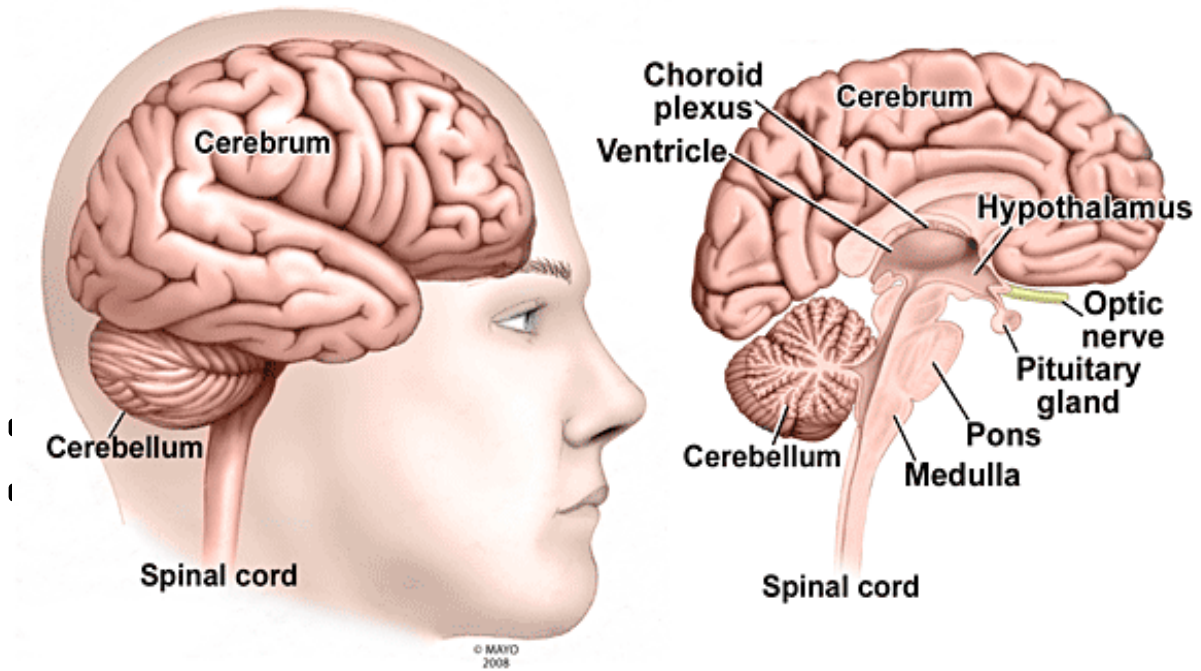


# أدوية الجهاز العصبي



الاستاذ الدكتور علي اسماعيل عبيد السنافي

دكتوراه في علم الادوية والعلاج

رئيس جامعة ذي قار

2009

# أدوية الجهاز العصبي



# أدوية الجهاز العصبي

تأليف

الأستاذ الدكتور علي إسماعيل عبيد السنافي

أستاذ الأدوية في كلية الطب جامعة ذي قار

رئيس جامعة ذي قار

2009



## مقدمة المؤلف

يحتل الجهاز العصبي المركزي مكان الصدارة الوظيفية بين أجهزة الجسم المختلفة ، فان الجهاز العصبي يوفر معظم الوظائف التحكمية في الجسم ، ان التحكم في الوظائف السلوكية هي واحدة من أهم وظائف الجهاز العصبي ، فهو فريد في فعالياته التحكمية البالغة التعقيد والتي يتمكن من القيام بها باستلامه للملايين من المعلومات من مختلف الأعضاء الحسية ويكاملها كلها لتحديد الاستجابة المناسبة للجسم . ان قسم الجهاز العصبي الذي يتحكم في الوظائف الحشوية في الجسم يسمى بالجهاز العصبي الذاتي أو المستقل ، ويتحكم هذا الجهاز في الوظائف القلبية الوعائية وحركة العضلات والإفراز في المسلك المعدي المعوي والمسالك التنفسية والجهاز البولي والتحكم في درجة الحرارة والعديد من الوظائف الأخرى التي يتحكم ببعضها بشكل كامل وفي بعضها بشكل جزئي ، واهم وظائف هذا الجهاز هي السرعة والشدة التي يستطيع بواسطتها تغيير الوظائف الحشوية كسرعة القلب وقطر الأوعية الدموية وضغط الدم وإفراغ الجهاز الهضمي والبولي والتعرق.... الخ .

وكانت ومازالت أدوية الجهاز العصبي تأخذ الحصة الأوفر من محاضرات مادة الأدوية لطلبة كليات المجموعه الطبيه ، وكانت دائما بحاجة الى نوع من التبسيط ليسهل فهمها واستساغتها لذا جاء هذا الكتاب ليغطي دوانية الجهاز العصبي المركزي والمحيطي باللغة العربية التي تمتلك قدره العاليه لاستيعاب جميع أنواع العلوم ومنها العلوم الطبيه ، أملا ان أكون قد رفدت المكتبة العربية بما يخدم الاختصاصيين و الطلبة والدارسين .

المؤلف



كتب البروفسور مانيوشير أبادي في كتابه في علم الأدوية

Ebadi, M. Pharmacology : An illustrated review with questions and explanations. 3<sup>rd</sup> ed. Little Brown and Company , Boston 1996

النصوص التالية :

---

- في الفصل الذي يتحدث فيه عن الغدد الصماء كتب :

**The ink of the scholar is more sacred than the blood of the martyr**

**Prophet Mohammad**

ان مداد العلماء خير من دماء الشهداء

النبي محمد

---

- وفي الفصل الذي يتحدث فيه عن علاج السموم كتب :

**He who save one life is as one who has saved a whole world**

وهو نص من الآيه 32 من سورة المائدة

من قتل نفسا بغير نفس او فساد في الارض فكأنما قتل الناس جميعا ومن أحيها فكأنما أحييا  
الناس جميعا





**الجهاز العصبي الذاتي (المستقل)**  
**Autonomic Nervous System**



## الجهاز العصبي الذاتي (المستقل) Autonomic Nervous System

ان الجهاز العصبي يقسم تشريحيًا إلى قسمين الجهاز العصبي المركزي CNS الذي يتكون من الدماغ والحبل الشوكي والجهاز العصبي المحيطي أو الطرفي PNS الذي يتضمن الأعصاب خارج الجهاز العصبي المركزي . ان الجهاز العصبي الطرفي يتكون وظيفيًا من الأعصاب الجسمية والتي تحكم السيطرة على الحركات الإرادية مثل تقلص العضلات الهيكلية الضروري للحركة ، والجهاز العصبي الذاتي الذي ينظم الفعاليات اللاإرادية الحيوية للجسم دون المشاركة الواعية للدماغ والذي يتكون من الأعصاب الصادرة التي تغذي العضلات الملساء للأحشاء والعضلة القلبية والأوعية الدموية والغدد خارجية الإفراز، لهذا فإنه يسيطر على الهضم والضخ القلبي والجريان الدموي وإفراز الغدد وان أهم الخواص البارزة للجهاز العصبي المستقل هو السرعة والشدة في تغيير الوظائف الحشوية فمثلا تستطيع أعصاب هذا الجهاز خلال 3-5 ثوان من مضاعفة سرعة القلب وخلال 10-15 ثانية مضاعفة الضغط الشرياني ويحدث التعرق ويفرغ المثانة لإراديا خلال ثواني .

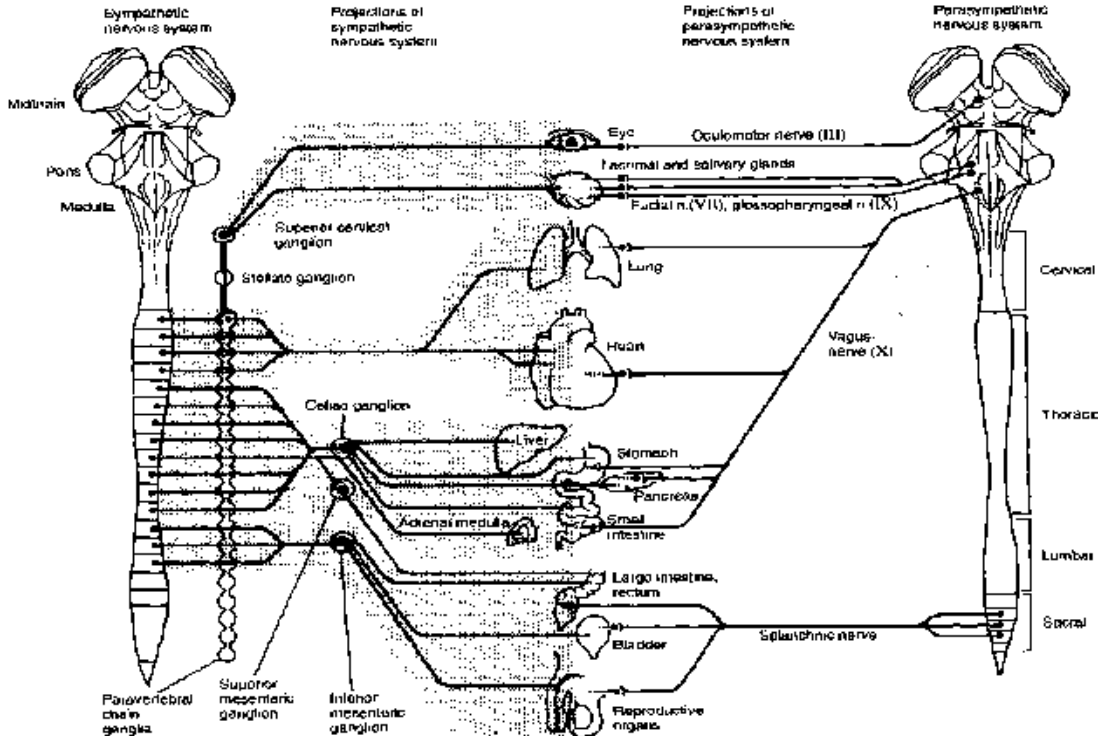
ان الجهاز العصبي الذاتي او المستقل يحمل النبضات العصبية من الجهاز العصبي المركزي الى الاعضاء بنوعين من الاعصاب الصادرة الاول هو الليف العصبي ماقبل العقدة preganglionic neuron ويكون جسم الخلية العصبية موجودا في الجهاز العصبي المركزي في جذع الدماغ brainstem او الحبل الشوكي ويعمل هذا الليف ترابط اشتباكي في العقدة العصبية ganglia . هذه العقدة تعمل كمحطة بين الليف ماقبل العقدة والليف مابعد العقدة postganglionic neuron الذي ينتهي بالعضو الهدف مثل العضلات الملساء ، الاحشاء ، العضلة القلبية ، الغدد ذات الافراز الخارجي .

يتكون الجهاز العصبي الذاتي او المستقل من :

## أ- الجهاز العصبي الذاتي الودي sympathetic

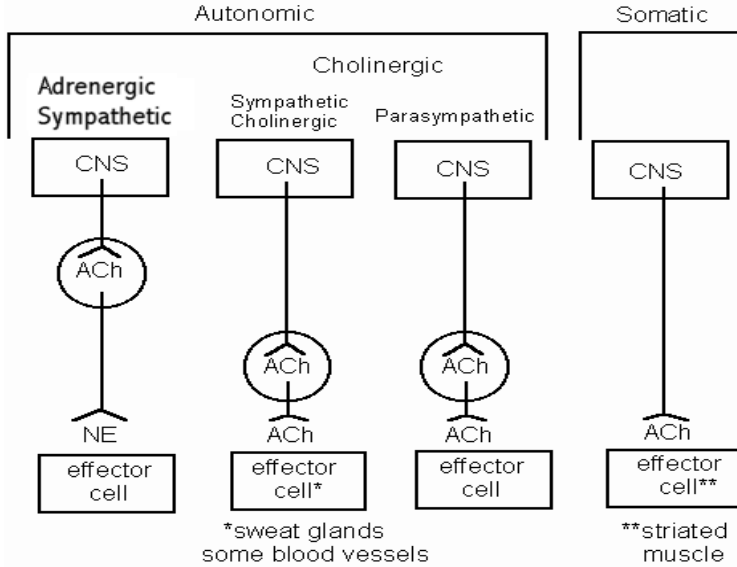
## ب- الجهاز العصبي الذاتي اللاودي parasympathetic

تشريحيا تخرج هذه الاعصاب من منطقتين مختلفتين في الحبل الشوكي ، ان الياف الجهاز الودي تخرج من المنطقة الصدرية والقطنية للحبل الشوكي وعقدها تكون قريبة من الحبل الشوكي لان الليف ماقبل العقدة يكون قصيرا فتشكل العقدة سلسلة شبيهة بالحبل cord-like chain موازية للحبل الشوكي وعلى جانبيه ويكون الليف مابعد العقدة طويلا وينتهي بالعضو . اما في الجهاز العصبي الذاتي اللاودي فان الاليف ماقبل العقدة تخرج من المنطقتين القحفية والعجزية للحبل الشوكي ويكون الليف ماقبل العقدة طويلا والليف مابعد العقدة قصيرا بحيث تكون العقدة قريبة من العضو المغذى بالليف مابعد العقدة ( شكل رقم 1، 2).



## شكل رقم 1: مناطق خروج الاعصاب الودية واللاودية من الحبل الشوكي

يكون النقل العصبي في كل من العقد الودية واللاودية بواسطة الاستيل كولين اما النواقل التي تتوسط الفعل بين الالياف مابعد العقدة فهي الادرينالين في الجهاز الودي والاستيل كولين في الجهاز اللاودي .



شكل رقم 2 : رسم تخطيطي يوضح الاعصاب الجسميه واعصاب الجهاز العصبي الذاتي

## النواقل العصبية

يسمى الجهاز الودي بالجهاز الادرينالي والجهاز اللاودي بالجهاز الكوليني ذلك لان الليف مابعد العقدة في الجهاز الودي يفرز ناقل الادرينالين ( الابينفرين ) وان الليف مابعد العقدة في الجهاز اللاودي يفرز ناقل الاستيل كولين كما ان الاستيل كولين هو الناقل في العقدة في كل من الجهاز الودي واللاودي ، اما ان الناقل العصبي في الاعصاب الجسمية فهو الاستيل كولين ايضا.

ان النقل العصبي في الاعصاب اللاودية (الكولينية ) يتضمن 6 خطوات هي تصنيع الناقل ، خزنه ، تحرره ، ارتباطه بالمستقبل ، تحطمه في منطقة الاشتباك ،اعادة تصنيع الاستيل كولين .

## - تصنيع الاستيل كولين :

الكولين ينتقل من السائل خارج الخلية الى السايטوبلازم للعصب الكوليني بواسطة بروتين ناقل في غشاء الخلية carrier system وهذا النقل من الممكن اثباطه بدواء هيميكلولينيم hemicholinium ان الكولين يتحد بالاستيل كوا- آ acetyl CoA بواسطة انزيم الكولين أستيل توانسفيريز .

## - خزن الاستيل كولين في حويصلات الخلية العصبية :

ان الاستيل كولين يعبأ في الحويصلات بواسطة النقل الفعال active transport ، وان الحويصلات لا تحوي الاستيل كولين وحسب بل ومعه الادنوسين ثلاثي الفوسفات ATP والبروتيوكلايكان proteoglycan ، ويعتقد ان ATP تعمل على مستقبلات البيورين فيما قبل الاتصال prejunction لتنشيط افراز الاستيل كولين او النورابنفرين في الجهاز الودي واللاودي . ولم تعرف وظيفة البروتيوكلايكان لحد الان .

## - تحرر الاستيل كولين :

عندما يصل جهد الفعل الى النهاية العصبية فان ذلك يؤدي الى انفتاح قنوات الكالسيوم الحساسة للشحنة في الغشاء ماقبل الاثتباك مؤدية الى زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية العصبية الذي يؤدي الى انفجار الحويصلات على غشاء الخلية وتحرر مكوناتها في الباحة التشابكية . هذا الافراز من الممكن غلقه بواسطة سم البوتيلينيم الذي تفرزه جراثيم الكلوستريدا فيما يؤدي سم بعض العناكب السوداء black widow spider الى انفجار جميع الحويصلات على غشاء الخلية وتحرر كل الاستيل كولين المخزون في حويصلات محور الخلية العصبية الى باحة التشابك .

## - ارتباط الاستيل كولين بالمستقبل :

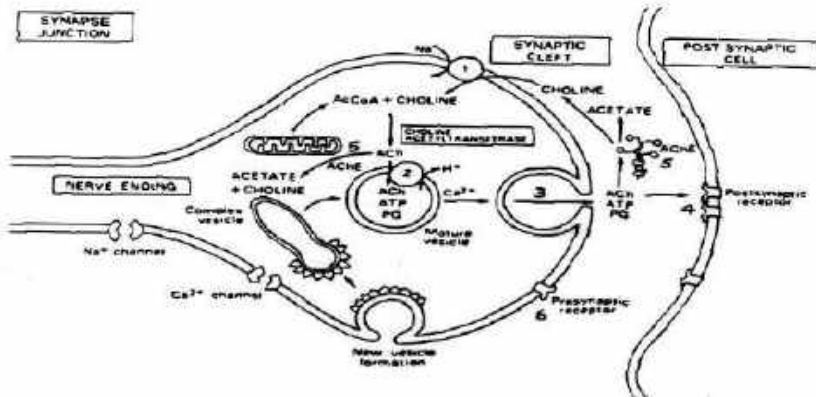
بعد ان يتحرر الاستيل كولين من الحويصلات ينتشر في الباحة الاشتباكية ويرتبط بنوعين من المستقبلات مابعد الاشتباك على الخلية الهدف . وهما المستقبلين المسكريني والنيكوتيني ، وان الارتباط بالمستقبل يؤدي لاحقا وبعده اليات الى احداث فعل فسلجي في الخلية الهدف .

## - تحطم الاستيل كولين :

ان الاشاره التي يحدثها الاستيل كولين في الخلية الهدف سرعان ماتتوقف لان انزيم الاستيل كولين استيريز في الباحة الاشتباكية تحلل الاستيل كولين مائيا الى كولين واستيت، يوجد انزيم اخر هو البيوتيل كولين استيريز - الذي يسمى انزيم الكولين استيريز الكاذب - في البلازما ولكن ليس له دور في تحطيم الاستيل كولين في الباحات الاشتباكية.

## - اعادة تصنيع الاستيل كولين :

يعاد ألتقاط الكولين من قبل الخلية العصبية ويؤستل لتكوين الاستيل كولين ويخزن في الحويصلات ويتحرر بوصول جهد الفعل الى الخلية العصبية ( شكل رقم 3 ) .





شكل رقم 3 : رسم تخطيطي يمثل تصنيع وتحرر الاستيل كولين وارتباطه بالمستقبلات مابعد الاشتباك وتأيضه في الاشتباك

### المستقبلات الكولينية :

لقد تم تقسيم المستقبلات الكولينية الى نوعين هما المستقبلات المسكرينية والمستقبلات النيكوتينية استنادا الى اختلاف الفة المستقبلين للارتباط بالمواد الكولينية الفعل .

### 1-المستقبلات المسكرينية :

ان هذه المستقبلات فضلا عن ارتباطها بالاستيل كولين فهي ذات الفة شديده للارتباط بقلويد المسكرين المعزول من بعض الفطريات السامة لذلك سميت بالمستقبلات المسكرينية ، وان لهذه المستقبلات الفة قليلة للارتباط بمادة النيكوتين .

لقد ثبت ان هناك 5 انواع من المستقبلات المسكرينية هي M1, M2 , M3 , M4 , M5 وعلى العموم فان M1, M3 , M5 تؤدي الى التهيج الخلوي cellular excitation ، اما M2 , M4 فانها تثبط قدرة الخلايا على التهيج ، ان جميع المستقبلات المسكرينية تتواجد في الجهاز العصبي ولكن M1 يوجد ايضا في الخلايا المعديه الجداريه parietal cells ، M2 يوجد في الخلايا القلبية والعضلات الملساء ، M3 يوجد في المثانه والغدد ذات الافراز الخارجي والعضلات الملساء

### آلية انتقال الاشاره بناقل الاستيل كولين عبر المستقبلات المسكرينية :

ان العديد من الآليات الجزئية تنقل الاشاره المحدثه بأرتباط الاستيل كولين بالمستقبل المسكريني ، فعلى سبيل المثال حينما يرتبط الاستيل كولين بمستقبل M1 أو M3 فان تغيرات تركيبية ستحصل بالمستقبل وتفاعل مع بروتين ج (Gq) protein G الذي ينشط الفوسفولايباز-س phospholipase-C الذي يؤدي الى التحلل المائي للفوسفوتديل انوسيتول -

5،4 - ثنائي الفوسفات (PIP2) لانتاج داي اسيل كليسرول (DAG) وانوستيل (5،4،1) - ثلاثي الفوسفات (IP3) الذي يسبب فسفرة البروتين وزيادة الكالسيوم داخل الخلية ، حيث يتفاعل الكالسيوم لتحفيز او تثبيط فرط الاستقطاب hyperpolarization او الافراز او التقلص اما ارتباط الاستيل كولين بمستقبلات  $M_2$  في العضل القلبي فانه يحفز بروتين G الذي يطلق عليه (Gi) الذي يثبط الادنيليل الحلقي adenylyl cyclase ويزيد تيار البوتاسيوم مؤديا الى قلة سرعة وقوة التقلص القلبي .

## 2-المستقبلات النيكوتينية

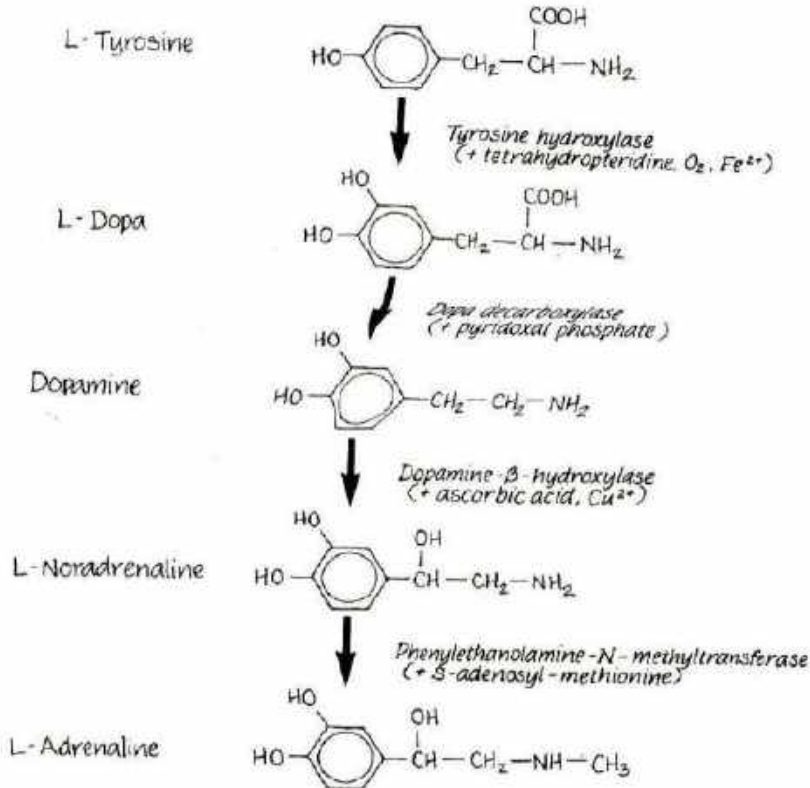
ان هذه المستقبلات فضلا عن ارتباطها بالاستيل كولين فان من الممكن تميزها من خلال الفتحة العاليه للارتباط بمادة النيكوتين ( لذلك سميت بالمستقبلات النيكوتينيه) والفتحة القليلة للارتباط بالمواد المسكرينية . ان المستقبل النيكوتيني يتكون من 5 وحدات وان ارتباط الاستيل كولين بهذا المستقبل يؤدي الى تغيرات تركيبية في المستقبل تسهل دخول الصوديوم مؤدية الى ازالة الاستقطاب للخلية الهدف . ان كل من النيكوتين او الاستيل كولين بداية تحفز المستقبل ولاحقا تغلقه . ان المستقبلات النيكوتينية موجودة في الجهاز العصبي المركزي ولب الغدة الكظرية والعقد العصبية للجهاز العصبي الذاتي وفي الوصلة العضلية العصبية . وان هذا المستقبل يقع على نوعين فان النوع الموجود في الوصلة العصبية العضلية هو من نوع Nm والنوع الموجود في بقية الانسجة هو Nn وان المستقبل النيكوتيني الموجود في العقد العصبية للجهاز العصبي الذاتي يختلف عن المستقبل النيكوتيني في الوصلة العضلية العصبية اذ ان الاول يغلق بشكل خاص بمادة الهكساميثونيم hexamethonium والثاني يغلق بشكل خاص بمادة التيوبوكرارين tubocurarine .

## الاعصاب الودية (الادرينالية)

ان الاعصاب الودية تفرز النورابنفرين كناقل عصبي من الليف العصبي مابعد العقدة العصبية وانه يرتبط بالمستقبلات الادرينالية التي توجد في الغشاء ما قبل الاشبك العصبي و في الغشاء مابعد الاشبك العصبي (النسيج الهدف) . ان النقل العصبي يتضمن خمس مراحل تصنيع الابنفرين خزنه وتحرره وارتباطه بالمستقبلات ثم ازالته من الباحة التشابكية .

### - تصنيع النورابنفرين :

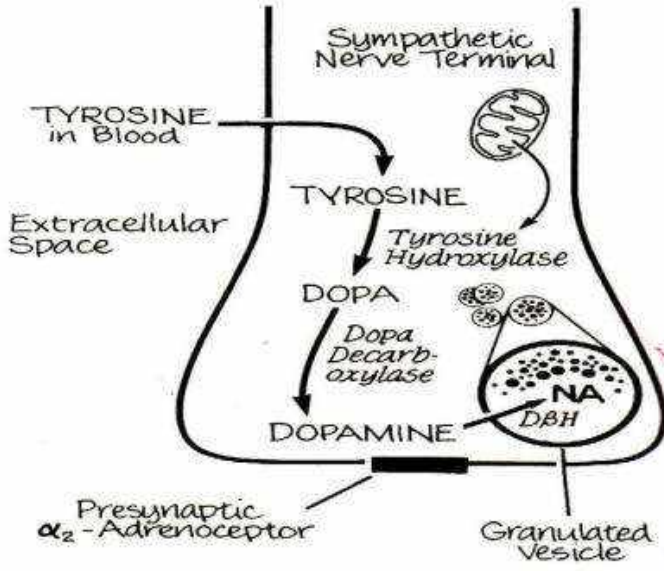
يتم تصنيع النورابنفرين من التايروسين tyrosine الذي يدخل بواسطة ناقل بروتيني في جدار العصب الادرينالي ثم تجري عليه عملية اضافة الهيدروكسيل hydroxylation متحولا الى داي هيدروكسي فنيل ألنين DOPA بواسطة انزيم تايروسين هايدروكسليز . المركب الاخير تزال منه لاحقا مجموعة كاربوksيل decarboxylation ليكون الدوبامين .



## تصنيع أمينات الكتيكول

### - خزن النورابنفرين في الحويصلات

الدوبامين ينتقل الى الحويصلة بواسطة نظام النقل الاميني amine transporter system (هذا النقل من الممكن تثبيطه بمركب الرزربين reserpine) ثم ان الدوبامين يضاف له مجموعة هايدروكسيل ليكون النورابنفرين بواسطة انزيم الدوبامين بيتا هايدروكسليز ( شكل رقم 4) . وفي الغدة الكظرية فان النورابنفرين تضاف له مجموعة مثيل ليعطي الابنفرين (الادرينالين) ويخزن في الخلايا الكروموفينية في الغدة الكظرية .



شكل رقم 4 : تصنيع وتحرر النورادرينالين في الجهاز العصبي المستقل الودي

### - تحرر النورابنفرين :

حينما يصل جهد الفعل الى الليف العصبي مابعد العقدة فانه يحفز دخول ايونات الكالسيوم من السائل خارج الخلايا الى سايتوبلازم العصب. ان زيادة الكالسيوم يؤدي الى

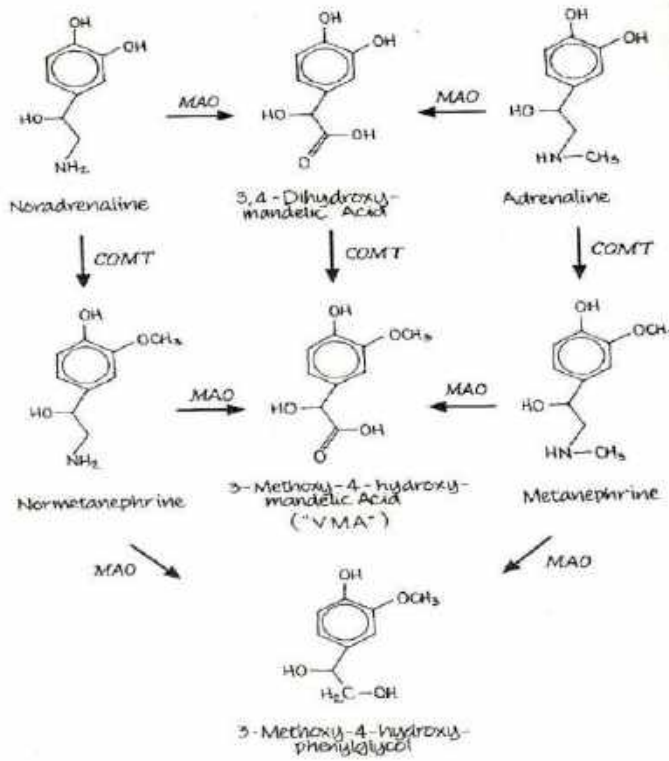
انفجار الحويصلات مع الغشاء الخلوي وتطرح محتوياتها من النورابنفرين في منطقة التشابك .  
ان عملية تحرر النورابنفرين من الممكن اثباطها ببعض الادوية مثل الكوانثدين guanethidine .

#### - ارتباط النورابنفرين مع المستقبلات :

ان النورابنفرين المتحرر في باحة التشابك ينتشر عبر منطقة التشابك ويرتبط مع المستقبلات مابعد التشابك ( المستقبلات على النسيج الهدف) او مع المستقبلات ماقبل التشابك . وان ارتباطه بالمستقبلات يقود العديد من الافعال الحيوية مثل تحفيز الادنوسين ثلاثي الفوسفات الحلقي cAMP و دورة الفوسفاتديل انيسيتول .

#### - ازالة النورابنفرين :

النورابنفرين ربما ينتشر خارج الباحة التشابكية ويدخل الدورة الدموية ، وربما يتأيض الى مؤيضات مؤيئلة methylated بواسطة انزيم كتيكول أمين اورثو مثيل ترانسفيريز COMT في منطقة التشابك وربما يستعاد بواسطة نظام اعادة الأخذ او الالتقاط re-uptake الى العصب ثانية ، ان آلية اعادة الاخذ من الممكن اثباطها بمضادات الكآبة ثلاثية الحلقة مثل مركب الامبرامين Imipramine او بواسطة الكوكايين cocaine ، حينما يدخل النورابنفرين في سايتوبلازم العصب الادرينالي فانه يعاد تعبئته في الحويصلات بنظام نقل الامين amine transporter system ويتحرر ثانية عند ورود جهد الفعل وربما يبقى في الخزين المحمي protected pool على أي حال النورابنفرين ربما يؤكسد بواسطة الاوكسديز احادي الامين (MAO) الموجود في مايتوكوندريا العصب . ان المنتجات غير الفعالة للنورابنفرين تطرح في البول على شكل حامض فانيليل مندلك vanillylmandelic acid والميتانفرين metanephrine ونورميتانفرين normetanephrine أي ان كل من MAO و COMT يشتركان في ايض النورابنفرين .



## أيض امينات الكتيكول

### المستقبلات الادرينالية

تصنف المستقبلات الادرينالية الى نوعين نوع الفا ( $\alpha$ ) ونوع بيتا ( $\beta$ ) وهي بروتينية التركيب.

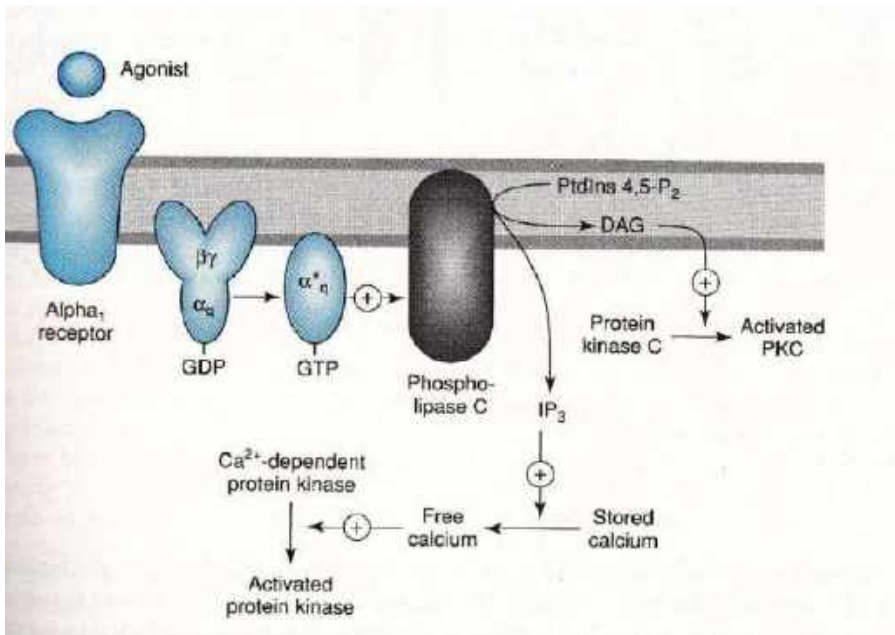
### مستقبلات الفا ( $\alpha$ ) :

ان مستقبلات الفا تظهر استجابة ضعيفة للادوية الاصطناعية المصنعة مثل الايزوبروترنول isoproterenol ، لكن استجابتها قوية لامينات الكتيكول الطبيعية مثل الابنفرين والنورابنفرين وان مستوى الاستجابة لمستقبلات الفا هي كالتالي : الابنفرين <= النورابنفرين >> ايزوبروترنول

ان مستقبلات الفا تقسم الى الفا1 ( $\alpha_1$ ) والفا2 ( $\alpha_2$ ) بناء على الفتها للادوية الادرينالية .

**مستقبلات الفا1 (α1):** هذه المستقبلات توجد في الغشاء مابعد التشابك للعضو الهدف وتتوسط العديد من الافعال . ان تحفيز مستقبلات الفا1 (α1) يحدث سلسلة من التفاعلات من خلال بروتين G الذي ينشط الفسفولابيز سي (phospholipase C) وينتج توليد انيسيتول 1،4،5 ثلاثي الفوسفات (IP3) من الفوسفاتديل انيسيتول مسببا تحرر الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازمية الداخلية endoplasmic reticulum .

**مستقبلات الفا2 (α2):** هذه المستقبلات تتواجد في غشاء محور العصب ماقبل التشابك وفي خلايا اخرى مثل خلايا β في البنكرياس وتسيطر على افراز الوسائط العصبية والانسولين . ان تحفيز مستقبلات α2 يؤدي الى حصول اثباط للاستمرار في تحرر النورابنفرين من العصب الودي المحفز ، وبهذا يعد هذا المستقبل مستقبل سيطرة ذاتية على افراز المزيد من النورابنفرين عندما تكون فعالية الاعصاب الودية عالية (شكل رقم 5) . وان تاثير الارتباط بمستقبلات α2 يتم من خلال اثباط انزيم الادنيليل سايكليز adenylyl cyclase وهبوط مستوى الادنوسين

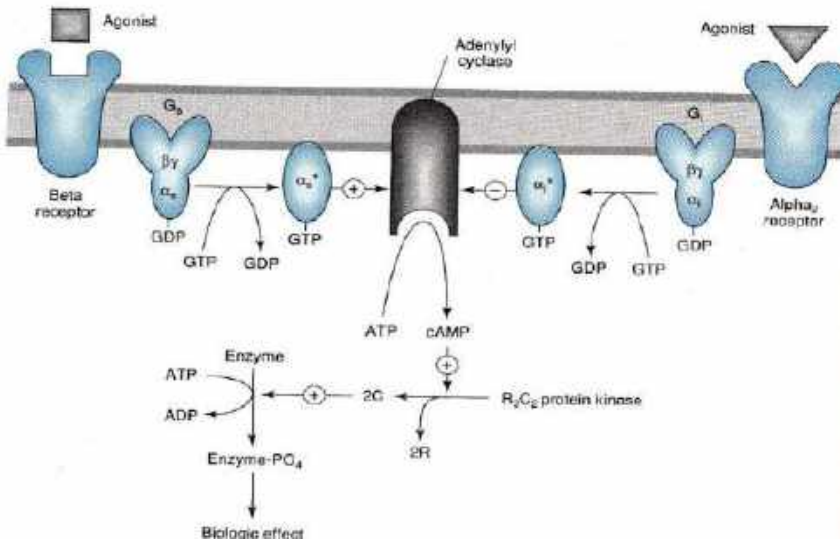


شكل رقم 5: آليات عمل النورادرينالين عبر مستقبلات الفا

احادي الفوسفات الحلقي في الخلية . وتقسم مستقبلات  $\alpha_1$  الى ( $\alpha_1 A, B, C, D$ ) ومستقبلات  $\alpha_2$  الى ( $\alpha_2 A, B, C, D$ ) بناء على الالفة والخصوصية لبعض الادوية فمثلا دواء تامسلوسين tamsulosin هو عبارة عن شاد agonist خصوصي لمستقبلات  $\alpha_1 A$  ... وهكذا

### مستقبلات بيتا ( $\beta$ ) :

تقسم مستقبلات بيتا الادريناليه الى ثلاثة انواع  $\beta_3, \beta_2, \beta_1$  بناء على الفتها للادوية الادرينالية او المضادة للمستقبلات الادرينالية حيث ان تسلسل القوة لشادات مستقبلات بيتا هي كما يلي : ايزوبروترنول < ادريالين < نورادريالين < دوبامين . وان ارتباط الادوية الادرينالية بمستقبلات بيتا يؤدي الى تحفيز الادينليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي في الخلية ( شكل رقم 6). ان بيتا1 يغلق بشكل خاص بالميتوبرولول metoprolol فيما تعلق مستقبلات بيتا2 بشكل خاص بواسطة بيوتوكسامين butoxamine (انواع المستقبلات الكولينيه والادريناليه جدول رقم 1) .



شكل رقم 6: اليات عمل النورادريالين عبر مستقبلات بيتا



## جدول رقم 1 :انواع مستقبلات الجهاز العصبي المستقل وآلية عملها

اسم المستقبل	تواجد المستقبل	الآلية عمله من خلال
<b>cholinoceptor</b> المستقبلات الكولينية		
المستقبل المسكريني M1	اعصاب الجهاز العصبي المركزي، الاعصاب الودية مابعد العقد العصبية ، بعض الاماكن ماقبل الاشتباكية	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل المسكريني M2	العضل القلبي ، العضل الاملس ، بعض الاماكن ماقبل الاشتباكية	فتح اقنية البوتاسيوم ، اثباط الاندليليل سايكليز
المستقبل المسكريني M3	الغدد ذات الافراز الخارجي ، الاوعية الدموية (العضل الاملس والبطانة الوعائية)	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل النيكوتيني Nn	الاعصاب مابعد العقد العصبية ، بعض النهايات الكولينية ماقبل العقد	فتح قنوات الصوديوم - البوتاسيوم وازالة الاستقطاب الخلوي
المستقبل النيكوتيني Nm	الوصلة العصبية - العضلية	فتح قنوات الصوديوم - البوتاسيوم وازالة الاستقطاب الخلوي
<b>Adrenoceptors</b> المستقبلات الادرنالية		
المستقبل الفا 1	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا العضل الاملس	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل الفا2	النهايات الادرنالية مابعد الاشتباك ، الصفحات الدموية ، الخلايا الدهنية ، العضل الاملس	اثباط الاندليليل سايكليز وتقليل الانوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل بيتا1	النسيج الهدف مابعد الاشتباك ، القلب ، الخلايا الدهنية ، النهايات الكولينية والادرنالية ماقبل الاشتباك	تحفيز الاندليليل سايكليز وزيادة الانوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل بيتا2	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا العضل الاملس والعضل القلبي	تحفيز الاندليليل سايكليز وزيادة الانوسين احادي الفوسفات الحلقي وتنشيط Gi القلبي في بعض الحالات
المستقبل بيتا3	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا الخلايا الدهنية	تحفيز الاندليليل سايكليز وزيادة الانوسين احادي الفوسفات الحلقي
<b>Dopamine receptors</b> المستقبلات الدوبامينية		
المستقبل D1	الدماغ ، الانسجة الهدف خصوصا العضل الاملس للشبكة الوعائية للجهاز البولي	تحفيز الاندليليل سايكليز وزيادة الانوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل D2	الدماغ ، الانسجة الهدف خصوصا العضل الاملس ، النهايات العصبية قبل التشابك	اثباط الاندليليل سايكليز وزيادة جريان البوتاسيوم
المستقبل D3	الدماغ	اثباط الاندليليل سايكليز
المستقبل D4	الدماغ والجهاز القلبي الوعائي	اثباط الاندليليل سايكليز

## الأدوية الكولينية الفعل Cholinergic drugs

### 1-الاستيل كولين :

كما وصف سابقا فان الاستيل كولين يعمل كناقل عصبي في الليف العصبي ما قبل العقدة العصبية للجهاز العصبي المستقبل الودي واللاودي ، وفي الليف العصبي مابعد العقدة العصبية في الجهاز العصبي اللاودي ، وفي الجهاز العصبي المركزي ، وفي الوصلة العصبية - العضلية .

### تأثيرات الاستيل كولين

**التأثيرات المسكارينية :** ان تأثيرات الاستيل كولين الناجمة عن فعله على المستقبلات المسكارينية تتضمن :

- يحفز الغدد ذات الافراز الخارجي مثل الغده العرقية ، الغدد اللعابية الغدد المخاطية والغدد الدمعية كما ويزيد افراز الغدد المعدية والمعوية والبنكرياسية .

- يحفز الاستيل كولين تقلص العضل الاملس في القصبات الهوائية والجهاز المعدي والمعوي وكيس الصفراء والقنوات الصفراوية والعضل الاملس للمثانة البولية والحالب .

- يحفز الاستيل كولين تقلص العضلات الدائرية للقرحبة وعضلات التكيف accommodation لذا فانه يؤدي الى تضيق البؤبؤ وان عدسة العين تتكيف للرؤية القريبة .

- يرخي الاستيل كولين المصبرات في الجهاز المعدي المعوي والجهاز البولي والصفراء .

**التأثيرات النيكوتينية :** ان تأثيرات الاستيل كولين الناجمة عن فعله على المستقبلات النيكوتينية تتضمن :

- تحفيز العقدة العصبية للجزئين الودي واللاودي للجهاز العصبي المستقل مؤديا الى تحفيز الليف مابعد العقدة لافراز الناقل العصبي في النهاية العصبية او في الاشتباك مابين الليف مابعد العقدة والنسيج الهدف .

- يحفز لب الغدة الكظرية لافراز الادرينالين والنورادرينالين

- يحفز تقلص العضل الهيكلية .

وعموما فان الاستيل كولين ضعيف الامتصاص عند اعطائه فميا او تحت الجلد . وعندما يعطى ويريدنا فان جرع عالية ستكون مطلوبة لاحداث الفعل لانه يتحلل سريعا تحللا مائيا hydrolysis لذا فان الاستيل كولين لا يستخدم دوائيا .

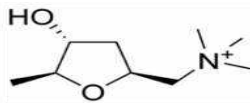
## 2- الادوية الكولينية ذات الفعل المباشر

وتقسم هذه المجموعة الى قسمين هما القلويدات الطبيعية مثل المسكرين muscarine والبايلوكاربين pilocarpine والاريكولين arecoline والنظائر المصنعه مثل كارباميل كولين carbamylcholine وميثاكولين methacholine وبتنيكول bethanechol .

### أ- القلويدات الطبيعية :

#### مسكرين muscarine

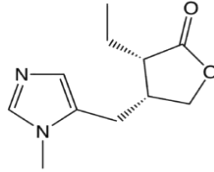
ويوجد المسكرين في الفطر الغاريقوني Amanita muscaria والانواع القريبة منه . وهو من المواد التي غالبا ماتستخدم لتمييز المستقبلات المسكرينية لان فعله مسكريني بشكل خالص . ولا يستخدم دوائيا ويستخدم الاثروبين لعلاج حالات التسمم به



مسكرين

## بايلوكاربين pilocarpine

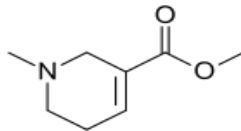
ويوجد في اوراق نبات pilocarpus وله فعلا مسكرينيا ونيكوتينيا وان له فعلا متميزا في تحفيز الغدد كالغدد العرقية والدمعية واللعابية لذلك استخدم لزيادة اللعاب ولاحداث التعرق . ويستخدم حاليا فقط في طب العيون بالتطبيق الموضعي لعلاج الزرق (الكلوكوما) حيث يفتح قنوات التصريف للسوائل العينيه ويقلل من الضغط داخل العين ، ويستخدم لاحداث تضيق البؤبؤ ، ولمضاددة فعل الادوية الموسعة للبؤبؤ بعد استخدامها لاغراض فحص العين .



بايلوكاربين

## أريكولين arecoline

ويؤخذ من بذور الفوفل betel nut وتأثيره مشابه للميثاكولين . وليس له استخدامات علاجية ولكنه مهم لان بذور الفوفل betel nut غالبا ماتقضم من قبل الكثير من الناس المدمنين عليها محدثا التسمم .



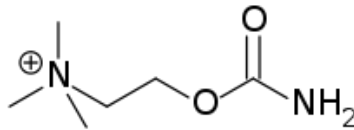
أريكولين

## ب-نظائر الاستيل كولين المصنعة

ان استبدال مجموعة الاستيل في الاستيل كولين بمجموعة كارباميل carbamyl اعطى مركب الكارباميل كولين الذي يقاوم التحلل المائي بانزيم الكولين استريز وعندما تم احلال مجموعة مثيل في البيتا كاربون B- carbon فانه اعطى مركب ميثاكولين methacholine الذي له خصوصية عالية للارتباط بالمستقبلات المسكرينية فضلا عن ازدياد مقاومته للتحلل المائي بواسطة الكولين استريز .

### الكارباميل كولين carbamylcholine ( الكارباكول carbachol )

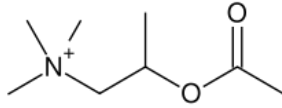
يمتلك هذا الدواء فعالية على المستقبلات المسكرينية والنيكوتينية ، ويقاوم انزيم الكولين استريز وهو يحفز بشكل خاص الجهاز المعدي المعوي والبولي لكنه لا يستخدم لهذا الغرض لافعاله الواسعة على اجهزة اخرى خصوصا الجهاز القلبي الوعائي وقد حضر للاستخدام في جراحة العين لاحداث تضيق البؤبؤ ويستعمل في بعض انواع الزرق (الكلوكوما) .



### كارباميل كولين ( الكارباكول )

### الميثاكولين methacholine :

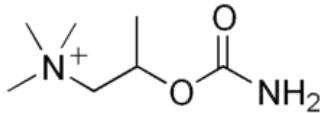
وهذا الدواء يقاوم التحلل المائي بالكولين استريز وهو يشبه الكارباميل كولين ولكن له خصوصية اكثر على المستقبلات المسكرينية . انه يزيد من حركة الجهاز الهضمي والبولي ويستخدم عند ارتداد البول بعد التخدير او بعد قطع العصب التائه (الحائر) vagotomy .



ميثاكولين

البثيحول bathanechol :

يزيد هذا الدواء من افراز البنكرياس لكنه يقلص مصرة أودي sphincter oddi وربما يؤدي هذا الى زيادة الامليز في البلازما .



بثيحول

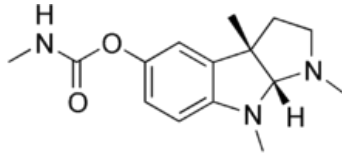
### 3- مثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل Reversible cholinesterase inhibitors

وهي ادوية تثبط تنافسيا انزيم الكولين استريز ( جدول رقم 2 ) ، هذه الادوية تحوي رابطة استر الكارباميل carbamylesters والتي تتحلل مائيا ببطئ وتضيف الكارباميل carbamyl للانزيم ، ومن ثم فان الماء يستطيع ان يحرر جزيئة حامض الكارباميك carbamic acid من الانزيم . هذه الادوية لها تأثيرات مسكرينية من الممكن غلقها بالاتروبين ، ومن هذه المجموعة :

الفيزوستجمين physostigmine :

وهو عبارة عن قلويد يستخلص من نبات الكالابار calabar bean وهو ذائب في الدهون ويستطيع ان يعبر حاجز الدم - الدماغ ويحدث اعراض جانبية نتيجة تأثيراته على الجهاز

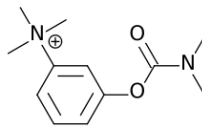
العصبي المركزي . يستخدم بشكل رئيسي في علاج الكلوكونا ، ويمتص من قطرات العين وزيادته للاستيل كولين فانه يقلل الضغط العيني بتسهيل تصريف السائل العيني .



فيزوستكمين

### النيوستكمين neostigmine

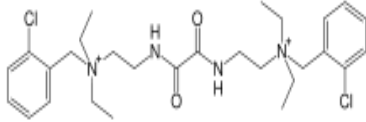
وهو مركب صناعي وهو ايضا استر لحامض الكارباميك ، وآلية عمله مشابهة للفيزوستكمين ولكنه اكثر قطبية من الفيزوستكمين ولا يدخل الجهاز العصبي المركزي وفعله على العضل الهيكلية اكبر من الفيزوستكمين ويحفز تقلصها ، للنيوستكمين فترة فعل قصيرة عادة 30-120 دقيقة ويستخدم لتحفيز المثانة والمسلك الهضمي ويستخدم كدرياق antidote للتسمم بالتيتوبكرارين والادوية الاخرى الغالقة للوصلة العصبية العضلية تنافسيا . ويستخدم الدواء لتخفيف اعراض الوهن العضلي masthenia gravis وامراض المناعة الذاتية المتسببة عن تولد مضادات لمستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية ، تتضمن الاعراض الجانبية للدواء التحفيز الكولينيني ، زيادة اللعاب وزيادة ضغط الدم والغثيان وألم البطن والتشنج القسبي .



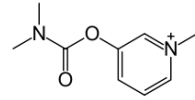
نيوستكمين

## : ambenomium والامبينوميم pyridostigmine الباريريديوستكمين

ويستخدم هذان الدواءان في علاج الوهن العضلي وان فترة فعل الباريريديوستكمين 3-6 ساعات والامبينوميم 4-8 ساعات أي ان لهما فترة فعل اطول من النيوستكمين ولكن لهم نفس الاعراض الجانبية .



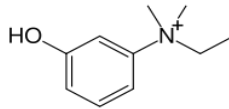
امبينوميم



باريريديوستكمين

## ادروفونيم برومايد Edrophonium

وهو ايضا دواء مثبط لخميرة الكولين استريز بشكل معكوس لكنه قصير الفعل ، يستخدم حقنا بالوريد للتفرق الوهن العضلي عن الازمة الكولينية cholinergic crisis حيث يتحسن مريض الوهن العضلي ويتحسن التقلص العضلي عند حقن الادروفونيم برومايد فيما يزداد سوءا مريض الازمة الكولينية ، وتعالج الجرعة الفائضة من الادروفونيم برومايد بالاتروبين .

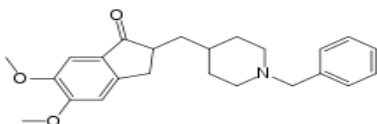


ادروفونيم برومايد

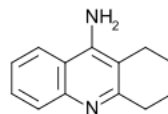
التاكرين Tacrine ، الدينزيبيل donepezil ، الريفاستكمين rivastigmine والكالانتامين galantamine من الادوية المثبطة لانزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل التي تستخدم في علاج مرض الزهايمر Alzheimer الذي يتميز بنقص في النقل الكوليني في الجهاز العصبي



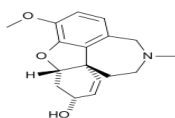
المركزي . التاكزين ترك استخدامه بسبب سميته على الكبد ، اظهرت الدراسات ان بقية الادوية تؤدي الى تأخر تقدم المرض . تمتاز هذه الادوية باعراض جانبية على المسلك المعدي المعوي.



