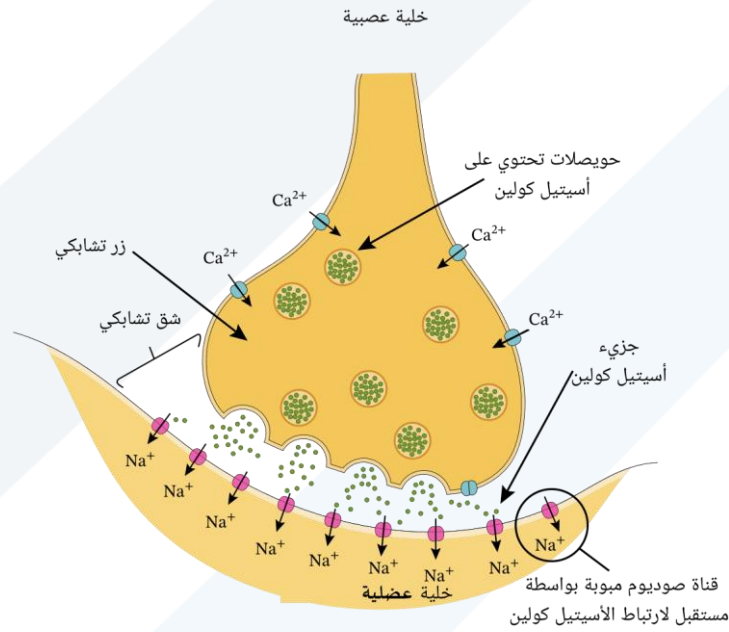


الأدوية المؤثرة في عمل العضلات

الوصل العصبي العضلي

هو نقطة اتصال العصب المحرك Somatic nerve مع الخلية العضلية. يحرك العصب المحرك الأستيل كولين الذي يعمل على المستقبلات النيكوتينية على الخلية العضلية مما يسبب زوال استقطاب داخلها نتيجة دخول شوارد الصوديوم وبلي ذلك دخول الكالسيوم وبالتالي حدوث التقلص.



يحدث انتقال الإشارة من الليف العصبي الحركي إلى الخلية العضلية المخططة على الوصل العصبي العضلي المؤلف من قسم عصبي قبل مشبكي وقسم عضلي بعد مشبكي. عندما تصل النبضة العصبية إلى الوصل العصبي العضلي يتحرر الأستيل كولين من حوصلاته إلى الفالق المشبكي وينبه المستقبلات النيكوتينية Nm على اللوحة المحركة الانتهائية (الغشاء ما بعد المشبك) نتيجة لذلك تفتح قنوات الصوديوم وتدخل شوارد الصوديوم للداخل ما يقود لزوال استقطاب اللوحة المحركة وتوليد كمون عمل.

ملاحظة: خلال 2 ملي ثانية تتم حلمهة الأستيل كولين المحرر بواسطة أنزيمات الأستيل كولين إستراز التي تحوله إلى أسيتات وكولين ليتم بذلك إعادة كمون الراحة ثانية (عندها تصبح الخلية العضلية قادرة على الاستجابة للتنبيهات اللاحقة) يقود كمون العمل المتولد إلى تحرير شوارد الكالسيوم من مخازنها في الشبكة الهيولية العضلية، يؤدي ارتفاع تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية العضلية لإحداث عملية التقلص العضلي، عبر تفاعل خيوط الأكتين والميوزين. يتم إنهاء عملية التقلص عندما يتم إعادة إدخال شوارد الكالسيوم المحررة إلى مخازنها.

ملاحظة: تخضع العصبونات المحركة لتأثير نوعين من العصبونات (مثبطة ومنشطة):
 تحرر العصبونات المثبطة نواقل عصبية مثبطة مثل الـ GABA، أما العصبونات المنشطة تحرر نواقل منشطة مثل الغلوتامات.

المرخيات العضلية

تشمل المرخيات العضلية الهيكلية:

1- حاصرات الوصل العصبي العضلي بنوعها النازعة للاستقطاب وغير النازعة للاستقطاب: تستخدم لتسهيل العمل الجراحي حيث تؤدي إلى ارتخاء تام للعضلات بدون استخدام جرعات كبيرة من الأدوية المخدرة لتحقيق ارتخاء عضلي مماثل وبالتالي تنخفض خطورة المواد المخدرة ولتسهيل عملية التهوية الاصطناعية (تنبيب الرغامى).

