محتويات المقرر

مقدمة عامة:

- مبادئ الديناميكية الدوائية
- مبادئ الحركية الدوائية

أدوية الجهاز العصبي الذاتي

- الشادات الكولينية
- الحاصرات الكولينية
- الشادات الودية
- الحاصرات الودية

أدوية الجملة العصبية المركزية

- حالات القلق والمنومات
- مضادات الاكتئاب
- مضادات الصرع
- أدوية باركنسون والذهان

جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

مقدمة إلى علم تأثير الأدوية

Introduction to pharmacology

علم الأدوية هو العلم الذي يدرس تأثير المواد في الأنظمة الحية عن طريق ارتباطها بمستقبلات أو جزيئات منظمة regulatory molecules لتنشط أو تثبط عمليات محددة في الجسم. تستخدم هذه المواد لتحقيق غاية علاجية عند المريض أو لتأثيرها السمي على بعض الطفيليات (العوائل) التي تسبب المرض.

يعرف علم الأدوية الطبي بأنه علم المواد المستخدمة في الوقاية والتشخيص ومعالجة الأمراض. أما علم السموم فهو فرع علم الأدوية المختص بدراسة التأثيرات غير المرغوبة لهذه الأدوية على الأنظمة الحية ابتداءً من الخلايا المفردة إلى الكائن البشري وحتى الأنظمة البيئية.

يتضمن التفاعل بين الدواء والجسم شقين أساسين هما:

الديناميكية الدوائية pharmacodynamic processes وتتضمن دراسة تأثير الدواء على الجسم وآلية فعله.

الحرائك الدوائية pharmacokinetic processes وتتضمن دراسة تأثير الجسم على الدواء فيما يخص الامتصاص والتوزع والاطراح. حيث يتم بالاعتماد على هذه المعلومات اختيار دواء معين وطريقة اعطاء معينة لمريض معين (مريض فشل كلوي مثلاً).

أساسيات علم الأدوية

1. طبيعة الدواء:

يعرف الدواء بأنه أي مادة قادرة على تعديل وظائف الجسم من خلال فعلها الكيميائي. تتفاعل جزيئة الدواء التي تكون عبارة عن شاد agonist (activator) أو مناهض /حاصر antagonist (inhibitor) مع جزيء هدف محدد ضمن النظام الحيوي (المستقبل receptor) الذي يلعب دوراً تنظيمياً.

قد تصطنع الأدوية في الجسم (الهرمونات) أو قد تكون غريبة عن الجسم xenobiotics. السم هو دواء ذو تأثير ضار حصراً ويعتبر كل دواء ساماً إذا تجاوز الجرعة المسموحة.

حتى يتفاعل الدواء كيميائياً مع المستقبل، يجب أن يمتلك هذا الدواء خصائص محددة فيما يخص الحجم والشحنة الكهربائية والشكل والتركيب الذري. ويجب أن يمتلك خصائص تمكنه من الانتقال من موضع

الاعطاء إلى موضع التأثير. أخيراً، يجب أن يتم ابطال فعل الدواء أو طرحه خارج الجسم بمعدل معقول حتى يكون لفعله زمناً محدداً.

2. الطبيعة الفيزيائية والكيميائية للدواء:

قد يكون الدواء صلباً في درجة حرارة الغرفة (الأسبرين والأتروبين) أو سائلاً (النيكوتين والكحول الايتيلي) أو غازياً (أول أوكسيد الآزوت). تحدد الطبيعة الفيزيائية للدواء طريقة الاعطاء.

تتنوع الطبيعة العضوية للدواء (سكريات، بروتينات، ليبيدات أو أجزائها المكونة) وحتى أجزاء RNA (oligonucleotides) أصبحت طور الدراسة السريرية وستستخدم قريباً كأدوية علاجية. قد يكون الدواء أيضاً من طبيعة لاعضوية (الليثيوم، الحديد والمعادن الثقيلة). قد تكون الأدوية العضوية حموضاً أو أسساً ضعيفة وإن لذلك دوراً هاماً بطريقة تعامل الجسم معها، حيث تختلف درجة pH بين أحياز الجسم المختلفة مما يؤثر على درجة تشرد الدواء.

3. حجم الدواء:

يختلف الحجم الجزيئي للأدوية من صغير جداً (شاردة الليثيوم بوزن جزيئي = 7) إلى كبير جداً (alteplase بوزن جزيئي = 59050) وبشكل عام تتراوح الأوزان الجزيئية بين 100 إلى 1000. حتى يتناسب الدواء مع نمط معين من المستقبلات يجب أن يكون فريداً في شكله وشحنته وخصائصه الأخرى لمنع ارتباطه مع مستقبلات أخرى. ولتحقيق ذلك يجب ألا يقل الوزن الجزيئي للدواء عن 100. يجب ألا يزيد الوزن الجزيئي للدواء عن 1000 حتى يكون قادراً على الانتشار داخل الجسم من موقع الاعطاء إلى موقع التأثير. لا تنتشر الأدوية ذات الوزن الجزيئي أعلى من 1000 بسهولة ولذلك تعطى الأدوية ذات الأوزان العالية مباشرة ضمن الحيز الذي يجب أن تعمل فيه (alteplase الأنزيم الحال للخثرات يعطى مباشرة ضمن الأوعية بالتسريب الوريدي أو الشرياني).

4. فعالية الدواء ورو ابط دواء. مستقبل:

يرتبط الدواء بالمستقبل بروابط كيميائية قد تكون تشاركية covalent أو كهربائية ساكنة electrostatic أو كارهة للماء hydrophobic.

تكون الروابط التشاركية قوية جداً وغالباً غير عكوسة ضمن الظروف البيولوجية، مثل الرابطة التشاركية بين مجموعة الأستيل في الأسبرين وأنزيم السيكلوأوكسيجيناز في الصفيحات. يستمر الفعل المضاد لتكدس الصفيحات للأسبرين حتى بعد اختفائه نهائياً من مجرى الدم (خلال 15 د) ويستمر لحوالي 8 أيام وهي المدة اللازمة لاصطناع صفيحات جديدة بأنزيمات جديدة. من الأمثلة أيضاً عن الأدوية التي تشكل روابط تشاركية مؤلكلات DNA المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان.

تعتبر الروابط الكهربائية الساكنة بين الدواء والمستقبل أضعف من سابقتها (وأكثر شيوعاً) وتتنوع من روابط قوية بين الجزيئات المتشردة إلى الروابط الهيدروجينية الأضعف فالتفاعلات التجاذبية الضعيفة جداً مثل قوى فاندرفالس van der Waals.

تعتبر الروابط الكارهة للماء ضعيفة جداً وهي هامة للتفاعل بين الجزيئات المنحلة بالدسم والليبيدات الموجودة في الغشاء السيتوبلاسمي للخلية.

إن الأدوية التي ترتبط بروابط ضعيفة مع مستقبلاتها تكون أكثر نوعية من الأدوية التي ترتبط بروابط قوية وذلك لأن الروابط الضعيفة تتطلب تناسباً أو توافقاً دقيقاً بين الدواء والمستقبل حتى يحصل التفاعل وإن عدداً قليلاً جداً من المستقبلات يمكن أن يؤمن هذا التناسق. ولذلك عندما نريد تصميم دواء عالي النوعية لمستقبل ما وقصير التأثير يجب تجنب الجزيئات الفعالة جداً والتي تشكل روابط تشاركية قوية واختيار بدلاً عنها الجزيئات التي تشكل روابط ضعيفة.

5. شكل الدواء:

يجب أن يسمح شكل الدواء بارتباطه بمستقبله باحدى الروابط المذكورة سابقاً. أي أنه يجب أن يتناسب مع شكل المستقبل كما يتناسب المفتاح مع القفل. بالاضافة إلى ظاهرة التماكب الفراغي stereoisomerism حيث يوجد

أكثر من نصف الأدوية الفعالة سريرياً بشكل أزواج اينانتيوميرية enantiomers. تبدي الأدوية التي تمتلك مركزين غير متماثلين أربع متماكبات مختلفة (مثل الإفدرين). يكون في معظم الأحوال أحد المتماكبات أكثر فعالية من الآخر مما يعكس قدرته على التناسب بصورة أكبر مع البنية الفراغية للمستقبل. ليس من الضروري أن يكون المتماكب الأكثر فعالية على مستقبل ما أكثر فعالية أيضاً على مستقبل آخر.

مثال: carvedilol حاصر للمستقبلات الأدرينالية يمتلك مركز واحد ولذلك يبدي متماكبين. المتماكب من النوع S (–) يعتبر حاصر قوي للمستقبلات من النوع β أما المتماكب من النوع R (+) فيعتبر أضعف بمئة مرة في حصر هذه المستقبلات ويبدي المتماكبان فعالية متماثلة في حصر المستقبلات α.

الكيتامين: مخدر يعطى وريدياً، يبدي المتماكب من النوع (+) فعالية مخدرة أكبر وسمية اقل من المتماكب (–).

تكون الأنزيمات عادة نوعية لأحد المتماكبات أي أن أحد المتماكبات يكون أكثر عرضة للاستقلاب بالأنزيم من المتماكب الآخر. وكنتيجة لذلك يكون زمن فعل أحد المتماكبات مختلفاً تماماً عن المتماكب الآخر. للأسف فقد تمت دراسة الفعالية والاطراح لمعظم الأدوية بشكل مزائج racemic وكنتيجة لذلك فإنه يمكن القول أن بعض المرضى يتلقون جرعات دوائية قد يكون 50% منها أقل فعالية أو غير فعال أو أكثر سمية.

ولذلك عند تصميم دواء ما فإنه من الأفضل معرفة البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد للمستقبل ومن ثم اقتراح الجزيء الذي قد يكون مناسباً للتفاعل مع هذا المستقبل.

مبادئ الديناميكية الدوائية Pharmacodynamic Principles

1. مقدمة:

حتى يبدي دواء ما مفعول معين يجب أن يرتبط بالمستقبل. يعتبر هذا الارتباط على المستوى الخلوي الخطوة الأولى لسلسلة معقدة من الأحداث تتضمن:

Drug (D) + receptor-effector (R) ⟶ drug-receptor-effector complex ⟶ effect

D + R ⟶ drug-receptor complex ⟶ effector molecule ⟶ effect

D + R ⟶ D-R complex ⟶ activation of coupling molecule ⟶ effector molecule ⟶ effect

المستقبل receptor هو جزيء يرتبط به الدواء في موقع الارتباط من أجل احداث تغيير في النظام الحيوي.

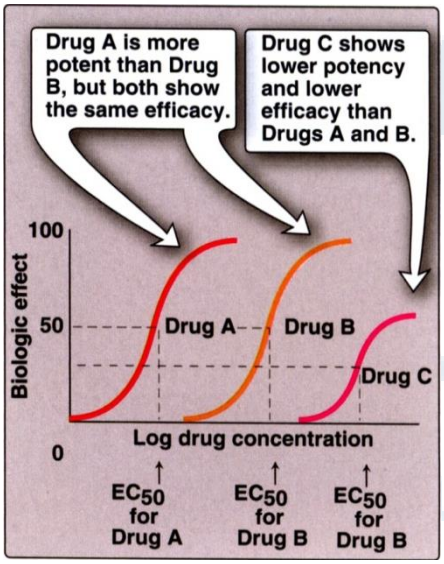
الجزيء المؤثر effector هو الجزيء الذي يترجم عملية ارتباط الدواء مع المستقبل إلى فعالية خلوية مثال أنزيم الأدنيل سيكلاز.

إن حدوث التأثير يرتبط بوجود الجزيء المؤثر الذي قد يكون جزءاً من المستقبل أو قد يكون جزيء منفصل. يتواصل عدد كبير من المستقبلات مع الجزيء المؤثر الخاص بهم من خلال جزيئات رابطة.

ملاحظة: يمكن للأدوية أن تبدي تأثيراتها من خلال تداخلها مع بعض الأنزيمات، أو مع الأحماض النووية أو بعض البروتينات، أو مع بعض النواقل والقنوات الفولتاجية ومكونات خلوية أخرى، ومنها ما يبدي تأثيراته من خلال تفاعلات كيماوية (تفاعل حمض-أساس) أو إحداث تأثيرات فيزيائية (ادمصاص، سحب الماء حسب الضغط الحلولي).

2. منحنى جرعة - استجابة:

من المعلوم أن زيادة تراكيز الدواء في الجسم ستسبب زيادة تأثيراته، أي أن الاستجابة للدواء تكون تدريجية، لذلك عندما يتم قياس الاستجابة لتراكيز متزايدة من دواء وعندما يتم تمثيل ذلك على مخطط أحد محاوره تمثل الاستجابة Y والمحور الآخر هو تركيز الدواء X نحصل على ما يسمى منحنى جرعة- استجابة dose-response curve وعادة يتم تمثيل هذه العلاقة على أوراق نصف لوغاريتمية (تؤخذ لوغاريتمات تراكيز الدواء على محور والاستجابة على محور آخر)، ويمكن أن تساعدنا هذه المنحنيات في الحصول على مفهومين هامين هما فعالية الدواء وكفاءته.



يشير مصطلح الفعالية الدوائية efficacy إلى شدة الاستجابة الحيوية عند ارتباط الدواء بالجزيء الهدف (مستقبل، أنزيم، قناة شاردية...ألخ) وكذلك فهو يعني التأثير الأقصى الذي يمكن أن يحدثه الدواء إذا رفعت الجرعة إلى أعلى مستوى قابل للتحمل وقد يطلق على الفعالية مصطلح الفعالية العظمى أيضاً ويرمز لها Emax.

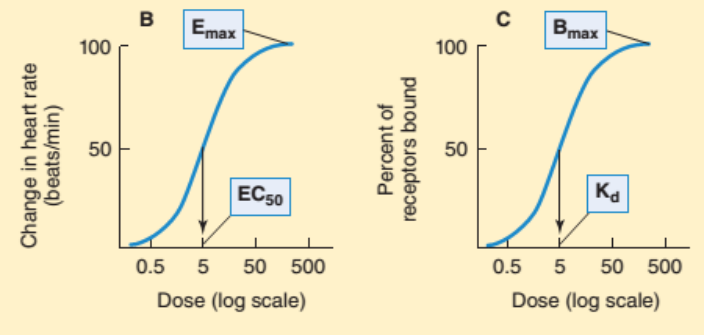
ويجب تمييز الفعالية عن الألفة affinity وهي قدرة الدواء على الارتباط بالمستقبل.

الكفاءة potency: وهي كمية الدواء اللازمة لإحداث استجابة معينة، وكلما كانت هذه الكمية أقل كان الدواء أكثر كفاءة.

يمكن أن يتم تحديد الكفاءة من منحنى جرعة – استجابة التدريجي بالاعتماد على تحديد التراكيز الدوائية اللازمة لتحقيق التأثير الذي يعادل 50% من الفعالية العظمى وتسمى هذه التراكيز EC_{50} أي كلما كان EC_{50} أقل كلما كان الدواء أكثر كفاءة.

مثال: دواء candesartan أكثر كفاءة من الدواء irbesartan لأنه يحقق فعالية خافضة لضغط الدم مماثلة لما يحققه الـ irbesartan بجرعة أقل. (جرعة الكانديزارتان 4-32 ملغ في حين جرعة الاربيزارتان 75-300 ملغ).

كما ويمكن قياس نسبة عدد المستقبلات المرتبطة بالدواء وتمثيلها على مخطط أحد محاوره لوغاريتم تركيز الدواء والمحور الآخر يمثل نسبة عدد المستقبلات المرتبطة لنحصل على مخطط يسمى منحنى جرعة- ارتباط dose-binding graph، ويعطينا هذا المخطط قيمة هامة وهي:



Kd: تمثل تركيز الدواء اللازم للارتباط مع 50% من المستقبلات، وهو يعطينا فكرة عن ألفة الدواء للمستقبل وكلما كانت قيمته منخفضة كانت الألفة أعلى.

3. العلاقات الكمية ما بين الجرعة والاستجابة:

Quantal Dose-Response Relationships

ويحصل عليها عندما يتم تحديد الجرعة اللازمة لإحداث تأثير محدد عند كل فرد من مجموعة ما، وهي تساهم في تحديد الجرعة التي يستجيب لها معظم الأفراد ويمكن الحصول على منحنى جرعة – استجابة الكمي بتمثيل نسبة المرضى الذين حققوا استجابة محددة عند كل جرعة على أحد المحاور ولوغاريتم تركيز الدواء على محور آخر، ويساعد هذا المنحنى في تحديد:

- الجرعة الفعالة الوسطية ED_{50} median effective dose: الجرعة الوسطية التي تسبب استجابة عند 50% من الأشخاص االذين طبق عليهم الدواء
- الجرعة السامة الوسطية TD_{50} median toxic dose: الجرعة الوسطية التي تسبب سمية عند 50% من الأشخاص المطبق عليهم الدواء
- الجرعة القاتلة الوسطية (عند الحيوانات) LD_{50} median lethal dose: الجرعة الوسطية التي سببت موت 50% من الحيوانات المدروسة.

4. المشعر العلاجي (TI) therapeutic index:

وهو النسبة مابين TD50 وبين ED50، بمعنى آخر هو النسبة ما بين جرعة الدواء التي تسبب السمية إلى تلك التي تسبب التأثير السريري المرغوب عند مجموعات الأفراد.

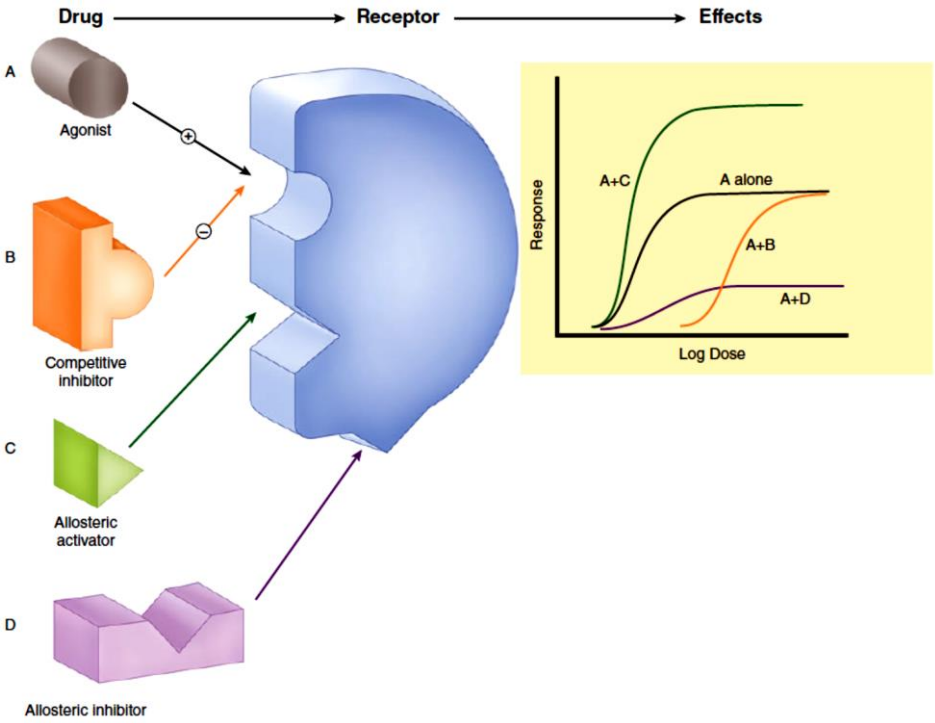
المشعر العلاجي هو: الجرعة من الدواء التي تسبب السمية عند نصف المجموعة/ الجرعة من الدواء التي تسبب الفعالية السريرية عند نصف المجموعة

اذاً هو مقياس لمدى أمان الدواء وكلما كانت قيمته عالية كان الدواء أكثر أماناً، ونظراً لصعوبة تحديد الجرعات الكلية السامة عند البشر يستعمل مفهوم آخر يسمى النافذة العلاجية therapeutic window وهي تمثل المجال ما بين أقل جرعة أو تركيز للدواء في الدم يبدي التأثير العلاجي المرغوب وأقل جرعة أو تركيز يسبب بدء ظهور التأثيرات السمية للدواء.

الوارفارين يملك نافذة علاجية ضيقة أما البنسلين فنافذته العلاجية واسعة.

2. أساسيات الديناميكية الدوائية:

أولاً: أنواع تفاعلات مستقبل. دواء:



الشاد agonist هو دواء يرتبط بالمستقبل ويؤدي إلى تفعيله وحدوث تأثير effect بعد الارتباط بشكل مباشر أو غير مباشر (الشكل السابق A). يتضمن تفعيل المستقبل حدوث تعديلات بنيوية في هذا المستقبل. تمتلك بعض المستقبلات جزيئات مؤثرة مدمجة في بنيتها الجزيئية الأساسية مما يسبب حدوث التأثير بشكل مباشر. من الأمثلة على ذلك فتح قنوات شاردية أو تفعيل أنزيم ما. تتصل بعض المستقبلات بجزيئاتها المؤثرة من خلال جزيء أو عدة جزيئات وسيطة (يوجد خمس أنظمة تشرح هذا الارتباط سيتم شرحها لاحقاً).

المعاكس أو المعاكس antagonist: هو دواء يرتبط بالمستقبل فيمنع بذلك تفعيل هذا المستقبل من قبل الشاد ويتنافس معه على هذا المستقبل. مثال: atropine دواء حاصر لمستقبلات الأستيل كولين حيث يمنع وصول

الأستيل كولين إلى المستقبل ويبقي على هذا المستقبل في الحالة غير الفعالة مما يقلل من تأثير الأستيل كولين والأدوية المشابهة له. يمكن التغلب على فعل المعاكس بزيادة جرعة الشاد. ترتبط بعض المعاكسات بشكل غير عكوس مع المستقبل ولا يمكن عندها التغلب على تأثيرها بزيادة جرعة الشاد.

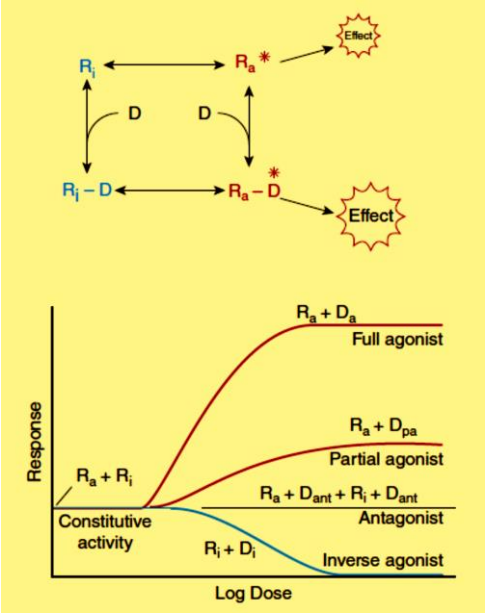
ترتبط بعض الأدوية بنفس المستقبل بشكل تفارغي allosterically ولا تمنع ارتباط الشاد وقد تعزز أو تثبط من فعل الشاد. لا يمكن التغلب على التثبيط Allosteric بزيادة جرعة الشاد.

ثانياً: الشادات التي تثبط الجزيئات التي ترتبط بها:

تبدي بعض الأدوية فعلاً مماثلاً لفعل دواء شاد ما عن طريق تثبيط الجزيئات المسؤولة عن إنهاء فعل هذا الشاد الفيزيولوجي. مثال: مثبطات أنزيم الأستيل كولين أستراز التي تبدي فعلاً محاكي للتأثير الكوليني من خلال ابطاء عملية تدرك الأستيل كولين بشكل مماثل تماماً للشادات الكولينية ولكن من دون أن ترتبط بالمستقبلات الكولينية. ولأن هذه الأدوية تضخم من تأثير الشاد الفيزيولوجي فهي تعتبر أكثر نوعية وأقل سمية من الشادات الخارجية.

ثالثاً: الشاد والشاد الجزئي والشاد العكسي:

تتواجد المستقبلات إما بالشكل غير الفعال R_i أو بالشكل الفعال R_a (فعالية خفيفة). وذلك حسب قواعد الترموديناميك حيث أنه حتى بغياب أي شاد فإن المستقبل يجب أن يتواجد بالشكل الفعال لبعض الوقت وقد يسبب تأثيراً فيزيولوجياً مماثلاً لتأثير الشاد وهذا ما يسمى بالفعالية التلقائية أو البنيوية constitutive activity.



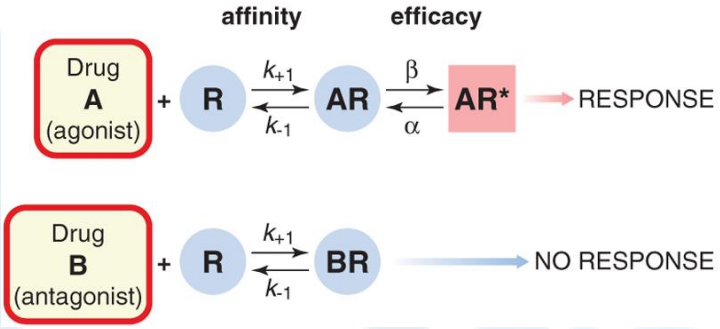
الشاد الكلي full agonist هو الدواء الذي يبدي ألفة عالية لتفعيل المستقبل ويجعله بالشكل R_a ويزيد من ثبات هذا الشكل (R_a - D) وينتج عن ذلك تأثير كبير. أي أنه يزيح التوازن بحيث يكون مجموع المستقبلات كله بالشكل (R_a - D).

أما الشادات الجزئية partial agonists فهي أدوية ترتبط مع نفس المستقبلات وتفعلها بالأسلوب ذاته ولكنها لا تبدي نفس التأثير الكبير الذي تبديه الشادات الكلية وذلك مهما ارتفع تركيزها. كما أن هذه الشادات لا تثبت الشكل R_a كما تفعل الشادات الكلية مما يجعل قسماً هاماً من مجموع المستقبلات بالشكل غير الفعال أو (R_i - D) ولذلك فإن فعاليتها الفعلية أو الحقيقية intrinsic efficacy تكون منخفضة. فهي تبدي تأثيراً شاداً بغياب الشاد الكلي وتأثيراً حاصراً بوجوده (لأنها تمنع حدوث الاستجابة العظمى).

الشاد العكسي inverse agonists يسبب تثبيت المستقبلات بالحالة غير الفعالة R_i أي بالشكل (R_i - D) وبالتالي تقل نسبة المستقبلات التي تكون بالحالة الفعالة الى عدد أقل من حالة عدم ارتباطها بالربيطة، اذا هو يعاكس الفعالية البنيوية للمستقبلات ويكون تأثيره العلاجي معاكس لتأثيرات الشاد التام. من الأمثلة الهامة هو فعل GABA (غاما أمينو بوتيريك أسيد) الداخلي على مستقبلات $GABA_A$ في CNS. يؤدي هذا الارتباط إلى تثبيط الخلية بعد المشبكية. تبدي الشادات التقليدية لهذا المستقبل (البنزوديازيبينات) فعلاً تثبيطياً مماثلاً لفعل الغابا وتسبب التركين كنتيجة علاجية. يمكن حصر التثبيط باعطاء حاصر حيادي مثل الفلومازينيل flumazenil مما يسبب تأثيراً فيزيولوجياً معاكساً للتركين وهو الأرق والاهتياج.

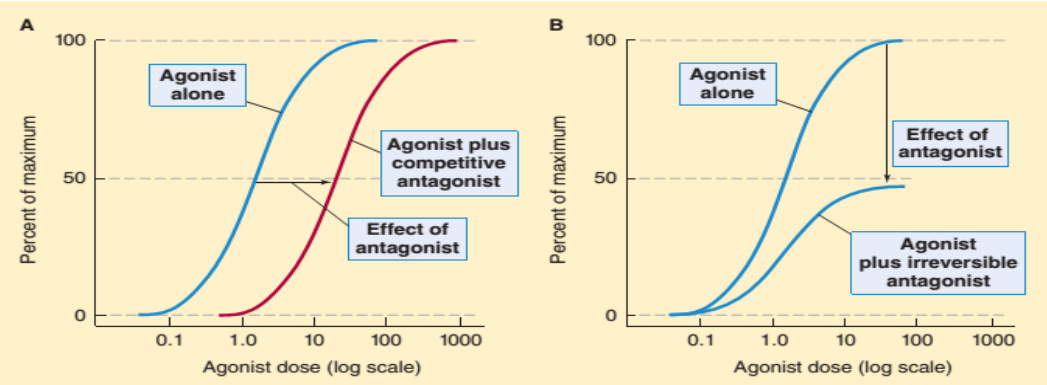
أما الدواء الحاصر أو المعاكس أو المناهض antagonist هو دواء يرتبط بالمستقبل ولكنه لايؤدي إلى تفعيله (يعمل بحيث يكون هناك توازن بين الشكل R_a و الشكل R_i كما لو أنه لا يوجد دواء). وفي هذه الحالة لا يحدث أي تغيير كما لو أن الدواء بغير فعالية. وإن ارتباطه بالمستقبل يمنع الشاد من الوصول إلى موقع الارتباط ويحصر تأثيره.

تعتمد قوة الشاد على مدى ألفته affinity للمستقبل من جهة وعلى مدى فعاليته efficacy (قدرته على احداث تأثيرات) من جهة أخرى. يمتلك المعاكس ألفة للمستقبلات أما فعاليته فتعتبر معدومة (لا يؤدي إلى احداث تأثير).



تعمل المعاكسة الدوائية بعدة آليات:

- معاكسة كيميائية: تفاعل بين مادتين في محلول لإعطاء مادة عديمة الفعالية مثال: تفاعل المواد المخلبة (chelating agents) مع المعادن الثقيلة السامة لإبطال مفعولها. مثال آخر: يرتبط بروتامين سلفات (مشحون ايجاباً) مع الهيبارين (مشحون سلباً) ويشكل معه معقد يلغي تأثيراته.
- معاكسة الحركية الدوائية: عن طريق تأثير دواء ما على امتصاص أو استقلاب أو اطراح دواء آخر بشكل يبطل من تأثيره.
- معاكسة تنافسية Competitive: حيث يرتبط الدواءان بنفس المستقبل بشكل عكوس أو غير عكوس من دون أن تسبب تفعيل المستقبل. في حال الارتباط عكوس، يمكن التغلب على المعاكس بزيادة جرعة الشاد أما في الارتباط غير العكوس فلا يمكن ذلك. عند وجود المعاكس والشاد معاً يسبب وجود المعاكس التنافسي ازاحة في منحنى جرعة- استجابة المتعلق بالشاد نحو اليمين على المحور الأفقي الذي يمثل لوغاريتم تراكيز الجرعات (أي يجب زيادة الجرعة للحصول على تأثير الشاد) ولكن يمكن الحصول على نفس التأثير الأعظمي لأنه عندما يتم زيادة تراكيز الشاد بشكل كافي يمكن له أن يزيح المعاكس من مواقع ارتباطه ويسبب تفعيل المستقبل حتى الوصول الى الفعالية العظمى للناهض.



- معاكسة لا تنافسية noncompetitive: أي معاكسة حدوث تأثير دواء ما عن طريق قطع الاتصال مع الجزيء المفعل effector. يرتبط المعاكس غير التنافسي مع موقع آخر allosteric site (موقع متفارغ) وهذا الارتباط يمنع تفعيل المستقبل حتى لو ارتبط الشاد بموقعه الفعال فيها. مثال حاصرات قنوات الكالسيوم الفيراباميل والنيفيديبين التي تعاكس تقلص العضلات الملساء الناجم عن الأدوية الأخرى.

  لا يسبب المعاكس غير التنافسي ازاحة في منحنى جرعة- استجابة نحو اليمين ولا يسمح للناهض بالوصول الى قمة تأثيراته.

- معاكسة فيزيولوجية: عندما يلغي دواء فعل الآخر. مثال: يحرض الهيستامين الخلايا الجدارية المعدية على افراز الحمض، يقوم الأميبرازول بتثبيط مضخة البروتون مما يمنع افراز الحمض. مثال آخر: يعاكس الابينفرين تأثيرات الهيستامين المقبضة للقصبات من خلال ارتباطه مع مستقبلات غير تلك التي يرتبط بها الهيستامين، حيث أن ارتباط الابينفرين بمستقبلات بيتا 2 في القصبات يسبب حدوث توسع قصبي أما ارتباط الهيستامين بمستقبلات H1 في القصبات يسبب تقبضها.

رابعاً: زمن تأثير الدواء:

ينتهي فعل الدواء بتأثير عمليات عدة. يستمر الفعل في بعض الحالات طالما أن الدواء يشغل موقع الارتباط على المستقبل وعندما ينفك الدواء عن هذا الموقع ينتهي فعله تلقائياً. ولكن في معظم الحالات يمكن أن يستمر الفعل بعد انفصال الدواء وذلك لأن بعض جزيئات الربط تكون لا تزال في حالتها الفعالة. في حالة الأدوية التي ترتبط بالمستقبل بروابط تشاركية، قد يستمر الفعل حتى يتم هدم معقد دواء. مستقبل ويتم بناء مستقبلات جديدة.

تمتلك بعض أنظمة مستقبل. مؤثر آلية ازالة حساسية لتمنع عملية التفعيل المفرط عند تواجد الشاد لفترة طويلة من الزمن.

خامساً: المستقبلات ومو اقع الربط الخاملة:

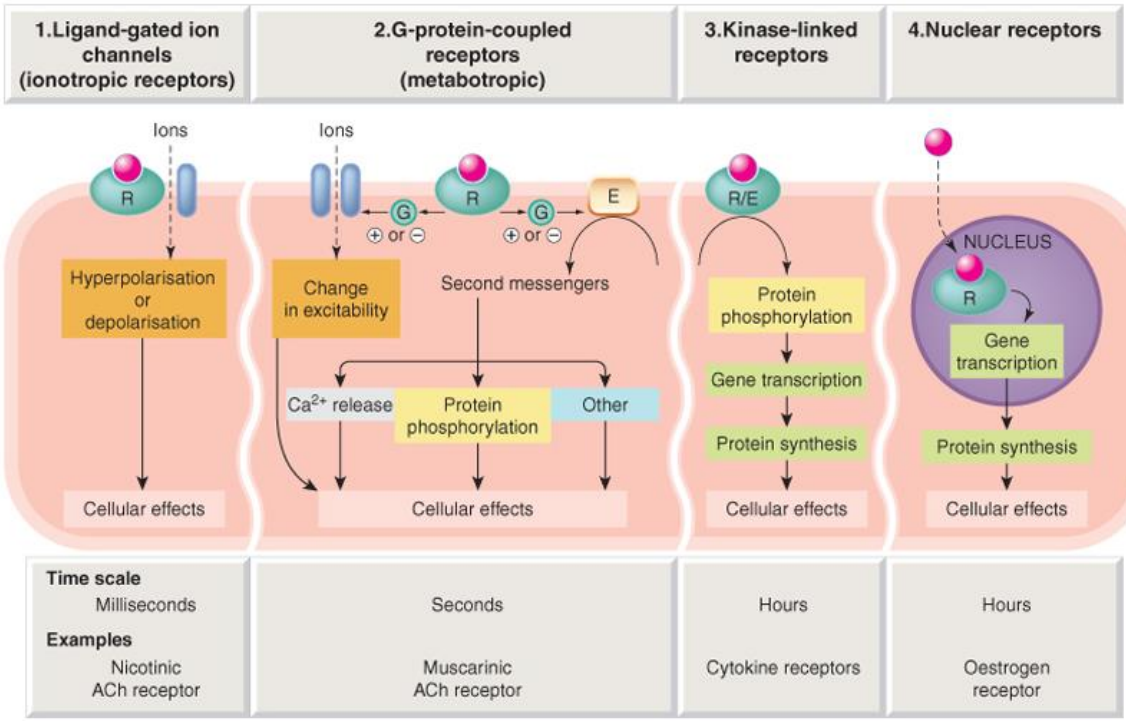
حتى يعمل المستقبل بالشكل المطلوب، يجب أن يكون انتقائياً في اختيار الشاد الذي سيرتبط به وأن يغير في وظيفته بعد الارتباط بحيث يؤدي التأثير الدوائي المطلوب. قد يرتبط الدواء ببعض الجزيئات غير المنظمة (nonregulatory) ولكن هذا الارتباط لا يؤدي إلى تأثير كما هو الحال عند ارتباط الأدوية بألبومين الدم. تدعى هذه الجزيئات بمواقع الارتباط الخاملة. يؤثر ارتباط الدواء بهذه الجزيئات على عملية توزع الدواء والشكل الحر المتوفر من الدواء.

3. مستقبلات الأدوية:

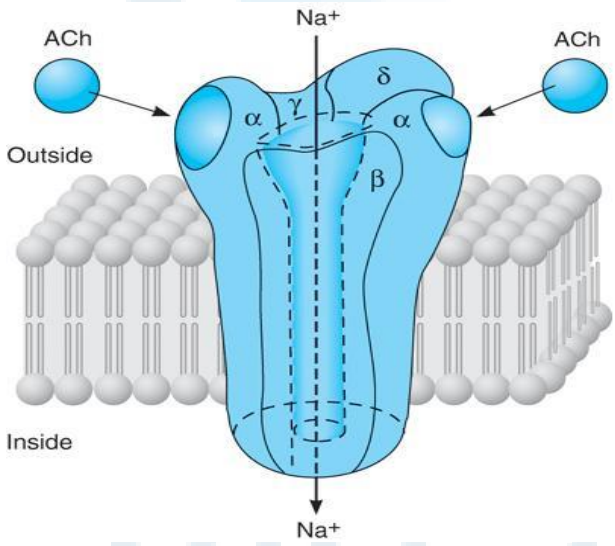
وهي جزيئات نوعية تتداخل معها الأدوية وتسبب احداث تبدلات خلوية معينة ويجب أن تكون انتقائية كي تسبب استجابة خاصة بربيطة معينة، ومعظمها عبارة عن بروتينات وهذه تصنف الى مجموعات رئيسية هي:

1. مستقبلات القنوات الشاردية المتعلقة بالربيطة ligand-gated ion channels
2. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G G-protein coupled receptors
3. المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات enzyme- linked receptors (منها من يملك فعالية أنزيمية بنيوية، أو أنها تسبب تفعيل أنزيمات مرتبطة بها).
4. المستقبلات داخل الخلوية intracellular receptors

إن المستقبلات من الأنماط الثلاثة الأولى كلها مستقبلات تعبر الغشاء السيتوبلاسمي للخلية، أما النمط الرابع فهي مستقبلات تتوضع داخل الخلية (في السيتوبلاسما أو نواة الخلية)



1. مستقبلات القنوات الشاردية المتعلقة بالربيطة:



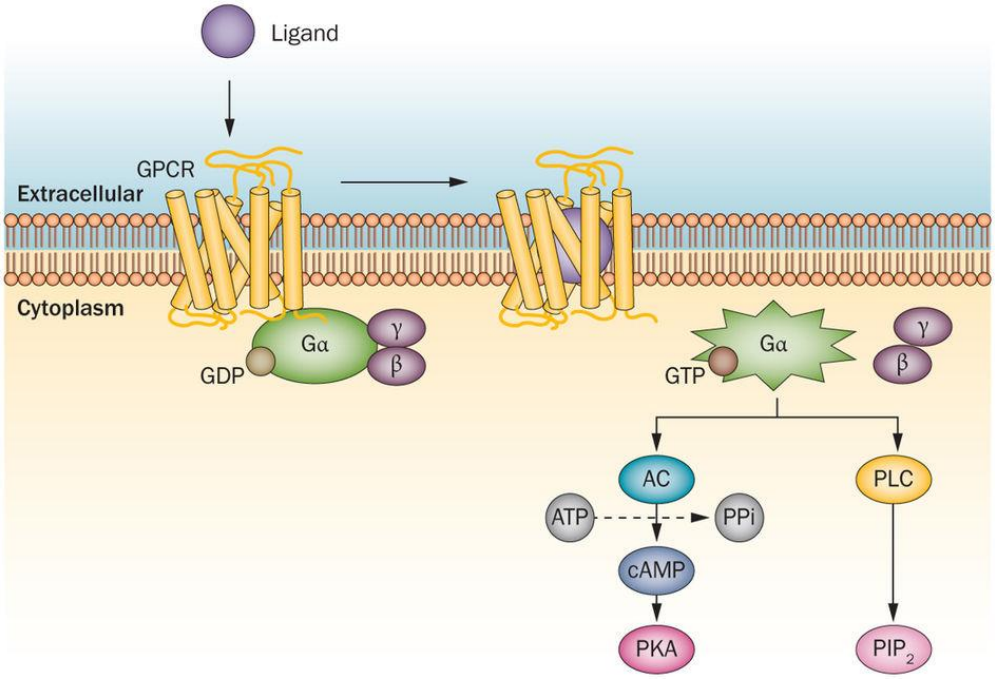
وهذه المستقبلات ترتبط بشكل مباشر مع قنوات شاردية عابرة لغشاء الخلية ويسبب ارتباط الربيطة بها (مثلاً دواء أو ناقل عصبي) إما فتح أو إغلاق هذه القنوات الشاردية وبالتالي تبدلات في تدفق الشوارد عبرها، وبالنتيجة فهي تسبب تغيرات في الكمون الكهربائي للخلية (ازالة استقطاب أو فرط استقطاب مثلاً)، وتكون الاستجابة هنا سريعة جداً (ميلي ثانية). تتواسط هذه المستقبلات عدة وظائف مثل النقل العصبي، التوصيل القلبي وتقلص العضلات ومن أهم الأمثلة عنها المستقبلات النيكوتينية ومستقبلات الغابا GABA.

2. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G:

وهذه المستقبلات عبارة عن بيبتيدات مؤلفة من 7 مناطق تمتد عبر الغشاء وتكون مرتبطة بالبروتين المسمى اختصاراً البروتين G (جاءت تسميته من ارتباطه مع نيكلوتيد الغوانين) وهذا البروتين يتوضع على سطح الغشاء باتجاه الداخل (باتجاه الستوبلاسما) وهو يتألف من 3 تحت وحدات: ألفا وبيتا وغاما، ترتبط تحت الوحدة ألفا مع ثنائي فوسفات الغوانوزين guanosin diphosphate (GDP) أو مع ثلاثي فوسفات الغوانوزين GTP حسب حالة المستقبل (ارتباطه بربيطة أو لا)، وتحت الوحدات بيتا وغاما تساهم في توضع البروتين في الغشاء.

عندما يرتبط الدواء بالجزء الخارجي من المستقبل يحل الـGTP محل الـ GDP المرتبط بتحت الوحدة ألفا وبعدها تتفارق تحت الوحدة ألفا المرتبطة بالـGTP عن البروتين G وتتفاعل مع مكونات خلوية أخرى (أنزيم، بروتين أو قناة شاردية) مما يقود لتشكل مركبات أخرى تسمى المرسال الثانوي مثل تفعيل الأدينيل سيكلاز وتشكل الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cyclic adenosine monophosphate (cAMP) اعتباراً من الـATP، حيث يساهم cAMP في تنظيم فعالية عدد من البروتينات الخلوية الأخرى (الفسفرة)، أو تفعيل الفوسفو ليباز C الذي بدوره يسبب تشكل اينوزيتول ثلاثي الفوسفات inositoltriphosphate (IP3) ودي أسيل غليسيرول (DAG) diacylglycerol والتي تنظم تراكيز الكالسيوم الحر داخل الخلية. وتستغرق الاستجابة الناجمة عنها عدة ثوان أو دقائق، وهي من الأنماط المتوافرة بنسبة عالية وتساهم في عمليات النقل العصبي أيضاً والعديد من العمليات الأخرى.

مثال عنها: مستقبلات النورابنفرين.



للبروتين G عدة أنماط ولكن أهمها هي:

Gs: يفعل عادة الأدنيل سيكلاز ويقود لزيادة تراكيز cAMP داخل الخلية الذي ينظم فسفرة عدد من البروتينات.

Gi: يثبط الأدنيل سيكلاز وبالتالي يقلل تراكيز cAMP داخل الخلية، أو يمكن أن يسبب فتح قنوات البوتاسيوم في القلب ويسبب تباطؤ عدد ضربات القلب.

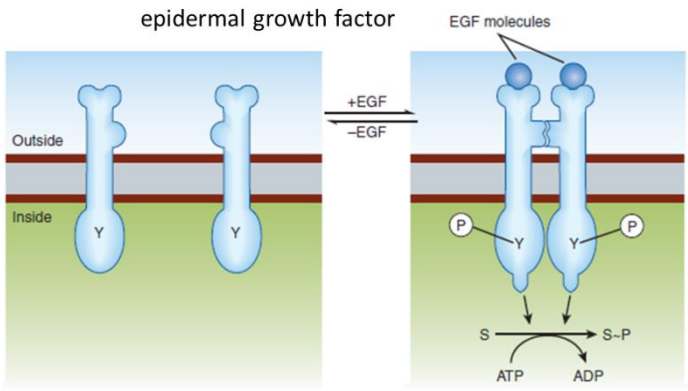
Gq: وهذا يسبب تفعيل الفوسفوليباز C وبالتالي زيادة تراكيز IP3 و تراكيز DAG داخل الخلوية.

3. المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات:

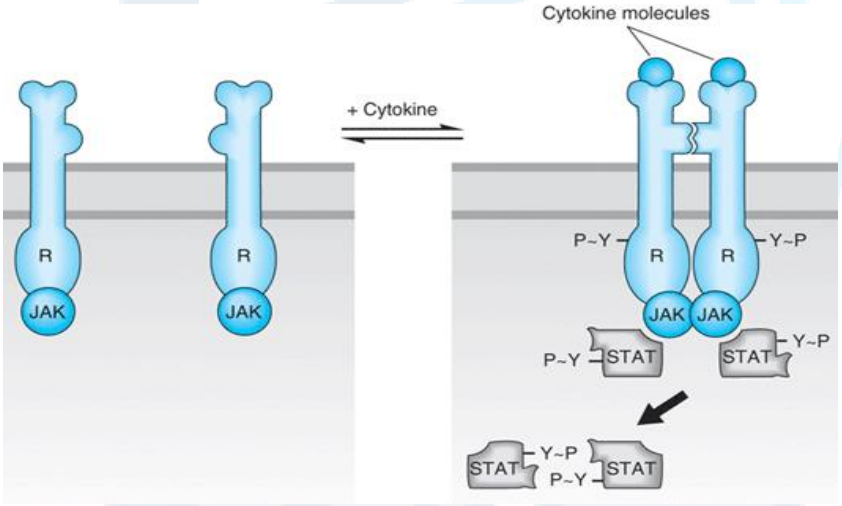
وتتراوح فترة الاستجابة ما بين دقائق حتى ساعات وهي تصنف إلى:

1. المستقبلات ذات الفعالية الأنزيمية البلازمية كمكون رئيسي في بنيتها ووظيفتها، ويسبب هنا ارتباط الربيطة مع القسم خارج الخلوي اجتماع مستقبلين مع بعضهما وتشكيل جزيء مثنوي وهذا يقود الى تفعيل الأنزيمات التي تشكل جزء من بنيتها، وأهمها تلك الحاوية على أنزيمات التيروزين كيناز، عندما ترتبط الربيطة معها تتفعل التيروزين كيناز الخاصة بها وتحدث فسفرة ذاتية لها كما أنها تفسفر ثمالات التيروزين على بروتينات معينة أخرى، وتنظم هذه المستقبلات عمليات النمو والاستقلاب والتمايز الخلوي.

أمثلة عنها مستقبلات الانسولين، وعامل النمو البشروي epidermal growth factor (EGF)، عامل النمو المشتق من الصفيحات platelet-derived growth factor (PDGF)، الببتيد الطارح للصوديوم الأذيني atrial natriuretic peptide (ANP) وغيرها.

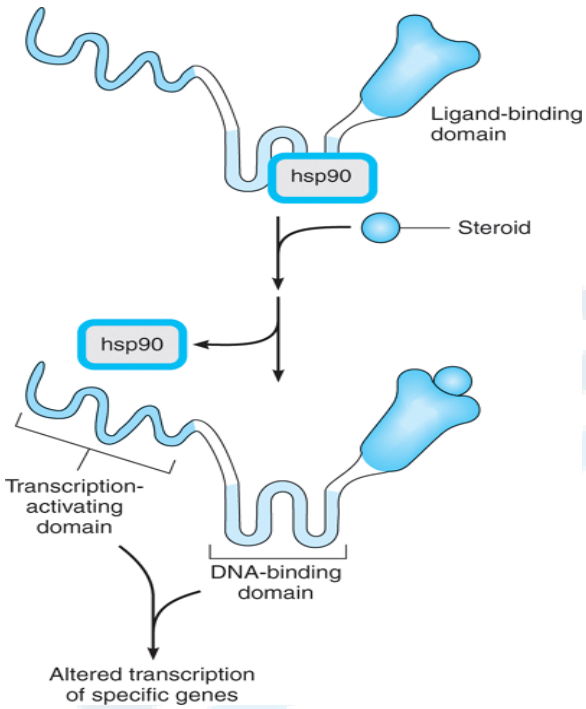


2.والنمط الثاني من هذه المستقبلات يسمى أحياناً مستقبلات السيتوكينات وهي تختلف عن السابقة بأن أنزيم التيروزين كيناز لا يكون جزء من بنيتها إنما يرتبط مع المستقبل برابطة ويكون من عائلة الكيناز المسماة janus kinase (JAK).