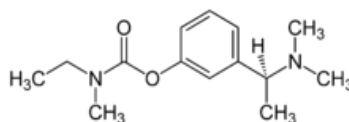
دينزيبيل



تاكرين



كالاتامين



ريفاستميين

## جدول رقم 2: مستحضرات مثبطات انزيم الكولين استريز المكوسة

المستحضرات واستخداماتها	المستحضرات	طرق الاعطاء
لعلاج الكلوكونا Physostigmine salicylate	محلول للعين 0.25-0.5 %	التطبيق الموضعي
Physostigmine sulphate	مرهم 0.25 %	التطبيق الموضعي
لعلاج الوهن العضلي Ambenonium chloride	حبوب 10 ملغم	عن طريق الفم
Edrophonium chloride	حقن 10 ملغم	عن طريق العضل ون طريق الوريد
Pyridostigmine bromide	80 ملغم ، شراب 60 ملغم / مل ، ، حقن 5 ملغم/مل	في الفم ، عن طريق الفم ، عن طريق العضل
Neostigmine bromide	حبوب 15 ملغم	عن طريق الفم
Neostigmine methyl Sulphate	حقن 0.25-1 ملغم/مل	في الوريد وعن طريق العضل وتحت الجلد

#### 4- مثبطات انزيم الكولين استريز غير المعكوسة الفعل

هذه المجموعة من الادوية تضم العديد من عوامل الحرب الكيميائية ( غازات الاعصاب ) ومركبات الفسفور العضوية القاتلة للحشرات هذه المركبات تحدث فسفرة لانزيم الكولين استريز مؤدية الى فقدان نشاط الانزيم بشكل غير معكوس ويشمل تثبيط الانزيم ثلاث مراحل

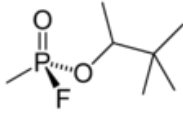
1-المرحلة المعكوسة والتي فيها تتنافس مركبات الفسفور العضوية او عوامل الحرب الكيميائية مع الاستيل كولين على منطقة تفاعله مع الكولين استريز وتعد هذه المرحل مرحلة خالية من الاعراض تقريبا .

2- مرحلة فسفرة حامض السيرين serine في الجانب الاستري وفي هذه المرحلة من الممكن اعادة تنشيط انزيم الاستيل كولين استريز .

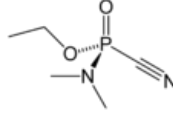
3- مرحلة فقدان مجموعة الالكيل او هجرة مجموعة الفسفوريل phosphoryl الى حامض اميني اخر ويصبح الانزيم الان لا يمكن اعادة تنشيطه بل لا تظهر فعالية للانزيم الا باعادة تصنيعه .

#### عوامل الحرب الكيميائية (غازات الاعصاب) nerve gases

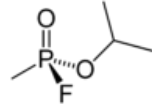
وهي مواد سائلة طيارة والتي تم دراستها في الحرب العالمية الثانية لتستخدم كسلاح كيميائي فعال بالررش او بنشر الرذاذ ، وهي سريعة الذوبان في الدهون وتخترق الجلد السليم والاعشبية المخاطية بسهولة وتدخل الدورة الدموية وتحدث عملها في المشابك الكولينية في الجهاز العصبي المركزي والطرفي ومن هذه المركبات الزارين sarin والتابون Tabum ، سومان soman ، وان اعادة تنشيط الانزيم بالبراليدوكسيم Pyralidoxime ( PAM ) ربما ينجح خلال الدقائق الاولى من التعرض .



سومان



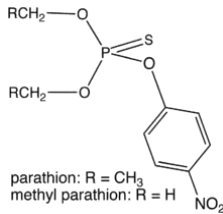
تابون



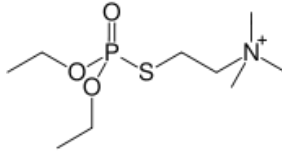
زارين

## مقاتلات الحشرات insecticides

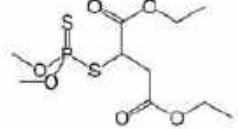
تضم هذه المجموعة العديد من مركبات الفسفور العضوية المثبطة لانزيم الكولين استريز بشكل غير معكوس والتي هي اكثر سمية للحشرات منه الى خلايا اللبائن . واغلبها عبارة عن مركبات ثايوسلفيت تتحول الى فوسفات لتكون فعالة ويحدث هذا التفعيل سريعا في الحشرات ولكنه بطيئا في اللبائن . وتضم مركبات الفسفور العضوية القاتلة للحشرات الايزوفلوروفيت *isofluorophate* والايكوثايوفيت *echothiophate* والملاثيون *malathion* والبراثيون *parathion* والبراكزون *paraxon* والديازينون *diazinon* والداي كلورفس *dichlorvos* والمئات من المركبات الاخرى .



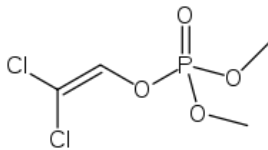
براثيون



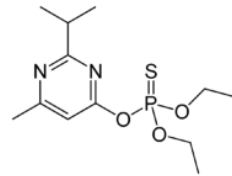
ملاثيون



ايكوثايوفيت



داي كلورفس



ديازينون

### جدول رقم 3: أعراض وعلامات التسمم بمركبات الفسفور العضوية (قاتلات الحشرات)

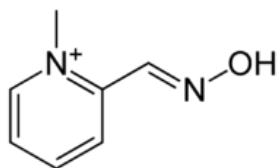
نوع التأثير	الأعراض والعلامات
الأعراض المسكرينية	تشنج العضلات ، زيادة الإفراز القلبي ، التعرق ، زيادة اللعاب ، التمتع ، انخفاض سرعة القلب ، تضيق اليوبؤ ، اضطراب الرؤية وعدم السيطرة على التبول
الأعراض النيكوتينية	تقلص وتكزز العضل الهيكلية ، سرعة القلب ، ارتفاع الضغط
اعراض الجهاز العصبي المركزي	عدم الارتياح ، الارق ، الارتعاش ، الاختلاجات ، الترنخ ، الاختلاط الذهني ، تثبط مركز التنفس ، هبوط الدورة الدموية وانخفاض الضغط

على أي حال وبالرغم من ان هذه المركبات تصمم لكي تزال فعاليتها سريعا بالايض في اللبائن ، لكنها تسبب التسمم نتيجة التراكم على اثر التعرض المستمر ، الاعراض التي تظهر عند التسمم كما في جدول رقم 3 ، وتعالج خصوصا ان كان المريض مزرقا بواسطة التنفس الميكانيكي حتى قبل اعطاء الادوية ضد المسكرينية . في البالغين يعطى 2 ملغم اتروبين يعاد او يزداد في فترات من 15-60 دقيقة حسب الحاجة مع المراقبة المستمرة لتفادي اعطاء جرعة فائضة من الاتروبين . وان الاتروبين لا يحمي من التأثيرات النيكوتينية ( العضل الهيكلية ) لكنه يصادد التأثيرات المسكرينية المركزية والظرفية . ازالة الاثار من المعدة ( عند تعاطي ذلك فميا ) او من العينين والجلد لمنع امتصاص المزيد من المركب السام المتعرض له ضروريا عن المعالجة .

#### منشطات انزيم الكولين استريز :

ان انزيم الاستيل كولين استريز المفسر بالامكان اعادة تنشيطه قبل المرحلة الثالثة من التنشيط . يستخدم لذلك دواء البراليدوكسيم (PAM)pralidoxime وهو بايردين -2- الدوكسيم .

ان كلوريد البراليدوكسيم يجب ان يعطى عن طريق الحقن في حالات التسمم الشديد 1-2 غم مذابة في الماء المقطر عن طريق التسريب الوريدي وربما يعاد الاعطاء بعد ساعة ومرة اخرى لاحقا ان بقيت الاعراض . ان هذا المركب لا ينبغي ان يعطى للتسمم بمثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل.



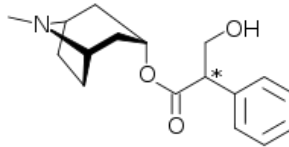
براليدوكسيم

## الادوية المضادة للكولين Anticholinergic drugs

ان ضادات المستقبلات المسكرينية هي ضادات تنافسية يعتمد فعلها على تركيزها نسبة الى الاستيل كولين والفتها النسبية للمستقبلات. ويلاحظ انها اكثر فعالية ضد الادوية الكولينيه المعطاة خارجا من فعاليتها ضد الاستيل كولين المفرز داخليا" .

### الاتروبين Atropine

الاتروبين الذي يستخلص من نبات البالدونا او عنب الثعلب المميت او نبات ست الحسن او البنج belladonna (deadly night shade) او henbane (hyoscyamus) وله تاثيرات دوائية واسعة ويعتبر نموذج للادوية المضادة للكولين .



اتروبين

### التاثيرات الدوائية:

#### - تاثيره على عدد الافراز الخارجي

يثبط الاتروبين إفراز اللعاب في الجرعة الصغيرة جدا" ، ويقلل الافراز المعدي ، والافراز القصي ويقلل التعرق . ان تاثير المضادات المسكرينية على الافراز المعدي جعلها مفيدة في علاج القرحة الهضمية ، ولتاثيرها على افراز اللعاب والقصابات جعلها تستخدم كأدوية ماقبل التخدير لتثبيط افراز اللعاب والافراز القصي الذي ربما يؤدي الى التهاب رئوي استنشاقى أثناء التخدير. كما ان تأثيرها على افراز العرق ربما يؤدي الى الإخلال بالتوازن الحراري خصوصا" في الجو الحار جدا .

## - تأثيره على العضلات الملساء

الأتروبيين والادوية المضادة للكولين الاخرى تمنع التقلصات للعضلات الملساء في المسلك المعوي لهذا فانها مزيلة للمغص المعوي . والأتروبيين فعال في ازالة تقلص المصره الفؤادية للمعدة ولكن تأثيره على المصره البوابيه قليلا" ، يرخى الأتروبيين القنوات الصفراوية ويزيل المغص الصفراوي . كما ان الأتروبيين يقلل تقلص قاع المثانة ويزيد من تقلص المصره وربما يسبب ارتداد البول والذي ربما يكون تأثيرا جانبيا خطيرا بعد الجراحة في المرضى المسنين الذين يعانون من تضخم البروستات ، على أي حال ان هذا الفعل ربما يستخدم للاقلال من عدد مرات التبول عند التهاب المثانة او التبول اللاارادي .

ان جرع عالية من الأتروبيين ( 2ملغم ) تزيد من سرعة القلب 40- 50 نبضه في الدقيقة نتيجة غلق العصب التائه vagus block ، الجرع القليله 2و.ملغم تقلل النبض 10-15 نبضه في الدقيقة نتيجة التأثير المركزي للأتروبيين وتحفيز المركز المثبط في النخاع .

وعموما" فان الجرعة العلاجية 5و. - 1 ملغم في البالغين ابتداءا" تقل ثم تزيد سرعة القلب ، ليس للأتروبيين تأثيرات كبيرة على الاوعية الدموية او ضغط الدم وربما تسبب الجرع الكبيرة ارتخاء وعائي .

## - التأثيرات على العين

للأتروبيين تأثيرين رئيسيين الاول هو توسع اليؤبؤ mydriasis والثاني هو شلل او عجز التكيف cycloplegia وكلاهما من الممكن ان يرى عند الاعطاء الجهازى للأتروبيين ولكن التأثيرين اكثر وضوحا" بالتطبيق الموضعي للأتروبيين على العين لان التطبيق الموضعي يعطي تركيز عالي للدواء في العين مقارنة بالاعطاء الجهازى ( الفم او الحقن ) . لذا فان الأتروبيين يستخدم لقياس الانحراف refraction ، وان التأثير الموسع للؤبؤ يستخدم في حالات التهاب القرنية iritis وفي زرق العين ( الكلوкома ) ذات الزاوية الضيقة narrow angle (الزاوية بين القرنية

والقرنية ) فان توسعة البؤبؤ بالمضادات الكولينه يؤدي الى غلق قناة كليم canal of Schlemm ، ويتداخل مع تصريف السائل العيني ، ان تأثيرات الاتروبين على العين طويلة المفعول وربما تستمر تاثيراتها لاسيوع .

### - التاثيرات على الجهاز العصبي المركزي

الاتروبين بالجرع العلاجية الاعتيادية ليس له تأثيرا واضحا" على الجهاز العصبي المركزي وليس له استخدام في اصابات الجهاز العصبي المركزي ما عدا في مرضى الباركنسون حيث يثبط الارتعاش وتصلب العضلات . ولكن الاتروبين في الجرع العالية له تأثيرات واسعة ومعقدة فالشخص يصبح غير مرتاح وقلق ثم في حالة هيجان وهذيان وربما يتطور مع الجرع العالية الى فشل الجهاز التنفسي والغيوبة والموت .

### المستحضرات والاستخدام :

يعطى الاتروبين بجرعة 0.5 - 1 ملغم على شكل سلفات ، الجرع الفمية اقل تأثيرا" منالجرع المعطاة لحقنا وبطيئة التأثير . وفي علاج التسمم الكوليني ( الادوية المحاكية في فعلها للاستيل كولين) فربما نحتاج اعطاء الاتروبين في الوريد .

للاستخدامات العينية الاتروبين غالبا" يطبق موضعيا على شكل محلول او مرهم .

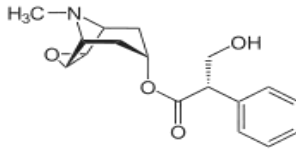
ان تاثير الاتروبين عند اعطائه عن طريق الفم او حقنا" غالبا" ينتهي في بضع ساعات لذلك في حالات علاج التسمم الكوليني يعاد اعطائه كل 4-6 ساعات وعند تطبيق الاتروبين على العين فان فشل التكيف ربما يستمر 3-4 ايام وتوسع البؤبؤ 6-7 ايام وربما تستخدم مثبطات انزيم الكولين استريز (المعكوسه الفعل) لعكس فعل الاتروبين ، ربما يحصل التحمل للاتروبين مما يقتضي زيادة جرعه للحصول على نفس التأثيرات اذا استخدم الاتروبين لفترة طويلة كما في علاج مرض الباركنسون . يستخدم الاتروبين ضمن ادوية ماقبل التخدير لمنع افراز اللعاب والقصات ، ولالاتروبين استخدامات قلبية حيث يحقن بعد احتشاء العضله القلبية اذا هبطت سرعة



القلب دون 60 نبضة في الدقيقة، كما يستخدم في انخفاض سرعة القلب الذي يحصل مع انخفاض الضغط ولكن ربما يسبب سرعة القلب واللانظامية البطينيه بشكل خطير ويجب ان يستخدم بحذر ، ربما تستخدم الادوية المضادة للكولين في القرحة الهضمية حيث ثبت افراز الحامض المستحث بالعصب التائه.

## السكوبلامين scopolamine

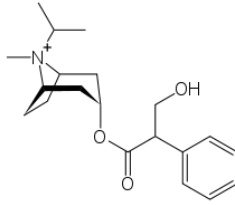
وهو ايضا" قلويد يستخلص من البلادونا له تاثيرات طرفيه اومحيطة مشابهة للاتروبين غير ان له تاثير مسدر او منوم sedative على الجهاز العصبي اكثر من الاتروبين كما ان له فترة فعل اطول . وان له تاثيرات خاصة حيث ان السكوبلامين احد الادوية الفعالة ضد دوارالسفر وغلق الذاكرة قصيرة الادم short- tem memory ، لذا فانه يعطى وقائيا لعلاج دوار السفر وبسبب تاثيره المفقد للذاكرة فانه يستخدم مع المخدرات العامة .



سكوبلامين

## ابراتروبيوم Ipratropium

ويفيد هذا الدواء في علاج الربو خصوصا" في المرضى الذين لا يستطيعون اخذ الادوية المحاكية للودي او شادات مستقبلات B2 (بيتا 2) الادرينا لينه ، كما انه يستخدم في علاج مرض الانسداد الرئوي المزمن COPD ويستخدم على شكل بخاخ للغرضين اعلاه وبسبب شحنته الموجبة فانه لايعبر من الدورة الدموية الى الجهاز العصبي المركزي .

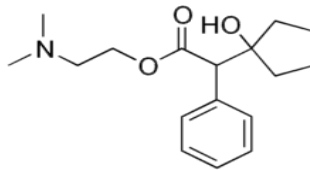


## ابرآتروبيد م

**الهوماتروبين هايدروكلورايد ومثيل برومايد Homatropine- HCl and methyl bromide** هي نظائر للاتروبين موسعة للبؤبؤ وتشل التكيف سريعة العمل وقصيرة فترة المفعول ولكنها اقل قوه من الاتروبين ، يستخدم هوماتروبين هايدروكلوريد في طب العيون وهو لايعبر حاجز الدم – الدماغ وليس له تاثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي، يطبق محلول الهوماتروبين بتركيز 2 او 5% على العين ويحصل توسع البؤبؤ سريعا وربما يستمر 4 ايام .

### سايلكو بنتوليت هايدركلورايد

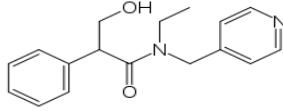
ويستخدم لتوسعة البؤبؤ وشل التكيف خلال 15- 45 دقيقة ، وتعود الرؤية الطبيعية سريعا خلال اقل من 24 ساعة ، يستخدم بالتطبيق الموضعي على العين كمحول 5و0 الى 2% وربما يكون التركيز 2% ضروريا" للعيون شديدة السواد او الملون بشده . ربما يحدث الاختلاجات في الاطفال في الجرع العالية .



### سايلكو بنتوليت هايدركلورايد

## تروبكاميد tropicamide

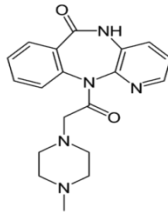
دواء موسع للذؤبؤ و يشل التكيف قصير الفعل فعال في اقل من 30 دقيقة وينتهي فعله في 4-6 ساعات يستخدم على شكل محلول للتطبيق الموضعي على العين بتركيز 5ر. و 1% .



### تروبكاميد

## بايرنزيبين Pirenzepine

البايرنزيبين يختلف عن الادوية الغالقة للمستقبلات المسكرينية الاخرى اذا انه يقلل افراز الحامض والببسين في المعدة بجرعة تحدث القليل من الاعراض الجانبية ضد مسكرينيه، ويعتبر المضاد الاكثر قوة في اثباط افراز الحامض المستحدث بتحفيز العصب التائه ويعتقد ان هذا الفعل ناجم عن غلق المستقبلات المسكرينية في العقد اللاودية (مستقبل نوع M1) ، فضلا عن تاثيره المباشر على المستقبلات المسكرينه (ربما M3) على أي حال، يقوم علاج القرحة الهضمية اليوم على استخدام مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors ومضادات مستقبلات الهستامين نوع H2 ولكن مازال هناك دورا" للبايرنزيبين في بعض المرضى .



### بايرنزيبين

## المضادات الكولينية في علاج مرضى الباركنسون :

مرض الباركنسون يحدث لاختلال التوازن بين النشاط الكوليني والنشاط الدوباميني في العقد القاعدية basal ganglia حيث يحدث انحطاط في الأعصاب الدوبامينيه وقلة افراز الدوبامين مع فرط النشاط الكوليني وزيادة افراز الاستيل كولين . المرض يعالج بزيادة النشاط الدوباميني اما بإعطاء المادة الاولية ( طليعة ) التي تستخدم في تصنيع الدوبامين وهي الليفو دوبا L- dopa ، او بتحفيز إفراز الدوبامين او إعطاء الأدوية الشاده له ، ولكن تستخدم ايضا" المضادات الكولينية للحد من النشاط الفائض للاستيل كولين . ومن المضادات المسكرينية المستخدمه في علاج المرض ، الترايهكسفنيديل trihexphenidyl والبنزتروبين benztropine وان الفعل المركزي لهذه الادوية اكثر من الفعل المحيطي او الطرفي لكنها غير خالية من الاعراض الكولينيه الجانبية ، كما ان هذه الادوية ايضا" تستخدم عند ظهور للاعراض الحركية ( الباركنسونيه الثانويه اواعراض الجهاز خارج الهرمي ) التي تزامن تعاطي مركبات الفينوثيازين .

## التسمم بالمضادات الكولينية :

عموما" مع الجرع الدوائية ، تعتبر هذه الادوية امنيته وقد تظهر اعراض جانبية غير خطيره منها اضطراب الرؤيه ، تسارع القلب، جفاف الفم ، الامساك، وارتداد البول ،ولكن في الاعداد الكبيرة ( الشيوخ ) قد تحدث اضطراب الوظائف الذهنية . في التسمم قد تظهر سخونة وجفاف الجلد ، اختلاط ذهني ، هذيان ، هلوسة ، غيبوبة ، شلل تنفسي ووهط قلبي وعائي collapse ، سجلت حالات من التثبيط التنفسي في الاطفال عند اعطائهم قطرات العين المضادة للكولين . ان الادوية المضادة للهستامين ومضادات الكآبه ثلاثية الحلقة تأزر المضادات الكولينية عند التسمم بها نتيجة للفعل المضاد للكولين لهذه الادوية . يعالج التسمم بالمضادات الكوليه بالرعاية الساندة supportive measures وغسل المعدة واحداث القيء اذا كان التسمم عن طريق الفم كما ان مسدرات الجهاز العصبي مثل الكلوروديازبوكسايد والديازيبام تساعد في السيطرة على الهيجان ويستخدم الفيزوستكمين كدرياق للتسمم بالاتروبين .

## الادوية الادرينالية او المقلدة للودي Adrenergic (sympathomimetic) drugs

الادوية الادرينالية او المقلدة للجهاز العصبي الذاتي الودي تمثل مجموعة كبيرة من المركبات التي تعمل بشكل مباشر على المستقبلات الادرينالية او تعمل على مستقبلات ما قبل الاشتباك presynaptic أي انها تعمل بشكل غير مباشر لتحرير امينات الكاتيكول من النهاية العصبية . ولبعض هذه الادوية فعلا مشتركا أي انها تعمل بشكل مباشر على المستقبلات كما انها تحرر امينات الكاتيكول .

ان مجموعة الادوية الادرينالية تضم امينات الكتيكول التي تفرز في الجسم والافدرين والعديد من الامينات المصنعة كيميائيا . وتستخدم هذه الادوية سريريا لتأثيرها على الجهاز القلبي الوعائي وتأثيرها المرخي للقصبات الهوائية bronchodilatation وتأثيرها المحفز للجهاز العصبي المركزي وتأثيراتها الموسعة للبوؤ وتأثيراتها المثبطة للشهية anorexics .

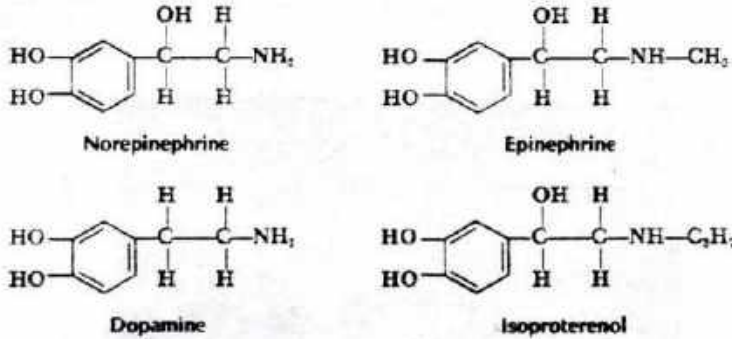
ان تأثيرات هذه الادوية بالامكان استشفافها من خلال معرفة نوع المستقبل الادرينالي الذي ترتبط به ، والطبيعة المباشرة او غير المباشرة لتأثيرها وقدرتها على اختراق حاجز الدم – الدماغ ووصولها الى الجهاز العصبي المركزي.

### أمينات الكتيكول

ان الابينفرين والنورابينفرين والدوبامين التي تصنع داخل الجسم والايزو بروترونول الذي يصنع كيميائياً تصنف على انها امينات الكاتيكول ذلك لانها تحوي على الكتيكول في تركيبها ( اورثو داي هايدروكسي بنزين ) كما انها تضم مجموعة امين في السلسلة الجانبية .

يختلف الابينفرين عن النورابينفرين بامتلاكه لمجموعة مثل مرتبطة بالنايتروجين، اما الايزو بروترونول فيحتوي على مجموعة ايزو بروبييل مرتبطة بالنايتروجين فيما يخلو الدوبامين من مجموعة بيتا – هايدوكسيل في السلسلة الجانبية، وان السابقة Nor في النورابينفرين مشتقة من علم المصطلحات الكيميائية الالمانى وهي مختصر ( Nitrogen ohne Radikal ) أي

النايتروجين الخالي من الجذر، على أي حال ان الابنفرين يتكون في الجسم من النورابنفرين باضافة مجموعة مثيل الى النايتروجين .



### أمينات الكاتيكول

ان الابنفرين يتركز بكثافة في حبيبات الكرومافين Chromaffin في لب الغدة الكظرية adrenal كما ويتواجد ايضا في اعضاء اخرى عديدة . ان قطع الاتصال الودي يؤثر على محتوى النورابنفرين في الاعضاء ولكن لا يؤثر على تركيز الابنفرين بشكل ملموس . من هذه الملاحظات جاء الاعتقاد بان تواجد الابنفرين يقتصر على خلايا الكرومافين ولا يوجد في الاعصاب الادرينالية .

تتواجد امينات الكاتيكول في حبيبات لب الكظرية وفي حويصلات محاور الاعصاب الودية مع الادنوسين ثلاثي الفوسفات بنسبة 1:4 وربما اكثر في النهايات العصبية .

كما انهما يحتويان على بروتين خاص ذائب هو الكروموكرانين chromogranin وانزيم الدوبامين بيتا هايدروكسيليز dopamine – B-hydroxylase

يعمل النورابنفرين على مستقبلات الفا وبعض مستقبلات بيتا . الابنفرين يعمل على كلا النوعين من المستقبلات ايضا ، ولكن في الاعضاء التي تحوي كلا النوعين من المستقبلات

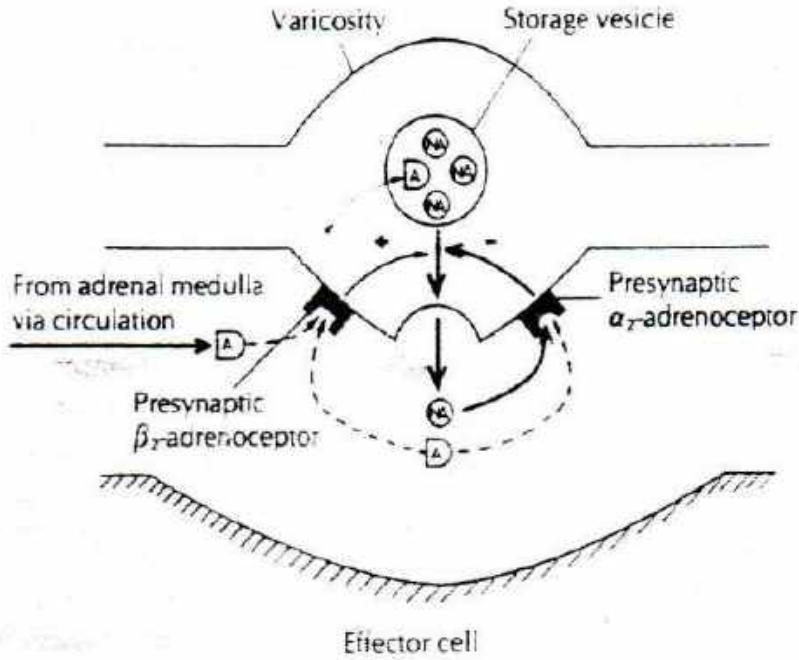
( مثل العضل الاملس للاوعية الدموية والعضلات الهيكلية ) فان مستقبلات بيتا اكثر حساسية للتراكيز الوظيفية ، الايزوبروترنول هو شاد نقي لمستقبلات بيتا ويغلق فعله بالبروبرانول الدواء الغالق لمستقبلات بيتا الدرينية ( جدول رقم 4 ).

ان الادوية مثل ميثوكزامين methaxamine وفنيل افرين phenylphrine تعمل بشكل اختياري على مستقبل الفا وتضاد بغالقات هذه المستقبلات مثل فينوكسي بنزامين phenoxy benzamine و فينولامين phetolamine .

بالاضافة الى مستقبلات الفا مابعد التشابك العصبي postsynaptic التي تتوسط النقل الوعائي وتوسيع البؤبؤ فان هناك مستقبلات الفا ما قبل التشابك في الاعصاب الادرينية وتتوسط هذه المستقبلات للسيطره على تحرر الناقل العصبي النورابنفرين ( شكل رقم 7).

ان وجود ضادات وشادات انتقائية قد ادى الى تقسيم مستقبلات الفا الى الفا1 والفا2 ان الترتيب التنازلي للخصوصية لشادات الفا2 مقارنة بالفا1 هي الكلوندين ثم الابينفرين ثم النورابنفرين ثم الفينيل افرين ، والترتيب التنازلي للخصوصية للغالقات هو اليوهمبين ثم الفنتولامين ثم الفينوكسي بنزامين ثم البرازوسين ان هذه الحقائق لها اهمية خاصة في علاج ارتفاع ضغط الدم ، وربما تفسر سبب كون ازدياد نبض القلب مشكلة كبيرة مع الفنتولامين مقارنة بالبرازوسين . كما ان هناك مستقبلات الفا2 ما قبل الاشتباك العصبي تتوسط افعالا اخرى

التقلص الوعائي واثباط انحلال الدهون lipolysis وتحرر الانسولين كما ان الادوية الحفزة لمستقبلات الفا2 في الجهاز العصبي المركزي مثل الكويندين والمثيل دوبا افرزت لنفسها استعمالا في علاج ارتفاع ضغط الدم .



شكل رقم 7: اثباط تحرر النورادرينالين عن طريق مستقبلات الفا 2 ما قبل الاشتباك. اثباط تحرر النورابنفارين من العصبي الودي (السميثاوي) الذي يتم عن طريق مستقبلات الفا2 ما قبل الاشتباك العصبي وتسهيل التحرر عبر مستقبلات B2 الادرينالية ما قبل الاشتباك العصبي الابنفارين (A) من لب الغدة الكظرية يؤخذ من قبل العصب (السهم المتقطع) ويعمل كناقل كاذب عندما يتحرر سوية مع النورابنفارين (NA) (+ تحفيز الافراز ، - اثباط الافراز )



جدول رقم 4 : توزيع المستقبلات الادريناليه في الجسم

القلب		
زيادة ضربات القلب	بيتا 1	العقدة الجيبية الاذينية
زيادة معدل التوصيل وتقصير فترة العصيان الوظيفية	بيتا 1	الغدة الاذينية البطنية
زيادة التقلص		عضلة الاذنين والبطين
الاي عية الدمويه		
انقباض وانقباض	الفا وبيتا 2	الى العضلات الهيكلية
انقباض	الفا	الى الجلد
انقباض	بيتا2	العضلات القصبية
العين		
انقباض(توسع البؤبؤ)	الفا1	العضلات الطولية (الشعاعية) للقرحبة
انقباض	بيتا2	العضلة الهدبية
المسلك المعوي المعدي		
اقبال الحركة	الفا وبيتا	العضل الاملس
انقباض		المصرات
المتانة		
انقباض	بيتا2	Detrusor muscle
انقباض	الفا1	المعدة و Trigon
انقباض وانقباض	الفا1 وبيتا2	الرحم
القذف	الفا	اعضاء الجنس الذكورية
اقبال وزيادة افراز الاسولين على التوالي	الفا2 وبيتا2	البنكرياس
افراز الرنين	بيتا1	الكلىة
ارتعاش العضل وتحلل الكلايوجين		العضلات الهيكلية

ان مستقبلات بيتا الادرينالية تقسم الى ثلاثة انواع هي بيتا1 ، بيتا2 وبيتا3 ، تتوسط مستقبلات بيتا1 التأثير القلبي وانحلال الدهون لامينات الكاتيول ومستقبلات بيتا2 تتوسط الارتخاء او الانبساط القسبي والانبساط الوعائي وفي الاغشية ما قبل التشابك العسبي تحفز افراز النورادرينالين . ان شاردات مستقبلات بيتا2 مفيدة بشكل خاص في علاج الربو وربما تمنع حصول الولادة المبكرة غير الناضجة . ان القوة النسبية لامينات الكاتيول الثلاث على مستقبلات بيتا هي كما يلي :

الفا : الابنفرين < النورابنفرين <<< ايزوبروترنول

بيتا1 : ايزوبروترنول < الابنفرين = النورابنفرين

بيتا2 : ايزوبروترنول < الابنفرين <<< النورابنفرين

الضادات ربما تكون غير خصوصية على مستقبلات بيتا1 وبيتا2 (مثل البروبرانول) او ربما لها فعلا اكبر على بيتا1 ( مثل متوبرولول) . لقد ثبت ان مستقبلات الفا2 وبيتا2 بعد التشابك تتواجد في التجويف الوعائي ولهذا فان الاوعية الدموية فضلا عن استجابتها للنورابنفرين المفرز من العصب فانها تتأثر بالافدرين في الدورة الدموية .

### الابنفرين والنورابنفرين

#### التأثيرات على القلب والوعية الدموية

لوحظ ان النورابنفرين بجرعة 10-20 مايكروغرام /دقيقة بالتسريب الوريدي يحدث التأثيرات التالية : الضغط الانبساطي (يزداد) ، الضغط الانقباضي (يزداد) ، معدل الضغط (يزداد) ، سرعة القلب (تقل قليلا) ، الضخ القلبي (يقول قليلا)، المقاومة المحيطة (تزداد) .

اما اذا اعطي الابنفرين بالتسريب الوريدي فانه يحدث التالي : الضغط الانبساطي (يزداد) ،  
الضغط الانقباض (يقل ويزداد بالجرع الكبيرة) معدل الضغط (لا يتغير) ، سرعة القلب (تزداد)  
، الضخ القلبي (يزداد) ، المقاومة المحيطة (تقل) .

ان للنورابنفرين فعلا قابضا للاوعية الدموية واسع الانتشار في العضلات الهيكلية والانسجة  
الاخري (مستقبلات الفا) كما انه يزيد ضغط الدم ، هذا التأثير تحدثه المستقبلات الضغطية  
baroreceptors ومنعكس تباطئ القلب reflux bradycardia ويمكن منعه بالأتروبيين.  
وبالتراكم القليلة المعطاة بالتسريب الوريدي يحفز الابنفرين مستقبلات بيتا2 في الاوعية الدموية  
للعضلات الهيكلية ، ان الانبساط الوعائي وزيادة التجهيز الدموي للعضلات مفيدا لتهيئة الجسم  
للكر او الفر .

ان فعل النورابنفرين على القلب يتضمن زيادة قوة التقلص وزيادة جريان الدم في الشريان  
التاجي كما ان للنورابنفرين فعلا مسرعا للقلب ايضا ولكن هذا الفعل يضاد بمنعكس بطئ القلب  
الذي يحدث بشكل ثانوي نتيجة ارتفاع ضغط الدم . ان زيادة الجريان التاجي بعد اعطاء الابنفرين  
يؤدي الى زيادة عمل القلب وزيادة الايض . ان الدواء ليس له فائدة في ازالة ألم الذبحة الصدرية  
وربما يحدث النوبة في مرضى تصلب الشريان التاجي .

ان تأثير الابنفرين على حركية الدم للجهاز البولي تلفت الانتباه حيث انه يقلل جريان الدم الى  
الجهاز البولي ولكن دون ان يؤثر على الترشيح الكبيبي ، غير ان الترشيح الكبيبي يقل بالجرع  
الكبيرة من الابنفرين . وان الابنفرين والنورابنفرين يقلصان الاوعية الدموية الدماغية بشكل  
مباشر .

### التأثير المرخي للقصبات الهوائية

الابنفرين يرخي العضلات الملساء للقصبات الهوائية بتحفيزه مستقبلات بيتا2 ،  
الايروبوترونول اكثر قوة كمرخي للقصبات من الابنفرين . وان الارتخاء غير ذو قيمة حينما

تعطي شادات مستقبلات بيتا2 للشخص العادي . ويصبح التأثير واضحا عندما يستحث تقلص القصبات ببعض المواد كالهستامين او الميثكولين او عند الربو القصبي ، وفي الربو القصبي فان الابنفرين صاحب الريادة .

### التأثيرات على العضلات الملساء الاخرى

يحدث الابنفرين توسع البؤبؤ بقبض العضلة الشعاعية او الطولية للقرحية وان هذا التأثير لا يكون واضحا عادة عندما يطبق الدواء موضعيا على العين . قطرات الابنفرين والادوية المشابهة له تقلل الضغط داخل العين في الكلوкома open angle glaucoma من خلال تحسين تصريف السائل الزجاجي aqueous humor . ان امنيات الكاتيول لها فعلا اثباطيا على العضل الاملس المعدي المعوي . ولهذا التأثير اهمية دوائية قليلة . اما تأثير الابنفرين على الرحم فهو تأثيراً معقداً وغير ذات قيمة دوائية .

### التأثيرات الايضية

يزداد استهلاك الاوكسجين بمعدل 25% بعد حقن جرعة علاجية من الابنفرين ، وللنورابنفرين تأثيرا اضعف على استهلاك الاوكسجين . الابنفرين والايروبوترونول وبدرجة اقل النورابنفرين تحدث تأثيرات معقدة على ايض النشويات ان الجميع يرفعون مستوى الكلوكوز في الدم بحل الكلايكوجين ولكنهم يثبطون اخذ الكلوكوز من قبل خلايا الجسم .

الابنفرين في العديد من الانسجة يعمل على مستقبلات بيتا محفزاً تكوين الادنوسين الحلقي 3 ، 5 احادي الفوسفات (c AMP) الذي يعمل كرسل ثاني لانه واسطة الربط بين تحفيز المستقبل والاستجابة الخلوية . وان ارتباط امينات الكاتيول بمستقبلات بيتا يؤدي الى تحفيز الادنيليت سايكلز الذي يحول الادنوسين ثلاثي الفوسفات الى الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي

كما ان امينات الكاتيول تحفز تحرر الاحماض الدهنية من الانسجة الشحمية وترفع مستوى الاحماض الدهنية غير المشبعة في الدم ، ولهذا فان الجهاز العصبي الودي ومن خلال تحرر امينات الكاتيول يزود الجسم بالكلوكوز والاحماض الدهنية كمصدر للطاقة .وان التأثير المحفز لتحرر الاحماض الدهنية بالامكان غلقه بالادوية المضادة لمستقبلات بيتا الادرينالية .

ان انتشار البوتاسيوم بين التجويف داخل وخارج الخلايا يتأثر بامينات الكاتيول ايضاً حيث تسبب الادوية الشادة لمستقبلات بيتا 2 انتشاره داخل الخلايا وتؤدي الى قلته في المصل، وبالمقارن فان مستقبلات الفا تعمل العكس . ان الارتفاع المؤقت لمستوى البوتاسيوم في المصل الذي ربما يحدث بعد حقن الابنفرين يشير الى تغلب مستقبلات الفا التي تتوسط خروج البوتاسيوم الى خارج الخلايا .

### دواعي الاستخدام العلاجي

ان الاستخدامات العلاجية للابنفرين والنورابنفرين تستند اساساً على خصائصهم القابضة للاوعية الدموية والمحفزة للقلب والمرخية للقصبات .

قبض الاوعية الدموية : الابنفرين غالباً يضاف الى محاليل المخدرات الموضعية ليؤخر امتصاص المخدر ويحصر عمله بمنطقة محددة . الابنفرين ايضاً واسع الاستخدام لعلاج الشري والخزب ، ومن الممكن ان يطبق موضعياً للتقليل من النزف السطحي . التسريب الوريدي للنورابنفرين يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم والصدمة shock

القلب : يستخدم الابنفرين والايذوبروترنول لعلاج الحصر القلبي (متلازمة Stokes-Adams) ، تعمل هذه الادوية جزئياً بتحسين التوصيل الاذيني البطيني ولكن غالباً بزيادة ذاتية البطين وبهذا تزيد سرعة البطين ويجب ان يؤخذ بحذر في الحالة ما قبل الرجفان prefibrillation لان الدواء قد يحدث لانظمة البطين .

الانبساط القسبي : لازالة نوبة الربو ربما يحقن الابنفرين تحت الجلد من محلول 1 : 1000 من الابنفرين كما ويعطى عن طريق الاستنشاق للعلاج الطويل الامد او المتقطع ، وان محلول اكثر تركيز كرذاذ nebulizer يستخدم لهذا الغرض . وان هناك ادوية اكثر خصوصية اشيع استخداماً من الابنفرين .

### التأثيرات الجانبية

الجرع العالية للنورابنفرين او الابنفرين ربما تسبب ارتفاعاً شديداً في ضغط الدم مع احتمالية نزف دماغي ، استسقاء رئوي ولانظامية القلب التي تشمل الرجفان البطيني ، وحتى الاعراض الاقل خطورة كالخفقان والصداع وصعوبة التنفس ربما تكون ذات اجهادا وخطورة على المريض ، بالاضافة الى ذلك فان تقلص الوعاء الدموي ربما يسبب اختناق في مكان التسريب الوريدي للنورابنفرين ، ان مثل هذا التلف من الممكن اقلاله بتسريب الفنتولمين ، كغالق لمستقبلات الفا الادرينالية .

ان المرضى الذين يتعاطون مضادات الكآبة نوع ثلاثية الحلقة او الكوانيندين الذي يغلق آلية التقاط الأمين في الاعصاب الادرينالية ربما يظهرون استجابته مضخمة للنورابنفرين والابنفرين .

### ورم لب الغده الكضريه Pheochromocytoma

ان نوعا نادرا من ارتفاع ضغط الدم يحدث عن حدوث سرطان بنسيج لب الغدة الكضرية الذي يفرز النورابنفرين وكميات من الابنفرين وبالرغم من ان ورم لب الغده الكضريه من السرطانات النادرة ولكن تشخيصها مهما جدا لانها تسبب نوعا من اشكال ارتفاع ضغط الدم النادرة التي يمكن علاجها. اغلب سرطانات لب الغده الكضريه التي من الممكن كشفها بطرق كيميائية يلاحظ تراكم عالية من النورابنفرين وكميات قليلة من الابنفرين والتي قد تصل الى 10-15 ملغم/غم من وزن النسيج وربما يصل مجمل محتوى النسيج من امينات الكتيكول الى 1 غم .

تستخدم العديد من الطرق لتشخيص ورم لب الغدة الكظرية وبعض هذه الطرق يعتمد على مبادئ علم الادوية العصبي وبعضها يعتمد على تحديد مستوى امينات الكتيكول في البول او البلازما ومن النادر ان تستخدم اليوم فحوصا دوائية لتشخيص المرض لخطورتها . وتشمل الفحوص الدوائية لتشخيص ورم لب الغدة الكظرية نوعين ، الفحوصات التي تثبط فعل النورابنفرين لتقليل الارتفاع في الضغط و الفحوصات التي تزيد افراز امينات الكوتيكل من النسيج المسرطن والتي تسبب زيادة مضاعفة في ضغط الدم .

الادوية التي تقلل ضغط الدم في مريض ورم لب الغدة الكظرية Pheochromocytoma هي غالباً مستقبلات الفا مثل الفينوكسي بنزامين والفتولامين والآخر هو الاكثر استخداما اليوم لتشخيص هذا المرض . ان جرعة مقدارها 5 ملغم منه تحقق بالوريد فاذا انخفض الضغط الانبساطي اكثر من 25 ملم زئبق تعتبر النتيجة نتيجته موجب ، على اية حال ان نتائج موجبة او سالبة مخطوءه ربما تحصل .

الفحوص الكيماوية : ان تشخيص Pheochromocytoma غالبا ما يتم الان بواسطة تحديد (1) تركيز الامينات في البلازما (2) بتحديد كمية الامينات وكمية مؤيضاتها ( النورابنفرين ، الميتانفرين وفانليل حامض المنلك ) او خليطهم في عينة بول 24 ساعة .  
الطرق التشخيصية الاخرى هي هجينه بين الطريقة الدوائية والطريقة الكيماوية .

الادويه العامله على الجهاز العصبي الودي :

الأدويه الادرينالية الفعل ؛

- النورابنفرين بايترتين : مستحضر مجهز للحقن يحوي (الامبول) على 4 مل (ملم<sup>3</sup>) ، ويحوي كل 1 ملم<sup>3</sup> على 1 ملغم من نورابنفرين بايترتين وللحقن بالتسريب الوريدي فان محتويات (الامبول) تضاف الى لتر من 5% محلول دكستروز .

- ابنفرين هايدروكلورايد : مستحضر مجهز على شكل محلول يحوي 01 و 0 - 1 ملغم /ملم<sup>3</sup> من الابنفرين /ملم<sup>3</sup> للحقن و 1 ملغم/ملم<sup>3</sup> للاعطاء عن طريق الانف و 10ملغم/ملم<sup>3</sup> للاعطاء على شكل رذاذ nebulization

- الابنفرين بايترتريت : مجهز كبخاخ ) ليعطي 160 مايكروغرام لكل بخه .

الابنفرين نفسه مجهز على شكل معلق مائي للحقن يحوي 5ملغم/ملم<sup>3</sup> وكبخاخ يعطي 200 مايكروغرام او 275 مايكروغرام لكل بخه ، الابنفرين بايترتريت (2%) والابنفرين هايدروكلورايد (1و 0 - 2%) ايضا مجهز في محلول للاستخدام للعين .

## الدوبامين

ان الدوبامين هو احد امينات الكتيكول ويعمل ناقلا عصبيا في اجزاء من الجهاز العصبي المركزي ، وفي الانسجة الطرفية يعمل الدوبامين على المستقبلات الدوبامينيه فضلا عن عمله على مستقبلات بيتا 1 الادريناليه .

## تأثيرات الدوبامين :

تأثيرات الدوبامين على الحركيه الدمويه تعتمد على الجرعة مع اختلافات بين شخص واخر . ان التسريب الوريدي للدوبامين 1-5 مايكروغرام /كغم/دقيقة يزيد تقلص القلب ، ويزيد الطرح او النتاج القلبي output والجريان الدموي الى الجهاز البولي . لم تتغير سرعة القلب او معدل الضغط الدموي بشكل ملموس ومع زيادة سرعة التسريب فان الضغط الشرياني يرتفع .

يستخدم التسريب الوريدي للدوبامين في بعض حالات الصدمة حيث ان فقدان الفعالية المقلصة للاوعية المساريقية والبولية تعتبر احدى محاسنه ، في مثل هذه الحالة يجب ان يعطى الدوبامين اذا كان حجم الدم كافي . ان العديد من الشادات الدوبامينية الفمية ذات فائدة عالية في علاج قصور القلب الاحتقاني وارتفاع ضغط الدم .



ان اللانظامية البطينية تعد من الاعراض الجانبية للدوبامين وربما يحدث الغثيان والقيء وارتفاع الضغط .

### مستحضرات الدوبامين :

- الدوبامين هايدروكلورايد: مجهز في (امبول او فيال) 5 ملغم او حقنة تحوي 200-800 ملغم ، الدوبامين يجب ان يعطى مع 250 او 500 مل<sup>3</sup> من محلول وريدي بالتسريب الوريدي لتكون جرعة الدوبامين المحقونه 2-5 مايكروغرام /كغم/دقيقة بدايةً ثم تنظم الجرعة حسب الحاجة .

- دوبيتامين هايدروكلورايد : مشابه للدوبامين ويعمل انتقائيا عل مستقبلات بيتا1 بالاضافة الى الفا1 ويستخدم في احتشاء العضلة القلبية مع قصور القلب الاحتقاني و عملية ترقيع الشريان التاجي . حيث ان عمر النصف قصير جدا ويعطى بالتسريب الوريدي عادة بسرعة 2-5 ر10- مايكروغرام /كغم/دقيقة ويجهز الدوبيتامين على شكل فيالات حجمها 20 مل<sup>3</sup> تحوي على 250 ملغم دوبيتامين هايدروكلورايد يخفف الى 250-1000 مايكروغرام /مل<sup>3</sup> .

### الادوية الادرينالية المختلفة مصنفة على اساس الاستخدام السريري :

ان تصنيف الامينات المحاكيه لعمل الجهاز العصبي المستقل الودي يصبح اكثر بساطة لو وضع على شكل مجاميع طبقا للاستخدام السريري . ان هناك ثلاثة مجاميع كبيرة :

- الادوية القابضة للاوعية الدموية التي يستخدم البعض منها كمزيلات للاحتقان الانفي.

- المرخيات القصبية .

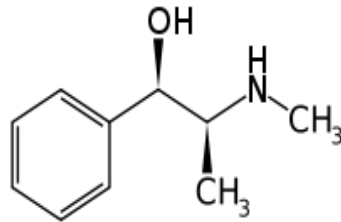
- محفزات الجهاز العصبي المركزي التي تستخدم بشكل شائع كمثبطات للشهية.

بعض الادوية لها فعاليات مزيجة مثل الافدرين الذي يستخدم لخصائصه المحفزة للجهاز العصبي المركزي ، وخصائصه المرخية للقصبات ، وفعاليتها على الجهاز القلبي الوعائي .

## الافدرين :

استخدم في الصين لقرون وادخل الى الولايات المتحدة عام 1923 وهو من مقلدات الجهاز الودي النباتية الاصل ويستخدم هذا الدواء في المستحضرات المعطاة دون وصفه طبية ، الافدرين مشابه للابنفارين والنورابنفارين ماعدا ان له فعلا اطول بكثير وهو فعالا عند اعطائه فميا ويستطيع اختراق الجهاز العصبي المركزي وتحفيزه ، وعلى اساس الوزن فان تأثيره يعادل 100/1 من تأثير امينات الكتيكول . كما انه جيد الامتصاص من المسلك الهضمي ويدوم تأثيره لساعات . ان العديد من تأثيراته المحيطية من الممكن تخفيفها بالحقن المسبق للرزبين او بقطع الاعصاب الودية ، ان تأثيره المرخي للقصات لا بد وان يكون مباشراً حيث ان النورابنفارين ليس شاداً له على مستقبلات بيتا2 .

وفضلا عن تأثير الافدرين على الاوعية الدموية فان الافدرين يزيد سرعة القلب ويسبب توسع البؤبؤ عندما يطبق على العين كما انه يحفز الجهاز العصبي المركزي .



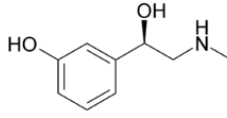
افدرين

الادوية الادرينالية القابضة للاوعية الدموية المرتبطة بالابنفارين والافدرين :

## فنيل فرين :

وهو شاد لمستقبلات الفا الادرينالية يستخدم تحت الجلد او عضليا 2-5 ملغم لمنع حدوث انخفاض ضغط الدم خلال التخدير الشوكي ولعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic ، كما

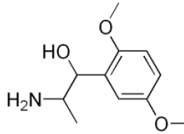
انه يضاف الى المخدرات الموضعية لاطالة فعلها ويستخدم موضعياً كمزيل للاحتقان ولتوسيع البؤبؤ .



**فنيل فرين**

**ميثوكسامين :**

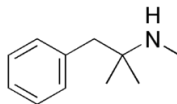
وهو دواء شاد لمستقبلات الفا الادريناليه ويفتقد الخصائص المحفزة للقلب. ان كل من الميثوكسامين وفنيل فرين ربما يعطيان بالوريد لاحداث خفض انعكاسي في سرعة القلب في مرضى تسارع القلب فوق البطيني .



**ميثوكسامين**

**ميفنترامين :**

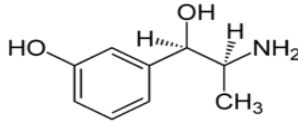
يعمل على الاوعية الدموية بشكل مباشر وغير مباشر على كل من مستقبلات الفا وبيتا . ان فترة فعله القابض للاوعية الدموية والمحفز للقلب حوالي 60 دقيقة عند حقنه تحت الجلد بجرعة 10-30 ملغم .



**ميفنترامين**

## ميتارامينول

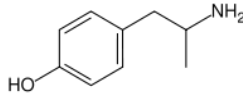
يشبه الفينيل فرين في خصائصه لكنه يعمل بشكل مباشر وغير مباشر . انه يؤخذ من قبل الاليف الودية ويطلق كناقيل كاذب . يعطى الدواء عادة تحت الجلد او بالعضل بجرعه 2-10 ملغم .



## ميتارامينول

### هايدروكسي أمفيتامين :

يشبه الاقدين في فعله ماعدا ان له فعلا ضعيفا على الجهاز العصبي المركزي وحضر الدواء كمستحضر للاستخدام للعين.



### هايدروكسي امفيتامين

### مزيلاات الاحتقان الانفي

ان قابضات الاوعية الانفية هي ادوية ودية العمل تستخدم لازالة الاحتقان الانفي . ان استخدامها المستمر ربما يحدث التهاب الانف المزمن واحتقان الظهارة الانفية ربما لان الاختناق النسيجي يؤدي الى التورم المعالود .

تحدث هذه الادوية تأثيرات جهازية بالجرع العالية مثل زيادة ضغط الدم ، الدوار ، الخفقان وفي بعض الحالات تحفيز الجهاز العصبي المركزي . الاوكسي ميتازولين والزايلوميتازولين نسبيا اطول فعلا ويستخدمان مرتين او ثلاثة مرات يوميا على التوالي .

ان مزيلات الاحتقان غالبا ماتمزج مع مضادات الهستامين لهذا فان المستحضرات الحاوية على الفنيل فرين ومضادات الهستامين اصبحت اكثر شعبية كأدوية فمية مزيله للاحتقان الانفي . وتشمل الادويه المزيله للاحتقان الانفي الفنيل فرين ، الاوكسي ميتازولين ، الزايلوميتازولين ، السيديو افدرين ، والفنيل بروبانولمين .

الفنيل بروبانولمين يستخدم ايضا كمشبط للشهية ويصرف بدون وصفة طبية بشكل واسع ، الجرعة المعتدلة منه قد تسبب ارتفاع خطير في ضغط الدم .

بروبيل هكسدرين غالبا يعطى بالاستنشاق له العديد من خصائص الامفيتامين ولكنه اقل تأثيرا على ضغط الدم وقل تأثيرا تحفيزيا للجهاز العصبي المركزي .

