تنقص من وفيات الأجنة وللولادة المبكرة ميزة هي إخراج الطفل قبل أن يكبر كثيرا وقبل أن ينقص الدوران المشيمي وهذا النقص قد يحدث الإنسمام أو يكون نتيجة له وقد يؤثر ذلك على حياة الجنين.

٢- الغلوكاغون glucagon :

اصطناع وخزن وتحرر الغلوكاغون :

يتشكل ويفرز من خلال α من جزر لانغرهانس وهي من طبيعة عديد الببتيد Polypeptide تحتوي على ٢٩ حمضا أمينيا ويعتقد أن تصنع الغلوكاكون يحدث في الشبكة البلاسمية الداخلية (endoplasmic reticulum) يتشكل الغلوكاكون من طليعة الغلوكاكون proglucagon حيث ينتقل إلى جهاز golgi ويخزن الهرمون في حبيبات المتناثرة من خلايا α ويتحرر الهرمون في الدم بطريقة الايماس exocytosis وتبلغ كميته في الدم نحو ١/٢ ميكروغرام/ل.

تأثيره :

يؤثر الغلوكاغون على استقلاب الكربوهيدرات، البروتينات، الدهون، فهو يزيد سكر الدم نتيجة للأسباب الآتية:

١- ينبه عملية تحلل الغليكوجين في الكبد glycogenolysis وهو أقوى من قوة تأثير الأدرينالين.

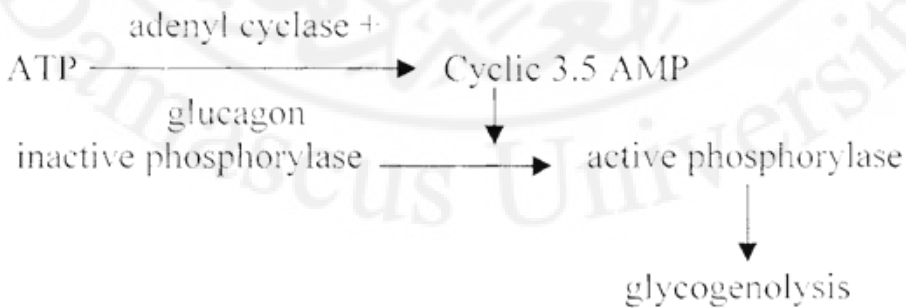
٢- يزيد من تكوين مولدات سكر جديدة في الكبد gluconeogenesis.

٣- يزيد من تحطم البروتينات بزيادة نشاط خميرة الليباز Lipase في أنسجة الكبد ونتيجة لذلك تزداد نسبة الحموض الدسمة غير المؤسثرة non esterified fatty acids في السدم ويعزى معظم تأثيرات الغلوكاغون إلى قدرته على تنشيط Cyclic AMP.

٤- له تأثير مقوي inotropic لعضلة القلب يشبه C.A ولكن هذا التأثير لا يحجب بحاجبات بيتا.

آلية تحلل الغليكوجين بالغلوكاغون :

يساعد Promote الغلوكاغون على تكوين adenosine 3.5 phosphate (Cyclic 3.5 AMP) وذلك بتنشيط خميرة الأدينيل سيكلاز ليتشكل CAMP من ATP وينشط Cyclic AMP عملية تحويل الفوسفوريلاز غير الفعال إلى فوسفوريلاز فعال active phosphorylase التي تسرع من تحلل الغليكوجين في الكبد فقط وليس في العضلات. ويمكن تمثيل العلاقات السابقة بالشكل الآتي :



الإشراف على إفراز الغلوكاغون :

يحرص نقص سكر الدم على إفراز الغلوكاغون من خلايا α وإن فرط السكر يثبط إفرازه وتعزى هذه التأثيرات بالتأثير المباشر للأنسولين وربما إلى Somatostatin من خلايا δ على الخلايا.

وتثبت الحاجبات الأدرينالية من تحرر الغلوكاغون في أثناء نقص سكر الدم. ويمكن تقبل المفهوم العام بأن المنبهات الودية تزيد من تحرر الغلوكاغون في حين تثبط في الوقت نفسه من تحرر الأنسولين.