بعد ارتباط الربيطة بالمستقبل وتشكيل الثنائي تسبب انزيمات التيروزين كيناز المرتبطة فسفرة ذاتية للمستقبل وهذا يسبب فسفرة بروتينات أخرى تسمى محول الإشارة ومفعل النسخ Signal Transducer and Activator of Transcription: (STAT) وكذلك يتشكل جزيء مثنوي من هذا البروتين الذي يتفارق عن المستقبل و يذهب إلى نواة الخلية ليفعل المورثة النوعية.

4. المستقبلات داخل الخلوية:



ويكون المستقبل هنا داخل الخلية وليس على سطحها بعكس الأنماط السابقة من المستقبلات ويجب على الربيطة أن تنتشر إلى داخل الخلية حتى ترتبط به، ويسبب ارتباطها مع المستقبل عند بعضها مثل القشرانيات السكرية تفارق بعض البروتينات التي تكون مرتبطة معها حيث تساهم هذه البروتينات في بقائها بحالة مثبطة.

وعند ارتباط الربيطة بالمستقبل يهاجر معقد دواء مستقبل إلى النواة ويرتبط هناك مع منطقة خاصة في الدنا (تسمى عناصر الاستجابة للربيطة) وينظم بذلك التعبير الجيني لعدد من الجينات ويتم تفعيل عدد من عوامل الانتساخ وما يليه من اصطناع البروتينات التي تعبر عنها الجينات التي تم التأثير عليها (قد تسبب زيادة أو نقصان في التعبير الجيني) ولا تظهر تأثيراتها قبل نصف ساعة وتتراوح فترة الاستجابة من ساعات حتى أيام. مثال عنها: الهرمونات الستيروئيدية، هرمونات الدرق، فيتامين د.

زوال حساسية المستقبلات Desensitization:

قد يسبب التعرض المستمر أو المتكرر للدواء إنقاص استجابة المستقبل له ويسمى ذلك تسرع المقاومة tachyphylaxis إذا حدث بسرعة خلال دقائق ويسمى التحمل tolerance اذا حدث خلال أيام الى أسابيع (هنا تحتاج لزيادة جرعة الدواء للحصول على نفس التأثير) وهناك عدة آليات مسؤولة عن هذه الظاهرة لن نتطرق لها.

قد يسبب التعرض المستمر للناهض حدوث نقصان في عدد المستقبلات يسمى ذلك downregulation في حين عندما يسبب التعرض المستمر لمناهضات المستقبلات لعدة أيام حدوث زيادة في عدد المستقبلات يسمى ذلك upregulation.

4. التأثيرات الجانبية للدواء:

يمكن للدواء أن يسبب بالإضافة للفعل العلاجي المرغوب تأثيرات أخرى غير مرغوبة وتسمى هذه التأثيرات بالتأثيرات الجانبية side effects أو التأثيرات العكسية adverse effects وقد تكون هذه التأثيرات خفيفة أو مؤذية وخطيرة.

قد تكون هذه التأثيرات ناجمة عن آلية عمل الدواء الأساسية وهنا يتوقع حدوث هذه التأثيرات مع كل الأدوية التي تبدي نفس آلية العمل (النزف مع مضادات التخثر، فرط بوتاسيوم الدم مع حاصرات المستقبلات القشرانية المعدنية) وفي الكثير من الأحيان تكون هذه التأثيرات عكوسة وتخف مع تخفيض جرعة الدواء لكنها أحياناً تكون خطيرة ومن الصعب معاكستها مثل النزف الدماغي الناجم عن مضادات التخثر والسبات الدماغي الناجم عن خافضات سكر الدم والانسولين، وبعضها يكون ناجم عن آلية مختلفة عن آلية عمل الدواء الأساسية التي تفسر تأثيره العلاجي، وعادة تحدث عندما يؤخذ الدواء بجرعة عالية (السمية الكبدية للباراسيتامول، السمية الأذنية الناجمة عن الأمينوغليكوزيدات، الطنين الناجم عن الاسبرين)، كذلك قد تحدث بعض التأثيرات الجانبية بسبب وجود عامل مؤهب عند المريض (انحلال الدم عند من لديهم عوز في خميرة G6PD لدى تعاطيهم بعض الأدوية مثل النتروفورانتوئين).

كما ويمكن أن يحدث استجابة تحسسية من الجسم تجاه الدواء تتواسطها الجملة المناعية تختلف شدتها من درجات خفيفة الى درجات خطيرة مهددة للحياة وتكون هذه التأثيرات غير مرتبطة بالجرعة.

Pharmacokinetic Principles

بعد تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني يتعرض الدواء للمرور بالأطوار التالية:

1. الامتصاص absorption: وهي العملية التي يدخل فيها الدواء إلى الدوران الدموي.
2. التوزع distribution: وهي عملية انتشار الدواء عبر سوائل وأنسجة الجسم وارتباطه بالبروتينات
3. الاستقلاب metabolism: عملية تحول الدواء لأشكال يمكن إطراحها من الجسم بسهولة ويحصل عادة في الكبد.
4. الاطراح excretion: طرح الدواء ومستقلباته خارج الجسم إما في البول أو البراز أو طرق أخرى.

مقدمة تتضمن طرق إعطاء الأدوية Routes Of Drug Administration:

أولاً: الاعطاء عبر القناة الهضمية ويتضمن

- الإعطاء الفموي oral administration:

أسهل الطرق وأكثرها شيوعاً ومن ميزاته أنه لا يحتاج إلى شخص مختص حتى يتم اعطاء الدواء ولكن هناك بعض السلبيات التي تتضمن:

- امتصاص بطيء أو غير كامل للدواء
- اختلاف الامتصاص بحسب طبيعة الدواء
- تخرب بعض الأدوية بالوسط المعدي (الحموضة والأنزيمات)
- الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول first pass effect التي تقلل من توافر الدواء قبل وصوله إلى الدوران الجهازي.
- عدم امكانية اعطاء الدواء لمريض في حالة غيبوبة.

- الإعطاء عبر المستقيم rectal:

يقي هذا الطريق من احتمال تخرب الدواء بتأثير الأنزيمات والحموضة المعدية وبشكل جزئي من التأثيرات الكبدية (يتجنب 50% من الدوران البابي)، وله أهمية خاصة عندما يكون هناك حالة اقياء أو عندما يكون المريض غائباً عن الوعي أو في حالة وجود ممانعة لأخذ الدواء كما هي الحال عند الأطفال.

من سيئاته أن الامتصاص غير منتظم وغير كامل وأن العديد من الأدوية يمكن أن تسبب تخريش مخاطية المستقيم.

- تحت اللسان sublingual:

إن وضع المستحضر الدوائي تحت اللسان يسمح بامتصاص الأدوية مباشرة إلى الدوران العام مما يعطي تأثيراً سريعاً للدواء ويجنبه أثر التعرض لإفرازات المعدة والأمعاء ولتأثيرات المرور الكبدي الأول.

ثانياً: الحقن أو الطريق الخلالي Parenteral adminstration

يستخدم للأدوية التي تكون قليلة الامتصاص من القناة الهضمية وللأدوية التي تتخرب في الجهاز الهضمي ولفاقدي الوعي وعند الحاجة للإسعاف السريع وله عدة أشكال:

- الحقن الوريدي intravenous injection (IV)

وهنا يدخل الدواء مباشرة إلى الدوران ولا يخضع لتأثيرات العبور الأول أو لتأثيرات الحموضة المعدية (توافر حيوي 100%) وهو يسمح بظهور تاثير علاجي فوري ويسمح باعطاء بايصال مستمر للأدوية والسوائل المغذية (IV infusion).

من سلبياته أنه قد يسبب إدخال الجراثيم نتيجة التلوث، كما يمكن أن يسبب التسريب الوريدي المطول أو تسريب دواء مهيج بجرعة عالية تشكل خثرات وريدية موضعية وقد يحدث أيضاً مع بعض الأدوية انحلال دم. يحتاج إلى شخص مختص لايصال الدواء ويعتبر من أخطر الطرق في حال لم يتم انجازه بشكل جيد. يمكن اعطاء المحاليل المائية فقط.

- الحقن العضلي intramuscular injection (IM)

كذلك نتجنب العبور الأول وحموضة المعدة. يعتبر أقل خطورة ويتطلب خبرات أقل من الحقن الوريدي ويحقق امتصاص سريع للمحاليل المائية في حين يكون الامتصاص بطيئاً في حالة المحاليل الزيتية أو مطولة التأثير. من سيئاته أنه يسبب ألم في موقع الحقنة.

- الحقن تحت الجلد subcutaneous (SC)

يتميز الحقن تحت الجلد عن الحقن الوريدي بتقليل مخاطر تحلل الدم أو تخثره، ولكنه يتيح تأثير علاجي أبطأ وأطول. كما في الحقن العضلي، يحقق امتصاص سريع للمحاليل المائية في حين يكون الامتصاص بطيئاً في حالة المحاليل الزيتية أو مطولة التأثير يمتاز بسهولة الاعطاء الذاتي ولكن لا يستعمل للأدوية المهيجة ومن مساوئ الحقن تحت الجلد أنه في حال انخفاض تدفق الدم المحيطي يقل امتصاص الأدوية عبر هذا الطريق، وتكرار الحقن بنفس المكان يسبب حدوث تبدلات في النسيج الشحمي وامتصاص غير منتظم

- الحقن داخل القراب Intrathecal: تستخدم لإدخال الدواء مباشرة إلى السائل الدماغي الشوكي.
- الحقن داخل المفصل Intra-articular:

يمكن حقن بعض الأدوية في جوف المفصل لتأمين تركيز عال في حالات مرضية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي Rheumatoid arthritis

- أشكال أخرى للحقن (داخل تجاويف القلب، في الأدمة، داخل العظم)

ثالثاً: الاستنشاق inhalation

يؤمن امتصاصاً سريعاً (مساحة امتصاص واسعة وجريان دموي غزير) وبالتالي تأثير علاجي سريع ويستخدم لاعطاء عدد من المخدرات الجهازية والأدوية الموسعة القصبية. من سلبياته: صعوبة أخذ الدواء من قبل بعض المرضى

رابعاً: التطبيق الموضعي Topical

على الجلد أو الأغشية المخاطية (العين، الأنف، الأذن، المهبل): يؤمن امتصاص أبطأ من الطرق السابقة ويستخدم للحصول على تأثير موضعي.

خامساً: عبر الجلد transdermal

تعطى للحصول على تأثير جهازي مثل اللصاقات Patches حيث يكون الامتصاص بطيء جداً ومطول ويعتمد على انحلالية الدواء بالدسم ولكن الدواء يتجنب المرور الكبدي. أمثلة: مضادات الذبحة القلبية، مضادات الاقياء، مانعات الحمل

1. الامتصاص Absorption:

وهو مرور الدواء من مكان الاعطاء إلى الدوران الدموي ويكون الامتصاص كاملاً في حال أعطي الدواء حقناً وريدياً. يجب أن يخترق الدواء الخلايا وأغشيتها الخلوية حتى يصل إلى الدوران الدموي وتتكون الأغشية الخلوية من طبقة ثنائية من الشحوم الفوسفورية تتوجه فيها الأقطاب المحبة للماء نحو الخارج والأقطاب المحبة للدسم نحو الداخل مع وجود بروتينات متوزعة ضمنها تساهم هذه البروتينات في نقل بعض المواد بالإضافة إلى قنوات تسمح بمرور بعض المركبات القطبية عبرها.

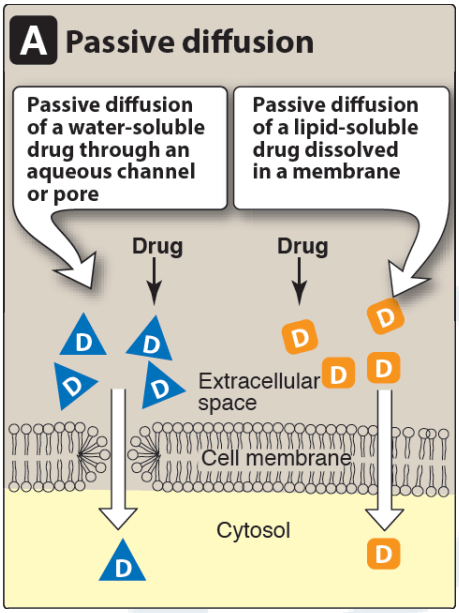
1. آليات الامتصاص من الجهاز الهضمي:

Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

يتم الامتصاص أو عبور المواد عبر الأغشية بِعدة آليات مثل :

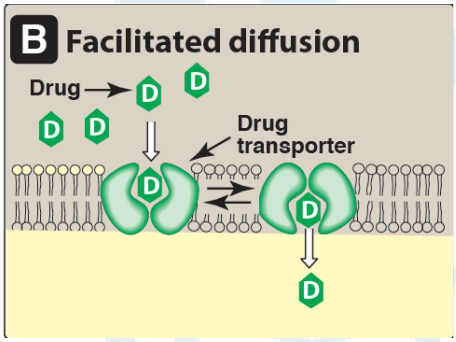
- الانتشار المنفعل (البسيط) passive diffusion
- الانتشار المسهل facilitated diffusion
- النقل الفعال active transport
- الالتقام الخلوي أو الاحتساء endocytosis

أولاً: الانتشار المنفعل



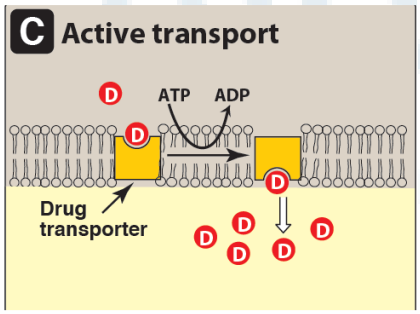
في هذه الحالة تنتقل المواد بشكل منفعل تحت تأثير تدرج التركيز من الوسط ذي التركيز الأعلى إلى الوسط ذي التركيز الأخفض وهي عملية لا تحتاج للطاقة ولا لوجود نواقل وهي عملية غير تنافسية وعير قابلة للاشباع. تخترق المواد المنحلة بالماء الغشاء الخلوي عبر القنوات المائية أو المسام في حين تمر المواد المنحلة بالدسم مباشرة عبر الغشاء نظراً لقدرتها على الانحلال في الطبقات الدسمة الثنائية لهذه الأغشية.

ثانياً: الانتشار المسهل



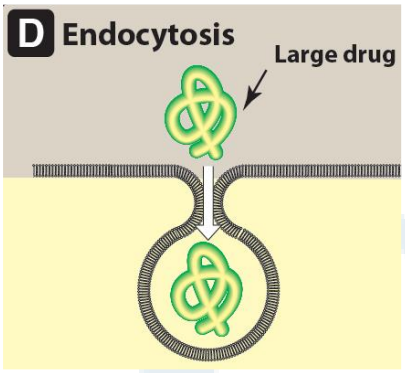
ينتقل الدواء كما في الانتشار المنفعل تحت تأثير تدرج التركيز من الوسط ذي التركيز الأعلى إلى الوسط ذي التركيز الأخفض ولكن بواسطة حوامل بروتينية نوعية عابرة للغشاء لتسهيل عملية نقل الجزيئات الضخمة، وهي عملية لا تحتاج لطاقة لكنها قابلة للاشباع ويمكن أن يحدث تنافس بين المواد التي يتم نقلها عبر نفس الحوامل.

ثالثاً: النقل الفعال



يتم نقل المواد عبر حوامل بروتينية نوعية عابرة للغشاء بعكس تدرج التركيز (من الوسط منخفض التركيز الى الوسط عالي التركيز) وهي عملية تتطلب طاقة (حلمهة ATP) وقابلة للاشباع ويمكن أن يحدث تنافس بين المواد التي يتم نقلها عبر نفس الحوامل.

رابعاً: الالتقام الخلوي:

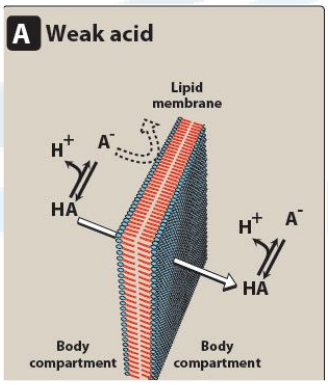


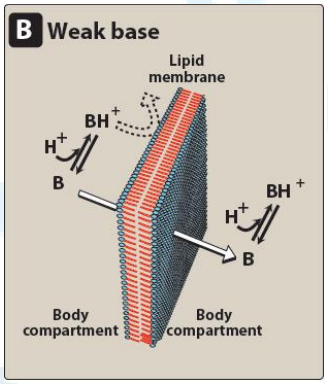
تستخدم لنقل المواد التي تتميز بحجمها الضخم حيث تتم إحاطة جزيء الدواء بجزء من الغشاء الخلوي ويتشكل حويصل يحمل الدواء إلى داخل الخلية. مثال: يتم نقل فيتامين B12 عبر جدار المعي بهذه العملية.

2.العوامل المؤثرة في الامتصاص:

تتضمن هذه العوامل بعض النقاط المتعلقة بالدواء وأخرى تتعلق بوسط الامتصاص

أولاً: تأثير pH على امتصاص الدواء:





إن معظم الأدوية المستخدمة تكون إما أسس ضعيفة أو حموض ضعيفة.

تحرر الأدوية الحمضية بروتوناً وتشكل شاردة سلبية $HA \rightleftarrows H^+ + A^-$

تكتسب الأسس الضعيفة بروتوناً وتشكل شاردة ايجابية $BH^+ \rightleftarrows B + H^+$

يمر الدواء عبر الأغشية الخلوية بشكل أفضل عندما يكون بالشكل غير المتشرد (HA, B)

تحدد درجة pH الوسط وقوة الحمض أو الأساس الضعيف (pKa) نسبة الشكل المتشرد إلى الشكل غير المتشرد.

يقيس pKa قوة تفاعل المركب مع البروتون. كلما نقصت قيمة pKa كلما كان المركب أكثر حمضية وبالعكس كلما ارتفعت قيمة pKa كلما كان المركب أكثر قلوية

تستعمل معادلة هندرسون- هاسلباخ Henderson-Hasselbalch equation لشرح دور pH و pKa في تحديد نسبة الشكلين على جانبي الغشاء الخلوي

للحموض الضعيفة:

$$PH - PKa = \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

للأسس الضعيفة:

$$PH - PKa = \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

عندما تكون pH الوسط مساوية لـ pKa المادة الدوائية فهنا تكون نسبة الشكل المتشرد الى غير المتشرد هي 1 لكن مع تبدل في قيم pH بمقدار 1 فان هذه النسبة تتبدل بمعدل 10 أضعاف

عندما تكون قيمة pH أكبر من قيمة pKa بمقدار 2 تكون هنا نسبة الشكل المتشرد من الحمض أكثر ب 100 مرة من الشكل غيرالمتشرد.

يكون امتصاص الحموض الضعيفة أفضل في الأوساط الحمضية إلى المعتدلة، أما القلويات الضعيفة تمتص بشكل أفضل في pH أكبر أو يساوي 7

ملاحظة: تعبر الأدوية المنحلة بالدسم الأغشية الخلوية بسرعة وتدخل إلى الأنسجة بمعدل يعادل تدفق الدم إلى هذا النسيج.

ثانياً: التدفق الدموي في موقع الامتصاص:

كلما ازداد التدفق الدموي كلما ازداد الامتصاص فمثلاً الامتصاص من الأمعاء أفضل من المعدة.

ثالثاً: مساحة سطح الامتصاص الكلية:

عندما يكون السطح حاوي على زغيبات يكون الامتصاص أفضل وهذا ما نجده في الأمعاء حيث تزيد مساحة سطح الامتصاص في الأمعاء عنه في المعدة بمعدل 1000مرة.

رابعاً: زمن تماس الدواء مع سطح الامتصاص:

كلما ازداد زمن التماس مع سطح الامتصاص كلما ازداد الامتصاص.

خامساً: التعبير عن الغليكوبروتين P

الغليكوبروتين P هو ناقل بروتيني عابر للغشاء الخلوي يساهم في نقل العديد من الأدوية والجزيئات عبر الغشاء الخلوي ويتم التعبير عنه عدد من أنسجة الجسم وتشمل وظائفه:

في الكبد: نقل الأدوية الى الصفراء لاطراحها.

في الكلى: ضخ الأدوية في البول للاطراح.

في المشيمة: نقل الأدوية رجوعاً الى دم الأم وبالتالي تقليل تعريض الأجنة للأدوية.

في الحاجز الدموي الدماغي: يضخ الأدوية رجوعاً للدم ويحد من دخول الدواء للدماغ.

في الأمعاء: نقل الأدوية الى لمعة الأمعاء (يقلل امتصاص الأدوية الى الدم)

وبالتالي في الأماكن التي يزداد فيها التعبير عن هذا البروتين يقل امتصاص الادوية

بالإضافة الى كونه يضخ عدد من الادوية خارج الخلايا فهو يساهم في المقاومة المتعددة للأدوية.

تؤثر بعض العوامل الفيزيولوجية بزمن تماس الدواء مع سطح الامتصاص فمثلاً تنقص زيادة حركية الأمعاء من الامتصاص وذلك لإنقاص زمن التماس مع السطح ويسبب نقص زمن الافراغ المعدي زيادة في امتصاص الأدوية التي تمتص بشكل أساسي من الأمعاء في حين تنقص من امتصاص الأدوية الممتصة من المعدة.

يؤثر الشكل الصيدلاني الذي يتواجد فيه الدواء على عملية الامتصاص فمثلاً يصل الدواء المعطى بالحقن الوريدي مباشرة إلى مجرى الدم متجاوزاً مرحلة الامتصاص أما الدواء المعطى بشكل مضغوطات مثلاً فإنه يحتاج إلى مرحلة اضافية وهي عملية التفتت وخروج الدواء من الشكل الصيدلاني حتى تبدأ عملية الامتصاص.

3. التوافر الحيوي Bioavailability:

يعرف بأنه كمية المادة الفعّالة التي تصل إلى موقع التأثير والسرعة التي يصل بها ولأن قياس تركيز الدواء في موقع التأثير صعب التحقيق يعبر عن التوافر الحيوي بأنه كمية الدواء الذي تصل دون تعديل إلى الدوران الجهازي.

عندما يعطى الدواء بالحقن الوريدي يكون التوافر الحيوي 100% لأن الدواء يصل إلى الدوران بشكل كامل لكن إذا تم إعطاء الدواء بشكل خارج وعائي (فموي مثلاً) ينقص التوافر الحيوي عن 100% (امتصاص غير كامل أو مرور كبدي أول).

التوافر الحيوي = الجرعة الموجودة بالدم / الجرعة البدئية المعطاة للمريض.

تفيد دراسة التوافر الحيوي لدواء معين في تحديد جرعة الدواء الذي سيعطى عن طريق الفم والشكل الصيدلاني الذي سيوضع فيه الدواء (مثلاً شكل مغلف معوياً لتجنب التخرب بحموضة المعدة وتحقيق توافر حيوي أفضل)

العوامل المؤثرة على التو افر الحيوي:

1. الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول: تخضع الأدوية المعطاة فموياً للمرور بالدوران البابي قبل الدخول إلى الدوران الجهازي فاذا استقلب الدواء بسرعة في الكبد فان الكمية الواصلة إلى الدوران الجهازي تنقص أي يقل توافرها الحيوي مثال: أكثر من 90% من النتروغليسيرين يتم تحوله إلى شكل غير فعال ويصفى عبر مرور واحد في الكبد لذلك يعطى هذا الدواء تحت اللسان.

2. خواص الدواء (الانحلالية والثبات الكيميائي):

تمتص الأدوية شديدة المحبة للماء بصعوبة بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالشحوم وكذلك فإن الأدوية شديدة الكره للماء تكون غير قابلة للانحلال في سوائل الجسم المائية. لذلك حتى يتم امتصاص الدواء يجب أن يكون كاره للماء بدرجة جيدة مع وجود قابلية للانحلال في السوائل المائية بدرجة ما، لذلك فإن معظم الأدوية هي حموض أو أسس ضعيفة.

تكون بعض الأدوية غير مستقرة في pH المعدة مثل البنسلين وأخرى تتخرب بالعصارات الهاضمة كالإنسولين.

3. الشكل الصيدلاني للدواء:

قد يتأثر امتصاص الدواء بعوامل متعلقة بتحضير الشكل الصيدلاني مثل نوع الملح، وجود السواغات مثل العوامل الرابطة والعوامل المبعثرة، كلها يمكن أن تؤثر على سهولة الانحلال وبالتالي تؤثر على الامتصاص.

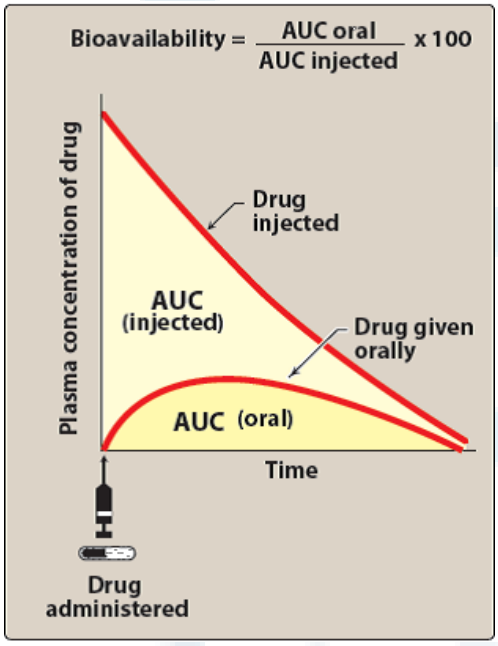
4. عوامل فيزيولوجية–مرضية: مثل سوء الامتصاص، القصور الكبدي، تشمع الكبد

5. التداخلات الدوائية والغذائية: وجود أدوية محفزة أو مثبطة للأنزيمات أو تشكل معقدات من الأدوية وبعض المغذيات.

مفاهيم:

التوافر الحيوي المطلق Absolute Bioavailability

يحدد التوافر الحيوي المطلق بمقارنة المستويات البلازمية لدواء ما بعد اعطائه بطريق معين (الحقن العضلي أو الطريق الفموي) بالمستويات البلازمية للدواء التي يحققها عندما يعطى بالشكل الوريدي (توافر حيوي 100 %).



عندما يعطى الدواء فموياً ينتقل جزء منه فقط إلى البلازما وعند رسم مخطط لتغير التراكيز البلازمية للدواء مع الزمن تظهر لدينا المساحة تحت المنحني AUC (تكون المساحة تحت المنحني 100% للدواء الذي يعطى بالشكل الوريدي).

يحدد التوافر الحيوي لدواء معطى فموياً بنسبة المساحة المحسوبة تحت المنحني في الاعطاء الفموي مقارنة مع المساحة المحسوبة في الحقن الوريدي.

التوافر الحيوي المطلق = $100 * AUC_{IV} / AUC_{oral}$

التوافر الحيوي النسبي

هو التوافر الحيوي لدواء من الشكل الصيدلاني خارج الوعائي بالمقارنة مع التوافر الحيوي لنفس الجرعة التي تم اعطاؤها بشكل صيدلاني خارج وعائي أخر.

التكافؤ الحيوي هو امتداد لمفهوم التوافر الحيوي النسبي والذي يتضمن مقارنة للتوافر الحيوي الذي يتضمن بشكل اساسي مقارنة للتوافر الحيوي لدواء معين في اختيار شكل صيدلاني معين (دواء جنيس) مع دواء الامتياز وهو الدواء المكتشف اولاً.

2. التوزع والارتباط بالبروتينات distribution and protein binding:

التوزع هو عملية عكوسة ينتقل فيها الدواء من مكان إلى آخر في الجسم (ينتقل من مجرى الدم إلى السائل خارج الخلوي ومن ثم الى خلايا النسيج). عندما يصل الدواء إلى الدم عن طريق الامتصاص يرتبط جزء منه مع بروتينات البلاسما بشكل عكوس.

1. العوامل المؤثرة على توزع الدواء:

- تدفق الدم أو الجريان الدموي إلى النسيج الهدف:

يؤثر تدفق الدم إلى الأعضاء على سرعة انتشار الأدوية إليها حيث تنتشر الأدوية بسرعة إلى الأعضاء ذات التروية الدموية العالية كالدماغ والقلب والكلية والأحشاء بينما تنتشر ببطء باتجاه الأعضاء ذات التروية الدموية الأخفض كالنسج الشحمية والعظام.

- نفوذية الأوعية الشعرية:

تؤثر بنية الأوعية الشعرية ونفوذيتها على توزع الدواء فمثلاً تملك الأوعية الدماغية بنية مستمرة وتتصل خلاياها القاعدية بنقاط اتصال محكمة tight junctions ولا تسمح للعديد من الأدوية بالمرور عبرها إلى الدماغ بينما تتصل الخلايا القاعدية للأوعية الدموية في الكبد والطحال بنقاط اتصال حاوية على فراغات Slit junctions تسمح حتى للجزيئات الكبيرة نسبياً للمرور عبرها.

- طبيعة الدواء وقدرته على العبور إلى الخلايا:

تؤثر طبيعة الدواء (منحل بالماء أو بالدسم) على عملية انتشاره إلى الأعضاء حيث تنتشر الأدوية عالية الانحلال بالدسم مباشرة عبر الأغشية الخلوية وتدخل إلى الخلايا في حين أن المواد المحبة للماء لا تستطيع عبورالغشاء السيتوبلاسمي وإنما عليها العبور من بين الفراغات الموجودة في الأوعية الدموية.

2. الارتباط بالبروتينات protein binding:

ترتبط الأدوية بعد وصولها إلى الدم ببروتينات الدم بشكل عكوس ويبقى جزء حر غير مرتبط.

إن الجزء الحر من الدواء هو الذي ينفذ إلى النسج وهناك يتحد ببروتينات هذه النسج بشكل عكوس أيضاً ويعود الجزء الحر من الدواء بحركة عكوسة بين الدم والنسج. (أي أن الجزء الحر غير المرتبط من الدواء هو الذي يمكنه أن يمر عبر الأغشية الخلوية)

التركيز الكلي للدواء = الجزء الحر + الجزء المرتبط بالبروتين

أهم البروتينات الرابطة للأدوية:

- الألبومين: (الأدوية ذات الطبيعة الحامضية)
- α1-acid glycoprotein (الأدوية ذات الطبيعة القلوية)
- lipoproteins (بعض الأدوية)

إن مدى ارتباط الدواء ببروتينات الدم يتعلق بـ:

- طبيعة الدواء
- عمر المريض وحالته الصحية (تختلف بين حديثي الولادة والبالغين وكبار السن وكذلك تؤثر الحالات المرضية التي تسبب نقص أو زيادة ألبومين الدم في درجة الارتباط)
- وجود أدوية أخرى في البلازما في نفس الوقت

وتصنف الأدوية بحسب درجة ارتباطها ببروتينات البلازما إلى ثلاثة أصناف:

- أدوية عالية الارتباط (نسبة الدواء المرتبط > 75%)
- أدوية متوسطة الارتباط (نسبة الدواء المرتبط بين 25 .75%)
- أدوية ضعيفة الارتباط (نسبة الدواء المرتبط < 25%)

إن أي عامل يؤدي إلى تغير في نسبة الدواء الحر إلى الدواء المرتبط لصالح الجزء الحر من الدواء قد يسبب مضاعفات خطيرة جداً ولذلك يجب تعديل الجرعة الدوائية.

3. حجم التوزع volume of distribution (Vd):

يشير حجم التوزع إلى أي مدى يتواجد الدواء ضمن النسيج خارج الحيز الوعائي أي إلى ميل الدواء للتحرك خارج البلاسما ووصوله إلى أجزاء أخرى من الجسم ويعرف بأنه معامل توزع الدواء بين البلازما وأحياز الجسم الأخرى وهو التعبير الكمي للتوزع.

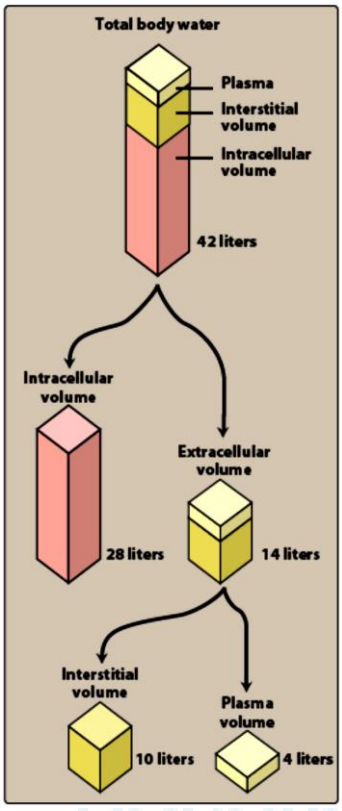
$$Vd = D/C$$

C هو التركيز البلازمي وD هي كمية الدواء الاجمالية في الجسم وVd هو حجم التوزع الظاهري

مثال: إذا أعطي 25 مغ من الدواء وأصبحت تراكيزه البلازمية 1 مغ/ل فإن Vd يساوي 25 لتر.

احسب حجم توزع دواء مسكن أعطي بجرعة 50 مغ حقناً وريدياً علماً أن التركيز البلاسمي البدئي كان 0.75 مكغ/مل

القطاعات المائية في الجسم:



يتضمن ماء الجسم الاجمالي كل من البلاسما plasma والسائل خارج الخلوي interstitial fluid والسائل داخل الخلوي intracellular fluid:

- عندما يكون الدواء ذو وزن جزيئي كبير أو أنه يرتبط بشدة مع بروتينات البلاسما فإن ذلك يمنعه من الخروج من الأوعية الشعرية ولذلك يحبس في البلازما ويكون حجم توزعه مساوياً لحجم البلازما أي 6% من وزن الجسم أو حوالي 4 لتر من سوائل الجسم عند شخص وزنه 70 كغ. مثال: الهيبارين
- يستطيع الدواء ذو الوزن الجزيئي المنخفض والمحب للماء أن يعبر الشقوق الوصلية ليصل إلى السائل الخلالي ولكنه لا يستطيع عبور الأغشية ودخول الطور المائي للخلايا ولذلك فهو يتوزع في حجم يساوي مجموع البلازما والسائل الخلالي والذي يؤلف ما يدعى السائل خارج الخلوي والذي يعادل 20% من وزن الجسم أو حوالي 14 لتر عند شخص وزنه 70 كغ. مثال: الأمينوغليكوزيدات.

- عندما يمتلك الدواء وزناً جزيئياً منخفضاً ويكون كارهاً للماء فإنه يدخل إلى السائل الخلالي عبر الشقوق الوصلية للأوعية الشعرية ويعبر أيضاً الأغشية الخلوية إلى السائل داخل الخلوي intracellular fluid ولذلك يتوزع في حجم مكافئ لـ 60% من وزن الجسم أو حوالي 42 لتر من سوائل الجسم عند شخص وزنه 70 كغ. مثال: الإيتانول

3. الاستقلاب Metabolism:

1. مفهوم الاستقلاب وأطواره:

هو مجموعة التبدلات الكيميائية التي تطرأ على الدواء لتحويله إلى شكل أكثر حباً للماء أو إلى شكل متشرد مما يسهل من عملية إطراحه. يحدث الاستقلاب بشكل رئيسي في الكبد ويحدث أيضا في الكليتين والرئتين والجهاز الهضمي والبلازما.

- قد يؤدي استقلاب الدواء إلى انهاء فعله
- أو أن الدواء يكون بشكل غير فعال عند تناوله ويتحول بعد الاستقلاب إلى شكله الفعال مثال: الليفودوبا أو أنه فعال ويستقلب إلى مستقلبات فعالة أيضاً.
- هناك بعض الأدوية التي لا تستقلب في الجسم أبداً مثل الليثيوم ويدوم تأثيرها إلى أن يتم اطراحها.

لا تستطيع الكلية أن تطرح الأدوية المحبة للدسم بشكل فعال حيث يحدث عود امتصاص لها على مستوى النبيب البعيد لذلك يجب أن تستقلب المركبات المحبة للدسم في البداية الى مركبات أكثر قطبية ومن ثم تقترن نواتج الاستقلاب مع مركبات أخرى لتصبح أكثر انحلالاً في الماء وأقل انحلالاً في الدسم مما يسهل من اطراحها الكلوي.

أي أن هناك طوران للاستقلاب:

A.تفاعلات الطور الأول:

يتم فيه تحويل الدواء المحب للدسم إلى مركب أكثر قطبية وذلك بادخال مجموعة وظيفية قطبية مثل NH_2^- أو OH^- وهنا قد تزداد فعالية الدواء أو تقل أو لا تتبدل وغالباً ما يتم ذلك في الكبد بواسطة مجموعة أنزيمية تدعى مجموعة السيتوكروم P450. تشمل تفاعلات الطور الأول الأكسدة والارجاع والحلمهة والأستلة.

مجموعة السيتوكروم P450 عائلة كبيرة تشمل نظائر انزيمية وتتم تسميتها بوضع الاختصار CYP ثم يضاف رقم وبعدها حرف يتبع برقم ليتم تمييز هذه النظائر المختلفة عن بعضها مثل CYP3A4 وتتواجد هذه الأنزيمات بشكل كبير في الكبد، وفي العديد من الأنسجة الأخرى (الأنبوب الهضمي، الرئة، الدماغ) ولها عدة أنماط وتعد أهمها .CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9, CYP1A2 وتبدي هذه الأنزيمات تباين في التعبير عنها جينياً ما بين الأفراد والمجموعات العرقية وهذا يسبب احداث تبدلات في فعالية الدواء أو في تأثيراته الجانبية باختلاف الأفراد والأعراق.

مثال: التباين في التعبير عنCYP2C19، من الأمور الهامة التي تنبه عليها منظمة الغذاء والدواء خاصة بالنسبة للدواء كلوبيدوغريل حيث أن المرضى الذين يكون عندهم نقص في هذا الأنزيم الضروري لتحويل هذا الدواء لشكله الفعال تحدث عندهم نسب عالية من الحوادث الوعائية القلبية والدماغية.

ان أنزيمات CYP450 من الأهداف الهامة للتداخلات في حرائك الأدوية، حيث أن بعض الأدوية تعزز فعالية بعض هذه النظائر الأنزيمية وبعضها الآخر تثبط فعاليتها.

مثلاً (فينوباربيتال، ريفامبين، وكاربامازبين) تعزز فعالية واحد أو أكثر من هذه النظائر الانزيمية وهذا يسبب زيادة التحول الحيوي للأدوية التي تستقلب بفعل هذه الأنزيمات وتقل تراكيزها في البلازما وقد يقل فعلها الدوائي مثل مثبطات البروتياز المضادة لفيروس الايدز.

من جهة أخرى هناك أدوية أخرى تسبب تثبيط فعالية هذه النظائر الأنزيمية، وأهمها: الاريترومايسين، كيتوكونازول، ريتونافير. هناك بعض المركبات الطبيعية قد تثبط استقلاب بعض الأدوية، مثال الكريفون grapefruit وعصيره يثبط CYP3A4 فهو يزيد فعالية بعض الأدوية التي تستقلب بفعل هذا الانزيم لمستقلبات غير فعالة مثل نيفيديبين، كلاريثرومايسين وسيمفاستاتين.

من تفاعلات الطور الأول الأخرى غير المعتمدة على CYP: الأكسدة الأمينية (أكسدة الكاتيكولامينات أو الهيستامين)، نزع الهيدروجين من الكحول (أكسدة الايتانول)، الارجاع (كلورامفينكول) والاماهة (بروكائين).

B.تفاعلات الطور الثاني:

إذا كان ناتج الاستقلاب في الطور الأول قطبي بشكل كاف فهو يطرح مباشرة عبر الكلية، لكن العديد من مستقلبات الطور الأول تكون محبة للدسم لدرجة تسمح بعود امتصاصها في الكلى ولذلك يتم استقلاب الدواء بالطور الثاني.

تهدف المرحلة الثانية من استقلاب الدواء إلى ربطه مع مجموعة خاصة لجعله مركباً أكثر تشرداً وأكثر حباً للماء والذي يكون غالباً غير فعال دوائياً ويمكن التخلص منه عبر الكلية. تتضمن المجموعات التي يرتبط بها مستقلب الدواء:

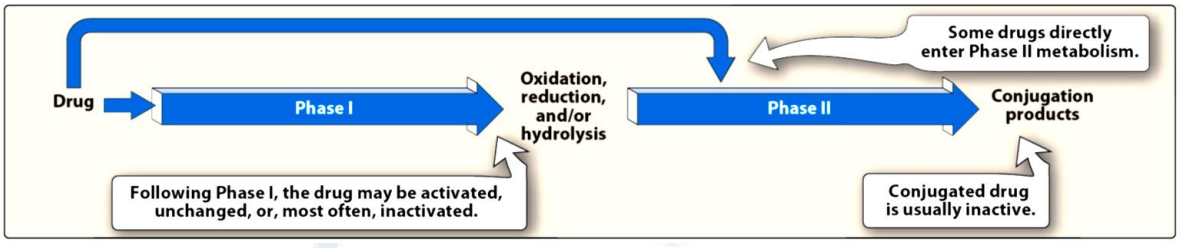
حمض الغلوكوروني (glucuronic acid)

حمض الخل (acetic acid)

حمض الكبريت (sulfuric acid)

حمض أميني مثل غليسين (glycine).

يمكن للأدوية التي تمتلك مجموعات وظيفية قطبية أن تدخل تفاعلات الطور الثاني مباشرة دون المرور بالطور الأول.



2. العوامل المؤثرة على الاستقلاب:

- الوراثة:

تختلف سرعة الاستقلاب ما بين البشر وذلك حسب العرق فمثلاً يمكن لنشاط الأنزيمات المسؤولة عن الأكسدة أن تختلف من شخص إلى آخر وليس لهذا الاختلاف أهمية سريرية في الغالب ولكنه يصبح مهماً عند الأشخاص الذين يعانون من نقص نشاط هذه الأنزيمات ففي هذه الحالة لا يتم استقلاب الدواء فتظهر تأثيراته السمية.

- العمر:

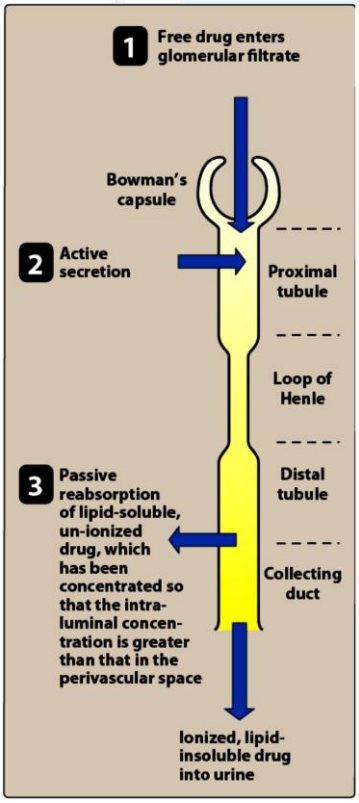
تكون سرعة الاستقلاب والافراغ المعدي لدى حديثي الولادة أقل منها عند الأشخاص البالغين.

- وجود أدوية أخرى:

إن اعطاء الأدوية مع بعضها قد يغير من استقلاب العديد منها ويكون ذلك عن طريق التنشيط أو التثبيط الأنزيمي مما يؤدي إلى تغير الفعالية الفيزيولوجية.

4. الإطراح Excretion:

1. مفهوم الاطراح ومراحله:



وهو عملية التخلص من المادة الفعالة بشكل غير عكوس ويتم عادة وبشكل رئيسي بواسطة الكلية أو الاطراح الصفراوي وقد يحدث أيضاً عن طريق الرئتين كالمخدرات الغازية أو اللعاب أو العرق.

يستلزم طرح الدواء من الجسم أن يكون الدواء قد أصبح قطبياً بدرجة كافية. ويشمل الاطراح الكلوي ثلاث عمليات:

- الترشيح الكبيبي Glomerular filtration: تمر معظم الأدوية بشكلها الحر من الدم إلى محفظة بومان ويتعلق الترشيح الكبيبي بمدى ارتباط الدواء ببروتينات البلازما

- الافراز النبيبي الفعال Proximal tubular secretion ويتم إفراز الدواء إلى لمعة النبيب البولي عبر حوامل تحتاج للطاقة (نقل فعال)
- عود الامتصاص النبيبي المنفعل Distal tubular reabsorption كلما تحرك الدواء باتجاه النبيب البعيد تزداد تراكيزه في لمعة النفرون بالنسبة لتراكيزه في الدم وإذا كان الدواء يملك خواص انحلال في الدسم عالية فيعاد امتصاصه مرة أخرى إلى الدم بالانتشار المنفعل.

2. العوامل المؤثرة على الاطراح الكلوي:

- درجة pH البول:

يعتمد اطراح الدواء على درجة تشرده التي تعتمد بدورها على درجة pH البول. تطرح الأدوية المتشردة والقطبية بشكل أكبر حيث لا تتم اعادة امتصاصها في النبيبب البعيد. إن تغيير درجة pH البول (عن طريق اعطاء كلور الأمونيوم أو بيكربونات الصوديوم) يؤثر على تشرد الدواء (يزيد أو يقلل من التشرد) مما يعدل من قابلية الدواء لاعادة الامتصاص وبالتالي يؤثر في إطراحه. فمثلاً تسبب قلونة البول زيادة في اطراح الحموض الضعيفة مثل الساليسيلات والسلفونااميدات أما حمضنة البول فتسبب العكس.

- معدل جريان البول

يؤثر معدل جريان البول في اطراح الأدوية التي يتأثر اطراحها بدرجة pH البول كالحموض والأسس الضعيفة. يزداد اطراح هذه الأدوية بزيادة معدل الجريان (تناول كميات كبيرة من الماء لتحريض الادرار أو استخدام المدرات)

- الخواص الفيزيائية الكيميائية للدواء

تؤثر انحلالية الدواء في الدسم على عملية الاطراح حيث يعاد امتصاص المواد المحبة للدسم بشكل أكبر مما يقلل من اطراحها. يؤثر حجم جزيئة الدواء على طريقة الاطراح: تطرح الأدوية ذات الوزن الجزيئي أقل من 300 دالتون عبر الكلية

- ارتباط الدواء ببروتينات البلازما

لا يمكن للأدوية المرتبطة ببروتينات الدم أن تعبر بالترشيح الكبيبي وإنما تعبر الأجزاء الحرة فقط.

- الجريان الدموي إلى الكلية

زيادة التدفق الدموي إلى الكلية يزيد من الترشيح الكبيبي والافراز النبيبي الفعال

- العوامل الحيوية: يختلف الاطراح بحسب العمر والجنس. حيث يكون معدل الاطراح الكلوي أقل بـ 10% عند النساء مقارنة بالرجال وكذلك أقل ب 30 .40% عند حديثي الولادة مقارنة بالبالغين وتقل فعالية الوظيفة الكلوية عند المسنين.
- التداخلات الدوائية: مثلاً يثبط البروبنسيد من اطراح البنسلينات.

3. طرق الاطراح الأخرى:

- الاطراح الصفراوي Biliary excretion:

يعتبر هاماً في اطراح الأدوية ذات الوزن الجزيئي الكبير. يرتبط الدواء نفسه أو مستقلباته بالحموض الصفراوية ويفرز الناتج إلى الأمعاء ومن ثم يطرح مع البراز. قد يحصل ضمن الأمعاء فك الارتباط بين الدواء والحموض الصفراوية فيعاد امتصاصه من جديد هذا يعني أن الدواء دخل ما يسمى الحلقة الكبدية المعوية أو الدوران الكبدي المعوي ويعتبر هذا هاماً في استقلاب الفيتامينات والفوليك أسيد والهرمونات.