نافازولين هو مشتق اميدازوليني قد يسبب دوار شديد وفقدان الاحساس لدى الاطفال وتورم في ظهارة الانف ولا نظامية قلبيه عندما يستخدم بكثرة . تتراهايدروزولين مشابه للنافازولين كيميائيا وفي اعراضه الجانبية .

**مرخيات القصبات الهوائية الادرينالية الفعل**

**الايروبوترونول (ايروبربيل نورابنفرين ) :**

هو شاد قوي لمستقبلات بيتا ، انه يبسط العضلات الملساء القصبية ويزيد سرعة وتقلص القلب كما انه يبسط الاوعية الدموية خصوصا في العضلات الهيكلية . يستخدم الايزوبروترونول بشكل رئيسي لعلاج الربو القصبي، قد يحدث الحصر الاذني البطني والتوقف القلبي ، وقد يحدث

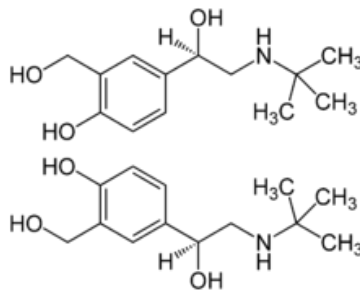
الخفقان ، سرعة القلب واللاانظامية القلبية وانخفاض الضغط والذبحة بعد اعطائه ، وان بعض حالات الموت المفاجئ في مرضى الربو قد توعد لكثرة استخدام الايزوبروترنول .

ان السايكلوبروبان ، المخدر الاستنشاقى قد يزيد من حساسية العضلة القلبية للايزوبروترنول وان تأثيره من الممكن غلقه بالبروبرانولول .

الايزوبروترنول هايدروكلورايد مجهز في محلول 0.25-1% للاستنشاق الفمى ، ومحلول يحوي 0.05-0.2 ملغم/ملم<sup>3</sup> للحقن ، وحبوب تحت اللسان تحوي 10-15 ملغم ، ان تأثير الحبوب قد يكون غير منضبط وذلك لكون الامتصاص متذبذب . ومن الممكن اخذ الدواء على شكل بخاخ يعطي 120-130 مايكروغرام من الدواء لكل بخة كما حضر الدواء على شكل سلفات كبخاخ (80 مايكروغرام /بخة) .

### المرخيات القصبية الاخرى

مشتقات الثايوفلين وادوية ادرينالية اخرى فضلا عن الايزوبروترنول والابنفرين والافدرين تستخدم ايضا كمرخيات قصبية. الشادات الاختيارية لمستقبلات بيتا2 مثل سالبوتامول وبيوترنول وميتابروترونول تستخدم في علاج الربو بسبب قلة اعراضها الجانبية على القلب

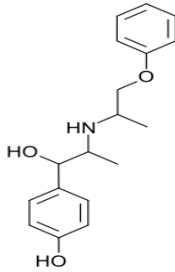


### سالبوتامول

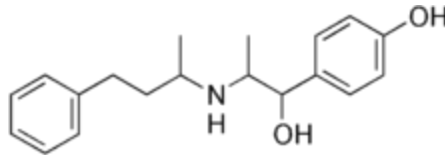
## الادوية الادرينالية الباسطة او المرخية للاوعية الدموية

### الناليدرين Nylidrin وايزوكزبرين isoxsuprine :

يرتبط تركيبهم الكيماوي بالايزوبروترنول ويستطيعان ان يبسطا للاوعية الدموية المحيطية ، ويظهر انهما يعملان بشكل رئيسي كمرخيات وعائية مباشرة مع احتمالية امتلاكهم بعض الفعالية الشادة لمستقبلات بيتا . هذه الادوية استخدمت في امراض الاوعية الدموية الطرفية لزيادة جريان الدم.



ايزوكزبرين



الناليدرين

### الادوية الادرينالية المحفزة للجهاز العصبي المركزي والمثبثة للشهية

ان الامفيتامينات محفزات قوية للجهاز العصبي المركزي ، الدكستروامفيتامين له فعالية اكبر على الجهاز العصبي المركزي ونوعا اقل فعالية على الجهاز القلبي الوعائي من فعالية نظيره الليفوامفيتامين ، يستخدم هذا الدواء ويساء استخدامه لخصائصه المثبثة للشهية بالاضافة الى ذلك فان الدكستروامفيتامين يستخدم لعلاج البلاهة و كعلاج ساند في مرض الباركنسون Parkinsons واضطرابات الجهاز فوق الهرمي المصاحبه لتعاطي ادوية الذهان extrapyramidal disorders ، وكمحفز في علاج فرط النعاس ، يمتص الأمفيتامين من المسلك المعدي المعوي ويصل سريعا الى الدماغ ومؤيضة الرئيسي هو فنيل اسيتون كنتاج عن ازالة مجموعة الامين بالجهاز المايكروسومي ، باراهيدروكسي امفيتامين هو المؤيضة

الأقل تكونا يؤخذ من قبل الاعصاب الادرينالية ويتحول الى باراهايديروكسي نورافدرين الذي يخزن في الحويصلات ويتحرر عند ورود جهد الفعل ولهذا فهو يعمل كناقل عصبي كاذب .

ان مساوى استخدام مثبطات الشهية تتعلق بالتطور السريع للتحمل tolerance وكذلك فان الفعل المثبط للشهية لهذه الادوية يفقد بعد اسبوع او اسبوعين فقط من العلاج لهذا فان هذه الادوية تساعد فقط كتدبير ساند لفترة قصيرة لعلاج السمنة . الجرعة الكبيرة المتكررة من الامفيتامينات ربما تحدث الذهان psychosis .

الدكستروامفيتامين مجهز مع الامفيتامين في 50:50 معقد الريسين الذي يحوي 5-12-20 ملغم من هذا الامين . الميثامفيتامين محفز قوي للجهاز العصبي المركزي ويستخدم لنفس الاغراض التي يستخدم لها الامفيتامين . ومن مضادات الشهية الاخرى ، فنفلورامين ومازندول يثبطان الشهية ويستخدمان كعلاج ساند لفترة قصيره اضاقه الى تحديد السرعات الحرارية والتمارين والعلاج النفسي .

### التضاربات الدوائية

كل الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي ومثبطات الشهية ربما تسبب فرط ارتفاع ضغط الدم في المرضى الذين يتعاطون مثبطات انزيم الاوكسيداز احادي الامين MAO . الكل ماعدا الفنفلورامين تضاد الفعل الخافض لضغط الدم للكوانثدين ، الفنفلورامين قد ينشط الفعل الخافض لضغط الدم للكوانثدين ولمثيل دوبا . الفنفلورامين له فعل منوم وربما يزيد الفعل المثبط للجهاز التنفسي للكحول ولمثبطات الجهاز العصبي المركزي الاخرى . المازندول ينشط الفعل القابض للاوعية الدموية للنورابنفرين ولذا فان الادوية القابضة للاوعية الدموية يجب ان تستخدم بحذر شديد في المرضى الذين يتعاطون المازندول .



## الادوية المضادة او الغالقة للادرينالين Anti adrenergic drugs

الادوية الغالقة للادرينالين هي الادوية التي تضاد تنافسا فعل امينات الكتيكول والشادات الادرينالية الاخرى على مستقبلاتها الخاصة . وتصنف المضادات الادرينالية الى ضادات مستقبلات الفا و ضادات مستقبلات بيتا ، التصنيف الذي يعكس خصوصية العمل على هذا او ذاك من المستقبلات الادرينالية . الاوعية الدموية تحوي كلا النوعين من المستقبلات وان تحفيز مستقبلات الفا يسبب التقلص وتحفيز مستقبلات بيتا يسبب الارتخاء . ومن الجانب الاخر فان الادوية الغالقة لمستقبلات الفا الادرينالية تسبب الانبساط الوعائي وذلك باضعاف الفعل الودي وفي المقابل فان غالقات مستقبلات بيتا عادة لها تأثيرا طفيفا لان مستقبلات بيتا2 لا تتحفز بالابنفرين اثناء الراحة . ولكن غلقها يمنع الفعل الباسط للاوعية للابنفرين او الايزوبروترنول . وفي الاعضاء مثل القلب الذي يحتوي بشكل رئيسي مستقبلات بيتا ، فان غالقات مستقبلات بيتا تضاد فعل النورابنفرين المسرع لعمل القلب .

### الادوية الغالقة لمستقبلات الفا الادرينالية :

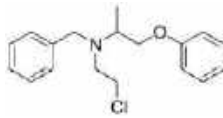
ان الادوية في هذه المجموعة تختلف فيما بينها بقوة التأثير وفترة الفعل والقابلية النسبية لغلق مستقبلات الفا1 والفا2 . وربما تكون لها خصائص دوائية لا ترتبط بغلقها للمستقبلات الادرينالية.

### الفينوكسي بنزامين

الفينوكسي بنزامين هايدروكلورايد يعطى بجرعة 50-100 ملغم . وان هذه الجرعة تخفض ضغط الدم وتثبط الانقباض الوعائي الانعكاسي الذي يحدث طبيعيا في الاوعية الكبيرة عند الوقوف الذي يؤدي الى انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic . ان طول فترة فعل الفينوكسي بنزامين يحدث نتيجة الارتباط الثابت بين الدواء والمستقبل الفا . يستخدم الفينوكسي بنزامين في علاج ورم لب الغده الكضريه pheochromocytoma قبل الازالة الجراحية .

المريض بهذا الورم يعالج لعدة ايام اواسابيع للاستقرار قبل اجراء الجراحة . الفينوكسي بنزامين ذو فائدة خاصة في هذا الاستخدام لانه دواءً فمياً طويلاً الفعلاً .

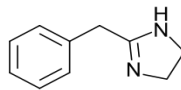
ومن بين العديد من الاعراض الجانبية الشائعة والمتفاوتة الحدوث للفينوكسي بنزامين هي انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic ، تسارع القلب ، احتقان الانف ، تقلص البؤبؤ . كما ان الفينوكسي بنزامين قد يغلق مستقبلات الهستامين والسيروتوفين والاستيل كولين .



**فينوكسي بنزامين**

## **تولازولين Tolazoline**

ان التولازولين هايدروكلورايد هو غالق ضعيف لمستقبلات الفا ويحدث انبساط وعائي محيطي ، غالبا بواسطة فعله المباشر المرخي على العضل الاملس الوعائي . بالاضافة الى ذلك فانه محفز قلبي مباشر واستخدامه مصحوب بتسارع القلب والتأثيرات الجانبية الاخرى للدواء مثل زيادة الحركة المعوية وافراز حامض الهايدروكلوريك .

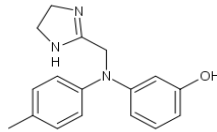


**تولازولين**

## **فنتولامين Phentolamine**

هو غالق لمستقبلات الفا يستخدم لتشخيص ورم لب الغده الكضريه pheochromocytoma ولمنع ارتفاع ضغط الدم خلال الازلة الجراحية للورم . الفنتولامين مسليتي مجهزة للحقن 5

ملغم ، وبالإضافة الى فعالية الغالقة للمستقبل فان للدواء فعل اخر مشابه لعمل التولازولين المشابه له كيميائيا . التأثيرات الجانبية تشمل ارتفاع الضغط الانتصابي ، تسارع القلب ، التيبس الانفي والاضطراب المعوي المعدي مثل الغثيان والقيء والاسهال . ان هذا الدواء لا يستخدم كعلاج مزمن لورم لب الغده الكضريه لانه ضعيف الامتصاص بعد الاعطاء الفمي .

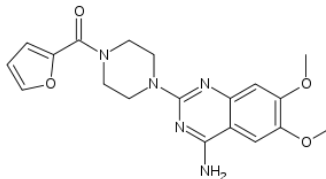


**فنتولامين**

**غالقات مستقبلات الفا1 الاختيارية عكسية الفعل (العكسية)**

**برازوسين prazosin :**

كان يعتقد سابقا بانه يعمل من خلال فعله المرخي المباشر على العضل الاملس الوعائي ولكن اخيرا وجد انه غالق لمستقبلات الفا . انه دواء خافض للضغط مفيد مع اعراض جانبية اقل من غالقات مستقبلات الفا الاخرى ربما بسبب فعله الاختياري على مستقبلات الفا مابعد الاشتباك . ان البرازوسين لا يحدث تسرع القلب الملاحظ على سبيل المثال مع فينولين .



**برازوسين**

يجهز البرازوسين هايدروكلورايد بكبسولات 1-5 ملغم . التأثيرات الجانبية تتضمن الصداع ، الدوار ، وانخفاض الضغط بعد الجرعة الاولى انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic ،

عموما لا يستمر الانخفاض ، وبالإمكان التقليل من الاعراض الجانبية باعطاء الجرعة الاولى وقت النوم او بالزيادة التدريجية للجرعة . البرازوسين هايدروكلوريد مشابهة جدا للبرازوسين وفضل امتصاصا ويعطى على شكل حبوب جرعة واحدة يوميا 1-5 ملغم .

## قلويدات الاركوت Ergot alkaloids

بعض فلويدات الاركوت مثل الاركوتامين Ergotamine تملك فعلا غالقا لمستقبلات الفا الادرينالية . على اي حال فان هذه القلويدات تستخدم بسبب فعلها القابض للاوعية المباشر وفعالها المقلصة للرحم ( المشابهه لفعل الاوكسي توسين) oxytocic .

## الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية

ان هذه الادوية هي مثبطات تنافسية لامينات الكتيكول على مستقبلات بيتا الادرينالية تأثيراتها العامة موضحة في جدول رقم 5 ، بعض هذه الغالقات لها قدرة اكبر نسبيا لغلق المستقبل بيتا1 في القلب وتختلف الغالقات فيما بينها في خصائصها فترة فعلها جدول رقم 6 يظهر المميزات العامه لهذه الغالقات .

وبالرغم من ان غالقات مستقبلات بيتا ثبتت فائدتها اولا في علاج الذبحة الصدرية ولكن لها العديد من دواعي الاستعمال السريرية الاخرى التي تشمل ارتفاع ضغط الدم ، لا نظامية القلب ، تسمم الغدة الدرقية thyrotoxicosis ، اعتلال القلب التضخمي hypertrophic cardio myopathy و الصداع النصفي والزرق glaucoma .

ان اول غالق لمستقبلات بيتا وهو داي كلوروايزوبروترونول صنع باحلال الكلورايد محل مجاميع الهيدروكسيل الفينولية في حلقة الشاد الايزوبرترونول . على اية حال ان البروبرانولول اول دواء غالق لمستقبلات بيتا استخدم سريريا ومازال الاكثر استخداما في اي وقت .

## بروبرانولول propranolol

**التأثيرات الدوائية :** البرابونولول ضاد تنافسي لفعل أمينات الكتيكول على مستقبلات بيتا . ولذلك فان الدواء يحدث فعلاً كرونوتروبي chronotropic سالب و اينوتروبي intropic على القلب ، ويبطئ التوصيل الاذيني البطيني ويحدث التقلص القصي وقد يحدث انخفاض سكر الدم hypeglycemia كما انه يحدث فعلاً مشابه للكوندين quindine ( ثبات الغشاء ) على القلب في الجرع الكبيرة . البروبرانولول هو عبارة عن خليط شكله ( ليفو ) levo غالق لمستقبلات بيتا وشكله ( دكسترو ) dextro له فعل اكبر على الغشاء . ان فعل البروبرانولول من الممكن منعه بجرعة كافية من شادات مستقبلات بيتا مثل الايزوبرترنول ، او بواسطة الكلوكاكون glugagon الذي يعمل على مستقبلات مختلفة ولكنه ايضا ينشط انزيم الادنليت سايكليز .

### الحركية الدوائية :

يمتص البروبرانولول بشكل كامل من المسلك المعدي المعوي ولكن حوالي 50% تفقد فعاليتها بواسطة الكبد عندما يمتص الدواء بتأثير المرور الاول first-pass effect ، تركيزه في البلازم متفاوت . مؤيضة الرئيسي هو 4-هايدروكسي بروبيرانولول وهو مؤيضا فعلا كغالق لمستقبلات بيتا ولكن له عمر نصف اقل . ولقصر عمر البرابرونولول فانه يعطى كل 6-12 ساعة اعتمادا على غرض الاستخدام . ان انخفاض الوظيفة الكلوية لها تأثير ضعيف على منهج اعطاء الجرع . وفي اليد الاخرى فان الادويه التي تعمل حث انزيمات الأيض مثل الفينوباربيتال تزيد سرعة تصفية الدم من البروبرانولول . اما تليف الكبد او الادوية مثل السمدين cimetidine التي تثبط الأيض الكبدي فانها لا تقلل التصفية وحسب ولكنها تزيد التوفر الحيوي للبروبرانولول (لتقليل أبيضه الناجم عن المرور الاول على الكبد).

الاستخدامات السريرية : ان تأثير البروبرانولول في لانظامية القلب ينتج عن غلقه لمستقبلات بيتا . ويستخدم الدواء في تسرع القلب مافوق البطين supraventricular كما يحصل في تسمم الغدة الدرقية thyrotoxicosis .

ان تسرع البطين المتسبب يامينات الكتيكول والدجيتالس تعتبرمن دواعي استخدام البروبراتولول ولكن البروبرانولول لا يمثل الاختيار الاول في الانواع الاخرى من تسرع البطين. ألم الذبحة الصدرية يزال بالبروبرانولول في بعض المرضى الذين لا يستخدمون النايتروكسرين تحت اللسان ، ان الفائدة تأتي من خلال كون البروبرانولول يخفض سرعة القلب ويقلل من شد الجدار وتقلص البطين الايسر وان كل ذلك يقلل الحاجة للاوكسجين .

التأثيرالخافض لضغط الدم للبروبرانولول لم يفسر بطريقة مقنعة تماما . ان قلة النتاج القلبي يبدو انه السبب الرئيسي ولكن اثباط انطلاق الرنين وبعض تأثيرات الدواء على الجهاز العصبي المركزي يضمن فضلا عن آليات اخرى ممكنة بانها سبب التأثير الخافض لضغط الدم ، ان غلق مستقبلات بيتا قبل التشابك مع النقصان اللاحق في انطلاق النورابنفرين في العلاج الطويل الامد ايضا اقترح كجزء من آلية عمل البروبرانولول الخافضه لضغط الدم .

في احتشاء العضلة القلبية ان العلاج بغالقات مستقبلات بيتا لسنة او اكثر بعد الاحتشاء وجد ان له تأثير طبيياً ضد حدوث الموت او عودة الاحتشاء . ان الاعطاء الوريدي السريع للميتوبرولول Metoprolol او الاتنولول عند ادخال المريض يليه العلاج الفمي لمدة 7 ايام كان مفيدا لخفض معدل الوفيات التي تحدث طبيعياً في اليومين الاولين بعد الاحتشاء .

كما يستخدم البروبرانولول كعلاج وقائي في الصداع النصفي ولتقليل الارتعاش واعراض الجهاز العصبي الذاتي التي ترافق القلق anxiety

## التأثيرات الجانبية والتضاربات الدوائية :

ان التأثيرا الجانبية الرئيسية للبروبرانولول تنتج عن تقلص القصبات ، الحصار القلبي heart block واثباط التقلص القلبي ، وعموما الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا ينهى عن استخدامها في مرضى الربو .

ربما يسبب البروبرانولول انخفاض سكر الدم و يتداخل مع خفض سكر الدم بالانسولين . وقد يمنع حصول تسرع القلب الذي يعتبر دليلا لانخفاض سكر الدم في مرضى السكر . التأثيرات المركزية لغالقات مستقبلات بيتا وتشمل الدوار ، التعب ، اضطرابات النوم كالكوابيس ، والهلوسة والكآبة ، هذه التأثيرات تبدو اقل حدوثا مع مضادات مستقبلات بيتا ضعيفة الذوبان في الدهون . البروبرانولول قد يزيد التأثير الخافض للضغط للفينوثيازينات ويثبط تأثيرات الدوبامين على مستقبلات بيتا .

## الانسحاب من البروبرانولول :

ان الانسحاب من البروبرانولول وغالقات مستقبلات بيتا الاخرى قد يؤدي الى زيادة تهيج القلب . وتعاضم الذبحة الصدرية وحتى الاحتشاء القلبي ، هذه التغييرات تبدأ خلال يومين من قطع العلاج ولكن حالة المريض ترجع الى الطبيعي خلال 10- 14 يوم . هذه المتلازمة عموما تعزى الى تزايد upregulation مستقبلات بيتا كحصيلة للعلق المستمر بالدواء . ان من المهم ان يتم الانسحاب من العلاج بغالقات مستقبلات بيتا بالتدرج . غالقات مستقبلات بيتا تضعف ظهور اعراض تسمم الغدة الدرقية والتي ربما ستظهر بشكل متضخم (عاصفة الدرقية) عندما يوقف استخدام غالقات مستقبلات بيتا .

## الادوية الاخرى الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية :

غالقات مستقبلات بيتا التي طورت لاحقا تختلف عن البروبرانولول بنواح عديدة . ان لها خصوصية العمل على القلب حيث تظهر غلقاً لمستقبلات بيتا1 ولا تؤثر على بيتا2 ، ان من

محاسنها امكانية استخدامها في مرضى الربو ومرضى السكر. ان غالقات بيتا الاقل نوبان في الدهون (الاتنولول والنادولول والاسيبوتولول) قد تحدث اقل تأثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي وتطرح غير متأيضة بنسبة اكبر. بالرغم من الفروق في اعمار النصف فان اعطاء اي من هذه الادوية مرة او مرتين يومياً مؤثراً في كعلاج خافض لضغط الدم، نادولول nadolol وبندولول pindalol مثل البروبرانولول ليس لديهم خصوصية على القلب فقط ويغلقا مستقبلات بيتا1 وبيتا2، البندولول له فعل شاد لمستقبل بيتا intrinsic وفعالية مثبتته للعشاء، التأثير الذي قد يؤدي الى تسرع القلب اذا كان النسق الودي ضعيفاً. لابتولول labetalol هو خافض لضغط الدم غير اعتيادي فبالاضافة لكونه ليس له خصوصية في غلق مستقبلات بيتا فانه يغلق مستقبلات الفا1. تيمولول timolol ايضا لايملك خصوصية للعمل على القلب. وفضلا عن فوائدها في الجهاز القلبي الوعائي، فان غلق مستقبلات بيتا يقلل من تكوين السائل الزجاجي. ان من غير المؤكد فيما اذا كان هذا التأثير ينتج عن غلق مستقبلات بيتا او بينه التأثير ciliary processes او على الاوعية الدموية. البروبرانولول لا يستخدم في العين بسبب فعله المخدر الموضعي ولكن timolol يعتبر دواء الاختيار الاول من قبل العديد من اطباء العيون كعلاج اول للزرق، ميتابرولول metaprolol، وأتنولول atenolol وأسبوتولول acebutolol تختلف عن الادوية اعلاه في خصوصيتهم النسبية في العمل على القلب، ان هذه الادوية اكثر امان عند الاستخدام في مرضى الربو من تلك الادوية التي ليست لها خصوصية العمل على مستقبلات بيتا1 فقط. ولكن لازالت غير خاليه من خطر غلقها لمستقبلات بيتا2 عند استخدامها بجرع علاجية وحتى حينما تستخدم بحذر في المرضى المصابين بمرض الربو فان حقن شادات مستقبلات بيتا2 معها ربما يكون ضرورياً. بيتاكزولول Betaxolol وهو ضاد متخصص للمستقبلات القلبية وقد ثبتت كفاءته في علاج الزرق وفي هذا الاستخدام سجل ان له تأثيرات طفيفة على الجهاز التنفسي في مرضى الربو. الليفوبينولول levobunolol هو غالق لمستقبلات بيتا طويل الفعل وقد ثبتت كفاءته في علاج الزرق.

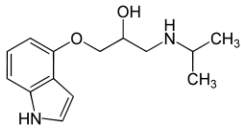


جدول رقم 5: تأثيرات غلق مستقبلات بيتا الادرينالية

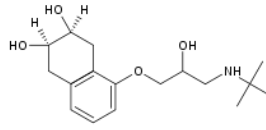
تقل	سرعة القلب
يقل	تقلص العضل القلبي
يقل	النتاج القلبي
لايتغير او يقل	ضغط الدم الشرياني
يقل	تأثير التمرين على سرعة القلب والنتاج القلبي
يقلغه	تأثيرات الادوية الشادة لمستقبلات بيتا ( القلبية، الشريانية، القصبية، الايضية )

جدول رقم 6 : خالقات مستقبلات بيتا الادرينالية ، خصائصها استخداماتها ، واشكال الجرعة

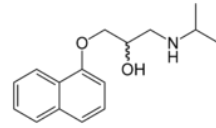
الدواء	الاستخدام العلاجي	عمر النصف / ساعه	الفعالية الشادة لمستقبلات بيتا	الخصوصية القلبيه النسبيه ( بيتا 1)	اشكال الجرعه / ملغم
بروبرانولول هايدروكلورايد propranolol-HCl	ارتفاع الضغط، الذبحة القلبية، احتشاء القلب، لانظامية القلب	4-3			حبوب 10-90 ، كبسول 40،8 160-60 محلول 80،/محلول حقن 80،/1 مل
نادولول nadolol	ارتفاع الضغط،الذبحة القلبية،	24-20			حبوب 20-160
بندولول pindolol	ارتفاع الضغط	4-3	+		حبوب 5 ، 10
بنبيوتولول penbutolol	ارتفاع الضغط	5	+		حبوب 20
تيمالول مالميت timolol maleate	ارتفاع الضغط،الذبحة القلبية، الكلوкома (الزرق)	4			حبوب 5 – 20 قطرة 0،25 و 0،5 %
لبيتالول هايدروكلورايد labetalol-HCl	ارتفاع الضغط	8-6	+		حبوب 100-300 ، محلول حقن 5 / مل
ميتابرولول تارتريت metoprolol tartrate	ارتفاع الضغط،الذبحة القلبية، احتشاء القلب ،	7-3		+	حبوب 100،50 ، محلول حقن 1 / مل
اتينولول atenolol	ارتفاع الضغط، الذبحة القلبية، احتشاء القلب ،	9-6		+	حبوب 100،50 ، محلول حقن 5/10 مل
اسبوتولول هايدروكلورايد acebutolol -HCl	ارتفاع الضغط، لانظامية القلب	4-3	+	+	كبسول 200،400
ايسمولول esmolol	لانظامية القلب	0،15		+	محلول حقن 250،10/ مل
بيتاكسولول هايدروكلورايد betaxolol-HCl	ارتفاع الضغط، الكلوкома (الزرق)	22-14		+	حبوب 10 ، 20 قطرة 0،25 و 0،5 %
ليفابيونولول levobunolol	الكلوкома (الزرق)				قطرة 0،5 %
ميتيبرانولول metipranolol-HCl	الكلوкома (الزرق)				قطرة 0،5 %



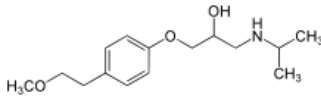
بندولول



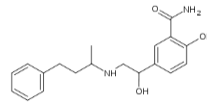
نادولول



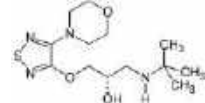
بروبرانولول



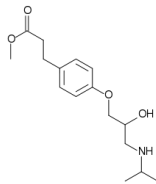
میتاپرولول



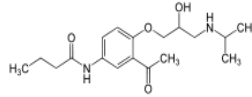
نبیتالول



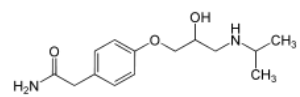
تیمالول



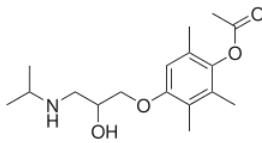
ایسمولول



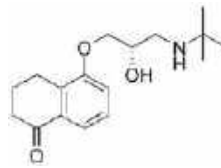
اسیبیتالول



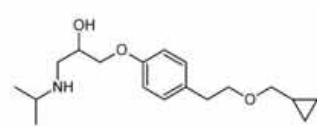
اتینولول



میتیرانولول



لیفابیونولول



بیتاکسولول



أدوية الجهاز  
العصبي المركزي

Pharmacology of central nervous system

## أدوية الجهاز العصبي المركزي

مقدمة

### النقل الكيماوي في الجهاز العصبي

ان التقدم الذي حصل في معرفتنا للنواقل العصبية قد تأتي من خلال ايجاد ادوية تعمل بشكل شادات agonist او ضادات antagonist انتقائيه في الجهاز العصبي ، وعموما قد تكون النواقل العصبية neurotransmitters لها فعلا خاصا في الجهاز العصبي المركزي حصرا وبعضها فضلا عن عملها في الجهاز العصبي المركزي فان لها افعال محيطية peripheral ولكي تحسب المادة المفرزة كناقل عصبي فيجب ان تحقق مجموعة من الشروط ومنها :

- يجب ان توجد هذه المادة وتفرز في الاشتباك العصبي synaps
- يجب ان تخزن في النهاية العصبية ما قبل الاستباك presynaptic
- يجب ان تجري عمليات تصنيعها في العصب ما قبل الاشتباك .
- يجب ان تتحرر عند التحفيز العصبي nerve stimulation
- يجب ان تؤدي فعلا على الغشاء مابعد التشابك postsynaptic membrane
- يجب ان يكون ايضها في الاشتباك metabolized in synaps .

ان اغلب الادوية العاملة على الجهاز العصبي يكون عملها اما بتحفيز او تثبيط عمل هذا الناقل العصبي او ذاك ، وقد يجري تحفيز الناقل العصبي اما بزيادة تصنيعه او تحفيز تحرره او منع أبيضه في الاشتباك او باعطاء الادوية الشاده التي تحاكيه في العمل agonists ، ومن الممكن اثباط عمل الناقل العصبي اما بمنع تصنيعه او بمنع افرازه او بغلق مستقبلاته في الغشاء مابعد الاشتباك .

وتشمل النواقل العصبية :

### - الأمينات الاحادية Mono amines

وتشمل الدوبامين والنورادرينالين والسيروتونين ، لقد عرف ان هنالك ثلاث مسالك صاعدة من الاعصاب التي تعمل بالامينات الاحادية في ادمغه اللبائن . ان اجسام الخلايا العصبية لهذه المسالك متواجدة في الدماغ الاوسط midbrain ومحاورها تنقل الاشارات العصبية لعدة مناطق في الدماغ ، فان المسلك الدوباميني ( المادة السوداء – الجسم المخطط) nigrostriatal يلعب دورا مهما في الحفاظ على المشي gait والوضع posture وان تنكس اعصاب هذا المسلك يؤدي الى حصول مرض الباركنسون. ان المسالك النورادرينالية والدوبامينية الصاعدة

الى الجهاز الحوفي (الطرفي) limbic system لها وظائف عديدة . ان الجهاز الحوفي عبارة عن دوائر عصبية متعددة تربط قرن آمون hippocampus والحزمة المقوسة fornix bundle والجسم الحلمي mammillary body والمهاد thalamus والتلفيفة المطوقة cingulated gyrus واللوزة amygdale ، ان الجسم الحوفي يلعب دورا مهما في تنظيم المزاج mood . ان اضطرابات المزاج والسلوك تحصل لاضطراب عمل النواقل العصبية في الجسم الحوفي وان العديد من الادوية التي تؤثر على المزاج تؤدي فعلها على تلك النواقل ، فان الكآبة ترتبط بقلة وظيفته الامينات الاحادية فيما يرتبط الهوس mania والتهاجات السلوكية الاخرى بزيادة فعاليته الامينات الاحادية ويرتبط الذهان بفرط النشاط الدوباميني .

على اي حال قد يكون من الصعوبة فصل دور كل ناقل عصبي في كل حالة من حالات اضطراب المزاج ، غير ان الادوية التي تحدث تهيج الجهاز العصبي فانها تزيد فعالية الامينات الاحادية مثلا الكوكابين يثبط التقاط او اعادة اخذ الامينات العصبية من قبل النهاية العصبية والامفيتامينات تحفز افراز الامينات الاحادية من النهايات العصبية ومضادات الكآبة مثل الامبرامين imipramine تثبط التقاط الامينات الاحادية (النورابنفرين) من الاشبك العصبي ، اما مضادات الكآبة التي تثبط انزيم الاوكسديز احادي الامين MAO فمن اسمها تمنع ايض النورابنفرين مؤدية الى اطالة فعله .

ان المسالك السيروتونينية الصاعدة تغذي الجهاز الحوفي وان التغييرات في وظيفة ناقل السيروتونين ترتبط بتغييرات في الحساسية للمحفزات المؤلمة painful stimuli ، تغييرات السلوكيات الجنسية sexual behavior تغييرات نموذج النوم sleep pntterns وحصول القلق anxiety واضطرابات الشهية appetite وان ادوية جديدة من مضادات الكآبة تعمل من خلال اثباطها التقاط re uptake السيروتونين .

- الاستيل كولين

ان الاعصاب التي تعمل بالاستيل كولين منتشرة في الدماغ بتركيز عالي في المهاد ، النوى القاعدية ، جذع الدماغ والحبل الشوكي ، ويتواجد في الدماغ كلا النوعين من المستقبلات النيكوتينية والمسكرينية للاستيل كولين .

وغالبا يعمل الاستيل كولين كناقل محفز ، وان له دورا كبيرا في مرض الباركنسون الذي يعالج اما بتحفيز النقل الدوباميني او باثباط النقل الكولينني يشار الى ان للاستيل كولين دورا في العمليات الادراكية فان مجاميع من الاعصاب الكولينية تنتكس في مرض الزهايمر لذا فانه يعالج بالادوية الكولينية الفعل .

### - الاحماض الامينية amino acide transmitter

يلاحظ ان الجهاز العصبي المركزي يحوي على نواقل امينية مثبطة مثل حامض الكاما امينو بيوتريك GABA والكلايسين glycine وكذلك نواقل امينية محفزة تشمل الكلوتاميت L- glutamate و الاسبارتيت L-aspartate ولوجود ناقل GABA في اعصاب النوى القاعدية فان له دورا في مرض الباركنسون ، كما ان الادوية المحاكية للـ GABA مثل مركبات الباربيجوريت والبنزوديازبين تعطى لعلاج القلق والارق والصرع لترجيح كفة الناقل الاتباطي المتغلب في الجهاز العصبي المركزي ( GABA ) . اما الكلايسين فهو ناقل عصبي اثباطي متغلب في الحبل الشوكي وان سم جراثيم الكزاز tetanus toxin يمنع تحرر الكلايسين من خلايا rensaw مؤديا الى حدوث تشنج غير مسيطر عليه في العضلات الهيكلية كما يحصل في الاصابة بالكزاز ، كما ان الستركنين غالق لمستقبلات الكلايسين لذا يحصل التشنج العضلي عند التسمم بالستركنين .

### - البيبتيدات المشابهة للمورفين opioid peptide

لوحظ ان الدماغ وفي اجزاء عديدة خصوصا الجهاز الحوفي والاقسام المتعلقة بالاحساس بالالم تفرز بيبتيدات مشابهة للمورفين ولها على بعض مستقبلاتها تأثيرا مسكنا ومن هذه البيبتيدات



الاندورفين والانكفانين والداينورفين وان مسكنات الالم المركزية (الافيونات ) opiates تعمل كشدات agonist للبيبتيدات الدماغية مؤدية الى تقليل الاحساس بالالام الحشوية والطفية .

فضلا عن ذلك فان معالجة التسمم بالادوية المؤثره على الجهاز العصبي غالبا ماتم من خلال التداخل مع النواقل العصبية ومستقبلاتها في الجهاز العصبي المركزي فان جرعة فائضة من المورفين ينبغي عكسها باعطاء الادوية المضادة او الغالقة لمستقبلات النواقل العصبية الببتيدية ، وان جرعة فائضة من الاستيل كولين ينبغي تفادي تأثيراتها السامة باعطاء الادوية الغالقة للمستقبلات الكولينية وهكذا بالنسبة للادوية الدوبامينية او الادرينالية والادوية الشاده لناقل الكابا .

## المخدرات العامة General Anesthesia

لقد بدأ التاريخ الحقيقي للتخدير عام 1840 حينما نجح مورتن Morton في تثبيت كفاءة الايثر في التخدير في طب الاسنان ، بعد ذلك توالى اكتشاف المخدرات العامة الاكثر امانا في الاستخدام سوى اكانت المخدرات التي تعطى حقنا او التي تعطى استنشاقاً ، فضلا عن ذلك فقد تم ادخال مخدرات ليست فيها مخاطر الانفجار او الاشتعال وتحسنت وسائل وتقنيات اعطاء المخدرات مما وسع كثيرا من استخدام الجراحة واصبح من الممكن اجراء العمليات الكبرى وفوق الكبرى بشكل أمين .

ان المخدرات الجيدة هي المخدرات التي تحدث فقدان الوعي hypnosis والتسكين analgesia وفقدان الذاكرة amnesia والارتخاء العضلي muscle relaxation .

وبالرغم من ان بعض الجراحات من الممكن اجرائها على المريض الواعي ولكن غالبا من المفضل ان تجري على مريض فاقد الوعي خصوصا وان الكثير منها تحتاج ادخال انبوب القصبة الهوائية وفي ذلك يفضل ان يكون المريض نائما او فاقد للوعي . كما ان من المعروف ان العملية الجراحية بطبيعتها مؤلمة painful وان على التخدير ان يزيل هذا الالم سوى كان المريض يقضا او فاقداً للوعي . كما ان الجراحة غالبا محنة مرعبه frightening ordeal ويجب ان يكون المريض فاقد للذاكرة خلالها . وبالرغم من ان الارتخاء العضلي قد لا يكون مطلوبا دائما لكنه قطعاً يكون التعامل مع المريض سهلا خصوصا في العمليات الكبرى كلما كانت عضلاته الهيكلية في حالة ارتخاء . وعموما ليس هنالك مخدرا يستطيع ان يعطي كل هذه المواصفات لذا غالبا ما يستخدم مزيجا لتحقيق التأثيرات السالفة الذكر . بل يقتضي في كثير من الاحيان اعطاء ادوية ماقبل التخدير premedications ولعدة اهداف منها ازالة الألم وازالة الخوف ، ولغرض التنويم او لغلق المنعكسات الكولينية للعصب التائه لعدة اغراض ستتم مناقشتها لاحقا ، ومن الادوية التي تستخدم ماقبل التخدير :

### 1- المسكنات المركزية ( Narcotic analgesics ) :

وربما يعطى المورفين او غيره من هذه المجموعة لاحداث التسكين ، والنشوة euphoria والتنويم وربما يصاحب هذه الادوية بعض الأعراض الجانبية منها تثبيط مركز التنفس والغثيان والقيء .

### 2- مركبات البنزوريبين :

وربما يعطى الديازيبام او غيره من هذه المجموعة لاقبال مستوى القلق لدى المريض ومن ميزات هذه المجموعة ان ليس لها تأثيرا كبيرا على التنفس والجهاز القلبي الوعائي .

### 3- المضادات المسكرينية :

وقد يعطى الاتروبين او السكوبلامين لغلغ منعكسات العصب التائه واثباط افراز اللعاب وافراز القناة التنفسية ومنع القيء كما ان السكوبلامين يحدث ايضا فقدان الذاكرة لدى المريض ، عموما ان اثباط افراز اللعاب وافرازات القنوات التنفسية ومنع حصول اللعاب يمنع من حصول التهاب الرئة الاستنشاقي aspirated pneumonia

## نظريات التخدير

وضعت العديد من النظريات لتفسير كيفية حدوث التخدير عند استخدام المخدرات ومن هذه النظريات :

- **النظرية الايضية** : وتتركز هذه النظرية على ان كف العصب عن النقل العصبي يحصل لان المخدرات تتداخل مع التنفس العصبي neuronal respiration والايض العصبي ولكن اغلب الباحثين يشير الى ان الاضطرابات الايضية التي تحصل في العصب هي نتيجة وليس سببا للتخدير.

- **نظريات الغشاء العصبي** : اغلب النظريات التي تفسر سبب حصول التخدير تركز على تداخل المخدرات مع وظائف غشاء الخلية العصبية الضرورية لحصول تهيج العصب ودخوله في جهد الفعل وتوصيل النبضات العصبية وافراز النواقل العصبية وتشمل نظريات الغشاء مايلى :

## - نظرية ذوبانية المادة المخدرة في الدهون

وتعتمد هذه النظرية على الترابط بين معامل تجزئة partition coefficient المخدرات بين الدهون /الماء وقدرتها على احداث التخدير العام اي انها تعتمد على فكرة ان قوة التخدير للمخدرات تعتمد على كمية المخدر الذائبة في الدهون .

## - نظرية الفعالية الديناميكية – الحرارية

وتعتمد هذه النظرية على قانون النشاط الديناميكي الحراري : التركيز المولاري للمخدر الذائب x معامل النشاط الديناميكي الحراري ، ان ferguson فيركسون اول من اشار الى هذه النظرية 1939 واكد ان المخدرات التي لها نشاط ديناميكي حراري متساوي لها نفس قوة التخدير .

#### - نظرية اشغال الغشاء membrane occupancy theory

بهذه النظرية افترض مولينز mullins ان درجة التخدير للمخدر تتناسب مع الحجم الجزئي لغشاء الخلية الذي يشغل بواسطة المخدر .

#### - نظرية توسع او تمدد الغشاء membrane expansion theory

تعتمد هذه النظرية بان جزيئة المخدر تدخل الجزء الكاره للماء hydrophobic لغشاء الخلية بين الدهون والبروتين الغشائي مؤديا الى تشويه distortion وتمدد الغشاء وهذا يتداخل ويعرقل جريان الصوديوم مانعا حصول جهد الفعل ومعتلا النقل العصبي

#### علامات ومراحل التخدير

ان كوديل Guedel قد قسم علامات ومراحل التخدير الى اربع مراحل استنادا الى مراحل التخدير التي سجلت بأستخدام الادي اثيل ايثر ، غير ان هذا التقسيم مازال سليما ، ومازال تحديد عمق التخدير يتم بناءا على هذه العلامات والمراحل :

#### - المرحلة الاولى (مرحلة التسكين ) Analgesia :

وتبدأ هذه المرحلة من بداية اعطاء المخدر الى فقدان الوعي ، يفقد المريض تدريجيا الاحساس بالألم نتيجة التداخل مع الفعل الحسي في القناة الشوكية المهادية spinothalamic tract غير ان النشاط الحركي والمنعكسات لا تزال طبيعية في هذه المرحلة

## - المرحلة الثانية : مرحلة التهيج : excitement

وتتمتد هذه الفترة من فقدان الوعي الى مرحلة التنفس غير المنتظم الى استعادة التنفس المنتظم ويظهر على المريض الهذيان وسلوك مقاوم عنيف violent combative behavior ، يرتفع ضغط الدم ويكون غير منتظم وتزداد سرعة التنفس مع الحركة الطوافية للعين ولتفادي هذه المرحلة من التخدير فان الثايوبنتال يجب ان يعطى وريديا قبل التخدير الاستنشاقى .

## - المرحلة الثالثة : مرحلة التخدير الجراحي surgical anesthesia

وفي هذه المرحلة تنفذ العمليات الجراحية وبناءا على تقسيم كوديل فان هذه المرحلة تقسم الى 4 مستويات من عمق التخدير . حركة العينين تتوقف تدريجيا والبؤبؤ يتضيق اولاً ثم يتوسع تدريجيا وتخدم منعكسات جفن العين والقرنية والبؤبؤ ، يتوقف منعكس البلع والقيء وترتخي العضلات الهيكلية ، التنفس بداية يكون عميق ومنتظم ثم يصبح سطحي ، وهذه المرحلة يصاحبها تقدم متواصل في تثبيط الجهاز الشبكي الصاعد ascending reticular system .

## - المرحلة الرابعة : الشلل النخاعي medullary paralysis

في هذه المرحلة يصبح الموت وشيكاً ، البؤبؤ يصل اقصى توسعه ، التنفس يتوقف ، وهذه المرحلة هي مرحلة فرط جرعة التخدير التي من الممكن عكسها اذا اوقف اعطاء المخدر وعولج المريض بالتنفس الاصطناعي ، وتحدث نتيجة شلل مركز التنفس وشلل المركز الوعائى الحركي في النخاع المستطيل وقد يعقبها الموت .

## مراحل عملية التخدير

ان عملية التخدير تقسم الى ثلاث مراحل هي احداث التخدير induction ، ادامة التخدير maintenance والافاقة recovery .

- **احداث التخدير** : هو الفترة من بداية اعطاء المخدر الى حصول التخدير الجراحي ومن الضروري عند الاحداث ان نتفادى مرحلة الهيجان (المرحلة الثانية) من التخدير التي قد تلاحظ عند اعطاء بعض المخدرات خصوصا القديمة ، لذا فان التخدير العام غالبا مايحدث باعطاء المخدرات الوريدية مثل الثايوبنتال الذي يحدث فقدان الوعي خلال 15 ثانية من الحقن وفي هذا الوقت من الممكن اعطاء مخدر وريدي او استنشاقى اخر للحصول على التخدير الجراحي المطلوب وربما ايضا اعطاء المرخيات العضلية مثل الفكيورونيم vecuronium او الاتراكيوريم atracurium والسكسنيل كولين succinylcholine وفي الاطفال قد تستخدم المخدرات الاستنشاقية مثل هالوثين halothane او سيفوفلورين sevoflurane للاحداث (الاحداث الاستنشاقية inhalation induction )

- **ادامة التخدير** : هي الفترة التي يكون فيها المريض مخدر جراحيا بعد حقن مزيج المخدرات اللازم للوصول الى المرحلة الثالثة (مرحلة التخدير الجراحي) في هذه المرحلة يجب ان تتابع الوظائف الحيوية للمريض واستجابته لمختلف المنعكسات طيلة فترة الجراحة مع الحفاظ على التوازن بين عمق التخدير المطلوب وكمية المخدر التي تحقن او تعطى استنشاقا خلال الجراحة . وغالبا مايدام التخدير باعطاء المخدرات الاستنشاقية لان معها تتوفر سيطرة جيدة على عمق التخدير وغالبا ماتعطى الافيونات مثل فنتانيل fentanyl مع المخدرات الاستنشاقية لان الاخيرة ليس لها فعلا تسكينيا جيدا

- **الافاقية من التخدير** : وهي استعادة الوعي بعد التخدير اي سحب المريض من تأثير المخدرات وهي عملية معكوسة للاحداث لان في هذه الفترة - التي غالبا لا يدخلها المريض بسبب اىض الدواء بل بسبب اعادة توزيعه redistribution من الجهاز العصبي الى الجسم - يجب ان تستمر مراقبة المريض حتى عودته الى الوظائف الفسلجية الطبيعية .

## انواع المخدرات العامة Type of general anesthesia

## المخدرات الوريدية intravenons anesthesia

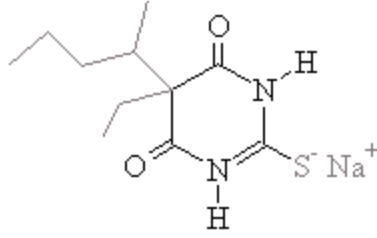
تستخدم المخدرات الوريدية للاحداث السريع للتخدير ومن ثم يدام التخدير باحد المخدرات الاستنشاقية وتتضمن المخدرات الوريدية : الباربيجريت ( مثل الثايوبنتال thiopental والميثوهكسيتال methohexital ) ومركبات البنزوديازبين ( مثل ميدازولام medazolam وديازيبام diazepam ) والافيونات ( مثل المورفين morphine ، فنتانيل fentanyl ، رميفنتانيل remifentanil ) والبروبوفول propofol والكيثامين ketamine ومخدرات اخرى مثل الدروبريدول و دكسيديتومدين dexedetomidine .

### 1- الباربيجريت Barbiturates

وتستخدم غالبا الباربيجريت قصيرة الفعل لاحداث التخدير وان اشيع الادوية استخداما من هذه المجموعة هو الثايوبنتال thiopental والميثوهكسيتال methohexital .

#### - ثايوبنتال thiopental

هو مسحوق اصفر باهت ذائب بسرعة في الوسط القلوي غالبا مايحضر كمحلول مائي 2ر5 % في PH 10ر5 وهو حامض ضعيف . ينتشر عند حقنه وريديا بسرعة بسبب ذائبته العالية في الدهون فيدخل الجهاز العصبي سريعا ويحدث فقدان الوعي خلال 10-15 ثانية ومن ثم فان انتهاء فعله يحصل نتيجة اعادة توزيعه فيعود من الانسجة الغنية بالاوعية الدموية مثل الدماغ الى الانسجة الاخرى كالعضلات الهيكلية واخيرا الانسجة الشحمية .



### ثايوبنتال صوديوم

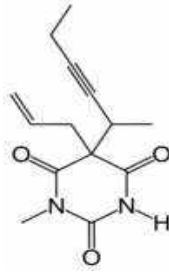
والثايوبنتال يتأیض في الكبد بواسطة الاكسدة المعتمدة على السايتركروم بـ 450 حيث يحصل اكسدة للسلسله الجانبية واحيانا ازالة المثل من ذرة الكربون (5) وان عملية الايض هذه اقل سرعة من اعادة التوزيع ولذلك فان الثايوبنتال لايعطى كمخدر بمفرده الا في العمليات القصيرة التي لا تحتاج اعادة حقنه كما لا يستخدم لادامة التخدير ، وعموما فان الافاقه من جرعة الثايوبنتال تحصل بعد 15 دقيقة نتيجة انتشار الدواء من الدماغ الى الجسم التي تجعل تركيزه في الدماغ اقل من التركيز المطلوب للتخدير . ان مركبات الباربيوريت ليس لها تأثير مسكن ولذلك قد تعطى معها المسكنات في حال الحاجة اليها كما ان مركبات الباربيوريت لا تملك فعلا مرخي للعضل قويا . الثايوبنتال يعبر المشيمة ويصل ذروة التركيز في الجنين خلال 3 دقائق ، وللثايوبنتال تاثيرات قليلة على الجهاز القلبي الوعائي ، انه يثبط تقلص العضلة القلبية ويرخي العضل الاملس في الاوعية الدموية ولكن ربما يحدث انخفاضا في الضغط وانخفاض حجم الدورة الدموية والصدمة في بعض الحالات . الباربيوريت مثبطه للجهاز التنفسي وربما في الجرعة الاعتيادية تحدث بهر التنفس apnea وسعال وتقلص جدار الصدر . كما ان الباربيوريت تقلل معدل الايض ومعدل جريان الدم في الدماغ ويكون هذا ذو فائدة في الاقلال من الضغط داخل القحف ويكون ذو جدوى علاجية في حالات ارتفاع الضغط داخل القحف كعلاج سريع . يستخدم الثايوبنتال بجرعة 3-5 ملغم/كغم من وزن الجسم في الانسان البالغ



ويجب ان تقلل الجرعة عند انخفاض حجم الدورة الدموية hypovolemia او الصدمة او الربو في الاعمار الكبيرة .

## ميثوهكسيستال Methohexital

وهو من الباريجيوريت الاقصر فعلا من الثايوبنتال ولكنه اقوى فعلا منه بثلاثة اضعاف ويعطى بجرعة 1 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الوريد وله نفس الخصائص الدوائية للثايوبنتال

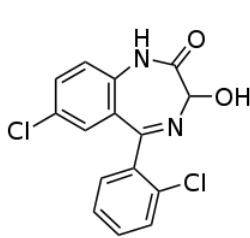


ميثوهكسيستال

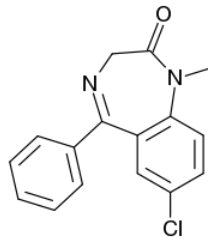
## 2- البنزوديازيبينات Benzodiazepines

البنزوديازيبينات تستخدم مع المخدرات لتنويم المريض وان الميدازولام midazolam والديازيبام diazepam واللورازيبام lorazepam اشيع افراد هذه المجموعة استخداما لهذا الغرض . ان مركبات البنزوديازيبينات تحدث التنويم وفقدان الذاكرة amnesia ، الميدازولام ذائب في الماء وان حقه لا يحدث التخريش irritntion على عكس الديازيبام واللورازيبام كما ان الميدازولام يصبح ذائبا في الدهون عند دخوله الى الحامضية الفسيولوجية في الجسم ويعبر حاجز الدماغ بسرعة . وهو اسرع فعلا من الديازيبام واللورازيبام ويستخدم قبل إحداث التخدير وعموما مقارنة بالباريجيوريت فان البنزوديازيبينات ابطأ في تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي وان الجرع العالية منها تؤدي الى اطالة فترة الافاقة التي من الممكن عكس فعلها وتسريع الافاقة باستخدام فلومازنيل flumazenil الدواء المضاد لفعل مركبات البنزوديازيبينات

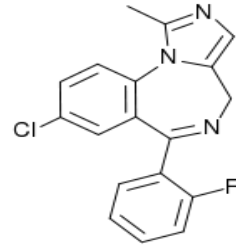
غير ان فعاليته في عكس الاثباط التنفسي المحدث بالبنزوديازيبينات قليلة كما ان فترة فعله قليلة اقل من 90 دقيقة مما يتطلب اعادة حقنه لعكس فعل البنزوديازيبينات طويلة المفعول .