الحقن الوريدي للحموض الأمينية وبخاصة arginine أو زيادة البروتين في الطعام تزيد من تحرر الغلوكاغون، وحيث أن بعض الحموض الأمينية تنبه أيضا تحرر الأنسولين إذا فتحرر الهرمونات في الوقت نفسه ممكن أن يكون مناسباً للعضوية في بعض الأحيان. فالأنسولين يحسن أو يزيد من تصنيع بروتينات جديدة في حين الجلوكاغون يدعم تركيز سكر الدم. وهناك أيضا بعض الهرمونات المعوية وبخاصة pancreozymin له تأثير منبه قوي لتحرر الغلوكاغون.

النسبة الجزئية بين الأنسولين - الغلوكاغون :

The insulin- glucagon molar ratio

إن التوازن الدقيق بين تركيز أنسولين البلازما والغلوكاغون مهم لتنظيم الاستقلاب وتعيين النسبة الجزئية بين الهرمونين (التوازن بين الطاقة المخزونة والطاقة المنصرفة وقد اقترح أن الخلل في النسبة الجزئية يمكن أن تعين حدة الداء السكري وقد وجد في بعض المرضى نقص في أنسولين البلازما وزيادة في غلوكاغون البلازما.

الزيادة في الجلوكاغون glucagonoma :

لوحظ أن الجلوكاغون في حالة الداء السكري الشديد الذي يحتوي على الحموض الكيتونية Keto acidotic state وهو المسؤول جزئياً عن acidosis.

وقد وجد أن زيادة هذا الهرمون هو أحد العوامل المسببة لمرضى السكري مما يدل على أن نقص أو عدم وجود الأنسولين ليس هو السبب الوحيد لمرضى السكر.

ويتميز مرضى داء السكري الناتج عن زيادة الجلوكاغون تكوين أجسام كيتونية، نقص في الوزن، أنيميا فقر الدم واضطرابات عصبية.

المصطلحات

Accommodation of eye	تكيف العدسة
Absorption	الامتصاص
Accumulation	التراكم
Abscess	خراج
Action	فعل
Activation	تفعيل
Adult	بالغ
Agonist	منبهة = شاد
Adverse effects	التأثيرات الجانبية
Acute	حاد
Acromegaly	العقلة
A.C.T.H= Adrenocorticotrophine	الهورمون المنشط لقشرة الكظر
Addiction	الإدمان
Addison disease	مرض أديسون
Adrenal gland	غدة الكظر
Adrenergic blocking agents	حاجبات التأثير الأدريني
Acne	حب الشباب
Acidophil	محببة للحمض
Acidosis	حموضة
Adrenergic depressants	مثبطات الودي
Adrenergic receptors	المستقبلات الأدرينية
Adrenocorticotrophic hormone	الهورمون الحاد لقشرة الكظر
Adrenolytic	حاجبات التأثير الأدريني
Aerosols	الحللات

Afferent nerves	الأعصاب الواردة
Aggregation	تجمع
Agranulocytosis	انعدام الكريات البيض المحيية
Amenorrhoea	انعدام الطمث
Anoxia	نقص الأوكسجين
Anticoagulants	مضاد للتخثر
Antidiuretic	مضاد للإدرار
Amnesia	فقدان الذاكرة
Antipurities	مضاد للحكة
Amygdala	اللوزة
Antispasmodics	مضاد للتقلص
Anabolic action	عملية البناء
Anabolism	البناء
Analeptics	المنعشات
Angina	ذبحة
Antagonist	مضاد = حاجب = حاصر
Antibiotic	ضاد = مضاد حيوي
Analgesic	مسكن
Analgesic drugs	الأدوية المسكنة أو مضادات الألم
Anaphylactic shock	صدمة تأقية
Androgens	هورمونات الذكر
Aquired	مكتسب
Arrhythmia	اضطراب نظم القلب
Asthma	ربو
Antibody	الجسم المضاد
Anticonvulsants	مضادات التشنج