- الاطراح الرئوي Pulmonary excretion:

تمتص المواد الغازية والطيارة مثل المواد المخدرة عبر الرئة بالانتشار البسيط وتطرح أيضاً عبر الرئة. يعتبر الجريان الدموي الرئوي ومعدل التنفس وانحلالية المواد من العوامل المؤثرة على الاطراح الرئوي.

- الاطراح عبر اللعاب Excretion via saliva:

تطرح بعض الأدوية المنحلة بالدسم وغير المتشردة عبر اللعاب مثال: الكافئين والتيوفللين والفنتوئين.

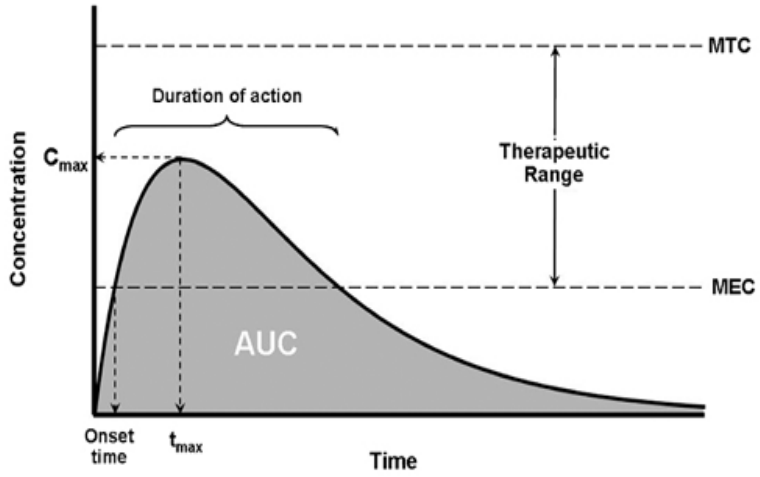
- الاطراح عبر الحليب Excretion via breast milk:

تطرح بعض الأدوية المنحلة بالدسم وغير المتشردة عبر الحليب ويمكن تصنيف ذلك ضمن الآثار غير المرغوبة للدواء.

يبين الشكل المنحنى النموذجي للتراكيز البلازمية لدواء مقابل الزمن وذلك بعد جرعة فموية واحدة وهو يظهر العديد من معاملات الحركية والديناميكية الدوائية. يتم الحصول على هذا المنحنى بقياس تراكيز الدواء في عينات بلاسمية مأخوذة بفواصل زمنية معينة بعد اعطاء الدواء واسقاط هذه التراكيز على محور Y مقابل الزمن (محور X)

- **التركيز العلاجي الاعظمي Maximum therapeutic concentration (MTC)**

يسمى أيضاً التأثير السمي الأدنى (Minimum toxic concentration) هو التركيز الأعلى للدواء الذي يعطي تأثير علاجي آمن ويصبح التأثير سمي بعد تجاوزه .



- **التركيز الأدنى الفعال Minimum effective concentration (MEC)**

هو أدنى تركيز يصل فيه الدواء في الدم بحيث نحصل على تأثير علاجي.

- **المجال العلاجي أو النافذة العلاجية Therapeutic range or window**

هو جميع تراكيز الدواء في الدم التي تقع بين MEC وMTC ويكون الدواء فيها فعالاً دون أية سمية. كلما كان المجال العلاجي أكبر كلما كان الدواء أكثر أماناً والعكس صحيح .

- **الهامش العلاجي Therapeutic Index**

هو نسبة التركيز الأعلى العلاجي إلى التركيز الأدنى الفعال أو نسبة الجرعة المسببة للتأثير السمي إلى الجرعة المطلوبة لاحداث التأثير العلاجي.

- **بدء التأثير العلاجي Onset of Action**

وهي النقطة الزمنية التي تبدأ عندها الاستجابة العلاجية ونصل إليها عندما يتخطى تركيز الدواء التركيز الأدنى الفعال.

- **زمن بدء التأثير Onset time**

الزمن اللازم للوصول إلى التركيز الأدنى الفعال أي الزمن الذي يبدأ فيه الدواء بإظهار تأثيره في الجسم.

- **التركيز البلاسمي الأقصى Peak Plasma concentration (Cmax)**

هو أقصى تركيز يصله الدواء في الدم. يتم الحصول عليه عندما يصبح معدل الامتصاص مساوياً لمعدل الاطراح.

الزمن السابق للتركيز الاعظمي يدعى طور الامتصاص (يسار المنحنى: يكوم معدل الامتصاص أعلى من معدل الاطراح) والزمن اللاحق يدعى طور الاطراح (يمين المنحنى). يتعلق Cmax بشدة التأثير ويجب أن يقع بين MEC وMTC.

- **زمن التركيز الأقصى Time of Peak Concentration (t_{max})**

وهو الزمن الذي يصل فيه تركيز الدواء في الدم إلى أقصاه. وهو مهم لتحديد فعالية الأدوية المستخدمة لعلاج الحالات الحادة كالألم والذي يمكن معالجته بجرعة وحيدة.

- **شدة التأثير Intensity of action**

هو الاستجابة الدوائية العظمى التي تنتج عن التركيز البلاسمي الأعظمي.

- **مدة التأثير Duration of action**

وهي المدة التي يستمر فيها تأثير الدواء في الجسم ويكون خلالها تركيز الدواء داخل الدم أعلى من التركيز الأدنى الفعال. وتعرف أيضاً بأنه الفرق بين بدء التأثير وزمن عودة التركيز إلى التركيز الأدنى الفعال.

- **العمر النصفي لإطراح الدواء ($T_{1/2}$) Half life of elimination:**

هو الزمن اللازم ليتناقص التركيز البلاسمي للدواء إلى النصف أثناء طور إطراحه، وهو مهم لتحديد الفواصل الزمنية للجرعات الدوائية. وحتى يتم التنبؤ بالعمر النصفي للدواء يجب معرفة كل من حجم التوزع ومعدل تصفية الدواء $t_{1/2} = \frac{0.7 * Vd}{CL}$

يعبر عن التصفية بالعلاقة التالية: $CL = \frac{\text{سرعة التخلص من الدواء}}{\text{التركيز البلاسمي للدواء}}$

- **السطح المحصور تحت المنحني Area under the curve (AUC):**

هو تكامل السطح تحت منحني التراكيز البلاسمية وفقاً للزمن من الصفر حتى اللانهاية وهو يعبر عن كمية الدواء الكلية التي تصل إلى الدوران الجهازي بعد الإعطاء..

- **نسبة الاستخلاص الكبدي: Hepatic extraction ratio**

يعبر عن الفرق بين كمية الدواء الداخلة إلى الكبد (100%) وكمية الدواء المتبقية الخارجة منه دون تغيير أو استقلاب (100 – الكمية التي تم استقلابها)

$$\text{نسبة الاستخلاص} = \frac{(\text{الكمية الكلية الداخلة إلى الكبد} - \text{الكمية المتبقية دون استقلاب})}{\text{الكمية الكلية الداخلة إلى الكبد}}$$

الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية

[Cite your source here.]

الجهاز العصبي الذاتي

Autonomic nervous system

مقدمة:

تعد الجملة العصبية الذاتية ANS الجزء الأساسي اللاإرادي اللاواعي من الجهاز العصبي وهي تختلف عن الجملة العصبية الإرادية (الجسدية التي تقوم بضبط الأعمال الإرادية مثل تقلص العضلات الهيكلية الضرورية للحركة، وتسمى الألياف العصبية التابعة لها بالألياف المحركة motor fiber).

وتتألف الجملة العصبية الذاتية من أعصاب صادرة وأعصاب واردة. تحمل الأعصاب الواردة المعلومات من النسج المحيطية إلى CNS. تعد الأعصاب الصادرة من الجملة الذاتية السبيل الرئيسي لنقل المعلومات من الجهاز العصبي المركزي إلى النسج المستهدفة اللاإرادية (العضلات الملساء، العضلة القلبية والغدد خارجية الإفراز).

لمحة تشريحية:

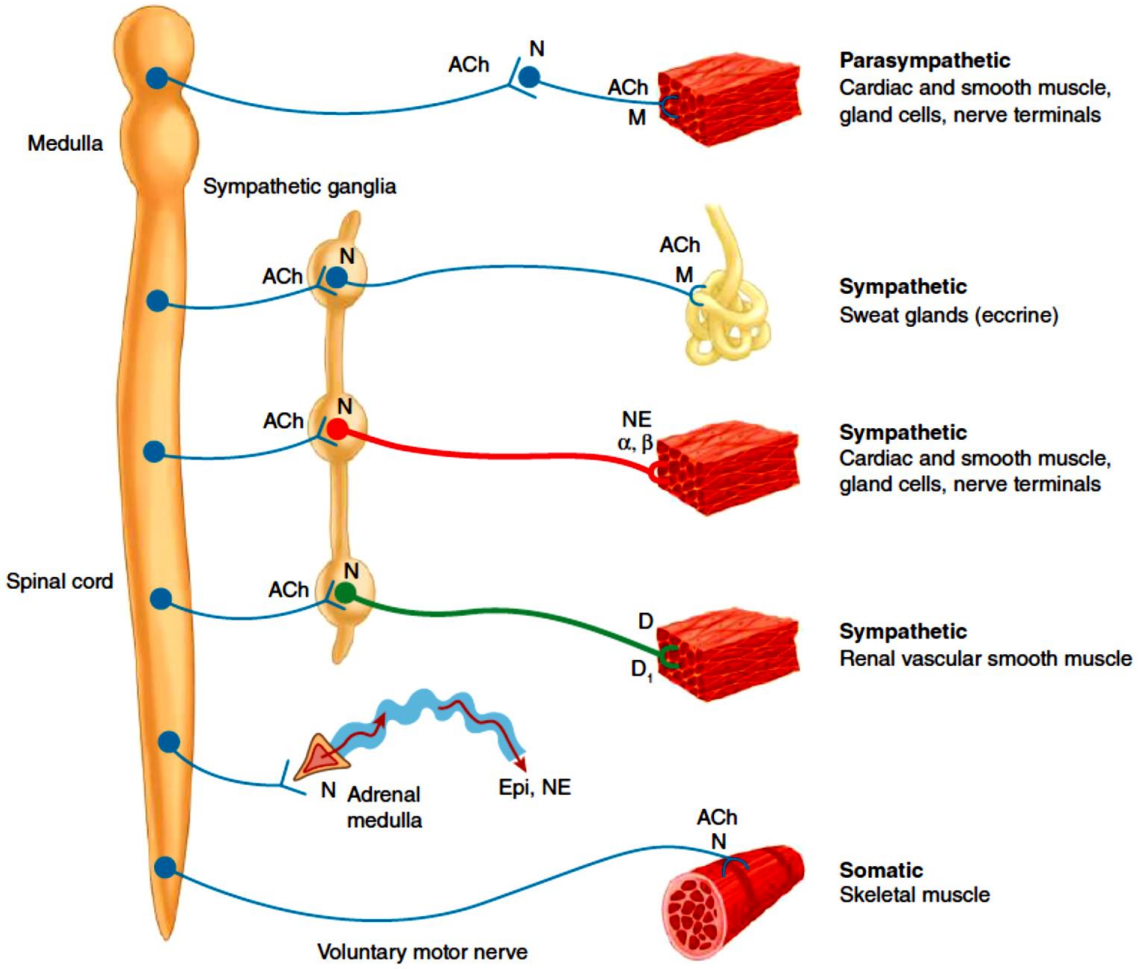
تقسم الجملة الذاتية إلى:

- قسم ودي sympathetic system
- قسم نظير ودي parasympathetic system
- قسم معوي enteric nervous system (المكون من الضفيرة العضلية والضفيرة تحت المخاطية وتقوم بضبط حركية القناة الهضمية وافرازاتها والدورة الدموية فيها وينظم عملها بواسطة الجملة الودية ونظيرة الودية)

تنشأ الألياف الصادرة نظيرة الودية ما قبل العقدية من نوى الأعصاب القحفية الثالث والسابع والعاشر ومن الشدف العجزية S2 – S4 للحبل الشوكي وتنشأ الألياف الودية ما قبل العقدية من الشدف الصدرية T1 حتى T12 والقطنية (L1 – L5) من الحبل الشوكي.

تتوضع عقد الجملة الودية في سلسلتين جانب فقريتين تمتدان على الوجه الأمامي للعمود الفقري أما عقد الجملة نظيرة الودية تتوضع في الأعضاء المعصبة أي على مسافة أبعد من الحبل الشوكي.

وبناء على ذلك تكون الألياف الودية قبل العقدية قصيرة والألياف بعد العقدية طويلة والعكس صحيح بالنسبة للجهاز نظير الودي.



ملاحظة: توجد مستقبلات غير معصبة مثل المستقبلات الموسكارينية التي تتوضع في بطانة الأوعية الدموية ومستقبلات $\beta 2$ في العضلات الملساء القصبية.

تتلقى العديد من الأعضاء تعصيباً مزدوجاً من الجملة العصبية الودية ونظيرة الودية.

تعمل الجملة نظيرة الودية على معاكسة وموازنة تأثيرات الجملة الودية، ولكن بشكل عام تعد الجملة نظيرة الودية هي الجملة المسيطرة عندما يكون الجسم في حالة الراحة والهضم rest and digest situation، أما في حالة النشاط (انفعال، تمارين، خوف) fight and flight فتسيطر تأثيرات الجملة الودية.

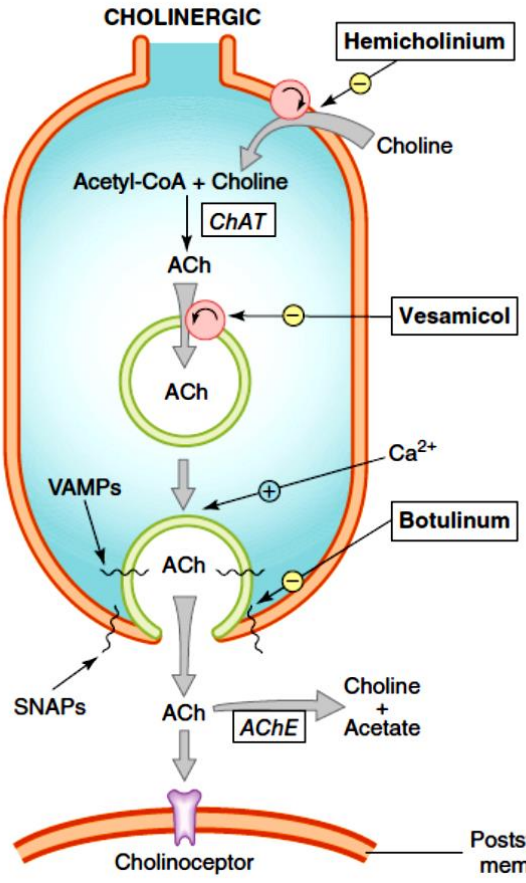
وهناك أعضاء تتلقى تنبيهات من جملة واحدة فقط، مثل لب الكظر، الكلى، العضلة الناصبة للشعرة، الغدد العرقية، التي تتلقى تنبيهاتها من الجملة الودية فقط.

أولاً: الجملة العصبية نظيرة الودية

1. النواقل العصبية للجهاز العصبي نظير الودي ومستقبلاته:

1- النقل الكولينرجي:

الأستيل كولين Ach هو الناقل الرئيسي في كل العقد الذاتية (الودية و نظيرة الودية) وعند المشابك التي تربط ما بين العصب نظير الودي والخلية المستهدفة.



يصطنع Ach من أستيل كوأنزيم A والكولين بواسطة أنزيم كولين أستيل ترانسفراز، ينقل Ach بصورة فعالة إلى حويصلات التخزين وتثبط هذه الخطوة بواسطة Vesamicol.

يتطلب تحرير الناقل المخزن من الحويصلات دخول Ca^{2+} وإطلاق تفاعل بين عدة بروتينات مترافقة مع أغشية الحويصلات والنهاية

العصبية (سينابتوبريفين، سينابتوتاغمين، والبروتين المترافق مع الجسم المشبكي SNAP). ينجم عن هذا التفاعل التحام أغشية الحويصل مع أغشية النهاية العصبية وانفتاح الحويصل وتحرر الناقل.

تعدل العديد من السموم المطثية من السينابتوفيرين أو أحد البروتينات المسؤولة عن التراكب والالتحام وتمنع عملية تحرر الناقل.

ملاحظة: إن حجم السموم المطثية كبير جداً بحيث لا يمكنه الوصول إلى الخلايا ولكن بمجرد وصوله إلى المسافة خارج الخلوية يرتبط بمستقبلات خاصة موجودة على الأعصاب الكولينرجية (وليس الأدرينرجية) ليدخل إلى الخلية بالالتقام الخلوي ويمنع تحرر Ach.

يتم إنهاء فعل Ach في المشبك العصبي في الحالات الطبيعية عن طريق استقلابه إلى أسيتات وكولين بواسطة أنزيم أستيل كولين أستراز. لا تطرح نواتج الاستقلاب ولكن يعاد استخدامها من جديد.

ملاحظة: يمكن تثبيط نقل الكولين إلى النهاية العصبية بواسطة الهيميكولونيوم.

إن الأدوية التي تحصر اصطناع Ach وتخزينه وتحريره هي أدوية غير مفيدة علاجياً لأن تأثيراته غير اصطفائية (تؤثر على الودي ونظير الودي والوصل الجسمي العصبي العضلي).

2- خصائص المستقبلات الكولينية:

وهي تدعى المستقبلات الكولينرجية. وتستجيب هذه الجزيئات للأستيل كولين ومقلداته. وتقسم المستقبلات الكولينية كما يلي:

a- المستقبلات الموسكارينية:

إن هذه المستقبلات تستجيب للموسكارين إضافة للأستيل كولين. وإن التأثيرات الناجمة عن تفعيل هذه المستقبلات تشابه تلك الناتجة عن تنبيه الأعصاب نظيرة الودية بعد العقدية. وتتوضع المستقبلات الموسكارينية بشكل رئيسي على الخلايا الذاتية المستهدفة (بما فيها القلب، بطانة الأوعية، العضلات الملساء، النهايات العصبية

قبل المشبك، والغدد خارجية الإفراز) وهناك ما يدل على وجود خمسة أنماط لها، ويبدو أن ثلاث منها ذات أهمية في النقل الذاتي المحيطي.

لقد تم التعرف على عدة آليات جزيئية لعمل المستقبلات الموسكارينية.

- إحدى هذه الآليات تشتمل على ارتباط المستقبلات الموسكارينية (M1 وM3) المقترنة بالبروتين G (Gq) مع الفوسفوليباز C (أنزيم مرتبط بالغشاء) مما يؤدي إلى تحرير اثنين من جزيئات المرسال الثانوي هما دي أسيل غليسيرول DAG والإينوزيتول ثلاثي الفوسفات IP3.
- يعدل DAG عمل البروتين كيناز C وهو أنزيم له دور مهم في الإفراز. في حين يحرض IP3 تحرر الكالسيوم من أماكن تخزينه في الخلية (من الشبكة السيتوبلازمية الداخلية) مما يحرض على التقلص.
- وهناك آلية ثانية تعمل على اقتران المستقبلات الموسكارينية (خاصة M2) مع الأدينيل سيكلاز عبر بروتين الاقتران Gi المثبط .
- الآلية الثالثة تعمل على اقتران المستقبلات نفسها (M2) مباشرة إلى قنوات البوتاسيوم في القلب مما يقلل من استثارة الخلية المستهدفة.

b- المستقبلات النيكوتينية:

تستجيب هذه المستقبلات للنيكوتين ولكن ليس للموسكارين. ويتوضع النمطان الرئيسيان لهذه المستقبلات في العقد وفي العضلات الهيكلية. وإن المستقبلات النيكوتينية هي المستقبلات الرئيسية للنقل في هذه المواضع.

يتوضع مستقبل Ach على قناة شاردية بروتينية انتقائية للصوديوم والكالسيوم. وعندما يتم تفعيل المستقبل، تنفتح القناة ويحدث ازالة استقطاب للخلية (كمون فعل استثاري بعد عقدي، EPSP) كنتيجة مباشرة لدخول الصوديوم. توجد مستقبلات Ach على هذه الخلايا العقدية (الودية ونظيرة الودية) وعلى اللوحة المحركة الانتهائية للوصل العصبي العضلي.

المستقبل	مكان التوضع	الآلية	الوظائف الرئيسية
M1	النهايات العصبية	الاقتران مع G_q ↑	IP3، شلال DAG
M2	القلب، بعض النهايات العصبية	الاقتران مع G_i ↓	cAMP، تفعيل قنوات K
M3	الخلايا المستهدفة: العضلات الملساء، الغدد، البطانة الوعائية	الاقتران مع G_q ↑	IP3، شلال DAG
N_n	عقد الجملة العصبية الذاتية ANS	أقنية شاردية	إزالة الاستقطاب، إثارة كمون عمل
N_m	اللوحة المحركة الانتهائية للوصل العصبي العضلي	أقنية شاردية	إزالة الاستقطاب، إثارة كمون عمل

2. التأثيرات الناجمة عن تفعيل الأعصاب نظيرة الودية:

العين

- تقلص العضلات الدائرية للقزحية وبالتالي تقبض الحدقة بالعمل على مستقبلات M3
- تقلص العضلة الهدبية بالعمل على مستقبلات M3 وهذا يساهم في المطابقة العينية
- ينتج عن تقبض الحدقة سحب القزحية بعيداً عن زاوية الغرفة الأمامية للعين، وينتج عن تقلص العضلة الهدبية شد الشبكية التربيقية trabecular meshwork

عند قاعدة العضلة الهدبية وفتح ثقوبها وكلا التأثيرين يسهلان تدفق الخلط المائي في قناة شليم في الغرفة الأمامية.

القلب
- يسبب تفعيل مستقبلات M2 في العقدة الجيبية الأذينية والعقدة الأذينية البطينية بطء عدد ضربات القلب وتطاول زمن انتقال النبضة
- يسبب تفعيل مستقبلات M2 في الأذينات إنقاص القوة التقلصية للأذينات
- تأثيراتها ضعيفة على تقلص البطينات

الأوعية الدموية
- لا تعصب الجملة نظيرة الودية الجملة الوعائية ولكن يعبر عن المستقبلات الموسكارينية فيها ويؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى توسع الأوعية بسبب تحرر العامل البطاني المرخي المشتق من البطانة EDRF وهو أوكسيد النتريك NO (الذي يفعل الغوانيل سيكلاز ويزيد تراكيز GMP الحلقي الذي يرخي العضلات الملساء)

العضلات الملساء القصبية
- تقلص العضلات الملساء القصبية بسبب تفعيل مستقبلات M3 وبالتالي تضيق القصبات

السبيل المعدي المعوي
- يسبب تفعيل مستقبلات M3 في العضلات الملساء لجدران السبيل المعدي المعوي تقلص هذه الجدر
- تحتوي مصرات السبيل المعدي المعوي مستقبلات M3 وتفعيلها يسبب ارتخاء المصرات
- يسبب تفعيل M3 في الغدد المفرزة زيادة في الافراز

العضلات الملساء	• يحتوي جدار المثانة مستقبلات M3 ويسبب تفعيلها تقلص في جدار المثانة
البولية التناسلية	• تحتوي المصرة المثانية مستقبلات M3 ويسبب تفعيلها ارتخاء هذه المصرة وبالتالي تفريغ البول
الغدد الأخرى	• يسبب تفعيل المستقبلات الموسكارينية في الغدد الدمعية والأنفية البلعومية زيادة الافراز
النهايات العصبية الذاتية	• يسبب تفعيل M2 على النهايات العصبية قبل العقدية تثبيط تحرر الأستيل كولين
الجملة العصبية المركزية	• تلعب المستقبلات الموسكارينية دوراً في التعلم والذاكرة، وضبط حركات الجسم، وقد يسبب تنبيها بشدة حدوث الرجفان والاختلاجات. • أما التأثيرات المعروفة لتفعيل المستقبلات النيكوتينية فهي التيقظ، وكذلك التعلم والذاكرة، ويسبب النيكوتين بالجرعات المنخفضة تنبيه المستقبلات النيكوتينية أما بالجرعات العالية فهو يسبب حصر لنزع استقطاب هذه المستقبلات.
الوصل العصبي العضلي	• يسبب الأستيل كولين المتحرر من العصب المحرك عند ارتباطه مع المستقبلات Nmفي غشاء الخلية العضلية حدوث نزع استقطاب ناجم عن زيادة نفوذية Na، وبالتالي حدوث التقلص العضلي.

الأدوية المفعلة للمستقبلات الكولينية والمثبطة للكولين إستيراز

Cholinoceptor-Activating & Cholinesterase-Inhibiting Drugs

1. مقدمة:

يتم تقسيم الأدوية المشابهة للأستيل كولين (Cholinomimetic Drugs) على أساس **طريقة تأثيرها** إلى:

- مباشرة: تؤثر مباشرة على المستقبلات الكولينية
- غير مباشرة: عبر تثبيط الأستيل الكولين أستراز Ach E وبالتالي منع حلمهة الأستيل كولين.

وبالنسبة للأدوية ذات التأثير المباشر فإنه يجري تقسيمها على أساس **طيف تأثيرها** إلى:

- أدوية تعمل على المستقبلات الموسكارينية
- أدوية تعمل على المستقبلات النيكوتينية.

تسبب هذه الأدوية تأثيرات شبيهة بتأثيرات الجهاز العصبي نظير الودي على الأعضاء المختلفة.

العضو	الاستجابة
الجهاز العصبي المركزي	تأثيرات منبهة مركبة: مثلاً: النيكوتين (ارتفاع مزاج)، الـ physostigmine (اختلاجات)
العين العضلات الدائرية في القزحية العضلة الهدبية	 تقلص (تقبض الحدقة) تقلص العضلة استجابة للرؤية القريبة (المطابقة)
القلب العقدة الجيبية الأذنية الأذينان العقدة الأذينية البطينية	 انخفاض المعدل (negative chronotropy)، لكن انتبه إلى الاستجابة الانعكاسية الهامة انخفاض في قوة التقلص (تأثير قلوصي سلبي)، انخفاض فترة العصيان تناقص سرعة النقل؛ ازدياد في فترة العصيان

البطينان	انخفاض صغير في قوة التقلص
الأوعية الدموية	توسع (بواسطة EDRF)
القصبات	تقبض القصبات
السبيل المعدي المعوي الحركية المصرات	 تزداد ترتخي
المثانة العضلة المقبضة Detrusor المصرة المثانية	 تقبض ترتخي
العضلات الهيكلية	تفعيل اللوحة الانتهائية العصبية العضلية؛ تقبض العضلات
الغدد	ازدياد إفراز الغدد: العرقية المنطمة للحرارة، الدمعية، اللعابية؛ ازدياد إفراز القصبات والمعدة والغدد المعوية

تسبب المشابهات الكولينية المباشرة توسعاً وعائياً بالرغم من أن التوسع الوعائي (وانخفاض ضغط الدم) ليس استجابة لتنبيه نظير الودي (أي أنها غير ناتجة عن تفعيل عصب نظير ودي). وينجم هذا الفعل عن تحرر العامل المرخي المشتق من البطانة EDRF (nitric oxide) في الأوعية بتوسط المستقبلات الموسكارينية غير المعصبة الموجودة على الخلايا البطانية. إن انخفاض ضغط الدم يسبب حدوث منعكس مستقبلات الضغط، مما يسبب تنبيها ودياً معاوضاً كبيراً إلى القلب. وكنتيجة لذلك، فإن حقن كمية صغيرة إلى متوسطة من مشابهات الكولين الموسكارينية المباشرة يسبب **تسرع قلب**، وليس **بطء القلب** وهناك تأثير آخر يحدث بفعل الأدوية المشابهة للكولين وليس ناتجاً عن تنبيه الأعصاب نظيرة الودية ويشمل التعرق من الغدد العرقية المنظمة للحرارة؛ وهذا التأثير هو تأثير ودي كوليني.

إن تأثيرات تنبيه العقد النيكوتينية على مستوى النسج والأعضاء يعتمد على التعصيب الذاتي لهذا العضو أو ذاك. ويسيطر على الأوعية الدموية التعصيب الودي؛ ولذلك، فإن تفعيل المستقبلات النيكوتينية ينجم عنه

تقبض وعائي بتوسط الأعصاب الودية بعد العقدية. أما الأمعاء فيسيطر عليها تعصيب الجهاز نظير الودي؛ وبالتالي فإن الأدوية النيكوتينية تزيد من الحركية والإفراز بسبب زيادة فعل الأعصاب نظيرة الودية بعد العقدية. وينجم عن تفعيل اللوحة الانتهائية النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي بواسطة الأدوية المباشرة حدوث تحزمات وتشنج في العضلات المفعلة. أما التفعيل المطول فيسبب الشلل، والذي يشاهد في سياق التعرض للمبيدات الحشرية من فئة الفوسفات العضوية وتلك المحتوية على النيكوتين.

وليس للمقلدات النيكوتينية المباشرة من تطبيقات علاجية سوى إحداثها ارتخاء العضلات الهيكلية (سوكسينيل الكولين)؛ وتستخدم الأدوية غير المباشرة عندما نحتاج زيادة الفعالية النيكوتينية عند الوصل العصبي العضلي.

2. مقلدات الكولين المباشرة:

لا يستخدم الأستيل كولين acetylcholine سريرياً بسبب تأثيراته غير الاصطفائية وسرعة إزالة فعله بواسطة الأستيل كولين أستراز (مدة التأثير من 5-30 ثانية). تتألف مقلدات الكولين المباشرة من مجموعة أسترات الكولين مثل (bethanechol . carbachol . methacholine) ومجموعة ثانية من القلويدات الطبيعية (muscarine، lobeline، nicotine،pilocarpine).

بيتانيكول bethanechol:

- يعمل على المستقبلات الموسكارينية وتأثيره مهمل على المستقبلات النيكوتينية.
- مقاوم للكولين أستراز المشبكية (ChE).
- يقلص العضلات الملساء في السبيل الهضمي والمثانة. يسبب ارتخاء العضلات الملس الوعائية.
- فعال عن طريق الفم وحقناً تحت الجلد ويستخدم في علاج الإمساك والاحتباس البولي بعد العمليات الجراحية وذات المنشأ العصبي.
- الآثار الجانبية: تعرق، إلعاب، انخفاض ضغط الدم، اسهال وتشنج قصبي.

كارباكول carbachol:

- يعمل على المستقبلات الموسكارينية والمستقبلات النيكوتينية

- مقاوم للكولين أستراز المشبكية (ChE).
- يستعمل موضعياً فقط أثناء العمليات الجراحية بسبب فعله المقبض للحدقة وفي علاج الزرق (ارتفاع ضغط السائل داخل العين glaucoma) حيث أنه يسبب تقلص العضلة الهدبية مما يسهل من تدفق الخلط المائي وتخفيف ضغط السائل داخل العين بالإضافة إلى فعله المقبض للحدقة.

بيلوكاربين pilocarpine:

- قلويد طبيعي، له ألفة عالية للمستقبلات الموسكارينية خاصة في العين.
- يستخدم في معالجة الحالات الإسعافية للزرق مغلق الزاوية من خلال فعليه المقبض للحدقة والمقلص للعضلة الهدبية، ويتواجد بشكل مستحضرات عينية لعلاج الزرق. يسبب مشاكل في الرؤية بسبب تأثيره على المطابقة وتقبيضه للحدقة (اضطراب في الرؤية ليلاً).
- يستخدم أيضاً لعلاج الزرق مفتوح الزاوية لكنه لا يعد من الخيارات الأولى بسبب وجود بدائل أخرى لا تسبب اضطرابات في الرؤية.
- يحفز افراز اللعاب ويستخدم في علاج متلازمة شوغرن sjogren's syndrome المترافقة مع جفاف الفم، تتواجد منه أشكال فموية للمص.

سيفيميلين Cevimelin: شاد موسكاريني على مستقبلات M3 ويوجد منه شكل فموي يستخدم في معالجة جفاف الفم.

2. المقلدات غير المباشرة للأستيل كولين:

تقوم المقلدات غير المباشرة، عبر تثبيطها للكولين أستراز، بتضخيم فعل الأستيل كولين داخلي المنشأ؛ أي تسبب زيادة في تركيز ونصف عمر الأستيل كولين في المشابك التي يتحرر منها Ach فيزيولوجياً. إن للأدوية غير المباشرة

أثر موسكاريني ونيكوتيني وذلك يعمد على العضو نفسه. ولاتملك مثبطات الكولين أستراز تأثيراً هاماً على المناطق غير المعصبة حيث لا يتم تحرير الأستيل كولين بشكل طبيعي (الخلايا البطانية). وتصنف الى مثبطات عكوسة وأخرى غير عكوسة.

ملاحظة: هناك نمطان للكولين أستراز:

الأستيل كولين أستراز الموجودة بوفرة في المشابك العصبية وتسمى الأستيل كولين أسترازالحقيقية

والكولين أستراز الكاذبة الموجودة في البلازما والكبد (butyrylcholinesterase or pseudocholinesterase)

A. مثبطات الكولين أستراز العكوسة:

أهمها: Ambenonium، Demecarium، Donepezil، Edrophonium، Galantamine، Neostigmine، Physostigmine، Pyridostigmine، Rivastigmine، Tacrine

تنتمي أفراد هذه المجموعة لمجموعات كيماوية مختلفة ولكنها جميعاً تملك نفس آلية العمل.

الإيدروفونيوم Edrophonium:

وهو كحول ذو مدة تأثير قصيرة جداً لا تتجاوز 15 دقيقة. يرتبط بالأستيل كولين أستراز ويمنع وصوله إلى الأستيل كولين. لا يدخل إلى CNS. يضخم فعل الأستيل كولين ويزيد من الفعل نظير الودي ومن النقل في الوصل العصبي العضلي. يستخدم في علاج الوهن العضلي الوخيم (الوبيل) myasthenia gravis وهو مرض مناعي ذاتي تهاجم فيه أضداد ذاتية المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي بحيث يقل عدد هذه المستقبلات القادرة على القيام بوظيفتها وهذا يتجلى بحدوث ضعف في التقلص العضلي يتراوح من درجات خفيفة الى درجات خطيرة خاصة عندما يشمل عضلات التنفس. وهناك استخدام خاص للايدروفونيوم في تشخيص الوهن العضلي وفي التفريق بين أزمة الوهن العضلي والأزمة الكولينية عند مرضى هذا الداء. ونظراً لأن الأزمة الكولينية يمكن أن ينتج عنها ضعف عضلي شبيه بذلك الموجود في أزمة الوهن العضلي، إن إعطاء مشابه كوليني قصير الأمد مثل الايدروفونيوم سوف يحسن القوة العضلية في أزمة الوهن العضلي إلا أنه يجعل الأزمة الكولينية أكثر سوءاً.

الأمبينونيوم Ambenonium: يستعمل في المعالجة المزمنة للوهن العضلي الوخيم.

نيوستغمين Neostigmine:

ينتمي كيميائياً إلى مجموعة الكاربامات يشكل رابطة تشاركية مع الأستيل كولين. يشبه الإيدروفونيوم من حيث التأثير ولكن بزمن تأثير أطول (2 .4 ساعات). قليل الانحلال بالدسم ولا يدخل إلى CNS. يمتلك تأثير شاد على المستقبلات النيكوتينية أيضاً مما يسبب زيادة قوة العضلات الهيكلية. يستخدم في علاج الوهن العضلي الوخيم وعلاج الإمساك والاحتباس البولي بعد العمليات الجراحية وذات المنشأ العصبي. كما ويستعمل كترياق للتوبوكورارين والعوامل الأخرى الحاصرة للوصل العصبي العضلي. (يوجد منه أشكال فموية وحقنية)

بيريدوستغمين Pyridostigmine: يشبه النيوستغمين ولكن بمدة تأثير أطول (4 .6 ساعات). يستخدم في علاج الوهن العضلي الوخيم.

فيزوستغمين **Physostigmine:** يمتاز الفيزوستيغمين بانحلالية عالية في الدسم تسمح له بالوصول إلى CNS. يستخدم موضعياً في علاج الزرق. له تأثيرات في علاج وهن عضلات الأمعاء والمثانة، كما ويستعمل في معالجة التسمم بالجرعات المفرطة من الأدوية التي تملك خواص حاصرة موسكارينية مثل الأتروبين والسكوبولامين. قد يسبب الفيزوستغمين حدوث اختلاجات كأثر جانبي.

ديميكاريوم Demecarium: يستخدم في علاج الزرق.

يستعمل كل من: تاكرين، دونيزيبيل، ريفاستغمين وغالانتامين في معالجة داء ألزهايمر، فهي تمتاز باختراقية عالية للجملة العصبية المركزية. تؤخر هذه الأدوية ترقي المرض ولا توقفه. (داء الزهايمر يحدث بسبب فقدان بعض العصبونات في قشر الدماغ وخاصة العصبونات الكولنرجية).

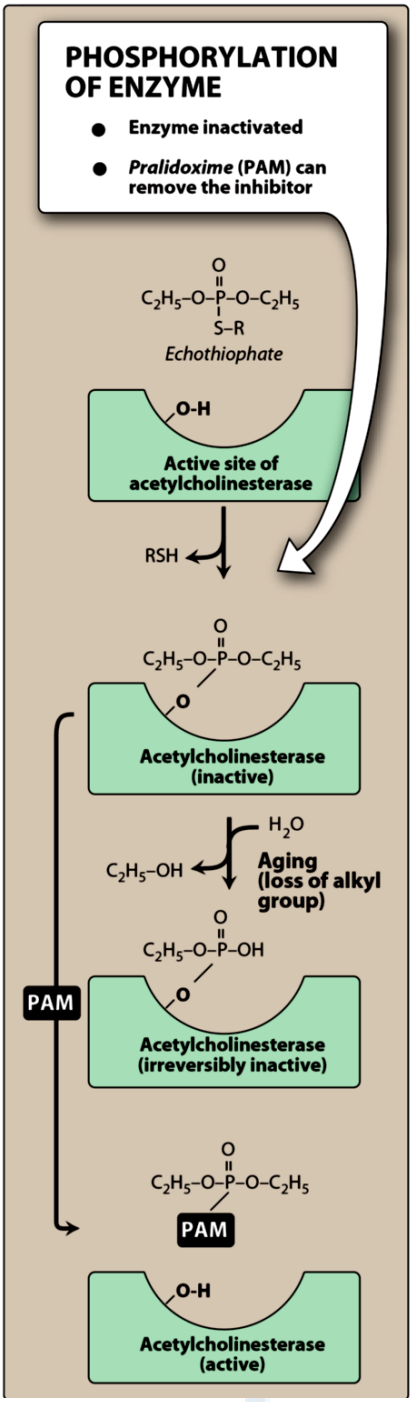
السمية:

1. **السمية الموسكارينية:** تشتمل هذه التأثيرات على تنبيه CNS (وهذا غير شائع في المقلدات المباشرة)، تقبض الحدقة، تشنج المطابقة، تقبض القصبات، ازدياد فعالية العضلات الملساء للسبيل المعدي المعوي والبولي التناسلي، ازدياد الفعالية الإفرازية (الغدد العرقية، السبيل الهوائي، السبيل المعدي المعوي) والتوسع الوعائي. كما يحدث بطء قلب عابر يتبعه تسرع قلب انعكاسي إذا ما تم أعطاء الدواء كدفعة وريدية وإلا سيحدث تسرع قلب انعكاسي.
2. **السمية النكوتينية:** تشتمل التأثيرات السمية على تنبيه CNS (بما فيها الاختلاجات)، تنبيه العقد، وإزالة استقطاب اللوحة الانتهائية العصبية العضلية مما يؤدي لحدوث التحزمات والشلل.

B. مثبطات الكولين استراز غير العكوسة:

تضم مركبات الفوسفات العضوية: أهمها Echothiophate، isoflurophate، Malathion، Parathion ، Sarin، Metrifonate ،Paraoxon ،Malaoxon

وهي أدوية مديدة تشكل معقدات فوسفاتية شديدة الثبات مع الأنزيم. أي بعد ارتباطها بالأنزيم يصبح الأنزيم مفسفراً ولا يستطيع هدرلة الأسيتل كولين وهذه الخطوة يمكن معاكستها باعطاء دواء يسمىpralidoxime (لا



يمكنه عبور CNS). يلي هذا الارتباط مرحلة تدعى aging وفيها تزداد فوة ارتباط مركبات الفوسفات العضوية مع الأنزيم ولا تعود فعاليته إلا باصطناع أنزيمات جديدة (ويتم ذلك من خلال نزع مجموعة ألكيل).

تتضمن أفعال هذه الأدوية تنبهاً كولينياً معمماً وشلل في الوظيفة الحركية (صعوبات تنفسية) واختلاجات.

وهناك ثلاث من مركبات الفوسفات العضوية تستخدم في الطب هي ايكوثيوفات (دواء للزرق يستخدم موضعياً يسبب فعله المقبض للحدقة)، مالاثيون (دواء للجرب)، ومتريفونات (مضاد للديدان). إن بعض هذه المركبات (malathion) آمن نسبياً عند الإنسان وذلك لأنه يتم استقلابها بسرعة عند الثدييات والطيور ولكن ليس عند الحشرات. أما المركبات الباقية فتعتبر من السموم العصبية وقد طورت لتستخدم في الحروب ولكن حرم استخدامها دولياً. يستخدم الباراتيون كمبيد حشري.

تشمل أعراض التسمم: بطء القلب، تنبيه CNS بتأثير الجرعات المفرطة من الفوسفات العضوية وحدوث الاختلاجات، ثم التثبيط التنفسي والقلبي الوعائي. ويمكن تذكر طيف السمية بكلمة "DUMBELS" وهي اوائل الكلمات التالية:

الإسهال diarrhea، التبول Urination، تقبض الحدقة Miosis، تقبض القصبات bronchoconstriction، التنبيه excitation (العضلات الهيكلية وCNS)، دماع lacrimation، وإلعاب Salivation وتعرق Sweating.

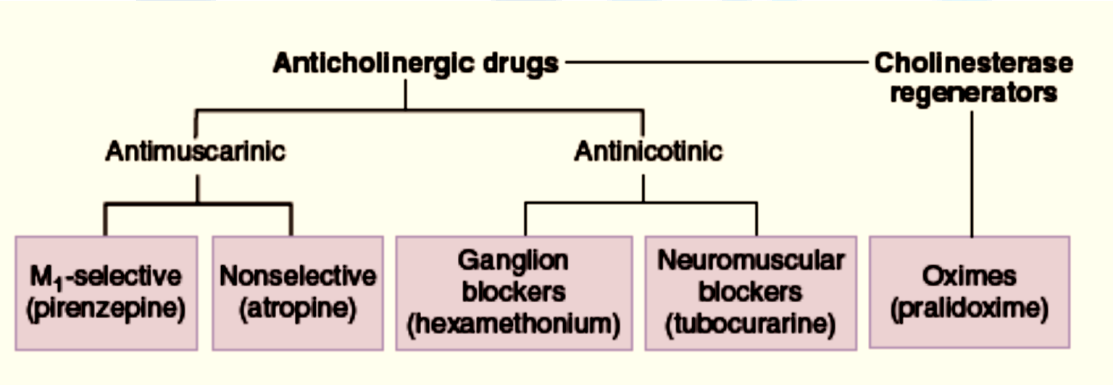
يعالج التسمم مباشرة باعطاء الأتروبين والبراليدوكسيم. ويستعمل الديازيبام لتدبير الاختلاجات الناجمة عنها.

حاصرات المستقبلات الكولينية ومجددات الكولين أستراز

Cholinoceptor Blockers & Cholinesterase Regenerators

مقدمة:

تقسم الأدوية المضادة للكولين إلى مضادات النيكوتين (تتألف من الحاصرات العصبية العضلية والحاصرات العقدية) ومضادات الموسكارين (تتألف من مضادات غير اصطفائية ومضادات اصطفائية لمستقبلات M1)



1. الحاصرات الموسكارينية Muscarinic antagonists:

A. المصدروالتصنيف والحرائك الفاركولوجية:

1. المصدر: يعد الأتروبين Atropine أو الهيوسيامين hyoscyamine الدواء النموذجي للحاصرات الموسكارينية وهو عبارة عن قلويد مشتق من نبات حشيشة البيلادونا *Atropa belladonna* يحتوي في بنيته على أمين ثالثي R3-N. أما السكوبولامين scopolamine أو الهيوسين hyoscine فيشتق من نبات يسمى البنج الأسود *Hyoscyamus niger* ويحتوي أيضاً في بنيته على أمين ثالثي R3-N. بالإضافة إلى العديد من المركبات الصنعية التي تكون إما أمينات ثالثية أو رابعية $R4\text{-}N^+$.

2. **تصنيف الحاصرات الموسكارينية:** يمكن تصنيف الحاصرات الموسكارينية تبعاً لانتقائيتها لمستقبلات M1 أو نقص انتقائيتها. يوجد القليل فقط من الحاصرات الانتقائية للمستقبلات (مثل pirenzepine، telenzepine). وإن كل الأدوية المستخدمة في الممارسة العامة هي غير اصطفائية. ويمكن تقسيم هذه الحاصرات أكثر اعتماداً على العضو المستهدف بشكل رئيسي (CNS، العين، القصبات، السبيل المعدي المعوي أو البولي التناسلي). وإن الأدوية المستخدمة للتأثير على CNS أو العين يجب أن تكون قابلة للانحلال في الدسم إلى درجة تكفيها لعبور الحواجز الدسمة. وإن العامل في تحديد هذه الخاصية هو وجود أو غياب مجموعة أمين مشحونة دائماً في هذا الدواء، وهذا يعود إلى الجزيئات المشحونة أكثر قطبية وبالتالي ذات إمكانية أقل لاختراق الحواجز الدسمة مثل الحاجز الدماغي الدموي وقرنية العين.

3.**الحرائك الفارماكولوجية:** إن الأتروبين هو النموذج الأساسي للحاصرات الموسكارينية غير الاصطفائية كما ذكر سابقاً. ونظراً لأن الأتروبين أمين ثالثي، فإنه قابل نسبياً للانحلال بالدسم ويعبر بسهولة الحواجز الغشائية. ويتوزع الدواء بشكل جيد في CNS والأعضاء الأخرى ويتم التخلص منه بشكل جزئي عبر استقلابه في الكبد وجزئياً عبر إطراحه عن طريق الكلية. ويبلغ العمر النصفي للدواء حوالي 2 ساعة، وفترة تأثيره بعد إعطائه بالجرعات العادية هي 4-8 ساعات ما عدا في العين، حيث يدوم تأثيره إلى 72 ساعة أو أكثر.

4.**الحرائك الفارماكولوجية للحاصرات الموسكارينية الأخرى:** في طب العيون، فإن الفعالية الموضعية (القدرة على الدخول إلى العين بعد إعطاء الدواء في الملتحمة) ومدة التأثير هما عاملان هامان في تحديد مدى فائدة العديد من الأدوية المضادة للموسكارين. كما أن القدرة على عبور الحواجز الدسمة هامة أيضاً للأدوية المستخدمة في علاج داء باركنسون. وعلى النقيض من ذلك، فإن الأدوية المستخدمة طلباً لفعاليتها المضادة للإفراز أو المضادة للتشنج في الأمعاء والقصبات غالباً ما يتم اختيارها بحيث تكون تأثيراتها على CNS في حدها الأدنى، ويمكن أن تضم هذه الأدوية مجموعات أمين رباعية وذلك للحد من اختراقها للحاجز الدماغي الدموي.

B.آلية التأثير: تعمل الحاصرات الموسكارينية كحاصرات دوائية تنافسية؛ ويمكن التغلب على تأثيراتها الحاصرة عبر زيادة تراكيز المقلدات الموسكارينية.

C.التأثيرات: إن التأثيرات المحيطية للحاصرات الموسكارينية هي في الغالب تأثيرات مشتقة من حصر المستقبلات الكولينية.

وهذه التأثيرات تشتمل على التأثيرات العينية، المعدية المعوية، البولية التناسلية والإفرازية. أما التأثيرات على CNS فلا يمكن التنبؤ بها بمثل موثوقية بقية التأثيرات. إن التأثيرات على CNS المشاهدة بالتراكيز العلاجية تشتمل على التركين، انخفاض دوار الحركة، وإنقاص بعض علامات داء باركنسون. أما التأثيرات القلبية الوعائية بالجرعات العلاجية فتشتمل بداية على تباطؤ القلب وينجم ذلك عن حصر مستقبلات M1 الموجودة في المناطق قبل المشبكية للنهايات الكولنرجية مما يسبب زيادة تحرر الأستيل كولين ثم يتبع ذلك تسرع في القلب وانخفاض في زمن النقل الأذيني البطيني ناجم عن حصر مستقبلات M1 وذلك مع زيادة الجرعة.