2- حالات التشنج المستخدمة في الحالات الحادة والمزمنة.

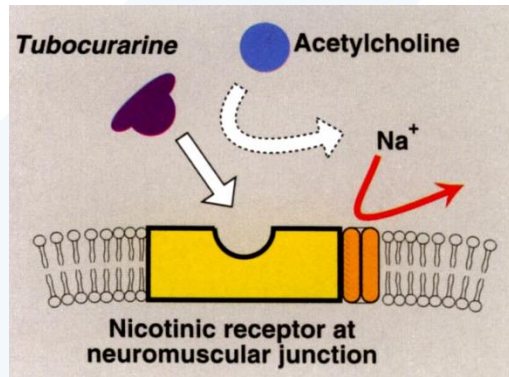
أولاً: حاصرات الوصل العصبي العضلي:

1. المرخيات العضلية غير النازعة للاستقطاب:

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 لمنع بذلك زوال استقطاب اللوحة المحركة وبالتالي تثبيط التقصص العضلي. تعطى حقناً وريدياً.

ملاحظة: يمكن التغلب على الحصار الذي تسببه هذه المركبات عبر زيادة كمية الأستيل كولين في الفجوة المشبكية وذلك باستخدام مثبطات الكولين إستراز مثل دواء النيوستغمين.



من هذه المرخيات:

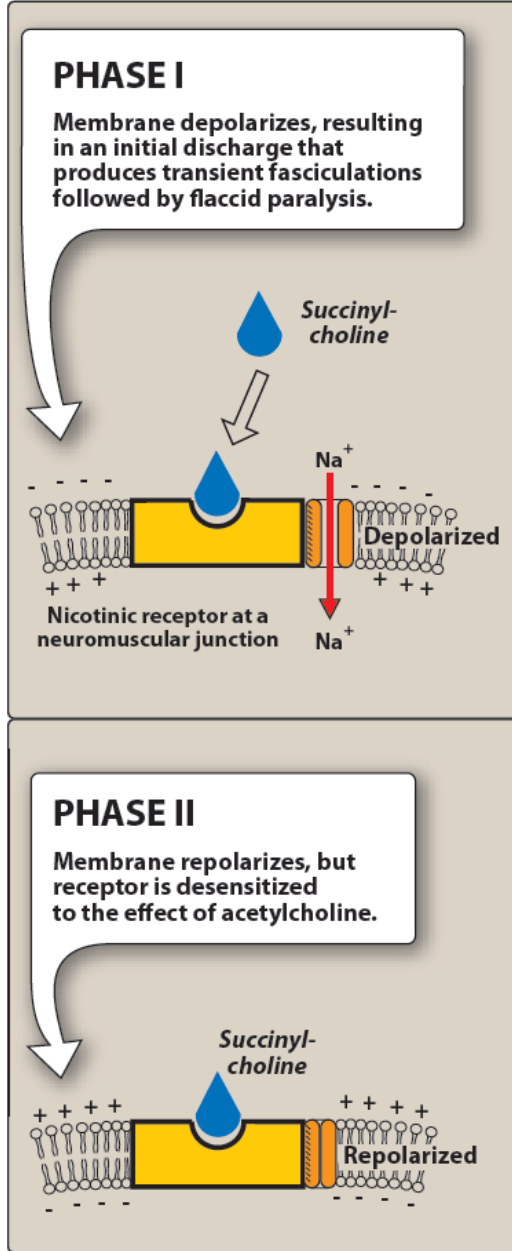
Tubocurarine: مدة تأثيره طويلة لكنه قد يسبب تحرر الهيستامين (تضيق القصبات الهوائية وهبوط الضغط)، كما أنه حاصر للعقد الذاتية ويسبب حصار ضعيف للمستقبلات الموسكارينية في القلب لذا تفضل عليه المركبات الأحدث:

Pancuronium, Alcuronium, Rocuronium, Cisatracurium, Mivacurium, Vecuronium, Atracurium