Antidepressants	مضادات التثبيط (الاكتئاب)
Antiepileptics	مضادات الصرع
Antigen	مولد الضد
Antihistaminic	مضاد الهيستامين
Antipyretic	مضاد الحمى أو خافض للحرارة
Antipsychotic	المهدئة النفسية
Anxiety	القلق
Aplastic anemia	فقر الدم الانعدامي
Anoxylitic	المزينة للقلق
Angina pectoris	ذبحة صدرية
Anorexia	فقدان الشهية
Antidote	ترياق = مضاد
Anhidrotic	مانع لإفراز العرق
Arteriosclerosis	تصلب شرايين
Arthritis	التهاب المفاصل
Aryl	مجموعة عطرية
Association area	منطقة التجمع
A.T.P.	الادينوزين ثلاثي الفوسفات
Atrophy	ضمور
Autocoid homones	الهورمونات الموضعية = الهرمونات الذاتية
Autonomic nervous system	الجهاز العصبي الذاتي (الذاتي)
Auricular fibrillation	رفه الأذنين
B	
B. adrenergic receptor	مستقبلات بيتا
Basal ganglia	النوى القاعدية

Basophil	محبة للأساس
Basal metabolism	استقلاب أساسي
Bactericidal	قاتل بكتيريا
Bacteriostatic	موقف نمو البكتيريا
Baroreceptor	مستقبل ضغط
Barrier	عائق
Behavior	تصرف / سلوك
Binding	صغراء
Bile	ارتباط
Biotransformation	استقلاب
Biochemical theory	النظرية الكيميائية الحيوية
Blocker	حاجب
Blood brain Barrier (B.B.B)	الحاجز الدموي الدماغى
(BOL) 2. Bromo lysergic acid diethyl	مشتق دي إيثيل اميد حمض الليزرجى
Bronchi	قصبات
Bron choconstriction	تضييق قصبات
Branched	متشعبة
Blood Volume	حجم الدم
Bradycardia	بطء دقات القلب
C	
Cappillary	أوعية شعيرية
Cappillary permeability	نفوذية الأوعية
Carbonic unhydrase	الخميرة النازعة الفحمية
Carcinoid syndrome	تأثر سرطاني
Cartlage	غضروف
Cyclic	حلقي

Cardiac out put	السعة القلبية
Cardioaccelerating Centre	مركز تسارع القلب
Cardio inhibitory centyre	مركز تباطؤ القلب
Carotid sinus	الجيب السباتي
Chronic	مزمن
cAMP	الادينوزين أحادي الفوسفات الحلقي
Cholecystitis	التهاب المرارة
Causal antipyretics	المخفضات النوعية
Cautery	الكي
Cental antipyretics	المخفضات المركزية
Central nervous system	الجهاز العصبي المركزي
Cerebrum	المخ
Cerebral isckaemia	اسكيمية مخية = نقص الرؤيا
Chemotherapeutics	المعالجة بالكيمياويات
Chelation	كلابية = خلابية
Chemoreceptor triggerzone	المركز الكيماوي للقيء
Coupling	اقتران
Cholinergic fibre	ألياف كولينية
Chorioic gonadotropins (C.G)	غونا تروبينات المشمية = الموجهة القندية (المشيمية)
Ciliary ganglia	عقد هدية
Ciliary muscle	العضلة الهدبية
Closed chain	سلسلة مغلقة
Change	يغير
Concentration	تركيز
Congenital	وراثي

Colloid	غروي
Cross	متقاطع = متصالب
Combined regimen	الطريقة المزدوجة
Competitive	التنافس الموضعي
Competitive blockers	حاجبات تنافسية
Compensating reflex	المنعكسات المعدلة
Congugation	انضمام
Connective tissue	نسيج ضام
Consciousness	الوعي
Consumption	استهلاك
Contraceptive	أقراص منع الحمل
Cushin Syndrome	متلازمة كوشنج
Corns	مسامير القدم
Coronial nerves	أعصاب الجمجمة
Corpus luteum	الجسم الأصفر
Cortex	قشرة
Corticotropin releasing factor (CRF)	العامل المحرر للوكورتروبيين
Chromophobes	كارهة للصبغ
Cough center	مركز السعال
Corticotropin	الحاثة الكظرية
Cretinism	القماءة
Congestive	محتقن
Cystitis	التهاب مثانة
Cytotoxic effect	التأثير السمي الخلوي
D	
Delerium- dream stage	مرحلة الهذيان