العضو	التأثير	الآلية
الجملة العصبية المركزية	تركين، تأثير مضاد لدوار الحركة، تأثير مضاد لداء باركنسون، نساوه amnesia، هذيان delirium	حصر المستقبلات الموسكارينية المختلفة
العين	شلل العضلة الهدبية وبالتالي العجز عن المطابقة، توسع الحدقة	حصر مستقبلات M3
القصبات	توسع القصبات، خاصة اذا ما كانت متشنجة	حصر مستقبلات M3
السبيل المعدي المعوي	ارتخاء، تباطؤ الحركات الحوية	حصر مستقبلات M3
السبيل البولي التناسلي	ارتخاء جدار المثانة، احتباس بولي	حصر مستقبلات M3
القلب	بطء القلب في البداية، خاصة بالجرعات المنخفضة؛ ثم تسرع قلب	تسرع القلب بسبب حصر مستقبلات M2 في القلب

الأوعية الدموية	حصر توسع الأوعية بتوسط المستقبلات الموسكارينية؛ وهو لا يتظاهر ما لم يوجد دواء موسكاريني الفعل	حصر مستقبلات M3 في بطانة الأوعية الدموية
الغدد	انخفاض واضح في الإلعاب، انخفاض متوسط في الدماغ والتعرق؛ انخفاض أقل في إفراز المعدة	حصر مستقبلات M1 وM3
العضلات الهيكلية	لا يوجد	

D. الاستعمالات السريرية:

1. CNS:

يستخدم السكوبولامين في المعالجة التقليدية لدوار الحركة motion sickness، وهو أكثر الأدوية المتوفرة فعالية، ويتوفر بأشكال فموية وحقنية وعلى شكل لصاقات جلدية.

يستخدم البنزوتروبين benztropine، البايبيريدين biperidine، والتريهيكسيفينديل trihexphenidyl والأورفينادرين Orphenadrine لعلاج داء باركنسون، على الرغم من أنها ليست بفعالية الليفودوبا، وإن هذه الأدوية يمكن استخدامها كأدوية مساعدة إضافية أو عندما يصبح المريض غير مستجيب لليفودوبا. ويستخدم البنزتروبين أحياناً بشكل جهازي لعلاج عسر المقوية dystonia الناجمة عن الأدوية المضادة للذهان.

2. العين:

تستخدم مضادات الموسكارين لتوسيع الحدقة mydriasis (تسهيل فحص شبكية العين) ولشلل المطابقة cycloplegia (في الحالات التي يجب فيها قياس دقيق لخطأ الانكسار عند الأطفال مثلاً). وهذه الأدوية تشتمل على (مرتبة تنازلياً حسب زمن التأثير): الأتروبين (>72 ساعة)، homatropine (24 ساعة)، cyclopentolate (2-12 ساعة)، tropicamide (0.5-4 ساعات)، وإن جميع هذه الأدوية تمتص جيداً من جيب الملتحمة إلى العين. يفضل استخدام الأدوية ذات زمن التأثير الأقصر عند البالغين والأطفال الأكبر سناً. لا ينبغي أبداً أن تستخدم الأدوية المضادة للمسكارين لتوسيع الحدقة ما لم يطلب حدوث شلل

للمطابقة لفترة طويلة. تستخدم شادات ألفا الأدرينيرجية مثل phenylephrine لاحداث توسع حدقة لفترة كافية لاجراء فحص للعين funduscopic examination. اما الاستخدام الثاني للحاصرات الموسكارينية على العين هو لمنع حدوث التصاق للقزحية synechia في حالات التهاب عنبية العين والتهاب القزحية ويفضل homatropine في هذه الحالة.

3. **القصبات:**

لقد استخدم الأتروبين طويلاً بالطريق الجهازي من أجل تقليل مفرزات الطريق الهوائي أثناء الجراحة.

يستخدم Ipratropium إنشاقياً لإنقاص التقبض القصبي عند مرضى الربو والمرض الرئوي الانسدادي المزمن COPD. وعلى الرغم أن الايبراتروبيوم ليس بفعالية مقلدات بيتا إلا أنه أقل إحداثا للانظميات القلبية عند المرضى الحساسين. وإن لهذا الدواء القليل جداً من التأثيرات المضادة للموسكارين خارج الرئتين وذلك لسوء امتصاصه ولسرعة استقلابه. يمتلك التيوتروبيوم tiotropium زمن تأثير أطول من الايبراتروبيوم. رخص Aclidinium bromide لعلاج COPD في عام 2012.

4. **الأمعاء:**

لقد استخدم الأتروبين وmethscopolamine وpropantheline في علاج القرحة الهضمية وذلك لإنقاص إفراز الحمض، إلا أن هذه الأدوية لم تعد تستخدم لهذا الغرض بوجود أدوية جديدة أكثر فعالية وأقل تأثيرات جانبية مثل مثبطات مضخة البروتون.

إن الـpirenzepine هو حاصر موسكاريني انتقائي لمستقبلات M1 الذي قد يكون ذو فائدة أكبر في معالجة القرحة الهضمية وكذلك telenzepine.

كما يمكن استخدام الحاصرات الموسكارينية مثل أيضاً لإنقاص المغص وفرط الحركية المرافقة للإسهال العابر ومتلازمة الأمعاء الهيوجة مثل Methscopolamine, propanthelin, Clidinium, Butylscopolamine, Isopropamide, Glycopyrrolate

dicyclomine ، إلا أن الأفيونات Opioids مثل diphenoxylate هي أكثر فعالية. يستخدم التروبين في المستحضرات المضادة للاسهال بالمشاركة مع الديفينوكسيلات لانقاص الجرعة المستخدمة من الدواء الأخير.

5. **المثانة:**

يمكن استخدام Glycopyrrolate، oxybutynin، methscopolamine، tolterodine، Propiverine، Trospium أو الأدوية المشابهة لإنقاص الإلحاح البولي في حالة التهاب المثانة الخفيف ولإنقاص تشنج المثانة بعد الجراحة البولية. كما يستخدم tolterodine لعلاج السلس الجهدي. وإن الغليكوبيرولات والميتسكوبولامين هي جزيئات رباعية يمكن أن تكون تأثيراتها على CNS أقل.

الجهاز	الأدوية	التطبيق
الجملة العصبية المركزية	trihexyphenidyl، Benzotropine, Orphenadrine ، biperiden	علاج مظاهر داء باركنسون
	Scopolamine	الوقاية من أو إنقاص دوار الحركة
العين	Atropine, homatropine , cyclopentolate, tropicamide	لإحداث توسع في الحدقة وشلل الجسم الهدبي
القصبات	Ipratropium, tiotropium, aclidinium	لإحداث توسع القصبات في الربو وCOPD
السبيل المعدي المعوي	methscopolamine، dicyclomine، Glycopyrrolate	لإنقاص فرط الحركية العابرة
السبيل البولي التناسلي	dicyclomine، glycopyrrolate،Oxybutynin ، tolterodine	علاج التهاب المثانة العابر، تشنج المثانة ما بعد الجراحة

E.السمية:

I. **التأثيرات السمية المتوقعة:** إن حصر التعرق بواسطة الغدد العرقية المنظمة للحرارة قد يسبب فرطاً في حرارة الجسم أو "حمى الأتروبين". وهذا هو خطر تأثير مضادات الموسكارين وهو قد يكون مميتاً عند الرضع. ويوصف التسمم بالأتروبين على أنه الشعور بالجفاف وذلك بسبب تناقص أو توقف التعرق، والإلعاب، والدماع. أما عند المسنين، فهناك تأثيرات سمية إضافية تشمل العين (يمكن حدوث زرق حاد مغلق الزاوية) والمثانة (احتباس البول، خاصة عند الرجال المصابين بفرط تنسج للبروستات). أما الإمساك وتشوش الرؤية فهما تأثيران جانبيان شائعان في كل الفئات العمرية.

II. **التأثيرات على CNS:** تشتمل التأثيرات السمية على CNS: التركين، النساوة، والهذيان؛ كما يمكن حدوث الاختلاجات. وربما تساهم في هذه التأثيرات المستقبلات الموسكارينية المركزية.

III. **التأثيرات القلبية الوعائية:** يمكن أن يحدث حصار للنقل داخل البطيني بالجرعات السمية؛ وإن هذا التأثير ربما لا يتم بواسطة حصر المستقبلات الموسكارينية وهو صعب العلاج. وضمن هذا المجال من الجرعة أيضاً يحدث توسع الأوعية الجلدية للذراعين، الرأس، العنق، الرأس والجذع، وإن التوهج الناجم عن ذلك قد يكون مشخصاً للجرعة المفرطة لهذه الأدوية.

F. **مضادات الاستطباب:** يجب استخدام الأدوية المضادة للموسكارين بحذر عند الرضع و ذلك تفادياً لخطر فرط الحرارة. كما أن استخدامها مضاد استطباب عند مرضى الزرق وخاصة النمط مغلق الزاوية، وعند مرضى فرط تنسج البروستات.

2. الحاصرات النيكوتينية Nicotinic antagonists:

التصنيف: تقسم حاصرات المستقبلات النيكوتينية إلى حاصرات عقدية وحاصرات عصبية عضلية.

A. **الأدوية الحاصرة للعقد:** إن الحاصرات العقدية تعمل كحاصرات دوائية تنافسية، فهي تحصر المستقبلات النيكوتينية في العقد الودية ونظيرة الودية. ولقد كانت من أول الأدوية الناجحة في علاج فرط التوتر الشرياني. ولقد استخدمت بكثرة لهذا الغرض كل من الأدوية التالية: هيكساميثونيوم hexamethonium، ميكاميلامين mecamylamine. ولكن التأثيرات الجانبية لحصر العقد في داء فرط التوتر الشرياني شديدة جداً (لأن كلا الجهازين الودي ونظير الودي يتم حصرهما) بحيث أن المرضى كانوا غير قادرين على تحمل هذه الادوية لمدة طويلة. وكان التريميتافان trimethaphan آخر حاصر عقدي أدخل للاستخدام السريري، إلا أنه لم يعد يستخدم أيضاً. وهو دواء سيء الانحلال في الدسم، وغير فعال إذا ما أخذ عن طريق الفم، وله نصف عمر قصير. ولقد استخدم وريدياً لعلاج فرط التوتر الشرياني المتسارع (الخبيث) ولإحداث هبوط في الضغط الشرياني تحت المراقبة.

تسبب حاصرات العقد هبوط ضغط انتصابي (التأثير على مقوية الأوردة). أما التأثيرات السمية الأخرى لحاصرات العقد فهي جفاف الفم، تشوش الرؤية، الإمساك، وسوء الوظيفة الجنسية الشديدة.

النيكوتين:

يسبب النيكوتين عند اعطائه حقناً في البداية تنبيه للعقد النيكوتينية العصبية Nn وبعدها يحدث تثبيط لها عند استمرار تعرضها له.

ويتجلى ذلك بحدوث ارتفاع في ضغط الدم ومعدل القلب في البداية (سيطرة الفعل الودي هنا) وزيادة الحركات التمعجية في القناة الهضمية والبولية (سيطرة نظير الودي) ولاحقاً يحدث هبوط في ضغط الدم وتتوقف فعالية القناة الهضمية والبولية بسبب حصار العقد عند استمرار التعرض له.

B. **الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي Neuromuscular Blocking Drugs:**

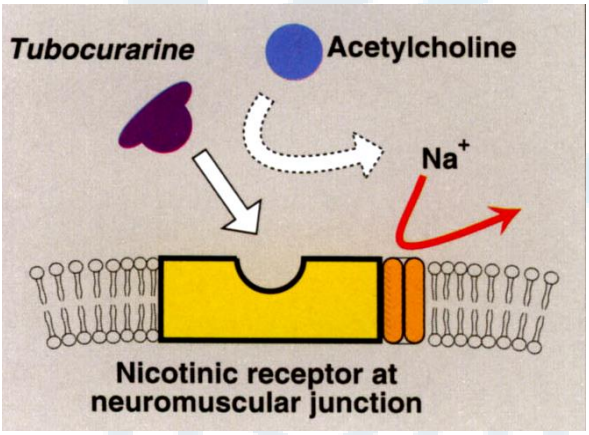
إن هذه الأدوية هامة في إحداث ارتخاء تام للعضلات الهيكلية أثناء الجراحة. وقد زادت من سلامة وأمان عملية التخدير لكونها أنقصت من كمية المخدر المطلوب لاحداث الارتخاء العضلي ومن زمن الانعاش فأصبح المرضى يستعيدون وعيهم ونشاطهم بسرعة بعد الجراحة. كما تستعمل لتسهيل التنبيب أيضاً.

وتضم هذه المجموعة الأدوية غير النازعة للاستقطاب وهي مضاهئات بنيوية للأستيل كولين تحصر مستقبلاته وتمنع زوال استقطاب العضلات وبالتالي تقلصها والأدوية النازعة للاستقطاب وهي تقلد الأستيل كولين بارتباطه بمستقبلاته ولكنها تحصر فعله.

المجموعة غير النازعة للاستقطاب Nondepolarizing Drugs:

تضم هذه الأدوية tubocurarine والأدوية الأحدث Atrcuronium، Cisatracurium، Pancuronium، Rocuronium Mivacurium، Vecuronium وتختلف هذه المركبات عن بعضها بزمن الفعل وسرعة التأثير وكذلك في تأثيراتها الجانبية وطرق اطراحها. تعطى حقناً وريدياً.

آلية التأثير:



حاصرات تنافسية للمستقبلات النيكوتينية على اللوحة المحركة حيث تمتلك هذه المركبات ألفة تجاه هذه المستقبلات لكن لا تتمتع بفاعلية عليها، فهي تقوم بإزاحة الأستيل كولين أو شغل مستقبلاته بشكل تنافسي لتمنع بذلك زوال استقطاب اللوحة المحركة وبالتالي تثبيط التقلص العضلي. يمكن التغلب على الحصار الذي تسببه هذه المركبات عبر زيادة كمية الأستيل كولين في الفجوة المشبكية وذلك باستخدام مثبطات الكولين إستراز.

الحرائك:

Tubocurarin: مدة تأثيره بين 30-60 دقيقة لكنه قد يسبب تحرر الهيستامين (مما يسبب تضيق القصبات الهوائية وهبوط الضغط)، كما أنه حاصر للعقد الذاتية ويسبب حصار ضعيف للمستقبلات الموسكارينية في القلب لذا تفضل عليه المركبات الأحدث.

يسبب البانكورونيوم تسرع للقلب كونه يحصر المستقبلات الموسكارينية في القلب.

تعد الأدوية التي تستقلب بالكولين إستراز البلاسمية (mivacurium) أو تطرح في الصفراء (Vecuronium, Rocuronium) ذات مدة تأثير أقصر من الأدوية التي تطرح عن طريق الكلية (Tubocurarin, pancuronium)

يستقلب أتراكوريوم إلى مركبات تسبب اختلاجات ويحرر الهيستامين لذا استبدل بـ سيزاتروكوريوم.

يستعمل سيزاتروكوريوم لارخاء العضلات التنفسية وتسهيل التهوية الميكانيكية (التنبيب) في وحدات العناية المشددة.

يعد الروكورونيوم الأسرع في بدء التأثير في هذه المجموعة.

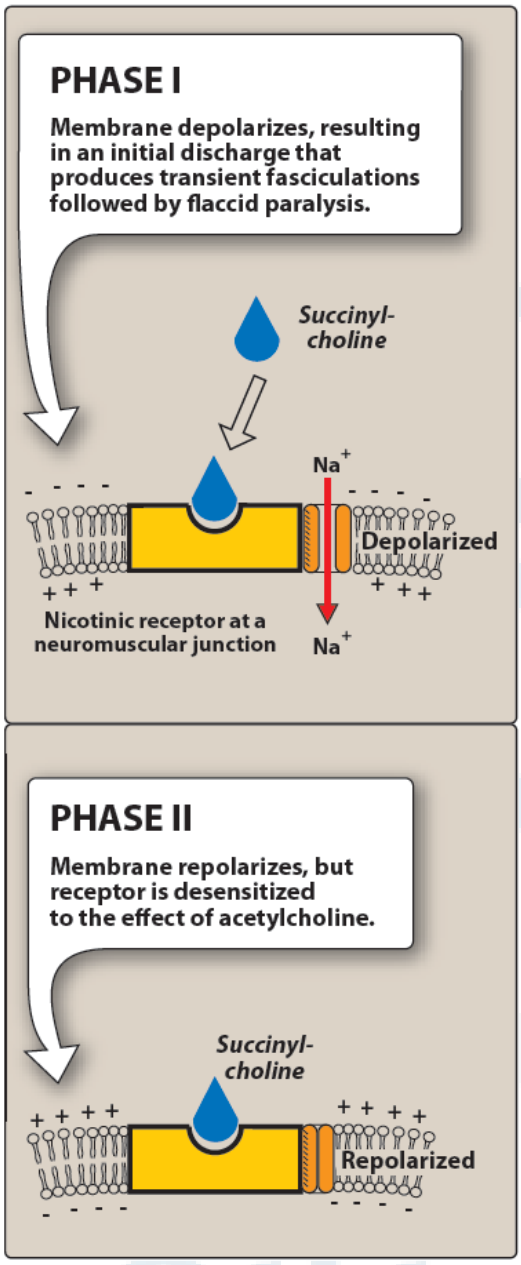
تتداخل هذه الأدوية مع الأمينوغليكوزيدات التي تثبط إطلاق الأستيل كولين من الأعصاب الكولينية مما يزيد من الحصار المحدث بهذه الأدوية.

المجموعة النازعة للاستقطاب Depolarizing Drugs:

إن السوكسينيل كولين Succinylcholine هو الدواء الوحيد من هذه المجموعة الذي يستخدم سريرياً وهو كيماوياً مشابه جداً للأستيل كولين (جزيئتين منه)، وهو بداية يرتبط بالمستقبل بشكل مشابه للأستيل كولين ويسبب حدوث نزع استقطاب (ويسبب عندها تقلصات في الوحدات المحركة للعضلات) ولكنه لا يتخرب بفعل الكولين أستراز المشبكية وبالتالي يبقى مرتبطاً بالمستقبل لفترة أطول نسبياً مسبباً تنبيهاً مستمراً له. إن استمرار ارتباطه بالمستقبل يمنع المستقبل من نقل أي دفعات أخرى ويبقى الغشاء منزوع الاستقطاب ولا يستجيب لأي منبه لاحق ويبدأ حدوث الشلل.

لاحقاً في المرحلة الثانية يبدأ زوال الاستقطاب بالتراجع ويعود الغشاء لحالة فرط الاستقطاب ولكن لا يمكن بسهولة حدوث زوال الاستقطاب بتأثير الأستيل كولين من جديد حيث يعتقد أن قنوات الصوديوم تبقى مغلقة طيلة فترة ارتباطه بالمستقبلات، وبالتالي يحدث في هذه المرحلة مقاومة لحدوث نزع الاستقطاب (زوال حساسية المستقبلات)

وتعتمد فترة تأثيره على انتشاره من النهاية العصبية وحلمهته بالكولين أستراز البلازمية.



يسبب ارتخاء العضلات وشللها وتبقى آخر العضلات المشمولة هي العضلات الضرورية للتنفس، ويستمر الشلل الناجم عنه بعد الرجفان البدئي لعدة دقائق (أقل من عشر دقائق)، وهو يسبب تنبيه للمستقبلات الموسكارينية القلبية.

تتم حلمهة الدواء بواسطة كولين أستراز الكاذب (كولين أستراز البلازمي). ويبلغ عمره النصفي بضع دقائق عند من لديهم كولين أستراز البلازما سوياً. إلا أن واحد من 2500 شخص لديهم شكل شاذ من كولين أستراز البلاسمي ولا يستطيعون استقلاب السوكسينيل كولين بشكل فعال. وهنا تزداد مدة التأثير بشكل واضح عند هؤلاء المرضى.

يستخدم لاجراء التنبيب داخل الرغامى خلال التحضير للتخدير، ويعطى تسريباً وريدياً مستمراً.

آ.ج: ألم عضلي بعد الجراحة بسبب الرجفانات العضلية، فرط بوتاسيوم الدم، ويسبب عند استعماله مع الهالوتان عند بعض الأشخاص فرط حرارة التي تترافق مع حدوث تسرع قلب وصلابة عضلية. وقد يسبب انقطاع النفس لمن لديه عوز بالكولين استراز البلازمية بسبب شلل الحجاب الحاجز.

2. مجددات الكولين أستراز Cholinesterase Regenerators:

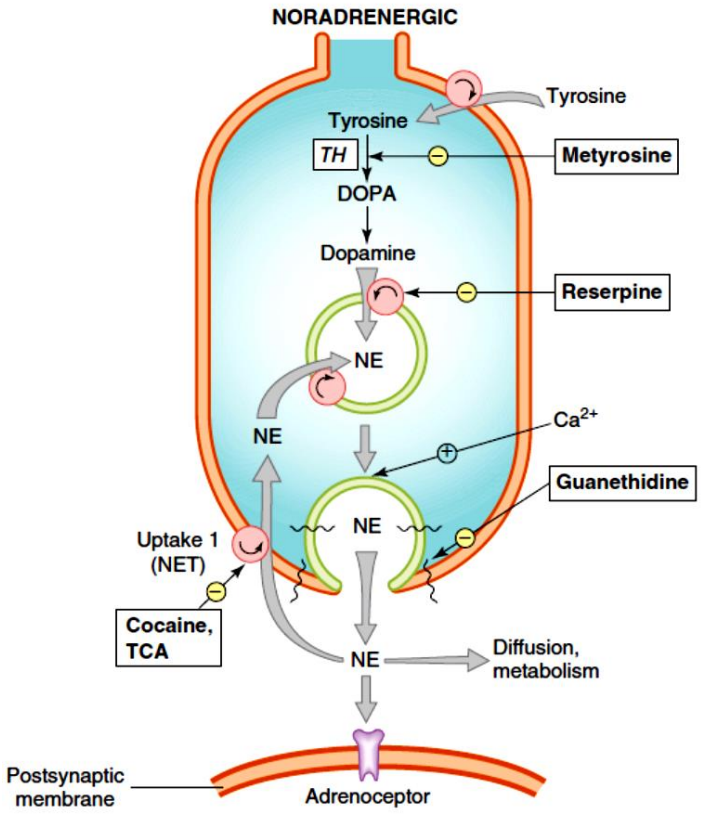
إن مجددات الكولين أستراز هي ليست حاصرات للمستقبل إنما تنتمي لمجموعة الحاصرات الكيميائية. تحتوي هذه الجزيئات على مجموعة الأوكسيم oxime، والتي تتميز بألفة عالية جداً للفوسفور في المبيدات الحشرية من فئة الفوسفات العضوية. ونظراً لأن ألفة مجموعة الأوكسيم للفوسفور تتجاوز ألفة الموقع الفعال للأنزيم، فإن لهذه الأدوية القدرة على الارتباط بالمثبط وإزاحة الأنزيم (فيما لو لم تكن قد حدثت ظاهرة التعمير aging بعد). وبعد ذلك يكون قد تجدد الشكل الفعال من الأنزيم. يستخدم pralidoxime لعلاج المرضى المعرضين للمبيدات الحشرية مثل الباراثيون.

مقدمة عن الجملة العصبية الودية

تنشأ الألياف الودية ما قبل العقدية من المنطقة الصدرية T1 حتى T12 والقطنية (L1 – L5) من الحبل الشوكي كما ذكرنا سابقاً وتتوضع عقدها في سلسلتين جانب فقريتين تمتدان على الوجه الأمامي للعمود الفقري بحيث تكون الألياف الودية قبل العقدية قصيرة والألياف بعد العقدية طويلة. وتنظم الجملة العصبية الودية الاستجابات الناجمة عن الشدة (الخوف، نقص سكر الدم، البرد، أو التمارين) وتلعب دوراً هاماً في تنظيم المقوية الوعائية.

1. النواقل العصبية للجهاز العصبي الودي ومستقبلاته:

النقل الأدرينرجي:



إن النورابنفرين NE هو الناقل الرئيسي في المشابك التي تربط العصب الودي ما بعد العقدي مع الخلية المستهدفة في معظم النسج (باستثناء الألياف الودية الواردة إلى الغدد العرقية المنظمة للحرارة).

الدوبامين هو ناقل مهم موسع للأوعية (وخاصة الجهاز الكلوي الوعائي).

يصطنع NE ابتداء من التيروزين حيث يخضع لعملية هدركسلة بواسطة تيروزين هيدروكسيلاز ويتحول إلى DOPA (دي هيدروكسي فينيل ألانين) ثم ينزع الكاربوكسيل لينتج الدوبامين. يدخل الدوبامين داخل الحويصل عبر حوامل خاصة شديدة الألفة للكاتيكول أمينات ومن ثم تتم هدركسلته إلى NE بواسطة dopamine β -hydroxylase.

يمكن تثبيط تيروزين هيدروكسيلاز بواسطة ميتيروزين وتثبط عملية نقل الدوبامين إلى داخل الحويصلات بواسطة الرزربين.

يتحرر NE بنفس آلية تحرر Ach وينهى فعله بشكل مختلف عن Ach حيث ينتشر خارج المسافة المشبكية إلى الدوران حيث يستقلب في الكبد (بفعل COMT catechol-O-methyltransferase وmonoamine oxidase MAO) ويطرح كلوياً أو يعاد قبطه إلى الخلية قبل المشبكية من خلال نواقل خاصة NET حيث يختزن من جديد أو يتخرب بأنزيم MAO.

إن الأدوية التي تحصر اصطناع NE مثل الميتيروزين أو تخزين الكاتيكول أمينات مثل الرزربين أو تحريرها مثل الغوانيثيدين هي أدوية مفيدة في علاج عدة أمراض مثل ارتفاع التوتر الشرياني وذلك لأنها تحصر الوظائف الودية ولكن ليس نظيرة الودية.

هناك أدوية تعزز من تحرر CA مثل الأدوية الشبيهة بالأمفيتامينات.

المستقبلات الأدرينرجية Adrenoreceptors:

تقسم المستقبلات الأدرينرجية إلى عدة أنماط:

A. مستقبلات ألفا α:

وتقسم هذه المستقبلات إلى نوعين رئيسيين α_1-α_2 مختلفين. وهي من المستقبلات المرتبطة بالبروتين G.

تأثيرات المستقبل ألفا -1:

تتواسط تأثيرات المستقبل α1 بشكل رئيسي عبر بروتين الاقتران G_q، والذي يؤدي إلى تفعيل أنزيم الفوسفوليباز C الذي يحلل الدسم الغشائية إلى IP3 وDAG. يسبب IP3 تحرر الكالسيوم من مخازنه في الخلايا العضلية الملساء، ويتم تفعيل الأنزيمات مثل البروتين كيناز C بواسطة DAG. قد تلعب أقنية الكالسيوم ذات البوابات المباشرة دوراً في زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلوي.

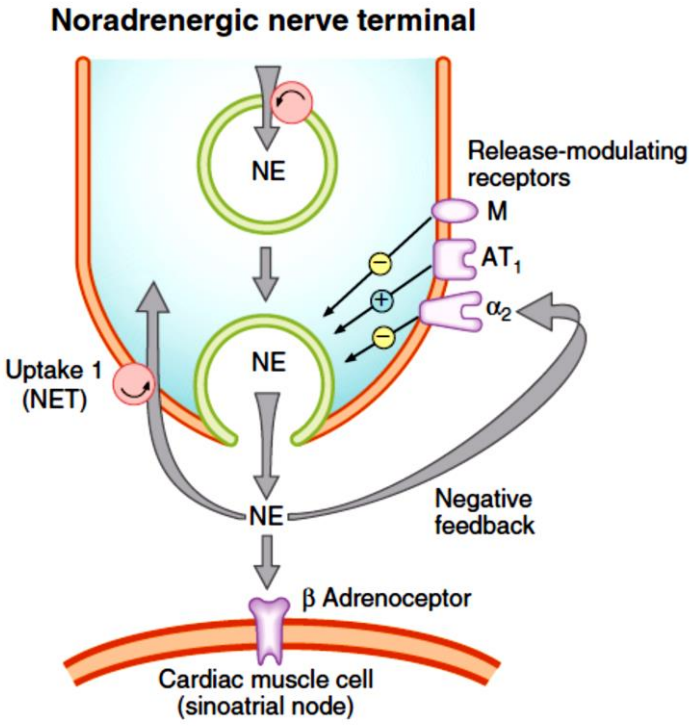
وفيما يلي أماكن توزع المستقبل α1 والتأثيرات الناتجة عن تفعيله:

النسيج	التأثيرات
معظم العضلات الملساء الوعائية	تقلص (زيادة المقاومة الوعائية)
العضلة الموسعة للحدقة	تقلص (توسع الحدقة mydriasis)
العضلات الملساء الناصبة للشعرة	تقلص (انتصاب الشعرة)
المصرة البولية، العضلات الملساء في البروستات	تقلص
الكبد (عند بعض الأنواع، مثل الجرذان)	تنبيه تحلل الغليكوجين

تأثيرات المستقبل ألفا-2:

ينجم عن تفعيل المستقبل $\alpha 2$ تثبيط الأدينيل سيكلاز عبر بروتين الاقتران G_i مما يسبب في نقصان تراكيز cAMP في الخلية.

النسيج	التأثيرات
النهايات العصبية الأدرينرجية والكولينرجية	تثبيط تحرر الناقل
الصفيحات	تنبيه التكدس
العضلات الملساء لبعض الأوعية	التقلص
الخلايا الدسمة	تثبيط تحلل الدسم
خلايا بيتا البنكرياسية	تثبيط تحرر الأنسولين



هناك ما يسمى التلقيم الراجع السلبي للنورإبنيفرين أي تثبيط تحرر النورابنيفرين من خلال ارتباطه بمستقبلاته α2 المتوضعة على أغشية الأعصاب ما قبل المشبكية. وإن المستقبلات ما قبل المشبكية التي تربط الناقل الأساسي وبالتالي تنظم تحرره تدعى المستقبلات الذاتية autoreceptors. كما يتعدل تحرر الناقل أيضاً بواسطة مستقبلات أخرى (مستقبلات متغايرة heteroreceptors)؛ وفي حالة النهايات العصبية الأدرينرجية، فقد وجدت (مستقبلات لـ M2)، وللهيستامين، وللسيروتونين، وللبروستاغلاندينات، وللببتيدات، ولمواد أخرى. كما أنه من المحتمل إن التنظيم قبل المشبكي بواسطة مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية الداخلية المنشأ يحدث في كل الألياف العصبية.

B. مستقبلات بيتا β:

تتوضع هذه المستقبلات على معظم أنواع العضلات الملساء، العضلة القلبية، النهايات العصبية قبل المشبك، والخلايا الدسمة وكذلك في الدماغ. وتقسم إلى β_1، β_2، β_3. وتتشابه هذه المستقبلات وتستخدم نفس بروتينات الاقتران G. تنبه مستقبلات بيتا (1 و2 و3) الأدينيل سيكلاز عبر بروتين الاقتران G_s والذي يؤدي إلى زيادة تركيز cAMP في الخلية.

(ان زيادة cAMP في القلب يؤدي الى فسفرة قنوات الكالسيوم وبالتالي تدفق شوارد الكالسيوم الى داخل الخلية وارتفاع تركيزها داخل الخلية وبالتالي زيادة القلوصية. أما في العضلات الملساء فإن تنبيه مستقبلات β2 وزيادة cAMP يقود إلى تثبيط كيناز سلاسل الميوزين وبالتالي تثبيط التقلص).

	النسيج	التأثيرات
المستقبل β1	القلب	زيادة السرعة وقوة التقلص
	الخلايا المجاورة للكبيبة Juxtaglomerular cells	تحرير الرينين
المستقبل β2	العضلات الملساء التنفسية والرحمية والوعائية	الارتخاء
	الكبد (عند الإنسان)	تنبيه تحلل الغليكوجين
	خلايا بيتا البنكرياسية	تنبيه تحرر الأنسولين
المستقبل β3	الخلايا الدسمة	تنبيه تحلل الدسم

C. مستقبلات الدوبامين:

تعتبر المستقبلات الدوبامينية من تحت صفوف subclass المستقبلات الأدرينرجية ولكنها تتميز بتوزع ووظيفة مختلفتين.

وإن لهذه المستقبلات أهمية خاصة في الأوعية الحشوية والكلوية وفي الدماغ. وعلى الرغم من وجود أربعة أنواع منها فإن النوع D_1 هو المستقبل المحيطي الأكثر أهمية من بينها. وجدت المستقبلات D_2 على النهايات العصبية قبل المشبك. كما تتواجد D_1 وD_2 وأنواع أخرى من مستقبلات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي.

يفعل مستقبل الدوبامين D1 الأدينيل سيكلاز في العصبونات والعضلات الملساء للأوعية. أما مستقبلات الدوبامين D2 فهي أكثر أهمية في الدماغ إلا أنها قد تلعب أيضاً دوراً هاماً كمستقبلات قبل مشبكية في الأعصاب المحيطية.

المستقبل D1	الأوعية الدموية الكلوية وغيرها من الأوعية الحشوية	الارتخاء (تقلل من المقاومة الوعائية)
المستقبل D2	النهايات العصبية	تثبيط الأدنيل سيكلاز

2. التأثيرات الناجمة عن تفعيل الأعصاب الودية:

العين
- تقلص العضلة الشعاعية للقزحية وبالتالي توسع الحدقة بالعمل على مستقبلات $\alpha 1$
- ارتخاء العضلة الهدبية بنسبة خفيفة لا تؤثر على المطابقة بالعمل على مستقبلات β
- تساهم تفعيل مستقبلات $\alpha 2$ المتوضعة في الظهارة الهدبية في انقاص انتاج الخلط المائي

القلب
- تفعيل مستقبلات $\beta 1$ يسبب زيادة تدفق الكالسيوم في خلايا العضلة القلبية وهذا يعزز فعالية العقدة الجيبية الأذينية وتزداد سرعة النقل في العقدة الأذينية البطينية ويحدث بالنتيجة زيادة في عدد ضربات القلب (positive chronotropic effect)
- كذلك تزداد القدرة التقلصية للخلايا العضلية القلبية (positive inotropic effect)

الأوعية الدموية
- يسبب تفعيل $\alpha 1$ الموجودة في الأوعية الدموية للجلد والأحشاء تقلص هذه الأوعية الدموية

- تتواجد مستقبلات β2 في الأوعية الدموية المروية للعضلات الهيكلية وفي الشرايين التاجية ويؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى توسع الأوعية
- تحتوي الأوردة مستقبلات α1 وتفعيلها يسبب تقبض الأوردة

القصبات
- ارتخاء العضلات الملساء القصبية بسبب تفعيل مستقبلات β2 وبالتالي توسع القصبات

السبيل المعدي المعوي
- يسبب تفعيل β2 في العضلات الملساء لجدران السبيل المعدي المعوي ارتخاء هذه الجدر
- تحتوي مصرات السبيل المعدي المعوي مستقبلات α1 وتفعيلها يسبب تقبض المصرات.

العضلات الملساء
- يحتوي جدار المثانة مستقبلات β2 ويسبب تفعيلها ارتخاء في جدار المثانة

البولية التناسلية
- تحتوي المصرة المثانية مستقبلات α1 ويسبب تفعيلها تقلص هذه المصرة
- يحوي الرحم مستقبلات β2 وتفعيلها يسبب ارتخاء الرحم، ومستقبلات α1 وتفعيلها يسبب تقبض الرحم

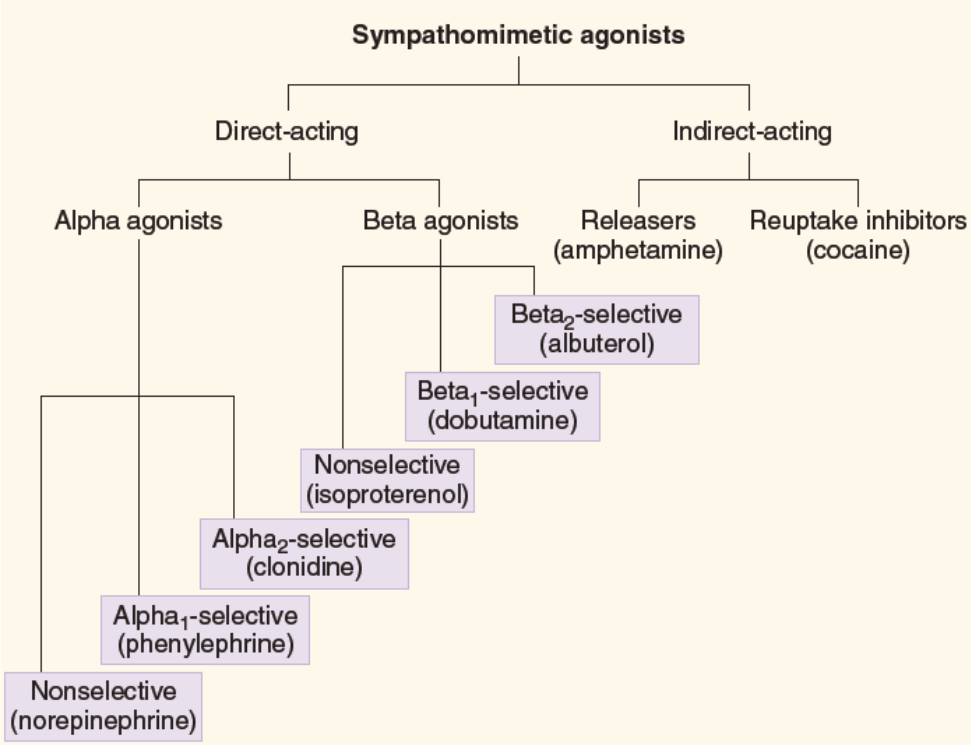
الجلد
- تحتوي العضلة الملساء الناصبة للشعر مستقبلات α1 ويسبب تفعيلها انتصاب الشعر

الوظائف الاستقلابية
- يسبب تفعيل مستقبلات β2 ومستقبلات α1 في الكبد تحلل الغليكوجين واستحداث السكر
- يسبب تفعيل مستقبلات β3 في النسيج الشحمي تحلل الدسم (Lipolysis).
- يسبب تفعيل مستقبلات β2 في البنكرياس زيادة افراز الانسولين وتفعيل 2α ينقصه

الكلية	•	يسبب تفعيل مستقبلات β1 في الجهاز المجاور للكبيبة زيادة في تحرر الرينين وبالتالي زيادة في مستويات الأنجيوتنسين II وهو مقبض وعائي ويزيد من تحرر الألدوسترون ويسبب احتباس الماء والملح
النهايات العصبية الذاتية	•	يسبب تفعيل α2 على النهايات العصبية قبل العقدية تثبيط تحرر النورابنفرين

Sympathomimetics

التصنيف: إن مشابهات الودي هي شادات مباشرة أو غير مباشرة للمستقبل الأدرينرجي وهي تقسم أيضاً تبعاً لطريقة تأثيرها وتبعاً لطيف التأثيرات.



1. **تبعاً لطريقة التأثير:**

يمكن لمشابهات الودي المباشرة أن:

- تفعل المستقبلات الأدرينرجية (α، β) مباشرة.
- أو تزيد من تركيز الناقل الكاتيكولاميني في المشبك.

ملاحظة: الكاتيكولأمينات داخلية المنشأ هي الابينفرين، النورابينفرين، والدوبامين وهناك الكاتيكولأمينات الصنعية وهي isopreterenol (ايزوبريتيرينول أو يسمى ايزوبرينالين) ودوبوتامين dubotamine

أما المقلدات غير المباشرة:

- تسبب تحرر الكاتيكولامينات المخزنة كعمل مشتقات الأمفيتامين والتيرامين.
- أو تسبب تثبيط قبط الكاتيكولامينات عند النهايات العصبية وبالتالي تزيد من الفعالية المشبكية للناقل المحرر مثل الكوكائين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.
- إن لحصر الاستقلاب (مثل حصر COMT وMAO) تأثيراً مباشراً قليلاً على النشاط الذاتي، إلا أن تثبيط MAO تزيد من مخزون الكاتيكولامينات في الحويصلات المشبكية الأدرينرجية وبالتالي يمكن أن تقوي فعل مشابهات الودي غير المباشرة.

وهناك شادات تمتلك تأثيرات مباشرة وغير مباشرة mixed-action agonists.

2. **تبعاً لطيف التأثير:**

تصنف المستقبلات الأدرينرجية إلى مستقبلات ألفا وبيتا؛ وتقسم كل مجموعة إلى مجموعتين فرعيتين أو أكثر. بالإضافة إلى المستقبلات الدوبامينية المذكورة سابقاً.

ويمكن اعتبار الايبينفرين Epinephrine الدواء النموذجي الرئيسي لأن له تأثيرات على كل أنواع المستقبلات الأدرينرجية. وبالمقابل فإن هناك أدوية تعمل على نوع واحد من المستقبلات مثل

- الفنيل إفرين phenylephrine (الذي يعمل على مستقبلات ألفا 1)
- الكلونيدين وميتيل دوبا التي تعمل على مستقبلات ألفا 2
- والأيزوبروتيروينول isoproterenol (الذي يعمل على مستقبلات بيتا)
- والسالبوتامبول أو الألبوتيرول الذي يعمل على مستقبلات بيتا 2
- بالإضافة إلى الشادات الدوبامينية المحيطية مثل الفينولدوبام الذي يعمل على مستقبلات الدوبامين.

A. **البنية الكيميائية والحرائك الدوائية:**

إن مقلدات المستقبل الأدرينرجي داخلية المنشأ (الايبينفرين، النور ايبينفرين، والدوبامين) هي كاتيكولامينات يتم استقلابها بسرعة بواسطة COMT وMAO. ولذلك فإن هذه المقلدات تكون غير فعالة عند إعطائها فموياً. وعند تحريرها من النهايات العصبية فإنه يعاد التقاطها إلى النهايات العصبية وإلى الخلايا ما حول المشبك، كما يمكن لهذا الالتقاط أن يحصل للنورابنفرين والابنفرين والدوبامين عندما تعطى كأدوية. إن لهذه المقلدات فترة تأثير قصيرة. وعندما تعطى بالطريق الجهازي فإنها لا تدخل CNS بكميات كبيرة.

إن الإيزوبروتيرينول هو كاتيكولامين صنعي وهو يشبه النواقل داخلية المنشأ ولكن لا يتم التقاطه فوراً وبسهولة إلى النهاية العصبية.

إن مركبات الفنيل ايزوبروبيل أمينات مثل الأمفيتامين، مقاومة لعمل MAO، وإن معظمها ليست من الكاتيكولامينات ولذلك فهي مقاومة أيضاً لعمل COMT، وإن هذه الأدوية فعالة فيما لو أعطيت فموياً؛ وهي تدخل إلى CNS وإن تأثيراتها تدوم أطول بكثير من الكاتيكولامينات.

أما التيرامين فهو ليس من مركبات الفنيل أيزوبروبيل أمين، وهو يستقلب بسرعة بواسطة MAO ما عدا عند المرضى الذين يتناولون الأدوية المثبطة لـ MAO وتستخدم مثبطات MAO أحياناً في معالجة الاكتئاب.

B. **آلية التأثير:**

من خلال التأثير على المستقبلات ألفا وبيتا المذكورة أعلاه.

C. **التأثيرات على أعضاء الجسم:**

1. **CNS:** لا تدخل الكاتيكولامينات إلى الجملة العصبية المركزية بشكل فعال. أما مشابهات الودي والتي تستطيع دخول الجملة العصبية المركزية (كالأمفيتامينات مثلاً) فإن لها طيف من التأثيرات

المنبهة، بدءاً من التأثير الميقظ الخفيف وتناقص الشعور بالتعب، ووصولاً إلى القهم والنشوة والأرق. أما الجرعات العالية جداً فهي تؤدي إلى قلق وعدائية واضحتين، شعور بالعظمة، ونادراً اختلاجات.

2. **العين:** تستجيب العضلات الملساء الموسعة للحدقة إلى الفينيل افرين الموضعي وما يشابهه من مقلدات ألفا بحدوث توسع الحدقة. أما المطابقة فلا تتأثر بشكل هام. ويمكن تسهيل عبور الخلط المائي بواسطة مقلدات ألفا غير الاصطفائية، مما ينجم عنه انخفاض في الضغط داخل العين. كما يمكن للمقلدات الاصطفائية للمستقبل $\alpha 2$ أن تخفض من الضغط داخل العين عن طريق إنقاص اصطناع الخلط المائي.

3. **القصبات:** يحدث ارتخاء واضح في العضلات الملساء للقصبات استجابة لمقلدات $\beta 2$. وإن هذه الأدوية هي أكثر الأدوية المتوفرة فعالية من أجل معالجة تشنج القصبات.

4. **السبيل المعدي المعوي:** إن السبيل المعدي المعوي مزود بشكل جيد بكل من مستقبلات ألفا وبيتا، وهي متوضعة في كل من العضلات الملساء وعصبونات الجهاز العصبي المعوي. وإن تنبيه أي من مستقبلات ألفا أو بيتا يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء. ويمكن لمقلدات ألفا-2 أن تنقص إفراز الأملاح والماء من الأمعاء.

5. **السبيل البولي التناسلي:** يحوي السبيل البولي التناسلي على مستقبلات ألفا في المثلث المثاني ومنطقة المصرة؛ وتتواسط هذه المستقبلات عملية تقلص المصرة. وتستخدم مشابهات الودي أحياناً لزيادة مقوية المصرة. أما مقلدات $\beta 2$ قد تسبب ارتخاء هاماً في رحم المرأة الحامل قرب موعد الولادة، إلا أن الجرعات اللازمة لذلك تسبب أيضاً تسرعا هاماً في القلب.

6. **الجهاز الوعائي:**

a. **مقلدات α1:** إن شادات **α1** (مثل الفنيل افرين) تسبب تقبض الأوعية الدموية الجلدية والحشوية وتزيد المقاومة الوعائية المحيطية وترفع الضغط. ونظراً لأن هذه الأدوية تزيد ضغط الدم، فإنها غالباً ما تسبب حدوث بطء قلب انعكاسي معاوض.

b. **مقلدات α2:** إن مقلدات **α2** (مثل الكلونيدين) تسبب تقبضاً وعائياً عندما تعطى وريدياً أو موضعياً (كرذاذ أنفي مثلاً)، ولكن عندما تعطى فموياً فإنها تتراكم في CNS وتنقص من الفعالية الودية وضغط الدم.

c. **مقلدات بيتا:** إن مقلدات β2 (مثل التيربيوتالين). تسبب انخفاضاً هاماً في توتر الشرينات في السرير الوعائي للعضلات الهيكلية (ارتخاء) ويمكن أن تنقص من المقاومة الوعائية المحيطية وضغط الدم الشرياني. أما مقلدات β1 فإن تأثيراتها على الأوعية قليلة نسبياً.

d. **الدوبامين:** يسبب الدوبامين توسعاً وعائياً في السريرين الوعائيين الحشوي والكلوي عبر تفعيل مستقبلات D1. ويمكن لهذا التأثير أن يكون مفيداً جداً في علاج قصور الكلية المترافق مع الصدمة. ويقوم الدوبامين بالجرعات الأعلى بتفعيل مستقبلات بيتا في القلب فيزيد قلوصية ومعدل القلب؛ أما بجرعات أعلى من ذلك فإن مستقبلات ألفا تتفعل أيضاً ويسبب بالتالي تقبضاً وعائياً.

7. **القلب:** إن القلب مزود جيداً بمستقبلات β_1 وβ_2. وتسيطر مستقبلات بيتا-1 في بعض أجزاء القلب؛ إلا أن كلا مستقبلات بيتا يتواسطان زيادة سرعة نواظم الخطى في القلب (الطبيعية منها والشاذة). وازدياد سرعة النقل عبر العقدة AV، وزيادة قوة التقلص القلبي.

8. **محصلة التأثيرات القلبية الوعائية:**

إن مشابهات الودي التي تتمتع بتأثيرات على كل من بيتا-1 وألفا (مثل النورايبينفرين) قد تسبب زيادة انعكاسية في الفعالية المهمية (بطء قلب) لأنها قد تزيد من ضغط الدم وتحرض منعكس مستقبل الضغط. إن بطء القلب الانعكاسي هذا غالباً ما يسيطر على أي تأثير من تأثيرات بيتا المباشرة على سرعة القلب، لذلك فإن تسريباً بطيئاً للنورايبينفرين عادة ما يسبب ازدياداً في ضغط الدم وبطأً في سرعة القلب. وإذا ما تم حصر هذا المنعكس (عبر استخدام حاصر عقدي أو دواء مضاد موسكاريني)، فإن النورايبينفرين قد يسبب تسرعاً قلبياً متواسطاً بشكل مباشر عبر مستقبلات بيتا-1.