لورازيبام



ديازيبام

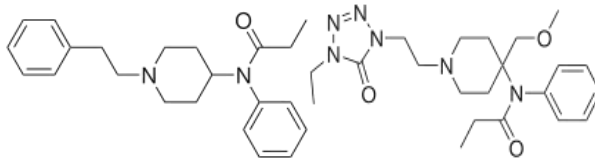


ميدازولام

### 3- المسكنات الأفيونية opioid analgesics

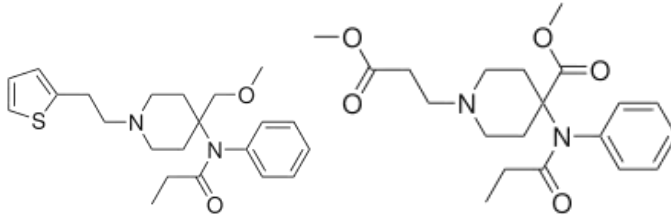
بسبب خصائصها المسكنة مركزيا فان الأفيونات تستخدم مع المخدرات فمثلا ان جرعة عالية من الأفيونات تستخدم للحصول على التخدير العام خصوصا في الجراحات القلبية والجراحات الكبرى الأخرى حيث يحقن المورفين morphine بجرعة 1-3 ملغم/كغم من وزن الجسم او فنتانيل fentanyl - الدواء العالي الذوبان في الدهون بجرعة 100-150 مايكروغرام /كغم دون ان يكون لهما تأثير سلبي على وظيفة الجهاز القلبي الوعائي ، كما ويستخدم سفنتانيل sufentanil والفنتانيل alfentanil ورميفنتانيل remifentanil بدائلا عن المورفين والفنتانيل .

وعموما فان الأفيونات لا تؤدي الى فقدان الذاكرة بشكل جيد وربما يسببون انخفاضا في الضغط واثباطا تنفسيا وتصلبا عضليا خصوصا جدار الصدر مما يعيق التنفس الصناعي ، كما يحدثون القيء بعد التخدير ، ومن الممكن عكس تلك الأفعال بالنالوكزون Naloxon ، تتفاوت الأفيونات في ذوبانيتها في الدهون وفعالية افرادها حيث ان الفنتانيل ورميفنتانيل اكثر سرعة في احداث الفعل ويستخدمان لاحداث التخدير ، فضلا من ان هذه الادوية تحقن وريديا فمن الممكن ان تحقن epidural وشوكيا spinal لاحداث تسكينا جيدا بعد الجراحة .



الفنتانيل

فنتانيل



رميفنتانيل

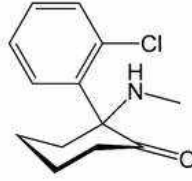
سفتانيل

## كيتامين ketamine

وهو اريل سايكلوهكسيل أمين aryicyclohexylamine يرتبط كيميائيا بالفنسايكلايين phenacyclidine ، يحدث الكيتامين حالة تشبه الغشية transe-like state او مايسمى بالتخدير الانفصالي dissociative ويتميز بالنوم وتوقف الحركة وفقدان الذاكرة والتسكين مع فقدان الوعي ، آلية عمل الكيتامين ربما تتضمن غلقه لتأثيرات ناقل حامض الكلوتاميك glutamic acid على الغشاء من خلال مستقبل NMDA ( N-methyl-D-aspartate ) .

الكيتامين يسبب تحفيز الجهاز العصبي الودي محفزا القلب ورافعا لضغط الدم والنتاج القلبي وهذه الخاصية ذات فائدة عند استخدام الكيتامين في تخدير المرضى ذوي الضغط المنخفض او قلة حجم الدورة الدموية او الصدمة القلبية ومرضى الربو . لكن نفس هذه الخصائص تبعد الكيتامين عند الاستخدام في مرضى الضغط العالي وبعض المشاكل القلبية او لدى مرضى ارتفاع الضغط القحفي intracranial pressure ، الكيتامين من الادوية المحبة للدهون

و يدخل الجهاز العصبي سريعا لكنه مثل مركبات الباريجيوريت يعاد توزيعه redistribution من الجهاز العصبي المركزي الى الجسم بشكل سريع ايضا .



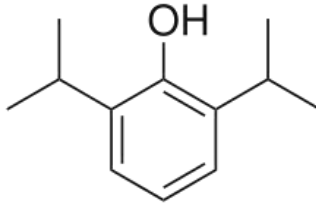
### الكيتامين

يتأيض الكيتامين في الكبد وتطرح منه كمية قليلة غير مؤيضة في البول ، الكيتامين يستخدم في الاطفال والبالغين للعمليات الجراحية القصيرة ومما يحد من استخدامه انه يزيد الجريان الدموي الدماغي ويحدث هلوسة بعد التخدير (كوابيس) خصوصا في البالغين .

يعطى الكيتامين بجرعة 1-2 ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الوريد، و للحصول على مفعول اطول عن طريق العضل 5-10 ملغم/كغم ، وهو مسكن قوي .

### بروبوفول propofol

وهو مركب 2،6 د س ايزوبروبيل فينول 2,6-disisopropylphenol يشابه في سرعة فعله الباريجيوريت قصيرة المفعول ، له تأثير منوم – مخدر يحصل خلال 40 ثانية من الحقن ويستخدم لاحداث او ادامة التخدير وبالرغم من كونه مثبت للجهاز العصبي المركزي لكنه احيانا يتزامن مع ظاهرة تهيج تتضمن تقلص العضلات وحركات ذاتية وشهقة hiccups وهو يقلل ضغط الدم دون ان يؤثر على العضلة القلبية ويقلل الضغط داخل القحف وقد اصبح بديلا مفضلا للباريجيوريت كونه يحدث حالة النشوة euphoria ولا يحدث الغثيان والقيء بعد التخدير لان له مفعول مضاد للقيء وله فعل اثباطي على جهود الفعل الجسمية – الحسية somato sensory اقل من المخدرات الاستنشاقية .



## بروبوفول

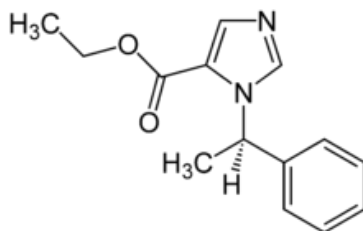
البروبوفول له تأثير تراكمي وربما تتأخر افاقة المريض عند الاعطاء المطول للدواء . ولكن بسبب محاسن الدواء اصبح اكثر شعبية في الاستخدام في التخدير خصوصا في العيادات الجراحية اليومية day surgery outpatient procedure كما ان الدواء جيد في احداث التنويم في العناية المركزية . لكن استخدامه في الاطفال في وحدات العناية ربما يسبب حمض acidosis خصوصا لدى المصابين باخماج الجهاز التنفسي .

عمر النصف بعد الحقن الوريدي للبروبوفول هو 2-8 دقائق وعمر نصف التصفية elimination half-life 3-6 دقيقة ، الدواء يتأيض في الكبد اسرع من الثايوبنتال بعشرة مرات وي طرح كمقترنات كلوكورونيدية او سلفاتية في البول مع اقل من 1% من الدواء غير المتأيض . ان تأثير البروبوفول على الجهاز التنفسي مشابهة للثايوبنتال غير انه يخفض ضغط الدم خلال الاحداث ربما بسبب خفضه للمقاومة المحيطية للاوعية الدموية ، وربما يحدث بهر في التنفس وارتعاش عضلي مع ألم في منطقة الحقن .

## يتومديت Etomidate

وهو اميدازول مضافا له كاربوكسيل carboxylated imidazole يستخدم لاحداث التخدير وهو منوم خالي من التأثير المسكن، احداثه لفقدان الوعي والتخدير سريع ، وهو قصير الفعل ويستخدم خصوصا في المرضى الذين يعانون من امراض الشريان التاجي وقصور وظائف الجهاز القلبي الوعائي ويمتاز ان تأثيراته الجانبية على الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي

قليلة فلا تتغير سرعة القلب ولا يحدث بهر في التنفس apnea . غير انه لا يمتلك تأثيرا مسكنا وربما يعطي معه المورفين للاقلال من الاستجابة القلبية خلال ادخال انبوب القصبة الهوائية ولاقلال حركات العضلات الذاتية .



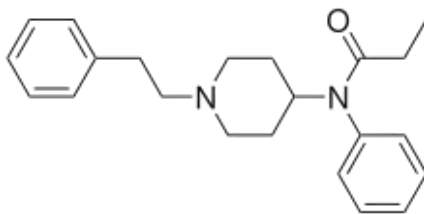
### ايتومديت

بعد حقن الايتومديت فانه يتوزع سريعا واعادة التوزيع هي المسؤولة عن حصول الافاقة خلال اقل من 5 دقائق . يتأيض الايتومديت في الكبد والبلازما وتطرح فقط 2% من الدواء غير مؤيضة وقد يعقب استخدام الايتومديت ألم الوريد اثر الحقن وحركات عضلية كما ان الايتومديت يثبط 11- بيتا هايدروكسليز مؤديا الى اقلال الكورتزون والادستيرون في البلازما وربما يكون لذلك عواقب كبيرة عند الاعطاء المطول prolonged infusion للدواء .

### انوفار innovar

انوفار هو اسم تجاري لخليط من المسكن المركزي فنتانيل fentanyl والدواء المطمئن tranquilizer دروبريدول droperidol ، كل مليتر من الدواء يحتوي على 0.05 ملغم فنتانيل و 2.5 ملغم دروبريدول . ويستخدم الدواء غالبا ساندا للتخدير باوكسيد النايتروجين nitrons oxide ، للمزيج فترة فعل قصيرة ويستخدم كمخدر مسكن خلال التخدير ومعروف

ان فنتانيل يستخدم الان بمفرده في عمليات القلب المفتوح لقلته تأثيره على الوظائف القلبية الوعائية . على اي حال يستخدم الانوفار عن طريق العضل ايضا قبل التخدير في بعض المرضى وسجلت بعض حالات اعراض مشابهة للباركنسون مع اعطاء هذا المستحضر والتي تعود الى الدروبريدول بل هي عرض جانبي مع اغلب مضادات الذهان .



**فنتانيل**

### المخدرات الطيارة Volatile anesthetics

وبالرغم ان الداى اثيل اثير diethyl ether لا يستخدم اليوم في التخدير ولكنه استخدم في الماضي بشكل واسع ولا يمكن ان نتكلم عن المخدرات تاريخيا الا ونذكر الداى اثيل اثير المخدر الذي كان يعطي تخديرا قويا مع الحفاظ على التنفس وضغط الدم نتيجة تحفيزه لافراز امينات الكتيكول على اي حال ان نفس التأثير قد يؤدي الى لانظامية القلب ، كما ان مادة الداى اثيل اثير هي مادة متفجرة .

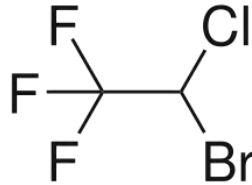
**تستخدم اليوم العديد من المخدرات الطيارة ومنها :**

### هالوثين Halothane

الهالوثين هو سائل طيار ادخل في الاستخدام كمخدر في نهاية الخمسينات وهو ذو رائحة زكية غير مخرش وغير متفجر ولا يشتعل ، درجة غليانه 250° م ، وفي تركيز حتى 4 حجم%

يستخدم لاحداث التخدير وفي تركيز 0.5-2 حجم% لادامة التخدير ، 20% من الجرعة المستنشقة تؤيض والمتبقي يطرح عن طريق المسلك التنفسي .

الهالوثين مخدر قوي ، التركيز الحويصلي الادنى (MAC) 0.76ر حجم% له تأثير مسكن قليل وربما يحتاج لاضافة مسكنات معه عند الحاجة للتسكين .



### هالوثين

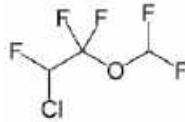
بخار الهالوثين لا يخرش ظهارة الجهاز التنفسي ولا يزيد افرازات المسلك التنفسي ويثبط التبادل الغازي ، ويزيد معدل التنفس ولكن يقلل السعة الرئوية وكذلك الاستجابة التنفسية لارتفاع ثاني اوكسيد الكربون

الهالوثين يسبب اثباط تقلص عضلة القلب اثباطا مرتبطا بالجرعة ، كما يرخي العضل الاملس للاوعية الدموية مؤديا الى انخفاض ضغط الدم ، لكنه يزيد من حساسية القلب لأمينات الكاتيكول ، لذا فان اعطاء ادوية امينات الكتيكول معه قد يؤدي الى لانظامية القلب ، كما ان الهالوثين يرخي العضل الاملس الرحمي وربما يؤدي ذلك الى النزف الرحمي في عمليات النسائية مثل العملية القيصرية كما انه يثبط تقلص المسلك الهضمي ، غير ان الهالوثين لا يرخي العضلات الهيكلية لكنه ينشط فعل الادوية الغالقة للوصلة العصبية – العضلية اي ان جرعة اقل من المرخيات للعضلات الهيكلية ستكون كافية مع الهالوثين للحصول على الارتخاء العضلي . بسبب خصائص الهالوثين فان من الشائع ان يعطى مع اوكسيد النايتروجين ، وربما يستخدم وحده مع الاوكسجين . يسجل على الهالوثين انه احدث التهاب وتلف الكبد في بعض الحالات وحصل ارتفاع الحرارة الخبيث malignant hyperthermia في حالات اخرى .



## اينوفلورين Enflurane

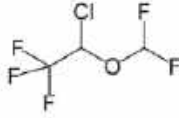
وهو من المخدرات السائلة الطيارة ذو رائحة زكية غير مخرش وغير متفجر درجة غليانه 56 و 5° م اقل فعالية من الهالوثين لكنه اسرع منه في احداث التخدير مع الاوكسجين ، التركيز الذي يستخدم في احداث التخدير 3-5 حجم % وللدائمة 1-3 حجم% في مزيج اوكسجين - اوكسيد النايتروجين ، 2-4 % من الدواء تؤيض فقط . يحدث الاينوفلورين اثباط تقلص العضلة القلبية بما يوازي فعل الهالوثين ولكن بسبب الرابطة الايثرية في المركب فانه لا يحفز العضلة القلبية لأمينات الكاتيكلول كما ان هذه الرابطة اعطته خصائص مرخية للعضل الهيكلية ، سجل عليه انه احداث حالات مفردة من التلف الكبدية ولكن بنسبة اقل من حدوثها مع الهالوثين ، كما انه يهيج الجهاز العصبي المركزي خصوصا مع انخفاض تركيز CO<sub>2</sub> في الدم .



اينوفلورين

## ايزوفلورين Isoflurane

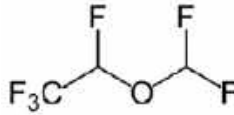
وهو نظير للاينوفلورين لكنه يختلف عن الاينوفلورين بعدة اختلافات منها ان اقل من 1% من الكمية الممتصة تؤيض فقط مما يجعله اقل سمية على الاحشاء تلك السمية الناتجة عن تحرر ايونات الفلوريد كما ان من محاسنه انه عموما يحافظ على النتاج القلبي cardiac output باقلاله المرتجع الدموي الوريدي كما ان من محاسنه في الجراحة العصبية انه لا يرفع الضغط داخل القحف غير ان تأثيره المقلل لقوة التقلص القلبي فضلا عن خفض المقاومة الوعائية المحيطية يؤدي الى زيادة سرعة القلب مما ينبغي ان يؤخذ بنظر الاعتبار في مرضى الشريان التاجي .



ايزوفلورين

## دسفلورين desflurane

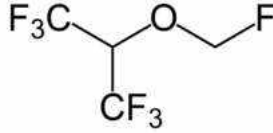
ان سرعة احداث الدسفلورين للتخدير جعله شائع الاستخدام في عيادات الجراحة اليومية للمرضى غير الراقدين انه مخرش للمسلك التنفسي ويسبب تشنج الحنجرة والسعال وزيادة افراز المسلك الهضمي . النسبة التي تؤيض من الدواء قليلة لذا فان سميته الحشوية قليلة وغالبا لا يستخدم الدواء للجراحات التي تحتاج ادامة مطولة للتخدير ، للدواء ضغط بخاري عالي ويحتاج الى تقنيات غير اعتيادية في اجهزة التخدير لاستخدامه .



دسفلورين

## سيفوفلورين sevoflurane

يمتاز الدواء بان ذوبانية في الدم solubility in blood قليلة لذا فانه يطرح سريعا والافاقة منه سريعة ، يؤيض في الكبد وله سمية كبدية ، غير مخرش للمسلك التنفسية ، ولسرعة طرحه فانه يستخدم لاحداث التخدير في الاطفال .



سيفوفلورين

المخدرات الغازية anesthetic gases

او كسيد النايتروجين Nitrous Oxide

او كسيد النايتروجين (الغاز المضحك)  $\text{NO}_2$  هو غاز عديم اللون غير مخرش غير مشتعل يغلي في  $-89^\circ \text{C}$  وهو مسكن قوي وان تركيز 50 % منه في الهواء المستنشق يعادل 10 ملغم مورفين بالعضل . وهو مخدر ضعيف ، التركيز الحويصلي الادنى MAC لاوكسيد النايتروجين حوالي 100% لذلك لا يستخدم كمخدر بمفرده لاحداث التخدير العام . ويستخدم مع الهالوثين او المخدرات الوريدية او الافيونات المخدرة بتركيز يصل الى 70% في خليط او كسجين - او كسيد النايتروجين ، ويعطى بتركيز 30% مع الاوكسجين كمسكن، لكنه لا يحدث ارتخاء العضلات الهيكلية وليس له تأثير كبير على الجهاز التنفسي لكنه يؤازر الفعل التثبيطي للثايوبنتال والافيونات على الجهاز التنفسي وله تأثير اثباطي قليل على الجهاز القلبي الوعائي او على جريان الدم في الجملة العصبية وهو الاقل سمية على الكبد بين المخدرات الاستنشاقية .

غالقات الوصلة العصبية - العضلية والمرخيات العضلية

**Neuromuscular blockers and muscle relaxants**

ان غالقات الوصلة العصبية - العضلية هي الادوية التي تعمل على المستقبلات النيكوتينية في الاشتباك العصبي - العضلي . وكان من اوائل الادوية المدروسة في هذا الجانب هو التيوبوكورارين المسمى الكوراي الذي يستخلص من جذور نبات

الكوراري Chondodendrom tomentosum الذي استخدم كسم لرؤوس الاسهم في امريكا الجنوبية ، لوحظ ان هذه المادة تمنع استجابة العضلات الهيكلية المرافقة للتحفيز العصبي .

وعموما تصنف المرخيات العضلية الى قسمين

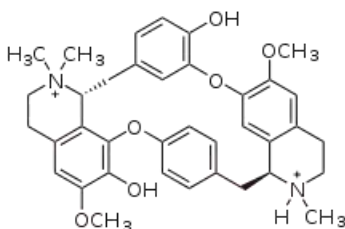
1- المرخيات العضلية المحيطية peripheral muscle relaxants

2- المرخيات العضلية المركزية central muscle relaxants

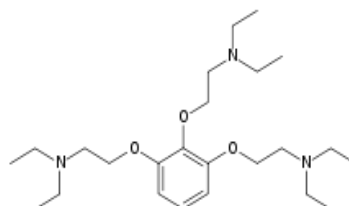
المرخيات العضلية المحيطية : وتقسم الى نوعين

أ- المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب non-depolarizing drugs :

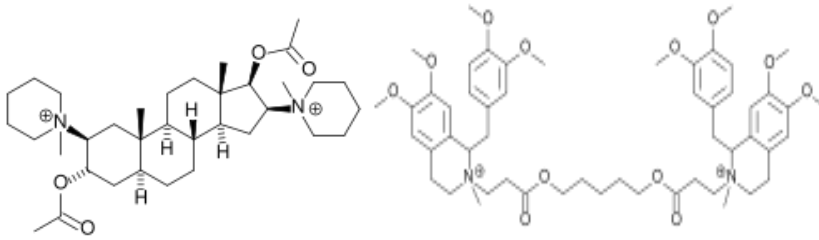
وهي ادوية تغلق الوصلة العصبية العضلية او هي ادوية مانعة للاستقطاب وتضم هذه المجموعة مركب د - تيوبوكورارين D- tubocurarine ، كالمين gallamine ، بانكرونيوم pancoronium ، اتراكوريوم atracurium ، ميفاكوريوم mevacurium ، بيبيكوريوم bopicurium ، روكوريوم rocurium ، و فيكورونيوم vicuronium .



كالمين

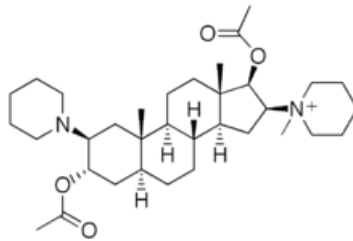


تيوبوكورارين



اتراكوريوم

بانكرونيوم



فيكورونيوم

### آلية عمل مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب

ان الاستيل كولين يتحرر من المحور العصبي الى الاشتباك العصبي- العضلي بشكل ذاتي او عند وصول النبضات العصبية nerve impulses ، ان الاستيل كولين يحفز المستقبلات الموجودة في الصفیحة النهائية end plate للیف العضلي ليحدث جهد فعل الصفیحة end plate potential حيث ان ارتباطه بالمستقبلات النيكوتينية في غشاء الخلية العضلية يؤدي الى انفتاح أفنية الصوديوم ، وان ذلك يؤدي الى ازالة استقطاب الليف العضلي depolarization ودخول الليف العضلي في جهد الفعل وبالتالي تقلص الليف العضلي . وبذا فان المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب تؤدي الى منع هذا الفعل بالتضاد التنافسي مع الاستيل كولين ، وابقاء العضلة في حالة ارتخاء او شلل . اي ان هذه الادوية ليس لها تأثير على تصنيع او تحرر الاستيل كولين ولكن تمنعه من الارتباط بالمستقبلات النيكوتينية .

جدول رقم 7: بعض خصائص المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب

مدى استجابة فعلها مع خلل الوظيفة الكلوية	مدى غلقها للعصب التانه وتأثيرها على القلب	مدى تحريرها للهيستامين	مدة الفعل / دقيقة	المستحضرات ملغم /مل	الجرعة المطلوبة لإدخال انبوية القصبة الهوائية ملغم/كغم	الادوية
+		++	100-80	3	0 و0-6	تيوبوكراي Tubocurarine
+	+		100-80	1 و2	0 و0-1 و08	بنكورونيوم Pancuronium
++	++		100-80	20	4-3	كالامين Gallamine
		- +	40-30	10	0 و0-5	اتراكوريوم Atracurium
			50-40	1 و2	0 و0-1 و12	فكيورونيوم Vecuronium

وعموما فان المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب تحدث الشلل العضلي خلال 2-5 دقائق بعد الاعطاء الوريدي ويلاحظ ان التيوبوكراين والبنكورونيوم والكالامين تتمتع بفعل طويل 100-80 دقيقة ، على أي حال ان فترة فعل هذه الادوية متفاوتة كثيرا من مريض لآخر ، ولكن عموما لزيادة فترة فعلها تعطى جرعة سائدة ( 8/1 ) - ( 2/1 ) الجرعة الابتدائية ، على اي حال ان تراكم الدواء بعد الجرعة السائدة يعد مشكلة بالنسبة للاتراكوريم والفكيورونيوم الذين لهما فترة قصيرة 50-30 دقيقة ، وان من محاسن هذه الادوية ان مثبطات انزيم الكولين استريز تعد مضادات جيدة لعكس فعلها ، بعض خصائص المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب ( جدول رقم 7 ) . ان بعض المخدرات العامة مثل الهالوثين الاينوفلورين والايذوفلورين لها تأثير مرخي للعضلات الهيكلية لذا فانها تزيد من الفعل المرخي للعضل الاملس للمرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب ، كما ان المضادات الحيوية من نوع الامينوكلايكوسايد والبولي مكسين والكولستين واللينكوسين ، والكواندين واملاح المغنسيوم ايضا تزيد من الفعل المرخي للعضل

للمرخيات غير المزيلة للاستقطاب لان هذه الادوية تتداخل مع النقل العصبي في الوصلة العصبية العضلية ، كما ان مريض الوهن العضلي او المصاب بالحمض acidosis يكونوا حساسيين للمرخيات العضلية ، ويجب الأخذ بنظر الاعتبار ان المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب طويلة الفعل تطرح في البول ويجب ان تعطى بحذر في مريض الصدمة shock او الذي يعاني من خلل الوظائف الكبدية او الكلوية كما ان التيوبوكورارين يطرح جزئيا في الصفراء ويجب اخذ الحذر عند اعطائه للذين يعانون من امراض الكبد .

ان الاعراض الجانبية التي ترافق المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب تتضمن البهر apnea ، التشنج القصي bronchospasm ، انخفاض الضغط وتسارع القلب ، وان المرخيات العضلية التي تحرر الهستامين يجب تحاشيها في مرضى الربو او الذين لديهم تفاعلات تأقية anaphylactic ، وعند اعطاء هذه الادوية مع المسكنات فيجب الاخذ بنظر الاعتبار ان الفنتانيل مقارنة بالمورفين من المسكنات التي لا تحرر الهستامين ويفضل اعطائه مع المرخيات العضلية المحررة للهستامين .

#### **d-tubocurarine** د- تيوبوكورارين

وهو النموذج الاقدم من المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب حيث كان يعرف باستخدامه كسم لرؤوس السهام للهنود الحمر في امريكا الجنوبية south American arrow poison وقد استخلص كقلويد نقي عام 1940 من نبات الكوراري Chondromentum tomentosum ، ان هذا القلويد غير فعال عن طريق الفم ويعطى وريديا بجرعة 3-0 ملغم /كغم ، ينتشر بشكل واسع في انسجة الجسم ويتركز في الوصلات العصبية العضلية ، لا يدخل الجهاز العصبي المركزي ولا يعبر المشيمة ، وحوالي ثلث الجرعة تطرح في البول خلال ساعات ، ان فعله المرخي للعضل يبدأ بعد 4-6 دقائق ومدة تأثيره 80-100 دقيقة .

يحدث الدواء شلل يبدأ بعضلات الوجه ثم الاطراف واخيرا العضلات التنفسية ولا تتأثر عضلة القلب والعضلات الملساء ولكن الجرعة العالية تغلق العقد العصبية الذاتية autonomic ganglia ، ان د- تيوبوكورارين يحزر الهستامين ويخفف ضغط الدم وقتيا وهذا الخفض يعتمد على سرعة او بطئ الحقن الوريدي . كما ان الدواء ليس له تأثير مسكن ولا يؤثر على الوعي . غير ان الجرعة الفعالة لارخاء العضل الهيكلية تؤثر على العضلات التنفسية ولذا يصبح من الضرورة اجراء التنفس الصناعي ، ان اعطاه مع بعض الادوية التي لها فعل مرخي للعضل مثل بعض المخدرات العامه وبعض المضادات الحيوية مثل الامينوكلوكوسايد يتطلب خفض جرعة د- تيوبوكورارين عند اعطائهما معا .

### كالامين gallamine triethiodide

وهو من المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب المصنعة ، يحدث فعله المرخي للعضل خلال 15 دقيقة ومدة تأثيره قد تصل الى 30 دقيقة ، لا يحزر الهستامين ولا يحدث هبوطاً في الضغط غير انه يسرع القلب لتأثيره الحال للعصب التائه vagolytic ، له فعل مشابهة للاتروبين على المستقبلات المسكرينية القلبية ويحدث تسارع القلب الذي يعد مشكلة لبعض المرضى غير انه ربما يستفاد من هذا التأثير في بعض المرضى لمعالجة بطئ القلب bradycardia الحاصل نتيجة اعطاء الفنتانيل او غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية .

### بنكرونيوم pancuronium bromide

ويختلف عن التيوبوكورارين بانه اكثر فعالية منه بل هو 5 مرات اكثر فعالية من التيوبوكورارين كما ان له فعلا اسرع ولا يحزر الهستامين ولا يغلق عقد الجهاز العصبي الذاتي



، وفي اغلب المرضى لا يؤثر على الجهاز القلبي الوعائي ، غير انه ربما يزيد سرعة القلب ، حوالي 20 % من الدواء تؤيض في الكبد بالتحلل المائي للرابط الاستري ، ويجب اخذ الحذر عند إعطائه في الشيوخ الذين يعانون من اضطراب الوظيفة الكبدية او الكلوية ، يبدأ تأثيره خلال 4 دقائق ويعطى بجرعة 1 و0 ملغم / كغم من وزن الجسم حيث يبثدا بجرعة 4-6 ملغم في الوريد وتزداد 2 ملغم اذا اقتضت الضرورة ذلك .

### اتراكوريوم atracurium besylate

مرخي عضلي ذو فعل متوسط الطول مع تأثير قليل على نشاط العصب التائه وتأثير قليل على تحرر الهستامين ، يؤيض الدواء سريعا بالتحلل المائي او بالأبيض اللانزيمي المسمى Hofmann elimination ، يستخدم هذا الدواء بأمان في مرضى الخلل الكلوي او الكبدى ، يبدأ فعل الدواء خلال 2-4 دقائق من حفته ومدة تأثيره 30-40 دقيقة.

ومن مرخيات العضلات الهيكلية الاخرى : ميفاكوريوم mevacurium ويعطى تأثيره المرخي خلال 2-4 دقائق ومدة فعله 12-30 دقيقة ، وبيبيكوريوم bopicurium ويعطى تأثيره المرخي خلال 2-4 دقائق ومدة تأثيره 80-100 دقيقة و روكوريوم rocurium ويعطى تأثيره خلال 1-2 دقيقة ومدة تأثيره 30-40 دقيقة ، و فيكارونيوم vicaronium ويعطى تأثيره خلال 2-3 دقائق ومدة تأثيره 40-50 دقيقة

### ب -المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب depolarizing muscle relaxant

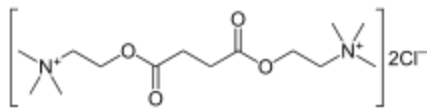
وهذه الادوية هي مضادات غير تنافسية على مستقبل النيكوتين وتؤدي فعلها من خلال اضعاف حساسيتها desensitizing مستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية . ان فعلها مشابه

لفعل زيادة الاستيل كولين في التشابك العصبي العضلي انها بداية تحفز الصفحة النهائية -end plate وتصبح مستقطبة وتتقلص العضلة ومن ثم تبقى الصفحة النهائية مستقطبة (لمدة 2-3 دقائق ) وترتخي العضلة ، وفي الدقائق اللاحقة فان الصفحة النهائية يعاد استقطابها ، لكن العضلة تبقى مرتخية والصفحة النهائية لا تستجيب للاستيل كولين . وهذه الادوية لا تعتبر مثبطات انزيم الكولين استريز مثل النيوستكمين والفيروستكمين مضادا (درياقا) لها ذلك لان اعطائه يؤدي الى زيادة في الارتخاء العضلي .

وان اهم افراد هذه المجموعه هو سكساميثونيوم او سكسينيل كولين :

- سكساميثونيوم (suxamethonium) او سكسينيل كولين succinylcholine

عند حقن سكسينيل كولين في الوريد بجرعة 40-100 ملغم فان له تأثيرا مزيلا للاستقطاب يترافق مع رجفان واهتزاز عضلي بعد 1-2 دقيقة من الحقن يعقبه الشلل او الارتخاء العضلي ، يستخدم الدواء في بداية التخدير لارخاء عضلات العنق والحجرة والبلعوم لادخال انبوب القصبة الهوائية (الרגامي) ، كما انه يعطى لاحداث ارتخاء عضلي عند العلاج بالصدمة الاختلاجية الكهربائية electro convulsive shock لبعض انواع الذهان او الكآبة . يتحلل السكسينيل كولين تحللا مائيا بواسطة انزيم الكولين استريز الكاذب في البلازما ، لا يعبر حاجز الدم - الماغ او المشيمة ولا يحرر الهستامين . انه سريع الفعل وقصير مدة الفعل . الجرعة الدوائية 1و0-5و0 ملغم /كغم من وزن المريض حيث يبدأ بجرعة 30-40 ملغم حقناً بالوريد يكرر 5و0 - 3 ملغم / دقيقة حتى يحصل الارتخاء المطلوب .



سكساميثونيوم ( او سكسينيل كولين )

يؤثر الدواء على التنفس لانه يحدث شلل العضلات التنفسية ، وله تأثير مثبط لعضلة القلب وربما يحدث لا نظامية القلب او غلقا او حصرا اذينيا بطينيا ويسبب انخفاض الضغط ، يسبب آلاما عضلية بعد انتهاء الجراحة ويسبب متلازمة الحرارة الخبيثة malignant hyperthermia syndrome ، في حالة اعطائه مع الهالوثان ، يفضل عدم استخدامه لدى مرضى الكلوكونا (الزرق) ومرضى القصور الكبدى .

### المرخيات العضلية المركزية central muscle relaxants

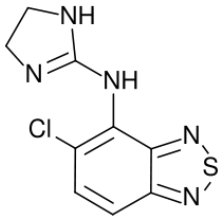
بعض الادوية تحدث الارتخاء العضلي من خلال عملها على المراكز العليا او الحبل الشوكي ، لقد تم الحديث عن مركبات البنزوديازيبينات كمرخيات للعضل الهيكلية تعمل مركزيا في الفصل الخاص بها . وفي هذا الفصل يتم التحدث عن الادوية التي تعمل بشكل رئيسي كمرخيات عضلية . حيث تصنف هذه الادوية الى ثلاث مجاميع .

#### 1- الادوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي من خلال تثبيط المسائل العصبية الشوكية

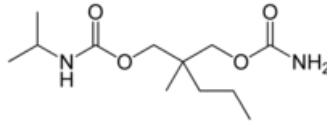
#### والمنعكسات متعددة المشابك polysynaptic

ومن هذه الادوية :

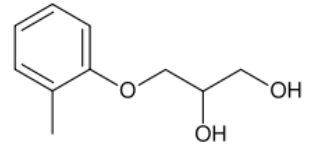
mephenesine	مفينزين
carisoprodole	كاريسوبرودول
tizanidine	تيزانيدين
methocarbamol	ميثوكاربامول
chlorzoxazone	كلورزوكسازون
chlormezanone	كلورميزانون



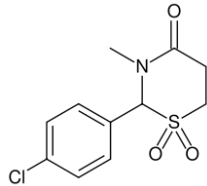
تيزانيدين



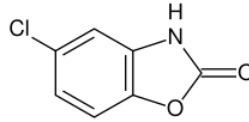
كاريسوبرودول



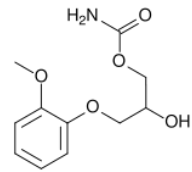
مفينزين



كلورميزانون

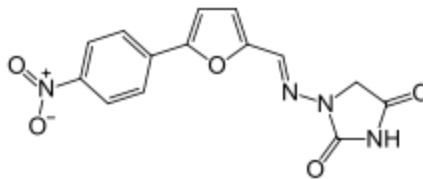


كلورزوكسان



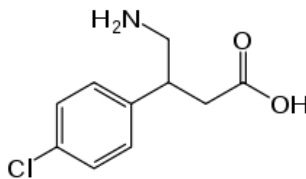
ميثوكاربامول

2-الادوية المؤثرة بالتثبيط المباشر للالياف العضلية : دانترولين dantroline



دانترولين

3-الادوية المؤثرة بتثبيط المنعكسات الشوكية قبل الاشتباك : باكوفين baclofen



## باكوفين

### ميفينيزين mephenesin

يثبيط المنعكسات متعددة المشابك في الحبل الشوكي ويضاد التقلصات المستحثة بالستركنين ، مضاد لتشنج العضلات الهيكلية وله تأثير مخدر ضعيف ، يستخدم في معالجة التشنجات العضلية المرافقة لالام الرقبة والجذع وتشنجات العضلات في منطقة الركبة والكتفين والتشنجات العضلية المرافقة للالتهابات الروماتزمية وتشنجات العضلات المرافقة لالتهاب عرق النسا (العصب الوركي ) ، يعطى بجرعة فمية 2-3 غرام ووريديا بمعدل 1-5 و1 غم يبدأ تأثيره بعد 30-40 دقيقة . ربما يسبب هبوط الضغط وقلة الضخ القلبي .

### كاريسوبرودول carisoprodole

مركب مصنع يثبط التركيب الشبكي الصاعد والمنعكسات الوحيدة والمتعددة المشابك ، يستخدم لعلاج الالام العضلية المصاحبة للالتهابات الرئوية والالتهاب العصب الوركي (عرق النسا) او الالام الناجمة عن التواء الكاحل عند السير يعطى بجرعة 125-325 ملغم مرة الى ثلاث مرات يوميا .

### تيزانيدين tizanidine

لقد لوحظ ان الادوية المحاكية لمستقبلات الفا الادرينالية  $\alpha$ -agonists مثل مركبات الاميدازولين لها فعاليات عديدة على الجهاز العصبي المركزي ومن هذه الفعاليات قدرتها على منع التشنجات العضلية . ان التيزاندين هو من الادوية الشادة لمستقبلات الفا2  $\alpha$ 2-agonist وقد اثبتت الدراسات انه يحدث تثبيطا ماقبل ومابعد الاشتباك في الحبل الشوكي وان الدراسات السريرية اظهرت ان له تأثيرا مهما في التشنجات العضلية بالمقارنة مع الديازيبام والباكوفين والدانترولين . وقد استخدم لازالة الالام المرافقة للتشنج العضلي الحاد والمزمن ذو المنشأ الشوكي او الدماغى كما يستخدم في التشنج العضلي للتصلب المتعدد multiple scleriosis

والتشنجات العضلية المصاحبة لالتهاب المفاصل والعظام ، يمتص الدواء بشكل كامل من الامعاء ويعطى ذروة تركيزه بعد 1-2 ساعة ، نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما 30% ويتأبض بنسبة 80% ويطرح معظمه على طريق الكلية ، نصف عمر الدواء 3-5 ساعات ويعطى بجرعة 2-4 ملغم ثلاث مرات يوميا ويفضل الابتداء بجرعة صغيرة تزداد تدريجيا . أعراضه الجانبية دوار وغثيان وضعف عضلي وتعب عام ونعاس ، ولأنه يخفض الضغط ويحدث النعاس فيجب الحذر عند اعطائه مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي .

### ميثوكاربامول methocarbamole

مشابهه للمفينيزين ويستخدم بمفرده او مع الساليسيلات ، يعطى بجرعة 500-1500 ملغم محضر على شكل اقراص 500 و 750 ملغم .

### كلورزكسازون chlorzoxazone وكلورميزانون chlormezanone

لهما نفس خصائص المفينيزين يستخدمان بمفردهم او مع الباراسيتامول .

### باكوفين Baclofen

وهو بارا كلوروفنيل - كابا ، شاد لناقل الكابا يعطى عن طريق الفم يحدث الدواء ارتخاءا عضليا بعمله عمل مستقبلات  $GABA_B$  ، ان تنشيطه لهذه المستقبلات يؤدي الى فرط الاستقطاب في الدماغ والحبل الشوكي ، فضلا من انه يثبط تحرر النواقل العصبية المحفزة ، كما لوحظ ان الباكلوفين يقلل الالم المصاحب للتشنج العضلي ربما عن طريق اثباطه تحرر المادة (ب) (substance p) ان للباكلوفين نفس فعالية الديازيبام في حل التشنج العضلي ، يمتص بشكل جيد وكامل عن طريق الفم وله نصف عمر 3-4 ساعات يبدأ به بجرعة 15 ملغم مرتين يوميا تزداد حسب تحمل المريض الى 100 ملغم يوميا .

من اعراضه الجانبية : الدوار الذي يتحملة المريض عند الاستخدام الطويل للدواء ، التعب والانهاك واعياء وميل للنعاس وهبوط الضغط الدموي ويزداد عدد النوبات الصرعية لدى مرضى الصرع الذين يتعاطون الباكلوفين .

## دانترولين dantrolene

وهو من مشتقات الهيدانتوين hydantoin يحدث الارتخاء العضلي من خلال التداخل مع ازدواجية التهيج – التقلص excitation-contraction coupling في الالياف العضلية ، ان الاستجابة التقلصية الطبيعية للعضلة تتضمن تحرر الكالسيوم من مكانه في الشبكة الاندوبلازمية الداخلية . والكالسيوم هو الايون الضروري لعملية التقلص واتصال الأكتين بالمايوسين . الدانترولين يتداخل مع آلية تحرر الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازمية مانعا تقلص العضل الهيكلية وله تأثير طفيف على العضل الاملس والعضل القلبي . غالبا يعطى الدانترولين بجرعة 25 ملغم جرعة مفردة يوميا تزداد الى جرعة قصوى 100 ملغم على شكل اربع مرات يوميا ، تمتص فقط ثلث الجرعة الفمية وعمر نصف تصفية الدواء 8 ساعات وان التأثيرات الجانبية تتضمن الضعف العضلي العام والنعاس وربما يسبب التهاب الكبد .

ان الاستخدام الخاص لهذا الدواء هو استخدامه في ارتفاع الحرارة الخبيث malignant hyperthermia الذي ربما يحصل كعرض جانبي لاستخدام بعض المخدرات الطيارة وبعض مرخيات العضل مثل السكسنييل كولين . يعطى مريض ارتفاع الحرارة الخبيث دواء الدانترولين وريديا بجرعة 1 ملغم /كغم ويعاد حسب الضرورة لغاية جرعة قصوى لا تتعدى 10 ملغم /كغم .

## المخدرات الموضعية local aresthetics

المخدرات الموضعية هي ادوية تستخدم لاحداث فقدان الاحساس الوقتي المعكوس في منطقة محددة من الجسم .

كان بداية استخدام المخدرات الموضعية عام 1884 عندما ادخل كولر Kaller استخدام الكوكايين cocaine كمخدر في جراحة العيون فيما ادخل اينبورن Einborn استخدام البروكايين procaine كمخدر موضعي عن طريق الحقن عام 1904 وبقي البروكايين يستخدم بشكل واسع حتى ظهور الليدوكايين lidocaine ثم ظهرت العديد من المخدرات الموضعية ومنها التتراكاين tetracain والبريلوكايين priloacain والبيفيكايين bupivacain والميفيكايين mepivacaine واسترات واميدات اخرى .

تتداخل المخدرات الموضعية مع سرعة ازالة الاستقطاب rate of depolarization لجهد الفعل action potential لذا فان الخلية العصبية لا تستقطب بشكل كافي بعد تهيجها للدخول في جهد الفعل مما يوقف النقل العصبي للألم .

ان المخدرات الموضعية اما ان تكون استرات او أميدات تتكون من جزء أروماتي وسلسلة وسطية وجزء أميني . ان الجزء الأروماتي محب للدهون lipophilic واما الجزء الأميني فهو محب للماء hydrophilic .

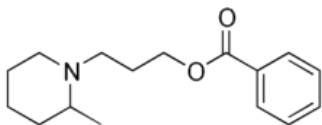
ان الاسترات غالباً تؤيض في البلازما بواسطة خميرة الكولين استيريز الكاذبة pseudo cholinesterase اما الاميدات فتؤيض في الكبد .

**تصنيف المخدرات الموضعية : تصنف المخدرات الموضعية الى**

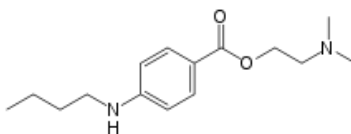
### **1- استرات حامض البنزويك Esters of benzoic acid**

Cocaine	كوكايين
Tetracaine	تتراكاين
piperocaine	بيبروكايين
Hexyl caine	هكسل كايين
Butacaine	بيوتاكيين

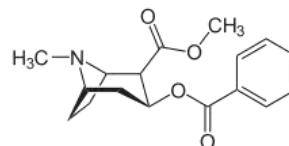




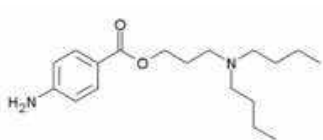
بيبروكايين



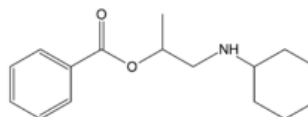
تتراكايين



كوكايين



بيوتاكايين



هكسل كايين

## 2- استرات حامض الميئا - امينو بنزوك Esters of meta-amino benzoic acid

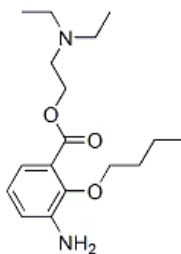
acid

Cyclo methycaine

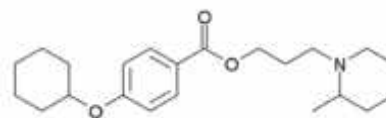
سايكلو ميثيكايين

Meta butoxycaine

ميئا بيوتوكسي كايين



ميئا بيوتوكسي كايين



سايكلو ميثيكايين

## 3-استرات حامض البارامينوبنزويك Esters of para - amino benzoic acid

Procaine

بروكايين

Butethamine

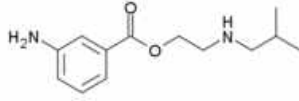
بيوتيثامين

Chlorprocaine

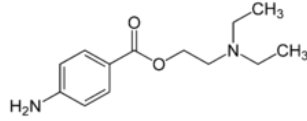
كلوروبروكايين

Proprocaine

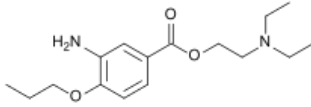
بروبروکایین



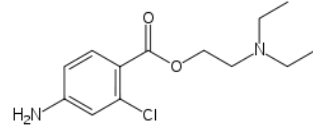
بیوتیامین



بروکایین



بروبروکایین



کلوروبروکایین

#### Amides - الامیدات

Lidocaine

لیدوکایین

Dibucaine

دیبوکایین

Mepivacaine

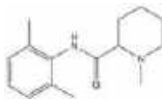
مبیفکایین

Prilocaine

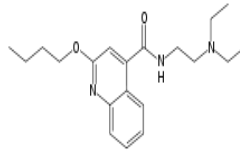
پریلوکایین

Bupiracaine

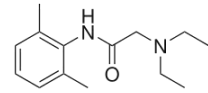
ببیراکایین



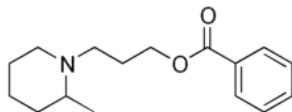
مبیفکایین



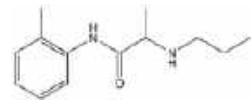
دیبوکایین



لیدوکایین



ببیراکایین



پریلوکایین

## آلية العمل والاستخدام

المخدرات الموضعية لا تغير جهد الراحة لغشاء الخلية العصبية resting membrane potential ولا تؤثر على عتبة الجهد threshold potential ولكنها تؤدي عملها من خلال تداخلها مع سرعة مرحلة ازالة الاستقطاب في جهد الفعل لهذا فان ازالة الاستقطاب لا يصل الى مرحلة حصول جهد الفعل . ويظهر ان المخدرات الموضعية تتنافس مع الكالسيوم في المكان الذي ينظم دخول الصوديوم في الخلية العصبية حيث يعتقد ان الكالسيوم يرتبط في الدهون الفسفورية phosphoripids في غشاء الخلية العصبية وقد وجد ترابطاً طردياً بين قوة التخدير الموضعي للمركب وقدرته على منع ارتباط الكالسيوم بالفوسفاتيدل سيرين ومن جانب اخر فقد لوحظ ان زيادة تركيز الكالسيوم له القدرة على تقليل الغلق العصبي المحدث بالمخدرات الموضعية .

### جدول رقم 8 : انواع الاعصاب واقطارها والسعه التوصيليه

انواع الليف العصبي	الفطر	وجود غلاف مايليني	السعة التوصيلية conduction velocity
نوع A (الاعصاب الجسميه واغلب الاعصاب الحسية)	20- مايكرومتر	+	لغاية 100 م/ثانية
نوع B	3- مايكرومتر	+	سعة توصيلية متوسطة
نوع C	اقل من 1 مايكرون	-	1 م/ثانية

وعموماً فإن غلق اعصاب النوع A يؤدي الى ارتخاء العضلات الهيكلية فقدان الاحساس بالحرارة فقدان الاستجابات الحسية وفقدان الاحساس بالآلم الحاد ، وان غلق الاليف ماقبل العقد gregarglionic التي تقع في النوع الثاني B يؤدي الى شلل اعصاب الجهاز العصبي الذاتي post garglionic وتقع ضمن النوع C autonomic paralysis وان الاليف مابعد العقد

وان غلقها يؤدي الى شلل اعصاب الجهاز العصبي الذاتي ايضا وفقدان الحس بالحركة والالام الاصم وفقدان الكثير من الاحساسات الحرارية ( جدول رقم 8 ) .

ان المخدرات الموضعية تغلق فعل الاعصاب قليلة القطر غير المحاطة بغلاف مايليني بداية ثم الاعصاب الكبيرة القطر المحاطة بغلاف مايليني وعادة ان الوقت لبداية فعلها وتأثيرها يكون اقل كما ان التركيز المطلوب لاحداث الفعل يكون اقل ايضاً في الاعصاب القليلة القطر ( جدول رقم 9 ) .

جدول رقم 9: بعض خصائص والتأثيرات الدوائية للمخدرات الموضعية

المخدر الموضعي	التركيز	الفعالية النسبية	بداية الفعل /دقيقة	فترة الفعل /دقيقة
بروكايين	1	1	7	19
ليدوكايين	1	4	5	40
ميفاكايين	1	4	4	99
بريلوكايين	1	4	3	98
تتراكاين	0.25	16	7	135
بيفاكاين	0.25	16	8	415

### طرق إعطاء المخدرات الموضعية

ربما تعطى المخدرات الموضعية كتطبيق موضعي على الجلد او الاغشية المخاطية وتعطى بالترشيح في الانسجة بحقنها في مواضع متعددة حول وفي المنطقة المراد تخديرها ، كما تعطى بالحقن قرب العصب او الفروع العصبية لغلق العصب وقطع النقل العصبي وتحقق كمخدرات شوكية Spinal بحقنها في epidermal او subarachnoid space ومن النادر ان تعطى وريدياً للسيطرة على بعض حالات الألم ( جدول رقم 10). ان المخدرات الموضعية تحدث فعلها في منطقة محددة . ولكن قد تمتص من منطقة الحقن وتعطي تأثيرات جهازية خصوصاً على الجهاز الوعائي والجهاز العصبي المركزي .

ان قابضات الاوعية الدموية خصوصا الابدنفرين غالبا ما يضاف الى المخدرات الموضعية التي تستخدم للتخدير الارتشاحي او غلق العصب وذلك لمنع امتصاص المخدر الموضعي لاطالة فعله موضعيا ولمنع حصول تأثيرات جهازية عند امتصاصه الى الدورة الدموية ويضاف الابدنفرين الى المخدر الموضعي بتركيز 2-10 مايكروغرام /مل او 1:100000 الى 1:500000

### جدول رقم 10: استخدامات المخدرات الموضعية

المخدرات الموضعية	التخدير الارتشاحي وغلق العصب Infiltrational and nerve block	التخدير السطحي surface	التخدير الشوكي Spinal and	التخدير فوق الام الجافيه والتخدير العجزي Epidural and Caudal	التخدير الوريدي
Procaine	+		+	+	**+
Chloroprocaine	+				
Hexylcaine	+	+			
Lidocaine	+	+	+	+	+
Mepivacaine	+		+	+	
Bupivacaine	+				
Piperocaine	+	+	+	+	
Prilocaine	+				
Propoxycaine	+				
Tetracaine	+		+	+	
Butethamine	*+				
Metabutethamine	*+				
Isobucaine	*+				
Mebrylacaine	*+				
Pyrocaine	*+				
Benzocaine		+			
Butacaine		+			
Dibucaine		+	+		
Ethyl chloride		+			

\* في طب الاسنان ، \*\* نادر الاستخدام

وعموما فإن الحاجة الطبيه من الممكن ان تقتصر على بعض هذه الادويه ، للتخدير الارتشاحي يفضل الليدوكاينين و الببفيكاينين ، وللتخدير الشوكي يبدو ان التنتراكاينين هو الافضل وللـ epidural فيفضل الليدوكاينين لفترة الفعل القصيره والببفيكاينين لفترة الفعل الطويله .

التأثيرات غير المرغوبة وسمية المخدرات الموضعية

ان مجموعة الاسترات مثل البروكايين والتتراكاين ربما تحدث تفاعلات الحساسية مثل نوبات ربو وهرش جلدي فيما تكون تفاعلات الحساسية للاميدات نادرة جدا .

ان علامات التسم تتضمن زيادة اللعاب والارتعاش واعراض الجهاز الوعائي والجهاز العصبي المركزي . فان الليدوكايين والمخدرات الموضعية الاخرى تقلل من معدل ازالة الاستقطاب الانقباضي البطيني slow diastolic depolarization في الياف بركنجي وربما تقتصر فترة العصيان retractory period وفترة جهد الفعل action potential ، اما في الجرع السامه فانها تقلل ازالة الاستقطاب الاقصى maximal depolarization لالياف بركنجي وتقلل السعة التوصيلية وله تأثير اينوتروبي سلبي على القلب negative inotropic .

ان المخدرات الموضعية ترخي العضل الوعائي الاملس عموما غير ان الكوكايين يحدث انقباض وعائي بغلق اعادة التقاط re-uptake النورابنفرين .

كما ان المخدرات الموضعية اذا ما امتصت فقد تحدث تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي وان الجرع العالية تؤدي الى تهيج الجهاز العصبي المركزي وحصول الاختلاجات convulsions واثباط تنفسي كما انها تؤثر على النقل العقدي ganglionic transmission والنقل العصبي العضلي .

ان امتصاص المخدرات الموضعية يعتمد على منطقة الحقن ودرجة الارتخاء الوعائي الذي يحدثه المخدر الموضعي نفسه ، وتركيز وجرعة المخدر ووجود او عدم وجود مادة قابضة للاوعية الدموية مثل الابنفرين مع المخدر .

ان المخدرات الموضعية من نوع الاسترات تتحلل مائيا في البلازما بأنزيم الكولين استريز الكاذب ، اما المخدرات من نوع الاميدات فغالبا تؤيض في الكبد .