Delusion	وهم
Denervated	محرومة الأعصاب
Deoxycorticosterone (D. O. C.)	دي أوكسي كورتيكوستيرون
Depolarizing blockers	الحاجبات اللاستقطابية
Desensitised	متحسس
Degradation	تخرب
Drug Hangover	الدواء المتبقى
Degeneration	اضمحلال
Diabets inscapedus	البول السكري الكاذب
Diabetes mellites	البول السكري
Diophoretics	المعرقات
Diastolic pessure	ضغط الدم الانساطي
Diabtic ketoacidosis	عيوبة السكر الخلوئية
Depolarization	لا استقلاب
Dualist	اثنين
Dementia	جنون
Decongestant	مزيل للاحتقان
Dehydration	جفاف
Dermatitis	التهاب الجلد
Diophoretic	منبهه لافراز العرق
Distention	انتفاخ
Dilling	قاعدة ديننج
Diffusion	انتشار
Distribution	توزع
Distirbance	اضطرابات
Dyspepsia	عسر هضم

Dyspnoea	عسر تنفس
Dwarfism	قذامة
Dysmenorrhea	عسر الطمث
E	
Efficacy	كفاءة
Edema	وزمة
Efferent nerve	أعصاب صادرة
Electrolytes	شوارد
Encephalitis	التهاب الدماغ
Endometrium	الغشاء المبطن للرحم
Endothelial cell	الخلايا البطانية
Endotracheal anaesthesia	طريقة القصبة الرئوية
Energy	طاقة
Enuresis	سلس البول
Eye	عين
Extrapyramidal	خارج هرمية
Eosinophils	معتبة للحسّن
Ergot	مهماز الشيلم
Emotional	انفعالي
Endocarditis	التهاب غشاء القلب
Euphoria	نشوة
Ergotropic area	المنطقة الجاذبة للنودي
Excitability	تهييج
Excretion	إفراغ
F	
Fibrosis	تليف

Fluid	سائل
Foetus	جنين
Female	انثى
Fundamental	مبادئ
Failure	فشل
Fate	مصير
Feed-back mechanism	التغذية الخلفية
Fever	حمى
First pass effect	المرور الأولي
Febrile seizure	النوب الحموية
Flush	حُمرة
Fotal	مميّت
Facal epilepsy	صرع بؤري=الصرع الجزئي
Follicle stimulating hormone (F. S. H.)	الهورمون المنشط للجريبات
G	
Galactorrhea	عسر الطمث
Ganlia	عقدة
Ganglionic blockers	حاجبات العقد النلقائية
Gostro intestinal tract	الجهاز الهضمي
General anesthetics	مخدرات عامة
Gigantism	ضخامة
Glaucoma	الزرق
Galactogouge	مدر اللبن
Glomerulus	الكبيبة
Generalized epilepsy	الصرع الكلي (المعمم)
Gn RH	الهورمون المطلق للموجهة التناسلية

Gall-bladder	الحويصلة المرارية
Gastritis	التهاب المعدة
Gland	غدة
Glucocorticoids hormone	هورمونات قشرة الكظر السكرية
Gluconeogenesis	تحول البروتينات إلى مواد سكرية
Gingivitis	التهاب اللثة
Gonadotropine	الحاث للغدد الجنسية
Gout	داء الملوك
Grandmal epilepsy	صرع كبير
Grey matter	جسم رمادي
Growth hormone	هورمون النمو
Glycosuria	جلوكوز في البول
Goitre	جحوظ
Gonad	غدة الجنس
H	
Habituation	اعتياد
Habitual abortion	الاجهاض المتكرر
Half life of drug	العمر النصفى للدواء
Heat regulating center	المركز المنظم للحرارة
Headache	صداع
Heart	قلب
Hemorrhage	نزيف
Hirsutism	أعراض ذكورة
Human pituitary gonadotropine (HPG)	غونا تروبينات النخامية عند الإنسان
Hypercalcoemia	زيادة الكالسيوم في الدم
Hyperkalemia	زيادة البوتاسيم في الدم