لكل من بانكورونيوم وسيزاتراكوريوم وميتوكورين فترة تأثير طويلة نسبياً لذلك تستخدم في الجراحات الطويلة أما ميفاكوريوم فله فترة تأثيره قصيرة ويستخدم للجراحات القصيرة. يمتلك الروكورونيوم بدء تأثير سريع (الأسرع في هذه المجموعة) ويكون مفيداً للتنبيب الرغامى للمرضى غير الصائمين

2. المرخيات العضلية النازعة للاستقطاب:

آلية التأثير:



شادات للمستقبلات النيكوتينية على اللوحة المحركة، تقوم هذه المركبات بإزالة استقطاب اللوحة المحركة كما هو الحال لدى الأستيل كولين ولكنها تقوم بمنع عودة الاستقطاب السريعة أو الآتية حيث أنها بعكس الأستيل كولين الذي يتخرب بسرعة بأنزيم الكولين إستراز فإن هذه المركبات تتفكك بشكل أبطأ وتبقى بتراكيز عالية في الفجوة المشبكية مما يسبب تحريض مستمر للمستقبل (نزع استقطاب مستمر) ما يجعله عاجز عن استقبال سيالات أخرى.

عندما تعطى تسريباً وريدياً مستمراً يتبدل تأثيرها من نزع الاستقطاب المستمر (الطور I) إلى عود استقطاب تدريجي مع مقاومة لنزع الاستقطاب (الطور II)

ملاحظة: لا تعمل مثبطات الكولين إستراز كمضادة لهذه المركبات.

من هذه المرخيات:

Succinylcholine- (Suxamethonium chloride)

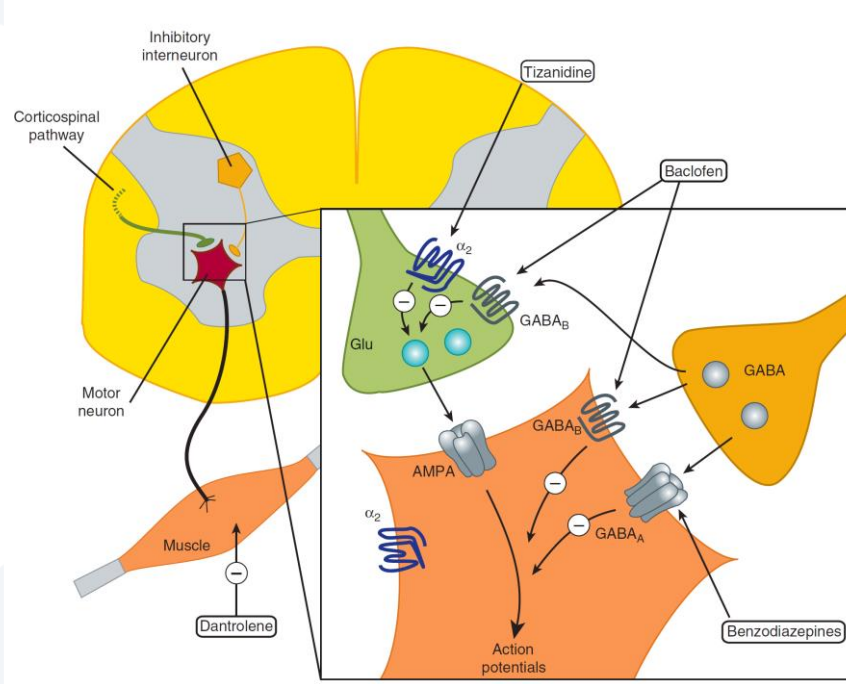
يتكون من جزيئي أستيل كولين مرتبطتين بالنهايات، يتميز ببدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة لذا فهو مناسب جداً لإجراءات التنبيب.

آثاره الجانبية:

الألم العضلي (ألم مشابه للتعضيل) شكاية شائعة وهو ناجم عن تقلص ورجفان الحزم العضلية أثناء عملية زوال الاستقطاب البدئية، ينبه العقد الذاتية والمستقبلات الموسكارينية في القلب، قد يسبب فرط بوتاسيوم الدم.

ثانياً: حالات التشنج:

لا تتشابه مع الأستيل كولين من حيث البنية أو التأثير فهي تؤثر على الجملة العصبية المركزية أو الخلية العضلية أكثر من تأثيرها في اللوحة المحركة الانتهاية.