## مضادات القلق والمنومات Anxiolytic and hypnotic drugs

ان اعراض القلق الشديد مشابهه لاعراض الخوف مثل تسارع القلب ، التعرق ، عدم الارتياح ،خفقان على اثر تخفز الجزء الودي من الجهاز العصبي المستقل . ان نوبات القلق البسيط شائعة ولا تحتاج علاج ولكن اعراض القلق الشديد المزمن وربما المعقد احيانا يحتاج الى العلاج بمضادات القلق او حالات القلق anxiolytic او ما تسمى بالمطمئات الصغرى minor tranquilizers و احيانا يحتاج علاج القلق الى الادوية النفسية او السلوكية behavioral or psychotherapy .

ان غالبية مضادات القلق تثبط الجهاز العصبي المركزي وتعمل كمنومات ايضا ،على اي حال المنومات هي الادوية التي تحدث نوما مشابهها للنوم الطبيعي

تشمل المنومات المجاميع الدوائية التالية :

- الكلورل هايدريت chloral hydrate
- البنزوديازيبينات benzodiazepines
- الباربيجريت barbiturates
- زالبلون ، زوبكلون ، زولبيديم zaleplon , zopiclone , zolpidem
- بعض مضادات الهستامين الغالقة لمستقبل H1 H1- blockers
- الكحول Ethanol

وتشمل مضادات القلق **anxiolytics** المجاميع الدوائية التالية

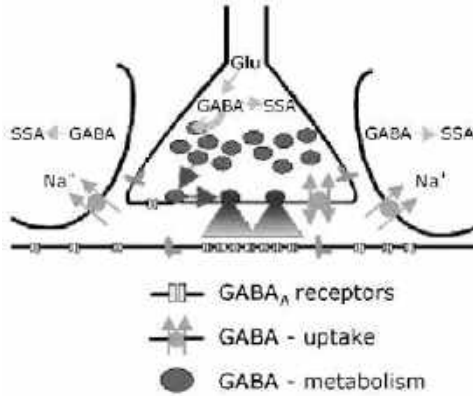
- البنزوديازيبينات benzodiazepines
- الباربيجوريت barbiturates
- بسبيرون buspirone
- غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية B- blockers
- مضادات الكآبة antidepressants

مركبات البنزوديازيبينات :

وهي اشيع الادوية استخداما اليوم حيث حلت بديلا جيدا عن مركبات الباربيجوريت كونها افضل فعالية واكثر امانا واكل اعراضا جانبية . تعمل مركبات البنزوديازيبينات على الناقل العصبي



حامض الكاما امينو بيوتريك GABA الذي يعمل كناقل اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي وتعمل مركبات البنزوديازيبينات على المستقبل نوع ( $GABA_A$ ) الذي يتكون من ثلاث وحدات تركيبية هي  $\alpha$ ،  $\beta$ ،  $\gamma$  ، تتكرر لاعطاء تركيبية المستقبل الذي قد يتكون من 5 وحدات او اكثر ( شكل رقم 8 ).



شكل رقم 8: تصنيع وعمل وأيض الناقل العصبي حامض الكاما أمينو بيوتريك ( الكابا )

ترتبط مركبات البنزوديازيبينات بالوحدة  $\alpha$  والوحدة  $\gamma_2$  وهذه الاماكن قد يشار لها احيانا انها مستقبل البنزوديازيبينات benzodiazepine receptor  $BZ_1$  ,  $BZ_2$  بالاعتماد على ألفة البنزوديازيبينات الى الوحدة (3) . ان ارتباط البنزوديازيبينات بمستقبلها يؤدي الى انفتاح أقنية الكلور ودخول الكلور الى العصب مؤديا الى فرط استقطاب العصب hyperpolarization والذي يبعد العصب من التهيج لانه يبعده عن عتبة جهد الفعل action potential threshold وبذا يمنع تكون جهد الفعل ولذلك فان البنزوديازيبينات تمتلك الفعاليات

الدوائية التالية :

## جدول رقم 11 :تأثيرات مركبات البنزوديازيبينات

التأثير	المستقبل الذي يتوسط الفعل	الملاحظات
التأثير المضاد للقلق	$\alpha 2 - GABA_A$	يثبط الفعالية العصبية في الجهاز الحوفي limbicsystem
التأثير المنوم	$\alpha 1 - GABA_A$	لوحظ ان الجرع الكبيرة تكون فعلها من خلال $\alpha 1 - GABAB$
اضطراب الذاكرة	$\alpha 1 - GABA_A$	اضطراب وقتي في الذاكره
التأثير المضاد للصرع	$\alpha 1 - GABA_A$	يرتبط جزئيا بمستقبل $\alpha 1 - GABAB$ وليس كليا
التأثير المرخي للعضلا الهيكلية	$\alpha 2 - GABA_A$	يزيد من الاثباط ماقبل الاشتباكي في الحبل الشوكي

### التأثيرات الدوائية

تختلف البنزوديازيبينات في الخصائص الحركية الدوائية فمنها ما هو سريع التأثير وقصير الفعل ومنها ما هو بطيء التأثير وطويل الفعل كما انها تختلف فيما بينها في التأثير المنوم ، المضاد للقلق ، والمضاد للصرع هذه المعايير تؤخذ بنظر الاعتبار في اختبار الدواء لهذه الحالة دون تلك فمثلا ماكان منوما يفضل ان يكون سريع التأثير ذو فعل قصير يغطي فترة النوم الطبيعية ولا يستمر تأثيره على مدار اليوم ، فيما بالامكان استخدام الادويه بطيئة المفعول طويلة الفعل في علاج القلق .

**علاج القلق :** ان جرع قليلة من البنزوديازيبينات تستخدم لعلاج القلق بتنشيط ناقل الكابا GABA على المستقبلات التي تحوي وحدات  $\alpha 2$  في الجهاز الحوفي limbic system في الدماغ.

**علاج الارق :** جميع البنزوديازيبينات التي تستخدم لعلاج القلق تحدث النوم بجرع اكبر من الجرع المستخدمة لعلاج القلق من خلال فعلها على مستقبلات  $\alpha 1 - GABA_A$  .

**اضطراب الذاكرة :** ان اضطراب الذاكرة المحدث بالبنزوديازيبينات يتم ايضا عن طريق مستقبلات  $\alpha 1 - GABA_B$  ( جدول رقم 11) .

**علاج الصرع والاختلاجات :** ان بعض البنزوديازيبينات لها فعلا مضادا للنوبات الاختلاجية convulsions وتستخدم لعلاج الصرع epilepsy وان هذا الفعل يتم جزئيا عن طريق مستقبلات  $GABA_A - \alpha 1$  .

**احداث الارتخاء العضلي :** تستخدم البنزوديازيبينات بجرع عالية لعلاج تشنج العضلات الهيكلية حيث تؤدي الى ارخائها من خلال زيادة التثبيط قبل الاشتباكي في الحبل الشوكي عن طريق مستقبلات  $GABA_A - \alpha 2$

### الاستخدامات العلاجية

ان البنزوديازيبينات مفيدة في علاج القلق المرافق لبعض انواع الكآبة او الذهان ، غير انها لا ينبغي ان تستخدم لعلاج الاجهاد stress الذي يحصل كثيرا في حياتنا اليومية بل تستخدم للقلق الشديد الذي يقتضي علاجا مستمرا وهنا تفضل البنزوديازيبينات طويلة المفعول مثل الديازيبام . على اي حال ان التحمل tolerance ( الذي يقتضي زيادة الجرعة للحصول على ذات التأثير ) يحصل مع البنزوديازيبينات وهناك تحمل مشترك cross tolerance بين افراد هذه المجموعة وكذلك بين هذه المجموعة والايثانول وربما يحدث التحمل نتيجة تناقص مستقبلات الكابا . في الاضطرابات الذعرية الرهابية Panic disorders يفضل الالبرازولازم alprazolam للعلاج قصير او طويل الامد وربما يحدث اعراض انسحابية في 30% من الذين يستخدمونه ، يستخدم الديازيبام ايضا لارخاء العضلات الهيكلية عند تشنجها او لعلاج تصلب العضلات الناجمة عن الاضطرابات الانحطاطية او الانتكاسية degenerative مثل التصلب المتعدد multiple sclerosis والشلل المخي . وتستخدم البنزوديازيبينات لافقاد الذاكرة كأدوية قصيرة الفعل تستخدم مع ادوية ماقبل التخدير لتسهيل ادخال النواظير الداخلية الهضمية والقصبية .

تستخدم البنزوديازيبينات في علاج الصرع خصوصا الكلونازيبام clonazepam فيما يعتبر الديازيبام diazepam هو الاختبار الاول في الحالة الصرعية status epilepticus .

كما يستخدم الكلوروديازيبوكسايد chlorodiazepoxide والاكسازيبام oxazepam والكلوروزيبيت clorozepate لتخفيف الاعراض الانسحابية الناجمة عن ترك الكحول .

وتستخدم البنزوديازيبينات في علاج اضطرابات النوم ، ان كل البنزوديازيبينات لها تأثير مهدئ ومنوم حيث انها تسرع من حصول النوم وتزيد من المرحلة الثانية من النوم (نوم الحركات العينية غير السريعة) non- REM sleep وان البنزوديازيبينات التي تستخدم كمومات بعضها طويلة المفعول مثل الفلورازيبام flurazepam وبعضها متوسطة المفعول مثل الترايازولام triazolam وقد استخدم الزولبيديم zolpidem والزالبون zaleplon كمومات ايضا .

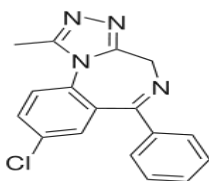
### الحركية الدوائية

الديازيبام والفلورازيبام والكلوروزيبيت سريعة الامتصاص ولكن الاوكسازيبام والبرازيبام والتميازيبام اقل سرعة في الامتصاص ، الترايوزولام والميدازولام والالبرازولام لها سرعة بداية فعل متوسطة ( جدول رقم 12) ، كل البنزوديازيبينات ذائبة في الدهون وتعبّر حاجز الدم الدماغ ، تويض البنزوديازيبينات بالاكسدة بانزيمات الكبد كمرحلة اولى ثم تقترن بالكلوكوروناييد كمرحلة ثانية .

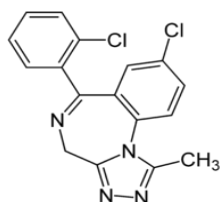
جدول رقم 12 : بعض صفات الحركية الدوائية للبنزوديازيبينات

الدواء	فترة بداية الفعل	الامتصاص من الجهاز الهضمي	هل يعطي مؤشرات فعالة	عمر نصف تصفية الدواء
Midazolam	قصيرة	متوسط	لا	2 و5 ساعة
Triazolam	قصيرة	متوسط	لا	3 ساعة
Alprazolam	متوسطة	متوسط	لا	14 ساعة
Lorazepam	متوسطة	متوسط	لا	15 ساعة
Oxazepam	متوسطة	بطئ	لا	10 ساعة

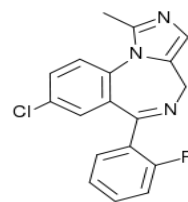
15 ساعة	لا	بطئ	متوسطة	Temazepam
4-2 يوم	نعم	متوسط	طويلة	Chlorodiazepoxide
3-2 يوم	نعم	متوسط	طويلة	Clonazepam
4-2 يوم	نعم	سريع	طويلة	Clorazepate
4-2 يوم	نعم	سريع	طويلة	Diazepam
3-2 يوم	نعم	متوسط	طويلة	Flurazepam
4-2 يوم	نعم	بطئ	طويلة	Halazepam
4-2 يوم	نعم	بطئ	طويلة	Prazepam



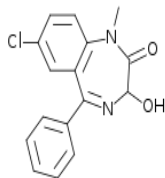
البنزازولام



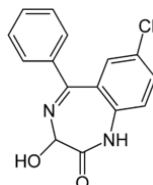
ترايازولام



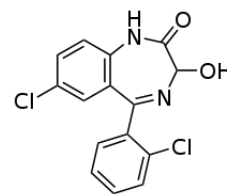
ميدازولام



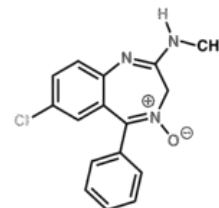
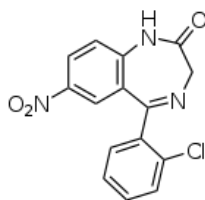
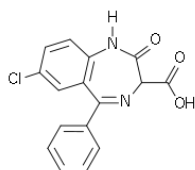
تيمازيبام



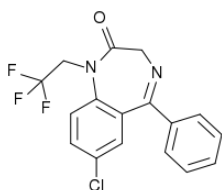
اوكسازيبام



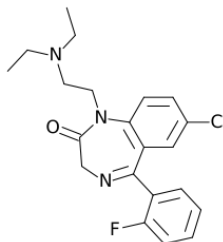
لورازيبام



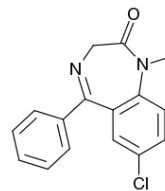
كلوروزيبيت



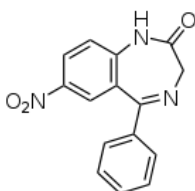
كلونازيبام



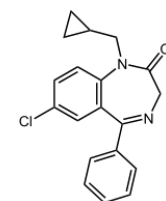
كلوروديازيبوكسايد



هالازيبام



فلوروزيبام



ديازيبام

نايترازيبام

برازيبام

### التأثيرات الجانبية للبنزوديازيبينات

البنزوديازيبينات من الأدوية الأمانة ، فرط الجرعة ربما يحدث فرط التنويم وفقدان التوازن واضطراب الذاكرة واحيانا اثباط تنفسي ولكن هذه الاعراض نادرا ماتكون خطيرة .

البنزوديازيبينات الشائعة الاستخدام كمومات ومضادات للقلق :

**فلورازيبام flurazepam** : وهو من البنزوديازيبينات طويلة المفعول يقلل فترة الدخول في النوم حيث يحدث النوم في 20-40 دقيقة كما انه يقلل مرات التيقض اثناء النوم ويزيد فترة النوم له فعل طويل وربما يحدث معه ارق معاود rebound insomnia ، عمر النصف

للدواء ومؤيضاته الفعالة 85 ساعة والتي ينجم عنها تسدير sedation في النهار واضطراب حركي لوحظ ان الدواء يحافظ على فعاليته عندما يستخدم لاكثر من 4 اسابيع .

**ترايازولام triazolam** : وهو من البنزوديازيبينات ذات الفعل القصير ولذا يستخدم لاحداث النوم في الارق المتكرر انه يقصر فترة الدخول في النوم ويستخدم كعلاج لفترة قصيرة 2-4 اسابيع وربما يحدث الدوار اثناء النهار وربما يصاحبه الارق المعاود .

**تيمازيبام temazepam** : وهو دواء منوم و تحدث ذروة تأثيره المنوم بعد 2-3 ساعات من الجرعة الفميه ، يعطى قبل ساعتين او اكثر من وقت النوم وهو يقلل مرات التيقض اثناء النوم ويزيد وقت النوم .

**نايترازيبام nitrazepam** : وهو من اوائل البنزوديازيبينات التي اوصي باستخدامها كمنوم غير انه يحدث الاختلاط لدى المرضى كبيرى السن ويستمر تأثيره المنوم فترة طويلة .

**الديازيبام diazepam** : يستخدم عادة مضادا للقلق لكنه ايضا منوم جيد خصوصا اذا كان الارق مصحوبا بقلق اي حينما يكون المفعول المضاد للقلق مطلوبا في النهار اللاحق وذلك لطول فترة فعل الديازيبام. ويظهر جدول رقم 13 الاستخدامات السريرية والجرع اليومية للبنزوديازيبينات.

### جدول رقم 13 : الاستخدامات السريرية وجرع البنزوديازيبينات

الدواء	الاستخدام السريري	اقصى جرعة يومية موصى بها (ملغم)
Alprazolam	القلق ، الكآبة	3
Bromazepam	القلق	60
Chloriazepam	القلق ، الشد النفسي ، علاج الاعراض الاستجابية من الكحول	100

20	الصرع	Clonazepam
60	القلق ، علاج الاعراض الانسحابيه من الكحول	Clorazepate
40	القلق ، علاج الاعراض الانسحابيه من الكحول	Diazepam
30	الارق	Flurazepam
60	القلق	Ketazolam
6	القلق	Lorazepam
10	الارق ، الصرع	Nitrazepam
120	القلق ، علاج الاعراض الانسحابية من الكحول	Oxazepam
30	الارق	Temazepam
5	الارق	Triazolam

## الباربيجوريت barbiturates

حضرت الباربيجوريت من تكثيف اليوريا مع حامض المالونيك malonic وصنعت العديد من هذه المركبات التي تختلف فيما بينها بالسلاسل الجانبية وينعكس ذلك على خصائصها الفيزيوكيميائية والدوائية . تصنف هذه المركبات بناءا على سرعة بداية الفعل onset وفترة الفعل duration الى :

- 1- الباربيجوريت قصيرة المفعول جدا : ومنها ثايوبنتال الذي يظهر تأثيره خلال ثوان وفترة فعله 30 دقيقة ويستخدم كمخدر عن طريق الحقن الوريدي



2- قصيرة المفعول : مثل بنتوباربيتال pentobarbital و فترة فعل تقرب الساعتين ويستخدم كمنوم .

3- متوسطة المفعول : مثل أموباربيتال amobarbital وفترة فعله 3-5 ساعات ويستخدم كمنوم .

4- طويلة المفعول : مثل فنتوباربيتال وفترة فعله اكثر من 6 ساعات ويستخدم كمنوم ومهدئ وبجرع أقل كمضاد للصرع .

### آلية فعل الباربيجوريت

ان الفعل المثبط للجهاز العصبي المركزي والمنوم لمجموعة الباربيجوريت يعود لقدرتها للتفاعل مع مستقبل  $GABA_A$  وتنشيط فعل ناقل  $GABA$  الاثباتي حيث ان الباربيجوريت عند ارتباطها بالمستقبل تطيل من فترة انفتاح اقنية الكلور مؤدية الى فرط استقطاب العصب وبالتالي ترفع من عتبة العصب لاخذ جهد الفعل مؤدية الى تثبيط النقل العصبي ، فضلا عن ذلك فان الباربيجوريت تغلق مستقبلات الكلوتاميت glutamate كناقل عصبي محفز excitatory في الجهاز العصبي المركزي . كما ان الباربيجوريت في تركيزها المحدث للتخدير ايضا تغلق اقنية الصوديوم وبكل ذلك تؤدي الى تثبيط النقل العصبي .

### الحركة الدوائية للباربيجوريت

تعتمد فترة فعل الباربيجوريت على 1- سرعة الايض الكبدي ، 2- درجة الذوبانية في الدهون ، 3-درجة ارتباطها ببروتينات المصل التي ستؤدي الى تبطئة الطرح الكلوي

ان الباربيجوريت طويلة المفعول تتايز بشكل رئيسي في الكبد بالاكسدة ، معطية مؤيضا قطبية polar ذات ذوبانية عالية في الدهون ولذلك فان بداية فعلها سريعة وفترة فعلها قصيرة ذلك لان الذوبانية العالية في الدهون تسهل سرعة انتقالها عبر حاجز الدم - الدماغ واعادة توزيعها re- distribution من الدماغ الى الجسم أي سرعة انتهاء فعلها . الباربيجوريت

تمنص من المعدة والامعاء والمستقيم والعضل وتعتبر المشيمة ، اغلب الباربيجوريت ومؤيضاها تطرح عن طريق البول لذا فان اضطرابات الكلي تؤدي الى زيادة فعلها العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي اثر تراكمها ، كما ان زيادة قلوية البول يسهل طرح مركبات الباربيجوريت .

### التأثيرات الدوائية

الباربيجوريت تثبط الجهاز العصبي المركزي على جميع المستويات تثبيطا يرتبط طرديا بالجرعة . للباربيجوريت تأثيرا منوما حيث انها تقلل الوقت المصروف في نوم الحركات العينية السريعة REM- sleep . وليس للباربيجوريت تأثيرا مسكنا ، كل الباربيجوريت تثبط النشاطات الصرعية او الاختلاجية ، وتثبط التنفس ، وبالجرع المنومة فان الباربيجوريت لها تأثيرا قليلا على الجهاز القلبي الوعائي ، ولكن عندما تزيد الجرعة فانها تثبط النقل في عقد الجهاز العصبي المستقل وتخفف ضغط الدم وسرعة القلب وبالجرع السامة تسبب وهط collapse في الجهاز الدوري نتيجة اثباط المركز الوعائي vasomotor في النخاع . اغلب الباربيجوريت خصوصا الفينوباربيتال تحدث حثا انزيميا لانزيمات الايض الكبدية hepatic microsomal enzymes inducer وهذا يؤدي لاحقا الى سرعة أيض الباربيجوريت وحصول حالة التحمل للباربيجوريت tolerance (الحاجة المستمرة لزيادة الجرعة للحصول على ذات التأثير) ، كما ان الحث الانزيمي يؤدي الى سرعة أيض ادوية اخرى مثل مضادات التجلط anticoagulants ، الفينيتوين phenytoin ، الدجيتوكسين digitoxin الثايوفلين theophylline والسترويدات القشرية corticosteroids ، كما ان الجرع المخدرة من الباربيجوريت تقلل النقل النببي الكلي ، وان الباربيجوريت قد تحدث البورفيريا porphyria نتيجة سرعة تحطم الهيموكلوبين .

### الاستخدامات الدوائية :

- بالرغم من ان بعض افراد هذه المجموعة مازال يستخدم كمنوم ولكنها استبدلت الان بمركبات البنزوديازيبينات بسبب التقارب بين التركيز العلاجي والسام لها، تثبطها نوم الحركات العينية السريعة ، سرعة تطور التحمل tolerance ، سرعة تطور الاعتياد عليها وبالتالي سوء استخدامها ، تداخلاتها مع أيض الكثير من الادوية .

- نتيجة سرعة الفعل فان بعض الباربيجوريت مثل فينوباربيتال ، بنتوباربيتال ، أموباربيتال تستخدم كعلاج طارئ كمضادات للاختلاجات في الحالة الصرعية status epilepticus

- الباربيجوريت قصيرة المفعول جدا تستخدم كمخدرات وريدية .

- الباربيجوريت بالجرع المخدرة تقلل من استهلاك الاوكسجين في الجهاز العصبي المركزي مما يجعلها ذات فائدة في التقليل من الاستسقاء الدماغي المحدث بالكلم trauma او الجراحة وكذلك تفيد للحماية من الاحتشاء الدماغي

cerebral infarction اثناء الاختناق الدماغي cerebral ischemia

- لقدرة الباربيجوريت على تحفيز الكلوكونيل ترانسفيراز glucuronyl

transferase تستخدم لعلاج فرط البيلروبين hyperbilirubinemia

واليرقان في الرضع .

### التأثيرا الجانبية والسامة للباربيجوريت

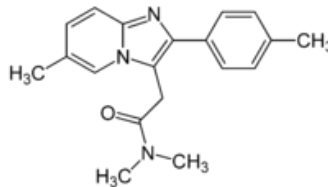
من التأثيرات الجانبية للباربيجوريت هي فرط النوم ، وقلة نوم الحركات العينية السريعة ، وسجلت حالات هرش جلدي وبورفريا مع استخدامها ، تحدث الباربيجوريت الاعتياد dependene الفسلجي والنفسي وان الانسحاب السريع ربما يحدث نوبات صرعية تشبه الصرع الكبير وارتعاش وهلوسة وذهان لذلك ينبغي تقادي الانسحاب السريع من هذه الادوية . في الجرع السامة ربما تحدث الاغماء وتوقف المنعكسات ( ربما تبقى منعكسات الاوتار العميقة

عاملة ) كما يحصل اثباط تنفسي خطير وانخفاض في الضغط الدموي مؤديا الى وهط collapse للجهاز القلبي الوعائي وفشل كلوي . ويتطلب العلاج اسناد supporting الجهاز التنفسي والجهاز الدوري وحث طرح الدواء بزيادة قلوية البول . وربما يحتاج المريض للدليزة الدموية او البريتونية .

**مضادات القلق والمنومات الاخرى :**

### الزولبيديم zolpidem

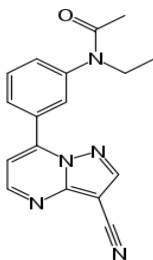
انه ليس من البنزوديازيبينات ولكنه يعمل على ذات المستقبل الذي تعمل عليه ، ان له فعلا مضاد للصرع ومرخي للعضل الهيكلية ومنوم ، يحدث ارق معاود بنسبة قليلة ولا يحدث التعود مع الاستخدام الطويل ، يمتص سريعا من الجهاز الهضمي وفعله سريع وفترة فعله قصيرة ، يتأيض في الكبد بانزيم الساييتوكروم ب 450 الى مؤيضات غير فعالة ، ربما يحدث كوابيس ليلية ، صداع ، تهيج معدي معوي ودوار اثناء النهار.



### الزولبيديم

### زالبيلون zaleplon

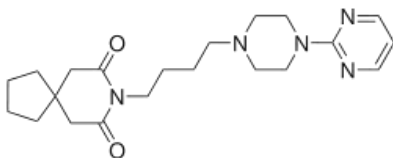
وهو مثل الزولبيديم يعطى لقصر فترة فعله ويفضل للمرضى اقل من 18 سنة ويجب ان لا تؤخذ منه جرعتين ليلا ويجب ان يتحاشى لدى المرضعات او الذين يعانون من بهر تنفسي ليلي او وهن عضلي ، وربما يحدث الصداع والدوار، يؤيض سريعا وعمر نصف الدواء قصير.



زاليبلون

## بسبيرون buspirone

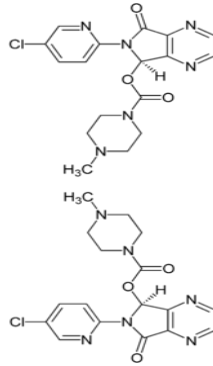
يستخدم البيسبيرون في علاج القلق العام ، فعاليته تشابه البنزوديازيبينات يعتقد ان فعله يتم عن طريق مستقبلات السيروتونين نوع  $5-HT_{1A}$  غير ان له الفه ايضا لمستقبلات الدوبامين نوع  $DA_2$  والسيروتين نوع  $5-HT_{2A}$  ، الدواء يختلف في آلية فعله عن البنزوديازيبينات ليس له تأثير مضاد للصرع ومرخي للعضل ، سجل انه يخفض الحرارة ويحفز افراز البرولاكين وهرمون النمو ، اعراضه الجانبية تتضمن الصداع والدوار والعصبية وتغيرات حركية نفسية قليلة ، وهو بطيء في احداث الفعل الذي يعد احدى سلبيات هذا الدواء .



بسبيرون

## زوبكلون zopiclone

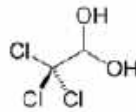
الزوبكلون يمتص بسرعة من الجهاز الهضمي ويعطي فترة فعل 6 - 8 ساعات وربما يحدث التحمل والاعتياد وهو مشابه في فعله للبنزوديازيبينات قصيرة الفعل وربما يحدث الدوار في الصباح التالي ، والقيء و الهلوسة . لا يستخدم خلال الحمل ولا يعطى للأطفال .



## زوبكلون

### كلورال هايدريت chloral hydrate

يعتبر الكلورال هايدريت منوم أمين يحدث النوم خلال نصف ساعة وينتهي فعله في 6 ساعات ، يقلل نوم الحركات العينية السريعة ، يستخدم على الاكثر في الاطفال والشيوخ وهو اكثر فعالية عندما يستخدم من 1-3 ليال لعلاج الارق العابر ، يتأيض في الكبد بأنزيم ديهيدروجينيز الكحول الى تراي كلورو ايثانول الذي يعتقد انه المؤيض الفعال الذي يحدث اثباط الجهاز العصبي المركزي ان كل من الكلورال هايدريت والتراي كلورو ايثانول يتأكسدان الى تراي كلورو حامض الخليك الذي يطرح في البول كمقترنات مع حامض الكلوكورونيك . من الاعراض الجانبية للدواء تغير طعم الفم وتهيج الجهاز المعدي المعوي ، ويزداد فعله المنوم بالكحول ومن الممكن ان يحدث الاعتياد عليه وغالبا مايأتي المعتادين عليه وهم يعانون من التهاب المعدة وتهيج جلدي .



### كلورال هايدريت

## مضادات الهستامين

ان بعض مضادات مستقبل الهستامين  $H_1$  لها تأثير منوم مثل الداى فينهايدرامين diphenhydramine ودكسلاامين doxylemine وهي فعالة في علاج الحالات البسيطة من الارق ، على أي حال يجب ان يؤخذ بنظر الاعتبار ان هذه الادوية ليست فعالة في جميع الحالات وتحدث أعراضا جانبية لذا فانها في هذا الجانب اقل فائدة من البنزوديازيبينات .

## الايثانول

يملك الايثانول مفعولا منوما ومضاد للقلق وقد يستخدم من قبل البعض خصوصا لدى كبار السن لاحداث النوم غير انه يتميز بالتيقض اثناء النوم بسبب الارق المعاود ، وان تعاطي الكحول يعد مشكلة صحية واجتماعية كما ان الانسحاب منه يحدث عدم الارتياح والارق . وقد نوقش الايثانول بشكل موسع في الفصل اللاحق .

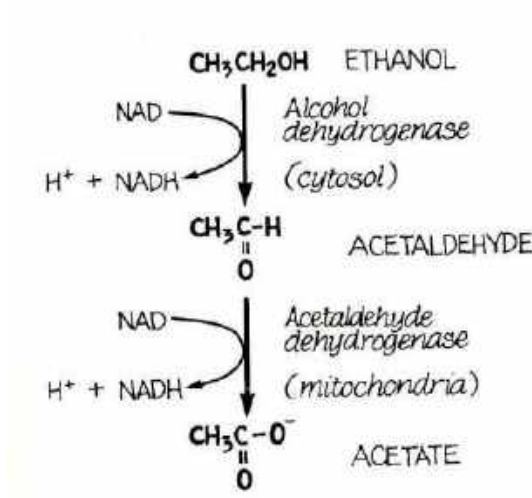
## الكحول الأيثلي ( الايثانول )

الكحول الايثلي صيغته الكيماوية  $CH_3-CH_2OH$  ووزنه الجزيئي 46 قد عرف منذ فجر التاريخ حيث صنع من تخمير المواد السكرية والنشوية . يمتص الكحول سريعا من الجهاز الهضمي وتعتمد سرعة امتصاصه على كون المعدة فارغة او ممتلئة وعلى تركيز الكحول في الشراب فهو يصل اقصى سرعة في الامتصاص عندما يكون تركيزه في الشراب 10-15% في معدة فارغة . تمتص ربع كمية الكحول من المعدة وثلاث أرباعه من الجزء الأول من الأمعاء . يظهر الكحول في الدم بعد مرور خمس دقائق على تناوله ويصل ذروة تركيزه في الدم بعد ساعة تقريبا . يعتمد تركيز الكحول في الدم على جرعة الكحول المتعاطاة وتركيز الكحول في الشراب . ان العلاقة بين تركيز الكحول في الدم وظهور أعراض وعلامات السكر متفاوتة بين شخص واخر وتعتمد على السرعة في تعاطي الكحول وسرعة ايض الكحول واستقلابه في الجسم وتزداد سرعة ايض الكحول وطرحه لدى الأشخاص الذين

تعاطوه سابقاً خصوصاً المدمنين ، لذا فإن المدمن على الكحول يحتاج الى تركيز اعلى لتظهر عليه علامات السكر وكذلك فإن الجرعة السامة للكحول متفاوتة بين الأشخاص وتتراوح بين 400 و700 ملغم/100 مليلتر من الدم وان هذا التفاوت يحكمه التعاطي السابق، فإن تركيز 400 ملغم/100مليلتر في الدم كافي لان يقتل شخصاً يتعاطى الكحول للمرة الاولى .

ان الكبد هو المكان الرئيسي لايض الكحول حيث يتأبض بالأكسدة بأنزيم نازع الهيدروجين من الكحول (ديهادر وجينز الكحول ) متحولاً الى الاستلدهايد الذي يتأكسد بأنزيم نزع هيدروجين الاستلدهايد ( ديهاديروجينز الاستلدهايد) الى الاستيت او الاستيل كو- انزيم - آ Acetyl Co-Enz A وان هذا الأخير يدخل دورة كربس Krebs ليكون ثنائي أو كسيد الكربون والماء . ان إنزيمي الايض المذكورين انفاً مسؤولين عن تحويل النيكوتيناميد ادنين داي نيوكليوتايد NAD الى شكله المختزل NADPH وان تعاطي الكحول يؤدي الى خلل ايضي مثل ( إفراط الدهون والحماض او الكيتوسز وفرط حامض اللاكتيك وفرط اليوريا في الدم ) التي تلاحظ لدى المدمنين على الكحول . ان الاستلدهايد بطيئ الأيض مقارنة بالكحول وله دور اساسي في امراضية الكحول على الأنسجة . فضلاً من ذلك فإن تعاطي الكحول طويل الأمد يؤدي الى حث انزيمات الأكسدة الكبدية مما يعجل لاحقاً من أيض الكحول والكثير من الأدوية الأخرى . أن سرعة أيض الكحول تبلغ في الشخص البالغ 7 غم/ساعة وفي هذه السرعة فإن تركيز الكحول في الدم ينخفض حوالي 10 ملغم/100مللتر دم / ساعة .





### الخطوتين الاولى في أيض الكحول في الكبد

التأثيرات الحادة والمزمنة للكحول

تأثيرات الكحول على الجهاز الهضمي

- يحدث الكحول تغيراً في التركيب النسيجي للجهاز الهضمي ويقلل من الفعالية الأنزيمية في الأمعاء مؤدياً الى اضطراب امتصاص الفيتامينات والأملاح والمعادن ، كما ان الكحول يحرر من السعرات الحرارية ما يخلق به الشهية للطعام مؤدياً الى ظهور أمراض عوز التغذية والفيتامينات .

- من التأثيرات الحادة للكحول هي دوالي المرئ وقد تكون مصحوبة بالنزف خصوصاً مع ارتفاع ضغط الدم البابي portal .

- للكحول تأثيرات على المعدة وتؤدي الى التهاب المعدة الحاد وربما يكون مصحوباً بالنزف كما ان نسبة حصول قرحة المعدة لدى المدمنين اكثر من غير المدمنين كما قد يحصل اسنلاخ ظاهرة المرئ أثناء القيء وهي من الحالات الطبية الطارئة التي تتطلب تدخلاً طبياً وجراحياً

. ومن الجدير بالذكر ان الكحول غالباً ما يستخدم لاحداث التهاب وقرحة المعده في الحيوانات  
المختبرية كنموذجاً مختبرياً لدراسة تأثير الأدوية في علاجها .

- يحدث الكحول التهاب البنكرياس الذي يرى لدى من يتعاطى الكحول من 8-10  
سنوات وليس له صورة سريرية واضحة ما عدا ألم البطن والغثيان والقيء ، ويعد التهاب  
البنكرياس أحد أشيع أضرار الكحول التي توجب الدخول الى المستشفى وربما ينتهي  
بانخفاض الكالسيوم وارتفاع سكر الدم وفقدان السوائل والجفاف والصدمة shock .  
- تأثيرات الكحول على الكبد

ان تأثير الكحول على الكبد يقسم الى ثلاث مراحل وهي مرحلة تشحم الكبد الكحولي fatty  
liver وتظهر على الأغلب لدى كل من يتعاطى الكحول وتعرف من قبل البعض على أن  
الحالة تحدث عند تعاطي على الأقل 70غم كحول يومياً لعدة أيام ، اما المرحلة الثانية فهي  
مرحلة التهاب الكبد alcohol hepatitis وهي تأثير التهابي سام للكحول ويحدث في 10-  
30 % من الذين يتعاطون الكحول وتعد تأثيراً حاداً ومزمناً للكحول وان نسبة عالية من  
هؤلاء يتطور لديهم المرض الى المرحلة الثالثة وهي تليف الكبد liver cirrhosis . ان  
درجة وشدة الآفات تعتمد على كمية وفترة تعاطي الكحول وقد عزز ذلك باحداث المرض  
تجريبيا في الحيوانات المختبرية .

تشحم الكبد الكحولي : ان تعاطي الكحول يؤدي الى أحداث تغيرات شحميه ولوحظ ان تعاطي  
جرعة واحدة يؤدي الى تحرر الاحماض الشحمية من المخازن الشحمية وتراكمها في الكبد .  
حيث ان زيادة الخلايا acetate نتيجة تعاطي الكحول يؤدي الى تحريك الشحوم من  
الأنسجة الشحمية . ان الكحول يؤيض بالأكسدة بالانزيم المزيل لهيدروجين الكحول وان هذه  
العمليات تؤول الى تحرر شوارد الهيدروجين الذي ينعكس بأزدياد نسبة NAD:NADPH  
، ومما هو معروف ان بعض الكحول يؤيض بالانزيمات المايكروسومية في الشبكة الهيولية  
الداخلية sarcoplasmic reticulum وتعرف هذه الطريقة بالاكسدة المايكروسومية  
للكحول وتعتمد على الشكل المختزل للـ NAD أي NADPH . ان نسبة الكحول المؤيض

بأنزيمات مزيله هايدروجين الكحول الى نسبة الكحول المؤيض بالأكسدة المايكروسومية في الشبكة الهيولية الداخلية هي 1:3 تقريباً ولكن تعاطي الكحول المزمن يؤدي الى زيادة نسبة الشبكة الهيولية الداخلية وزيادة نسبة الاكسدة المايكروسومية. ان زيادة الشبكة الهيولية الداخلية يعتبر معياراً لضرر الكبد الناجم عن الكحول ،ويبدو ان تحريض عدد من أنظمة الانزيمات المايكروسومية يصاحب زيادة الشبكة الهيولية الداخلية مما يؤدي الى تأثيرات على ايض الشحم في الخلايا الكبدية . فضلاً من أن الكحول يؤدي إلى تورم وتكون أشكال عملاقة من المايكوتونديريا مع عدم انتظام حروف المايكوتونديريا المصحوب بازدياد هشاشتها ونفاذية أغشيتها . ان محصلة هذه التغيرات على ايض الشحوم في الكبد هي :-

- 1- زيادة تكون الشحوم lipogenesis .
- 2- تراكم الاحماض الشحمية الذي يستقل بالأذى المباشر على المايكوتونديريا .  
اضافة الى ذلك توجد زيادة في تركيز  $\alpha$ -glycreophosphate الذي يؤدي الى اصطياد الأحماض الشحمية من قبل الخلايا الكبدية ثم تحدث استرة لهذه الأحماض الشحمية من قبل الخلايا الكبدية في الشبكة الهيولية الداخلية الى كلسريدات ثلاثية triglycerides التي يتراكم بعضها في الكبد . فضلاً عن ذلك فأن زيادة تحدث في البروتينات الشحمية في الشبكة الهيولية الداخلية وينقل قسم من الكلسريدات الثلاثية الى الدورة الدموية مؤدية الى زيادة دهون الدم hyperlipidemia .
- 3- تراكم بعض استرات الكولستيرول . وان ذلك يعود الى تكوين الكولستيرول في الشبكة الهيولية الداخلية من جهة وانخفاض معدل ايض الكولستيرول من جهة اخرى .

#### التهاب وتشمع الكبد

أن الحبيثيات التي تؤدي الى التهاب وتشمع الكبد لا زالت غير معروفة تماماً . ان حجم كمية الكحول المتناول وفترة تعاطيه لها علاقة بأحداث هذه التغيرات . تفيد التقارير الكمية إلى ان تناول 80-160 غرام من الكحول يومياً ( ثلث الى ثلثي قنينة من المشروبات الروحية او 1-2 قنينة من النبيذ او 4-8 قناني من البيره ) لمدة 5 سنوات يؤدي الى التهاب وتشمع الكبد .

ومهما يكن فأن هناك عوامل غير معروفة عند الشخص تقرر استعداده للإصابة بهذه الآفة .  
أن الأدلة السريرية تشير الى ان التهاب الكبد الكحولي يحدث في نسبة 35% فقط من مدمني  
الكحول وان ثلث هذا العدد تتطور الإصابة لديهم الى تشمع الكبد وتتميز آفة التهاب الكبد  
بوجود انتفاخاً وتنخراً في الخلايا الكبدية مع ارتشاح للكريات البيض العدله neutrophil  
وتبدلات شحمية وتليف . وتظهر العلامات السريرية لالتهاب الكبد ومنها تضم الكبد واليرقان  
وتضخم الطحال وحصى واستسقاء . اما تشمع الكبد فيتميز يتليف وتندب وانتشار الحواجز  
الليفية بين الباحات وحول الوريدات والسبل البابية وتشمماً صغير العقيدات micronodular  
ثم تشمماً كبير العقيدات macronodular ويصاحبه تعب وفقدان وزن وتضخم الثدي  
واورام وعائية عنكبوتية الشكل واحمرار راحات اليدين فضلاً عن أعراض التهاب الكبد . ان  
تشمع الكبد هو مشكلة كبيرة حالياً في بلدان العالم . وفي مستشفيات لندن وجد ان أهم أسباب  
أمراض الكبد هو تعاطي المشروبات الكحولية وان كانت بكميات قليلة جداً . وقد بلغت نسبة  
الوفيات بسبب تشمع الكبد في بريطانيا بين الرجال 27% و بين النساء 24% من مجمل  
الوفيات عند عمل احصائيه لثمان سنوات .

### تأثيرات الكحول على الجهاز العصبي

- كل الانسجة والخلايا تتأثر بالايثانول ولكنها تختلف في حساسيتها ، وفي تركيزه القاتل  
للبيكتريا (70%) فانه يؤدي الى تجلط وترسب البروتين ولذا يستخدم مثبتاً للانسجة في  
الدراسات النسيجية، وفي تراكيز اقل من 1 % فان تأثيره مشابه لتأثيرات المخدرات حيث  
يعمل ثباتاً كهربائياً electrical stabilization للاغشية الحيوية ولهذا فانه
- يقلل سرعة جهد الفعل وتقل قوة التقلص العضلي والتوصيل العصبي
- يعيق النقل الفعال للصوديوم والبوتاسيوم والاحماض الامينية في اغشية الخلايا الذي  
يعتمد عليه جهد الفعل وبالتالي فعالية العضلات والاعصاب
- يزيد من افراز الاستيل كولين الذاتي والمستحث في الاتصال العصبي – العضلي

- كما ان الكحول يقلل من حركة البوتاسيوم عبر الاغشية الخلوية ويعيق تحفيز الادرينالين لانزيم الادنيليت سايكليز المرتبط بغشاء الخلية

وعموماً فان الايثانول يحدث تثبيطاً لجهود الفعل في الخلايا العصبية في القشرة الدماغية وقرن آمون hippocampus والتركييب الشبكي الصاعد reticular formation ascending والغدة تحت المهاد وان احدى التأثيرات الاولية المحدثة بالجرع الصغيرة هي التأثير المركزي المؤدي الى تمدد الاوعية الدموية تحت الجلدية بسبب اضطراب وظيفة المراكز المنظمة للحرارة في المنطقة ماقبل البصرية والنخامية الامامية . ولذا يحمر الجلد ويدفأ مع تعرق لزيادة فقد الحرارة من الجسم . كما ان تمدد الاوعية الدموية الجلدية يؤدي الى اقلال مقاومة الاوعية الدموية المحيطة وتسارع النبض ، كما ان التأثير على الغدة تحت المهاد ايضاً يؤدي الى زيادة الافراز المعدي وزيادة حركة المعدة فضلاً عن تأثير الكحول الموضوعي في زيادة افراز الحامض المعدي . كما ان هذه الجرع تؤدي الى الارتخاء والنعاس . وان زيادة الجرعة يحدث تثبيطاً اكبر للجهاز العصبي مصحوباً بفقدان السيطرة الاتباطية على العواطف مما يصبح الشخص كثير الكلام talkative ومتذبذب عاطفياً وحتى في هذه الجرع لا تتأثر القابليات الذهنيه غير ان الشخص يفقد القدرة على التركيز فضلاً عن تأثر التركيب الشبكي مع اعاقه استلام الحوافز الحسية وتعاق جميع النشاطات التي تحتاج الى السرعة في اتخاذ القرار .

ان تأثير الكحول على الدماغ الاوسط والنخاع والتركييب الشبكي يؤدي الى اعاقه عمل الالياف العصبية النازلة التي تتحكم في استجابة الاعضاء الحسية والمشابك الحركية الشوكية وان فقدان السيطرة الاتباطية النازلة في مشابك الطرق الحركية مع اضطراب المستلمات الحسية يؤدي الى فقدان الاتزان الحركي واضطراب الكلام .

ان الكحول يثبط ايضاً افراز الهرمون المانع للابالة ADH مؤدياً الى كثرة الادرار للبول قليل الكثافة النوعية ، كما ان الكحول يثبط ايضاً افراز هرمون الاوكسي توسين لذلك

فان الكحول قد استخدم لفترة طويلة لمنع حصول الاجهاض . كما لوحظ ان الكحول ايضا يزيد في افراز الادرينالين والنورادرينالين والسترويدات القشرية ويحدث الكحول الهذات والغيرة الكحولية morbid jealousy المصحوبة بالشكوك والاتهامات delusion of infidelity وكذلك الهلوس السمعية والبصرية والخداع الحسي والافكار الاضطهادية .

- اعتلال الأعصاب المحيطية : وهو غالباً تأثير مزمن للكحول ويحصل معه تغيرات انحطاطية degenerative في الأعصاب نتيجة النقص الغذائي وهذه التغيرات مشابهة لصورة مرض البري بري متزامناً مع اضطرابات حسية sensory وفقدان المنعكسات reflexes والفعالية الحركية motor .

- زهان كورساكوف الكحولي : Korsakoff psychosis وهو أحد أضرار الكحول المزمنة ويحدث نتيجة لإصابة بعض مناطق المخ بنزيف وتليف في الخلايا العصبية ، ويتميز هذا الزهان بنقص واضح ومستمر في الذاكرة للأحداث القريبة مع تزييف الواقع fabrication or cofabulation لملئ الفراغ الموجود في الذاكرة ويصاحب هذه الاعراض التهاب الأعصاب المحيطية للأطراف ويتأثر القلب والكبد ايضاً .

- مرض ورنيك: Wernickes disease وهو أحد أضرار الكحول المزمنة ويتميز بأضطراب الرؤية وزغلة النظر nystagmus وضعف العضلات والشلل وازدواج البصر والترنح ataxia وفقدان الادراك للاتجاهات واختلاطات ذهنية وان هذه الأعراض تنجم عن نقص الثايمين المصاحب لتعاطي الكحول .

- العته والخرف الكحولي alcohol demenatia . وهو احد التأثيرات الحادة للكحول حيث يحدث ضمور في الخلايا العصبية للقشرة الدماغية ويتطور لدى المدمنين ليحصل لديهم كل أعراض الاضمحلال العقلي والتدهور الشديد في الشخصية والاضطراب الملموس في الذاكرة .

- العمش amblyopia ويحدث نتيجة ضمور العصب البصري الشديد وقد ينتهي هذا الضمور بالعمى المطبق .

## الكحول والحوادث

إن تأثير الخمرة على قيادة السيارات وحوادث الطرق كثيرة ومتعددة وهي من اكبر المشاكل التي تواجه العالم أجمع ولقد شرعت الكثير من الدول قوانيناً تحد من كمية الكحول التي يتناولها الشخص الذي يقود سيارته. وفي واقع الحال ان هناك عاملان مهمان يجب أخذهما بنظر الاعتبار في سائقي السيارات المخمورين ، العامل الأول هو أن الكحول يثبط الوظائف الحسية والحركية . والعامل الثاني هو تدهور القابلية الشخصية على اتخاذ الاحكام والقرارات الصائبة مما يجعل متعاطي الكحول يتصور نفسه بأنه قادر على كل شيء ، أي تزداد لديه روح المجازفة فضلاً عن تدهور الحالة السلوكية للشخص كالرغبة بالتهجم والتصرفات السخيفة واللامبالاة ، وهذه العوامل بلا شك مخيفة عند قيادة السيارات على المخمور وعلى الماره المشاة والعجلات . ان الإحصائيات قد أثبتت التأثير الواضح للكحول في حوادث الطرق فعند دراسة 871 حادثة مرورية في أمريكا مات فيها السائق كانت 74% من هذه الحوادث سببها الكحول وان 13 % بسبب الادمان على الأدوية المخدرة للجهاز العصبي المركزي و 9% نتيجة تعاطي الاثنين معاً . وعموماً أن مشكلة حوادث الطرق لم تكن مشكلة قد حدثت عند بداية تصنيع العجلات بل كانت ظاهرة شائعة في العصور المنصرمة مع راكبي الخيول وسائقي العربات. اما حوادث السقوط من الاعالي والجروح والتعثر نتيجة اختلال التوازن فهي كثيرة بين المدمنين .

### تأثير الكحول على توازن الماء والشوارد والتوازن الحامضي القاعدي

وهذه التأثيرات هي من تاثيرات الكحول الحادة حيث ان للكحول تأثيراً مدرراً لأنه يثبط افراز الهرمون المانع للاباله antidiuretic hormone ، ان فرط توتر سائل الدم وقلة البوتاسيوم والفوسفات والمغنيسيوم شائعة مع تعاطي الكحول . كما ان الكحول يتداخل مع طرح حامض البول uric acid مؤدياً الى ارتفاعه في الدم ، كما ان الكحول يحدث حماض ارتفاع حامض اللاكتيك lactic acidemia .

## التأثيرات التغذوية للكحول

- يحدث نقص البروتينات لدى المدمنين على الكحول وان حدوث مرض الكبد الكحولي يعقد صورة نقص البروتين بل وعلاج الحالة . اذ ان اعطاء البروتين لمرضى التليف الكبدي الكحولي ربما يحدث الاعماء الكبدي hepatic .

- يحدث نقص في الفيتامينات الذائبة بالماء لدى الكحولين وان نقص فيتامين B1 او الثيامين أشيع نقص الفيتامينات حدوثاً لدى الكحوليين ، وان النقص يؤدي الى اعتلال الاعصاب المحيطية وتشنج وضعف العضلات والخدر والألم وانخفاض منعكسات الاوتار tendon reflexes . كما ان نقص الثيامين يؤدي الى قصور القلب الذي لا يستجيب جيداً لادوية الدجيتالس digitalis . وان الدراسات التجريبية قد اثبتت ان نقص الثيامين يؤدي الى قلة استهلاك القلب للأوكسجين consumption نتيجة نقص الانزيم المصاحب ثايمين بايروفوسفات coenzym thiamine pyrophosphate .

فضلاً عن ذلك فإن الكحول يحدث نقص النياسين الضروري لتصنيع النيكوتيناميد ادنين داي نيوكليوتايد NAD الذي يشارك في الأيض والتنفس الخلوي . كما ان الكحول يحدث نقص فيتامينات الرايبوفلافين والبايريدوكسين وفيتامين سي الضرورية لتصنيع الكثير من المصاحبات الانزيمية coenzymes ، ويحدث الكحول نقص حامض الفوليك مؤدياً الى حدوث فقر الدم كبير الخلايا macrocytic anemia فضلاً عن ذلك فإن الكحول يؤثر على فعالية توليد خلايا الدم hemotopietic ويعيق أخذ حامض الفوليك . ويزيد من طرح الكلوي للمغنسيوم كما انه يزيد من طرح البوتاسيوم عن طريق البول فضلاً عما يطرح في القيء مؤدياً الى نقص المغنسيوم والبوتاسيوم .

## تأثيرات الكحول على الدم والجهاز القلبي الوعائي

- ان التأثيرات الدموية للكحول لها عدة أسباب تعمل مشتركة في ظهور هذه التأثيرات وهي التغذية الرديئة وفقدان الدم ومرض الكبد الكحولي والكحول نفسه . ان نقص الفوليت ربما يكون السبب الرئيس في الاضطرابات التي تظهر على صورة الدم .



- من التأثيرات الحادة والمزمنة للكحول انه يرفع الضغط الدموي البابي نتيجة التهاب الكبد ، حيث ان دورة الدم من الأحشاء البطنية الى القلب تصاب بالخلل عندما يرتفع الضغط البابي وتصبح الأحشاء البطنية محتقنة بالدم ومتوسعة ويحدث تضخم الطحال ، كما يحدث الاستسقاء خصوصاً اذا تزامن ارتفاع الضغط البابي مع مرض الكبد الكحولي وانخفاض ألبومين الدم .

- ان تعاطي الكحول يؤدي الى رفع الكلسريدات الثلاثية مع فرط دهون الدم نوع IV لان مرض الكبد الكحولي يبدأ بارتشاح دهني ويبدو ان فرط الكلسريدات الثلاثية في الدم المتسببة عن الكحول هي من اولى أسباب إصابة الكبد والقلب المرافقة للكحول . حيث ان فرط الدهون تزيد من احتمالية اصابة القلب بالامراض الاختناقية Ischemic heart diseases كأحتشاء العضلة القلبية والجلطة التاجية ، فضلاً عن ذلك فأن الكحول يؤدي الى اقلال فعالية البطين ويقلل من قدرة العضلات القلبية على اخذ الأحماض الشحمية الحرة ، ويزيد من اخذ الكلسريدات الثلاثية ويحدث اذى للعضلات القلبية ويحدث اضطرابات في نسق او نظامية القلب . ويشترك الكحول في هذه الاضرار فرط الدهون ونقص الفيتامينات ونقص البروتين واضطراب توازن الماء والشوارد . ومن الجدير بالذكر ان نسبة حدوث ارتفاع ضغط الدم يزيد ثلاث اضعاف لدى المدمنين عن الذين لا يتعاطون الكحول .