Hyperthyroidism	زيادة إفراز الغدة الدرقية
Hypoglycoemia	نقص الغلوكوز في الدم
Hepatic	كبدية
Hypokalaemia	نقص البوتاسيم
Hyperventillation	فرط تنفوية
Hematopoietic system	مكونات الدم
Hematuria	دم في البول
Hyaluronidase	خميرة هيالورنيداز
Hemorrhoids	بواسير
Hydrolysis	إمالة
Hypothermia	انخفاض درجة الحرارة
Hodgkin's disease	مرض هودجكين
Hypersensitivity = drug allergy	التحسس الدوائي
Hypnotics	المنومات
Hypogonadism	ضعف الغدد التناسلية
Hypothalamus	تحت السريز
Hyperpolarization	استقطاب شديد
T	
I ¹³¹	اليود المشع
Idopathic	ناشئ عفويا
Idiosyncrasy	الاستعداد الذاتي
Increasing heat production	زيادة إنتاج الحرارة
Intrinsic	الضمنية
Intrinsic sympathomimetic activity (ISM)	التأثير المحفز الودي
Intraperitoneal	الجوف البريتواني
Individual sensitivity	الحساسية الفردية

Intrathecal	داخل الغمد (السحايا)
Intra cardiac	داخل القلب
Implantation	انبات
Inhibitors	مثبطات
Intra vascular (IV)	داخل الوعاء
Initial sympathomimetic	تأثير بدئي منبه للودي
Intercostal muscles	عضلات القلب
Intraarticular	في المفصل
Intermediary metabolism	الاستقلاب البيني
Intradermal	في البشرة
Intermediat acting	متوسطة التأثير
Interstitial cell stimulating hormone (ICSH)	الهورمون المنبه للخلايا البينية
Intraocular pressure (IOP)	ضغط العين
Intravenous anaesthetics	مخدرات بالحقن الوريدي
Intolerance	عدم تحمل
Irreversible	غير قلبية
Islets of Langerhan	جزر لانجرهان
Intramuscular(I.M.)	في العضل
Inflammation	التهاب
Inhalation	استنشاق
Immunity	مناعة
Impotence	عجز جنسي
Ionization	تشرذ
Insomnia	أرق
Irritant	مهيج
IDDM	الداء السكري المعتمد على الانسولين

Infusion	منقوع
Inunction	تدليك شديد
Incompatibility	عدم توافق = تتأخر
Itching	حكة
J	
Jaborandi	نبات الجابوراندني
Juvenile diabetics	مرضى السكر عند اليافعين
Joints	مفاصل
K	
Kallikrein	كاليكريين
Ketonebodies	الأجسام الخنثوية
Key	مفتاح
Krebs	كريب
Keratolytic	مذيبات الكيراتين
Lactic acid	حمض اللبن
Lacrimal glands	غدد دمعية
Lente insuline	الانسولين البطيء
Laryngospasm	نوتر الحنجرة
Liver	كبد
Lipid	الشحوم
Livernecrosis	تتكزز الكبد
Lock	قفل
Long acting	طويلة التأثير
Lungs	رئتان
Local	موضعي
Loop of henle	عروة هينل