أما شادات α فقط (مثل الفنيل افرين) تسبب تباطؤاً لسرعة القلب عبر منعكس مستقبلات الضغط.

في حين أن مقلد لبيتا فقط (مثل الإيزوبروتيرينول) فهو يسبب زيادة في سرعة القلب في كل الأحيان تقريباً.

يتأثر ضغط الدم الانبساطي بشكل أساسي بالمقاومة الوعائية المحيطية وبسرعة القلب. وإن مستقبلات ألفا وبيتا-2 هي أكثر المستقبلات الأدرينرجية تأثيراً على المقاومة الوعائية. وإن الضغط الانقباضي هو مجموع الضغط الانبساطي وضغط النبض. ويعتمد ضغط النبض بشكل أساسي على حجم الضربة والتي تحكمها مستقبلات بيتا-1.

9. **التأثيرات الاستقلابية والهرمونية:** تزيد مقلدات بيتا-1 من إفراز الرينين. أما مقلدات بيتا-2 فهي تزيد إفراز الأنسولين من قبل البنكرياس. كما أنها تزيد أيضاً من عملية تحلل الغليكوجين في الكبد. وتتم معاكسة هذا الازدياد الناجم عن غلوكوز الدم عن طريق ازدياد مستويات الأنسولين.

D. **الاستعمالات السريرية:**

1. **الصدمة التآقية:** إن الايبينفرين هو الدواء الأمثل للمعالجة الفورية للصدمة التآقية. وأحياناً يضاف إلى الكاتيكولامين مضادات الهيستامين وستيروئيدات قشرية. إلا أن هذه الأدوية ليست بفعالية الايبينفرين كما أنها ليست سريعة التأثير مثله.

2. **CNS:** إن مركبات فينيل ايزوبروبيل امين كالأمفيتامين تستخدم ويساء استخدامها نظراً لتأثيراتها على CNS. ويشتمل استخدامها على حالات السبخ (النوم القهري) narcolepsy، اضطراب فرط النشاط ناقص الانتباه عند الأطفال attention deficit hyperkinetic disorder (ADHD)، ولإنقاص الوزن. إن التأثير المنقص للشهية يمكن أن يساعد في البدء في عملية فقدان الوزن إلا أنه غير كاف للمحافظة على هذا الفقدان ما لم يتلقى المرضى إضافة لذلك دعماً ونصحاً مكثفين من الناحية التغذوية والنفسية. أما مجالات سوء وسرف استخدام هذه الأدوية فهي لتأخير النوم ولتأثيرها المحسن للمزاج والمحدث للنشوة. يساء استخدام الكوكائين لرفع المزاج وهو من الأدوية المسببة للادمان.

3. **العين:** غالباً ما تستخدم مقلدات ألفا وخاصة الفنيل افرين وtetrahydrozoline موضعياً لإنقاص الحكة والاحتقان في الملتحمة الناجمة عن التخريش أو التحسس ويستخدم الفينيل افرين لإحداث توسع في الحدقة. إن هذه الأدوية لا تسبب شللاً للجسم الهدبي. ويستخدم أحياناً الايبينفرين وطليعة دواء هو dipivefrin بشكل موضعي لعلاج الزرق (تسهيل عبور الخلط المائي). أما مقلدات α2 الجديدة أدخلت لاستخدامها في علاج الزرق فهي apraclonidine وbrimonidine والتي يبدو أنها تقلل من إنتاج الخلط المائي.

4. **القصبات:** إن مقلدات بيتا (وخاصة مقلدات بيتا-2 الاصطفائية) هي الأدوية المثلى لعلاج التشنج القصبي الربوي الحاد. ولا ينصح باستخدام مقلدات بيتا-2 الاصطفائية قصيرة التأثير (مثل

التربوتالين، ألبيوتيرول، ميتابروتيرينول) من أجل الوقاية، إلا أنها آمنة وفعالة وقد تكون منقذة للحياة عند علاج التشنج القصبي. أما من أجل الوقاية فينصح باستخدام مقلد β2 اصطفائي الأطول تأثيراً بكثير مثل Salmeterol أو formoterol أو indacaterol أو olodaterol أو vilanterol. وتستخدم هذه الأدوية عادة بالمشاركة مع القشرانيات السكرية الانشاقية أو الحاصرات الموسكارينية للوقاية من أعراض الربو والمرض الرئوي الانسدادي المزمن COPD ولا تستخدم عادة لعلاج الأعراض الحادة.

5. **التطبيقات القلبية الوعائية:**

a. **الحالات التي يرغب بها بزيادة الجريان الدموي:** نحتاج لزيادة النتاج القلبي والجريان الدموي إلى النسج في حالة قصور القلب الحاد وبعض أنواع الصدمة. ويمكن لمقلدات بيتا-1 مثل دوبوتامين dobutamine أو أن تكون مفيدة في هذه الحالة وذلك لأنها تزيد القلوصية القلبية وتخفف الحمل البعدي (عبر إنقاص الممانعة لضخ الدم من البطين عبر تأثيرها الجزئي على مستقبلات بيتا-2). يمكن أن يستعمل الدوبامين أيضاً لهذا الغرض.

b. **الحالات التي يرغب فيها بإنقاص الجريان الدموي أوزيادة ضغط الدم:** تفيد مقلدات ألفا-1 في الحالات التي نحتاج فيها للتقبض الوعائي. وتشتمل هذه الحالات على التأثيرات المرقئه الموضعية (التي تخفف النزف مثلاً خلال العمليات الجراحية وهنا يستعمل الابنفرين) والمضادة للاحتقان (phenylephrine، oxymetazoline، xylometazoline وnaphazoline) إضافة إلى الصدمة الشوكية spinal shock حيث أن المحافظة المؤقتة على ضغط الدم قد يساعد في الحفاظ على تروية الدماغ والقلب والكليتين (norepinephrine، phenylephrine). أما الصدمة الناتجة عن إنتان الدم أو احتشاء العضلة القلبية فإنها تسوء لدى استخدام المقبضات الوعائية ذلك لأن الحمل البعدي يزداد وغالباً ما تنقص تروية النسج. وغالباً ما يتم مزج مقلدات ألفا مع المخدرات الموضعية للتقليل من ضياع المخدر من منطقة الحقن إلى الدوران (الابنفرين). كما يمكن معالجة

هبوط الضغط الانتصابي المزمن الناجم عن عدم كفاية النشاط الودي بواسطة ephedrine ومقلد ألفا-1 جديد هو الـ midodrine.

c. **الحالات التي يطلب فيها تنبيه العضلة القلبية:** يستخدم الابنفرين في حالات توقف القلب cardiac arrest بالاعطاء الوريدي أو داخل القلب مباشرة. استخدم Isoproterenol لعلاج الحصار الأذيني البطيني.

d. **خفض ضغط الدم:**

مركزياً: يستخدم كل من clonidine وmethyldopa، guanabenz، guanafacine في معالجة ارتفاع ضغط الدم حيث تعبر CNS وتقلل من تحرر النورابنفرين بالعمل على مستقبلات $\alpha 2$ في المركز المحرك الوعائي. ويستعمل الكلونيدين للتخفيف من الأعراض المرافقة لسحب الأفيونات والدخان والبنزوديازيبينات.

التأثير على مستقبلات D1 المحيطية: مثل fenoldopam الذي يستخدم في معالجة ارتفاع ضغط الدم الشديد حقناً وريدياً.

6. **السبيل البولي التناسلي:** تستخدم مقلدات β_2 (terbutalin وritordrine) لإيقاف المخاض المبكر، إلا أن التأثير المنبه للقلب قد يكون خطراً على كل من الأم والجنين. كما يستطب لهذا الغرض أيضاً كل من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، حاصرات الكلس، والمغنيزيوم.

تستخدم مشابهات الودي مديدة التأثير مثل الافدرين أحياناً للتخفيف من السلس البولي عند الأطفال المصابين بالبوال الليلي وعند المسنين. ويتم هذا بواسطة مستقبلات ألفا في المثلث المثاني وعند الرجال في العضلات الملساء للبروستات.

E. **السمية:**

1. **الكاتيكولامينات:** تتميز هذه الأدوية بسمية ضئيلة على CNS عندما تعطى جهازياً وذلك بسبب نفوذها المحدود إلى الدماغ. أما محيطياً، فإن تأثيراتها الجانبية هي امتدادات لأفعالها الدوائية على مستقبلات ألفا وبيتا: تقبض وعائي شديد، لانظميات قلبية، احتشاء عضلة قلبية، وذمة أو نزف رئوي.
2. **المشابهات الودية الأخرى:** يمكن لمركبات (phenylisopropylamines) أن تسبب سمية خفيفة حتى شديدة على CNS، وذلك يعتمد على الجرعة. فالجرعات القليلة تسبب العصبية، القهم، والأرق، في حين أنها بالجرعات الأكبر يمكن أن تسبب قلقاً أو عدوانية. كما يمكن أن تحدث اختلاجات. وإن للأدوية المحيطية تأثيرات سمية يمكن التنبؤ بها اعتماداً على المستقبلات التي يتم تفعيلها. لذلك فإن مقلدات ألفا-1 تسبب فرط توتر شرياني ومقلدات بيتا-1 تسبب تسرع قلب جيبي ولانظميات خطيرة. أما مقلدات بيتا-2 فتسبب رجفاناً في العضلات الهيكلية. ومما تجدر ملاحظته أن أياً من هذه المركبات ذو اصطفائية تامة؛ حيث أنه بالجرعات العالية يكون لمقلدات بيتا-1 الاصطفائية تأثيرات بيتا-2 والعكس صحيح. إن للكوكائين أهمية خاصة كدواء يساء استخدامه: فالتأثيرات السمية الرئيسية له تشمل اللانظميات أو احتشاء العضلة القلبية والاختلاجات. وإن حالات الوفيات تحدث لدى أخذ جرعة مفرطة من الكوكائين بشكل أشيع كثيراً مما يحدث في حالة أي من مشابهات الودي.

الشادات المباشرة وغير المباشرة mixed-action agonists:

وتضم الإفدرين ephedrine والبسودوافدرين pseudoephedrine

قلويدات نباتية وهي تحضر حالياً صنعياً، تعزز تحرر النورابنفرين من النهايات العصبية ولها تأثير شاد لمستقبلات ألفا وبيتا.

تمتص جيداً من القناة الهضمية ويخترق الافدرين CNS (بشكل واضح أكثر من البسودوافدرين) ويبدي تأثيرات منبهة لها خفيفة.

يرفع الافدرين الضغط الانقباضي والانبساطي وينبه للقلب، وله تأثير موسع للقصبات ولكن بدء تأثيره أطول بالمقارنة مع الأدرينالين، وكونه منبه لـ CNS فهو يزيد التيقظ ويقلل الشعور بالتعب والشعور بالنعاس.

استعمل في معالجة الربو، واستخدامه الرئيسي كمضاد احتقان، وكذلك يستعمل لرفع ضغط الدم.

الآثار الجانبية: اضطرابات في نظم القلب، ارتفاع في ضغط الدم، أرق وفرط نشاط، ورجفان.

الدواء	الاستعمال السريري
الكاتيكولامينات:	
الابنفرين	الصدمة والتشنج القصبي وتوقف القلب والزرق (dipivefrin)
النورابنفرين (levarterenol)	لإحداث تقبض وعائي في حالة هبوط ضغط الدم (الصدمة)
الدوبامين	الصدمة، قصور القلب
الكاتيكولامينات الصنعية:	
شادات α وβ غير الانتقائية: Isoproterenol أو ايزوبرينالين	الربو (قديماً)، الحصار الأذيني البطيني
شاد بيتا 1: dubotamine	الصدمة، قصور القلب
شادات ألفا 1:	
phenylephrinen	مضاد احتقان، لاحداث تقبض وعائي (معالجة الصدمة)، توسع حدقة
midodrine	علاج هبوط ضغط الدم الانتصابي المزمن
methoxamine	رفع ضغط الدم في حالات خاصة
xylometazoline, oxymetazoline, naphazoline	مضادات احتقان
شادات ألفا 2:	
clonidine, methyldopa, guanabenz, guanafacine apraclonidine, brimonidine	علاج ارتفاع ضغط الدم علاج الزرق (تقليل انتاج الخلط المائي)

شادات بيتا 2: Albuterol (salbutamol), terbutaline,metaproterenol Salmeterol, formeterol ritodrine	العلاج الحاد للتشنج القصبي الوقاية من الربو وعلاج COPD التقليل من خطر المخاض المبكر
شادات مستقبلات D1: fenoldopam	معالجة ارتفاع ضغط الدم الشديد حقناً وريدياً
الشادات غير المباشرة: Amphetamine, methamphetamine وmethylphenidate	علاج السبخ، البدانة (يسبب قهم)، افرط النشاط ناقص الانتباه
phenmetrazine	البدانة (يسبب قهم)
modafinil	علاج السبخ
tyramine (في الجبن، النبيذ، كبد الدجاج...) يسبب اطلاق الكاتيكولامينات داخلية المنشأ ويتخرب بـ MAO	يتداخل مع مثبطات MAO ويسبب ارتفاع شديد في ضغط الدم
cocaine	لإحداث تقبض وعائي وتخدير موضعي (يساء استخدامه)
sibutramine	علاج البدانة
Duloxetine ،Reboxetine	علاج الاكتئاب

الشادات المباشرة وغير المباشرة: ephedrine	مضاد احتقان ولعلاج الصدمة (رفع ضغط الدم)، السلس البولي عند الأطفال
pseudoephedrine	مضاد احتقان

حاصرات المستقبلات الأدرنرجية

المفاهيم:

تقسم الأدوية الحاصرة لألفا وبيتا إلى مجموعات رئيسية اعتماداً على اصطفائية المستقبلات. وإن كل هذه الأدوية هي حاصرات دوائية.

TABLE 10–1 Relative selectivity of antagonists for adrenoceptors.

	Receptor Affinity
Alpha antagonists	
Prazosin, terazosin, doxazosin	$\alpha_1 >>>> \alpha_2$
Phenoxybenzamine	$\alpha_1 > \alpha_2$
Phentolamine	$\alpha_1 = \alpha_2$
Yohimbine, tolazoline	$\alpha_2 >> \alpha_1$
Mixed antagonists	
Labetalol, carvedilol	$\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$
Beta antagonists	
Metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, celiprolol, esmolol, nebivolol	$\beta_1 >>> \beta_2$
Propranolol, carteolol, penbutolol, pindolol, timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Butoxamine	$\beta_2 >>> \beta_1$

حاصرات ألفا

A. **التصنيف:** يعتمد تقسيم حاصرات ألفا على وجود أو غياب الألفة الاصطفائية لمستقبلات α_1 أو α_2.

أما المظاهر الأخرى المستخدمة لتصنيف حاصرات ألفا فهي عكوسيتها reversibility ومدة تأثيرها.

1. **حاصرات ألفا غير العكوسة طويلة التأثير:** إن الـ phenoxybenzamine هو النمط الرئيسي لحاصرات ألفا مديدة التأثير وغير العكوسة. وهي اصطفائية لمستقبلات α_1 بشكل طفيف فقط.
2. **حاصرات ألفا العكوسة قصيرة التأثير:** إن الـ phentolamine (غير اصطفائي) وtolazoline (اصطفائي لمستقبلات α_2 بشكل طفيف) هي حاصرات عكوسة تنافسية.
3. **الحاصرات الانتقائية لمستقبلات α_1:** إن الـprazosin هو حاصر ألفا-1 دوائي عكوسي اصطفائي. وإن الـ doxazosin والـ terazosin وalfuzosin وtamsulosin هي أدوية مشابهة.
4. **الحاصرات الاصطفائية لمستقبلات α_2:** إن الـ yohimbine و الـ rauwolscine هما حاصران دوائيان تنافسيان بشكل اصطفائي لـ α_2. وهما يستخدمان بشكل رئيسي في الأبحاث.

B. **الحرائك الدوائية:** إن هذه الأدوية فعالة بالطريقين الفموي والجهازي، إلا أن الفنتولامين والتولازولين نادراً ما يتم إعطاؤهم فموياً. إن العمر النصفي للاطراح للفينوكسي بنزامين قصير إلا أن له مدة تأثير طويلة (حوالي 48 ساعة) وذلك لأنه يرتبط بروابط تشاركية مع مستقبله. أما مدة تأثير الفنتولامين والتولازولين فهي 2-4 ساعات عندما تستخدم فموياً و20-40 دقيقة عند إعطائهما حقناً. أما مدة تأثير البرازوسين فهي 8-10 ساعات.

C. **آلية التأثير:** يرتبط الفينوكسي بنزامين مع مستقبل ألفا برابطة تشاركية محدثاً بذلك حصار غير عكوس (لا يمكن التغلب عليه). أما الأدوية الأخرى فهي حاصرات دوائية تنافسية أي أنه يمكن التغلب على تأثيراتها عبر زيادة تراكيز الشاد. إن هذا الاختلاف قد يكون ذو أهمية في علاج ورم القواتم pheochromocytoma حيث أن تحرراً ضخماً للكاتيكولامينات من الورم قد تتغلب على الحصار العكوس.

D. **التأثيرات:**

1. **الحاصرات غير الاصطفائية:** تحصر هذه الأدوية استجابة مستقبلات ألفا لدى تفعيل الجهاز العصبي الودي أو لدى إعطاء مشابهات ودية خارجية المنشأ. إن أهم تأثيرات حاصرات ألفا غير الاصطفائية هي تلك التي تمارسها على الجهاز القلبي الوعائي: انخفاض في المقوية الوعائية مع انخفاض في كل من الضغط الشرياني والوريدي. ولا توجد تأثيرات قلبية مباشرة ذات أهمية. إلا أن حاصرات ألفا غير الاصطفائية تسبب تسرعا قلبياً بتوسط منعكس مستقبلات الضغط الناجم عن الهبوط في الضغط الشرياني الوسطي. ويمكن لهذا التسرع أن يتفاقم وذلك بسبب حصار مستقبلات α_2 في النهايات العصبية في القلب والتي تخفض في الحالة السوية من حصيلة ما يتم تحريره من نورابينفرين.

إن **عكس فعل الايبينفرين epinephrine reversal** هي نتيجة متوقعة عند مريض يتلقى حاصراً لألفا. ويشير هذا المصطلح إلى انعكاس التأثير على ضغط الدم الذي تمارسه الجرعات المتوسطة أو العالية من الايبينفرين وذلك من كونها رافعة للضغط (بتوسط مستقبلات ألفا) إلى تأثيرات خافضة للضغط (متواسطة بمستقبلات β_2). ولا نشاهد هذا التأثير لدى استعمال الفنيل افرين أو النورايبينفرين لأن كلاهما مجرد من التأثيرات على مستقبلات β_2.

2. **حاصرات ألفا الاصطفائية:** نظراً لأن البرازوسين ومقلداته تقوم بحصر مستقبلات α_1 الوعائية بشكل أكثر فعالية بكثير من حصرها لمستقبلات α_2 الموجودة في النهايات العصبية القلبية الودية. فإن هذه الأدوية تتميز بأن إحداثها لتسرع القلب أقل بكثير من حاصرات مستقبلات ألفا غير الاصطفائية عندما تقوم هذه الأدوية بتخفيض الضغط الدموي.

E. **الاستعمالات السريرية:**

1. **حاصرات ألفا غير الاصطفائية:** إن لحاصرات ألفا غير الاصطفائية تطبيقات سريرية محدودة. وتستخدم في التدبير قبل الجراحي لورم القواتم حيث يكون لدى المرضى فرط توتر شرياني شديد

وانخفاض في حجم الدم وهذا يجب تصحيحه قبل تعريضهم للشدة الجراحية. وعادةً ما يستخدم الفينوكسي بنزامين أيضاً خلال طور التحضير، ويستخدم الفنتولامين أحياناً خلال العمل الجراحي. وإن للفينوكسي بنزامين أيضاً تأثيرات حاصرة لمستقبلات السيروتونين ولهذا نجده مستخدماً أحياناً في الورم السرطاني Carcinoid tumor، كما أن له تأثيرات مضادة لمستقبل الهيستامين H_1 ولهذا فهو يستخدم في داء كثرة الخلايا البدنية Mastocytosis.

إن ارتشاح مقلدات ألفا القوية (مثل النورايبينفرين) قد يؤدي إلى إقفار النسيج وتموته إذا لم تتم معاكسة تأثيراته فوراً، حيث أن تسريب المنطقة المصابة بالإقفار بالفنتولامين يستخدم أحياناً لمنع حدوث أذية في النسيج. إن تناول جرعات مفرطة من الأدوية التي يساء استعمالها مثل الأمفيتامين أو الكوكائين يمكن أن يؤدي إلى فرط توتر شرياني شديد بسبب تأثيراتها اللامباشرة المشابهة للودي. وعادةً ما يستجيب هذا بشكل جيد لحاصرات ألفا. كما أن الإيقاف المفاجئ للكلونيدين يؤدي إلى فرط توتر شرياني ارتدادي؛ وغالباً ما تعالج هذه الظاهرة بواسطة الفنتولامين.

تستجيب ظاهرة رينو Raynaud syndrome أحياناً للفينوكسي بنزامين أو الفنتولامين، إلا أن كفاءتهما غير موثقة جيداً في معالجة هذه الحالة. كما ويستخدم الفنتولامين أو اليوهمبين عبر الحقن المباشر لإحداث انتصاب في القضيب عند الرجال المصابين بالعنانة.

2. **حاصرات ألفا الاصطفائية:** يستخدم الـPrazosin وغيره من حاصرات ألفا-1 في علاج فرط التوتر الشرياني. ولقد وجدت حاصرات ألفا-1 الاصطفائية استخداماً متزايداً في علاج صعوبة تدفق البول والوقاية من الاحتباس البولي عند الرجال المصابين بفرط تنسج البروستات وخاصة التامسولوسين الذي يحصر مستقبلات ألفا 1 الموجودة في البروستات بشكل انتقائي (نمط فرعي: ألفا1 A) وتأثيره على مستقبلات ألفا 1 الوعائية ضعيف جداً، لذا لا يسبب انخفاض ضغط.

F. **السمية:** إن أهم التأثيرات السمية لحاصرات ألفا هي عبارة عن مجرد امتدادات لتأثيراتها الحاصرة لمستقبلات ألفا. وإن إهم التأثيرات هي هبوط الضغط الانتصابي وفي حالة الأدوية غير الاصطفائية، تسرع القلب الانعكاسي. كما أن للفنتولامين والتولازولين بعض التأثيرات الموسعة للأوعية غير المتواسطة بمستقبلات ألفا. وفي حالة المرضى المصابين بداء إكليلي فإنه يمكن أن تتحرض هجمة خناق صدر بفعل تسرع القلب. وإن إعطاء أي من هذه الأدوية عن طريق الفم من شأنه أن يحدث غثيان وإقياء. وتترافق الجرعة الأولى من حاصرات α_1 الانتقائية لدى بعض المرضى بهبوط ضغط انتصابي يفوق العادة ولذلك عادة ما تكون الجرعة الأولى صغيرة وتؤخذ مباشرة قبل النوم.

حاصرات بيتا

A. **التصنيف والأنواع والآليات:** إن كل حاصرات بيتا المستعملة سريرياً هي حاصرات دوائية تنافسية. والبروبرانولول هي الدواء النموذجي الرئيسي الممثل لهذه المجموعة. وعادة ما تصنف هذه الأدوية إلى مجموعات اعتماداً على انتقائيتها لمستقبلات β_1 أوB_2، فعاليتها المقلدة الجزئية، الفعل المخدر الموضعي، وقابليتها للانحلال في الدسم.

1. **الاصطفائية للمستقبل:**

إن خاصية الاصطفائية لمستقبلات بيتا-1 (حصر β_1 > حصر β_2) هي خاصية يتميز بها كل من **الأسيبيوتول Acebutolol، الأتينولول Atenolol، الإزمولول Esmolol، الميتوبرولول Metoprolol، البيزوبرولول Bisoprolol والبيتاكسولول Betaxolol.** وقد تعتبر هذه خاصية مفيدة عند معالجتنا لمرضى مصابين بالربو. النيبيفولول nebivolol هو حاصر انتقائي لـ $\beta 1$ له خواص موسعة للأوعية متواسطة بـ NO. أما الـ **Butoxamine** فهو حاصر اصطفائي لمستقبلات β_2 ولا يستخدم إلا في الأبحاث.

ويعتبر النادولول Nadolol، البروبرانولول Propranolol، التيمولول Timolol، الكارتيولول Carteolol، اللابيتولول Labetalol، البينبوتولول Penbutolol، البيندولول Pindolol، السوتالول Sotalol حاصرات بيتا لا انتقائية نمطية.

إن اللابيتالول Labetalol هو دواء يجمع ما بين الفعل الحاصر لبيتا وألفا. إن لـ **Carvedilol** مماكبان اثنان، أحدهما حاصر لألفا والآخر حاصر غير انتقائي لبيتا.

يمتلك السوتالول فعل حاصر لقنوات البوتاسيوم فهو يطيل كمون العمل القلبي ويستعمل في علاج اللانظميات القلبية.

2. **الفعل المقلد الجزئي:** إن الفعل المقلد الجزئي (الفعالية الذاتية المشابهة للودي) قد تكون مفيدة في علاج المرضى المصابين بالربو وذلك لأن هذه الأدوية مثل **البندولول Pindolol**، **الإسيبيوتول Acebutolol**، فإنه لن يكون لها (ولو نظرياً) فعل مقبض للقصبات. وعلى النقيض من ذلك، فإن الحاصرات التامة مثل البروبرانولول يمكن أن تسبب تشنجاً قصبياً شديداً عند المرضى المصابين بأمراض الطرق التنفسية.

3. **فعل المخدر الموضعي:** إن فعل المخدر الموضعي (الفعل المثبت للغشاء) هو ميزة سيئة عند الاستخدام الموضعي لحاصرات بيتا في العين لأنه يقلل من المنعكسات الدفاعية ويزيد من خطر تقرح القرنية. ولا يوجد فعل المخدر الموضعي في التيمولول وعدة حاصرات بيتا أخرى.

4. **الحرائك الدوائية:** لقد طورت معظم الأدوية للاستخدام المزمن وبالطريق الفموي، إلا أن جاهزيتها الحيوية ومدة تأثيرها تتفاوت بشكل واسع. إن الإزمولول هو إستر حاصر لبيتا قصير الأمد وهو يستخدم جهازياً فقط (توافره الحيوي بعد الاعطاء الفموي صفر وعمره النصفي 10 دقائق). أما النادولول فهو حاصر بيتا الأطول أمداً. وإن الأسيبيوتولول والأتينولول هما أقل قابلية للانحلال في الدسم من حاصرات بيتا الأقدم وبالتالي فهما أقل دخولاً إلى CNS.

TABLE 10–2 Properties of several beta-receptor–blocking drugs.

	Selectivity	Partial Agonist Activity	Local Anesthetic Action	Lipid Solubility	Elimination Half-life	Approximate Bioavailability
Acebutolol	β_1	Yes	Yes	Low	3–4 hours	50
Atenolol	β_1	No	No	Low	6–9 hours	40
Betaxolol	β_1	No	Slight	Low	14–22 hours	90
Bisoprolol	β_1	No	No	Low	9–12 hours	80
Carteolol	None	Yes	No	Low	6 hours	85
Carvedilol[1]	None	No	No	Moderate	7–10 hours	25–35
Celiprolol	β_1	Yes	No	Low	4–5 hours	70
Esmolol	β_1	No	No	Low	10 minutes	0
Labetalol[1]	None	Yes	Yes	Low	5 hours	30
Metoprolol	β_1	No	Yes	Moderate	3–4 hours	50
Nadolol	None	No	No	Low	14–24 hours	33
Nebivolol	β_1	?[2]	No	Low	11–30 hours	12–96
Penbutolol	None	Yes	No	High	5 hours	>90
Pindolol	None	Yes	Yes	Moderate	3–4 hours	90
Propranolol	None	No	Yes	High	3.5–6 hours	30[3]
Sotalol	None	No	No	Low	12 hours	90
Timolol	None	No	No	Moderate	4–5 hours	50

[1]Carvedilol and labetalol also cause α_1-adrenoceptor blockade.
[2]β_3 agonist.
[3]Bioavailability is dose-dependent.

B. **التأثيرات والاستعمالات السريرية:** يمكن توقع معظم تأثيرات حاصرات بيتا على مستوى الأعضاء انطلاقاً من حصرها لتأثيرات النشاط الودي المتواسطة بمستقبلات بيتا.

تأثيرات حاصرات بيتا على أجهزة الجسم:

- التأثيرات على الجملة القلبية الوعائية:

يسبب حصر مستقبلات β1 في الجهاز المجاور للكبيبة تقليل انتاج الرينين مما يسبب تأثيراً خافضاً لضغط الدم. (لا ينخفض ضغط الدم عند الأصحاء سويي الضغط وإنما فقط عند مرضى فرط ضغط الدم)

تقلل القلوصية القلبية وعدد ضربات القلب (حصر β1 في القلب، negative inotropic and chronotropic effects)، وهذا يقلل نتاج القلب وبالتالي يسبب الاستعمال المزمن لهذه الأدوية انخفاض في ضغط الدم.

تحصر الحاصرات غير الانتقائية مستقبلات β2 في الأوعية الدموية وهذا يزيد المقاومة الوعائية بشكل حاد ويقلل التدفق الدموي المحيطي ولكن كما ذكر سابقاً الاستعمال المزمن يسبب خفض الضغط.

(لذلك في حالة الأمراض الوعائية المحيطية يفضل إعطاء الحاصرات الانتقائية إذا كان لا بد من ذلك)

- القناة التنفسية:

حصر مستقبلات β2 في القناة التنفسية يسبب تقلص العضلات الملساء في القصبات وتشنجها وهذا يبدو بشدة عند استعمال الحاصرات غير الانتقائية. حالياً لا يوجد أي دواء حاصر انتقائي بصورة كافية ليتجنب كلياً حصر مستقبلات β2 في القصبات لذلك يجب تجنب استعمال هذه الأدوية لدى مرضى الربو، وإذا كان لا بد من ذلك فتعطى الانتقائية.

- العين:

تقلل انتاج الخلط المائي من الجسم الهدبي (يزداد انتاج الخلط المائي عند زيادة مستويات cAMP في خلايا الجسم الهدبي)، وهي فعالة في معالجة الحالات المزمنة (الزرق مفتوح الزاوية).

أهم الأدوية المستخدمة في هذه الحالة: تيمولول وهذا يخفف ضغط العين، وكذلك بيتاكسولول وأخرى ...

- التأثيرات الاستقلابية:

تثبط انحلال الدسم، وتثبط انحلال الغليكوجين في الكبد

تسبب الحاصرات غير الانتقائية تثبيط تحلل الغليكوجين في الكبد (بشكل أقل وضوحاً من تحلل الدسم) ولذلك تستخدم بحذر عند مرضى السكري المعتمدين على الإنسولين لأنها قد تؤخر من إمكانية اصلاح مستويات سكر الدم عند انخفاضه من جهة ومن جهة أخرى تقنع أعراض نقص السكر (كون أن العديد من هذه الأعراض تنجم عن التنبيه الودي). أما الحاصرات الانتقائية فلا تسبب ذلك أو تسببه بنسبة خفيفة.

يترافق الاستعمال المزمن لمعظمها مع حدوث تبدلات في شحوم الدم (ارتفاع مستويات VLDL وانخفاضHDL)، وهي تحدث مع الحاصرات الانتقائية وغير الانتقائية والآلية غير محددة.

الاستعمالات السريرية لحاصرات بيتا:

- معالجة ارتفاع ضغط الدم (وتشرك عادة مع أدوية أخرى مثل الموسعات الوعائية)، ويمكن أن يستعمل لابيتالول في معالجة ارتفاع الضغط المحرض بالحمل وارتفاع الضغط الاسعافي.

- الذبحة الصدرية والاحتشاء: تقلل من تكرار أعراض الذبحة وتعزز تحمل التمارين الرياضية عند مرضى الذبحة من خلال اقلال حاجة القلب للأكسجين، وهناك دراسات تؤكد أن الاستعمال المديد لها يزيد من احتمال النجاة في حال حدوث احتشاء، كما وتعطى في الحالات الحادة من الاحتشاء.

- اضطرابات النظم القلبية: وهذا أحد أسباب استعمالها في الحالات الحادة من الاحتشاء (كون أن الاحتشاء يؤهب لحدوث اللانظميات)، وكونها تزيد فترة العصيان في العقدة الأذينية البطينية AVفهي تقلل من استجابة البطين في الرفرفة والرجفان الأذيني، كما ويمكن أن تقلل النبضات المنتبذة البطينية .

- قصور القلب: بعض أفرادها مثل metoprolol, bisoprolol, and carvedilol فعالة في معالجة قصور القلب المزمن، ولكنها تسيء للأعراض في الحالات الحادة، ولكن استعمالها المزمن وبجرعات خفيفة في البداية مع زيادتها تدريجياً يطيل حياة المرضى في هذه الحالة وهنا تساهم في ذلك من خلال انقاص اعادة النمذجة القلبية وتقلل احتمال الموت المفاجئ.

- فرط نشاط الدرق: يترافق فرط نشاط الدرق مع زيادة الفعالية الودية خاصة على القلب لذلك فهي تخفف من هذه التأثيرات القلبية، وهي تقلل تحولT4 إلى T3 خاصة بروبرانولول.

- الزرق مفتوح الزاوية: التيمولول.

- الاستعمالات الأخرى:

هناك العديد من الدراسات التي أكدت أن بروبرانولول يقلل من تكرار وشدة نوبات الشقيقة، وكذلك ميتوبرولول وغيرها، والآلية غير معروفة، وهو يخفف من الرعاش الناجم عن فرط الفعالية الودية. ويعالج ورم القواتم أحياناً بمشاركة الحاصرات المشتركة لألفا وبيتا مثل اللابيتالول، وخاصة إذا ما كان الورم يفرز كميات ضخمة من الابنفرين إضافة للنورابنفرين.

ملاحظة: يجب سحب هذه الأدوية بشكل تدريجي وعدم وقفها بشكل مفاجئ (كون أن استعمالها لفترات مطولة يترافق مع زيادة في عدد مستقبلات بيتا، والوقف المفاجئ لها هنا سيحرض لظهور تأثيرات ودية شديدة مثل زيادة قلوصية العضلة القلبية وعدد ضربات القلب والتأثيرات الأخرى التي تسيء للحالة المرضية المعطاة من أجلها).

جدول: التطبيقات السريرية لحاصرات بيتا

التطبيق	الأدوية	التأثير
فرط التوتر الشرياني	Propranolol، metoprolol ، others، timolol	إنقاص النتاج القلبي، وإنقاص إفراز الرينين
خناق الصدر (الذبحة)	Propranolol، nadolol، others	إنقاص سرعة القلب وقوة تقلصه
الوقاية من اللانظميات بعد احتشاء العضلة القلبية	Propranolol، metoprolol، timolol	إنقاص ذاتية كل نواظم القلب
التسرع فوق البطيني	Propranolol، esmolol، acebutolol	إنقاص سرعة النقل في العقدة AV
قصور القلب المزمن	Carvedilol, others	الآلية غير معروفة
الشقيقة	Propranolol	وقائياً، الآلية غير مؤكدة
العاصفة الدرقية، فرط نشاط الدرق	Propranolol	إنقاص سرعة القلب وقابلية توليد اللانظميات
الزرق	Timolol، others	إنقاص إفراز الخلط المائي

C. السمية:

إن التأثيرات القلبية الوعائية هي امتداد لعملية حصر مستقبلات بيتا من قبل هذه الأدوية وتشتمل على بطء القلب، الحصار الأذيني البطيني، وقصور القلب الاحتقاني. كما ويمكن لمرضى الطرق التنفسية أن يتعرضوا لهجمات ربوية شديدة.

وإن الأعراض الأولية التي تسبق وتحذر من نقص سكر الدم الناجم عن جرعة مفرطة من الأنسولين مثل تسرع القلب والرجفان والقلق يمكن كلها أن تحجب، كما يقلل من تحريك الغلوكوز من الكبد.

تشمل التأثيرات الجانبية على CNS النعاس، التعب، أرق (بروبرانولول). ويعتقد أن للأتينولول والنادولول ولعدة حاصرات بيتا أخرى قليلة الانحلال بالدسم تأثيرات أقل حدة على CNS ذلك أنها لا تدخل إلى CNS بسهولة دخول الأدوية الأخرى من هذه المجموعة.

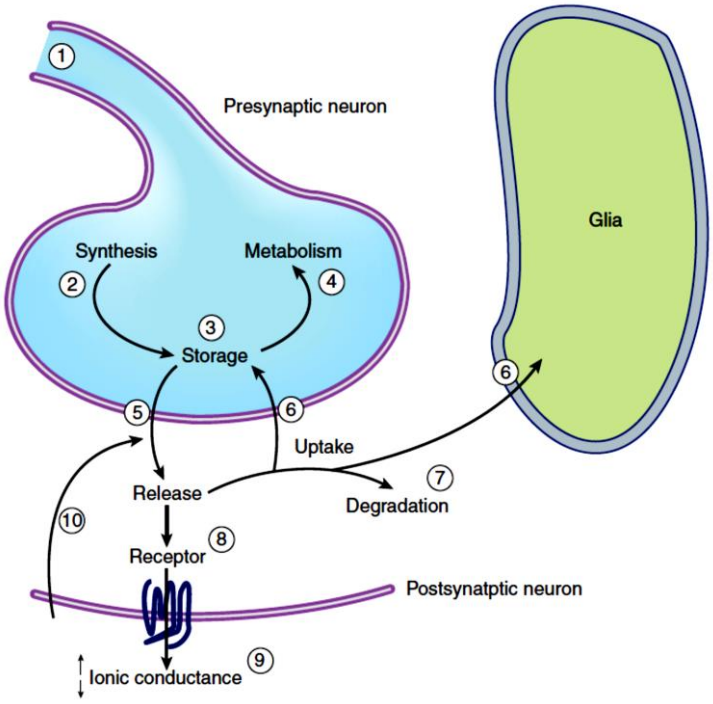
كما وتسبب الحاصرات التي تملك خواص حاصرة لألفا 1 أيضاً هبوط ضغط انتصابي.

الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية المركزية

[Cite your source here.]

النقل المشبكي وآلية تحرر النو اقل العصبية:

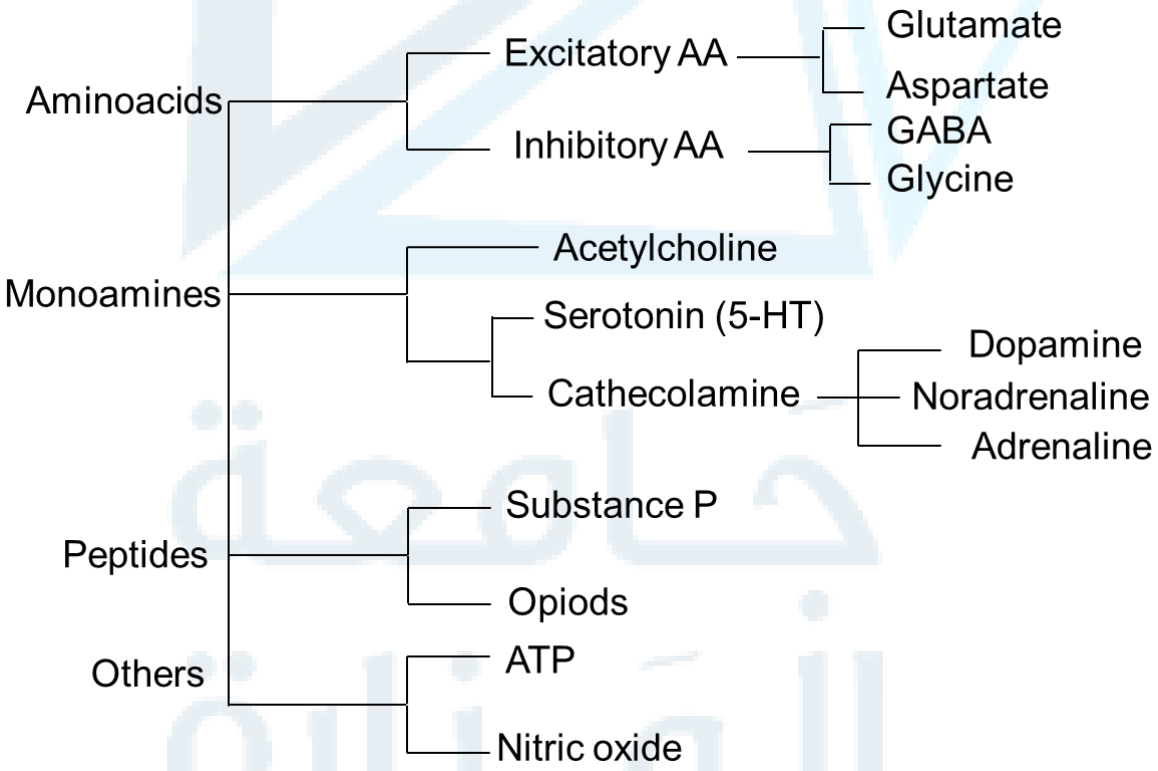
يتم النقل المشبكي بواسطة مواد تدعى النواقل العصبية. تصطنع النواقل العصبية من طلائع (precursor) في الخلايا قبل المشبكية وتخزن في حويصلات مشبكية (synaptic vesicles). تتحرر هذه النواقل إلى الفراغ المشبكي (synaptic cleft) بعد حدوث كمون العمل (action potential) في الخلية قبل المشبكية مما يؤدي إلى دخول شوارد الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم المبوبة بالفولتاج (voltage-gated calcium channels). إن زيادة تركيز الكالسيوم يؤدي إلى اندماج الحويصلات بالغشاء الخلوي وتحرر النواقل العصبية في الفراغ المشبكي.



1. كمون العمل في الليف العصبي قبل المشبكي
2. اصطناع الناقل العصبي
3. التخزين
4. الاستقلاب
5. التحرر
6. اعادة القبط إلى الليف العصبي قبل المشبكي أو الخلايا الدبقية
7. التخرب
8. مستقبلات الناقل العصبي
9. زيادة أو انخفاض الناقلية الشاردية في الخلية بعد المشبكية نتيجة تفعيل المستقبل
10. اشارة خلوية راجعة

بعد تحرر النواقل العصبية في الفراغ المشبكي، يتحد قسم منها مع مستقبلات موجودة على سطح الخلية بعد المشبكية لتؤدي عملها. وبحسب طبيعة هذا المستقبل، يحدث تغير في الناقلية الغشائية للخلية بعد المشبكية ويؤدي ذلك إما لازالة استقطاب أو فرط استقطاب الخلية بعد المشبك. قد تكون المستقبلات الموجودة على سطح الخلية بعد المشبك قنوات شاردية أو مستقبلات مرتبطة بالبروتين G (G-protein coupled receptors). يعاد قبط القسم الآخر إلى الخلية قبل المشبكية (reuptake) أو إلى الخلايا الدبقية وقسم آخر قد يتخرب بواسطة بعض الأنزيمات الموجودة في الفراغ المشبكي أو في الخلية بعد المشبك.

تصنف النواقل العصبية تبعاً لطبيعتها الكيميائية بحسب المخطط التالي:



Anxiolytic and hypnotic drugs

القلق

القلق هو حالة غير مبررة من عدم الارتياح أو الانقباض أو التوتر أو الخوف من مصدر غير معروف أحياناً.

تتجلى استجابة الانسان للخوف الطبيعي بالعديد من المكونات مثل:

- اظهار تصرفات دفاعية defensive behaviors
- منعكسات ذاتية (تسرع قلب tachycardia، تعرق sweating، ارتعاش trembling)
- اهتياج وتيقظ arousal and alertness
- تحرر الستيروئيدات القشرية corticosteroid secretion
- مشاعر سلبية negative emotions

في القلق، تحدث ردود الأفعال هذه بشكل توقعي بعيداً عن وقوع حدث خارجي. إن تحديد فيما اذا كان هذا القلق طبيعي أو مرضي يتم من خلال معرفة مدى تأثير أعراض هذا القلق على فعالية الانسان الطبيعية. تتم معالجة القلق باستخدام الأدوية الحالة للقلق anxiolytic drugs وتسمى أيضاً بالمهدئات الصغرى minor tranquilizers ومن خلال المعالجة النفسية.

تصنيف القلق:

قد يحدث القلق بشكل ثانوي بعد الاصابة بالعديد من الأمراض مثل احتشاء القلب والذبحة الصدرية والقرحة الهضمية التي تتطلب علاجاً بحد ذاتها أو نتيجة الخوف من اجراء جراحي طبي أو من مرض عائلي (situational anxiety) أما اضطرابات القلق الأولية فتصنف إلى:

- اضطرابات القلق المعمم (generalised anxiety disorder) حالة مستمرة من القلق الشديد المتواصل طوال اليوم دون سبب واضح أو مبرر.

- اضطرابات الهلع (panic disorder) حالات مفاجئة من الخوف الشديد المترافق مع أعراض جسدية مثل تسرع القلب والألم الصدري والرعاش والاختناق.
- حالات الرهاب (phobias) خوف شديد من أشياء محددة أو أماكن محددة مثل الأفاعي، الأماكن المرتفعة المفتوحة، التواصل الاجتماعي.
- الاضطرابات الناتجة عن الشدة النفسية (post-traumatic stress disorder, PTSD) حالة قلق تنجم عن تذكر حالة شدة سابقة.
- اضطراب الوسواس القهري (obsessive compulsive disorder, OCD): أفكار تسيطر على الشخص تجعله يقوم بتصرفات طقسية كالخوف من التلوث مثلاً مما يجبر الشخص على غسيل يديه بشكل متكرر (يعتقد أنه ينجم عن نقص فعالية السيروتونين وكذلك زيادة فعالية الدوبامين).

الفيزيولوجيا المرضية للقلق:

يتم تنظيم الاستجابات السلوكية المرتبطة بالخوف والقلق من قبل اللوزة الدماغية (Amygdala) التي تشكل جزءاً من الجهاز اللمبي (الحوفي) والتي تلعب إضافة إلى ذلك دوراً في ادراك وتقييم العواطف والمدارك الحسية. الوظيفة الأساسية للوزة هي تحديد المحفزات التي يمكن أن تهدد الكائن الحي حيث يرتبط الجزء السفلي الجانبي منها مع القشرة المخية وتتلقى منها الاشارات البصرية والسمعية واللمسية والذوقية القادمة من الوسط الخارجي. عندما يتم تحليل هذه المعلومات على انها تشكل خطراً على الكائن الحي، تؤدي إلى تفعيل مسارات الخروج من منطقة الوطاء، وجذع الدماغ. مما يؤدي إلى توليد استجابات من نظام الغدد الصماء والجهاز العصبي الذاتي والمسارات الحسية الحركية المرتبطة بالعواطف.

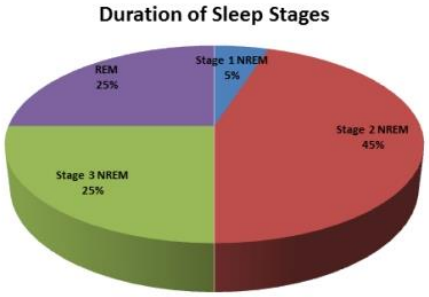
فسر حدوث القلق بالعديد من النظريات وسنذكر منها نظرية النواقل العصبية.

- وجد أنه يزداد تحرر النورابينفرين في بعض مناطق الدماغ مثل الموضع الأزرق (locus ceruleus) الذي يعتبر مسؤولاً عن الاستجابة الفيزيولوجية للشدة والذعر، ويؤدي إلى استجابة عصبية مستقلة مفرطة.

- كما ويعتقد أنه يقل تحررالسيروتونين في بعض مناطق الجملة العصبية المركزية (التي يمارس فيها السيروتونين فعل مثبط للخلايا العصبية).
- كما وتقل فعالية نواقل عصبية أخرى مثبطة للجملة العصبية مثل GABA.

الأرق Insomnia واضطرابات النوم sleep disorders:

فيزيولوجيا النوم:



تتكرر أثناء النوم دورات متعاقبة من نوم NREM ونوم REM ويصل عدد هذه الدورات إلى 4 أو 6 خلال الليل الواحد.