1. الأدوية المستعملة في التشنج المزمن:

تستخدم لتخفيف التشنج العضلي المؤلم الذي يرافق بعض الأمراض المزمنة في الجملة العصبية المركزية (التصلب اللويحي، الشلل الدماغي، السكتة الدماغية). من هذه الأدوية:

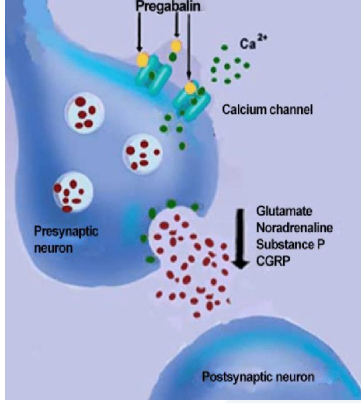
Baclofen: مقلد لـ GABA، ينشط مستقبلات GABA_B في العصبون المحرك ما يعزز التأثيرات المثبطة للعصبون. يستخدم لعلاج التشنج الحاد بسبب الشلل الدماغي والتصلب المتعدد والسكتة الدماغية. يعطى فموياً وحقناً داخل السائل النخاعي الشوكي (IT). الاسم التجاري ليوراز

البنزوديازيبينات (كالديازيبام): تزيد فعل الـ GABA عبر استهداف مستقبلات GABA_A في العصبون المحرك مما يعزز التأثيرات المثبطة للعصبون ويقلل من استثاريته. يستخدم لعلاج التشنج المزمن بسبب الشلل الدماغي والسكتة الدماغية وإصابة الحبل الشوكي والأذية العضلية والتصلب المتعدد والتصلب الجانبي الضموري. يعطى فموياً وحقن وريدي IV وحقن عضلي IM

Tizanidine: شاد لمستقبلات α_2 في الحبل الشوكي، يقوي التأثير المثبط ما بعد وما قبل المشبك. يستخدم لعلاج التشنج المزمن بسبب السكتة الدماغية والتصلب المتعدد والتصلب الجانبي الضموري

Dantrolen: المشتق الوحيد المرخي الذي يقوم بتخفيض الفعالية العضلية عن طريق حصر تحرر شوارد الكالسيوم من الشبكة الهيولية في العضلات الهيكلية عن طريق حصر مستقبلات الريانودين. يستعمل وريدياً لعلاج فرط الحرارة الخبيث Malignant hyperthermia وهو مرض مرتبط بالمورثات يتميز بتحرر كبير جداً لشوارد الكالسيوم من الشبكة الهيولية في العضلات الهيكلية، في بعض الحالات يمكن إثارة فرط الحرارة الخبيث في سياق التخدير العام باستخدام السوكسينيل كولين أو التوبوكورارين. يستخدم فموياً لعلاج التشنج الناتج عن الشلل الدماغي، إصابة الحبل الشوكي، التصلب المتعدد (فموي)

-السموم الوشيكية Clostridium-botulinum toxin: تثبط إفراز الأستيل كولين ويقود بذلك إلى تثبيط لا عكوس للنقل العصبي العضلي، ينقص عند حقنه ضمن العضلات من الألم الناجم عن التشنج الشديد، كما تستخدم لتخفيف التجاعيد.



Gabapentin and pregabalin: حاصرات قنوات الكالسيوم تستخدم لعلاج التشنج الناتج عن التصلب المتعدد.

2. الأدوية المستعملة في التشنج العضلي الحاد: تستخدم في حالات التشنج العضلي الحاد الناجم عن أذية عضلية أو التهاب.

Cyclobenzaprine: يخفف من تشنج العضلات الهيكلية عن طريق التأثير المركزي في جذع الدماغ دون التدخل في وظيفة العضلات، ولا يعمل عند الوصل العصبي العضلي أو مباشرة على العضلات الهيكلية. مسوق في سوريا باسم Flexaren لشركة إيميسا و Flexeril لشركة آسيا

Carisoprodol: كاريزول (الترا ميديكا)

Chlorzoxazone: باروزون، Barkafon، Gestic man، Myoflex

Metaxalone

Methocarbamol: يعطى فموياً وحقن وريدي IV وحقن عضلي IM

Orphenadrine: يعطى فموياً وحقن وريدي IV وحقن عضلي IM. أورفينادرين سترات + الكافيين + أورفينال (الأسبرين +