Lugol solution	محلول لوغول
Lutenizing hormone(L.H)	هورمون الجسم الأصفر
Lymbic system	الجاز الليمبي (الحوفي)
Leukocytes	كريات بيض
Lysergic acid	حمض اليزرجي
Lysergic acid diethyl amide(LSD)	دي إيتيل اميد حمض اليزرجي
M	
Maximal dose	جرعة عظمي
Major tranquilizers	المطمئنان الكبرى
Mania	جنون
Midbrain	المخ الأوسط
Menopause	سن اليأس النخاع
Medulla oblangata	النخاع المستطيل
Microsomal enzymes	الخمائر الصغائرية
Maintenance dose	جرعة محافظة
Myosis	انقباض الحدقة
Mineralcorticoids hormone	هورمونات قشرة الكظر المعدنية
Mental confusion	اختلال في التفكير
Mesolimbic pathway	السبيل الحوفي المتوسط
Metabolism	استقلاب
Mechanism	آلية
Melanocyte	الصباغية
Micturition	تبول
Motion sickness	القيء الناجم عن الحركة
Motor area	المنطقة الحركية
Motor end plate	سطح نهاية العصب

Mesenteric	المساريقا
Myelin tissue	النسيج المايليني
Myasthenia gravis	الوهن العضلي
Motor nerve	أعصاب حركية
Muscarinic receptor	مستقبلات مسكارينية
Mydriatic	موسع للحقة
Myoclonic	عضلي خلجاني
Myxoedema	الوزمة المخاطية
N	
Nervous system	الجملة العصبية
Necrosis	ناخر
Neonate	حديث الولادة
Nerves	أعصاب
Nerve action potential	السيالة العصبية = الطاقة الفاعلة
Neurophysiological theories	النظرية العصبية الفسيولوجية
Neutrol protamin Hagedorn insulin (NPH)	بروتامين انسولين المعتدل
NIDDM	الداء السكري غير العتمد على الانسولين
Non ionized	غير متشرد
Non Synthetic	تفاعلات غير مصنعة
Non-narcotic analgesics	المسكنات غير المخدرة
Nor epinephrine = Nor adrenaline	نور ايبينفرين - نور أدرينالين
Nucleous	نواة
O	
Oddi	عضلة أودي
Occupation	الاشغال
Oral hypoglycemics	خافضات السكر عن طريق الفم

Open technique	طريقة التقطيف المفتوحة
Obesity	بدانة
Oral	فموي
Osteoporosis	هشاشة العظام
Osteomalacia	كساح الكبار
P	
Parenteral	خلالي = زرق
Parasympathetic	نظير الودي
Parasympatholytics	مثبطات نظير الودي
Parathormone	باراثورمون
Parathyroid gland	عدد نظائر الدرق
Passive	منفعل
Passive mydriasis	توسع منفعل
Parietal cell	الخلايا الظاهرية
Periferal antipyretice	المخفضات المحيضية
Petitmal epilepsy	صرع صغير
Permeability	نفاذ
Pharmacodynamic	التأثيرات الدوائية الحيوية
Pharmacoknetic	الحرائك الدوائية
Partial	جزئي
Polycythemia	كثرة الكريات احمر
Prematures	خدج
Pheochromocytoma	فيوكروموسيتوما (ورم في عدة الكظر)
Phosphorylation	عملية الفسفرة
Phosgene	الفوسجين
Physostigma venenosum	فول كالابكار

Pituitary gland	الغدة النخامية
Placental barrier	الحاجز المشيمي
Placental gonadotropic hormone	هورمونات المشيمية
Plain muscles = smooth muscles	العضلات الملساء
Pyrexia	ارتفاع درجة الحرارة
Pruritis	حكة
Precursor	طليعي
Pka	التشرد للدواء
Pons	الجسر
Positive chronotropic action	زيادة سرعة القلب
Positive inotropic action	المقوية الانقباضية
Post ganglionic fibre	الياف الأعصاب بعد العقد
Potentiation	تسهيل المفعول
Prorenin	طليقة الرنين
Preganglionic fibre	الياف الأعصاب قبل العقد
Pregnant mare serum gonadotropin (PMSG)	غونادوتروبين مصل الفرس الحامل
Pseudocholine esterase	انكولين استراز الكاذب
Psychoanalytcs	المنبهات النفسية
Psychomimetics	المقلدة للنفس
Psychomotor epilepsy	صرع حركي نفس
Psychotropic drugs	الأدوية النفسية
Puberty	البلوغ
R	
Rashes	صفح
Reactivation	إعادة تفعيل
Rate	معدل