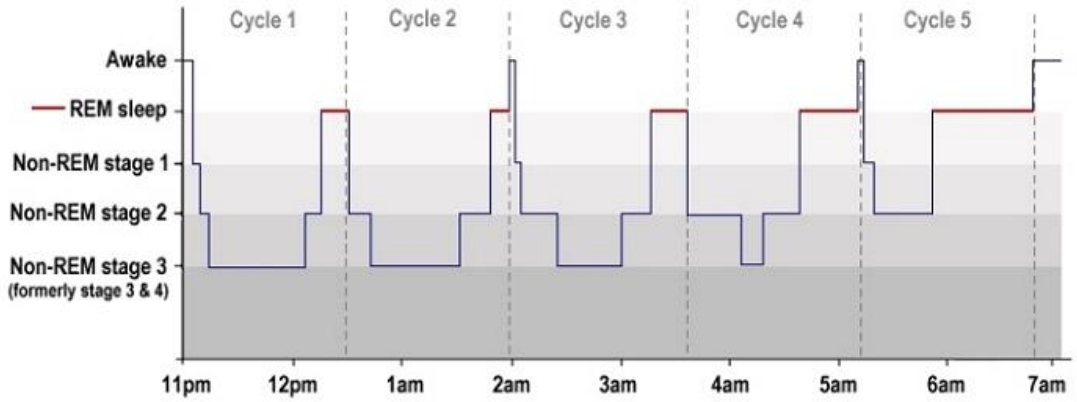
NREM (non rapid eye movements): يتألف من ثلاث مراحل يقل فيها نشاط الجمل الاستقلابية ويفرز هرمون النمو بأعلى مستوياته في المرحلة الثالثة والثالثة العميقة منه.

REM (rapid eye movements): وتكون الجمل الاستقلابية في الجسم فعالة ويترافق مع الأحلام.

تستمر الدورة الأولى حوالي 90 د أما الدورات التي تليها فتتراوح بين 100 .120 د.

تبدأ الدورة بالمرحلة الأولى من NREM ثم بالمرحلة الثانية من NREM ثم بالمرحلة الثالثة من NREM التي تتضمن النوم العميق (أو stage 3slow-wave sleep). بعد فترة من النوم العميق تستمر الدورة رجوعاً إلى المرحلة 3 ثم 2 ثم 1 وعندها بدلاً من الاستيقاظ يدخل الانسان في فترة قصيرة من نوم REM قبل أن يبدأ في دورة نوم جديدة.

كلما اقترب الصباح ينقص زمن المرحلة الثالثة من NREM ويزداد زمن REM.



يلعب الميلاتونين المفرز من الغدة الصنوبرية pineal gland أثناء الظلام دوراً في تحريض النوم من خلال العمل على مستقبلاته M1,M2. يثبط الضوء المار عبر العين إلى الغدة الصنوبرية افراز الميلاتونين مما يؤخر من حدوث النوم.

وسنستعرض فيما يلي أهم الأدوية المنومة والحالة للقلق.

تستخدم مجموعة من الأدوية في علاج القلق تتضمن البنزوديازيبينات وBuspirone وZolpidem وBarbiturates التي أصبحت نادرة الاستخدام. تستخدم العديد من مضادات الاكتئاب ومضادات الاختلاج لاحداث التركين وعلاج القلق. كما وتستخدم بعض مضادات الذهان اللانموذجية ومثبتات المزاج (الليثيوم) في علاج القلق. وتستخدم مضادات الهيستامين من الجيل الأول مثل diphenhydramine و hydroxyzine وpromethazine لاحداث التركين وتعتبر من أدوية OTC.

BENZODIAZEPINES
Alprazolam
Bromazepam
Clobazam
Chlordiazepoxide
Clonazepam
Clorazepate
Diazepam
Desmethyldiazepam
Estazolam
Flurazepam
Lorazepam
Midazolam
Nitrazepam
Oxazepam
Quazepam

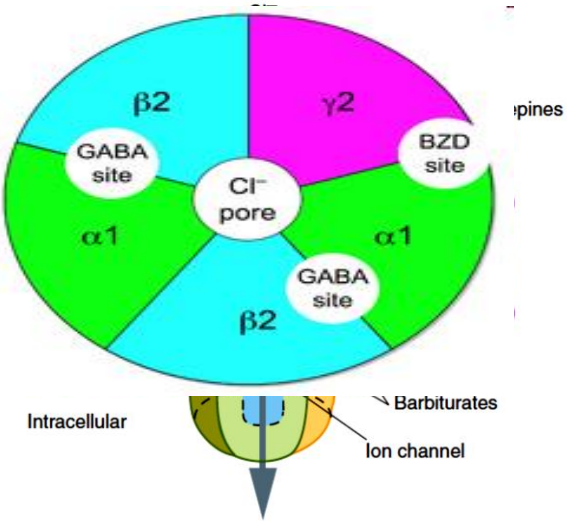
البنزوديازيبينات Benzodiazepines (Bdz)

آلية التأثير:

تعمل البنزوديازيبينات من خلال الارتباط بموقع ارتباط خاص بها على مستقبل GABA A الذي يعمل كقناة شاردية نفوذة للكلور.

يتألف مستقبل GABA A من خمس تحت وحدات والنمط الأكثر شيوعاً هو (اثنتان من تحت الوحدة α1، اثنتان من تحت الوحدة β2 وواحدة من تحت الوحدة γ2). يرتبط الغابا بموقعه الموجود بين تحت الوحدتين α1 و β2 أما البنزوديازبينات فترتبط بموقعها (BZ site) الواقع بين تحت الوحدتين α1 و γ2.

يؤدي ارتباط البنزوديازبينات بمستقبل GABA A إلى ازدياد معدل فتح قنوات الكلور مما يؤدي إلى زيادة الشحنة السالبة داخل الخلية وحدوث فرط استقطاب مما يقلل من استثارية العصبونات.



تتضمن أفعال البنزوديازبينات كل مما يلي:

1. انقاص القلق anxiolytic: يستخدم Alprazolam لعلاج اضطرابات الهلع والرهاب ويظهر أن له تأثير أكثر نوعية لهذا الاستعمال مقارنة بالبنزوديازبينات الأخرى. يعتمد اختيار البنزوديازبينات في علاج القلق على عوامل فارماكولوجية عدة تتضمن سرعة بدء التأثير، ارتفاع الهامش العلاجي للدواء ووجود flumazenil (المضاد لمستقبلات البنزوديازبينات) لعلاج فرط الجرعة، انخفاض خطر التداخلات الدوائية فيما يخص الاستقلاب بالأنزيمات الكبدية وكذلك انخفاض التأثيرات القلبية الوعائية.

2. التركين Sedation: تمتلك البنزوديازبينات تأثيراً مهدئاً إضافة إلى التأثير الحال للقلق. تسبب اضافة إلى ذلك حدوث النساوة Anterograde amnesia وهو فقدان ذاكرة مؤقت خلال فترة تأثير الدواء.

3. تأثير منوم Hypnosis: تسبب النوم بالجرعات العالية ويعتمد تأثيرها على مراحل النوم على الجرعة المعطاة وتواتر اعطاء الدواء. يسبب اعطاء البنزوديازبينات انقاص الزمن اللازم لبدء النوم sleep onset، زيادة زمن نوم NREM، انقاص زمن نوم REM. أهم أفرادها المستعملة كمنومة: Triazolam، Temazepam، Flurazepam، Quazepam، Estazolam.

- فلورازيبام: من الأدوية ذات التأثير الطويل، يقلل عدد مرات الاستيقاظ ويقلل فترة البدء بالنوم، وهو يسبب تركين طوال اليوم.
- تيمازيبام: يقلل من حالة الاستيقاظ خلال النوم ويحدث تأثيره هذا خلال 1-3 ساعات من إعطائه لذلك يعطى قبل 1-2 ساعة من الذهاب للنوم .
- تريازولام: يستعمل لتحريض الدخول في النوم.

4. تأثير مضاد للاختلاج Anticonvulsant effects: تستخدم العديد من البنزوديازيبينات للسيطرة على النوبات الصرعية مثل clonazepam وnitrazepam وlorazepam وdiazepam وClorazepate وclobazam

يستعمل كلورديازيبوكسيد وكلورازيبات وأوكسازيبام وديازيبام للتقليل من خطورة الاختلاجات المرافقة لسحب الكحول.

5. تأثير مرخي للعضلات Muscle relaxation: تمتلك البنزوديازيبينات تأثيراً مرخياً للعضلات بالجرعات العالية من خلال تثبيط النقل في الوصل العصبي العضلي مثال: diazepam.

6. التخدير Anesthesia: يستخدم diazepam وlorazepam وmidazolam حقناً وريدياً كمخدرات مرافقة للمخدرات العامة الجهازية. يستخدم midazolam قبل الاجراءات التنظيرية الهضمية.

7. تثبيط تنفسي وقلبي وعائي: قد تحدث البنزوديازيبينات بالجرعات العلاجية حدوث تثبيط تنفسي عند المرضى التنفسيين وتسبب الجرعات العالية جداً بقصد الانتحار حدوث وهط قلبي وعائي.

8. التحمل والاعتماد Tolerance & Dependence: التحمل هو نقص التأثير الدوائي بعد الاستعمال المتكرر للدواء مما يستلزم زيادة الجرعة للحصول على نفس التأثير أما الاعتماد فينجم عن تأقلم الجسم مع الدواء وهذا يعني أن إيقاف الدواء فجأة سيترافق مع مجموعة من الأعراض تسمى أعراض السحب withdrawal syndrome التي تتمثل بحدوث تخليط، قلق، هيجان، أرق، وأحياناً اختلاجات خطيرة. تكون التأثيرات الحالة للقلق أقل عرضة لحدوث التحمل من التأثيرات المنومة حيث يحدث التحمل على الفعل المنوم خلال 1- 2 أسبوع.

الحرائك الدوائية:

تختلف البنزوديازيبينات في حرائكها الدوائية. بعض الأفراد يمتلك فترة تأثير طويلة مثل ديازيبام وفلورازيبام (1-3 أيام) والبعض الآخر فترة تأثير قصيرة مثل تريازولام وميدازولام (3-6 ساعات) ولبعضها فترة تأثير متوسطة مثل ألبرازولام وتيمازيبام (8-20 ساعة).

تمتص جميعها بسرعة وبشكل تام من القناة الهضمية وتتوزع في أنسجة الجسم، ويستقلب معظمها في الكبد مروراً بطوري الاستقلاب (الطور الأول بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 والثاني بتفاعلات الانضمام لحمض الغلوكورونيك). بعضها مثل ديازيبام وفلورازيبام تستقلب لمركبات تملك فعالية أيضاً، وهي تخترق المشيمة وتطرح في الحليب.

يترافق ظهور أعراض السحب بشكل متناسب مع فترة التأثير (تظهر بسرعة مع المركبات قصيرة التأثير حيث تظهر بعد ساعات من وقفها والعكس مع المركبات طويلة التأثير حيث تظهر بعد أيام أو أسابيع).

التأثيرات الجانبية:

نعاس وتخليط ورنح بالجرعات العالية، وضعف إدراك وتركيز بسبب التأثير المثبط ل CNS، وبالتالي يجب تجنب قيادة السيارة. وقد تسبب بالجرعات العالية تثبيط لمركز التنفس والمركز المحرك الوعائي وقد تسبب نقصان في قلوصية العضلة القلبية ونقصان في المقوية الوعائية وبالتالي قد تسبب هبوط شديد في ضغط الدم. يجب تحذير المرضى المعالجين بالبنزوديازيبينات من تعاطي الكحول أو مضادات الهيستامين المركنة أو الحاصرات الكولينية لأن ذلك يسبب زيادة في التأثير المثبط ل CNS.

تسبب البنزوديازيبينات كما ذكر سابقاً التحمل والاعتماد.

يعاكس تأثير البنزوديازيبينات بواسطة flumazenil (معاكس تنافسي لمستقبلات البنزوديازيبينات) وهو ذو بدء تأثير سريع وفترة تأثير قصيرة ويكرراعطائه إذ لزم الامر.

المركب	طريقة الاعطاء	أمثلة عن الاستخدام السريري
Alprazolam	Oral	اضطرابات القلق والذعر
Chlordiazepoxide	Oral, IM, IV	اضطرابات القلق، تدبير الانسحاب من الكحول، للتحضير للتخدير

المركب	طريقة الاعطاء	أمثلة عن الاستخدام السريري
Clonazepam	Oral	الصرع، مساعد في علاج الهوس واضطرابات حركية محددة
Clorazepate	Oral	اضطرابات القلق، الصرع
Diazepam	Oral, IM, IV, rectal	اضطرابات القلق، الحالة الصرعية، مرخي للعضلات الهيكلية، للتحضير للتخدير
Estazolam	Oral	الأرق
Flurazepam	Oral	الأرق
Lorazepam	Oral, IM, IV	اضطرابات القلق، للتحضير للتخدير
Midazolam	IV, IM	للتحضير للتخدير ومخدر (العمليات التنظيرية)
Oxazepam	Oral	اضطرابات القلق
Quazepam	Oral	الأرق
Temazepam	Oral	الأرق
Triazolam	Oral	الأرق

شادات مستقبلات البنزوديازيبينات الجديدة:

وتضم zolpidem ، zaleplon ، zopiclone و eszopiclone. لا تتشابه هذه الأدوية مع بعضها من حيث البنية ولا مع البنزوديازيبينات ولكنها تعمل من خلال الارتباط بموقع البنزوديازيبينات على مستقبل $GABA_A$.

تمتلك فعالية مضادة للاختلاج ومرخية للعضلات أقل من البنزوديازيبينات ولكنها حلت محل البنزوديازيبينات في علاج الأرق وتمتلك قدرة أقل على احداث التحمل (قد يحدث تحمل مع الاستعمال الطويل للجرعات العالية من zolpidem وzopiclone). تسبب بالجرعات العالية أعراضاً مماثلة لأعراض الجرعات العالية من البنزوديازيبينات وتعالج باعطاء flumazenil. يعطى zolpidem فموياً مرة واحدة قبل النوم أما zaleplon فيمكن أن يعطى مرتين (وقت النوم وفي وقت متأخر من الليل)

مشابهات الميلاتونين:

وتضم Ramelteon وهو مضاهئ ثلاثي الحلقة للميلاتونين ويستعمل لعلاج الأرق ويعمل من خلال الارتباط بمستقبلات الميلاتونين M1، و M2 في النواة فوق التصالبية في الوطاء. من المعروف أن تراكيز الميلاتونين ترتفع وتنخفض في النواة فوق التصالبية بنظام يومي (circadian fashion) حيث ترتفع التراكيز في المساء عندما يتحضر الانسان للنوم وتبلغ تركيز معين وتحافظ عليه لفترة معينة وتبدأ بالتناقص مع تقدم الوقت في الليل. يساعد ارتباط الميلاتونين بمستقبلاته على تحريض بدء النوم والمحافظة عليه. لا يرتبط Ramelteon بأي نوع آخر من المستقبلات ولا يسبب الاعتماد أو الانزعاج في اليوم التالي ولا يسبب أعراض سحب.

الباربيتورات Barbiturates

BARBITURATES
Amobarbital
Butabarbital
Pentobarbital
Phenobarbital
Secobarbital
Thiopental

أصبحت نادرة الاستخدام وحلت محلها البنزوديازيبينات والأدوية الاخرى، وهي تسبب تحمل واعتماد فيزيولوجي وترافق مع أعراض سحب خطيرة جداً، وتسبب بالجرعات العالية سبات وموت.

آلية التأثير:

ترتبط مع مستقبلات الغابا في موقع يختلف عن موقع ارتباط البنزوديازيبينات ويترافق ذلك مع بقاء قنوات الكلور مفتوحة لفترة أطول مما يسبب زوال الاستقطاب وتثبيط حدوث كمون العمل، كما أنها تحصر مستقبلات الغلوتامات المنشطة وبالتراكيز العالية المستعملة في التخدير فهي تحصر قنوات الصوديوم.

التأثير على الجملة العصبية المركزية:

تسبب الباربيتورات تثبيط الجملة العصبية المركزية ويتراوح هذا التثبيط من احداث التركين إلى التخدير ويمتلك بعض أفرادها تأثيراً مضاداً للاختلاج أما التأثير الحال للقلق فهو أقل من البنزوديازيبينات. لا تؤثر الباربيتورات على الاحساس بالألم حتى حدوث غياب الوعي وهي بالجرعات المنخفضة تزيد من الاستجابة للتحريض الألمي ولذلك لا تستخدم لاحداث التركين في حالة وجود ألم معين.

تقلل الباربيتورات من الزمن اللازم لبدء النوم وتقلل من عدد مرات الاستيقاظ ومن زمن نوم REM. يحدث التحمل للتأثير المنوم خلال أسبوعين من الاستخدام.

يحدث التحمل على الفعل المركن والمنوم بشكل أسرع من حدوثه مع التأثير المضاد للاختلاج. تسبب الباربيتورات النشوة وهي من الأدوية التي يساء استعمالها.

التأثير على التنفس:

تثبط الباربيتورات بالجرعات العالية استجابة المستقبلات الكيمائية في مركز التنفس لنقص الأكسجة وبالتالي يمكن أن تسبب تثبيط تنفسي وموت.

على الجهاز القلبي الوعائي:

بالجرعات المستخدمة كمركن أو منوم لا تسبب الباربيتورات تأثيراً على الجهاز القلبي الوعائي باستثناء حدوث انخفاض بسيط في ضغط الدم ومعدل القلب كما يحدث في حالات النوم الطبيعية.

على الكبد:

تحفز الباربيتورات أنزيمات السيتوكروم CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 مما يزيد من استقلاب العديد من الأدوية والوسائط الداخلية مثل الهرمونات الستيروئيدية وفيتامين K و D وموانع الحمل الفموية والوارفارين ومضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة.

التأثيرات الجانبية:

نعاس وضعف في التركيز وانزعاج وتتضمن أعراض السحب حدوث رعاش، قلق، غثيان، اقياء، اختلاج، توقف قلب.

يعالج التسمم بالباربيتورات بالتنفس الصناعي وغسيل المعدة ولا يوجد دواء يعاكس فعل هذه الأدوية.

المركب	الاستخدام العلاجي	شكل الجرعة
Amobarbital	الأرق، التركين قبل الجراحي، التدبير الاسعافي للصرع	IM, IV
Butabarbital	الأرق، التركين قبل الجراحي	Oral
Pentobarbital	الأرق، التركين قبل الجراحي، التدبير الاسعافي للصرع	Oral, IM, IV, rectal
Phenobarbital	الصرع، الحالة الصرعية (خط علاجي أول)	Oral, IM, IV
Secobarbital	الأرق، التركين قبل الجراحي	Oral
Thiopental	تحريض التخدير والابقاء عليه، التركين قبل الجراحي، التدبير الاسعافي للصرع	IV

حالات القلق والمنومات الأخرى:

Buspirone: شاد جزئي على مستقبلات السيروتونين 5-HT 1A ويمتلك تأثيراً حالاً للقلق دون تأثير مركن أو منوم أو مسبب للنشوة ولا يمتلك تأثيراً مضاداً للاختلاج أو خواص مرخية عضلية. لا يسبب أعراض سحب أو عودة أعراض القلق بعد الانقطاع عن تناوله وهو أيضاً غير فعال في معالجة أعراض السحب الناجمة عن قطع البنزوديازيبينات أو حالات القلق الأخرى. يحتاج لأكثر من أسبوع حتى يبدي فعله لذلك لا يستخدم لعلاج القلق الحاد وإنما يستخدم لعلاج القلق المعمم وهو قليل الفعالية في علاج اضطرابات الذعر.

يمتص بشكل جيد بعد التناول الفموي ويستقلب بالمرور الكبدي الأول. يقل عمره النصفي بوجود الأدوية التي تحفز مجموعة السيتوكروم مثل Rifampin وتزداد تراكيزه البلازمية بوجود مثبطات مجموعة السيتوكروم مثل erythromycin وketoconazole وnefazodone والكريفون. لا يسبب خللاً في الفعالية الحركية أو القدرة على القيادة ولا يزيد من التأثير المركن للأدوية الأخرى.

يمكن أن يسبب ألم في الصدر، تسرع في القلب، خفقان، دوار، نرفزة، طنين واضطرابات هضمية. يستخدم بأمان عند الحوامل.

Chloral hydrate: وهو طليعة دوائية، يعزز من عمل الغابا ويعمل كمنوم وقد قل استعماله حاليا بسبب تأثيراته الجانبية المتعددة.

Meprobamate: حال للقلق، وهو شاد لمستقبلات $GABA_A$

Etomidate: مخدر وريدي يستخدم بالمشاركة مع الفنتانيل ويستخدم أيضاً كمنوم في وحدات العناية المشددة. ويعمل من خلال تعزيز فعل مستقبلات $GABA_A$

Clomethiazole: مركن ومرخي عضلي ومضاد للاختلاج. يستخدم للتركين قبل الجراحي ولتدبير أعراض سحب الكحول. قد يسبب الموت في حال التداخل مع الكحول. ويعمل من خلال تعزيز فعل مستقبلات $GABA_A$ من خلال ارتباطه بموقع ارتباط الباربيتورات.

Propofol: مخدر جهازي يستخدم لتحريض التخدير والابقاء عليه. يستخدم لاحداث التركين للمرضى في العناية المشددة وأثناء الاجراءات التنظيرية ويعمل من خلال تعزيز فعل مستقبلات $GABA_A$

تستخدم مضادات الهيستامين من الجيل الأول كأدوية مضادة للأرق لذلك سنستعرضها فيمايلي.

الهيستامين

يدرج الهيستامين ضمن الهرمونات الموضعية وهو عبارة عن أمين أحادي يصطنع من الحمض الأميني الهيستيدين.

اختزان وتحرر الهيستامين:

يختزن الهيستامين في حويصلات granules خلايا ماست والخلايا القاعدية basophils ويعتمد محتوى النسج من الهيستامين على محتواها من خلايا ماست. يتواجد بتراكيز عالية في الجلد والرئتين وكذلك في الجهاز الهضمي ضمن ما يسمى 'histaminocytes'. يوجد الهيستامين أيضاً كناقل عصبي في الجملة العصبية المركزية (دون أن يخزن في خلايا ماست).

يتحرر الهيستامين إما بآلية مناعية أو كيميائية.

ترتبط الأضداد IgE المصنعة من قبل الخلايا البائية بمستقبلاتها الموجودة على سطح خلايا ماست. عندما تتعرض هذه الخلايا للمستضد المناسب تحدث عملية ازالة التحبب ويتحرر الهيستامين والعديد من الوسائط الأخرى.

يعتبر الهيستامين المتحرر الوسيط الأول في التفاعلات التحسسية الفورية مثل التهاب الأنف التحسسي والشرى الحاد.

آلية فعل الهيستامين:

يعمل الهيستامين من خلال الارتباط بمستقبلاته من النوع المرتبط بالبروتين G والتي تضم أربعة أنواع من 1 إلى 4:

نوع المستقبل	التوزع	الآلية
H_1	العضلات الملساء (القصبات والقناة الهضمية)، البطانة الوعائية، الدماغ	Gq, ↑IP3, DAG
H_2	المخاطية المعدية، العضلة القلبية، خلايا ماست، الدماغ	Gs, ↑cAMP
H_3	الدماغ، الضفيرة العضلية المعوية	Gi, ↓cAMP

H_4	الحامضات، العدلات، الخلايا التائية الايجابية ل CD4	Gi, ↓cAMP

(IP3 هو الاينوزيتول ثلاثي الفوسفات، DAG هو دي أسيل غليسيرول)

يعمل الهيستامين على المستقبلات H_2 على خلايا ماست لينقص من تحرر نفسه بالتلقيم الراجع السلبي ويتم ذلك في الجلد والأوعية الدموية أما في الجهاز التنفسي فلا يحدث ذلك.

تأثيرات الهيستامين:

1) على الجملة العصبية المركزية:

- محرض قوي للنهايات العصبية الحسية وخاصة تلك التي تتواسط الألم والحكة وذلك بالتأثير على مستقبلات H_1 (الشرى ولسع الحشرات والقريص)
- له دور في تنظيم الشهية والشبع وذلك بالتأثير على مستقبلات H_1 (الأدوية المضادة للذهان التي تمتلك خواص حاصرة لمستقبلات H_1 تسبب زيادة الوزن مثل quetiapine وolanzapine) ويلعب دوراً في المحافظة على التيقظ (منبه ومنشط ضمن CNS).

2) على الجهاز القلبي الوعائي:

- انخفاض الضغط الانقباضي والانبساطي (فعل موسع للأوعية بالتأثير على مستقبلات H_1 وتحرير NO من البطانة الوعائية). يترافق توسع الأوعية مع احساس بالحرارة warmth وصداع.
- زيادة معدل القلب (تأثير منبه للقلب وتأثير انعاكسي تال لانخفاض الضغط).
- وذمة: بالتأثير على مستقبلات H_1 في الخلايا البطانية الوعائية مما يسبب تقلصها وتباعدها وتسرب السوائل والبروتينات إلى الحيز خارج الوعائي (الشرى).

3) على القناة التنفسية: تشنج العضلات الملساء القصبية بالتأثير على مستقبلات H_1 وزيادة انتاج المخاط. يسبب في الأنف زيادة المفرزات المخاطية وتوسع للأوعية الدموية وخروج السوائل منها وحدوث السيلان الأنفي.

4) على العضلات الملساء المعدية المعوية: تقلص بالتأثير على مستقبلات H_1

5) على الرحم: تقلص (قد يحدث اجهاض عند المرأة المتعرضة للصدمة التأقية)

6) على الأنسجة المفرزة: محرض قوي للافراز المعدي بالتأثير على مستقبلات H_2 في الخلايا الجدارية المعدية.

يسبب حقن الهيستامين موضعياً ما يسمى الاستجابة الثلاثية ***triple response*** وتتضمن حدوث احمرار (توسع وعائي) ووذمة (زيادة النفوذية الوعائية وارتشاح السوائل) وتوهج flare في مكان الحقن

مضادات مستقبلات الهيستامين

التأثيرات الفارماكولوجية:

1. التركين وخاصة أدوية الجيل الأول.
2. تأثيرات مضادة للغثيان والاقياء: ديمينهيدرينات وديفينهيدرامين.
3. تأثيرات مضادة للأعراض الباركنسونية: وخاصة ديفينهيدرامين لعلاج الأعراض خارج الهرمية الناتجة عن العلاج بالأدوية المضادة للذهان.
4. فعل مضاد للمستقبلات الموسكارينية وخاصة أدوية الجيل الأول (تغيم رؤية واحتباس بولي)
5. فعل حاصر للمستقبلات الأدرينالية: مثل البروميتازين (حصر $\alpha 1$ يؤدي إلى هبوط ضغط دم انتصابي)
6. فعل مخدر موضعي عن طريق حصر قنوات الصوديوم بشكل مماثل لفعل الليدوكائين (ديفينهيدرامين وبروميتازين)

الاستعمالات السريرية:

1. التفاعلات التحسسية:

- التهاب الأنف التحسسي كخط علاجي ثان بعد المعالجة بالستيروئيدات السكرية وخاصة أدوية الجيل الثاني.
- الشرى: تعتبر الخط العلاجي الأول.
- التهاب الجلد التحسسي: يعطى ديفينهيدرامين بسبب فعله المركن (مما يقلل من التيقظ لاحساس الحكة).

تعتبر أدوية الجيل الأول مماثلة بالفعالية لأدوية الجيل الثاني إلا أن الأخيرة هي المفضلة بسبب غياب التأثير المركن.

2. داء الحركة والاضطرابات الدهليزية:

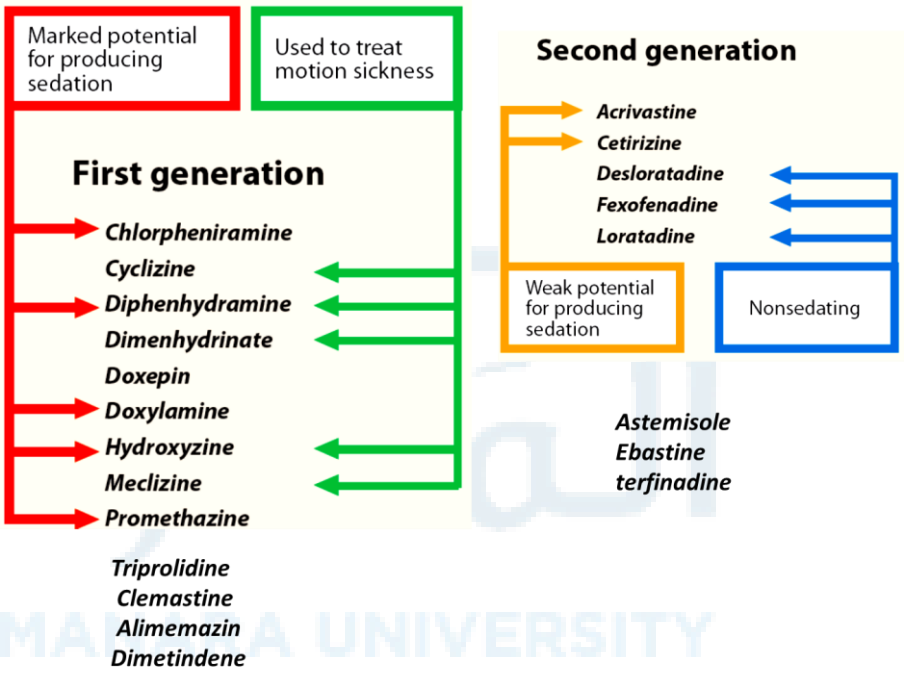
يعتبر السكوبولامين (مضاد كوليني) وبعض مضادات الهيستامين من الجيل الأول من أهم الأدوية المستخدمة لعلاج هذا المرض. أمثلة ديفينهيدرامين وبروميتازين وديميتهيدرينات والميكليزين والسيكليزين الأقل تركيناً.

التأثيرات الجانبية والسمية:

التركين والتأثير المضاد الموسكاريني وأقل شيوعاً حدوث الاختلاجات عند الأطفال وانخفاض ضغط دم انتصابي وتفاعلات تحسسية.

التداخلات الدوائية:

قد تحدث لانظميات بطينية قاتلة لدى مشاركة التيرفينادين أو الأستيميزول مع الكيتونازول أو الاريترومايسين لأن هذه الأدوية تثبط استقلاب مضادات الهيستامين بأنزيمات CYP3A4 وتزيد من تراكيزها الدموية.



الدواء	جرعة البالغين	الفعالية المضادة الكولينية	ملاحظات
أدوية الجيل الأول			
carbinoxamine	8.4 مغ	+++	تركين خفيف إلى متوسط
Dimenhydrinate	50 مغ	+++	تركين واضح، فعالية مضادة لداء الحركة
Diphenhydramine	50.25 مغ	+++	تركين واضح، فعالية مضادة لداء الحركة
Hydroxyzine	100.15 مغ	nd	تركين واضح، فعالية مضادة لداء الحركة
Cyclizine	50.25 مغ	-	تركين خفيف، فعالية مضادة لداء الحركة
Meclizine	50.25 مغ	-	تركين خفيف، فعالية مضادة لداء الحركة
Brompheniramine	8.4 مغ	+	تركين خفيف
Chlorpheniramine	8.4 مغ	+	تركين خفيف
Promethazine	25.10 مغ	+++	تركين واضح، مضاد اقياء، حصر α
Cyproheptadine	4 مغ	+	تركين متوسط، فعل مضاد للسيروتونين
أدوية الجيل الثاني			
Fexofenadine	60 مغ	-	
Loratadine desloratadine	10 مغ 5مغ	-	زمن فعل أطول
Cetirizine	10.5 مغ	-	

ملاحظات:

الأدوية المضادة للاكتئاب

Anti depressant drugs

يعتبر الاكتئاب أحد أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً ويتراوح من حالة خفيفة (قريبة من الطبيعي) إلى حالات حادة شديدة قد تترافق مع أفكار جدية بالانتحار وانعدام الخوف من الموت. يعتبر الاكتئاب سبب رئيسي في انعدام القدرات والموت قبل الأوان وكذلك يعتبر المصابين به عرضة أكثر من غيرهم للاصابة بالأمراض القلبية والسكري.

أعراض الاكتئاب:

أعراض تتعلق بالمشاعر وتتضمن:

- تعاسة وبؤس وخمول وتشاؤم.
- انخفاض حب أو احترام الذات وتشمل الشعور بالذنب وعدم الكفاءة والشعور بقبح المظهر.
- التردد وفقدان الدوافع.

أعراض بيولوجية وتتضمن:

- تراجع في القدرة على التفكير والفعل
- فقدان الشهية ونقصان الوزن
- اضطرابات في النوم.

ملاحظة: يترافق الاكتئاب اللانموذجي بزيادة في الوزن والشهية وفرط في النوم.

أنماط الاكتئاب:

- الاكتئاب أحادي القطب unipolar depression ويتميز بحدوث تبدل في المزاج باتجاه واحد ويضم الاكتئاب الارتكاسي (reactive depression) ويشكل 75% من الحالات ويترافق غالباً مع حياة مليئة بالشدة وأعراض قلق وهيجان والأعراض الأخرى المذكورة سابقاً والاكتئاب داخلي المنشأ أو الرئيسي

(Major depressive disorder) لا يرتبط بالضغوط الخارجية وتكون أعراضه أخف شدة ويشكل 25% من الحالات ويستجيب بشكل خاص للأدوية المضادة للاكتئاب ويميل للشفاء خلال حياة الشخص.

- الاكتئاب ثنائي القطب bipolar depression وهنا يصاحب الاكتئاب فترات من الهوس mania تتجلى بفرط حيوية وحماس وثقة بالنفس وأفعال مندفعة ومتهورة وترافق مع هيجان وقلة صبر وعدوانية وتوهمات مبالغ بها في الاحساس بالعظمة وتكون هذه الأفعال والمزاج غير متناسبة مع الظروف المحيطة.

النظريات التي تشرح حدوث الاكتئاب:

- **نظرية الأمينات الأحادية:**

وتفترض هذه النظرية بأن الاكتئاب يحدث بنتيجة نقص كمية ووظيفة النواقل العصبية أحادية الأمين (وخاصة النورابنفرين والسيروتونين وكذلك الدوبامين) في الجملة العصبية المركزية (وخاصة القشرة والجهاز اللمبي) وتستند هذه النظرية إلى أن:

1. بعض الأدوية المضادة للاكتئاب كالأدوية ثلاثية الحلقة ومثبطات المونوأمين أوكسيداز تسهل النقل العصبي المتواسط بالأمينات الأحادية
2. بعض الأدوية كالرزربين (الذي يثبط تخزين النورابنفرين والسيروتونين والدوبامين) يسبب حدوث الاكتئاب.
3. الأشخاص المعالجين بمثبطات اعادة قبط السيروتونين مثلاً يعانون من انتكاس واضح وسريع عندما يوضعون على حمية فقيرة بالتربتوفان (الحمض الأميني الذي يصطنع منه السيروتونين)

هناك بعض النقاط التي لاتتوافق مع هذه النظرية وهي أن:

1. الأمفيتامين الذي يزيد تحرر النورابنفرين ويمنع اعادة قبطه لا يمتلك فعالية مضادة للاكتئاب.
2. الكوكائين الذي يمنع اعادة قبط النورابنفرين لا يمتلك فعالية مضادة للاكتئاب.
3. الليفودوبا الذي يزيد من اصطناع النورابنفرين لا يمتلك فعالية مضادة للاكتئاب.
4. بعض مضادات الاكتئاب (شادات الميلاتونين) لا تزيد من تراكيز الأمينات الأحادية.

- **نظرية المغذيات العصبية Neurotrophic Hypothesis**

وتفترض هذه النظرية بأن الاكتئاب وحالات الشدة والألم تترافق مع نقص في عوامل النمو العصبية مثل brain-derived neurotrophic factor (BDNF) التي تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على لدونة ومرونة وتكون النسج العصبية neurogenesis ونموها وبقائها. يسبب نقص هذه العوامل تغيرات بنيوية ضمورية في الهيبوكامبوس والقشرة الأمامية المتوسطة المسؤولة عن العواطف والانتباه والتعلم والذاكرة وتنظيم المحور الوطائي النخامي الكظري HPA. من الأدلة التي تدعم هذه النظرية أن الاكتئاب يترافق مع نقص في حجم الهيبوكامبوس والقشرة الأمامية المتوسطة وأن التسريب المباشر ل BDNF يمتلك فعلاً مضاداً للاكتئاب وكذلك أن الاستعمال المزمن للأدوية المضادة للاكتئاب يزيد من مستويات BDNF.

- **الآلية العصبية الغدية neuroendocrine mechanism:**

وتفترض هذه النظرية أن الاكتئاب يترافق مع اضطرابات هرمونية وخاصة ضمن المحور الوطائي النخامي الكظري HPA ووجود مستويات عالية من الكورتيزول (نتيجة زيادة في عمل الهرمون الوطائي المطلق لموجه قشرالكظر CRH وبالتالي زيادة افراز الهرمون الموجه لقشرالكظر ACTH). من المعروف أن ارتفاع تراكيز الكورتيزونات داخلية المنشأ أو تناول الكورتيزونات يترافق مع أعراض مزاجية ونقص في الانتباه والادراك. لا تنخفض مستويات CRH أو ACTH عند حقن الديكساميتازون عند مرضى الاكتئاب (ويستخدم هذا الفحص لتشخيص الاكتئاب).

وكذلك وجد لدى مرضى الاكتئاب مستويات عالية من البرولاكتين (وهذا متناسب مع نقص النقل العصبي المتواسط بالأمينات الأحادية). تترافق أيضاً بعض الحالات مع خلل في هرمونات الغدة الدرقية وقلة حساسية المستقبلات ل TRH وTSH مما يسبب قصور في الدرق. تلعب الهرمونات الجنسية دوراً في حدوث الاكتئاب فقد وجد أن نقص الاستروجين بعد الولادة أو بعد سن اليأس يلعب دوراً في حدوث الاكتئاب عند بعض النساء.

تكامل النظريات التي تشرح حدوث الاكتئاب:

قد يسبب ارتفاع مستويات الكورتيزول نقص في التعبير عن جين BDNF مما يؤدي إلى نقص في حجم الهيبوكامبوس. وكذلك إن التفعيل المزمن للكاتيكول أمينات يزيد من انتساخ BDNF وقد يسبب انقاص نشاط HPA ويصحح من عدم انتظامه.

إن العيب الوحيد في نظرية الأمينات الأحادية أن مضادات الاكتئاب تزيد تراكيز الأمينات الأحادية مباشرة بعد الاستخدام إلا أن تأثيرها لا يظهر إلا بعد عدة أسابيع من استخدامها. ربما يعود هذا الزمن الطويل إلى زمن تصنيع BDNF الذي يتطلب على الأقل اسبوعين من الزمن.

الأدوية المضادة للاكتئاب

تصنف مضادات الاكتئاب كالتالي:

1. مثبطات اعادة قبط السيروتونين الانتقائية
2. مثبطات اعادة قبط السيروتونين/النورابنفرين
3. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TCA
4. مضادات مستقبلات السيروتونين
5. مضادات الاكتئاب اللانمطية (مضادات الاكتئاب رباعية وأحادية الحلقة)
6. شادات مستقبلات الميلاتونين
7. مثبطات MAO
8. مستخلص نبات القديس جون (St John's wort): المواد الفعالة (hyperforin, hypericin) وهي مثبطات ضعيفة لاعادة قبط الأمينات الأحادية

مثبطات اعادة قبط السيروتونين الانتقائية:

(selective serotonin reuptake inhibitors SSRIs)

وهي عبارة عن مركبات مختلفة من الناحية الكيميائية تثبط نواقل السيروتونين SERT بشكل انتقائي (نوعية لنواقل السيروتونين بمعدل 300 . 3000 مرة مقابل نواقل الأدرينالين) وهي شائعة الاستخدام بسبب سهولة تناولها وأمانها حتى بالجرعات العالية وتحملها من قبل المريض وكلفتها المقبولة. تضم هذه المجموعة الأدوية التالية:

Fluoxetine، sertraline، citalopram، paroxetine، fluvoxamine، Escitalopram.

تستخدم كخط علاج أول للاكتئاب وبالاضافة لذلك تستخدم لعلاج:

- اضطرابات القلق المعممة GAD (generalized anxiety disorder)
- الاضطرابات الناتجة عن الشدة النفسية PTSD (posttraumatic stress disorder)
- الوسواس القهري OCD (obsessive-compulsive disorder) بشكل خاص fluvoxamine.
- اضطرابات الهلع panic disorder
- اضطرابات القلق قبل الدورة الشهرية PMDD (premenstrual dysphoric disorder) وخاصة sertraline و fluoxetine.
- النهام العصبي nervosa bulimia بشكل خاص fluoxetine.

لا تؤثر على المستقبلات الموسكارينية Ach M وألفا الأدرينالية 1α أو المستقبلات الهيستامينية H1 ولذلك فهي لا تسبب التأثيرات الجانبية الموافقة لحصر هذه المستقبلات وتعتبر آمنة حتى في جرعاتها المفرطة.

تحتاج أسبوعين لتبدي تأثيرها المعدل للمزاج وحتى 12 أسبوع لاعطاء التأثير العلاجي الأعظمي.

الحرائك الدوائية:

جميع مركبات SSRIs تمتص جيداً بعد الإعطاء الفموي وتبلغ تراكيزها الذروة بعد 2 . 8 ساعات. لمعظم SSRIs أعمار نصفية طويلة. يستقلب الفلوكسيتين إلى مركب فعال norfluxetine عمره النصفي حوالي ثمانية أيام مما يسمح بإعطاء هذا الدواء جرعة واحدة أسبوعياً.

الدواء	التوافر الحيوي	العمر النصفي	العمر النصفي للمستقلب الفعال
Citalopram	80	38–33	لا معلومات
Escitalopram	80	32–27	لا معلومات
Fluoxetine	70	72–48	180
Fluvoxamine	90	18–14	16–14
Paroxetine	50	23–20	لا معلومات
Sertraline	45	27–22	104–62

التأثيرات الجانبية:

- تزيد SSRIs من فعالية السيروتونين ليس فقط في الدماغ وإنما أيضاً في الأمعاء مما يسبب أعراض هضمية (غثيان، اقياء، إسهال) تتراجع بعد الأسبوع الأول.
- خلل في الوظيفة الجنسية يبقى طول فترة المعالجة.
- زيادة في الوزن وخاصة Paroxetine
- أرق أو نوم طويل غير طبيعي.

تستعمل بحذر شديد عند الأطفال حيث وجد أن طفل من كل خمسين طفل معالج بهذه الأدوية يصبح أكثر استعداداً للإنتحار. يترافق الإيقاف المفاجئ لهذه الأدوية بحدوث أعراض سحب (دوار وصداع تخيلات وأعراض شبيهة بالانفلونزا) تظهر بعد أسبوع إلى أسبوعين من سحب الدواء وتستمر لمدة أسبوع.

التداخلات الدوائية:

يثبط paroxetine وfluoxetine أنزيمات CYP2D6 مما يؤدي إلى ارتفاع تراكيز الأدوية المستقلبة بها مثل TCAs وحدوث سمية. يثبط fluvoxamine أنزيمات CYP3A4 مما يؤدي إلى ارتفاع تراكيز الأدوية المستقلبة بها مثل diltiazem وحدوث بطء قلب أو انخفاض بالضغط.

قد تسبب مشاركة SSRIs مع MAOi حدوث متلازمة السيروتونين التي تتجلى بارتفاع حرارة وصلابة عضلية وتعرق ورمع عضلي myoclonous (تشنجات عضلية غير مضبوطة وعنيفة محددة في بعض العضلات أو معممة) وتخليط عقلي.

تنتمي SSRIs إلى المجموعة C من مجموعات الحمل ما عدا Paroxetine ينتمي إلى المجموعة D.

مثبطات اعادة قبط النورابنفرين/السيروتونين

serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors SNRIs

تضم هذه المجموعة venlafaxine وdesvenlafaxine وduloxetine وmilnacipran اضافة إلى reboxetine الذي يعد حاصر انتقائي لنواقل النورابنفرين.

تثبط هذه الأدوية نواقل السيروتونين SERT وكذلك نواقل الابنفرين NET مما يزيد من تراكيز هذين الناقلين في الفالق المشبكي. يثبط venlafaxine نواقل السيروتونين بألفة أعلى من نواقل الابنفرين.

لا تؤثر على المستقبلات (H1,AcH M, α) وبالتالي لا تسبب التأثيرات الجانبية المرافقة لحصر هذه المستقبلات وتعتبر مفضلة على TCAs.

تستخدم في علاج حالات الاكتئاب عند المرضى الذين تكون لديهم SSRIs غير فعالة وفي الحالات المترافقة مع الآلام العصبية وآلام العضلات والمفاصل (duloxetine) وكذلك في حالات القلق المعمم والقلق الاجتماعي (venlafaxine) والسلس البولي المرافق للشدة (duloxetine).

الحرائك الدوائية:

يستقلب Venlafaxine إلى desvenlafaxine بأنزيمات CYP2D6 ولكليهما عمر نصفي حوالي 11 ساعة. يتواجد desvenlafaxine بشكل مقترن ولا يخضع لعملية أكسدة مكثفة ويطرح حوالي 45% منه في البول دون تغيير بينما يطرح 4 . 8% من Venlafaxine دون تغيير. يمتص Duloxetine بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي وعمره النصفي 12 ساعة ويعطى مرة واحدة يومياً. يرتبط بقوة ببروتينات البلاسما ويستقلب بشدة ب CYP2D6 وCYP1A2. يؤثر الفشل الكلوي بشكل كبير على تراكيز Duloxetine بعكس desvenlafaxine.

التأثيرات الجانبية:

مشابهة لتأثيرات SSRIs بالاضافة إلى حدوث ارتفاع في ضغط الدم ومعدل القلب وأرق وقلق وهيجان. ويترافق الإيقاف المفاجئ لهذه الأدوية بحدوث أعراض سحب مشابهة لتلك المحدثة بـSSRIs.

التداخلات الدوائية:

يثبط Duloxetine بشكل معتدل CYP2D6 ولذلك قد يزيد من تراكيز TCAs إذا أعطي معها. لا تعطى SNRIs مع MAOi.

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

Tricyclic antidepressants TCA

تثبط هذه الأدوية اعادة قبط النورابنفرين والسيروتونين عن طريق تثبيط النواقل الأمينية الخاصة بها على الخلية قبل المشبكية وتزيد بالتالي من تركيز الأمينات الأولية في الفالق المشبكي وتضم هذه الأدوية المركبات الموضحة جانباً

Tricyclics
Amitriptyline
Clomipramine
Desipramine
Doxepin
Imipramine
Nortriptyline
Protriptyline
Trimipramine maleate

يثبط clomipramine نواقل السيروتونين بألفة أعلى بكثير من نواقل الابنفرين بينما لـ Desipramine و Nortriptyline ألفة عالية لنواقل النورابنفرين.

تحصر TCAs مستقبلات السيروتونين وألفا الأدرينالية والمستقبلات الموسكارينية و الهيستامينية (مسؤولة عن ت ج).

تستخدم في علاج الاكتئاب الرئيسي (داخلي المنشأ) متوسط الشدة إلى الشديد وعند المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج بمثبطات اعادة قبط السيروتونين الانتقائية (علماً أنها تمتلك نفس الفعالية).

ترفع هذه الأدوية المزاج وتحسن التيقظ العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي وتقلل الهواجس والأفكار السوداوية ويكون هذا التأثير بطيئاً ويتطلب أسبوعين أو أكثر. تعطى عادة من فترة 4 . 6 أسابيع للحكم على فعاليتها واذا أبدت فعالية جزئية يتابع العلاج دون تعديل الجرعة وتستمر المعالجة لمدة عشرة أشهر على الأقل.

تستخدم هذه الأدوية بالاضافة لعلاج الاكتئاب في:

- علاج الألم العصبي المنشأ (neuropathic pain) وحالات الألم الأخرى غير واضحة الأسباب

- صداع الشقيقة (وخاصة amitriptyline).
- يستخدم Imipramine لعلاج السلس البولي عند الأطفال فوق الست سنوات (بسبب فعله المقبض للمصرات الداخلي) ويعطى بحذر شديد بسبب تأثيراته القلبية (حدوث اللانظميات).
- ويستخدم clomipramine لعلاج الوسواس القهري كخط علاج ثاني بعد SSRIs
- ويستخدم doxepin كمركن (لعلاج الأرق) ولعلاج الحكة بسبب تأثيره المضاد للهيستامين.