### تأثيرات الكحول على العضلات الهيكلية

لوحظ ان الادمان على الكحول يحدث ضعف في العضل واستسقاء عضلي مع تشنجات عضلية مؤلمة . ولوحظ ان تعاطي الكحول يؤدي الى ارتفاع مستوى أنزيمات العضل aldolase و phosphokinase التي تعتبر السبب في حدوث الاستسقاء والضعف العضلي والآلام العضلية . فيما تحدث الكميات الكبيرة من الكحول ظهور البروتين العضلي بكميات كبيرة في البول myoglobinurea .

## الكحول وضعف المناعة وزيادة نسبة حصول الاخماج

ان التعاطي الحاد والمزمن للكحول يقلل من مقاومة الشخص للأمراض البكتيرية والفطرية.

## الكحول والسرطان

لوحظ ان نسبة حدوث بعض السرطانات لدى المدمنين اكثر من نسبة حدوثها لدى الذين لايتعاطون الكحول خصوصاً سرطان الفم والبلعوم والحنجرة والمرئ والكبد .

## تأثيرات الكحول على اجهزة التكاثر

لوحظ ان الإدمان على الكحول يؤدي الى العنة في الذكور وقد وصلت نسبة حدوث العنة بين المدمنين على الكحول في بغداد الى 78.9 % وفي العديد من الدراسات المختبرية ظهر ان نسبة حدوث العنة يعتمد على تركيز الكحول في الغذاء وطول فترة إعطائه ، ويؤدي الكحول الى حصول تغيرات نسيجية واسعة في الخصى تتضمن تحطم الغشاء القاعدي للنيبيات المنوية وتقرح ونزول النطف غير البالغة الى تجايف النيبيات وتنكس الأنسجة البينية وانخفاض محتوى البربخ من النطف وقلة قابلية النطف على الاخصاب وزيادة في نسبة حدوث التشوهات النطفية وكانت هنالك علاقة طردية بين شدة هذه التأثيرات ومقدار الجرعة من جانب وطول فترة إعطائها من جانب آخر . كما ظهر ان إدمان الكحول يؤدي الى غلق الاسهر . وقد وصلت نسبة تركيز الكحول في السائل البروستاتي الى تركيزه في الدم 0.5 : 1.2 وكان هذا التركيز من الكحول في السائل البروستاتي كافٍ لاثبات حركة وحيوية النطف . وقد سجل العديد من الباحثين ان الكحول يؤدي وبعده آليات الى خفض منسوب هرمون التستستيرون حيث انه يؤثر على محور ( تحت المهاد -النخامية -الخصى) مثبتا افراز هذا الهرمون كما انه يؤثر على الانظمة الانزيمية المسؤولة عن استقلاب هذا الهرمون مثل 5- $\alpha$  A ring reductase و aromatase و cytochrom P450 مؤديا الى سرعة تصفية البلازما منه وقصر فترة فعله الوظيفي . كما يؤثر الكحول على فعالية الانزيم الخصوي  $\Delta^5 \beta$  dehydrogenase المستخدم في صناعة التستستيرون . ، كما سجل لدى

المدمنين قلة قطر القضيب عند الانتصاب ، وقد اظهرت الدراسات التجريبيه ان الكحول يؤدي الى انخفاض احجام المبايض والارحام وقنوات فالوب وفقدت المبايض الفعل النخامي عليها فقد إفتقدت الأجسام الصفراء والنزفية وكانت الحويصلات المبيضية صغيرة ولم تظهر عليها معالم النضج كما احدث الكحول انخفاضاً في مناسب هرمونات الاستروجين والاستراديول .

### تأثيرات الكحول على الأجنة

اما تأثيرات الكحول على التطور الجنيني فقد ذكر ان Sullivan عام 1899 اول من اشار الى ولادة أجنة مكرمشة ومجعدة وغير تامة النمو من قبل النساء المدمنات على الكحول ومن ثم ظهرت العديد من البحوث في هذا الجانب حيث تم إحداث طفرات مميتة متغلبة في أجنة أناث الفئران بأدائها على الكحول وقد عُدَّت هذه الظاهرة سبباً للأجهاض المبكر في الأناث المدمنات ، كما أثر حُضن الخلايا الجنينية في الزجاج *In Vitro* مع الكحول على التمايز differentiation وأعاق تكاثرها وأدى الى انخفاض المحتوى الكلي للأجنة من البروتين والحمض النووي منقوص الأوكسجين DNA ، ولخطورة هذه الظاهرة فقد أُجريت العديد من المسوحات ، وأجمِلت جميع المظاهر الجنينية الممسوخة بالكحول تحت اسم متلازمة الكحول الجنينية وتضمنت هذه المظاهر التي قد لا تظهر جميعها على الجنين بعدم انتظام دوران الرأس وصغر شق العين وصغر الانف وعدم وضوح الحرفين العموديين بين الأنف والفم وضيق الشفة العليا وصغر الذقن وتفلطح الوجه وهطول الأجنان والحوَل وتشوه طبيعية خطوط راحة اليد . كما عانى بعض الأجنة من تشوهات المفاصل وتشوهات في الأعضاء التناسلية وتشوهات قلبية في 30% ممن يعانون من هذه المتلازمة ، ورافقت هذه المتلازمة أعراض عصبية تمثلت بالتخلف العقلي والأرتجاف وقلة الانتباه وعدم انتظام الموجات الدماغية ، وكانت المواليد تعاني من عدم الرغبة في الرضاعة .

### التسمم بالكحول Alcohol intoxication

تظهر اعراض التسمم بالكحول مع تركيز 500 ملغم / لتر في الدم (0,05%) , وتحدث الاضطرابات الحركية والنفسية الشديدة مع تركيز 1000 ملغم / لتر في الدم (0,10%) . ويحصل التسمم الشديد مع التخدير الكامل مع التركيز 2500 ملغم / لتر في الدم وان الموت غالباً يحدث نتيجة تثبيط مركز التنفس في النخاع الشوكي . يعالج التسمم بالكحول بالتنفس الاصطناعي واعطاء السوائل الوريدية والديزلة الدموية . فيما لم تثبت جدوى استخدام الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي ومضادات الافيونات مثل النالوكسان .

### التعود على الكحول والاعراض الانسحابية

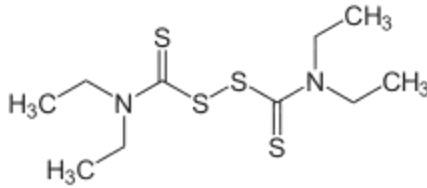
مع التعاطي المستمر للكحول فان تراكيز متصاعدة منه تصبح ضرورية لاحداث ذات التأثير بسبب تسارع الاكسدة في الكبد فضلاً عن التحمل الوظيفي functional tolerance للجهاز العصبي والتي تحدث بسبب تغير حساسية الجهاز العصبي .

الكحول يثبط الفعالية الذاتية في اجزاء كثيرة من الدماغ لذا فان الانسحاب من الكحول يؤدي الى ظهور اعراض انسحابية withdrawal منها فرط التهيج وتضخم المنعكسات والارق والارتعاش والشد العضلي وتعرق وبرودة الجلد والتقيؤ والعطش وربما في الحالات الشديدة قد تحصل الاختلاجات . على أي حال ان اعطاء الفينوثيريانات او الكلوروديازيبوكسايد او الديازيبام يؤدي الى تخفيف الاعراض الانسحابية .

### داي سلفرام Disulfiram

وهو دواء يثبط الانزيمات الكبدية التي تؤيض الاستلدهايد الى اسيتيت لذا فانه يؤدي الى تجمع الاستلدهايد في الدم والانسجة عند اعطائه للمدمنين على الكحول مؤدياً الى حصول التسمم بالالدهايد ، وخلال دقائق فان الشخص يبدو محمراً وساخنأ ومزرقأ ويزداد النبض

والضح القلبي وتزداد سرعة التنفس ويعتقد ان ذلك ناجماً عن ان الاستلدهايد يؤدي الى زيادة تحرير أمينات الكتيكول من النهايات الودية .



### داي سلفرام

لكن الداى سلفرام يثبط الدوبامين بيتا هايدروكسيلز لذا فانه يخفض منسوب أمينات الكتيكول بعد 30-60 دقيقة مؤدياً الى هبوط سريع وواضح في الضغط والاصفرار والقيئ وربما يستمر ذلك لساعتين وربما يكون حاداً وربما قاتلاً . ان الكحولين الذين يعطون الداى سلفرام يصبحون يخافون من هذه التأثيرات مما يدفعهم الى ترك الكحول . وربما يكون الكالسيوم كارباميد calcium carbimide والتولبيوتاميد tolbutamide لها نفس تاثيرات الداى سلفرام ولكن اقل حدة . ويجب ان يوصى المرضى الذين يتعاطون هذه الادوية بعدم تعاطي الكحول معها .

### محفزات الجهاز العصبي المركزي Central nervous system stimulants

ان الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي هي لادوية التي يترواح فعلها بين رفع درجة اليقظة ، والعصبية، والقلق ،وربما الاختلاجات . وعموما فان فرط التهيج الذي يصاحب اعطاء بعض الادوية (سوى كان مطلوبا او عرضيا ناجماً من اعطاء بعض الادوية ) ينتج عن التغير

في التوازن المرهف بين النواقل المحفزة والنواقل المثبطة للجهاز العصبي المركزي ، لذا فان محفزات الجهاز العصبي المركزي تعمل بوحدة او اكثر من الاليات التالية

1- تنشيط عمل النواقل العصبية المحفزة او تحفيز تصنيعها وافرازها

2- اثباط او مضادة النواقل العصبية المثبطة او منع تحررها .

وبالرغم من ان محفزات الجهاز العصبي المركزي قد تحدد استخدامها حالياً غير انها استخدمت لفترة طويلة كمحفزات تنفسية في علاج التسمم بالجرع الكبيرة الحادة لمثبطات الجهاز العصبي المركزي (مثل الباربيوريت) وقد تحدد استخدامها حتى في هذا الجانب كونها: اولاً : غير فعالة في عكس التأثيرات السمية لمثبطات الجهاز العصبي المركزي .

ثانياً : لان فعلها قصيراً مقارنة بفترة فعل المثبطات .

ثالثاً : لكون الجرع المطلوبة من محفزات الجهاز العصبي المركزي لعكس بعض التأثيرات الفسلجية لمثبطات الجهاز العصبي المركزي قريبة من الجرع المحدثة للاختلاجات ولانظمة القلب وفي بعض الحالات فان محفزات الجهاز العصبي المركزي تعقد الصورة السريرية للمريض لانها تحدث عواقب مهددة للحياة وخطيرة .

رابعاً : فان مما قلل من استخدام محفزات الجهاز العصبي المركزي هو ظهور آليات اكثر أماناً في مداراة المريض مثل ( الحفاظ على التنفس ، ورفع ضغط الدم الذي ينخفض مع التسمم بالمثبطات ) .

خامساً : فضلاً من سوء استخدام وادمان بعض محفزات الجهاز العصبي المركزي لاحقاً مثل (الامفيتامين) قد دفع الى الحد من استخدامها ايضاً .

تقسم محفزات الجهاز العصبي المركزي الى :

## 1-المحفزات المنشطة Analeptic Stimulant وتضم

Doxapram

دوكسابرام

Nikethamide

نكثمايد

Pentylene tetrazol

بنتلين تترازول

Strychnine

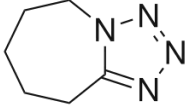
سترکنين

Picrotoxin

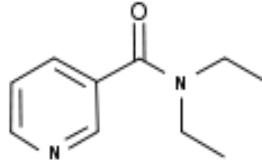
بکروتوکسين

Becuculline

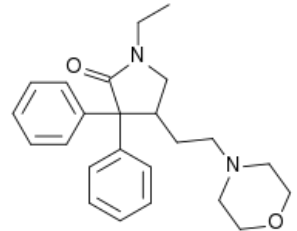
بکيوکيولين



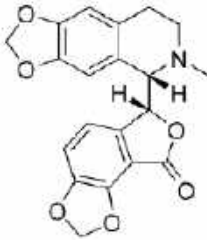
بنتلين تترازول



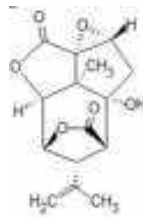
نكثمايد



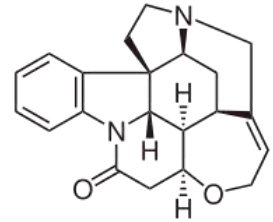
دوكسابرام



بکيوکيولين



بکروتوکسين



سترکنين

### المحفزات الحركية النفسية Psychomotor stimulants

Amphetamine

الأمفيتامين

Methamphetamine

ميثا أمفيتامين

Methyl phenidate

مثيل فنيديت

Pemoline

بيمولين

Ephedrine

أفدرين

Phentermine

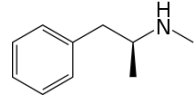
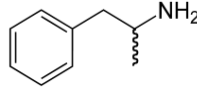
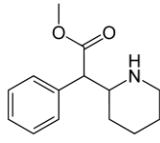
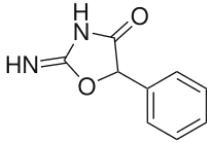
فنترمين

Fenfluramine

فنفلورامين

Phenylpropanolamine

فنيل بروبانولمين

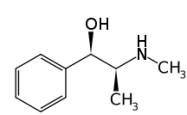
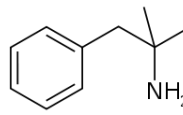
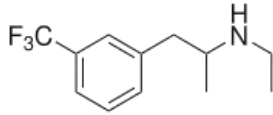
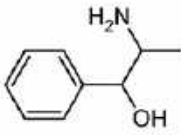


بيمولين

مثيل فنيديت

ميثا أمفيتامين

أمفيتامين

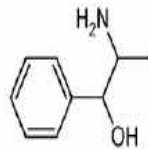


فنيل

فنفلورامين

فنترمين

أفدرين



بروبانولمين

3- مركبات المثيل زانثين Methyl xanthines



Caffeine

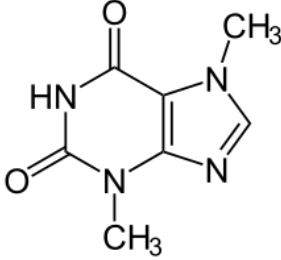
كافايين

Theophylline

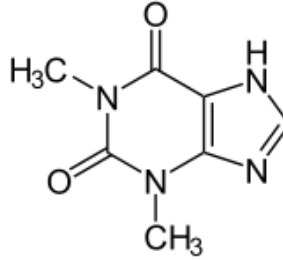
ثايوفلين

Theobromine

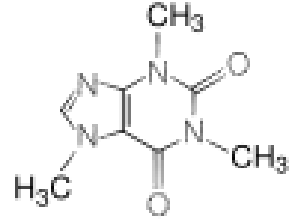
ثايوبرومين



ثايوبرومين



ثايوفلين



كافايين

### المحفزات المنشطة Analeptic Stimulants

وهي مجموعة متفرقة من الكيمياويات تضم مجموعة من القلويدات النباتية مثل البكروتوكسين والستركنين ومواد مصنعة مثل بنتلين تترازول والدوكسوبرام. جميع هذه المركبات تمتص عن طريق الفم ولها فترة فعل قصيرة واغلبها تؤيض في الكبد وبعضها يطرح غير متأيض في البول .

يعرف ان ناقل حامض الكاما امينو بيوترك GABA يعمل على اقينة الكلورايد مؤديا الى دخول الكلورايد الى داخل الخلية العصبية وفرط الاستقطاب hyperpolarization ويبدو ان مستقبل الكابا نوع A ( $GABA_A$ ) هو الذي يتوسط هذا الفعل وان حركة الكلورايد عن طريق هذه القناة يسيطر عليها بثلاث مناطق ارتباط هي منطقة ارتباط الكابا ومنطقة ارتباط البنزوديازيبينات Benzodiazepines binding site ومنطقة ارتباط البكروتوكسين picrotoxin binding site . ان البنزوديازيبينات والكابا عند ارتباطها تسهل دخول الكلورايد عن طريق مستقبلات  $GABA_A$  وهذا الفعل من الممكن ان يضاد بالبنتلين تترازول وربما بمركبات المثيل زانثين . اما البكروتوكسين فعند تفاعله مع منطقة ارتباطه على مستقبل  $GABA_A$

فانه يؤدي الى غلق دخول الكلورايد . اما المركبات الاخرى – وفضلا عن الادوية العاملة عمل الكابا ومركبات البنزوديازيبينات – فان الباربيجوريت والكحول ايضا تؤدي الى زيادة دخول الكلورايد .

وعموما فان دخول الكلوريد تحت فعل الادوية العاملة عمل الكابا ومركبات البنزوديازيبين والباربيجوريت والكحول يؤدي الى فرط استقطاب العصب (زيادة الشحنة السالبة) ويزيد من مقاومة العصب على اخذ التحفيز ودخوله في جهد الفعل action potential لذا فان المركبات اعلاه تعد مثبطة للجهاز العصبي المركزي . اما الادوية التي تضاد هذه الالية او تغلق اقنية الكلوريد فانها تجعل العصب مستعداً لاخت الحوافز والدخول في جهد الفعل action potential ذلك لان جهد الراحة resting potential يكون اقل سلبية وتصبح من السهولة دخول العصب في جهد الفعل .

الستركنين محفز مركزي بآلية عمل مختلفة اذ انه يعمل مضاد تنافسي فيما بعد التشابك للناقل العصبي الكلايسين . الكلايسين مثل الكابا ، ناقل عصبي اثباطي ولكن ليس في الدماغ بل في الحبل الشوكي . الكلايسين يتوسط اثباط اعصاب الحبل الشوكي وينظم منعكسان جذع الدماغ والحبل الشوكي لذا فان الستركنين يعاكس هذا الاثباط مما يؤدي الى تضخم منعكسات الحبل الشوكي وجذع الدماغ .

تستخدم المحفزات المنشطة analeptic stimulants كعلاج دوائي عند تعاطي جرع عالية من مثبطات الجهاز العصبي المركزي .

### الدوكسبرام :

يستعمل الدوكسبرام احيانا لمضادة التثبيط التنفسي الذي يحدث بعد التخدير الجراحي ، يعطى الدوكسبرام كجرعة وريدية واحدة 0.5 – 1 ملغم/كغم من الوزن او يقسم على جرع تعطى كل 5 دقائق لغاية 2 ملغم/كغم او بالارتشاح الوريدي 5 ملغم/دقيقة لعلاج الاثباط التنفسي بعد

التخدير الجراحي وللدوكسبرام فترة فعل قصيرة 3-4 دقائق وربما يحدث اعراض جانبية نتيجة تحفيز الجهاز العصبي الودي ومن هذه الأعراض ارتفاع الضغط .

كما ويستخدم احيانا في مرض الانسداد الرئوي المزمن Chronic obstructive pulmonary disease .

### البنتلين تترازول

يستخدم البنتلين تترازول تجريبيا لاحداث النوبات الصرعية ، فيما يستخدم الستركنين تجريبيا ايضا لدراسة آليات الجهاز العصبي المركزي كونه يعمل كغالق نوعي لمستقبلات الكلايسين .

اغلب محفزات الجهاز العصبي المركزي ربما تحدث اختلاجات نعقها غيبوبه ومن ثم الموت. يستخدم الديازيبام والكلونازيبام لمنع اختلاجات الستركنين كما تستخدم الباربيوريت لعلاج زيادة الجرعة في جميع المحفزات المنشطه . analeptic stimulant .

### المحفزات الحركية النفسية Psychomotor stimulant

مركبات الامفيتامين (الأمفيتامين، الميثاأمفيتامين ، مثل فنيدين ) تمتص بشكل جيد عن طريق الفم . وهناك عدة طرق أيضا لهذه المركبات وعموما فان هناك نسبة منها تنزل في البول غير مؤيضة . ان هذه المركبات تسهل النقل الادريناليني المحيطي والمركزي . فضلا من ان لها فعلا محفزا لتحرر أمينات الكتيكول ، والتحفيز المباشر لمستقبلات الدوبامين والسيرونيين واثباط أنزيم الأوكسديز احادي الامين MAO .

ان الاستخدام السريري لهذه الادوية محدودا . وان فائدتها تكاد تقتصر على استخدامها في متلازمة فرط الحركة hyperkinetic syndrome في الاطفال (قلة الانتباه مع فرط الحركة) . كما يعطى لعلاج الخدار Narcoleps ونوبات النوم اثناء النهار مع الفقدان

المفاجئ للشد العضلي cataplexy وتعالج بالامفيتامينات ومثبطات خميرة الاوكسيداز احادي الامين . كما ان الامفيتامينات تستخدم لعلاج السمنة حيث ان لها تأثيرا مقللا للشهية ولكن لامكانية التعود عليها وادمانها فضلا عما تحدثه من الارق فقد أبعدت عن الاستخدام لتخفيف الوزن .

ان التأثيرات الجانبية لهذه الادوية مرتبطة بتحفيزها للجهاز العصبي المركزي وتتضمن حالة النشوة والدوخة والارتعاش والهيجان والارق وقد تحدث الاختلاجات والغيبوبة . كما ان هذه الادوية تعد ايضا محفزات قلبية وربما تسبب الصداع والخفقان ولانظمة القلب والم الذبحة الصدرية .

### 3- مركبات الزانثين Xanthines

لهذه المركبات خصائص دوائية متعددة وهي نادرة الاستخدام كمحفزات للجهاز العصبي المركزي وهي من المركبات الموجودة في العديد من المشروبات ومنها الكوكا والشاي والقهوة وان الهدف من الاستخدام الشعبي لهذه المشروبات هو تحفيز الجهاز العصبي وزيادة اليقظة وطرد الرغبة في النوم .

ان ثلاث زانثينات مهمة دوائيا هي الكافايين والثيوفيلين والثايوبرومين وكلها عبارة عن قلويدات طبيعية لبعض النباتات وهي تمتص سريعا من الجهاز الهضمي .

ان الزانثينات تحدث تحفيز للجهاز العصبي المركزي اما بالتأثير المباشر بغلق التأثير المثبط للادنوسين على الخلايا العصبية او بمضادة التأثير المثبط ما قبل المشبكي للادنوسين على تحرر الناقل العصبي التحفيزي (مثل الاستيل كولين ) الذي تحدثه الادنوسين (المادة البيورينية) من خلال مستقبل البيورين A1 (A1 subtype of purine receptor) كما يظهر ان الكافايين يرتبط بمنطقة ارتباط البنزوديازبينات على قنوات الكلورايد مانعا دخول الكلورايد ، أي مثل فعل المحفزات المنشطة analeptic stimulants .

ربما تستخدم هذه المركبات في تحفيز الجهاز العصبي لعلاج تعاطي جرعة عالية من مثبطات الجهاز العصبي المركزي . كما ان الكافايين يعطى عند التسمم الكحولي الحاد . ولكن غالبا ماتستخدم هذه المركبات كمرخيات للقصبات الهوائية في نوبات الربو كما ان لها تأثيرا مدررا ، وللتايوفلين استخدامات محدودة في عسر التنفس dyspnea المصاحبة لعجز القلب حيث يكون تأثيره ناجم عن التحفيز القلبي فضلا عن ازالة التقلص القصي .

التأثيرات الجانبية تتضمن العصبية والارق وفي الحالات الشديدة الهذيان وسرعة القلب ولانظامية . علما ان هذه المركبات من المركبات التي تقترب فيها الجرعة العلاجية من الجرعة السمية ( ذات دليل علاجي واطئ Therapeutic index )

مستحضرات الكافايين : حضر الدواء على شكل حقن عضليه ووريديه 125 ملغم /ملم (أمبول 2 مل ) ، كما حضر الكافايين على شكل حبوب تحوي 100 و 200 ملغم وكبسول بطيئ التحرر 200 و 250 ملغم . كما ان الكافايين يضاف الى المسكنات مثل الساليسليت والأسيتامينوفين ، ولعلاج الشقيقة يضاف مع الأركوتامين كما في الكافركوت cafergot وفي هذا المستحضر يعتقد ان قبض كل من الاركوتامين والكافايين للأوعية الدماغية يؤدي الى ازالة الألم .

مضادات الذهان ، المنعشات العصبية ، مضادات الشيزوفرينيا

### antipsychotic , Neuroleptic , antischizophrenic drugs

وتسمى هذه الادوية ايضا المطمئنتات الكبرى major Tranquilizers وتستخدم هذه الادوية لعلاج الشيزوفرينيا بشكل رئيسي كما انها فعالة في علاج الهوس manic state والهذيان delirium

آليات عمل مضادات الذهان : تتضمن التأثيرات الدوائية لمضادات الذهان العديد من الاليات :

- غلق مستقبلات الدوبامين في الدماغ Dopamine receptor – blocking :

لوحظ ان الدوبامين له خمسة مستقبلات D1,D2,D3,D4,D5 حيث ان D1 و D5 تحفز انزيم الادنيليل سايكليز فيما تثبط مستقبلات D2 و D3 و D4 انزيم الادنيليل سايكليز ، ان مضادات الذهان تغلق مستقبلات الدوبامين في الدماغ والانسجة المحيطة وان الفتها متفاوتة للارتباط

بمختلف المستقبلات الدوبامينية . وان فعاليتها المضادة للذهان ترتبط بشكل مباشر بقدرتها على غلق مستقبلات D2 الدوبامينية في الجهاز الحوفي الاوسط mesolimbic system في الدماغ .

### - غلق مستقبلات السيروتونين في الدماغ seroton (5HT) receptor – blocking

ان الادوية الجديدة يبدو انها تحدث جزء من فعلها المضاد للذهان من خلال اثباط السيروتونين ، فدواء الكلوزابين clozapine له ألفة عالية للمستقبلات الدوبامينية D1,D2,D4 وكذلك لمستقبلات السيروتونين 5-HT<sub>2</sub> والمستقبلات الكولينية المسكرينية ومستقبلات الفا الادرينالية لكن مع ذلك فانه غالق لمستقبلات الدوبامين D2 ، غير ان الرسبريدون risperidone يغلق مستقبلات السيروتونين 5HT<sub>2</sub> بشكل متغلب مقارنة بغلقه لمستقبلات الدوبامين D2 ، فيما وجد ان دواء الايريبيرازول aripiprazole هو شاد جزئي partial agonist لمستقبلات الدوبامين D2 و السيروتونين 5-HT<sub>1A</sub> ويغلق مستقبلات السيروتونين 5-HT<sub>2A</sub> ان ذلك قد اعطي انطباعا ان للنقل العصبي السيروتونين دوارا في الحثيات الكيميوحيوية التي تسبب الذهان .

### الادوية التي تستخدم في علاج الذهان :

توجد عدة مجاميع من الادوية تستخدم في علاج الذهان ومنها

- مركبات الفينوثيازين phenothiazines وتقسم الى :

- الفينوثيازينات ذات سلسلة البيبرازين الجانبية مثل اسيتوفينازين ، فلوفينازين ، برفينازين ، تراي فلوبيرازين .

- والفينوثيازينات ذات السلسلة الأليفاتية الجانبية مثل كلوربرومازين ، برومازين

- الفينوثيازينات ذات سلسلة البيردين الجانبية مثل ميزوريدازين ، ثايوريدازين .

- مركبات الثايوزانثين thioxanthenes

- مركبات البيوتروفينون Butyrophenone

- ادوية اخرى (مضادات الذهان اللانمطية ) مثل كلوزابين clozapine ، اولازبين

olazapine ، رسبيريدون risperidon ، ايربيبرازول airpiprazole وغيرها

من خلال الصيغة التركيبية للكلوروبومازين (مجموعة الفينوثيازينات) وهالوبريدول (مجموعة البيوتروفينون) فان اضافة مجموعة  $N(CH_3)_2$  على السلسلة الجانبية واستبدال ذرة الكلور في نواة البنزين بمجموعة اخرى يعطي فينوثازينات اخرى مثل الثايوريدازين thioridazine ، التراي فلوبيرازين trifluoperazine ، الفلوفينازين fluphenazine ، كما ان استبدال النايتروجين (N) في نواة الفينوثيازينات بالكاربون ثنائي الاصرة يعطي مجموعة الثايوزانثين مثل دواء الثايوتكسين thiothexene ، كما ان الاستبدالات على تركيب الهالوبريدول ادى الى انتاج الدروبريدول droperidol ، البنفلوريدول penfluridol ، سبيرون spiperone ، فلوسبرلين fluspirilene وبيموزايد pimozide .

### التأثيرات الدوائية لمضادات الذهان

ان جميع التأثيرات الدوائية والتأثيرات الجانبية لمضادات الذهان تتماشى مع نظرية ان هذه الادوية تحدث فعلها من خلال غلق المستقبلات الدوبامينية في الجهاز العصبي المركزي ، حيث ان الاعصاب التي تعمل بالدوبامين تتضمن

- اعصاب المادة السوداء - النواة المذنبة nigro caudal واعصاب المادة السوداء - اللحاء

nigro putamen



- الاعصاب التي تربط المادة السوداء بالقشرة الماغية

- اعصاب النواة المقوسه arcute neurous في الغدة تحت المهاد

- اعصاب الجهاز الحوفي (الطرفي) الوسطي mesolimbic system

- الاعصاب في قاع البطين الرابع ( قرب مركز القيء)

ادوية الذهان تغلق مستقبلات D2 بشكل خاص فتؤدي الى مجمل الفعاليات الدوائية والاعراض الجانبية .

### 1-تأثيراتها المضادة للذهان

كل مضادات الذهان تقلل الهوس والهذيان الذي يرافق الشيزوفرينيا بغلق مستقبلات الدوبامين في الجهاز الحوفي (الطرفي) الوسطي

غير ان الاعراض مثل عدم الاستمتاع بالمحفزات ذات الطبيعه المفرحة ، واضطراب التركيز واضطراب الادراك cognitive impairment لا تستجيب كثيرا لمضادات الذهان النمطية ، ان مضادات الذهان (بالمقارنة مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي ) كالباريجيوريت لا تثبط الفعاليات الذهنية intellectual functions للمريض . وان التأثيرات المضادة للذهان لهذه الادوية تحتاج الى عدة اسابيع لكي تظهر .

### 2- التأثيرات خارج الهرمية Extrapyramidal effects

ان الاعراض المشابهة للباركنسون تحصل عند العلاج طويل الامد بأدوية مضادات الذهان والتي تحدث نتيجة غلق المستقبلات الدوبامينية في مسلك المادة السوداء – الجسم المخطط (العقد القاعدية ) وتعد هذه التأثيرات اعراضا جانبية لا تستخدم مضادات الذهان .

### 3- التأثيرات المضادة للقيء

باستثناء الثايوريدازين thioridazine فان مضادات الذهان لها فعلا مضادا للقيء ناجم عن اثباطها مستقبلات الدوبامين D2 في منطقة قدام المستقبل الكيماوي chemoreceptor trigger zone في النخاع حيث يستخدم (الميكلوزين meclizin في علاج القيء المصاحب للدوار vertigo ويستخدم البروميثازين promethazine في علاج دوار السفر motion sickness ولكن يفضل عليه السكوبلامين . كما يستخدم الدوميريديون domperidone والهالوبريدول halopritol والبروكلوبيرازين prochlorperazine لعلاج القيء الناجم عن استخدام الادوية المضادة للسرطان الكيماوية cancer chemotherapy ويستخدم الثاي اثيل ببرازين thiethylperazine والدوميريديون domperidone في علاج القيء الناجم عن مداواة الاشعاعية radiation therapy وعموما فان مضادات الذهان اللانمطية atypical التي وصفت سابقا لا تمتلك فعالية مضادة للقيء .

#### 4- التأثيرات المضادة للكولين على مستقبل المسكريني

بعض مضادات الذهان خصوصا الثايوريدازين thioridazine والكلوبرومازين chlorpromazine والكلوزابين clozapine والاولازابين olazapine لها فعالية مضادة للكولين على المستقبلات المسكرينية ويؤدي تعاطيها الى ظهور الاعراض الجانبية الكولينية مثل اضطراب الرؤية وجفاف الفم ،النعاس ،الاختلاط الذهني والامسك وارتداد البول نتيجة اثباط حركات العضلات الملساء في المسلك المعوي والبولي .

#### 5- الفعاليات الاخرى

مضادات الذهان قد يؤدي الى انخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic hypertension نتيجة غلق مستقبلات الفا الادرينالية . كما انها قد تغير الية تنظيم حرارة الجسم (تتغير درجة حرارة الجسم بناءا لدرجة حرارة البيئة) poikilothernia ، كما ان النعاس والنوم يحدث مع

بعض مضادات الذهان التي لها فعل غالق للمستقبلات الهستامينية نوع H1 مثل كلوربرومازين  
chloramazine وكلوزابين clozapine .

كما ان مضادات الذهان النمطية (القديمة) تحدث تأثيرات جانبية كبيرة على الغدد الصماء  
فانها تحدث انقطاع الحيض بسبب ارتفاع البرولاكتين ، فحص حمل موجب كاذب ، وزيادة  
الرغبة الجنسية لدى النساء ويحدث انخفاض الرغبة الجنسية وتضخم الاثداء في لرجال . ان  
بعض هذه التأثيرات يعود الى غلق مستقبل الدوبامين D2 والبعض الاخر يعود الى زيادة  
استقلاب التستستيرون الى استروجين.

### الاستخدامات الدوائية

- علاج الذهان (الشيذوفرينيا )

ان مضادات الذهان تستخدم في علاج الشيذوفرينيا ولكن لا يستجيب جميع المرضى بشكل  
متساوي لها ، كما ان من النادر ان تؤدي هذه الادوية الى استعادة السلوك السوي للمرضى، ان  
الادوية التقليدية اكثر فعالية في علاج مايسمى بالاعراض الايجابية positive symptoms  
اعراض الهلوسة والاضطراب الفكرية . اما الادوية الجديدة التي تملك فعالية غالقة لمستقبلات  
السيروتونين فقد تكون فعالة لدى المرضى الذين لم يستجيبوا للادوية التقليدية كما انها افضل في  
علاج مايسمى بالاعراض السلبية negative symptoms مثل التقلبات العاطفية وفقدان  
القدرة للتواصل والارتباط بالمجتمع .

- لعلاج القيء

ان مضادات الذهان تستخدم في علاج القيء الدوار او الدوخة ، القيء المصاحب لدوار السفر،  
القيء الناجم عن المداواة الكيماوية او الاشعاعية للسرطان وكما وصف سابقا .

- استخدامات اخرى ، ان مضادات الذهان

- تستخدم كمطمئنات tranquilizers للسيطرة على الهيجان agitation ، السلوك التخريبي disruptive behavior
- تستخدم مع المسكنات المركزية لعلاج الآلام المزمنة المصاحبة للقلق او العصاب الشديد
- تستخدم في علاج الفواق hiccups

### الحركية الدوائية

عموما بعد الإعطاء الفمي فان مضادات الذهان متفاوتة في امتصاصها ، كلها تعبر حاجز الدم – الدماغ ولها حجم توزيع عالي وترتبط أغلبها ببروتينات البلازما بنسب عالية وتؤيـض في الجهاز المايكروسومي في الكبد وبعض هذه المؤيـضات فعالة مثل 7-هايـدروكسي كلوربرومازين ، والهالوبريدول المختزل ولا تعتبر هذه المؤيـضات ذات اهمية كبيرة في العلاج باستثناء الميزوريدازين mesoridazine المؤيـض الرئيسي للثايوريدازين thioridazine والذي يعتبر اكثر فعالية من الدواء الاصلي واغلب تأثير الدواء يعود له ، كما ان القليل من مضادات الذهان تطرح غير متأيـضه لان جميع الادوية تقريبا تؤيـض بشكل كامل الى مؤيـضات اكثر قطبية ، لوحظ ان الكلوربرومازين يطرح في البول لمدة اسابيع بعد الجرعة الاخيرة من الاستخدام المطول وان انتكاس المريض بعد العلاج ربما يحصل قبل مرور ستة اسابيع من قطع العلاج .

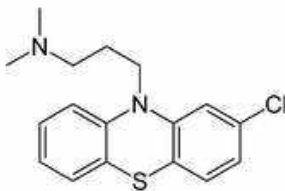
وسنتناول بعض افراد العوائل الدوائية التي تستخدم في علاج الفصام بتفصيل اكثر

### الفينوثيازينات :

#### الكلوربرومازين chlorpromazine :

يمتص ببطئ وبشكل غير منتظم ويعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد 2-4 ساعات وعمر نصف الدواء 15-30 ساعة ، ويؤيـض الكلوربرومازين في الكبد بالاكسدة والاقتران بحامض

الكلوكورونك ويطرح مع البول متأيضا وغير متأيض . التركيز العلاجي للكلوروبومازين في الشيزوفرينيا 30-300 نانوغرام / مل<sup>3</sup> في الدم .



### الكلوروبومازين

يستخدم الكلوروبومازين لعلاج الفصام الحاد بجرعة 50-200 ملغم يوميا وتقسم الجرعة الى ثلاث مرات في اليوم كما يستخدم لعلاج الهوس والتسمم بالباريجيوريت والامفيتامينات ويستخدم لايقاف الغثيان والقيء الناجم عن اضطرابات الجهاز الدهليزي في الأذن والمداواة الكيميائية والاشعاعية .

**جدول رقم 14: مضادات الذهان واقل جرعه مؤثره علاجيا والمدى الاعتيادي للجرعه اليوميه**

الدواء	اقل جرعة مؤثرة علاجيا / ملغم	المدى الاعتيادي للجرعة اليومية / ملغم
Chloromazine	100	100-1000
Thioridazine	100	100-800
Mesoridazine	50	50-400
Trifluoperazine	5	5-60
Perphenazine	10	8-64
Fluphenazine	2	2-60
Thiothixene	2	2-120
Haloperidol	2	2-60

160-20	10	Loxapine
160-20	10	Molindone
600-300	50	Clozapine
30-10	5	Olanzapine
800-150	150	Quetiapine
16-4	4	Risperidone
160-80	40	Ziprasidone
30-10	10	Aripiprazole

كما يستخدم في أدوية ما قبل التخدير لتأثيره المهدئ والمضاد للقيء والخافض للحرارة ويستخدم في معالجة الاعراض النفسوجسمانية ومعالجة الفواق hiccup

يحضر الكلوربرومازين على شكل حبوب 25 ، 50 ، 100 ملغم وامبولات (5 مل) 25 ملغم /مل وشراب اطفال 25 ملغم /5 مل وعلى شكل تحاميل 100 ملغم / تحميلة (الجرع المؤثره علاجيا والمدى الاعتيادي للجرعه اليوميه لمضادات الذهان تظهر في جدول رقم 14) .

### التأثيرات الجانبية

ربما يحدث الكلوربرومازين انخفاض ضغط الدم وتسارع القلب ، جفاف الفم ، والامساك وزغلة الرؤية وارتداد البول وتضخم البروستات وتسمم كبدي يتضمن اضطراب وظائف الكبد واليرقان ، كما يحدث الكلوربرومازين النعاس ويحدث تنبيه الجهاز خارج الهرمي extra pyramidal مؤديا الى ظهور اعراض باركنسونية .

يتداخل الكلوربرومازين دوائيا مع الادوية التي تنشط الانزيمات الكبدية او تعمل حثا انزيميا مثل مثبطات الجهاز العصبي المركزي كبعض مضادات الصرع مثل كاربامازين وبعض

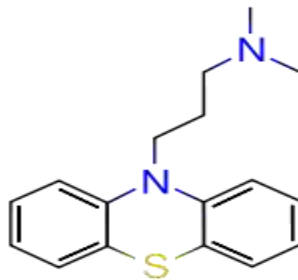
المنومات مثل الباربيوريت ومضاد السل الريفامبسين ، فيما يتقوى تأثيره بالادوية المثبطة للانزيمات الكبدية مثل الكلورمفينيكول ، وموانع الحمل الفمية ، كما ان جميع مثبطات الجهاز العصبي المركزي كالمورفينات والبنزوديازيبينات والباربيوريت تزيد من فعله المنوم .

كما ان فعله الكولينى يتأثر بالادوية الكولينية او المضادة للكولين وان فعله الغالق لمستقبلات الدوبامين يتداخل مع الادوية الادرينالية او مضادات الادرينالين .

### برومازين promazine :

يستخدم في علاج الذهان والاضطرابات العقلية ، والهيجان لدى الشيوخ ، والقيء .

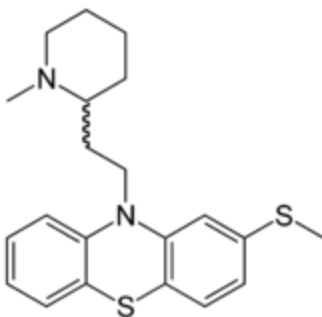
الدواء محضر على شكل حبوب 10 ، 25 ، 50 ، 100 ملغم ، ومستحضر للحقن العضلي 2 مل يحتوي كل 1 مل على 50 ملغم ، وشراب 50 ملغم / 5 مل للاستخدام لدى الشيوخ والاطفال . جرعه 25-100 ملغم ثلاث مرات يوميا ويعطي شرابا للاطفال 1-2 مل وللشيوخ 5 مل .



برومازين

### ثايوريدازين thioridazine :

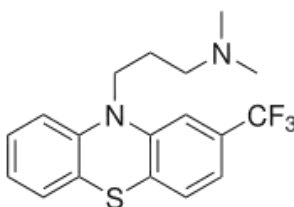
يستخدم في علاج الاضطرابات السلوكية والأرق والهيجان وتأتأة الكلام ويستخدم في علاج التبول الليلي . الدواء حضر على شكل حبوب 10 ، 25 ، 100 ملغم ويعطي بجرعة 30-175 ملغم 2-3 مرات يوميا والأعراض الجانبية للدواء هي الصداع والدوار .



ثايوريدازين

تراي فلوبيرازين trifluoperazine :

يستخدم لمعالجة الاضطرابات النفسوحسمانية والهوس والقلق والقيء ، يحضر الدواء على شكل حبوب 1 ، 5 ، 10 ملغم ، وتحاميل 4 ملغم ، وامبولات للحقن 1 ملغم /مل ويعطى بجرعة 2-10 ملغم ثلاث مرات يوميا وقد يسبب الخمول واعراض باركنسونية .

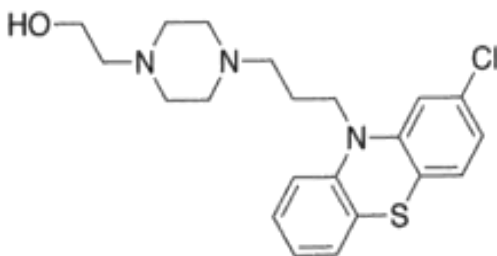


تراي فلوبيرازين

بيرفينازين perphenazine :



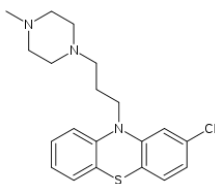
له فعل مهدئ اقوى من الكلوربرومازين بستة مرات ولكن سميته اكثر ، يستعمل لعلاج الاضطرابات النفسوجسمانية والذهان والهيجان والقلق والقيء والغثيان وقد يسبب اضطراب الرؤية ، اعراض باركنسونية جفاف الفم ، تشنج الرقبة ، واحتقان الانف . حضر للاستخدام عن طريق الفم والعضل يعطى بجرعة 4-8 ملغم ثلاث مرات يوميا عن طريق الفم و 5-10 ملغم عن طريق العضل لغاية 15 ملغم في اليوم .



**بيرفينازين**

**بروكلوربيرازين prochlorperazine :**

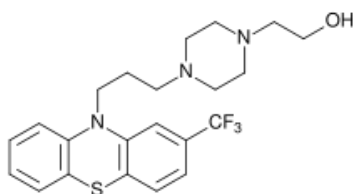
يستخدم في علاج الفصام والاضطرابات السلوكية والسوداوية والهوس الحاد والهياج الشديد وزيادة التنبيه الحسي الحركي . حضر الدواء على شكل حبوب 10 و 25 ملغم وتحاميل 5 ملغم وامبولات 25 ملغم / مل .



**بروكلوربيرازين**

**فلوفينازين fluphenazine :**

يستخدم في الفصام الحاد والمزمن والقلق والاضطرابات السلوكية ، حضر الفلوفينازين على شكل حبوب 0.5 ، 1 ، 2.5 ملغم وشراب 2.5 ملغم / 5 مل ، يعطى بجرعة دوائية 2-10 ملغم مقسمة على 3-4 جرعات يوميا وحضر الدواء على شكل فلوفينازين ديكانويت لحالات الهيجان الشديد والهوس والسلوك العدواني والاجرامي والتخريبي وايداء النفس ،الدواء محضر على شكل امبولات 25 ملغم /مل للحقن العضلي ويعطى 5ر12 – 25 ملغم في العضل يعاد حقنه عند الحاجة كل 4-6 ساعات .



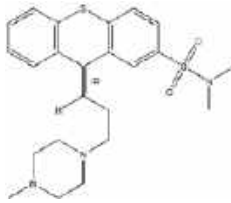
### فلوفينازين

#### مركبات الثايوزانثين

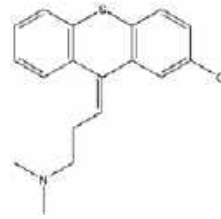
وتضم مركب كلوربروثكسين chlorprothixene والثايوثكسين thiothixene وهما مشابهين للفينوثيازينات تركيبيا ودوائيا .

ان الثايوثكسين الذي يحتوي على سلسلة البيرازين الجانبية أكثر فعالية من الكلوربروثكسين الذي يحتوي سلسلة أليفاتية ، يعطى الكلوروبروثكسين لتأثيره المهدئ ولعلاج التصرفات الشرسة والتهييج والاضطرابات النفسوجسمانية ويتميز انه لا يحدث حساسية للضوء او اصطباعات جلديه مثل الكلوربرومازين . حضر الكلوربروثكسين على شكل حبوب 10 و100 ملغم ، وشراب يحتوي 20 ملغم /مل ، وللحقن كمحلول يحتوي 5ر12 ملغم / مل . فيما حضر الثايوثكسين على شكل كبسول 1 و 20 ملغم / مل ، على شكل شراب يحتوي 5 ملغم / مل

وحضر على شكل فيالات للحقن . الاعراض الجانبية لمركبات الثايوزانتين تتضمن النعاس وجفاف الفم .



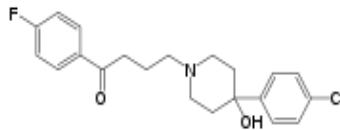
ثايوثكسين



كلوربروثكسين

### مركبات البيوتروفينون :

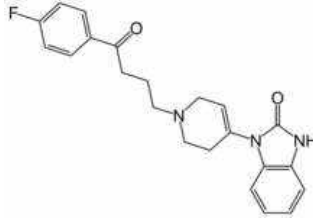
اكتشفها العالم البلجيكي جاسن وهو يبحث عن مسكنات ألم مركزية يعتبر الهالوبريدول من مضادات الذهان القوية وليس له تأثير مضاد للدريمالين او الكولين لكن له تأثير غالق لمستقبلات الدوبامين D2 ويحدث الباركنسونية الثانوية بتحفيزه للجهاز خارج الهرمي ولذا ينصح عند المعالجة به ان يعطى مع مضادات الكولين.



هالوبريدول

يستخدم الهالوبريدول لعلاج حالات الذهان الحادة والهذيان والهلوسة والاضطرابات النفسوجسمانية . يسبب هبوط الضغط ويختلف عن الكلوربرومازين انه يحدث الارق بدل النوم. ويحدث اضطرابات حسية تتضمن الخدر والتنمل . يوصف بجرعة 10-30 ملغم يوميا لحالات التهيج الشديد ويعطى بالعضل وبالإمكان تكراره بعد 6 ساعات اما في الحالات المعتدلة فيعطى بجرعة 3-10 ملغم مرتين يوميا صباحا وظهرا ويتحاشى اعطائه مساء لانّه يحدث الارق . أن

دروبريدول droperidol يشبه الهالوبريدول لكنه يحدث فعلا أسرع من الهالوبريدول ويعطى غالبا مع المسكن المركزي فنتانيل fentanyl لإحداث التسكين الجراحي تحت الأسم التجاري انوفار Innovar .



### دروبريدول

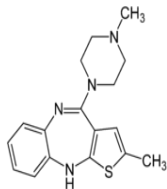
### مضادات الذهان اللانمطية atypical antipsychotics

هذه الادوية غالقة لمستقبلات السيروتين 5-HT<sub>2</sub> فضلا عن مستقبلات الدوبامين D<sub>2</sub> ، وبعضها مثل ارببيرازول يعمل شاد جزئي لبعض مستقبلات D<sub>2</sub> اي انه يحفز مستقبلات D<sub>2</sub> في اجزاء من الدماغ ويغلق مستقبلات D<sub>2</sub> في اجزاء اخرى اعتمادا على موقع تلك المستقبلات في الدماغ وتركيز الدواء في الجملة العصبية . كما لوحظ ان كل من رسيبريدون ، كلوزابين ، اولنزابين يغلقون مستقبلات الادرينالين α<sub>1</sub>، α<sub>2</sub> بدرجات متفاوتة .

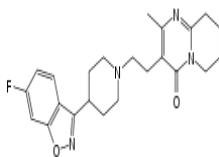
### كلوزابين clozapine

الكلوزابين فعالا في علاج بعض حالات الذهان التي لا تستجيب لمضادات الذهان النمطية غير انه يحدث agranulocytosis بشكل قد يكون مميتا مما حد في استخدامه كما ان من ايجابيات الدواء انه يحدث اعراض جانبية على الجهاز خارج الهرمي (الباركنسونية الثانوية ) بنسبة قليلة ان فعله المضاد للكولين ليس قويا غير ان له فعلا مضاد للادرينالين والسيروتونين والهستامين . لوحظ ان 80% من الجرعة المعطاة فميا تطرح كمؤيضات في البول والبراز بعمر نصف

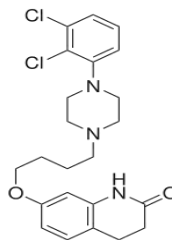
مقداره 12 ساعة ، ان تأثيره على كريات الدم البيض وربما احداثه للاختلاجات الصرعية في الجرعة العالية وزيادته للوزن واحداثه لتهاب عضل القلب وافراز اللعاب ليلا قتل من استخدامه، اولانزيين وكويتانبين ورزبريدون وزبراسيدون لا يحدثون الباركنسونية الثانوية .



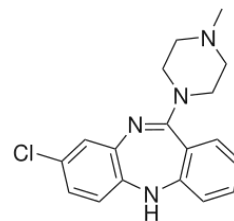
اولنزابين



رسبيريدون



اربيرازول



كلوزابين

## علاج امراض الانحطاطية او الانتكاسية العصبية

### Treatment of neurodegenerative diseases

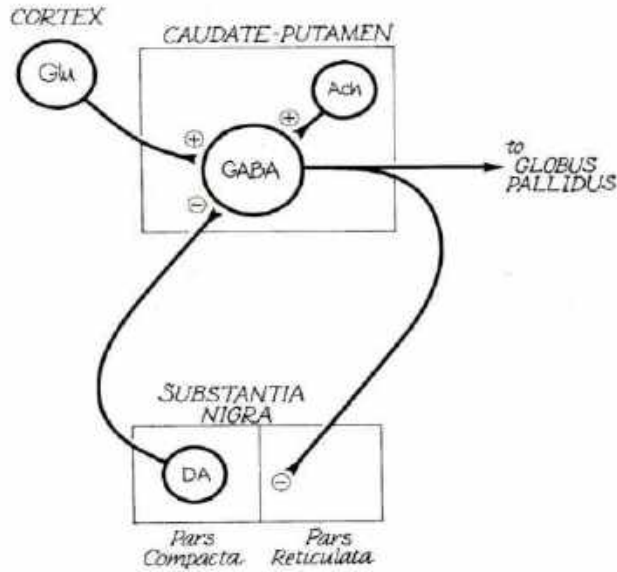
#### Parkinson disease مرض الباركنسون

تعتمد السيطرة على الحركة الواعية في عموم اللبائن على تراكيب متعددة في الجهاز العصبي اولها القشرة الحركية ومن ثم مجموعة من التراكيب تحت القشرة تسمى النوى القاعدية basal ganglia ، ان اصابة هذه النوى يؤدي الى فقدان السيطرة على الحركات الواعية .