الوهن العضلي الوبيل

الوهن العضلي الوبيل Myasthenia gravis هو مرض مناعي ذاتي تهاجم فيه أضداد ذاتية المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي بحيث يقل عدد هذه المستقبلات القادرة على القيام بوظيفتها مما يسبب ضعفاً في العضلات الهيكلية (العضلات التي تتصل بعظامك وتتقلص للسماح بحركة الجسم في الذراعين والساقين، وتسمح بالتنفس). السمة المميزة للوهن العضلي الوبيل هو ضعف العضلات الذي يتفاقم بعد فترات من النشاط ويتحسن بعد فترات الراحة. غالباً ما تكون بعض العضلات (ولكن ليس دائماً) متورطة في الاضطراب مثل تلك التي تتحكم في: حركة العين والجفن وتعبير الوجه والمضغ والتحدث والبلع.

قد تكون بداية الاضطراب مفاجئة، وقد لا يتم التعرف على الأعراض على الفور على أنها الوهن العضلي الوبيل. تختلف درجة ضعف العضلات بشكل كبير بين الأفراد

ترتبط الأعراض التالية عادةً بالوهن العضلي الوبيل:



- ضعف عضلات العين (الوهن العضلي البصري)
- تدلي أحد الجفنين أو كليهما (تدلي الجفون)
- عدم وضوح الرؤية أو ازدواجها (شفع)
- تغيرات في تعبير الوجه
- صعوبة في البلع
- ضيق في التنفس
- ضعف الكلام (عسر النطق)
- ضعف في الذراعين واليدين والأصابع والساقين والرقبة
- في بعض الأحيان قد يؤدي الضعف الشديد في الوهن العضلي الوبيل إلى فشل الجهاز التنفسي، الأمر الذي يتطلب رعاية طبية طارئة فورية.

العلاج

يمكن أن تساعد العلاجات المختلفة، بشكل منفرد أو بالمشاركة، في علاج أعراض الوهن العضلي الوبيل. يعتمد العلاج على العمر، ومدى خطورة المرض، ومدى سرعة تقدمه.

مثبطات الكولين أستراز أو الشادات الكولينية غير المباشرة

تعمل هذه الأدوية على تحسين التواصل بين الأعصاب والعضلات. هذه الأدوية ليست علاجاً، لكنها يمكن أن تحسن تقلص العضلات وقوة العضلات لدى بعض الأشخاص.

تقوم الشادات 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. وتصنف الى مثبطات عكوسة وأخرى غير عكوسة.

مثبطات الكولين أستراز العكوسة:

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 النقل في الوصل العصبي العضلي. وهناك استخدام خاص للإيدروفونيوم 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 كوليوني قصير الأمد مثل الإيدروفونيوم 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: يشبه الإيدروفونيوم من حيث التأثير ولكن بزمان تأثير أطول (2-4 ساعات). قليل الانحلال بالدم 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.

السمية:

ازدياد فعالية العضلات الملساء للسبيل المعدي المعوي وحدوث الاسهال، غثيان، ازدياد الفعالية الإفرازية (الغدد العرقية، السبيل الهوائي، السبيل المعدي المعوي).

الستيروئيدات القشرية السكرية.

تعمل هذه الأدوية مثل بريدنيزون على تثبيط الجهاز المناعي، مما يجعله أقل قدرة على إنتاج الأجسام المضادة. ومع ذلك، فإن استخدامها على مدى فترة طويلة من الزمن يمكن أن يؤدي إلى آثار جانبية خطيرة. وتشمل هذه ترقق العظام وزيادة الوزن ومرض السكري وزيادة خطر الإصابة ببعض أنواع العدوى.

مثبطات المناعة.

مثل الأزاثيوبرين، أو ميكوفينولات موفيتيل، أو السيكلوسبورين، أو الميثوتريكسات أو تاكروليموس يمكن استخدام هذه الأدوية مع الستيروئيدات القشرية السكرية.

يمكن أن تكون الآثار الجانبية لمثبطات المناعة خطيرة، مثل زيادة خطر الإصابة بالعدوى وأذية الكبد أو الكلى.