Receptors	مستقبلات
Receptor site	مكان المستقبل
Rectal anaesthetic	مخدرات عن طريق الشرج
Rectum	المستقيم
Regular insulin	انسولين عادي
Relaxant	مرخيات
Respiratory center	مركز التنفس
Repolarisation	إعادة استقطاب
Rapid eye movement(REM)	المرحلة
Rhinitis	رشح
Retina	شبكة
Racial	عرقي
Retention	احتجاز
Reticular formation	التكوين الشبكي
Reversal	المنعكس
Reversible	قلوية
Raynauds disease	مرض رينو
S	
Spasm	نسج
Stabilise	يثبت
Schlemm	قناة شليم
Severe	وخيم
Skin	جلد
Secretory-ascini	الحويصلات المفرزة
Selective action	التأثير الانتقائي
Semiclosed technique	الطريقة نصف المغلقة

Semi lente insuline	الانسولين نصف البطيء
Stomach	المعدة
Semi open technique	الطريقة نصف المفتوحة
Sensitization	تحسس
Sensory area	المنطقة الحسية
Sensory psychic area	المنطقة الحسية النفسية
Sequential regimen	الطريقة المتتابعة
stomatitis	التهاب الفم
Salivary glands	غدد لعابية
Sedative	مركنة
Sterility	عقيم
Sinusitis	التهاب جيوب الأنف
Shizophrenia	النفاس (الاضطراب الذهني)
Sex hormone	الهورمونات الجنسية
Shivering	رعشة
Short acting	قصيرة المفعول
Site of action	مكان التأثير
Skeletal muscle	العصلات الإرادية
Skin rashes	طفح جلد
Skf 525-A	بيتا ثنائي اثيل امينو اثيل بروبيل خلات
Specific antipyretics	المخفضات النوعية
Spinothalamic tract	الحبل الشوكي -المرير
Species	فصيلة
Strain	سلالة
Spinal cord	نخاع الشوكي
Squamous cell	خلايا حرشفية

Stage of medullary paralysis	مرحلة شلل النخاع
Status epilepticus	الحالة الصرعية
Special	خاص
Streptokinase	ستربتوكيناز
Stimulant	منبهات
Subminimal dose	جرعة غير مؤثرة = جرعة تحت المؤثرة
Supramaximal	فوق العظمى
Super sensitivity or intolerance	زيادة الحساسية
Sulphonyl urea drivatives	مشتقات سولفونيل اليوريا
Submaximal dose	جرعة تحت العظمى
Speech	كلام
Slured	تثعثم
Subcutaneous(s.c)	تحت الجلد
Sublingual	تحت اللسان
Sympathetic	ودي
Sympatholytic drugs	حاجبات الأعصاب الادرينية
Sympathomimetic drugs	الأدوية المنقذة للودي
S ynergism	التآزر
Synovial membrane	الغشاء المصلي
Systolic pressure	ضغط الدم الانقباضي
Synaptic-vesicle	الحويصلات المشبكية
Systemic	جهازى
Target	مادفة
Temporal vessels	الأوعية الصدغية
Tension	توتر عصبي
Testosterone	تستوستيرون

Tetany	نكزز
Thalamus	ممرير - مهاد
Therapeutic index	عامل الأمان
Theory of colloid	نظرية الغرويات
Theory of surface tension	نظرية التوتر السطحي
Tachycardia	تسارع القلب
Therapeutics	علاج
Thymoleptic	الهدئة النفسية
Threatened abortion	الأجهاض المهدد
Thyroid gland	غدة الدرق
Thyroid stimulating hormone(TSH)	الهورمون المنشط للدرق
Thyrotropic hormone	الحوثة الدرقية
Thrombophlebitis	التهاب وريد خثري
Thyroxine	التيروكسين
Tissue	أنسجة
Tone	توتر
Tolerance	تحمل
Toxin	زيفان
Tranquilizers	انطمئنات
Transport	عبور
Tonic-clonic	انمقوي الخلجاني
Triple	ثلاثي
Trophotropic area	المنطقة الجاذبية لنظير الودي
Tropic acid	حض التروبي
True choline estrase	الكولين استراز الحقيقي
Tuberculosis	سل