تتكون النوى القاعدية من تراكيب عدة منها اللحاء putamen - النواة المذنبة caudate nucleus ( التركيب الذي يسمى فسلجيا بالجسم المخطط striatum ) والجسم الشاحب globus pallidus (pallidum)، ان كل من اللحاء والنواة المذنبة تركيبين منفصلين في البشر ومرتبطين في اللبائن و يعدان وحدة وظيفية واحدة . ويرتبط بالنوى القاعدية اثنان من نوى جذع الدماغ هما المادة السوداء substantia nigra وماتحت المهاد subthalamus . ان الطرق الرئيسية لارتباطات النوى القاعدية تتضمن :

ان كل أجزاء القشرة الجديدة ترتبط عصبيا بالجسم المخطط stratum ، ويرتبط الجسم المخطط عصبيا أيضا بالجسم الشاحب globus pallidus ، كما ويتصل الجسم الشاحب بالمهاد thalamus . وهذه الترابطات تعود الى القشرة الحركية أي ان التوصيل العصبي ياتي من القشرة الى النوى القاعدية ويعود الى القشرة . وهناك دائرتي تغذية عكسية مهمة في وظائف النوى القاعدية . احدى هذه الدوائر هي الدائرة التي تربط القطعة الخارجية للجسم الشاحب بالقطعة الداخلية له عن طريق نواة ماتحت المهاد subthalamic nucleus . وان تلف نوى ماتحت المهاد يحدث فرط الحركة hyperkinetic . الدائرة الثانية تأتي من المادة السوداء الى اللحاء - النواة المذنبة ( caudate – putamen ) والتي تسمى طريق (المادة السوداء - الجسم المخطط) Nigrostriatal وهذه الدائرة هي المعنية في مرض الباركنسون ، حيث ان (اللحاء - النواة المذنبة ) تحوي عدد من النواقل العصبية النورادرينالين (NA) والسيروتونين (5 HT) ، حامض الكلوتاميك (GLU) ، حامض الكاما امينو بيوترك (GABA) ، الدوبامين (DA) ، والاستيل كولين (Ach) . يشار الى ان هناك علاقة بين الدوبامين والاستيل كولين وحامض الكاما امينو بيوترك . المسلك العصبي الخارج من (اللحاء - النواة المذنبة ) والذي يتضمن اليافا عصبية تذهب الى المادة السوداء هو مسلك يعمل بناقل حامض الكاما امينوبيوتريك (GABA) ويعتقد ان فعالية هذا المسلك مسيطر عليها بالاعصاب العاملة بالاستيل كولين وهناك مسلك من (اللحاء- النواة المذنبة ) الى المادة السوداء وهو مسلك

اثباتي يعمل بالدوبامين ( شكل رقم 9) . ان الوظيفة الطبيعية للحاء- النواة المذنبة يعتمد على التوازن بين هذه النواقل وبشكل رئيسي على التوازن بين الدوبامين والاستيل كولين الذي يحدث كل منهما تأثيرا اثباطيا على افراز الاخر . ان زيادة الدوبامين تؤدي الى زيادة الحركة وان زيادة الاستيل كولين تؤدي الى تحدد الحركة .



شكل رقم 9: رسم تخطيطي يمثل التداخل والتوازن بين النواقل العصبية في العقد القاعديه basal ganglia

وان مرض الباركنسون يحصل للأسباب التالية : تحطم الاعصاب الدوبامينية او نقص في كثافة او افراز الدوبامين او فرط نشاط الاستيل كولين Ach او نقص مستوى الوسيط ناقل حامض الكاما امينو بيوترك GABA .

يتميز مرض الباركنسون بالارتعاش او رجفان الاطراف tremor وخاصة الاصابع ، صلابة او صمل عضلي muscle rigidity عسر الحركة akinesia خاصة مع بداية الحركة وميل الرأس نحو الامام وتكون الخطى قصيرة .

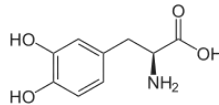
يعالج الباركنسون بمجموعة من الادوية من الممكن تصنيفها على الشكل التالي :

- 1- الادوية المعوضة للدوبامين dopamine replacement drugs
- 2- الادوية المانعة لايض الدوبامين dopamine metabolism inhibitors
- 3- الادوية الشادة لمستقبلات الدوبامين dopamine receptors agonists
- 4- الادوية المضادة للكولين anti cholinergic drugs

### 1- الادوية المعوضة للدوبامين :

#### - ليفودوبا L- Dopa

عندما اكتشف ان مرض الباركنسون يصاحبه نقص في الدوبامين في (اللحاء- النواة المذنبة ) فان التركيز قد جرى على تعويض الدوبامين . الدوبامين لا يعبر حاجز الدم – الدماغ ولكن طليعته precursor الليفودوبا ( 3 ، 4- داي هايدروكسي فنيل النين ) يعبر حاجز الدم – الدماغ حيث يتحول الى دوبامين بواسطة انزيم الدوبا ديكاربوكسليز ولكن من نقاط الضعف في هذا الدواء .



#### ليفودوبا

- انه لا يعوض الاعصاب الدوبامينية المفقودة ولكنه يزيد في إنتاج الاعصاب الحية من الدوبامين، لذا ولقصر عمر النصف الدواء فانه يجب ان يعطى عدة مرات في اليوم .
- ان فترة ازالته للأعراض او المعاناة قصيرة والدراسات تشير الى ان الأعصاب الدوبامينية يستمر انحطاطها في المادة السوداء حتى مع العلاج بالليفادوبا .
- فضلا من الاعراض الجانبية المركزية الناجمة عن ارتفاع منسوب الدوبامين في كل اجزاء الجهاز العصبي المركزي (مثلا يحدث الغثيان نتيجة تأثيره على منطقة القдах المتقبل الكيمياوي chemoreceptor trigger zone) ، فان تحول الليفودوبا خارج الجهاز العصبي المركزي الى دوبامين مسؤول عن احداث العديد من الاعراض الجانبية خصوصا القلبية الوعائية نتيجة



تأثيره على مستقبلات الدوبامين ومستقبلات B1 الأدرينالية . فضلا عن ان مجموعة من التأثيرات الاخرى الناجمة عن فرط الحساسية للدوبامين قد تحصل ايضا مثل فرط الحركة والتغيرات النفسية (القلق ، الذهان) ، تحضر الليفادوبا على شكل اقراص 500 ملغم وتعطى 500 ملغم يوميا تزداد تدريجيا حتى تصل الى 3000-4000 غم يوميا .

تؤيض الليفودوبا الى دوبامين ثم بواسطة MAO الى داي اوكسي فنيل حامض الخليك DOPAC الذي يؤيض بواسطة COMT الى 3-ميثوكسي-4-هيدروكسي فنيل حامض الخليك ويطرح عن طريق البول .

### التأثيرات الجانبية

تغيرات حركية ربما يظهر على 60% من المعالجين منها اهتزاز الرأس ، التواء العنق ، رجفان الشفاه واللسان، والرجفان العام وربما حركات رقصية يرفقها اعياء نفسي ، واختلاجات ذهنية واضطراب سلوكي. الاضطرابات الهضمية تشمل الغثيان والقيء ويفضل اعطاء الدواء بعد الطعام . يحدث للمعالجين هبوط ضغط شرياني انتصابي ولانظامية القلب ورجفان بطيني ، وقد تحدث ظاهرة الفتح والغلق on-off phenomena مع العلاج بالليفودوبا حيث تتناقص فعاليته تدريجيا وتحدث تبدلات سريعة في تيار التأثير العلاجي وتزداد حالة المريض سوءا وتتفاقم اعراضه ويوم ذلك عدة ساعات ومن الممكن ان تحدث الظاهرة عدة مرات في اليوم وتعالج هذه الظاهرة بعدة اساليب منها زيادة الجرعة ، اعطاء المضادات الكولينية بدل الليفودوبا ، اعطاء البروموكرتين مع الليفودوبا او اعطاء الليفودوبا مع الكاربيدوبا او اعطاء الليفودوبا مع مثبطات MAO المركزي في النوى القاعدية مثل سلجلين seligelline .

لا تعطي الليفادوبا لمرضى القرحة الهضمية وهبوط الضغط الشرياني ولا نظامية القلب وامراض القلب الاختناقية مثل احتشاء العضلة القلبية والامراض النفسية خصوصا الذهان وكذلك لا يعطي لمرضى الكلوكوما ( الزرق).

الليفادوبا تتداخل دوائيا مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والادوية الشادة للجهاز العصبي الودي وبعض المخدرات العامة مثل ساكلوبروبان حيث يحفز تأثيره المحدث للانظامية القلب ، الليفادوبا مع مثبطات الاوكسيداز احادي الامين MAO يؤدي الى ارتفاع الضغط الشرياني .

## - كاربيدوبا carbidopa

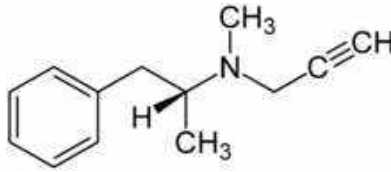
عندما تعطى جرعة الليفودوبا فان 90% منها تؤيض خارج الجهاز العصبي المركزي الى دوبامين واقل من 5% تدخل الجهاز العصبي المركزي . ان كمية الليفودوبا التي تبقى خارج الجهاز العصبي المركزي (لتحولها الى الدوبامين) تكون مسؤولة عن اغلب الاعراض الجانبية . الكاربيدوبا هو دواء مثبط لانزيم الديكاربوكسليز المحيطي والذي يمنع تحول الليفودوبا الى دوبامين محيطيا كما ان الكاربيدوبا لا يعبر حاجز الدم - الدماغ وليس له تأثير على الجهاز العصبي المركزي . لذا فعندما يمزج الكاربيدوبا مع الليفودوبا فان جرعة الليفودوبا المطلوبة لاحداث التأثير تقل كثيرا ، وقد تم تحضير عدة مستحضرات تضم كاربيدوبا / ليفودوبا بنسبة 10/1 (100 ملغم ليفودوبا + 10 ملغم كاربيدوبا) . ليعطى 1-4 اقرص يوميا .

## 2-الادوية المثبطة لأيض الدوبامين

يعرف ان هناك نوعين من انزيم الاوكسيداز احادي الامين MAO هما MAO<sub>A</sub> و هذا الانزيم يوجد محيطيا خارج الجهاز العصبي المركزي وهو يؤيض الدوبامين ، النورادرينالين ، السيروتونين ، والنوع الثاني هو MAO<sub>B</sub> ويوجد هذا الانزيم في الجهاز العصبي المركزي خصوصا النوى القاعدية خاصة الجسم المخطط حيث يقوم بتأبيض الدوبامين الى داي اوكسي فنيل حامض الخليك DOPAC .

## سلجلين selegiline

هذا الدواء يثبط انزيم MAO<sub>B</sub> بشكل خاص دون ان يثبط MAO<sub>A</sub> لذا فانه يزيد من منسوب الدوبامين في الدماغ وينشط عمل الليفودوبا وعندما يعطون معاً فان السلجلين يقلل الجرعة المطلوبة للتأثير الدوائي لليفودوبا ، وبالجرع العلاجية فان السلجلين له تأثيرا رافعا لضغط الدم قليلا ولكن برفع جرعته فإنه وقد يحدث ازمة ارتفاع الضغط (ارتفاع ضغط صاعق) hypertensive crises ، جرعة السلجلين هي 5-10 ملغم يوميا .



سلجلين

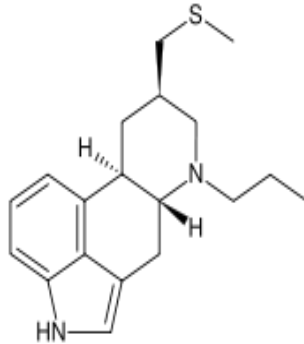
### 3-الادوية الشادة لمستقبلات الدوبامين

وتضم دوائين قديمين هما البروموكربتين bromocriptine وبيركلايد pergolide ودوائين جديدين هما روبينيرون ropinirol وبرامبيكسول pramipexole وهذه الادوية ذات فائدة كبيرة للمرضى الذين يعانون من تذبذب حركي وصمل عضلي

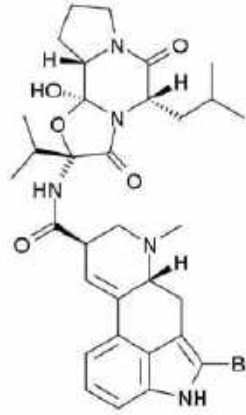
### بروموكربتين bromocriptine وبيركلايد pergolide

وهما من مشتقات الاركوت ergot derivative ، محاكية لعمل الدوبامين (شادات لمستقبلات الدوبامين ) حيث يوجد خمسة مستقبلات للدوبامين في الجسم D1-D5 وما يعنينا في مرض الباركنسون هو D2 الذي يتواجد في النوى القاعدية ، ويعد البيركلان اكثر فعالية من البروموكربتين ، الجرعة المعطاة منهم يجب ان تزداد تدريجيا على فترة 2-3 أسابيع ،

اعراضهم الجانبية تحدد كثيرا من استخداماتهم حيث يعطي البروموكربيتين بجرعة 2ر5 ملغم يوميا تزداد تدريجيا ويعطى البيروكلايد بجرعة 0ر75 ملغم يوميا تزداد تدريجيا .



بيركلايد

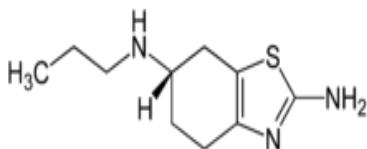


بروموكربيتين

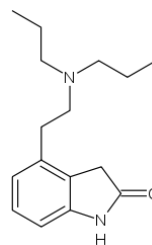
تحدث هذه الادويه نفس الأعراض الجانبية الليفودوبا ولكن هبوط الضغط الانتصابي orthostatic hypotension والتغيرات النفسية أكثر ، كما ان لهذه الادوية تأثيرات قلبية ويحذر اعطاءها في امراض القلب الاختناقية . يتميز البيركلايد عن البروموكربيتين انه أطول فعلا وأقل احداثا لظاهرة الفتح والاعلاق .

روبينيرون ropinirole وبرامبيكسول pramipexole هما مركبين ليسا من مشتقات الاركوت ، لهما القدرة على ازالة المعاناة الحركية سواء في المرضى الذين يتعاطون او الذين لا يتعاطون الليفودوبا ، هذين الدوائين المحاكين لفعل الدوبامين (شادين للمستقبلات agonists ) يؤخران الحاجة الى الليفودوبا كعلاج أولي للباركنسون كما انهما يقللان الجرعة المطلوبة من الليفودوبا عند استخدامها . وبخلاف المشتقات الاركوتية فانهما لا يحدثان الغثيان والهلوسة والأرق والدوار والامساك وانخفاض الضغط الانتصابي . لوحظ ان السميتين يقلل من

طرح البرامبيكسول كما ان المضادات الحيوية من نوع الكوينولينات تمنع أيضه وتزيد من تركم الدواء .



برامبيكسول

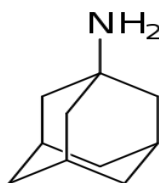


روبينيرون

#### 4-الادوية المحفزة لتحرر الدوبامين

**الأمانتادين Amantadine** : حضر كدواء مضاد للفايروسات فظهر انه يفيد مرضى الباركنسون عن طريق الصدفة ، وان آلية عمله في مرض الباركنسون تتضمن انه يزيد افراز الدوبامين من الاعصاب الدوبامينية السليمة في مسلك المادة السوداء – الجسم المخطط ويقلل من اعادة أخذ re-uptake الدوبامين .

الامانتادين بمفرده اقل فعالية من الليفودوبا لكنه أكثر فعالية من مضادات الكولين . الأمانتادين يمتص بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ويطرح غير متأيضا في البول ، ومن اعراضه الجانبية القليلة الحدوث الارق والهلوسة . ويحدث التحمل للجرع العلاجية للأمانتادين بعد 6-8 أسابيع من العلاج .



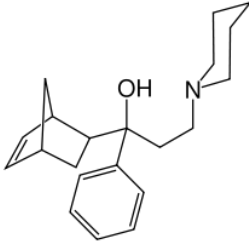
امانتادين

## 5-الادوية المضادة للكولين

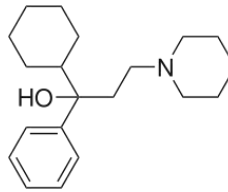
ان مرض الباركنسون يتميز باختلال التوازن بين الأستيل كولين / الدوبامين ، وان قلة افراز الدوبامين يصاحبه زيادة في افراز الاستيل كولين، وتحسن المضادات الكولينية الرجفان او الارتعاش وبدرجة اقل الصمل او الصلابة العضلية .

واهم المضادات الكولينية التي تستخدم في علاج مرض الباركنسون هي الأتروبين ، بنزوتروبين benzotropine ، تراي هكسيفنديل trihexyphenidyl وبيبردين biperden .

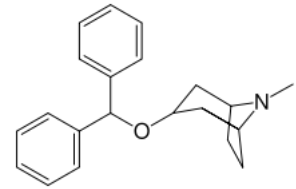
المضادات الكولينية ليست فعالة كفعالية الليفودوبا او البروموكرتين وتستخدم لتأثيرها المضاف في اي مرحلة من مراحل المرض وتمتاز هذه الادوية بالاعراض الجانبية لمضادات الكولين التي تم التطرق اليها في شرح الجهاز العصبي اللاودي .



بيبردين



تراي هكسيفنديل

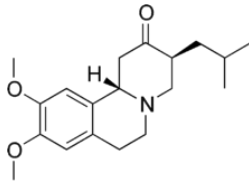


بنزوتروبين

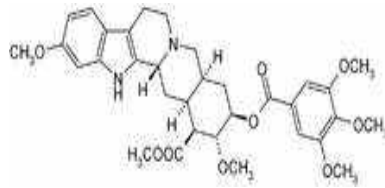
## علاج داء الرقاص Treatment of Huntington's chorea

يتميز هذا الداء بحركات رقصية وعته عادة يبدأ في مرحلة الطفولة . يبدو ان المرض يحصل بسبب اختلال التوازن بين الدوبامين - الاستيل كولين- حامض الكاما امينو نيوتريك ( Ach -DA- GABA ) وربما نواقل عصبية اخرى في النوى القاعدية ، اشارت الدراسات الى

ان هناك فرط نشاط للاعصاب الدوبامينية في المسالك ( النواة السوداء – الجسم المخطط ) nigrosriatal ربما بسبب زيادة حساسية مستقبلات الدوبامين ما قبل الاشتباك العصبي او نقص النواقل العصبية التي تعارض فعل الدوبامين ، حيث ان الادوية التي تقلل الفعل لدوبامين اما باحداث نضوب depletion للأمينات الدماغية (مثل الرزربين و تترابينازين ) reserpine , terabenazine او بعلق مستقبلات الدوبامين (مثل الفينوثيرازين وبيوتريفينون phenothiazines , butyrophenones تزيل أعراض داء الرقاص اما الادوية التي تزيد النشاط الدوباميني مثل الليفودوبا فانها تؤدي الى تعاضم الداء .



تترابينازين



رزربين

كما ان تركيز كل من حامض الكاما امينو بيوتريك GABA وانزيم ازالة كاربوكسيل حامض الكلوتاميك يقل في النوى القاعدية في داء الرقاص كما ان هناك نقص في انزيم الكولين استيل ترانسفيرير الانزيم المسؤول عن تصنيع الاستيل كولين . لذا فان علاج المرض يتضمن:

- تنشيط فعل ناقل حامض الكاما امينو بيوتريك GABA

- تنشيط الفعل الكوليني

- اثباط الفعل الدوباميني

ينشط فعل حامض الكاما امينو بيوتريك باعطاء مركبات البنزوديازيبينات والباربجويريت، كما ينشط الفعل الكوليني بمثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل والتي وصفت في امكان اخرى من هذا الكتاب، كما يثبط النقل الدوباميني باستخدام الرزربين reserpine الذي يؤدي الى نضوب الدوبامين في الدماغ . ان تترابينازين tetrabenazine الذي يؤدي الى نضوب

الدوبامين أيضا واعراضه الجانبية أقل من الرزربين ، كما ان العلاج بغالقات مستقبلات الدوبامين بعد الاشتباك العصبي مثل مركبات الفينوثيازين و البيوتريفينون مفيدة في التخفيف من الحركات غير الاعتيادية حيث يعطى هالوبريدول haloperidol بجرعة اولية 1 ملغم مرتين يومين وتزداد كل 4 ايام . كما يستخدم بيرفينازين perphenazine بجرعة يومية حتى 20 ملغم و يستخدم اولنزابين olanzapine من 10-30 ملغم يوميا لنفس الغرض .

### الأدوية المستخدمة في علاج مرض الزهايمر drug used in Alzheimer disease

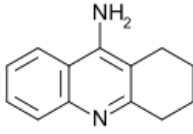
ليس هناك ادوية توقف او تغير من انحطاط او تنكس الاعصاب في مرض الزهايمر يلاحظ ثلاث تغييرات امراضية عديده في مرض الزهايمر ولكن ما يركز عليه هو فقدان اعصاب القشرة المخية خصوصا الاعصاب الكولينية لذا فان العلاج يتركز على زيادة النقل الكوليني او ازالة تأثير فرط التحفيز لحمض الكلوتاميك

### الادويه المستخدمه في العلاج :

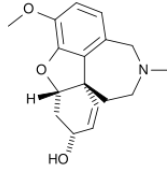
#### 1-مثبطات انزيم الاستيل كولين استريز

العديد من الدراسات ربطت العته في مرض الزهايمر مع النقل الكوليني في القشرة الدماغية لذا فان اثباط انزيم الاستيل كولين استريز يؤدي الى منع تأبيض الاستيل كولين المفرز من الاعصاب السليمة وبالتالي زيادة فعله ، الدونيبيزيل donepezil ، كالتنامين galantamine وريفاستكمين rivastigmine وتاكرين tacrine حضرت كمثبطات لانزيم الأستيل كولين استريز للاستخدام في مرض الزهايمر وماعدا الكالتنامين الذي يعد مثبط تنافسي فان البقية هي مثبطات غير تنافسية مع بعض الخصوصية لاثباط انزيم الأستيل كولين استريز المركزي مقارنة بالمحيطي .

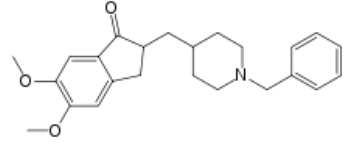




تاكرين



كالنتامين



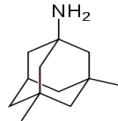
دونيبزيل

## 2- مضادات ناقل حامض الكلوتاميك

ان فرط تحفيز مستقبلات حامض الكلوتاميك خصوصا مستقبل NMDA يؤدي الى فرط تهيج الاعصاب وافترض ان هذه الآلية ربما تؤدي الى تنكس العصب neurodegeneration ، لذا فان مضادات ناقل NMDA لحامض الكلوتاميك تعد واقية للعصب ويمنع اختناق وكلم الاعصاب وموتها

## 3- ميمانتين memantine

وهو من مشتقات الدايميثيل أدمانتان يعمل كمثبط غير تنافسي لمستقبلات NMDA ولوحظ انه يمنع او يبطئ فقدان الذاكرة في كل من فقدان الذاكرة المقترن بالامراض الوعائية او المقترن بمرض الزهايمر وهو دواء من السهل تحمله واعراضه الجانبية قليلة ومنها الاختلاط الذهني وعدم الارتياح .



ميمانتين

مضادات الصرع ، مضادات الاختلاجات

Anti epileptic , anti-seizure , anticonvulsants

الصرع هو أحد اضطرابات الجهاز العصبي المركزي ويأتي على شكل نوبات مفاجئة متكررة ويتميز بفقدان الوعي تليه مرحلة من التشنجات والاختلاجات العضلية .

تم عند الحديث عن المنومات ومضادات القلق التطرق الى حامض الكاما امينوبيوتريك GABA كناقل اثباتي متغلب في الجهاز العصبي المركزي وتم التطرق الى أنواع المستقبلات المركزية لهذا الناقل . يبدأ صنع حامض الكاما امينوبيوتريك من حامض الكلوتاميك الأميني وبواسطة انزيم اراحة الكربوكسيل من حامض الكلوتاميك glutamic acide decarboxylase. يتأريض ناقل الكاما أمينوبيوتريك في الاشتباك العصبي بعدة طرق أهمها تحوله الى سكسنسيل سمي أدهايد بواسطة كبا ترانسامينيز GABA- transaminase . وقد لوحظ ان قلة GABA الذي يعمل كناقل اثباتي اما بسبب وراثي او بسبب آفة مرضية genetic or postpathological او زيادة الكلوتاميت الذي يعمل كناقل محفز في الجهاز العصبي المركزي يؤهب لحدوث الصرع والاختلاجات . وان زيادة نشاط ناقل الكاما أمينوبيوتريك او قلة نشاط ناقل الكلوتاميت يؤدي الى رفع العتبة الصرعية epileptic threshold ، لذا فان الحالة السوية هي عبارة عن توازن فسلجي بين ناقلتي الكلوتاميت glutamate وحامض الكاما امينو بيوتريك GABA. وان اي دواء يقلل نشاط GABA مثل بكيوكيولين bicucullin ، بروتوكسين picrotoxine حامض ميركابتو بروبيرنيك 3- mercaptopropionic يؤدي الى حدوث النوبات الصرعية .

## انواع الصرع

- 1- الصرع العام أ – الصرع الصغير (absence) petit mal
- ب – الصرع الكبير (tonic clonic) grandmal
- 2- الصرع الجزئي أ – الجزئي البسيط (البؤري،القشري) (focal cortical simple partial)
- ب- الجزئي المعقد (complex partial) , psychomotor,temporal lobe

### 3- الحالة الصرعية status epilepticus

الادوية المستخدمة لعلاج الصرع :

الادوية المستخدمة لعلاج الصرع الصغير بناءً على الأهمية

أ- الايثوسكسمايد ethosuximide

ب- صوديوم فالبرويت Na-valproate

ج- كلونازيبام clonazepam

الادوية المستخدمة للصرع الكبير الجزئي بناءً على الأهمية

أ- فينيوتين phenytoin

ب- كاربامازيبين carbamazepine

ج- فينوباربيتال Phenobarbital

د- بريميذون primidone

الادوية المستخدمة لعلاج الحالة الصرعية

أ- ديازيبام diazepam

ب- ثايوبنتال thiopental

ج- فينيوتين phenytoin

د- فينوباربيتال Phenobarbital

آلية عمل مضادات الصرع

تؤدي الأدوية المضادة للصرع فعلها من خلال الآليات التالية :

1- تنشيط فعل ناقل حامض الكاما أمينوبوتريك كناقل عصبي اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي اما باعطاء الادوية الشادة agonist لهذا النقل او باعطاء الادوية المثبطة لأىضة في الاشتباك العصبي synaps

2- اثباط فعالية ناقل الكلوتاميت كناقل عصبي محفز excitatory في الجهاز العصبي المركزي

3- الغلق المباشر لأقنية الصوديوم او الكالسيوم في غشاء الخلية العصبية .

### التصنيف الكيماوي لمضادات الصرع

1- مركبات الباربيجوريت barbiturates وتضم : فينوباربيتال Phenobarbital ، ميفوباربيتال mephobarbital ، بريميديون primidone

2- مركبات الهائيدانتوين hydantoins وتضم : الفينيتوين phenytoin ، مفينتوين mephenytoin ، ايثاتوين Ethotoin

3- مركبات السكسينمايد succinimides وتضم : ايثوسكسمايد ethosuximide ، مئسكسمايد methsuximide ، فنسكسمايد phensuximide

4- مركبات اوكسازوليدين دايون oxazolidinediones وتضم : تراي مثيل ايون trimethadione ، براميثادايون paramethadione

5- مركبات البنزوديازيبينات benzodiazepines وتضم : كلونازيبام clonazepam ، ديازيبام diazepam ، لورازيبام lorazepam ، كلورازيبيت clorazepate

6- الادوية المضادة للصرع الاخرى mesclianeous وتضم

لاموترجين lamotrigine ، تياكابين tiagabine ، فيلباميت felbamate ، زوينسماید ، زونيساميد zonisamide ، ليفتيراسيتام levetiracetam ، كاربامازين carbamazepine ، حامض الفالبرويك valproic acide ، اسيتازولمايد acetazolamide ، كابابنتين gabapentin ، توبيرميت topiramate ، فيكاباترين vigabatrin ،

مركبات هايدانتوين hydantoins : وتضم الفينيتوين ، ومفينيتوين وايتاتوين واهمها الفينيتوين :

### الفينيتوين phenytoin

وهو مركب داي فنيل هايدانتوين فعال في اثباط التوترات الارتجاجية tonic-clonic والصرع الجزئي وهو دواء الأختيار الأول للعلاج الابتدائي للصرع خصوصا في البالغين .

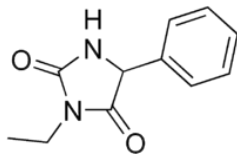
ان الفينيتوين يغلق قنوات الصوديوم المحكومة بالشحنة voltage gated Na channels بالأرتباط الاختياري مع القنوات بحالتها غير الفعالة لذا لا يحصل ازالة استقطاب ولايدخل العصب في جهد الفعل كما ان الفينيتوين في التراكيز العالية يغلق ايضا قنوات الكالسيوم المحكومة بالشحنة voltage gated Ca channels وينتادل مع افراز نواقل الأمينات الأحادية monoaminergic العصبية .

الفينيتوين يعد مثبت للجهاز العصبي المركزي ويمنع تجمع التهيجات غير الطبيعية في الدماغ يستخدم بفعالية في جميع انواع الصرع الجزئي (البسيط والمعقد) والصرع الكبير التوتري الارتجاجي tonic clonic وعلاج الحالة الصرعية وهو غير فعال في علاج الصرع الصغير.

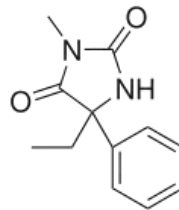
أعراضه الجانبية تتضمن تهيج الجهاز الهضمي لذا يجب اعطائه مع الوجبات الغذائية ، يحدث الترnx ، وفعاليات فرط الحساسية متضمنة متلازمة ستيفن جونس Stevens-Johnson syndrome وداء الذئب الاحمراري ويجب ايقافه عند حصول فرط تنسج اللثة gingival

hyperplasia ونمو الشعر (المشعرانية) hirsutism وزيادة تكاثر الكولاجين ونمو العظام والتهاب الكبد ووهط جهاز الدوران، وتثبيط الجهاز العصبي المركزي مع الحقن الوريدي ، وفقر دم نقص حامض الفوليك الذي يتميز بكونه فقر دم كبير الخلايا ، والكساح ولين العظام نتيجة نقص فيتامين D3 والكالسيوم ، ونقص الغدة الدرقية ، ان جميع هذه الاعراض قد سجلت مع استخدام الفينيتوين .

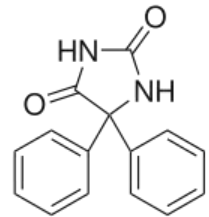
ان زيادة مستوى الفينيتوين في الدم يحصل عند اعطائه بشكل متزامن مع الكلورمفينيكول والسمتدين والداي كيمارول ، وداي سلفرام وبعض السلفناميدات نتيجة اثباط أيض الفينيتوين ، يحدث الفينيتوين تشوهات جينية حيث ان له تأثير ماسخ teratogenic للاجنه .



ايتتوين



مفيتوين



فينيتوين

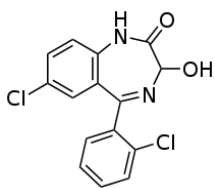
حضر الدواء على شكل حبوب 50 ، 100 ملغم وشراب للاطفال 30ملغم / 5 مل وتحاميل 100 ملغم وفيالات 100 ملغم / 2 مل الجرعة 4-7 ملغم / كغم تقسم الى ثلاث جرعات التركيز العلاجي الفعال 10-20 نانوغرام /مل وتظهر تأثيراته السامة عند وصول تركيزه في البلازما الى 25-40 نانوغرام / مل .

الدواء بعد اعطائه على شكل ملح صوديوم يمتص جزئيا من المعدة ويكون امتصاصه بطيئا من الامعاء ، وهو من الأدوية الواسعة الارتباط ببروتينات البلازما 90% ، يتأيض بالتحلل المائي والاقتران بحامض الكلوكورونك وينطرح ببطئ عن طريق الكلية .

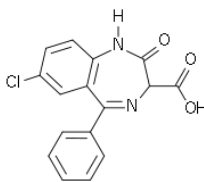
## مركبات البنزوديازيبينات Benzodiazepines

العديد من مركبات البنزوديازيبينات يمتلك فعالية مضادة للصرع . الكلونازيبام والكلوروزيبيت يستخدمان للعلاج طويل الامد ويستخدم الديازيبام واللورازيبام لعلاج الحالة الصرعية . الديازيبام يعطى وريديا ودخوله للدماغ سريعا وبالامكان اعطائه عن طريق المستقيم في الصرع الحراري في الاطفال ، فيما تعطي جرعة اللورازيبام سيطرة اطول امد على الحالة الصرعية. الكلونازيبام يستخدم في علاج الحالات المقاومة للصرع الصغير والصرع العضلي الرمعي myoclonic .

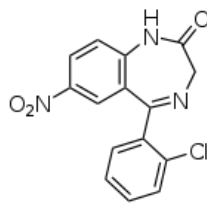
تعد مركبات البنزوديازيبينات من اكثر الادوية امانا بين مضادات الصرع وربما يحدث النعاس والترنخ مع الجرع العالية منها ، وقد يحدث الاثباط التنفسي او القلبي مع الجرع الوريدي العالية.



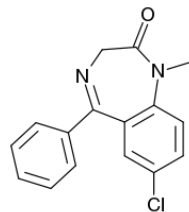
لورازيبام



كلوروزيبيت



كلونازيبام

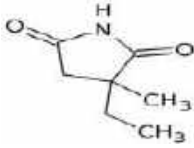


ديازيبام

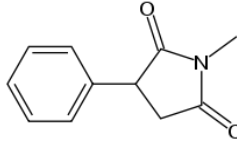
الديازيبام يعطى للبالغين بمعدل 0.2 ملغم / كغم من وزن الجسم (5- 10 ملغم) بالوريد ولا يمزج مع دواء اخر وكحد اقصى لا ينبغي ان تتجاوز الجرعة 50 ملغم /يوم . اللورازيبام يعطى بجرعة 0.1 ملغم /كغم وكحد اقصى لا ينبغي ان تتجاوز الجرعة 10 ملغم /يوم . الكلونازيبام يعطى بجرعة 0.5- 1 ملغم بالوريد على ان لا تتجاوز الجرعة 10 ملغم / يوم .

مشتقات السكيناميد succinimide derivatives

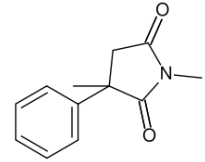
وتشمل فنسكسيمايد phensuxemide و ايثوسكسيمايد ethosuxemide وميثوسكسيمايد methosuxemide ويعد الايثوسكسيمايد اهمها في علاج الصرع الصغير . آلية عمله تتضمن منع تجمع جهود الفعل غير الطبيعية بغلق أفنية الكالسيوم .



ايثوسكسيمايد



فينوسكسيمايد



ميثوسكسيمايد

حضر الدواء على شكل كبسولات 250 ملغم وللأطفال على شكل شراب يحتوي 250 ملغم /مل يعطى الدواء بجرعة 10-20 ملغم / كغم من وزن الجسم ، 250-1000 ملغم /يومية على شكل جرعتين . يمتص الايثوسكسيمايد بشكل جيد عند اعطائه فميا ولا يرتبط ببروتينات البلازما وتطرح منه 25% بشكل غير متأين في البول و75% تؤيض بالجهاز المايكروسومي في الكبد ، التركيز العلاجي للايثوسكسيمايد 40-100 نانوغرام / مل .

الاعراض الجانبية للدواء : تشمل تهيج الجهاز الهضمي و غثيان وقئ وآلام معدية شرسوفية ودوار وفقدان الشهية وصداع وربما يحصل هرش جلدي وقلّة كريات الدم البيض وما يشبه أعراض داء الذئب الاحمراري . لذا فإن متابعة صورة الدم ضرورية أثناء العلاج . وعموماً يعد ايثوسكسيمايد و سوديوم فالبرويت الخط الأول في علاج الصرع الصغير .

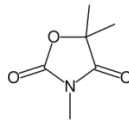
### مركبات اوكسازوليدين دايون Oxazolidinc diones

وتضم تراي ميثادايون trimethadione وباراميثادايون paramethadione ويعد التراي ميثادايون اهمها :

تراي ميثادايون trimethadione :



يستخدم التراي ميثادايون لعلاج الصرع الصغير خصوصا في المرضى الذين لا يستجيبون للأدوية الأخرى ، حضر الدواء على شكل كبسولات تحوي 150 و 300 ملغم . امتصاصه بطيء ويحتاج عدة ايام ليصل الى استقرار التركيز ، والتركيز العلاجي ( 700 نانوغرام/مل) . يؤيض في الكبد بازالة المثيل متحولا الى 5-5 داي مثيل اوكسازوليدين 2-4 دايون . بطيء في الطرح ، يعطى للبالغين بجرعة 200-300 ملغم مقسمة الى عدة جرعات يوميا وللاطفال بجرعة 10-25 ملغم /كغم من وزن الجسم .



### تراي ميثادايون

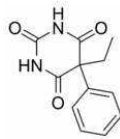
من أعراضه الجانبية الخوف من الضوء photophobia ورؤية هالات بيض حول الأشياء التي يراها والنعاس ويحدث نقص كريات الدم البيضاء وفقر دم لا تكويني aplastic نتيجة اثناب نخاع العظم وسجل ان الدواء يحدث اعتلال الكلي عند الاستخدام الطويل كما يحدث تشوهات جنينية عند تعاطيه من قبل الحوامل تتمثل بارتداد نمو الجنين وتشوهات في الوجه والقلب والعين وصغر حجم الرأس لذا لا ينبغي ان يستخدم من قبل الحوامل .

### مركبات الباربيجوريت barbiturates

#### فينوباربيتال Phenobarbital

وهو من أقدم مضادات الصرع وأغلب المرضى المعالجين به يستطيعون تحمل تأثيره المنوم وهو فعال في الصرع الكبير والصرع الجزئي البسيط ، وتفضله بعض المراكز العلاجية في علاج الصرع الحراري febrile convulsion وقائيا في الاطفال . آلية عمله تتضمن عمله كشاد لناقل GABA ، التركيز العلاجي الفعال في البلازما 10-40 نانوغرام /مل ، يعطى

بجرعة 2-5 و 2 ملغم /كغم من وزن المريض (60-200 ملغم يوميا) على شكل جرعة واحدة مساء او جرعتين صباحا ومساء . يمتص الدواء بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ويخترق حاجز الدم الدماغ بسرعة وبحرية ، 75 % من الدواء يؤيض بالجهاز المايكروسومي للكبد و 25 % منه تطرح غير متأيضة في البول ، ويعد الفينوباربيتال من الادوية التي تحدث الحث الانزيمي وتسرع من ايض بقية الادوية .

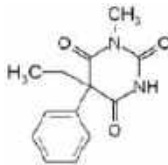


فينوباربيتال

الاعراض الجانبية للدواء تتضمن النعاس والنوم ،الدوار وربما اعراض ذهانية حادة مع الاستخدام المزمن . ويحدث الغثيان والقيء والطفح الجلدي . ويجب عدم ايقاف الدواء سريعا لان ذلك يؤدي الى معاودة النوبات الصرعية rebound seizures .

### ميفوباربيتال mephobarbital

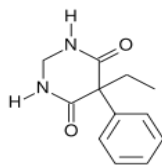
وهو ن - مثيل فينوباربيتال هو دواء يزال منه المثيل في الجسم ليتحول الى فينوباربيتال لذا فان له نفس الاستخدامات ويعطى بجرعة 400-600 ملغم /يوميا .



ميفوباربيتال

### بريميدون primidone

وهو دواء وان وضع تحت هذه المجموعة لكنه ليس حقيقيا من البربجويريت حيث انه من مشتقات البايرامدين دايون pyrimidine dione لكنه يؤيض في الجسم الى فينوباربيتال وفنيل اثيل مالون أميد phenyl ethylmalonamide لذا فانه يشابه الفينوباربيتال في فعله واستخداماته ، يفضل الابتداء به بجرعة قليلة 100 ملغم وقت النوم تزداد تدريجيا اذا كان ضروريا الى 250 ملغم او أكثر مقسمة الى اربع مرات يوميا ، التركيز العلاجي 10-25 نانوغرام /مل ومن الممكن الوصول اليه بعد 3-4 أيام من العلاج . يحدث النوم والدوار والترنخ وعند اعطائه اثناء الحمل يعطى معه فيتامين K لتفادي النزف لاحقا لدى الام والجنين .



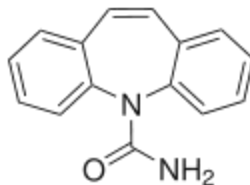
بريميدون

### كاربامازيبين carbamazepine :

يرتبط هذا الدواء كميائويا بمضادات الكآبه وهو فعال في علاج الصرع العام الكبير والصرع الجزئي البسيط والمعقد والصرع النفسي والتهاب العصب مثلث التوائم trigeminal neuralgia ، الكاربامازيبين يقلل من تجمع جهود الفعل غير الطبيعيه في الدماغ بغلق أقنية الصوديوم ويمنع تكون جهود الفعل في البؤر الصرعيه في الدماغ وانتشارها ، يمتص الكاربامازيبين من الجهاز الهضمي ببطئ ويدخل الدماغ سريعا لذوبانيته العاليه في الدهون ، يؤكسد الكاربامازيبين الى كاربامازيبين 10،11- ابوكسايد ، وهو مؤيض فعال ، عمر النصف لتصفية الدواء للجرعه الواحده هو 30-40 ساعه وبعد الاستخدام الطويل فان عمر نصف التصفية يصبح 10-25 ساعه ، أن الدواء يحدث الحث الانزيمي ويعجل من ايضه . كما ان اعطائه مع مضادات الصرع الاخرى يؤدي الى تأخير ايضه وتراكمه لذا يفضل عدم اعطاء

الكاربامازيبين مع مضادات الصرع الأخرى . يحدث الكاربامازيبين أعراضاً جانبية منها الدوار المؤقت والتهرع ، فقر دم لا تكويني aplastic anemia وانخفاض أعداد كريات الدم البيض وقرح الفم ونزوفات الجهاز الهضمي ، وسجل انه يحدث تأثيرات جانبية سمية على الكبد والقلب ولكن في حالات نادرة ، يفضل إجراء فحوصات الدم والكبد بشكل دوري أثناء العلاج . ان الجرعة العاليه منه تحدث سوء الحركة والهلوسه والصرع والاعماء . ان استخدام الكاربامازيبين أثناء الحمل يحدث تشوهات جنينية منها تأخر النمو وعدم تنسج اظافر الاصابع وتشوهات قحفية ووجهيه. يحضر الكاربامازيبين على شكل حبوب ويعطى بجرعه 15-10 ملغم / كغم من وزن الجسم ( 600-1200 ملغم لليالغين يوميا و 200-500 ملغم للاطفال يوميا ) . التركيز العلاجي 4-10 نانوغرام / مل .

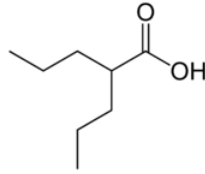
الاوكسي كاربازيبين **oxycarbazepine** : هو مشتق 10 كيتو للكاربامازيبين 10-keto carbamazepine وعند تعاطيه يتحول الى مؤيضات 10- احادي الهيدروكسيل 10-mono hydroxyl . ان هذا المؤيض الفعال يغلق أفتية الصوديوم ويمنع تكون جهود الفعل غير الاعتياديه ، وله فعاليه مشابهه للكاربامازيبين ولكن لم يسجل عليه سمية على الكبد ونخاع العظم ، كما انه أقل في احداث الحث الانزيمي من الكاربامازيبين ، لكنه يقلل فعالية موانع الحمل الفميه oral contraceptive.



كاربامازيبين

حامض الفالبرويك valproic acid و صوديوم فالبرويت Na-valproate:

ويستخدم في الصرع الصغير والصرع الرمعي العضلي myoclonic كما انه يقلل حدوث وشدة نوبات الصرع الكبير التوتري الارتجاعي tonic – clonic ، يعمل كمضاد للصرع بآليات منها أثباطه أيض الناقل الاثباضي المتغلب في الجهاز العصبي المركزي GABA وذلك بأثباطه انزيم الفا- كيتوكلوتريك ترانسفيرير الذي يحول GABA الى الفا حامض كيتوكلوتاريك ، كما ويثبط انزيم كايا – ترانسامينيز GABA-Transaminase الذي يحول GABA الى سكسينيل شبيهه الالدهايد . كما ان حامض الفالبرويك يعيق عمل أقينة الكالسيوم .



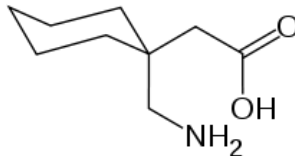
### حامض الفالبرويك

الدواء فعال ويمتص بسرعة من المسلك الهضمي وحوالي 90% منه تطرح غير متأيضة والد 10% المتبقية تؤيض بالجهاز المايكروسومي وتطرح على شكل مقترنات مع حامض الكلوكورونويك في البول . التركيز العلاجي لحامض الفالبرويك هو 50-100 نانوغرام /مل ويعطى بجرعة 200-1200 ملغم يوميا مقسمة على جرعتين صباحاً ومساءً ، يحدث الدواء الغثيان والقيء والنعاس والترنح وارتعاش الاطراف ، ينشط حامض الفالبرويك انزيم SGPT ويحدث سمية على الكبد ويجب تقييم وظائف الكبد بشكل دوري عند العلاج به . سجل في بعض الحالات طفح جلدي وسقوط الشعر وتثبيط تجمع الصفائح الدموية وقلة اعدادها . للدواء العديد من التداخلات الدوائية حيث انه يزيح الفنتوباربيتال من الارتباط ببروتينات البلازما ويثبط ايضه الكبد فيؤدي الى ظهور التأثيرات السامة للفينوباربيتال ، كما انه يزيح الفينيتونين من الارتباط ببروتينات البلازما ويزيد سميته . السمدين والساليست تزيح الفايبرويت من

البروتينات وتزيد في سميته . الكربامازيبين يحث الانزيمات الكبدية ويعجل في ايض حامض الفالبرويك ويقلل من فعاليته .

## كابا بنتين Gabapentin

وهو حامض أميني نضير analog لناسل GABA ، آليه عمله لازالت غامضه وربما يتداخل مع قنوات الكالسيوم المحكومة بالشحنة ، ولم يسجل ان له تأثير على مستقبلات الـ GABA ، وهو فعال في الصرع الجزئي والصرع الكبير التوتري – الارتجاعي الثانوي المنشأ .

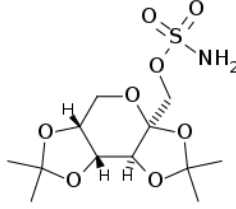


## كابابنتين

الامتصاص يعتمد على الجرعة وليس امتصاصا خطيا linear ، لا يرتبط ببروتينات البلازما ولا يتأيض ولا يحدث خطأ لانزيمات الكبد . ويطرح عن طريق البول ، نصف عمره قصير 5-8 ساعات ويعطى الدواء 2-3 مرات يوميا ، الجرعة 2400 ملغم يوميا من أعراضه الجانبية الأرق والدوار والترنح والصداع والأرتعاش العضلي .

## توبيراميت Topiramate

وهو من السكريات الاحادية ، آليه فعله تتضمن غلق قنوات الصوديوم المحكوم به بالشحنة وتنشيط فعل ناسل GABA كما انه يقلل الفعل التحفيزي للكابنيت kainite يمتص الدواء بسرعة عن طريق الجهاز الهضمي ولا يتأثر بالغذاء ، يرتبط ببروتينات البلازما (15% ) ، ويؤيض منه 20-50 % ولا يعطي مؤيضات فعالة . ويطرح الدواء مع مؤيضاته في البول ، عمر النصف للدواء 20-30 ساعة ويزداد مع الخلل الوظيفي الكلوي او الفشل الكلوي .

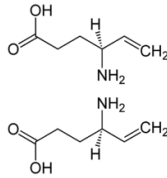


### توبيراميت

يتداخل مع ادوية الصرع الأخرى ولكن يكون التوبيراميت topiramate هو المتأثر غالبا ، يجب زيادة جرعة الأيستروجين في موانع الحمل الفموية الاستخدام عند اعطائها مع التوبيراميت لاعطاء نفس الفعل . يستخدم التوبيراميت في الصرع الجزئي والصرع العام الكبير التوتري – الارتجاجي . الجرعة 200-600 ملغم يوميا ، ومن المفضل الابتداء بـ 50 ملغم يوميا وتزداد تدريجيا لتفادي الأعراض الجانبية ، أغلب الأعراض الجانبية تحدث في أسابيع العلاج الأربع الأولى وتشمل الأرق ، التعب والدوار وبطئ العمليات الإدراكية ، تنمل ، خدر ، وعصبية المزاج ، وان حدوث الزرق (الكلوكوما ) مع اضطراب الرؤيا يقتضي إيقاف العلاج .

### فيكاباترين vigabatrin

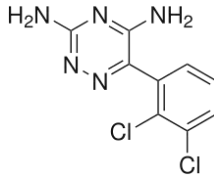
وهو كما – فنيل- كابا Y-vinyl-GABA ويعد أحد الادوية الجديدة التي تستخدم لعلاج الصرع وهو مثبط بشكل معكوس لانزيم الكابا أمينوترانسفيريز GABA - amino transferase ، الانزيم المسؤول عن أيض الـ GABA كما انه يحفز تحرر الكابا الى الاشتباك العصبي ، وهو فعال في مدى واسع من انواع الصرع خصوصا الصرع الجزئي. عمر نصف الدواء 6-8 ساعات وان فعاليته أطول من هذه الفترة ، يعطى للبالغين بجرعة فموية 500 ملغم مرتين يوميا ومن الممكن زيادتها بحيث لا تتعدى 2000-3000 ملغم في اليوم . اعراضه الجانبية تتضمن الدوار وزيادة الوزن والاختلاط الذهني وأعراض ذهانية ولذا يجب تفادي اعطائه لدى مرضى الذهان. ان الاستخدام المطول للدواء يحدث اضطراب في حقول الرؤية في ثلث المرضى المعالجين وهذا التأثير الجانبي قد لا يكون معكوسا عند قطع العلاج .



## فيكباترين

## Lamotrigine لاموترجين

وهو من مشتقات فنيل تريازين phenyl triazines يثبط هذا الدواء أفضية الصوديوم وأفضية الكالسيوم وهو فعال في الصرع البؤري focal epilepsy والصرع العام والصرع الصغير والصرع العضلي الرمعي في الاطفال والصرع الجزئي في الكبار . يمتص الدواء بشكل كامل من الجهاز الهضمي ، أرتباطه ببروتينات البلازما 55% ، يتأبض ويطرح كمقترنات مع حامض الكلوكورونويك في البول ، عمر النصف للدواء 24 ساعة ويقل عمر النصف هذا الى 13-15 ساعة في المرضى الذين يتعاطون الادوية التي تعمل حثا انزيميا . يعطى الدواء بجرعة 100-300 ملغم يوميا ، تركيزه العلاجي 3 مايكروغرام / مل .



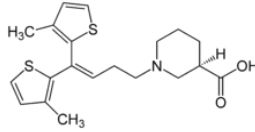
## لاموترجين

يحدث الدواء اعراض جانبية منها الصداع واختلال الرؤية والدوار والارق واحيانا الطفح الجلدي والتهابات جلدية خصوصا في الاطفال (1-2%) قد لا تخلو من الخطورة .



## تياكابين tiagabine

وهو احد مشتقات حامض نيببكتوتك nipecotic وهو مثبط لاعادة اخذ (التقاط) الـ GABA من الاشتباك العصبي لذا يعد منشطا لفعل الكابا والدواء فعال في ايقاف النوبات الصرعية في الصرع البؤري focal المقاوم للعلاج ببقية الادوية . الدواء يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم ويتأخر امتصاصه عند اعطائه مع الغذاء ، نسبة الارتباط ببروتينات البلازما 95% ويزيحه من هذا الارتباط ويزيد في سميته كل من الفينيتوين ، الكاربامازيبين والفينوباربيتال . يؤيض باكسدة حلقة الثايوفين thiophene ring والاقتران بحامض الكلوكورونك ، 2% من الدواء فقط تطرح بشكل غير مؤيض . اغلب طرح الدواء 65% عن طريق الصفراء و25% عن طريق البول . عمر نصف الدواء في البالغين 9 ساعات ويقل كلما اعطي مع أدوية تحدث الحث الانزيمي .



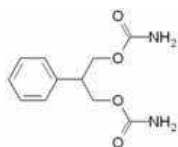
## تياكابين

الجرعة العلاجية 16-56 ملغم /يوميا تقسم الى اربع جرع يومية ، قد يحدث العصبية والدوار والأرتعاش العضلي وفقدان التركيز والكأبة . وعند حصول الاختلاط الذهني والارق والترنح يجب ايقاف الدواء .

## فيلباميت Felbamate

فيلباميت له فعالية واسعة ضد أنواع من الصرع خصوصا الصرع الجزئي غير ان استخدامه مقتصر على الحالات التي لا تستجيب للعلاج وقد وضع ضمن الخط الثالث في علاجات الصرع بسبب احداثه ل فقر الدم اللاتكويني aplastic (1:4000 من المعالجين به ) وفشل

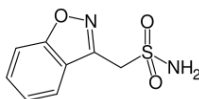
الكبد. تتضمن آلية فعل الدواء غلقه لمستقبلات الكلوتاميت ن-مثيل - د - اسبارتيت NMDA ويغلق قنوات الكالسيوم ، ويغلق قنوات الصوديوم المحكوم به بالشحنة ، عمر نصف الدواء 20 ساعة يقل مع اعطاء الفينيتوين والكاربامازيبين ، يؤيض باضافة الهايدروكسيل والاقتران ، وكمية كبيرة من الدواء تطرح غير مؤيضة في البول ، الجرعة اليومية 2000-4000 ملغم في البالغين والتركيز العلاجي الفعال 30-100 نانوغرام / مل .