الحرائك الدوائية: تمتص هذه الأدوية بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي وتدخل بسرعة إلى CNS بسبب طبيعتها المحبة للدسم. يسبب استقلابها بالمرور الكبدي الأول توافر حيوي قليل وغير ثابت مما يستدعي ضبط الجرعات تبعاً لاستجابة المريض وتبعاً للتراكيز البلاسمية. تستقلب هذه الأدوية بالأنزيمات الكبدية (ولذلك تعتبر حساسة للمواد التي تنشط أو تثبط عمل CYP450) وترتبط بالغلوكورونيك أسيد وتطرح بالنهاية على شكل مستقلبات غير فعالة عن طريق الكلية.

ت ج:

- يؤدي حصر ACh M إلى تغيم الرؤية وجفاف الفم والاحتباس البولي والامساك وتفاقم الزرق مغلق الزاوية.
- يسبب حصر مستقبلات α1 هبوط ضغط دم انتصابي ودوار وتسرع قلبي انعكاسي.
- يسبب حصر مستقبلات H1 الهيستامينية حدوث التركين sedation و زيادة الوزن.
- وتسبب هذه الأدوية في حال فرط الجرعة بطء في التوصيل القلبي ولانظميات مهددة للحياة.
- تسبب اضطرابات في الوظائف الجنسية وخاصة clomipramine (بنسبة أقل من SSRIs)

قد تفاقم هذه الأدوية حالات مرضية محددة كالخناق غير المستقر واللانظميات القلبية الموجودة مسبقاً.

يجب اعطاء هذه الأدوية بحذر بسبب مشعرها العلاجي الضيق (مثلاً 5 أو 6 أضعاف من جرعة Imipramine قد تكون قاتلة) وخاصة للمرضى ذوي الميول الانتحارية.

مضادات مستقبلات السيروتونين

5-HT_2 Antagonists

وتضم nefazodone و trazodone: تحصر هذه الأدوية مستقبلات 5-HT_{2A} وتقلل من حساسية مستقبلات 5-HT_{1A} قبل المشبكية بالاستعمال المزمن مما يزيد من تحرر السيروتونين ويعطيها فعلاً مضاداً للاكتئاب. يعتبر nefazodone مثبط ضعيف لنواقل السيروتونين والابنفرين أما trazodone فهو مثبط ضعيف لنواقل السيروتونين. يستقلب هذان الدواءان بشدة بالأنزيمات الكبدية إلى مستقلبات فعالة. يمتلكان فعلاً مركناً بسبب حصر مستقبلات H1 ويستعمل trazodone لعلاج الأرق بجرعة أقل من تلك المستخدمة كمضاد اكتئاب ولكل من الدوائين تأثير متوسط بحصر مستقبلات 1α. يسبب استعمال هذه المجموعة اضطرابات هضمية وهبوط ضغط دم انتصابي يترافق استعمال Nefazodone مع حدوث سمية كبدية وخاصة عند استخدامه في حالات الفشل الكلوي وقد قل استخدامه بشكل كبير.

مضادات الاكتئاب اللانمطية

Atypical anti-depressant

Bupropion: يثبط اعادة قبط النورابنفرين وبشكل أضعف الدوبامين ويزيد من تحرر هذين الناقلين من الخلايا قبل المشبكية ويخفف بذلك من أعراض الاكتئاب. عمره النصفي قصير مما يتطلب اعطاؤه عدة مرات يومياً. من تأثيراته الجانبية حدوث هيجان (نزق) وأرق وقهم. ولا يؤثر على الوظيفة الجنسية.

يستقلب إلى hydroxybupropion الذي يثبط CYP2D6 مما يزيد من تراكيز بعض الأدوية مثل desipramine اذا أعطي معها. لا يعطى مع MAOIs.

يستخدم Bupropion عند الأشخاص الذين يريدون الاقلاع عن التدخين (بآلية غير محددة بالضبط) حيث ينقص من شعور الرغبة في التدخين ويقلل من تقلبات المزاج المرافقة لقطع التدخين وكذلك من زيادة الوزن.

Mirtazapine (رباعي الحلقة): يحسن هذا الدواء النقل العصبي المتواسط بالسيروتونين والنورابنفرين عن طريق حصر مستقبلات α2 قبل المشبكية وحصر مستقبلات 5-HT_{2A} ويعتبر حاصر ضعيف لنواقل النورابنفرين.

يعتبر مركناً بسبب فعاليته المضادة للهيستامين وقد يتضافر فعله مع المركنات الأخرى كالكحول والبنزوديازيبينات. يؤثر على مستقبلات Ach M ولا يؤثر على الوظيفة الجنسية كما تفعل SSRIs. يزيد الشهية والوزن.

Amoxapine وMaprotiline (رباعيا الحلقة): تعمل بآلية مشابهة ل TCAs ولكنها أكثر نوعية في تثبيط نواقل النورابنفرين من تثبيط نواقل السيروتونين. يثبط Amoxapine مستقبلات D2 بعد المشبكية (يعود هذا الفعل إلى مستقلبه 7. هيدروكسي أموكسابين) ولذلك فهو يمتلك بعض الخصائص المضادة للذهان. لكليهما تأثير على مستقبلات Ach M والمستقبلات الهيستامينية وتسببان التأثيرات الجانبية الناتجة عن هذا الفعل. قد يسبب Amoxapine أعراضاً شبيهة بأعراض مرض باركنسون. تستخدم لعلاج الاكتئاب عند المرضى غير المستجيبين على الأدوية الأخرى.

شادات مستقبلات الميلاتونين

Melatonin receptor agonists

Agomelatine: لا يمتلك تأثيراً على اعادة قبط السيروتونين ولا على المستقبلات الأدرينالية أو الهيستامينية أو الكولينية أو الدوبامينية أو مستقبلات البنزوديازيبينات. يعتبر شاد لمستقبلات الميلاتونين (MT1, MT2) ومضاد لمستقبلات 5-HT_{2C} ويبدي بذلك فعله المضاد للاكتئاب بآلية غير معروفة بشكل تام. يعتبر فعالاً تماماً ك SSRIs وTCAs ولا يبدي التأثيرات الجانبية المحدثة بها ويعتبر آمناً. يستخدم أيضاً كحال للقلق ولعلاج الوسواس القهري ودراسات حديثة أظهرت فعاليته في الاكتئاب ثنائي القطب.

مثبطات المونوأمين أوكسيداز

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

كانت هذه المجموعة من أولى المجموعات المستخدمة لعلاج الاكتئاب وقد قل استخدامها بشكل كبير جداً بسبب سميتها وتداخلاتها الدوائية والغذائية. استعملت سابقاً أيضاً لعلاج القلق والقلق الاجتماعي واضطرابات الهلع.

تستخدم كمضاد اكتئاب فقط عندما لا يستجيب المريض لأدوية المجموعات الأخرى. تثبط هذه الأدوية MAO بشكل تام بعد عدة أيام إلا أن تأثيراتها العلاجية لا تظهر إلا بعد عدة أسابيع.

المونوأمين أوكسيداز هو أنزيم يتواجد بشكل رئيسي في ميتاكوندريا الأعصاب والخلايا الكبدية والمعوية يعمل على نزع الأمين من النواقل العصبية (النورابنفرين والدوبامين و السيروتونين) التي تتسرب من الحويصلات المشبكية عندما يكون العصبون في حالة راحة وله نوعين B و A. إن تثبيط هذا الأنزيم بشكل عكوس أو غير عكوس يمنع تخرب النواقل العصبية فتتراكم ضمن العصبون ما قبل المشبك وتتسرب إلى الفالق المشبكي وتفعل المستقبلات بعد المشبكية مما يعطيها فعلها المضاد للاكتئاب.

الأنزيم	MAO A	MAO B
المثبطات النوعية	Moclobemide (عكوس)	Selegiline (غير عكوس)
المثبطات غير النوعية (غير عكوسة)		phenelzine Tranylcypromine Isocarboxazid

الحرائك الدوائية:

تمتص بشكل جيد بعد التناول الفموي ولكنها تخضع بشكل كبير للاستقلاب بالمرور الكبدي الأول مما يقلل من توافرها الحيوي ولهذا السبب (ولأنها تثبط MAO في الأمعاء) فقد طورت أشكال صيدلانية من Selegiline المستخدم في معالجة داء باركنسون لتؤخذ عبر الجلد transdermal أو تحت اللسان sublingual مما يزيد من التوافر الحيوي ويقلل من خطر التداخلات الغذائية.

يمتلك Tranylcypromine ومستقلبات Selegiline خواص منبهة شبيهة بالأمفيتامين ولذلك فهي يسبب الأرق.

تتحد معظم هذه الأدوية مع MAO وتشكل معقدات ثابتة غير فعالة وبشكل غير عكوس ويتضمن فعلها أيضاً MAO الموجود في القناة الهضمية والمسؤول عن نزع الأمين من الأدوية والمواد ذات السمية الشديدة كالتيرامين الموجود في عدد من الأغذية (السمك المدخن، الجبن القديم، كبد الدجاج والخمر الأحمر) ولذلك فهي تسبب

تداخلات دوائية وغذائية عديدة تتجلى بزيادة تركيز التيرامين في الدوران. يسبب التيرامين انطلاق كميات كبيرة من الكاتيكول أمينات المخزنة في النهايات العصبية وينتج عن ذلك غثيان وتسرع قلب وارتفاع ضغط دم شديد واضطرابات نظم القلب واختلاجات وربما سكتة. وهي تزيد أيضاً من تركيز الأدوية المستقلبة بهذا الأنزيم.

يترافق استعمالها مع حصر Ach M و1α وH1 (هبوط ضغط دم انتصابي، تغيم الرؤية، جفاف الفم وعسر التبول والامساك والنعاس)

لا تشارك هذه الأدوية مع مجموعة TCAs ولا مع SSRIs أو NSRIs خوفاً من حدوث متلازمة السيروتونين. يجب ايقاف الأدوية الأخرى قبل أسبوعين على الأقل من استعمال MAOIs.

الأدوية المستخدمة في معالجة الاكتئاب ثنائي الطور أو مثبتات المزاج

mood- stabilizing drugs

الاضطراب العاطفي (الاكتئابي. الهوسي) ثنائي القطب Bipolar affective (manic-depressive) disorder هو مرض يحدث عند 1. 3% من الناس البالغين. قد يبدأ في مرحلة الطفولة ولكن لا يشخص حتى الثلاثينات أو الأربعينات من العمر. تضم الأعراض الهوسية حماس وفرط نشاط واندفاع وفقدان السيطرة على الذات واهتياج وقلة الحاجة للنوم وبعض أعراض الذهان ونقص الادراك عند بعض المرضى. تشبه أعراض الطور الاكتئابي أعراض الاكتئاب الرئيسي من مزاج سيء واضطرابات في النوم وقلق. يميل معظم المرضى إلى الانتحار. لم تعرف آلية حدوث هذا المرض بالضبط ولا كيفية الانتقال من الطور الاكتئابي إلى الطور الهوسي ولكن يعتقد أن للأمينات الأحادية دور في ذلك حيث أن الأدوية التي تزيد من فعلها تعزز الطور الهوسي والأدوية التي تقلل فعل الدوبامين والابنفرين تهدأ منه وهناك أدلة على كون هذا المرض وراثياً.

تقلل مثبتات المزاج من تأرجح المزاج بين طوري المرض. تعطى لمدة طويلة ويبدأ تأثيرها العلاجي بعد 4. 3 أسابيع.

تضم هذه الأدوية:

- أملاح الليثيوم lithium

- بعض مضادات الصرع مثل valproic acid و carbamazepine و gabapentin وLamotrigine و topiramate.
- مضادات الذهان (Aripiprazole، chlorpromazine، olanzapine، quetiapine، risperidone، ziprasidone) لعلاج الطور الهوسي
- مشاركة من Olanzapine و fluoxetine مع quetiapine.

سنتحدث هنا فقط عن الليثيوم.

تستخدم كربونات الليثيوم في العلاج والوقاية من المرض ثنائي الطور وهي فعالة عند 60.80 % من المرضى ولكن يجب استخدامها بحذر بسبب مشعرها العلاجي الضيق ويجب ضبط الجرعات بناءً على التراكيز البلاسمية.

الليثيوم هو شاردة أحادية التكافؤ والتي يمكن أن تحاكي وظيفة الصوديوم وذلك من خلال العبور خلال قنوات الصوديوم المبوبة بالفولتاج والمسؤولة عن نشوء كمون العمل. ولكن هذه الشاردة لا تخرج خارج الخلية بواسطة مضخة الصوديوم/بوتاسيوم ولذلك فهو يميل إلى التراكم داخل الخلية ويؤدي إلى ازالة استقطاب الخلية. لم تعرف آلية عمله في تثبيت المزاج ولكن من المعروف أنه يثبط الاشارات الخلوية المتواسطة بالإينوزيتول.

الحرائك الدوائية:

تمتص بشكل جيد وتبلغ أعلى تراكيز خلال 30 د إلى ساعتين. لا ترتبط ببروتينات البلاسما ولا تستقلب وإنما تطرح كلياً عبر البول. العمر النصفي 20 ساعة

التداخلات الدوائية:

تقلل المدرات وكذلك مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (ما عدا الأسبرين) من تصفية الليثيوم بمعدل 25% ولذلك يجب خفض الجرعة بنفس المقدار عند مشاركته معها. يسبب استخدام مضادات الذهان التقليدية مع الليثيوم زيادة في الأعراض خارج الهرمية.

التأثيرات السمية:

تتضمن التأثيرات السمية الخفيفة صداع وجفاف فم وعطش وتعدد بيلات وزيادة الشهية وشدة هضمية ورعاش خفيف (يمكن السيطرة عليه باستخدام Propranolol أو atenolol). بينما أعراض السمية العالية فتشمل تخليط عقلي، ورعاش شديد، عسر لفظ الكلمات، اختلاجات وموت. تشمل الآثار الجانبية المرافقة للاستعمال المزمن قصور درق، اضطرابات في الوظيفة الكلوية وزيادة وزن ووذمة.

Antiepileptic drugs

يعتبر الصرع اضطراب عصبي يصيب حوالي 0.5 - 1% من السكان ويعتبر ثاني أشيع مرض عصبي بعد السكتة الدماغية (stroke) وترتفع النسبة إلى 3% عند بلوغ الانسان عمر الثمانين.

طبيعة الصرع:

لا يعتبر الصرع مرضاً مفرداً وإنما هو مجموعة من الاضطرابات والمتلازمات الاختلاجية المختلفة (seizure) التي تنشأ عبر آليات متعددة وتشترك بحدوث تفريغ كهربائي (electrical discharge) مفاجئ وعالي التواتر للدفعات العصبية في مجموعة من العصبونات الدماغية وينتج عن هذا النشاط الكهربائي الشاذ مجموعة من الأعراض تتضمن فقدان الوعي وحركات غير طبيعية وسلوك غريب وإدراك شاذ وتكون هذه الأعراض محدودة من حيث زمنها إلا أنها قابلة للنكس في حال عدم المعالجة.

يبدأ الشذوذ في منطقة محددة من الدماغ وينتشر الى مناطق أخرى وتعتمد الأعراض الناتجة على المنطقة التي نشأ منها الشذوذ وكذلك على طريقة امتدادها في الدماغ وتتراوح من حدوث غياب قصير للانتباه الى نوبة اختلاجية (convulsion) تستمر لبضع دقائق. مثلاً إذا حدث التفريغ في منطقة القشرة المحركة (motor cortex) تكون الأعراض على شكل حركات شاذة وتشنجات معممة أما اذا بدأ الشذوذ في منطقة الفص القفوي (occipital) أو الجداري (parietal) تحدث هلوسات سمعية وبصرية وشمية بالاضافة إلى الاختلاجات.

يتم تقصي الفعالية الكهربائية الشاذة خلال النوبة أو بعدها بواسطة تخطيط الدماغ (electroencephalography (EEG).

أسباب الصرع (Etiology of epilepsy):

يصنف الصرع بحسب السبب إلى:

1. الصرع الأولي (Idiopathic) أوالصرع مجهول السبب: (ليس هناك سبب تشريحي للاختلاجات كالأذيات الدماغية أو الأورام) ولكنه قد ينجم عن أسباب جينية كحدوث خلل في الجينات المشفرة للقنوات الشاردية العصبية أو أسباب تتعلق بمرحلة ما قبل الولادة (prenatal).
2. صرع ثانوي (symptopathic): تحرَض الاختلاجات بعدد من الأسباب مثل

- الأذيات الدماغية: كالرضوح والأخماج والأورام وبعض الأمراض العصبية الدماغية الوعائية ونقص الأكسجة والأخماج السحائية وتبدلات درجة الحموضة والشوارد.
- سحب الكحول المفاجئ عند الكحوليين.
- استخدام الأدوية غير المشروع.
- هبوط سكر الدم.
- سحب بعض الأدوية مثل حالات القلق ومضادات الاكتئاب.

أنواع الصرع:

يصنف الصرع الى صرع جزئي وصرع معمم

1. الصرع الجزئي partial epilepsy: ينشأ من منطقة محددة من الدماغ ويبقى فقط في أحد نصفي الدماغ وقد يترافق مع اضطرابات حسية أواضطرابات سلوكية أو أعراض عصبية ذاتية وهذا حسب مكان التفريغ وهذا بدوره يصنف الى:

❖ الصرع الجزئي البسيط: لا ينتشر التفريغ لأية منطقة أخرى ولا يترافق مع غياب الوعي إنما يبدي المريض نشاطاً شاذاً في مجموعة عضلية محددة تسيطر عليها المنطقة الدماغية التي حدث فيها التفريغ وقد تحدث بعض الاضطرابات الحسية.

❖ الصرع الجزئي المعقد: يترافق مع هلوسات حسية مركبة واضطرابات عقلية وتبدلات في الوعي بسبب انتشار التفريغ الى المنطقة المسؤولة عن الوعي.

يترافق الصرع الجزئي غالباً مع حدوث ما يسمى بالنسمة (Aura) وهي عبارة عن أعراض تسبق النوبة الصرعية تضم هلاوس سمعية، غثيان وإقياء ودوخة.

2. الصرع المعمم generalized epilepsy: يترافق بالضرورة مع فقدان للوعي ويحدث تفريغ للشحنات في كل من نصفي الدماغ وله عدة أنماط:

- النوب التوترية الرمعية tonic-clonic seizure أو الداء الكبير grand mal: وهي الأكثر شيوعاً ويترافق مع تشنج وتقلصات عضلية شديدة لكل عضلات الجسم تستمر لدقائق ويغيب المريض عن الوعي ويسقط على الأرض ويترافق مع صرخة وتبول وتغوط وإلعاب وازرقاق الوجه، بعدها يعود المريض تدريجياً للوعي ولكن يشكو من تخليط وتعب ويغط في نوم عميق بسبب نفاذ مخازن الغلوكوز والطاقة.
- نوب الغيبة absence أو الداء الصغير petit mal: وتحدث عادة عند الأطفال بعمر 3-5 سنوات عدة مرات في اليوم حيث يتوقف الطفل فجأة عن انجاز ما كان يقوم به، يغيب عن الوعي ولكن دون أن يسقط على الأرض وإنما يفقد الانتباه ولا يشعر بما يدور حوله وعادة يترافق مع ذهول وحملقة وحركات سريعة للعين، يستمر لثوان ثم يعود للوضع الطبيعي وعادة يتراجع بعد البلوغ. يتميز عند اجراء EEG بوجود ثلاثة ارتفاعات مفاجئة (spike) في الثانية.
- النوب الرمعية العضلية (myoclonic): وتتألف من نوب قصيرة من التقلصات العضلية التي قد تستمر لعدة دقائق. تحدث عموماً بعد الاستيقاظ وقد تتضمن رعشات قصيرة في الأطراف. تبدأ هذه النوبات عادة بعد سن البلوغ.
- النوب الحموية: وتحدث لدى الأطفال الصغار عند وجود مرض مترافق مع حمى عالية وتتألف من اختلاجات توترية رمعية معممة ولا تؤدي بالضرورة إلى تشخيص الصرع.
- الحالة الصرعية (status epilepticus) وهي عبارة عن نوب اختلاجية تتكرر بسرعة من دون فواصل وهي حالة مهددة للحياة.

آلية حدوث الصرع:

يحدث الصرع نتيجة لحدوث التفريغ الشاذ في خلايا قشرة الدماغ والهيبوكامبوس (الحصين).

إن الأساس الكيميائي العصبي لحدوث التفريغ الشاذ غير مفهوم حتى الآن ولكن يمكن القول أن العوامل التالية قد تؤدي الى حدوثه:

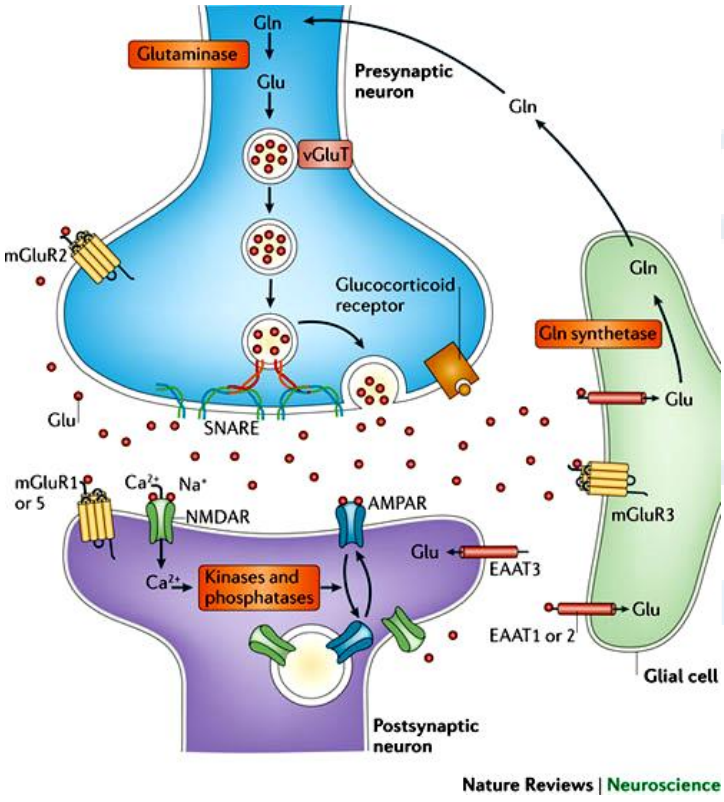
- زيادة في فعالية أو ناقلية الأحماض الأمينية المنشطة مثل الغلوتامات.
- تعطل في الناقلية المثبطة كنقص فعالية الغابا.
- خلل في الخصائص الكهربائية للخلايا المتأذية (خلل في عمل القنوات الشاردية).

الغلوتامات glutamate:

يعد الغلوتامات ناقل عصبي منشط ويتوزع بشكل متجانس في الجملة العصبية المركزية.

هناك مصدرين رئيسيين للغلوتامات: الأول ابتداءً من الغلوكوز (عبر حلقة كريبس) والثاني ابتداءً من الغلوتامين الذي يصطنع في الخلايا الدبقية ويتم أخذه من قبل الأعصاب.

يخزن الغلوتامات في الحويصلات قبل المشبكية حيث يدخل هذه الحويصلات بواسطة نواقل خاصة وبالتبادل مع شوارد الهيدروجين ويتحرر بالتسرب (exocytosis) المعتمد على الكالسيوم.



Nature Reviews | Neuroscience

يتحرر الغلوتامات في الفالق المشبكي ليرتبط بمستقبلاته التي تصنف إلى نوعين:

1. مستقبلات مرتبطة مع قنوات شاردية وهي على ثلاثة أنواع:

- مستقبلات NMDA: وهي مستقبلات عالية الألفة للمركب N-methyl-D-aspartate المضاهي الصنعي للغلوتامات تتواجد على سطح الخلية بعد المشبكية وعلى الخلايا الدبقية النجمية (astrocytes) وتدخل شوارد الكالسيوم والصوديوم مع انتقائية عالية للكالسيوم.
- مستقبلات AMPA: amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid وتتواجد على سطح الخلية بعد المشبكية وتدخل شوارد الصوديوم بشكل أساسي.
- مستقبلات Kainate: تتواجد على سطح الخلية بعد المشبكية وتدخل شوارد الصوديوم بشكل أساسي.

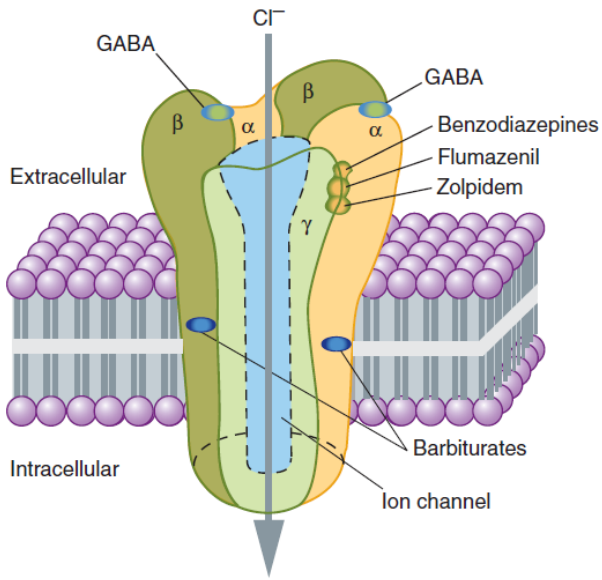
2. مستقبلات مرتبطة مع البروتين G (metapotropic) وتكون استجابتها أبطأ من سابقتها كونها تعتمد في عملها على وجود مرسال ثانوي (IP3) وتتواجد على الخلايا بعد المشبك وكذلك على الخلايا قبل المشبك (autoreceptors).

غاما أمينو بوتريك أسيد (gamma-aminobutyric acid):

يعتبر الغابا الناقل العصبي الرئيسي ذو التأثير المثبط في الدماغ.

يصطنع الغابا بشكل رئيسي من الغلوتامات بفعل أنزيم glutamic acid decarboxylase- GAD غلوتاميك أسيد دي كاربوكسيلاز المتواجد حصراً في الأعصاب المصنعة للغابا وليس في أية أعصاب أخرى. يستقلب الغابا داخل الخلايا العصبية والخلايا الدبقية بواسطة أنزيم الغابا ترانس أميناز ليعطي succinic semi-aldehyde.

يخزن الغابا في الحويصلات المشبكية عبر نواقل خاصة ويتحرر في الفراغ المشبكي بعد

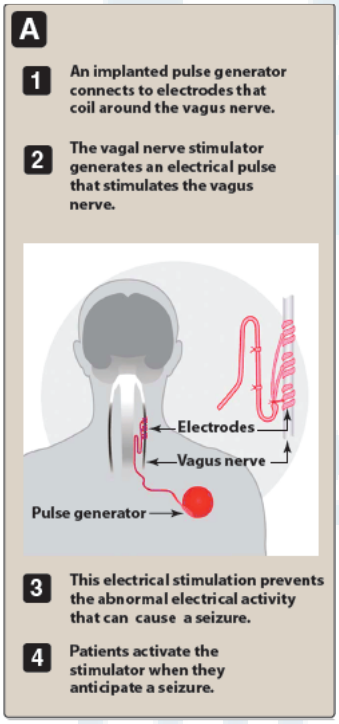


تنبيه الخلية قبل المشبك ليرتبط بمستقبلاته التي تتواجد على نوعين:

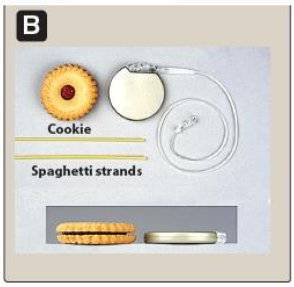
- مستقبلات $GABA_A$: وهي مستقبلات مرتبطة مباشرة مع قنوات شاردية نفوذة للكلور وتتواجد على الخلية بعد المشبك. إن دخول شوارد الكلور يؤدي إلى تخفيض استثارة الخلية.
- مستقبلات $GABA_B$: وهي مستقبلات مرتبطة مع البروتين G وتفعيلها يؤدي إلى نقص في تركيز cAMP وتتواجد على الخلية قبل وبعد المشبك.

يتم انهاء فعله بشكل رئيسي عن طريق إعادة قبطه إلى داخل الخلية (GAT-1) وكذلك عن طريق نزع الأمين (GABA-T).

معالجة الصرع بتنبيه العصب المبهم (Vagal nerve stimulation):



يتطلب تنبيه العصب المبهم اجراء عملية زرع جراحي لمولد نبضات صغير مع بطارية وسلك رصاص يلتف حول العصب المبهم. يعمل التنبيه على السيطرة على الاختلاجات بآلية غير معروفة. تعتبر هذه الطريقة فعالة في معالجة النوب الجزئية وعند المرضى المعندين على العلاج بالأدوية المضادة للصرع أو المتحسسين على تأثيراتها الجانبية.

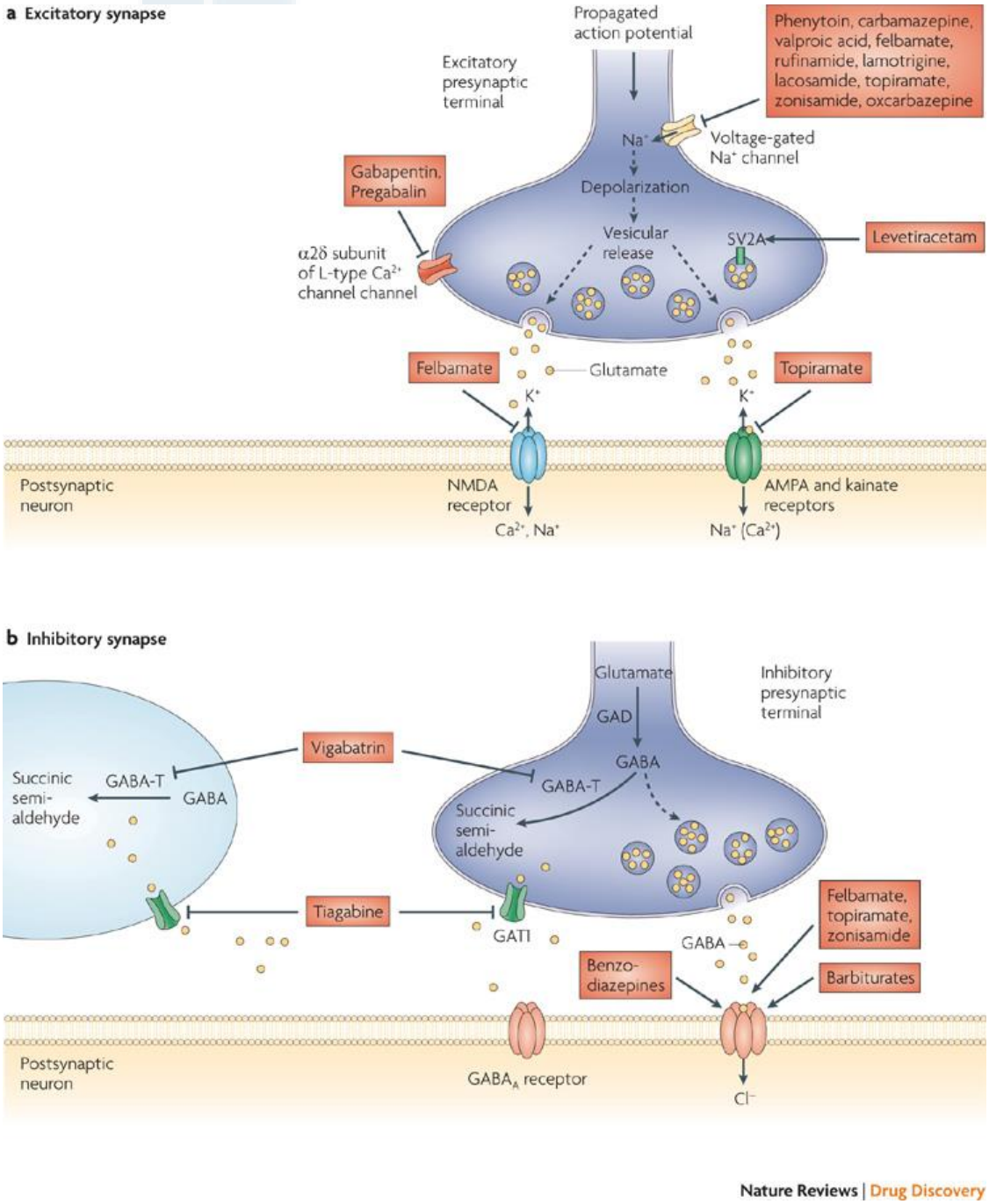


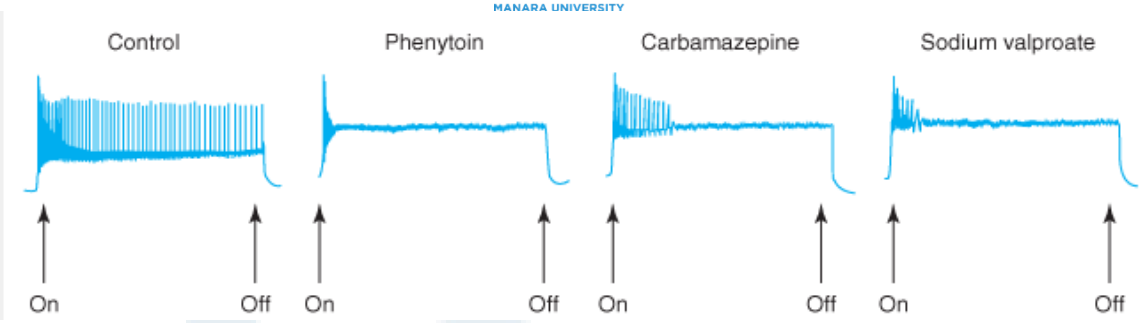
معالجة الصرع بالأدوية:

تعتمد آلية الأدوية المستخدمة في علاج الصرع على:

- معاكسة بدء حدوث التفريغ وانتشاره عن طريق حصر قنوات الصوديوم.

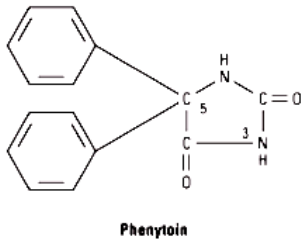
- زيادة فعالية الغابا (تثبيط استقلاب الغابا بتثبيط أنزيم الغابا ترانس أميناز وتثبيط إعادة قبط الغابا أو زيادة عدد وألفة مستقبلات الغابا بعد المشبكية).
- انقاص فعالية النواقل العصبية المنشطة كالغلوتامات.





فينتوئين (Phyntoin):

ينتمي من حيث البنية إلى مجموعة الباربيتورات.



يقلل من استثارة الخلايا بمنع دخول الصوديوم وتبين تجريبياً أنه ينقص من مدة وكثافة الاختلاجات المثارة كهربائياً عند الفئران.

يستعمل في معالجة النوب الجزئية والمعممة التوترية الرمعية والحالة الصرعية ولا يستعمل في معالجة صرع الغيبة.

يمتص جيداً عند اعطائه فموياً ويرتبط 80 - 90% من منه مع الألبومين وتتنافس بعض الأدوية كالفالبرويك أسيد والسلفوناميدات على هذا الارتباط وتثبط من ارتباط الفنتوئين وبالتالي ارتفاع تراكيزه الحرة وزيادة اطراحه الكبدي.

يستقلب في الكبد بواسطة أنزيمات الأكسدة (oxidase system) ويطرح على شكل غلوكورونيد. تحفز بعض الأدوية مثل الكاربامازيبين والفينوباربيتال من فعالية هذه الأنزيمات مما يقلل من تراكيز الفنتوئين في حين أن بعض الأدوية الأخرى مثل الإيزونيازيد يثبط من استقلاب الفنتوئين مما يزيد من تراكيزه إذا أعطي معها. يحفز الفنتوئين الأنزيمات الكبدية وهذا يزيد من معدل استقلاب بعض الأدوية كمضادات التخثر الفموية.

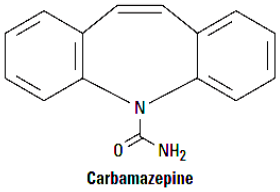
fosphentoin: هو طليعة دوائية للفنتوئين ويعطى وريدياً في الحالة الصرعية.

ت.ج: رنح، صداع، رأرأة، فقر دم ضخم الأرومات (Megaloblastic anaemia)، تلين عظام، تخليط وتأثير ماسخ (Teratogenic).

يعتبر كل من mephenytoin وethotoin من مشابهات الفنتوئين ويستعمل ethotoin في حال التحسس على الفنتوئين وهو أقل فعالية منه. يستقلب mephenytoin إلى nirvanol ذو الخواص المضادة للاختلاج.

كاربامازيبين (Carbamazepine):

مركب ثلاثي الحلقة يشابه imipramine وهو الأكثر استعمالاً في معالجة الصرع ويقوم بحصر قنوات الصوديوم كالفنتوئين. يستعمل في معالجة النوب المعممة التوترية الرمعية والنوب الجزئية مع فعالية خاصة في علاج الصرع الجزئي المعقد ولا ينصح بمشاركته مع مضادات الصرع الأخرى.



Carbamazepine

يستخدم أيضاً في علاج آلام الاعتلال العصبي (ألم العصب مثلث التوائم) والاكتئاب الهوسي ثنائي القطب.

يمتص بشكل جيد ويتمتع بعمر نصفي حوالي 36 ساعة عند اعطاء جرعة وحيدة وينخفض العمر النصفي إلى 15 ساعة عند اعطائه بشكل متكرر (بسبب فعاليته الكبيرة المحفزة للأنزيمات الكبدية).

يحفز الكاربامازيبين الأنزيمات الكبدية الميكروزومية ويسرع بالتالي من استقلاب بعض الأدوية كالفنتوئين ومانعات الحمل الفموية (oral contraceptives) والوارفارين والستيروئيدات القشرية. وبالمقابل ينخفض تركيز الكاربامازيبين عند استعماله مع الأدوية المحفزة للأنزيمات الكبدية. تنخفض تصفية الكاربامازيبين عند استعماله مع حمض الفالبرويك.

ت.ج: دوار، رنح، ازدواج الرؤية، نعاس وقد يسبب اضطرابات حركية وذهنية شديدة وقد يسبب احتباس للماء وبالتالي انخفاض تركيز الصوديوم (hyponatraemia) والعديد من التأثيرات الجانبية القلبية والهضمية.

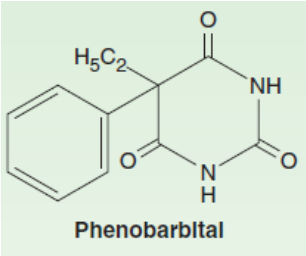
اوكسكاربازيبين (Oxcarbazepine): وهو طليعة دواء يستقلب لإعطاء مركب بفعالية شبيهة بالكاربامازيبين ولكن بقابلية أخف لتحفيز الأنزيمات الكبدية وبالتالي فإن له تداخلات دوائية أقل من سابقه وهو أقل فعالية من الكاربامازيبين وأكثر احداثاً لـ hyponatraemia.

Eslicarbazepine:

طليعة دواء يستقلب ليعطي مركبات فعالة في حالات الصرع الجزئي. يعطى مرة واحدة يومياً.

فينوباربيتال (Phenobarbital):

يعزز الفينوباربيتال من فعل الغابا عن طريق الارتباط بمستقبلات $GABA_A$ على موقع ارتباط مختلف عن موقع ارتباط البنزوديازيبينات. يستعمل في معالجة الصرع الجزئي والمعمم ولايستعمل في معالجة صرع الغيبة ويفضل استخدام الفينتوئين عن الفينوباربيتال كونه لايسبب التركين.



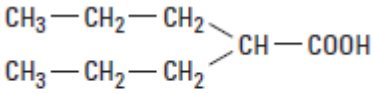
Phenobarbital

يمتص بشكل جيد وحوالي 50% من محتوى البلازما منه مرتبط بالألبومين ويطرح بشكل بطيء وعمره النصفي يتراوح بين 50 – 140 ساعة. يطرح 25% منه من دون تعديل وباعتباره حمض ضعيف فإن اطراحه يزيد بزيادة قلوية البول و75% الباقية تستقلب عن طريق الأكسدة والإرتباط في الكبد. يعتبر الفينوباربيتال محفز قوي للأنزيمات الكبدية ويسبب نقصان في تراكيز البلازما لعدة أدوية كالستيروئيدات وموانع الحمل الفموية والوارفارين ومضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة.

ت.ج: تركين، فقر دم ضخم الأرومات، تلين عظام.

فالبرويك أسيد (Valproic acid) أو الفالبروات:

فعال في علاج عدة أنواع من الصرع وخاصة صرع الغيبة وذلك لسميته المنخفضة ولانعدام تأثيره المركن ويستخدم عند الكبار الذين يجتمع عندهم الصرع الكبير والصرع الصغير (grand mal and petit mal). يستخدم أيضاً في علاج الإكتئاب ثنائي القطب.



Valproic acid

يسبب الفالبرويك أسيد زيادة ملاحظة في محتوى الدماغ من الغابا ويعتبر أيضاً مثبط ضعيف لعمل الأنزيمات المخربة للغابا وخصوصاً الغابا ترانس أميناز إلا أن هذا التأثير يكون خفيف جداً بالجرعات العلاجية وهو يحصر قنوات الصوديوم ولكن أقل من الفنتوئين وله فعالية مضادة لمستقبلات NMDA.

يمتص بشكل جيد عند تناوله فموياً ويطرح على شكل غلوكورونيد وعمره النصفي حوالي 15 ساعة. ينافس الفالبروات الفنتوئين على الارتباط ببروتينات البلاسما ويثبط استقلاب العديد من الأدوية كالفينوباربيتال

والفنتوئين والكاربامازيبين مما يؤدي إلى ارتفاع تراكيزهم البلازمية. يقلل الفالبروات بشدة من تصفية اللاموتريجين.

ت.ج: اضطرابات هضمية (غثيان واقياء وألم بطني وحرقة في الفؤاد). قد يتساقط الشعر ويتجعد عند 10% من المرضى وفي حالات نادرة جداً تسمم كبدي. له تأثير مشوه للأجنة لذلك لا يعطى للحوامل أو في فترة التخطيط للحمل.

لاكوزاميد Lacosamide:

يعمل من خلال تعطيل قنوات الصوديوم المبوبة بالفولتاج. يستعمل في معالجة الصرع الجزئي عند الأشخاص بعمر 16 وما فوق. يعطى فموياً وحقناً وريدياً. تتضمن التأثيرات الجانبية دوار وصداع واقياء وازدواج في الرؤية. لا يحفز ولا يثبط الأنزيمات الكبدية لذلك فإن تداخلاته الدوائية مهملة.

روفيناميد Rufinamide:

يعمل على قنوات الصوديوم المبوبة بالفولتاج حيث يطيل من زمن الحالة غير الفعالة للقناة. يستخدم لعلاج النوبات الصرعية المختلفة (التوترية الرمعية والجزئية) عند المرضى بعمر 4 سنوات أو أكثر. يعطى هذا الدواء مع الطعام ويسبب النعاس والاقياء وحدوث ترفع حروري واسهال عند بعض المرضى.

ايتوسوكسيميد (Ethosuximide):

طوّر الايتوسوكسيميد عن طريق احداث تعديل على حلقة الباربيتورات وينتمي الى صف السوكسين أميد.

يستخدم في علاج صرع الغيبة مع فعالية منخفضة جداً في علاج أنواع الصرع الأخرى.

الآلية الرئيسة لفعله هي حصر قنوات الكالسيوم من النوع T مما يقلل من تحرر النواقل العصبية المنشطة.

يمتص بشكل جيد ويستقلب ويطرح بشكل مشابه للفينوباربيتال وعمره النصفي حوالي 50 ساعة.

ت.ج: غثيان وقهم ووسن ودوار.

ريتيغابين Retigabine أو ezogabine:

رخص في عام 2010 لعلاج الصرع الجزئي. يعمل من خلال تسهيل عمل قنوات البوتاسيوم مما يقلل من تحرر النواقل العصبية كالغلوتامات. لا يتأثر امتصاصه بالطعام وليس له تداخلات دوائية. ت.ج: دوار، نعاس، تغيم رؤية، تخليط وتلعثم وخلل في وظيفة المثانة بنسبة 9.8%.

البنزوديازبينات (Benzodiazepines):

مثل Diazepam، Clonazepam ، Lorazepam ، clobazam.

يعطى الديازيبام بشكل حقن وريدية أوبشكل تحاميل شرجية ويستعمل لعلاج الحالة الصرعية كون تأثيره سريع جداً بالمقارنة مع الأدوية الأخرى. Lorazepam أكثر فعالية وأطول في زمن التأثير من الديازيبام.

Clonazepam: دواء ذو زمن تأثير طويل يستخدم في علاج صرع الغيبة والنوب الرمعية العضلية

ت.ج: التركين والتحمل وحدوث أعراض سحب عند الايقاف المفاجىء للدواء.

فيغاباترين (Vigabatrin):

هو دواء صنعي مضاهئ للغابا صمم خصيصاً ليثبط أنزيم الغابا ترانس أميناز وبالتالي يزيد من محتوى الدماغ من الغابا ومن النقل العصبي المتواسط بالغابا. يثبط الفيغاباترين أنزيم الغابا ترانس أميناز بشكل نوعي وغير عكوس لذلك فهو يعطي تأثير طويل الأمد رغم أن عمره النصفي قصير (يعطى فموياً مرة واحدة يومياً).

ت.ج: نادرة ولكن قد يسبب اكتئاب عند بعض المرضى واضطرابات نفسية.

لاموتريجين (Lamotrigine):

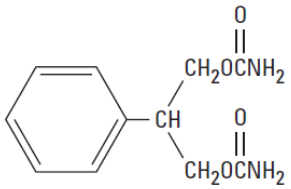
يماثل الفنتوئين والكاربامازبين بكونه يحصر قنوات الصوديوم ويثبط إفراز الحموض الأمينية المنشطة.

له طيف علاجي واسع ويعتبر فعالاً في معالجة النوب الجزئية والمعممة وفي معالجة صرع الغيبة وبعض الإضطرابات النفسية (الاضطراب ثنائي القطب). عمره النصفي 24 . 35 ساعة وينقص هذا الزمن بالأدوية

المحرضة للأنزيمات الكبدية كالكاربامازيبين والفنتوئين ويزداد بأكثر من 50% باضافة الفالبروات لذلك يجب إنقاص الجرعة عند مشاركته مع الفالبروات ويعطى فموياً.

ت.ج:غثيان, دوار, رنح ,وتفاعلات فرط تحسس.

فيلبامات (Felbamate):



Felbamate

يحصر مستقبلات NMDA حيث يتنافس مع الموقع الرابط للغليسين وكذلك يرتبط مع مستقبلات الغابا A ويبدي فعالية شادة لها ويبدي تأثيراً ضعيفاً كحاصراً لقنوات الصوديوم. له فعل مضاد للاختلاج واسع الطيف ويحتفظ به لعلاج الصرع المعند.

ت.ج: غثيان، أرق وهيوجية. ارتبط استخدامه مع حدوث فقر دم لا تنسجي والتهاب كبدي شديد

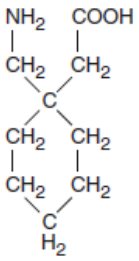
توبيرامات (Topiramate):

وهو دواء يتميز بتأثير قليل على كل شيء فهو يحصر قنوات الصوديوم ويحصر مستقبلات AMPA ومستقبلات KA وله فعالية شادة لمستقبلات الغابا. يستخدم كالفنتوئين في علاج النوب الجزئية والنوب التوترية الرمعية. وكذلك في معالجة الشقيقة.

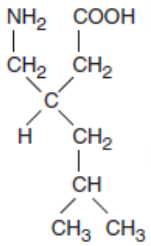
ت.ج: كمعظم مضادات الصرع لا يعطى للفتيات في سن الانجاب كون له تأثيراً ماسخاً (teratogenic) وما عدا ذلك يعتبر خالياً من التأثيرات الجانبية.

غابابينتين (Gabapentin) وبريغابالين (pregabalin):

طور الغابابينتين ليكون دواء منحل بالدسم مضاهئ للغابا يعبر الحاجز الدماغي الدموي ولكن للمفاجأة تبين أنه لايعمل على مستقبلات الغابا ولكن يحصر قنوات الكالسيوم من النوع T ويثبط افراز العديد من النواقل العصبية.



Gabapentin



Pregabalin

يستخدم كدواء مفرد لعلاج نوبات الصرع الجزئي البسيطة والمركبة ولعلاج ألم الاعتلال العصبي ويستخدم في علاج اضطرابات الهلع والقلق الاجتماعي.