Toxicity	سمية
Tremor	رعشة
Tumor	ورم
Tubule	أنابيب كلوية
Twiche	رعشة
Twilight sleep	نوم نصف اليقظة
Tyramine	تيرامين
Tyzine=Tetrahy drazoline	تيزين
U	
Ultra lente insulin	الانسولين البطيء جداً
Ultra short	القصير جداً
Ultra short acting	قصيرة التأثير جداً
Umbilical	الوريد السري
Uncoupling of oxidation	عملية الأكسدة
Uptake	استهلاك = الانتقاط
Urea	يوريا
Urinary tract	مجرى البول
Uterus	رحم
Urticaria	شرى
Ulcer	فرحة
Ureter	حالب
Vagus nerve	حائب عصب منهم أو حائر
Valency	تكافئ
Vasospasm	ضيق وعائي
Vagina	مهين
Veins	أوردة

Valve	صمام
Van reckling hausens disease	مرض فان ريكلين هاوزن
Vasomotor centre	المركز الحركي الوعائي
Vasopressin = ADH	فازوبريسين
Ventricular Fibrillation	الاختلاج العضلي البطيني
Vesicles	حويصلات
Vasodilatation	توسع الأوعية
Viceral pain	آلام الأحشاء
Vital node	عقدة الحياة
Vomiting centre	مركز القيء
Vistibular	دمنيز
W	
Wall	جدار
White matter	الجسم الأبيض
Withdrawal symptoms	الأعراض الانسحابية
Worte	زوائد جنسية
X	
Xanthine	الكزانثينات
Y	
Yohambine	يو هامبين
Young`s formula	قاعدة يانج

المراجع

1-RANG H.P. & DALE M.M

Pharmacology second edition 1991 Longman Group U.K

2-KATZUNG B.G

Basic & clinical pharmacology 1992 Appleton & Lange, A publishing Division of prentice Hall

3- JOHU TROUNCE

Clinical pharmacology for nurses, 6th edition 2000

4- SMITH & REYNARD

Text book of pharmacology 1992

5- CHARLES R. CRAIG & ROBERTE .STITZEL

Modern pharmacology 4th edition 1994

6- TRIPATHI K.D.

Essential of Medical pharmacology 4th edition 1999

7- RUSSELL & J. Greene & NORMAN D.HARRIS

pathology & Therapeutics for pharmacists A basis for clinical pharmacy practice 1998 .

8-GOODMAN & ILMANS

The pharmacological basis of therapeutics 9th edition (1996)

9- BRODY, T. M. , LARNERJ & MINNEMAN

Human pharmacology, molecular to Clinical third edition (1998) By Mosby- year book, Inc.

10- MYCEK, M. J. HARVEYR. A. & CHAMPE, P. C.
pharmacology, Lippincott's Illustrated Reviews (1998)

11- LAURENCE, R.D, BENNETT, N.P. & BROWU, J. M.
Clinical pharmacology, Eighth edition (1997)Churchill
Livingstone, New York

12- RANG, H.P., DALE. M.M. & RITTES,
Pharmacology4th edition(1999)M.J. Churchill Livingstone.
New York .

13- SHARGEL, L., MUTNICK, A. H., SOUNEY P. F. &
SWANSON L. N.
Comprehensive pharmacy Review, 4th edition Lippincott
williams & wilins, New York (2001)

14- WALKER, R & EDWARDS, C.
Clinical pharmacy & Therapeutics, 2nd edition (1999)
Churchill Livingstone.

15-IVAN H. STOCKLEY
Drug Interactions 2nd edition (1991)

16- ARTHUR F. SHINN &ROBERTP. SHREWSBURY
Evaluation of Drug interactions (1985)

المدقق اللغوي : الدكتور يوسف الحاج أحمد

حقوق الطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات

Damascus University