عمره النصفي 6 ساعات لذلك يعطى 2-3 مرات يومياً ويطرح بدون تعديل في البول ولا يتداخل مع الأدوية الأخرى.

ت.ج: تركين ورنح.

يعتبر البريغابالين أكثر فعالية من سابقه.

تياغابين (Tiagabine):

هو دواء مضاهئ للغابا يجتاز الحاجز الدماغي الدموي ويعمل على تثبيط إعادة قبط الغابا من قبل الأعصاب والخلايا الدبقية مما يزيد تركيز الغابا الخارج خلوي ويقوي ويطيل من الإستجابة المشبكية المتواسطة بالغابا.

يعتبر فعالاً في علاج الصرع الجزئي.

ت.ج: نعاس وتخليط.

ليفي تيرا سيتام (Levetiracetam):

يستخدم كخط علاج أولي في حالات الصرع الجزئي وبالمشاركة مع الأدوية الأخرى في علاج النوب التوترية الرمعية. تم ترخيصه في عام 2008. آلية تأثيره غير معروفة تماماً ولكن هذا الدواء يرتبط بالغلوكوبروتين الحويصلي المشبكي (synaptic vesicle glycoprotrein) ويحصر قنوات الكالسيوم قبل المشبكية مما يؤدي الى نقص في تحرر النواقل العصبية.

يستخدم أيضاً كحال للقلق وفي علاج الزهايمر وقد يستخدم أيضاً في علاج آلام الاعتلال العصبي والرعاش الأساسي.

ت. ج: صداع، دوار، ضعف واضطرابات في النوم.

زونيسـاميد (Zonisamide):

هو مشتق سلفاميدي صنع ليعمل كمضاد حيوي ولكن تبين أن له فعالية مضادة للصرع. يعمل عن طريق حصر قنوات الصوديوم وله فعالية شادة لمستقبلات الغابا. يستخدم في معالجة حالات الصرع الجزئي.

عمره النصفي 60. 80 ساعة

ت.ج: نعاس، فقدان شهية وله تداخلات دوائية.

تلخص الاستخدامات السريرية لأدوية الصرع كالتالي:

- ✓ علاج الصرع الكبير (الرمعي التوتري): Carbamazepine (الأفضل في نسبة التأثير/الخطر)

  Phyntoin

  Valproic acid

  ويفضل استخدام دواء واحد لمنع التداخلات الدوائية:

  وتتضمن الأدوية الجديدة المستخدمة في علاج الصرع الكبير:

  Gabapentin ،Felbamate ،Lamotrigine ، Vigabatrin
- ✓ علاج الصرع الجزئي: Carbamazepine وValproic acid وكبدائل يستخدم clonazepam وPhyntoin
- ✓ علاج صرع الغيبة: Ethosuximide ويستخدم Valproic acid عندما يتشارك صرع الغيبة مع النوب التوترية الرمعية.
- ✓ علاج النوب الرمعية العضلية: diazepam
- ✓ ألم الاعتلال العصبي: carbamazepine, gabapentin, pregabalin
- ✓ لتحسين المزاج في ثنائي القطب carbamazepine، Valproic acid، lamotrigine

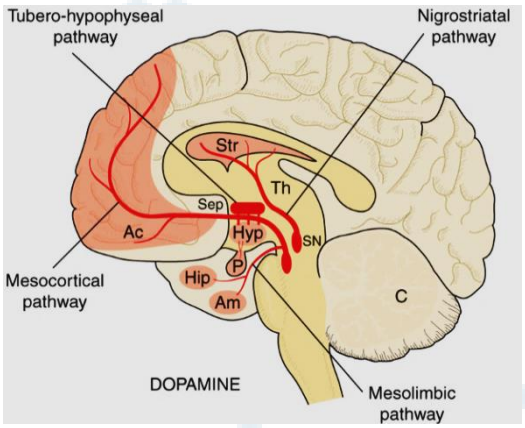
مقدمة فيزيولوجية عن الدوبامين (Dopamine)

يعتبر الدوبامين ذو أهمية خاصة فيما يختص بالأمراض العصبية كمرض باركنسون والفصام واضطرابات نقص الانتباه والإعتماد على الأدوية وبعض الاضطرابات الغدية.

يتوزع الدوبامين في الدماغ في منطقة الجسم المخطط (corpus straitum) التي تعتبر جزءاً من الجهاز الحركي خارج الهرمي (Extrapyramidal motor system) والمسيطرة على تنسيق الحركات وكذلك تتواجد تراكيز عالية منه في الجهاز اللمبي (limbic system) والوطاء (Hypothalamus) حيث يتحرر إلى الغدة النخامية ويثبط إفراز البرولاكتين.

مسالك الدوبامين في الجملة العصبية المركزية (Dopaminergic pathways in the CNS):

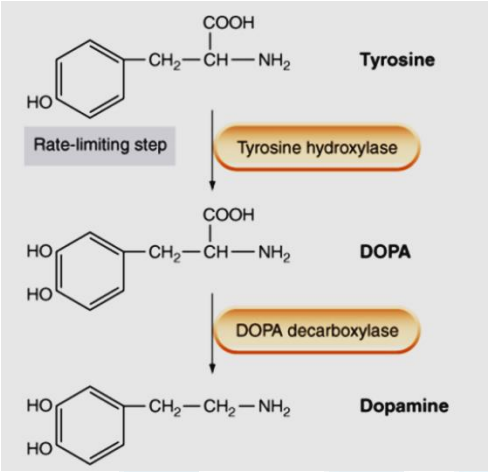
- السبيل الأسود المخطط (nigrostriatal pathway) وتتألف من أجسام الخلايا في المادة السوداء (substantia nigra) واستطالاتها التي تنتهي في الجسم المخطط وهي هامة في مراقبة وتنسيق الحركات.
- السبيل المتوسط اللمبي والمتوسط القشري (mesolimbic/mesocortical pathways) و تتألف من أجسام خلايا تتوضع في الدماغ المتوسط (midbrain) واستطالاتها التي تنتهي إلى أجزاء من الجهاز اللمبي وإلى القشرة وهي مسؤولة التصرفات والمشاعر، الشعور بالمكافأة والدوافع، الذاكرة والمعرفة، الاتصال مع الآخرين ومعالجة الأمور والاستجابة للشدة والاعتماد على الأدوية.



- السبيل النخامي الاحدودي (tuberohypophyseal system) وهي خلايا تتوضع في الوطاء وتنتهي استطالاتها في الغدة النخامية (pituitary gland) وهو مسؤول عن مراقبة الوظائف الغدية.

اصطناع وتخزين وتحرر الدوبامين:

يصطنع الدوبامين ابتداءً من التيروزين بواسطة أنزيم التيروزين هيدروكسيلاز حيث يتم اصافة زمرة هيدروكسيل إلى الموقع 3 من الحلقة العطرية ليتكون L-DOPA يتم لاحقاً نزع الكربوكسيل من ال L-DOPA بواسطة أنزيم



L-DOPA دي كربوكسيلاز أو aromatic L- aminoacid decarboxylase (وهو أنزيم غير نوعي لأنه ينزع زمرة الكاربوكسيل من عدة حموض أمينية عطرية مثل التيروزين والتربتوفان و L-DOPA) ليتحول إلى دوبامين الذي يتم اختزانه في الحويصلات المشبكية بواسطة نواقل خاصة به وبذلك تتم حمايته من الأنزيمات المحللة له.

يتحرر الدوبامين إلى الفراغ المشبكي (عندما تأتي إشارة لتحرره) ويرتبط بمستقبلاته ليبدي تأثيراته.

يتم انهاء فعل الدوبامين بشكل رئيسي من خلال إعادة قبطه بواسطة نواقل خاصة إلى الخلايا قبل المشبكية ليعاد تخزينه في الحويصلات وكذلك من خلال استقلابه بفعل أنزيمات مونوأمين أوكسيداز MAO (المتواجدة في كلا الخليتين قبل وبعد المشبك) والكاتيكول-او-ميتيل ترانسفيراز COMT (الموجود في الخلية بعد المشبك). يقود استقلاب الدوبامين إلى تشكل مركبات ميلانية بنية اللون.

مستقبلات الدوبامين:

يرتبط الدوبامين بمستقبلاته من النمط D1 إلى D5 الموجودة على سطح الخلية بعد المشبك.

يرتبط كلا المستقبلان D1 و D5 بالبروتين Gs التنشيطي ويؤدي تفعيله إلى تنشيط أنزيم الأدنيل سيكلاز وزيادة تركيز cAMP (أدنيل مونو فوسفات الحلقي) بينما ترتبط مستقبلات D2 وD3 وD4 بالبروتين Gi التثبيطي ويؤدي تفعيله إلى تثبيط أنزيم الأدنيل سيكلاز ونقص تركيز cAMP.

تتواجد المستقبلات D_1 في الوطاء والجهاز اللمبي والجسم المخطط.

تتواجد المستقبلات D_2 في الغدة النخامية والوطاء والجهاز اللمبي والجسم المخطط.

تتواجد المستقبلات D_3 في الجهاز اللمبي.

تتواجد المستقبلات D_4 في الجهاز اللمبي والقشرة.

وظائف الدوبامين:

كما ذكرنا سابقاً فإن للدوبامين دور في:

- تنسيق ومراقبة الحركات:

نقص الدوبامين في السبيل المخطط الأسود يؤدي إلى الإصابة بمرض باركنسون (اضطراب حركي).

حصر مستقبلات D2 بالأدوية المضادة للذهان يسبب أعراض شبيهة بأعراض باركنسون.

- تأثيرات تتعلق بالسلوك:

هناك أدلة على ارتباط مرض الفصام بفرط الفعالية الدوبامينية في الجهاز اللمبي.

- وظائف غدية عصبية:

يثبط الدوبامين إفراز البرولاكتين من الغدة النخامية (مستقبلات D2)

- تحريض الغثيان والإقياء:

تتواجد مستقبلات D2 في النخاع (medulla) حيث تتواجد المستقبلة الكيميائية القادحة (chemoreceptor trigger zone) حيث تحرض الغثيان والإقياء (الأدوية التي تزيد من الدوبامين تحدث غثيان وإقياء كتأثيرات جانبية بينما الأدوية المضادة للدوبامين مثل phenothiazines و metoclopramide تمتلك تأثيراً مضاداً للإقياء.)

أما محيطياً فيرتبط الدوبامين بمستقبلات D2 الموجودة في العديد من الأسرة الوعائية ويسبب توسعها (ويقلل بذلك من المقاومة المحيطية) أما بالجرعات الأعلى فهو يفعل مستقبلات 1α وبالتالي يسبب تقبض وعائي. ويرتبط أيضاً بمستقبلات 1β في القلب مما يزيد سرعة وقلوصية القلب.

الأدوية المستخدمة في علاج داء باركنسون

(Drugs used in Parkinson's disease)

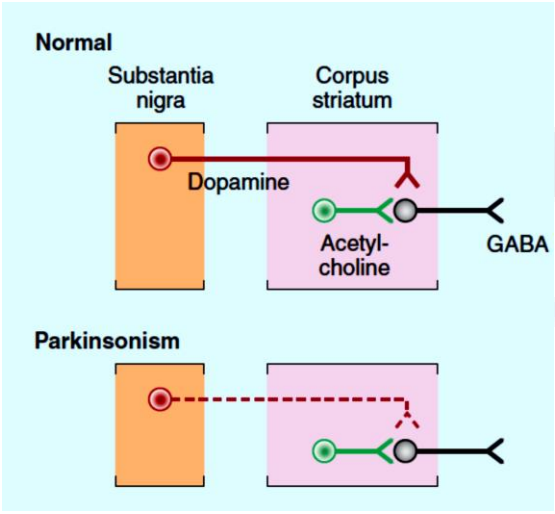
مرض باركنسون أو الشلل الرعاشي (paralysis agitans) وهو مرض تنكسي يصيب الجملة العصبية المركزية ويتصف باضطرابات مترقية تصيب النظام الحركي ويحدث عادةً عند المسنين فوق 50 عام (نسبته 1% فوق 65 عام) ويصيب الذكور أكثر من الإناث وبمعدل الضعف.

الأعراض:

- رعاش (tremor) وقت الراحة ويقل أثناء النوم والقيام بحركات إرادية. يبدأ عادة باليدين (حركة لف السيجارة)
- صلابة عضلية (muscle rigidity)
- بطء في الحركات الإرادية (bradykinesia) (من الصعب البدء بالحركات)
- خلل في الحفاظ على الوضعية وتوازن الخطوات والمشي (Postural disturbance)
- في المراحل المتأخرة يحدث الخرف

الفيزيولوجيا الإمراضية:

يحدث داء باركنسون بشكل رئيسي بسبب تخرب الخلايا المنتجة للدوبامين في منطقة المادة السوداء في الدماغ (substantia nigra compacta) والتي تمارس فعلاً تثبيطياً على أعصاب الغابا في الجسم المخطط (corpus striatum) المرتبط بالنوى القاعدية في الدماغ (basal ganglia) مما يؤدي إلى حدوث خلل في تنسيق حركات الجسم.



يعتقد أن للعصبونات الكولينرجية دور في هذا المرض.

تمارس الأعصاب الكولينية فعلاً منشطاً على أعصاب الغابا في الجسم المخطط (بعكس الأعصاب الدوبامينية).

إن نقص الأعصاب الدوبامينية المثبطة يسبب اختلال في التوازن ورجوح الكفة باتجاه عملية التنشيط من قبل العصبونات الكولينية.

وهذا يطلق سلسلة من الاشارات غير الطبيعية تؤدي لفقدان السيطرة على الحركات العضلية وتساهم في احداث المرض.

لا تبدأ أعراض المرض بالظهور إلا بعد تخرب 70% من خلايا substantia nigra compacta وانخفاض مستوى الدوبامين من 80.60% بالمقارنة مع المستويات السوية ولذلك فإن الوقاية من هذا المرض أو حتى المعالجة المبكرة مستحيلة.

ملاحظة: تتألف المادة السوداء substantia nigra من قسمين:

substantia nigra compacta وتحرر الدوبامين.

substantia nigra reticulata وتحرر GABA.

وينتج اللون الأسود للمادة السوداء نتيجة تراكم مستقلبات الدوبامين النهائية والتي تكون على شكل مستقلبات حاوية على الميلانين.

مسببات المرض:

يحدث في معظم الحالات دون سبب واضح (idiopathic) ولكن قد يحدث بعد حدوث السكتات الدماغية (stroke) والتهابات الدماغ الفيروسي (viral encephalitis) أو بعد التعرض لبعض السموم البيئية (مبيدات حشرية) والمواد الكيميائية مثل الميتيل فينيل تتراهيدروبيريدين وتتآزر العوامل الوراثية مع العوامل البيئية لاحداث المرض. ويعزى حدوث المرض أيضاً إلى حدوث الموت المبرمج للخلايا (programmed cell death) بسبب تشكل الجذور الحرة وعوامل الشدة التأكسدية (oxidative strss) حيث تتلقى الخلية اشارات سلبية خاطئة تؤدي إلى موتها التدريجي.

تشير الدراسات إلى أن التدخين وتناول القهوة ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والمستويات العالية من حمض البول تعتبر عوامل حماية ضد حدوث المرض في حين تزداد نسبة حدوثه عند العاملين في مجال التدريس والعناية

الصحية والزراعة أو الأشخاص الذين يتعرضون للرصاص والمنغنيز أو الذين يعانون من نقص في الفيتامين D

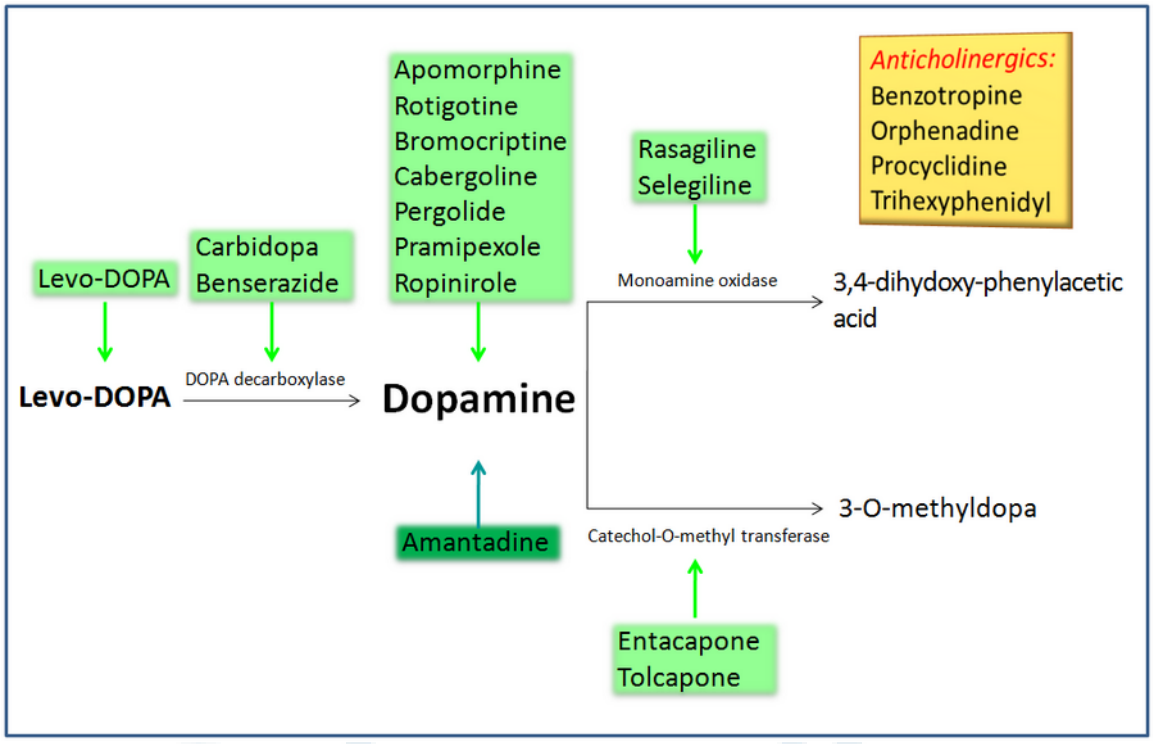
!!!!!!!!!

معالجة داء باركنسون:

يعالج داء باركنسون بشكل رئيسي بالأدوية ولكن هناك طرق أخرى تعتمد على التنبيه الكهربائي العميق للدماغ أو عملية زرع نسيج دوباميني جنيني (مادة سوداء) أو المعالجة بالخلايا الجذعية (قيد الدراسة).

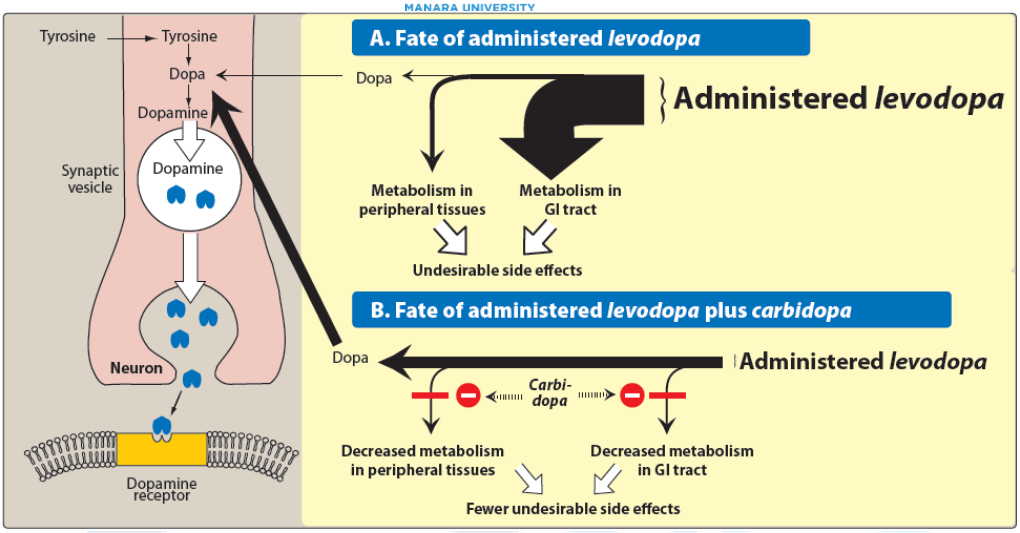
المعالجة الدوائية:

تستخدم المعالجة الدوائية لتخفيف أعراض المرض ولكنها لا تمنع تطوره وتتضمن:



ليفو دوبا (L-Dopa):

وهو طليعة استقلابية للدوبامين ويعتبر أكثر الأدوية فعالية حتى الآن وهو يخترق الحاجز الدماغي الدموي BBB (خلافاً للدوبامين) ويتحول بفعل أنزيم الدوبا دي كاربوكسيلاز إلى دوبامين في الدماغ ويعمل الفيتامين B6 (Pyridoxine) كمرافق لهذا الأنزيم.



الحرائك الدوائية:

يتم امتصاص الليفودوبا من القناة الهضمية ويؤثر وجود الطعام على عملية الامتصاص. يتم ذلك بواسطة النقل الفعال وباستخدام حوامل خاصة. يؤثر تناول الأطعمة الغنية بالبروتينات بطريقة تنافسية على امتصاص الليفودوبا من القناة الهضمية لذلك يجب أن يعطى قبل الطعام ب 45 . 60 دقيقة. تبلغ تراكيزه الذروة بعد 2.1 ساعة وعمره النصفي 3.1 ساعة وقد تختلف هذه الأزمنة بحسب الأشخاص. يستقلب إلى DOPAC(dihydroxyphenylacetic acid) ويدخل فقط من 3.1 % منه بشكل غير متغير إلى الدماغ. ولذلك يجب اعطاء كميات كبيرة منه إلا في حال مشاركته مع مثبطات الدوبا دي كاربوكسيلاز (carbidopa أو benserazide) التي لا تعبر BBB وتمنع تحوله المحيطي إلى دوبامين وتقلل من الجرعة بمعدل 75% وتقلل من التأثيرات الجانبية الناتجة عن تشكل الدوبامين المحيطي والمتضمنة:

- تأثيرات هضمية: قهم، غثيان واقياء بسبب تنبيه مركز تحريض الإقياء (chemoreceptor trigger zone)
- تأثيرات قلبية: تسرع قلب وزيادة قلوصية البطينات ولانظميات (نتيجة تنبيه مستقبلات بيتا 1) وانخفاض ضغط عند بعض المرضى (وأحياناً ارتفاع ضغط بحسب الجرعة)

- توسع حدقة نتيجة زيادة الفعالية الادرينالية على القزحية والتي قد تتسبب بهجمة زرق حادة عند بعض المرضى.
- تلون البول واللعاب باللون البني بسبب الصباغ الميلانيني الناتج عن أكسدة الدوبامين.

يسبب هذا الدواء استعادة النقل العصبي الدوباميني في الجسم المخطط بتحسين تركيب الدوبامين في العصبونات السليمة ويخفف معظم أعراض المرض ويخفف من شدتها عند ثلثي المرضى في السنوات الخمس الأولى من استخدامه وبعد ذلك تقل الاستجابة له بسبب التخرب المستمر للأعصاب الدوبامينية. يسبب الاستعمال طويل الأمد لليفودوبا إلى حدوث ظاهرة (on-off) تتجلى بفترات من عدم الإستجابة (تعذر الحركة akinesia وعدم القدرة مثلاً على النهوض من السرير ومتابعة المشي) تليها فترات من الإستجابة الطبيعية وتحدث هذه الظاهرة بعد عدة سنوات من اعطائه.

تتجلى التأثيرات المركزية لاستعمال الليفودوبا ب:

- تأثيرات سلوكية: هذيان وهلاوس سمعية وبصرية (أعراض فصامية) وكوابيس كما وتحدث تبدلات في المزاج وقلق وأرق. يمكن معالجة هذه الأعراض باستخدام مضادات الذهان اللانموذجية التي لا تؤثر على مستقبلات D2.
- حدوث عسر حركة dyskinesia (تحدث عند 80% من المرضى بعد عشر سنوات من المعالجة) يتجلى بتقلصات شديدة في الوجه والأطراف بسبب فرط الفعالية الدوبامينية في النوى القاعدية.
- تموجات في الاستجابة: تظهر عند تكرار الجرعات وترتبط بزمن تناول الليفودوبا تتجلى بظاهرة تعذر الحركة المرتبط بنهاية الجرعة end-of-dose akinesia

التداخلات: يقلل الفيتامين B6 من تأثير الليفودوبا بسبب زيادة استقلابه محيطياً. استعمال الليفودوبا مع مثبطات المونوأمين أوكسيداز مثل phenelzine يمكن أن يسبب نوبات من ارتفاع الضغط نتيجة تعزيز انتاج الكاتيكول أمينات. وقد يتفاقم الزرق وقد تتطور اللانظميات القلبية. يعطى بحذر لمرضى القرحة الهضمية (قد يترافق استعماله مع نزف هضمي).

مثبطات الكاتيكول أو ميتيل تر انسفيراز COMT inhibitors:

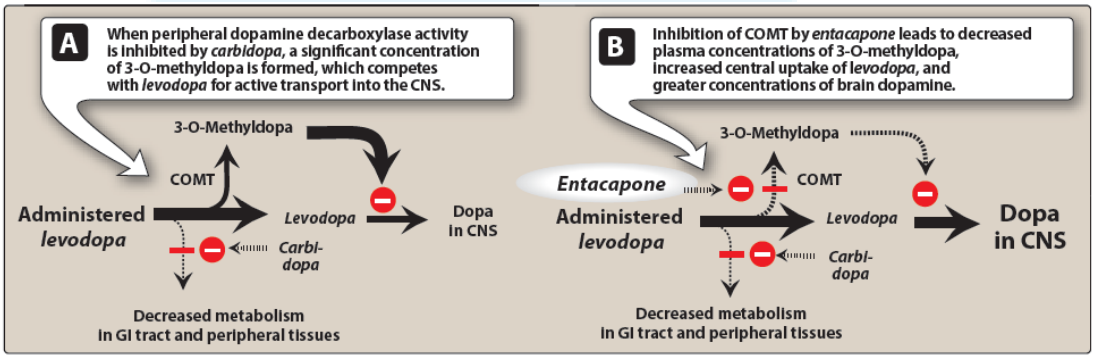
وتضم Tolcapone و Entacapone.

تقوم أنزيمات COMT بمتيلة الليفودوبا إلى 3-O-methyl dopa الذي ينافس مع الليفودوبا على النقل إلى CNS.

إن حصر فعالية أنزيم الدوبا دي كاربوكسيلاز المحيطية تزيد من فعالية COMT واستقلاب الليفودوبا. ولذلك فإن حصر فعالية COMT تزيد من نقل الليفودوبا إلى CNS وبالتالي من تشكل الدوبامين مركزياً. ولهذا السبب تشارك هذه الأدوية مع الليفودوبا والكاربي دوبا لعلاج الأعراض الباركنسونية.

تمتص بشكل جيد بعد تناولها فموياً ولا يتأثر امتصاصها بالطعام ويملك Tolcapone فترة تأثير أطول من Entacapone.

ت ج: اسهال، هبوط ضغط دم انتصابي، غثيان، قهم، هلوسات واضطرابات في النوم وقد يسبب Tolcapone تنخر كبدي صاعق لذلك يستعمل بحذر شديد مع مراقبة وظائف الكبد وقد حل بدلاً عنه Entacapone الذي لا يسبب هذه السمية.



مثبطات المونوأمينو أوكسيداز (MAO inhibitors):

بالمقارنة بين النورابنفرين والدوبامين فإن الدوبامين يشكل ركيزة مفضلة لـ MAO B واستخدام أدوية مثل Selegiline يحصر تدرك الدوبامين بـ MAO B بشكل نوعي.

Selegiline أو Deprenyl هو مثبط انتقائي غير عكوس لـ MAO B الذي يستقلب الدوبامين داخل العصبونات الدوبامينية ويكون انتقائياً بالجرعات الخفيفة إلى المتوسطة بينما يفقد هذه الانتقائية بالجرعات العالية. ان

استخدام هذا الدواء يزيد من مستويات الدوبامين في الدماغ ويعزز من عمل الليفودوبا اذا أعطي معه. يستقلب هذا الدواء إلى مشتقات أمفيتامينية ويسبب بذلك الأرق فلا يعطى للمرضى بعد الظهر.

Rasagilline هو مثبط انتقائي غير عكوس لـ MAO B يبدي فعالية أكبر ب 5 مرات من Selegiline ولا يستقلب إلى مشتقات أمفيتامينية.

شادات مستقبلات الدوبامين :

وتتضمن الشادات القديمة (Bromocriptine و pergolide) و الحديثة مثل (pramipexole، apomorphine، rotigotine ، ropinirole) لا يوجد دليل على أن أحدها أكثر فعالية من الآخر وتتفاوت استجابة المرضى عليها.

تمتاز هذه الأدوية بأن فترة تأثيرها أطول من الليفودوبا ولذا فهي فعالة في المرضى الذين تحدث لديهم تموجات في الاستجابة لليفودوبا. وتترافق المعالجة البدئية بهذه الأدوية مع خطر أقل لتطور عسر الحركة وتموجات الاستجابة.

Bromocriptine: شاد لمستقبلات الدوبامين D2 استخدم سابقاً في علاج داء باركنسون. هويثبط افراز البرولاكتين من الغدة النخامية ولذلك يستخدم في علاج ثر الحليب (galactorrhoea) و تثدي الرجال (gynaecomastia). عمره النصفي 6.5 ساعات. يسبب استعماله غثيان واقياء وقهم وهبوط ضغط دم انتصابي وتشنج وعائي محيطي في الأصابع وكذلك احمرار وألم في مفاصل القدمين واليدين ووذمة محيطية وفي حالات نادرة يحدث تليف في غشاء الجنب وتليف في البريتوان. ويسبب استعماله عند مرضى الفصام تدهور الحالة العقلية ويطور المشاكل القلبية عند المرضى مع سوابق احتشاء عضلة القلب.

Pergolide: شاد D1 و D2 يسبب استعماله اعتلال في صمامات القلب.

Ropinirole: شاد D2 ويمكن أن يستعمل كعلاج وحيد في الحالات المعتدلة من المرض.

Pramipexole: شاد D3 ويمكن أن يستعمل كعلاج وحيد في الحالات المعتدلة من المرض

وهي تخفف من العجز الحركي عند المرضى الذين لم يعالجو أبداً بالليفودوبا ومرضى باركنسون المتقدم المعالجين بالليفودوبا. لا تسبب هذه الأدوية تشنجات وعائية ولا تليفات وعسر الحركة أقل حدوثاً ولكن التأثيرات الهضمية شائعة.

يستعمل الأبومورفين حقناً تحت الجلد للتدبير الحاد لحالة عسر الحركة أو ظاهرة (off) المحدثة بالليفودوبا وهو يسبب غثيان و اقياء شديدين مما يستلزم اعطاء مضادات الإقياء مسبقاً.

Amantadine:

هو دواء مضاد للفيروسات واكتشف في عام 1969 فعاليته في علاج داء باركنسون. آلية عمله غير واضحة ولكن يقترح أنه يزيد تحرر الدوبامين ويثبط اعادة قبطه وله فعالية مباشرة على مستقبلات الدوبامين. يعتبر أقل فعالية من الليفودوبا وتقل فعاليته بعد عدة أسابيع من بدء العلاج. يحصر المستقبلات الكولينية ومستقبلات NMDA. يسبب استخدامه تململ، هياج، تخليط ذهني، وهلوسات وبالجرعات العالية يسبب ذهان سمي حاد. يحدث أيضاً هبوط ضغط دم انتصابي، احتباس بولي، وذمة محيطية وجفاف فم.

العوامل المضادة للموسكارين:

وتضم benztropine, trihexphenidyl, procyclidine, biperidine, orphenadrine

أقل فعالية من الليفودوبا وتلعب دوراً مساعداً في المعالجة وهي متشابهة من حيث التأثير إلا أن كل مريض قد يستجيب لدواء بصورة أفضل من دواء آخر. تخفف الرعاش والصلابة العضلية إلا أن تأثيرها أقل على بطء الحركة.

تستخدم لعلاج الأعراض الباركنسونية عند المرضى المعالجين بالأدوية المضادة للذهان.

تسبب التأثيرات الجانبية المرافقة للحصر الموسكاريني من جفاف فم، احتباس بولي، امساك توسع حدقة، بطء قلب جيبي ولا تستخدم عند مرضى الزرق وعند مرضى ضخامة البروستات أو تضيق البواب.

الأدوية المضادة للذهان

(antipsychotic drugs or neuroleptic drugs)

تستخدم الأدوية المضادة للذهان بشكل رئيسي لمعالجة مرض الفصام (schizophrenia) الذي يعتبر واحداً من أهم الأمراض النفسية حيث يصيب 1% من السكان ويصيب الشباب خاصة (في نهاية المراهقة وبداية البلوغ) وهو مرض مزمن وقد يؤدي للانتحار عند 10% من المصابين به ويعتبر للوراثة دور مهم في حدوثه.

يتميز الفصام بأنه اضطراب عقلي يتصف بسلوك اجتماعي غير طبيعي وفشل في التمييز بين ما هو حقيقي أو تخيل. وتتضمن الأعراض الشائعة اعتقادات خاطئة واضطرابات في التفكير والمشاعر، هلاوس سمعية، نقص في الدوافع ونقص في الاندماج الاجتماعي لاعتقادهم بأن الآخرين يقرأون افكارهم ويسيطرون عليها ويخططون لايذاءهم وغالباً ما يتكلم هؤلاء المرضى بجمل غير مترابطة وكلام غير مفهوم.

أعراض الفصام:

- أعراض ايجابية وتتضمن:

✓ هلاوس (hallucinations) سمعية وبصرية وشمية وحسية (سماع أصوات، رؤية أشخاص، شم روائح غير موجودة، الشعور بأصابع أحد ما يقوم بلمسهم)

✓ توهمات (delusions) وشكوك مثلاً كأن يتوهم المريض أن الجيران يمكنهم السيطرة على أفكارهم بالأمواج المغناطيسية أو أن الأشخاص بالتلفزيون يوجهون رسالة خاصة له.

✓ اضطرابات فكرية قد تؤدي إلى كلام غير مفهوم أو توقف مفاجئ عن الكلام

✓ اضطرابات حركية: هيجان في حركات الجسم أو تكرار حركات معينة بشكل مستمر ومستمر.

- أعراض سلبية (قد لا يمكن تمييزها عن الأمراض النفسية الأخرى):

✓ فقدان السعادة في الحياة اليومية وتسطح العواطف والوجدان ما يؤدي إلى انسحاب اجتماعي.

✓ فقدان القدرة على البدء بقيام الأعمال ومتابعتها

✓ قلة الكلام قلق واكتئاب.

- أعراض ادراكية:

- ✓ فقدان القدرة على فهم المعلومات واستعمالها وصنع القرارات.
- ✓ مشاكل في التركيز والانتباه.
- ✓ مشاكل في الذاكرة والتعلم.

أسباب المرض:

1) أسباب وراثية وبيئية:

يعتقد العلماء بأن مرض الفصام هو مرض عائلي وهو يصيب كما ذكرنا سابقاً 1% من السكان ولكن نسبة الاصابة بالمرض ترتفع إلى 10% عند الأشخاص ذوي درجة القرابة الأولى بشخص فصامي وكذلك تكون نسبة اصابة الأشخاص ذوي درجة القرابة الثانية أكبر من الأشخاص العاديين. وتكون نسبة اصابة أحد التوائم الحقيقية (عند اصابة الآخر بالفصام) حوالي 50%.

لم يتم تحديد جين (مورث) محدد مسؤول عن الاصابة بالمرض ولكن يعتقد بأن حدوث طفرات أو تعديلات في الجينات المسؤولة عن تطور المشابك العصبية ووظائفها كالجينات المسؤولة عن التعبير عن مستقبلات NMDA والنقل العصبي المتواسط بالغلوتامات قد يسبب حدوث المرض.

ويعتقد أن العوامل البيئية تتضافر مع العوامل الوراثية في تطور المرض كالاصابة بالأمراض الفيروسية وسوء التغذية قبل الولادة، حدوث مشاكل أثناء الولادة والولادة في الشتاء أو الربيع (نسبة التعرض الفيروسي في الرحم تكون عالية) وغير ذلك.

يرتبط تناول عدة عقاقير مثل القنب الهندي والكوكائين والأمفيتامينات مع تطور مرض الفصام.

2) أسباب تتعلق بكيميائية الدماغ وتكوينه:

- حدوث اضطراب في عمل بعض النواقل العصبية (انخفاض فعالية الغلوتامات وفرط فعالية الدوبامين أو اضطرابات ترتبط بالسيروتونين). وسنتحدث عن ثلاث نظريات مرتبطة بذلك وقد تم اقتراح هذه النظريات بعد تحليل الأدوية الذهانية من الناحية الفارماكولوجية وليس العكس أي أنه لم يتم دراسة الكيميائية العصبية للمرض ثم ايجاد الدواء إنما تم بدايةً دراسة تأثير بعض الأدوية في هذه الحالة:

نظرية السيروتونين:

تفترض هذه النظرية بأن زيادة تفعيل مستقبلات السيروتونين (وخاصة مستقبلات 5-HT-$_{2A}$) في مناطق محددة من الدماغ تسبب حدوث أعراض ذهانية إيجابية وسلبية. وقد بدأ التفكير بالسيروتونين كعامل مهم في إمراضية الفصام منذ أن اكتشف أن المركبات الاندولية المهلوسة مثل lysergic acid diethylamide (LSD) هي عبارة عن شادات لمستقبلات السيروتونين.

نظرية الدوبامين:

وتقترح أن مرضى الفصام يكون لديهم زيادة في تفعيل الطريق الدوباميني المسمى طريق الفص المتوسط اللمبي mesolimbic pathway حيث وجد أن إعطاء دواء كالأمفيتامين (مقلد ودي غير مباشر يزيد من تحرر الدوبامين) يسبب حدوث أعراض مشابهة للأعراض الإيجابية للفصام وكذلك إعطاء شادات لمستقبلات الدوبامين D2 كالأبومورفين apomorphine والبروموكريبتين bromocriptine والأدوية المستخدمة لعلاج داء باركنسون تزيد من حدة أعراض الفصام. ووجد أيضاً أن الأدوية التي تمنع تخزين الدوبامين في حويصلاته كالرزربين reserpine والأدوية التي تحصر مستقبلات D2 بالذات (مضادات الذهان) تخفف من الأعراض الإيجابية للفصام. بالاضافة إلى ذلك فقد لوحظ ارتفاع في كثافة مستقبلات D2 في أدمغة مرضى الفصام غير المعالجين (بعد الوفاة). لا تشرح هذه النظرية جميع أبعاد مرض الفصام وخاصة الأعراض السلبية والادراكية والتي يعتقد أنها تعود إلى نقص الفعالية الدوبامينية في القشرة والهيبوكامبوس.

نظرية الغلوتامات:

الغلوتامات هو الناقل العصبي التنشيطي الرئيسي في الدماغ وقد وجد أن الأدوية المضادة لمستقبلات NMDA مثل الفينسيكليدين (phencyclidine) والكيتامين (ketamine) والديزوكليبين (dizocilpine) تسبب أعراض ذهانية كالهلاوس واضطرابات التفكير. وكذلك تم ملاحظة انخفاض في مستوى الغلوتامات وفي كثافة مستقبلاتها في أدمغة المصابين بالفصام (بعد الوفاة).

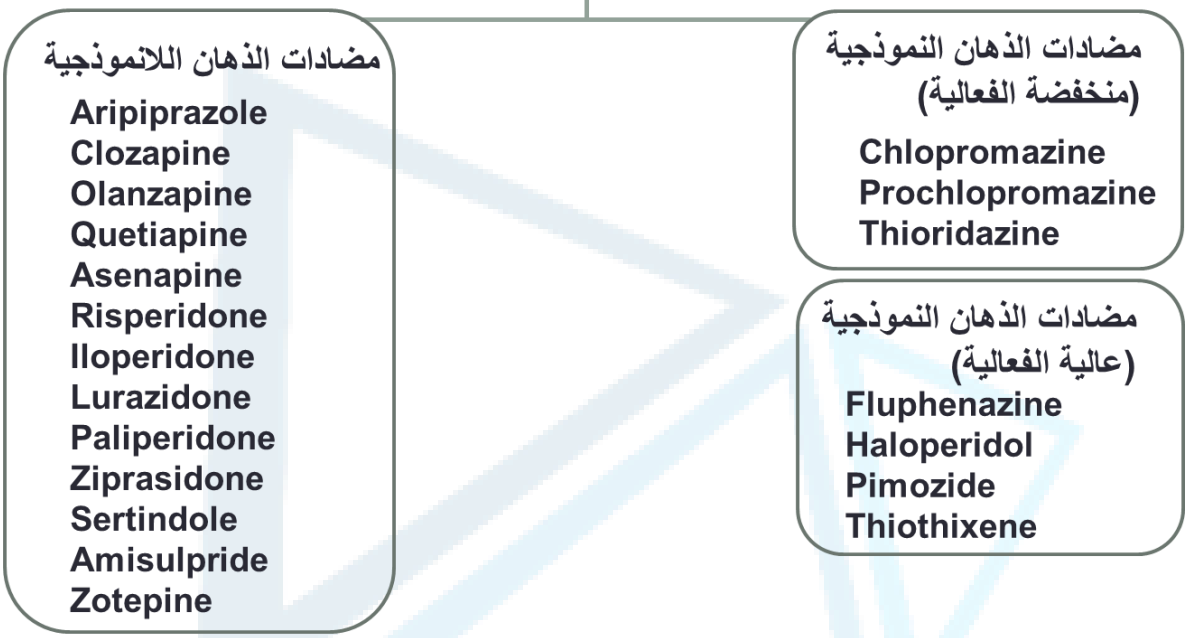
- كبر في حجم البطينات الدماغية المليئة بالسائل الدماغي ونقص في حجم المادة الرمادية وكذلك تغيرات في توزع ووظائف بعض الخلايا الدماغية والتي من المرجح أنها تحدث قبل الولادة ولكن لا يظهر تأثيرها إلا عند البلوغ.

أدوية الفصام:

كل الأدوية المضادة للذهان تعتبر حاصرات لمستقبلات الدوبامين D2 و/أو مستقبلات السيروتونين ولكن معظمها أيضاً يسبب حصر مستقبلات الأمينات الأولية الأخرى كمستقبلات ألفا الأدرينالية ومستقبلات الهيستامين والمستقبلات الموسكارينية (وفعلها على هذه المستقبلات هو المسؤول عن التأثيرات الجانبية التي تحدثها هذه الأدوية).

تحصر أدوية الجيل الأول أو الأدوية النموذجية مستقبلات الدوبامين D2 بشكل رئيسي (في طريق الفص المتوسط اللمبي) وتتفاوت هذه الأدوية في فعاليتها وتستخدم في علاج الأعراض الإيجابية للفصام حيث تنقص من الهلوسات والتوهمات. وتحصر أدوية الجيل الثاني أو الأدوية اللانموذجية مستقبلات السيروتونين 5-HT_{2A} بشكل أساسي وأقل منها مستقبلات D2 (عدا amisulpiride) و يحصر clozapine مستقبلات D4 أيضاً. تستخدم هذه الأدوية في تخفيف الأعراض الايجابية والسلبية كتسطح الوجدان وغياب السرور وضعف الانتباه والادراك.

تبدي هذه الأدوية تأثيرها بعد عدة أيام إلى عدة أسابيع من اعطائها (وهذا يقترح أن التأثير الثانوي في زيادة عدد مستقبلات D2 في الجهاز اللمبي قد يكون أهم من التأثير المباشر في حصر هذه المستقبلات) وهناك نسبة من المرضى (حوالي 30%) لا تستجيب لهذه الأدوية. تعطى فموياً أو حقناً عضلياً.



الحرائك الدوائية:

تمتص جميع هذه الأدوية مباشرة بعد التناول الفموي ويخضع معظمها للمرور الكبدي الأول مما يقلل من توافرها الحيوي وخاصة الكلوربرومازين والتيوريدازين. لمعظم هذه الأدوية طبيعة منحلة بالدسم وزمن فعلها أطول من الزمن الذي يمكن توقعه من أعمارها النصفية وربما يعود ذلك إلى طول انشغال مستقبلات D2 في الدماغ بهذه الأدوية. قد تسبب الأشكال الحقنية مطولة التأثير حصر مستقبلات D2 لمدة 6.3 أشهر من آخر حقن. يحدث الانتكاس عادة بعد قطع الدواء بمدة 6 أشهر باستثناء clozapine حيث يحدث الانتكاس بعد قطعه مباشرة وبشكل شديد.

التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للذهان:

1. الاضطرابات الحركية خارج الهرمية (Extrapyramidal motor disturbances) وتكون ناجمة عن حصر المستقبلات الدوبامينية وزيادة حساسية المستقبلات الكولينية في الجسم المخطط وتتضمن:

- خلل حاد في المقوية العضلية (acute dystonias) تتجلى بتقلصات عضلية شديدة في عضلات الوجه واللسان والعنق وتظهر خلال أيام من بدء العلاج وغالباً ما تكون هذه الأعراض عكوسة وتتراجع مع الزمن وتتوقف عند ايقاف العلاج بالدواء.
- أعراض باركنسونية (رعاش وبطء حركة وصلابة) وتعالج هذه الأعراض باعطاء الحاصرات الموسكارينية.
- عسر حركة آجل (Tardive dyskinesia) ويتجلى بحركات لا ارادية في الوجه واللسان والفك والأطراف والجذع وهو يحدث بعد أشهر إلى سنوات من بدء المعالجة وهو غالباً غير عكوس (يعتقد أنه يعود إلى فرط الفعالية الكولينية التالية لفرط حساسية المستقبلات الدوبامينية في الجسم المخطط (corpus striatum)).

تكون هذه الأعراض أخف بشكل واضح عند استعمال أدوية الجيل الثاني أو الأدوية اللاتقليدية (وخاصة clozapine وzotepine) وربما يعود ذلك إلى الفعل الحاصر الموسكاريني القوي لهذه الأدوية أو لانتقائيتها في حصر المستقبلات الدوبامينية في سبيل الفص المتوسط اللمبي (Aripiprazole).

2. اضطرابات غدية تتجلى بفرط البرولاكتين وبالتالي ثر الحليب وانقطاع الطمث وعقم وعنانة (حصر D2) وقد يحدث ترقق في العظام.
3. تركين (sedation) وخاصة مع كلوبرومازين وتيوريدازين.
4. هبوط ضغط دم انتصابي (حصر 1α) وأعراض الحصر الموسكاريني (جفاف فم، تغيم رؤية، امساك واحتباس بولي (وخاصة thioridazine وchlorpromazine و clozapine).
5. سمية قلبية (thioridazine وpimozide) وعينية (thioridazine).
6. زيادة وزن وخاصة olanzapine وquetiapine.
7. قد يحدث ارتفاع في سكر الدم ربما بسبب مقاومة الإنسولين المترافقة مع زيادة الوزن.

8. قد يحدث ارتفاع في شحوم الدم (الكوليسترول وثلاثي الغليسيريد) عند المعالجة بأدوية الجيل الثاني والفينوتيازينات من الجيل الأول (fluphenazine، thioridazine، prochlorperazine، chlorpromazine)
9. المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان وهو ارتكاس مميت لهذه الأدوية يتجلى بصلابة عضلية وحمى وتخليط عقلي وعدم استقرار ضغط الدم وتكون أقل حدوثاً لدى استعمال الأدوية اللاتقليدية.
10. قد يسبب الكلوزابين فقد محببات (agranocytosis) ولذا يجب مراقبة الصيغة الدموية أسبوعياً خلال 18 شهر الأولى للمعالجة به (علماً أنه يترك كخط أخير في العلاج عند المرضى المقاومين للعلاج بالأدوية الأخرى).
11. تفاقم مضادات الذهان من الهياج المسبب نتيجة سحب الكحول وتخفض من عتبة الاختلاجات وتفاقم بذلك من الصرع ولذا يمنع استخدام الكلوزابين والكلوبرومازين لدى مرضى الصرع.

يعتبر Aripiprazole مقلد جزئي لمستقبلات الدوبامين حيث يعزز هذا الدواء الفعل على هذه المستقبلات عندما يكون تركيز الدوبامين قليلاً ويحصر فعل التراكيز العالية.

المجموعات العلاجية التي تستهدف مستقبلات NMDA ما زالت قيد البحث.