**فيلياميت**

## زونيساميد zonisamide

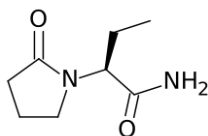
وهو من مشتقات السلفنميدات ، يغلق أقنية الصوديوم وربما يغلق أقنية الكالسيوم المحكومة بالشحنة ، فعال ضد الصرع الجزئي والصرع الكبير العضلي الأرتجاعي وبعض حالات صرع الأطفال والصرع العضلي الرمعي . يعطى بجرعة 100-600 ملغم يوميا للبالغين ومن 4-12 ملغم /يوميا للاطفال . يمتص عن طريق الجهاز الهضمي وينتشر بشكل جيد في الجسم ويرتبط بنسبة قليلة ببروتينات البلازما ويطرح عن طريق الكلية . عمر النصف للدواء 50-60 ساعة ويقل الى 20-30 ساعة اذا اعطي مع أدوية تحدث الحث الانزيمي . يطرح عن طريق البول على شكل 20% من الدواء مؤيضات مؤستلة acetyl methabolites و30% غير مؤيض و50% مقترنات مع حامض الكلوكورونك يحدث الدواء الدوار والطفح جلدي .



**زونيساميد**

## ليفيتراسيتام Levetracetam

وهو نضير للبايراسيتام piracetam analog يستخدم لعلاج الحالات المقاومة للصرع الجزئي مازالت آلية عمله غير معروفة يمتص الدواء بشكل جيد من الجهاز الهضمي ولا يتأثر امتصاصه بالغذاء ، يعطى بجرعة ابتدائية 500 ملغم مرتين يوميا عن طريق الفم تزداد الى 3000 ملغم يوميا عند الحاجة ، تعطى الجرعة ذروة التركيز في البلازما بعد 80 دقيقة ، ارتباطه ببروتينات البلازما اقل من 10% عمر النصف 6-8 ساعات وربما اكثر لدى الشيوخ ، ان ثلثي الدواء يطرح بشكل غير مؤيض في البول . ليست له تداخلات دوائية ، أعراضه الجانبية تشمل الدوار واضطرابات النوم والصداع .



### ليفيتراسيتام

#### اعتبارات سريرية

ان مريض الصرع يكون طبيعيا بين النوبات الصرعية ، وربما يتعب المريض ويحتاج الى الراحة بعد النوبة الصرعية ولكن عموما يستطيع ان يمارس نشاطاته في اليوم التالي ، غير ان مرضى الصرع يبقون خائفين من حصول النوبة في الاماكن العامة ومن ثم فانهم يواجهون التمييز وقد يفقدون اصدقائهم او مهتهم ، كما ان المرضى غير المسيطر على وضعهم لا يسمح لهم بالسياقة .

وعموما ان هناك الكثير من الادوية تستخدم لعلاج الصرع ولاستخدام اي منها فان هناك العديد من الاعتبارات ينبغي ان تؤخذ بنظر الاعتبار .

ان ادوية الصرع لا تشفي مرض الصرع ولكنها فقط تمنع حدوث النوبات الصرعية ولذا ينبغي اخذ هذه العلاجات ربما طيلة الحياة ، وبالرغم من ان اغلب الادوية المستخدمة لعلاج الصرع أمينة الاستخدام ولكنها احيانا قد تحدث اعراض جانبية مهددة للحياة مثل اثباطها لوظائف نخاع العظم او سميتها على الكبد ، فضلا عن ان اغلبها لها اعراض جانبية من الممكن تحملها .

كما انه يجب ان تتأكد من السبب الذي يقف خلف بعض انواع الصرع كالتسمم ببعض الادوية او وجود بعض الامراضيات مثل الاورام والاختامح infections والتي يجب علاجها أولا ويجب التأكد من ان النوبة الصرعية مزمنة وليست عرضيه ناجمه عن سبب آخر ، كما ويجب تشخيص نوع الصرع قبل الشروع بالعلاج واختبار نوع الدواء لان الانواع المختلفة للصرع تحتاج علاجات مختلفة ويجب الابتداء بعلاج مفرد وان لم يكن فعالا فمن الممكن استبداله بعلاج مفرد اخر وعدم استخدام العلاج المزدوج الا في الحالات المقاومة للعلاج المفرد . وعند العلاج المزدوج ينبغي تفادي التضاربات الدوائية .

## مضادات الكآبه واملاح الليثيوم Antidepressants and Lithium salts

الكآبة **depression** : هي شعور بالحزن واليأس والاحباط وعدم المتعة بالنشاطات الاعتيادية واضطراب المزاج والشعور بالأثم يترافق مع أعراض نفسوجسمانية منها الأرق والصداع والامسك وعسر الهضم وفقدان الشهية وربما يصاحبها الهوس وأفكار انتحارية .

أشارات الدراسات الكيمياحيوية الى ان الكآبة يصاحبها نقص في الأمينات الدماغية او مستقبلاتها خصوصا النورادرينالين والسيروتونين .

### آلية عمل الادوية المضادة للكآبة

ان أغلب الأدوية المفيدة سريريا في علاج الكآبة هي ادوية تنشط اما بشكل مباشر او بشكل غير مباشر ، النورأبنفرين (و) او السيروتونين في الدماغ ان ذلك يؤيد نظرية الأمينات في حدوث الكآبة ، التي تشير الى ان الكآبة تحدث اثر نقص الأمينات الأحادية مثل النورأبنفرين والسيروتونين في بعض مناطق الدماغ اما الهوس maina فيحدث نتيجة فرط افراز هذه النواقل . على أي حال ان نظرية الأمينات هي نظرية مبسطة للأمور ذلك لان هذه النظرية تفشل في تفسير كون أدوية الكآبة والهوس تغطي نقص النواقل الأمينية بشكل سريع غير ان ظهور تأثيرها المضاد للكآبة او الهوس يحتاج لعدة اسابيع . فضلا من ان فعالية مضادات الكآبة في اثباط التقاط re-uptake النواقل العصبية لاتتناسب مع تأثيرها السريري. ان ذلك وضع افتراضاً مفاده ، ان اثباط التقاط النواقل العصبية هو تأثير أولي للدواء والذي قد لا يكون مسؤولاً مسؤولية مباشرة عن الفعالية المضادة للكآبة . وقد أفترض ان كثافة المستقبلات ماقبل الاشتباك (التي تثبط افراز الأمينات ) تبدأ بالتناقص بعد 2-4 أسابيع من العلاج وان انخفاضها يؤدي الى اثباط فعلها الكابح لتصنيع وتحرر الأمينات في الأشتباكات العصبية ، وان ذلك هو المسؤول عن الفعل المضاد للاكتئاب .

## تصنيف مضادات الكآبة

1- مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة	tri cyclic antidepressants
امبرامين	imipramine
ديسيرامين	desipramine
كلومبرامين	clomipramine
ترايمبرامين	trimipramine
اميتربتيلين	amitriptyline
نورتربتيلين	nortriptyline
بروتربتيلين	protriptylin
دوكسبين	doxepin

2- مضادات الكآبة المثبطة لانزيم الاوكسيديز احادي الامين MAO-Inhibitors	
فنلزين	phenelzine
ترانيل سبرومين	tranylcypromine

3- مضادات الكآبة غير المتجانسة	
- الجيل الثاني 2 <sup>nd</sup> generation	
- الجيل الثالث 3 <sup>rd</sup> generation	

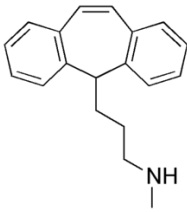
اموكسابين	amoxapine
ميرتازابين	mirtazapine
مابروتلين	maprotiline
ترازودون	trazodone
فينلافكسين	venlafaxine
بيوبروبيون	bupropion
نيفازودون	nefazodone

4- مضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين Serotonin re-uptake inhibitors	
فلوكسيتين	fluoxetine

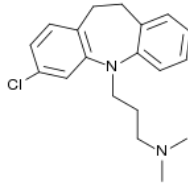
paroxetine	باروكستين
sertaline	سيرتالين
fluvoxamine	فلوفوكسامين
citalopram	سيتالوبرام

## 1- مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة Tricyclic antidepressants

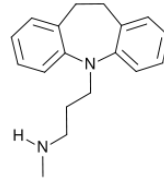
تتكون مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة من حلقتي بنزين سداسية مفصولتين بحلقة سباعية . تمتاز هذه الأدوية بقدرتها على اعاقه التقاط الأمينات (النورأبنفرين والسيروتونين ) في المشابك العصبية كما ان لها فعلا غالقا لمستقبلات المسكرين والسيروتونين ومستقبلات ألفا الأدرينالية ومستقبلات الهستامين وفعلا محاكيا لفعل الكوندين على القلب.



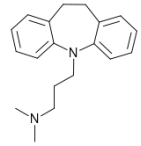
بروتربتلين



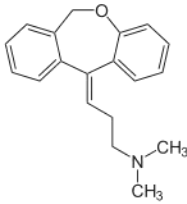
كلومبرامين



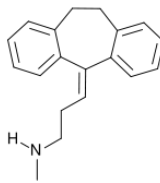
ديسبرامين



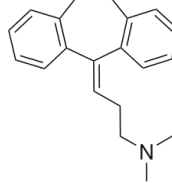
امبرامين



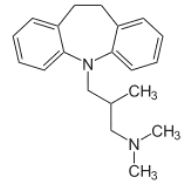
دوكسبين



نورتربتلين



اميتربتلين



ترايمبرامين

### التأثيرات الدوائية :

مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة تستخدم لعلاج الكآبة وعدم الاتزان العاطفي وحالات التشاؤم والسوداوية وحالات الهذيان المبطن بالكآبة و الذهان الوسواسي و الآثار النفسوجسمانية لبعض

الأمراض ، والميل للانتحار ، و يستخدم الأمبرامين لعلاج التبول الليلي في الاطفال (أكبر من 6 سنوات ) باحداثه تقلص العاصرة الداخلية للمثانة ، وتستخدم مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة خصوصا الاميتريبتلين لعلاج الآلام المزمنة في العديد من الحالات التي لا يعرف فيها مصدر الألم . ان تأثيرها المضاد للكآبة بطيء ويحتاج الى أسبوعين او أكثر ، لقد سجل حدوث اعتياد فيزياوي ونفسي على مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة مما يتطلب الانسحاب التدريجي منها خصوصا وانها من الأدوية التي تستخدم لفترة طويلة لعلاج الاكتئاب دون ان تفقد فعاليتها .

### الحركية الدوائية :

مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ذائبة في الدهون تمتص بسرعة عن طريق الفم وتصل ذروة تركيزها في البلازما خلال ساعة ، تتوزع هذه الادوية في مختلف انسجة الجسم ونسبة ارتباطها ببروتينات البلازما عالية تصل الى اكثر من 90% ، تتأيض بالأنزيمات الكبدية بأزالة المثل من السلسلة الجانبية كما يؤيض الأمبرامين الى دسبرامين ونفس الشيء بالنسبة للأميتريبتلين والدوكسبين ، كما ان البعض يتأيض بإضافة الهايدروكسيل والاقتران بحامض الكلوكورونك . اعمار النصف لهذه الادوية متفاوتة كثيرا فهي قصيرة بالنسبة للامبرامين وطويلة الكلوبرامين والدسبرامين والنورتريبتلين والبروتربتلين . تطرح هذه الادوية عن طريق البول وي طرح 70% منها تقريبا خلال 72 ساعة باستثناء الدوكسبين الذي يطرح بشكل اسرع حيث تطرح اغلب الجرعة خلال 24 ساعة ( جدول رقم 15).

### التأثيرات الجانبية :

ان هذه الادوية بغلقها للمستقبلات المسكرينية تحدث اضطراب الرؤية وجفاف الفم ، وارتداد البول والامساك وتعاضم الزرق (الكلوكوما) والصرع . كما ان زيادة نشاط أمينات الكتيكول يؤدي الى فرط تحفيز قلبي وربما يكون خطيرا مع الجرع العالية ، ان مضادات الكآبة ثلاثية



الحلقة تغلق مستقبلات ألفا الأدرينالية وتحدث انخفاض ضغط انتصابي ومنعكس تسارع القلب وقد يكون ذلك خطيرا في الشيوخ . كما ان هذه الادوية تحدث النعاس نتيجة غلقها لمستقبلات الهستامين H1 ، كما انها قد تحدث زيادة الوزن واضطراب الوظيفة الجنسية لدى الذكور والاناث .

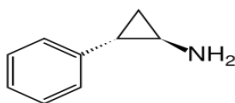
## جدول رقم 15: بعض مواصفات مضادات الكآبة ثلاثة الحلقة tricyclic

الادوية	الجرعة ملغم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/ مل	التأثير المنوم	التأثير المضاد للمسكرين (الكولين)	اغلاق مضخة الامين			نصف العمر البلازمي /ساعة	المؤيضا الفعالة	الاعراض الجانبية
					السيروتين	النورابينفرين	الدوبامين			
Amipriptyline	200-75	200-80	+++	+++	+++	++	5	46-31	نورتريبتلين	النعاس ، تأثيرات محاية للجهاز العصبي الودي ، الارتعاش والارق ، تأثيرا مضادة للمستقبلات المسكينية
clomipramine	300-75	700-240	+++	++	+++	+++	5	84-22	دس مثيل	(اضطراب الرؤية والامساك واختلاطات ذهنية
desipramine	200-75	125 <	+	+	5	+++	5	62-14	هايدروكسي	،ارتداد البول ) انخفاض ضغط الدم
Doxepin	300-75	150-30	+++	+++	++	+	5	24-8	دسمثيل	، الانتصابي ، لانظامية القلب ، ربما تهيج الذهان والنوبات الصرعية وقد تحدث تغيرات صماوية مثل زيادة الوزن واضطرابات الوظائف الجنسية
impramine	200-75	180 <	++	++	+++	++	5	24-9	دسبرامين	
nortriptyline	150-75	150-50	++	++	+++	++	5	93-18	-10 هايدروكسي	
protriptyline	40-20	170-70	5	++	?	+++	?	198-54	-	
trimipramine	200-75	-								

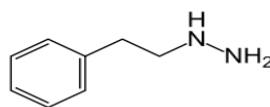
## 2- مثبطات انزيم الأوكسيداز أحادي الأمين MAO – inhibitors

كانت من اوائل الادوية التي استخدمت كمضادات للكآبة حيث ان الأبرونيازيد Iproniazid من اوائل الادوية من هذه المجموعة الذي استخدم في علاج الكآبة ثم أهمل استخدامه لظهور

أدوية أقل سمية منه . ان كل مثبطات أنزيم الأوكسيداز أحادي الأمين معكوسة الفعل وغير خصوصية ، لأنها تثبط كل من MAO<sub>A</sub> و MAO<sub>B</sub> ، انها تتحول الى مركبات فعالة ترتبط ارتباطا تكافؤياً بالانزيم ، تقسم الادوية المثبطة لأنزيم الأوكسيداز أحادي الأمين الى المركبات الهيدرازينية hydrazine وغير الهيدرازينية ومن المركبات الهيدرازينية **فينيلزين phenelzine** ومن المركبات غير الهيدرازينية داوء **ترانيل سبرومين tranylcypramine**.



ترانيل سبرومين



فينيلزين

**آلية عمل مثبطات انزيم الاوكسيداز احادي الامين :**

عند تحرر النواقل الأمينية ، النورأبنفرين والسيروتونين من العصب الى الأشتباك العصبي وارتباطها بمستقبلاتها فان الجزء الأكبر من هذه النواقل يعاد أخذها (التقاطها) re-uptake ، والجزء المتبقي يؤيض بانزيمات MAO و COMT ، وان مثبطات انزيم الأوكسيداز أحادي الأمين تثبط أيض الأمينات الدماغية وتطيل من فترة فعلها في الأشتباك العصبي مؤدية الى تعويض النقص الحاصل فيها في حالات الاكتئاب .

وعموما لقد تحدد استخدام مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين بسبب ان هذه الأدوية تتطلب تحديدات غذائية كثيرة لتداخل الكثير من الأدوية والأغذية مع عملها .

تمتص هذه الأدوية بشكل جيد عن طريق الفم ويتطلب فعلها المضاد للكآبة 2-4 أسابيع من العلاج ، تتوزع هذه المركبات بشكل جيد في الجسم وتؤيض مركبات الهيدرازين بواسطة الأستلة .

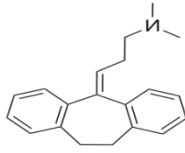
تستخدم هذه المركبات لعلاج الكآبة في المرضى الذين لا يستجيبون لبقية الأدوية او يكونون حساسين لها وربما يستفيد منها المرضى الذين يعانون من القلق او الخوف او المزاج المتقلب او الأعراض النفسية الحركية او الذين يعانون من الكآبة اللانمطية atypical أكثر من بقية المرضى . يعطى الفينيلزين بجرعة 15-45 ملغم يوميا والجرعة القصوى 75 ملغم/يوم. ترانيل سبرومين هو مركب غير هايدرزيني فعال في اثباط الاوكسيديز احادي الامين له تأثير محفز مشابهه للامفيتامين الجرعة العلاجية 20-30 ملغم .

### الاعراض الجانبية لمثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين .

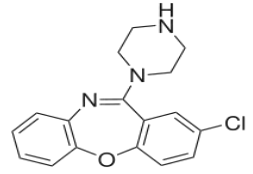
تتضمن الأعراض الجانبية المصاحبه لأستخدام مثبطات الاوكسيديز أحادي الأمين ارتفاع ضغط الدم العاصف crises خلال العلاج عند تعاطي الأغذية او المشروبات التي تحوي على تراكيز عالية من التايرامين tyramine وأمينات اخرى ، ربما تحدث هذه الأدوية انخفاض ضغط انتصابي ، دوار، عسرة البول ، جفاف الفم ، اضطرابات القذف المنوي ، الوهن والتعب العام والصداع ، ويفضل عدم أستخدامها في مرضى الاضطرابات الكبدية او عند المرضى الذين يستخدمون غالقات مستقبلات بيتا الأدرينالية او المرضى الذين يعانون من الكلوكوما. تتداخل مثبطات انزيم الأوكسيديز أحادي الأمين مع مثبطات الجهاز العصبي لانها تزيد في التأثير المنوم لهذه الادوية . ويفضل عدم اعطاء هذه الادوية مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة .

### 3- المجموعة غير المتجانسة التركيب ( الجيل الثاني والجيل الثالث):

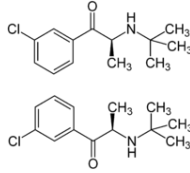
ادخلت هذه المجموعة للاستخدام بين عام 1980 و 1996 منها أربعة صنعت على أنها الجيل الثاني وهي : أموكسابين amoxapine ومابروتلين maprotiline وهما يشبهان في تركيبهما مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ، وترازودون trazodone وبيروبون bupropion وهما ذوي تركيبة مختلفة ، فيما تشمل أدوية الجيل الثالث فينلافاكسين venlafaxine ، مرتازابين mirtazapine ونيفازودون nefazodone .



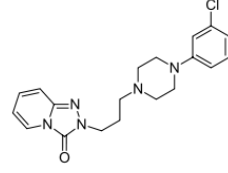
مابروتلين



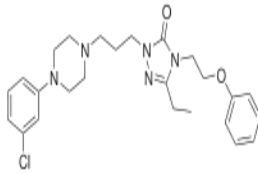
اموكسابين



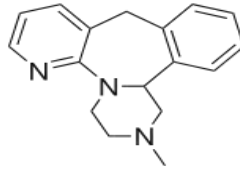
بيروبيون



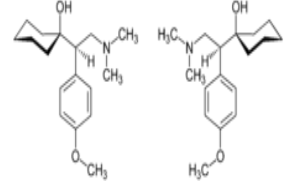
ترازودون



نيفازودون



مرتازابين



فينلافاكسين

ان الحركية الدوائية لهذه المركبات تشبه الحركية الدوائية للمركبات ثلاثية الحلقة وبعضها له مؤيضاات فعالة ، كما ان كل من ترازودون وفنلافاكسين لهما عمر نصف قصير مما يتطلب اعطائهما عدة مرات في اليوم عند بداية العلاج ومن ثم بالامكان اعطائهم مرة واحدة يوميا .

ان أموكسابين هو مؤيضا لدواء لوكسابين **loxapine** المضاد للذهان ويملك أيضا فعالية غالقة لمستقبلات الدوبامين وان امتلاكه لفعالية مضادة للكآبة وفعالية مضادة للذهان يجعله ملائما لعلاج الكآبة لدى مرضى الذهان ، على أي حال ان مضادته للدوبامين جعله يحدث أعراض الباركنسونية الثانوية وانقطاع الحيض اثر ارتفاع البرولاكتين .

## جدول رقم 16: بعض خصائص مضادات الكآبة غير المتجانسة الجيل الثاني والثالث

الادوية	الجرعة ملغم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/مل	التأثير المنوم	التأثير المضاد للمسكين (الكولين)	اغلاق مضخة الامين			نصف العمر البلازمي /ساعة	المؤيضاات الفعالة	الاعراض الجانبية
					السيروتين	النورأبنفرين	الدوبامين			
اموكسابين amoxapine	-150 300	-	++	++	+	++	+	8	8-7 هايدروكسي	اعراض جانبية مشابهة للودية ثلاثية الحلقة
بيوبروبين bupropion	-200 400	100-25	0	0	+،0	+،0	+	37-14	هايدروكسي ثريوهايدرو	دوارن جفاف الفم ، التعرق ،الارتعاش ،تحفيز الذهان والصرع
مبروتلين maprotiline	-75 300	300-200	++	++	0	+++	0	52-2	دس مثيل	مشابهة للاعراض الجانبية لثلاثية الحلقة
ميرتازابين mirtazapine	60-15	-	+++	0	0	0	0	40-20	دس مثيل	الارق ،زيادة الشهية ،زيادة الوزن ،الدوار
نيفازودون nefazodone	-200 600	-	++	+++	+،0	0	0	4-2	هايدروكسي كلورفينيل تيرازين	الدوار ،الارق ،الغثيان
ترازودون trazodone	-50 600	-	+++	0	++	0	0	9-4	كلوروفنيل ببرازين	
فينلافكسين velafaxine	-75 225	-	0	0	+++	++	o،+	10-40	دس مثيل	غثيان ،ارق ، تعرق ، دوار ،اضطراب الوظائف الجنسية

مبروتلين هو مركب رباعي الحلقة وهو يشبه دسبرامين من حيث اثباطه لأعاد أخذ (التقاط) النورأبنفرين وله تأثيراً منوما ومضاد للكولين اقل مقارنة بـ دسبرامين . ان ترازودون ملائم كمنوم أفضل من فعله المضاد للكآبة . ان فعالية نيفازودون مشابهة لفعالية ترازودون ولكنه أقل كمنوم ويعد نيفازودون مثبط قوي للسايتوكروم 43 . ويعتبر فينلافكسين مثبط قوي لالتقاط السيروتونين ومثبط ضعيف لالتقاط النورأبنفرين وفي الجرعة العالية (أكثر من 225 ملغم/يوم)

يحدث زيادة قليلة او متوسطة في سرعة القلب وضغط الدم التي تعود لاثباطه التقاط النورأبنفرين . مرتازابين مضاد كآبة له فعالية مضادة للهستامين عالية وتأثير منوم قوي كما ان استخدامه يصاحبه زيادة الوزن ويعد من الادوية الجيدة للمرضى الذين لا يستجيبون لمضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين والذين يستطيعون تحمل المرتازبين . بعض الخصائص الدوائية والاعراض الجانبية مثبتة في جدول رقم 16 .

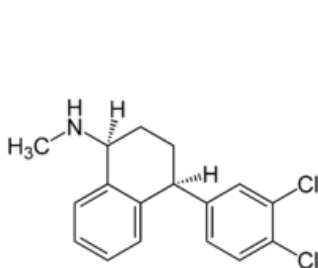
#### 4- مضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين الانتقائية

تمتاز هذه الادوية بانتقائيتها وخصوصيتها في اثباط ألتقاط السيروتونين ، حيث ان فعاليتها في اثباط التقاط السيروتونين 300-3000 مرة أقوى من فعاليتها في اثباط التقاط النورابنفرين ولديها فعالية قليلة جدا في اثباط التقاط الدوبامين . كما ان لديها فعالية بسيطة في غلق المستقبلات المسكرينية ومستقبلات الفا الادرينالية ومستقبلات الهستامين H1 ، لذا فان الاعراض الجانبية الشائعة الحدوث مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة لا تحصل مع مثبطات التقاط السيروتونين مثل انخفاض الضغط الانتصابي ، النعاس ، جفاف الفم ، اضطراب الرؤية ، ولان لهذه الأدوية أعراض جانبية قليلة وأمنة الاستخدام حتى مع زيادة الجرعة لذلك فانها أخذت دور المركبات ثلاثية الحلقة ومثبطات الأوكسيديز أحادي الأمين في علاج الكآبة . ان فعاليتها المضادة للكآبة تحتاج الى اسبوعين لكي تؤثر في تحسين المزاج وللفائدة القصوى تحتاج لـ12 اسبوع او أكثر .

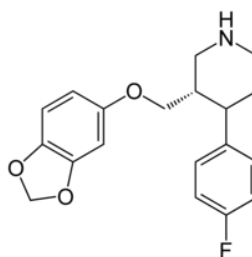
جميع ادوية هذه المجموعة تمتص بشكل جيد عن طريق الفم وتعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 5 ساعات ، ليس هناك تأثيرا كبيرا للطعام على امتصاصها . فقط سيرتالين يحصل له أيض المرور الأول على الكبد first-pass . جميع هذه المجموعة تتوزع في الجسم بشكل جيد . الخصائص والحركية الدوائية والاعراض الجانبية كما تظهر في جدول رقم 17 .

جدول رقم 17: بعض خصائص مضادات الكآبة المثبّطة لالتقاط السيروتونين

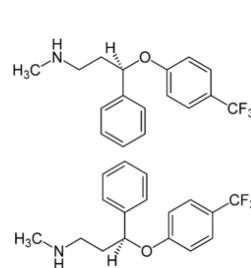
الادوية	الجرعة ملغم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/ مل	التأثير المنوم	التأثير المضاد للمسكين (الكولين)	اغلاق مضخة الامين			نصف العمر البلازمي /ساعة	المؤيضا ت الفعالة	الاعراض الجانبية
					السيروتين	النورابنفرين	الدوبامين			
سيتالوبرايم citalopram	60-20	غير معروف	0	0	+++	0	0	45-23	دسمثيل	اضطرابات معديّة معوية، ضعف الرغبة الجنسية واضطرابات الوظائف الجنسية الاخري، اقلق والاراق
اسيتالوبرايم escitalopram	30-10	=	0	0	+++	0	0	59-27	5- دس مثيل	
فلوكستين fluoxetine	60-10	=	+	+	+++	o,+	o,+	96-24	نور فلوكستين	
فلوفوكسامين fluvoxamine	50-20	=	0	0	+++	0	0	63-7	لا توجد مؤيضا ت فعالة	
باروكستين paroxetine	200-50	=	+	0	+++	0	0	24	=	
سيرتالين sertaline		=	+	0	+++	0	0	35-22	دس مثيل	



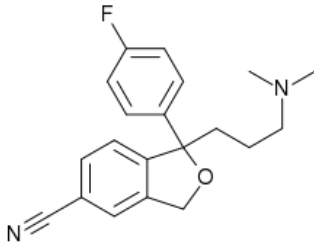
سيرتالين



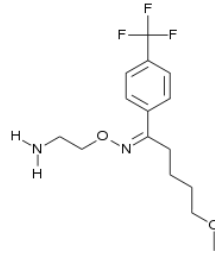
باروكستين



فلوسيتين



سیتالوپرام



فلوفوکسامین



## Lithium salts املاح الليثيوم

وتشمل هذه الاملاح

- سترات الليثيوم lithium citrate

- كاربونات الليثيوم lithium carbonate

- سلفات الليثيوم lithium sulfate

تستخدم أملاح الليثيوم في علاج أمراض الذهان والسوداوية والاكنتئاب المبطن بالأنفصام كما انها فعالة في علاج 60-80 % من حالات الهوس mania وتحت الهوس hypomania وعلاج نوبات الأمراض الذهانية وتقلبات المزاج .

### آلية التأثير

- يعتقد ان الليثيوم يؤدي فعله العلاجي من خلال تداخله مع الأشارات العصبية من خلال مستقبل يرتبط بالفوسفوتديل انوسيتول ثنائي الفوسفات (  $PIP_2$  ) الذي يعمل كرسول ثاني second messenger حيث ان الليثيوم يتداخل مع اعادة تصنيع  $PIP_2$  ويؤدي الى نضوبه في أغشية الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي ، فيما لا يتأثر مستوى  $PIP_2$  في الاعصاب المحيطية .

- يقلل الليثيوم نشاط انزيم NA-K-ATPase في غشاء الخلية حيث يحافظ هذا الانزيم على حركة وتوازن الشوارد electrolytes عبر الغشاء . ان نشاط هذا الانزيم يعتمد على المغنسيوم وان الليثيوم يتداخل مع المغنسيوم .

- الليثيوم يتداخل مع المغنسيوم ويعيق عمل الأدنليت سايكليز المعتمد على المغنسيوم الذي يحول الادنوسين ثلاثي الفوسفات الى الأدنوسين أحادي الفوسفات الحلقي .

### الحركية الدوائية

يعطى الليثيوم عن طريق الفم ويمتص من الجهاز الهضمي سريعا ويعطي ذروة التركيز خلال 2-4 ساعات ، عمر النصف للدواء 24 ساعة . ويزداد عمر النصف مع الاستخدام المستمر ،

ولوحظ انه يصل الى 57 ساعة بعد سنة من العلاج . الليثيوم لا يرتبط ببروتينات البلازما وان تركيزه العلاجي المطلوب لعلاج الهوس هو 0.7 - 1.4 ملي مكافئ ( 0.4 - 1 ملي مول /لتر) وان جرعة مقدارها 1200-2100 ملغم تعطي التركيز العلاجي المطلوب ، يتداخل الصوديوم مع امتصاص الليثيوم ويجب توخي الحذر في المرضى المحدد تعاطيهم لملاح الطعام او الذين يتعاطون المدرارات لانهم سيكونون تحت خطر التسمم به . كما ان مرضى الخلل الكلوي تحت وطئة التسمم به ايضا .

### الاعراض الجانبية :

تشمل الاعراض الجانبية اضطرابات هضمية، قلة الشهية والغثيان والقيء والسعال ، وتحدث أملاح الليثيوم زيادة التبول ، التعب ، الدوار، واضطرابات عضلية تتمثل باختلاجات عضلية وترنح حركي وأرتعاش الأطراف وتلغم الكلام ، يؤثر الليثيوم على وظائف الغدة الدرقية بسبب الدراق بسبب خفضه لنشاط الغدة , تحدث أملاح الليثيوم تغييرات في تخطيط القلب (انخفاض او انقلاب موجة T ) ، وكقاعدة لا يصلح الليثيوم لمرضى الكليتين او مرضى القلب والأوعية الدموية . وعموما ان لأملاح الليثيوم هامش أمان قليل فان تجاوز تركيزها في الدم 1.3 – 1.5 ملي مكافئ يؤدي الى حالة سبات واختلاجات عضلية ووهط قلبي ووعائي قد ينتهي بالوفاة .

## المسكنات المركزية المورفينية opioid analgesics

عرف الأفيون منذ 7000 سنة حيث أشارت بردية ابرز المصرية Ebers الى انه كان يستخدم في علاج المغص عند الأطفال وورد في ملاحم هوميروس باعتباره الدواء الذي يهدئ الألم والغضب ويمحو من الذاكرة كل أثر للأحزان ، عرف أيضا في آسيا الصغرى وأوربا بان عصارته تحوي على مواد مزيلة للآلام وتحدث النوم وتوقف الإسهال ، وان الجرع القليلة منه تحدث النشوة والسرور euphoria وبقي الأفيون يستخدم كمادة خام حتى تم تنقية المورفين من عصارته على يد سيرتورنر Sertuner عام 1806 واشتق اسم المورفين من مورفوس Morpheus وهو اله النوم لدى الإغريق .

### قلويدات الأفيون

الأفيون هو الخلاصة أو العصاراة اللبنية الجافة لثمار نبات الخشخاش somniferum Papavar ، يحتوي على مزيج من القلويدات وتقع على نوعين

#### 1- قلويدات البنزيل ايزوكوينولين penzylisoquinoline alkaloids

وتشمل المورفين morphine نسبته 10% من عصاراة الأفيون opium juice والكودايين codeine ونسبته 0,5% من عصاراة الأفيون ، وثبايين thebaine ونسبته 1% من عصاراة الأفيون .

#### 2- قلويدات الفينانثرين phenanthrene alkaloids

وتشمل بابافرين papaverine ونسبته 1% من عصاراة الأفيون وناركوتين narcotine (ناسكابيين nascapine) ونسبته 0,6% من عصاراة الأفيون ونارسين narceine ونسبته 0,3% من عصاراة الأفيون .

## المستقبلات الأفيونية

ترتبط الأفيونات مع مستقبلات بروتينية في غشاء بعض الخلايا في الجهاز العصبي المركزي وفي النهايات العصبية في الجهاز العصبي المحيطي وفي بعض خلايا المسلك المعدي المعوي وفي أجزاء أخرى .

المورفينات تحدث التسكين من خلال فعلها على أجزاء في الدماغ تحوي على مورفينات داخلية هي ببتيديات في طبيعتها الكيمائية ، هناك ثلاث عوائل من الببتيديات المشابهة للأفيونات تفرز داخلياً opioid peptides وهي :

مجموعة الانكفالين enkephaline ومجموعة الاندورفين endorphins ومجموعة الداينورفين dynorphines ( جدول رقم 18 )

جدول رقم 18: مستقبلات شبيهات المورفينات الداخلية ، إلفة شبيهات المورفينات الداخلية لهذه المستقبلات وبعض وظائف هذه المستقبلات

نوع المستقبل	وظائف المستقبل	إلفة شبيهات المورفينات الداخلية
ميو M(mu)	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ، التنويم ، تشييط التنفس ، تقليل حركة المسلك المعدي المعوي ، السيطرة على الإفراز الهرموني وإفراز النواقل العصبية	الاندورفين < الانكفالين < الداينورفين
دلتا (delta)	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ، السيطرة على الإفراز الهرموني وإفراز النواقل العصبية	الانكفالين << الاندورفين والداينورفين
كبأ k (kappa)	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ، التأثيرات النفسية ، يقلل حركة المسلك المعدي المعوي	الداينورفين << الاندورفين والانكفالين

## توزيع مستقبلات المورفينات الداخلية

تتواجد المستقبلات المورفينية في خمس مناطق في الجهاز العصبي المركزي فضلاً عن تواجدها في الالياف العصبية الحسية المحيطية وخلايا الجهاز المناعي .

- 1- قنطرة الدماغ brainstem: المستقبلات المورفينية تتوسط التنفس ، السعال ، الغثيان ، القيء، المحافظة على ضغط الدم ، قطر البؤبؤ ، والسيطرة على الافراز المعدي .
- 2- المهاد الاوسط medial thalamus : هذه المنطقة تتوسط الآلام العميقة .
- 3- الحبل الشوكي spinal cord: ان المستقبلات في المادة الجلاتينية للدماغ تستخدم في استقبال المعلومات الحسية والتعامل مع الحوافز المؤلمة الواردة .
- 4- تحت المهاد hypothalamus : وهذه المستقبلات تؤثر على افراز الغدد الصماء .
- 5- الجهاز الحوفي limbic system : وان اغلب المستقبلات في هذه المنطقة تتركز في اللوزة amygdale وتؤثر على الجوانب العاطفية و يعتقد ان لا علاقة لها بالالم .
- 6- المستقبلات المورفينية الطرفية : المورفينات ايضاً ترتبط بالالياف العصبية الحسية المحيطية ونهاياتها . وتنشط تحرر المواد ما قبل الالتهاب المحفزة excitatory proinflammatory (مثلاً substance p) من هذه النهايات .
- 7- كما توجد المستقبلات المورفينية في الخلايا المناعية ومن غير المعروف لحد الان مدى ارتباط هذه المستقبلات في الاستجابة والتحسس للمحفزات المؤلمة .

## تصنيف الأفيونات على اساس طبيعتها الى

- الأفيونات الطبيعية natural : وتضم المورفين والكودايين والثبايين .
- الأفيونات نصف المصنعة semisynthetic : وتضم هايديرومورفون ، هايديروكودون، اوكسي كودون ، المورفين ثنائي الاستيل(الهيرويين) و النيكومورفين و داي بروبانوئيك مورفين و بنزيل مورفين واثيل مورفين

- الأفيونات المصنعة synthetic : وتضم فنتانيل و بثدين و ميتادون و ترامادول و بروبوكسيفين .

- الأفيونات الجسمية او الباطنية endogenous : والتي تفرز داخل الجسم وتضم اندورفين و انكفالين وداينورفين .

تصنف المسكنات المركزية على اساس الفعل الى :-

### 1- الشادات القوية strong agonists

- مورفين morphine  
- ميبريدين meperidine  
- ميتادون methadone  
- هيرويين heroin  
- فنتانيل fentanyl

- Sufentanil alfentanil remifentanyl

### 1- الشادات متوسطة الفعل moderate agonists

- كوداين codein  
- اوكسي كودون oxycodone  
- بروبوكسي فين propoxyphene

### 2- الشادة - الضادة والشادة جزئياً mixed agonist – antagonist & partial agonists

- بنتازوسين pentazocine  
- بيوبرينورفين buprenorphine  
- نالبوفين nalbuphine

### 3- المسكنات الاخرى other analgesics

- ترامادال tramadol

### 4- الضادات antagonist

- نالوكزون naloxone  
- نالتوكزون naltrexone

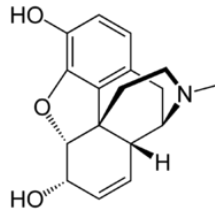
## جدول رقم 19: بعض خصائص المسكنات المركزية

التصنيف	الادوية	اقصى جرعه للبالغين ملغم	مدة الفعل / ساعة	احتمالية سوء الاستخدام
المسكنات الشادة القوية strong agonists	morphine مورفين	10	5-4	عالي
	meperidine ميبيريدين	100-50	4-2	عالي
	methadone ميتادون	10	5-4	عالي
	fentanyl فننتانيل	0,2	5-4	عالي
	alfentanil	عن طريق الحقن فقط	0,75-0,25	عالي
	Sufentanil	0,02 الحقن فقط	1,5-1	عالي
	heroin هيرويين	3	4-3	عالي
الشادة متوسطة الفعل moderate agonists	codein كودايين	60-30	4-3	متوسط
	oxycodone اوكسي كودون	4,5	4-3	متوسط
	propoxyphene بروكسي فين	120-60	3-52-4	قليل
الشادة الضادة والشادة جزئيا Mixed agonist – antagonist and partial agonist	pentazocine بنتازوسين	60-45	8-4	متوسط
	buprenorphine بيوبرينورفين	0,3	5-4	عالي
	nalbuphine نالبوفين	10	1	قليل
الضادات antagonists	naloxone نالوكزون	لا يستخدم كمسكن		لا يوجد
	naltrexone نالتوكزون	لا يستخدم كمسكن		لا يوجد

## الشادات القوية strong agonists

### المورفين morphine

وهو أهم المسكنات الموجودة في الأفيون الخام يحدث فعاليته البايو لوجية من خلال الارتباط بالمستقبلات المورفينية في الجهاز العصبي المركزي واجهزة اخرى كالجهاز المعدي المعوي والمثانة البولية . ان المورفين يحدث فرط استقطاب الخلية العصبية واثباط تهيج العصب ، كما يحدث اثباط ما قبل الاشتباك لتحرر النواقل العصبية . المورفين يعمل على مستقبلات (كبأ) في الصفحة 1 و2 من المادة الجلاتينية substantia gelatinosa للحبل الشوكي ويمنع تحرر المادة ب substance p التي تتوسط الألم في الحبل الشوكي كما انه يثبط تحرر العديد من النواقل العصبية المحفزة من النهايات العصبية التي تنقل التحفيز المؤلم painful stimuli .



المورفين

### تأثيرات المورفين

- الجهاز العصبي : بالجرع العلاجية قد يحدث تأثيرا منبها في البداية يليه تأثيرا مسكنا ومنوما وإحساس بنشوة مع اضطراب التفكير والذاكرة والانتباه وعلامات عدم الاكتراث واللامبالاة ، وبالجرع العالية يحدث النوم المورفيني وتسكينا للألم الحشوي والمركزي والمحيطي ويرفع عتبة الشعور بالألم . وقد اشرنا سابقا الى آليات تأثيره المسكن .
- الجهاز التنفسي : ان المورفين يثبط مركز التنفس في النخاع الشوكي كما انه يقلل حساسية مركز التنفس للضغط الجزئي لثاني اوكسيد الكربون (  $pCO_2$  ) ، ويثبط الإفرازات القصبية ويقلص القصبات الهوائية بسبب تحريره للهستامين ، كما انه يثبط مركز السعال في الحبل



- الشوكي ، أي ان له تأثيرات مضادة للسعال antitussive ، وعموماً يعتبر اثباط مركز التنفس هو السبب الرئيسي لحدوث الوفاة في التسمم الحاد بالمورفينات .
- التأثير على مركز القيء : يحفز المورفين بشكل مباشر منطقة قدام المتقبل الكيمياوي CTZ مؤدياً الى حدوث القيء .
- تحرير الهستامين : المورفين يحفز إفراز الهستامين مؤدياً الى توسع الأوعية الدموية والتعرق وتقلص القصييات الهوائية .
- التأثير على العين : المورفين يضيق البؤبؤ نتيجة تحفيز مستقبلات (ميو) و (كبا) المورفين يحفز نواة Edinger –Westphal في العصب المحرك البصري oculomotor nerve الذي يحفز الأعصاب اللاودية في العين حيث ينتقل التحفيز من العصب الثالث الى العقدة الهدبية ثم الى العصب اللاودي للعضلة الدائرية مؤدياً الى تقلصها وتضييق البؤبؤ وتعد هذه العلامة من ميزات استخدام المورفين .
- التأثير على الجهاز القلبي الوعائي : ليس للمورفين تأثير كبير على سرعة القلب أو ضغط الدم ماعدا في الجرعة العالية التي قد يحصل معها تباطؤ القلب وانخفاض ضغط الدم . وعموماً بسبب اثباط التنفس وارتداد ثاني اوكسيد الكربون يحصل توسع في الأوعية الدماغية ويزيد ضغط السائل المخي الشوكي لذا فان المورفين لا ينبغي ان يعطي في جروح الرأس head injury .
- الجهاز المعدي المعوي : يقلل المورفين من إفراز وحركة المعدة ويقلل من حركة الأمعاء وإفرازها ويزيد من شد العضل المعوي وشد عاصرة المخرج ويحدث الإمساك ويستخدم لعلاج الإسهال . كما ان المورفين يزيد إفراز الصفراء ويزيد ضغط القنوات الصفراوية نتيجة تقلص عضل الصفراء وتقلص العاصرة الصفراوية ، كما ان المورفين يزيد من إفراز البنكرياس .
- التأثيرات الصماوية : ان المورفين يثبط إفراز الهرمونات المحفزة لإفراز الهرمونات المحفزة للقتد gonadotropin وإفراز الهرمون المحفز لإفراز هرمونات قشرة الكظرية وبذا فانه يقلل كل من الهرمون المحفز للجريبات FSH والهرمون اللوتيني LH والهرمون المحفز لقشرة

الغدة الكظرية ، ويقل مستوى التستستيرون والكورتزول ، ويحفز المورفين إفراز البرولاكتين وهرمون النمو من خلال كبحه للثبات الدوباميني ، كما ان المورفين البرولاكتين وهرمون النمو من خلال كبحه للثبات الدوباميني ، كما ان المورفين يزيد من إفراز الهرمون المانع للإبالة ADH ويقلل حجم البول ، ان تأثيرات المورفين على حرارة الجسم ثنائية الطور معتمدة على الجرعة، الجرعة القليلة تقلل الحرارة والجرع العالية تزيدها.

### الاستخدامات السريرية للمورفين :

إحداث التسكين analgesia : ويستخدم لآلام احتشاء العضلة القلبية ، الآلام الحشوية الحادة ، نوبات تهيج القولون ، الآلام المعوية والكلوية ، الآلام السرطانية الحادة والمزمنة ، يعطى في التحضير للعمل الجراحي (وينهى عن استخدامه في اصابات البطن الجراحية الحادة) (التهاب الزائدة الدودية ، التهاب البنكرياس الحاد النزفي ، التهاب البريتون الحاد ، التهاب المرارة الحاد). - يستخدم في علاج عسر النفس الناجم عن الاستسقاء الرئوي حيث يقلل المورفين من المقاومة الوعائية المحيطية بسبب تأثيره المرخي للأوعية الدموية .

- بسبب احداثه الامسك فان المورفين والادوية المشابهة قد تستخدم في علاج الاسهال الشديد.  
- لعلاج السعال : يحدث المورفين اثباط مركز السعال غير ان الكودايين والدكستروميثورفان أكثر استخداما لهذا الغرض خصوصا ان فعالية الكودايين في منع السعال أكثر من المورفين.

### الحركية الدوائية للمورفين

امتصاصه من الجهاز الهضمي بطيئا والدواء غالبا لا يعطى عن طريق الفم ، وبالمقارنة فان الكودايين يمتص بشكل جيد عن طريق الفم ويعطى فميا . ولان المورفين يتعرض الى أيض المرور الاول first pass في الكبد لذلك يعطى حقتاً عن طريق الوريد او العضل او تحت الجلد . وفي مرضى السرطان الذين يعانون من آلام مزمنة قد يعطى عن طريق الفم على شكل حبوب بطيئة التحرر slow release ، فيما حضرت حديثا محاقن بمقدور المريض حقنها لنفسه . ومن الجدير بالذكر ان المورفينات قد يساء استخدامها بطرق مثل استنشاق مساحيقها او تدخين المورفين الخام والتي تعطي تأثيراً سريعاً .

يتوزع المورفين بشكل سريع في الجسم ويدخل جميع أجهزة الجسم كما يعبر المشيمة الى الجنين (لا ينبغي استخدامه كمسكن اثناء الولادة) ويعد المورفين اقل ذوبانية في الدهون من الفنتانيل والميثادون والهيرويين لذلك فان وصوله الى الدماغ اقل من هذه الادوية .

يتأريض المورفين بالاقتران بحامض الكلوكورونك في عدة مواقع ويعد مؤيضه مورفين -6- كلوكورنايد فعالا جدا كمسكن ، تطرح المؤيضات المقترنه في البول وكمية قليلة في الصفراء. المورفين يجب ان تقلل جرعتة في الشيوخ لعدة اسباب منها قلة الأيض وانخفاض الوظيفة الكلوية ، كما انه لا ينبغي ان يعطى للرضيع لضعف المقدرة على أبيضه ، فترة فعل المورفين 4-6 ساعات ( بعض خصائص المسكنات المركزيه ، جدول رقم 19) .

### المستحضرات والجرع

المورفين محضر على شكل سلفات في حبوب 15، 30، 60 ملغم وشراب 10، 20 ملغم / 5 مل ، وتحاميل 5، 10، 20، 30 ملغم وحقن 1، 2، 4 ، 5 ملغم /مل .

### الاعراض الجانبية

المورفين يحدث القيء، حدة المزاج ، انخفاض الضغط ،ارتفاع ضغط القحف وقد يكون خطيراً في جروح الرأس heading injury ، المورفين يزيد من اختناق الدماغ ischemia وربما يحدث ارتداد البول الحاد في مرضى تضخم البروستات ، ويجب ان يستخدم بحذر او يمتنع عنه في مرضى الربو والعجز الكبدى . في حالات التسمم يحصل غثيان وقيء وجفاف الفم ،تسارع القلب ،النعاس ، تضيق البؤبؤ ، تثبيط التنفس الذي ربما يكون حاداً مؤدياً الى الوفاة فضلا عن الوهط الوعائى الناجم من اثباط المركز الوعائى الحركى vasomotor . ويجب ان يعالج بأيقاف العلاج واعطاء مضادات المورفين .

وتظهر علامات الادمان على المدمنين متمثلة باضطرابات ذهنية ، ضعف الذاكرة ، واضطرابات دموية قلبية ووعائية ، وهبوط الضغط وفقر الدم . واضطرابات غذائية ، وفقدان الشهية ونقص الوزن وتضيق البؤبؤ . وان حرمان المدمن من المورفين يؤدي الى ظهور الاعراض الانسحابية المتمثلة بالتثاؤب والقلق وزيادة الافراز الأنفي والتدمع والتعرق وبعد 24

ساعة تظهر عليه العصبية والتوتر والارق والآلام العضلية وتسارع القلب والتنفس وآلام  
بطنية. ويعالج باعطاء بدائل المورفين في مراكز طبية متخصصة .

### مضادات الاستطباب بالمورفين والتداخلات الدوائية :

تشمل مضادات الاستطباب : حالات القيء الحادة ، الرضع ، تضخم البروستات ، نقص الدرقية  
، ارتفاع ضغط القحف ، القصور او العجز الكبدي واليورفريا .

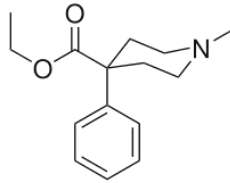
كما انه يجب توخي الحذر من اعطائه مع مضادات الكآبة (المتبطة لأنزيم الاوكسديز أحادي  
الأمين MAO-Inhibitors وثلاثية الحلقة tricyclic ) و مثبتات الجهاز العصبي المركزي  
الباربجيوريت والكحول ومضادات الذهان كالفينوثيرازينات حيث ان هذه الأدوية تآزر فعله  
المتببط لمركز التنفس والتمببط للمركز المحرك الوعائي .

### التحمل والاعتیاد tolerance and dependence :

ان الجرعة المتكررة من المورفين يحدث لها تحمل للتأثيرات المثبطة للتنفس ، المسكنة ، المنشوة  
والتأثير المنوم للمورفين ولكن لا يحصل تحمل لتأثيره المقلص للبؤبؤ وتأثيره المحدث  
للمسك. يحدث لدى المستخدمين اعتیاد نفسي وجسمي للمورفين والشادات الاخرى ، وان  
الاعراض الانسحابية منه تتضمن أعراضا حركية ونفسية وكما وضحت سابقا .

### مبيريدين Meperidine (الببثيديين pethidine )

وهو مسكن مركزي مصنع (فنييل ببيريدين ) لا يرتبط تركيبيا بالمورفين . يمتص بشكل جيد  
عن طريق الجهاز الهضمي ، يعطى عن طريق الفم والعضل ، للدواء فترة فعل 2-4 ساعة  
وهي أقصر من المورفين ، يتأیض بازالة المثل الى نورمبيريدين في الكبد ويطرح في البول .



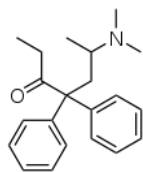
مبيريدين

المبريدين أقل فعالية تسكينه من المورفين بعشرة مرات وله نفس الفعالية في اثباط التنفس كما للمورفين، ولكن ليس له فعالية مهمة على الجهاز القلبي الوعائي . وعندما يحقن ويريداً فإنه يقلل المقاومة الوعائية المحيطية ويزيد جريان الدم المحيطي وربما يزيد سرعة القلب ، كما في المورفين فإن المبريدين يوسع أوعية الجملة العصبية ويزيد إنتاج السوائل وضغط السائل المخي الشوكي ، لا يحدث تضيق شديد في البؤبؤ وربما يؤدي الى توسعه بسبب فعاليته المشابهة للاتروبين .

يستخدم كمسكن في الالام الحادة ويشار الى انه مسكن لاي ألم شديد . ليست له فعالية مضادة للسعال او موقفة للاسهال واحداثه لارتداد البول اقل ، وبسبب هذه المواصفات فضلا عن قصر فترة فعله فإنه المسكن المركزي الذي غالبا يستخدم في الولادة .

### ميثادون methadone

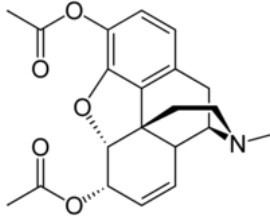
انتج من تحويل الداى هيبتان ، ان فعاليات هذا الدواء المصنع مشابهة للمورفين وهو أكثر فعالية من المورفين في الأخطاء الفمي . ان فترة الفعل التسكينى للميثادون مشابهة للمورفين بالرغم من ان عمر النصف له أطول ويرتبط ببروتينات البلازما ويتراكم في الانسجة ، يمتص بشكل جيد من المسلك المعدي المعوي ويؤيض في الكبد ويطرح في البول والصفراء كمؤيضاة غير فعالة يستخدم بشكل رئيسي كمسكن ويستخدم للتقليل من الاعراض الأنسحابية للمدمنين على الهيرويين والمورفين . يحدث من الأعراض الجانبية مايشابه المورفين ، يحدث له كل من التحمل والأعتياد ولكن الأعراض الأنسحابية منه أقل شدة من بقية المورفينات .



ميثادون

## الهيريويين heroin

وهو مورفين ثنائي الاستيل ، أحد المسكنات القوية حيث ان 2- 5 ملغم من الهيريويين تعادل فعالية 10 ملغم من المورفين ، عند حقن جرعة علاجية منه تحت الجلد فانه يزيل الألم مع بداية فعل أسرع كونه أكثر ذوبانية في الدهون من المورفين ولكن فترة فعله أقصر منه. يتحول في الجسم الى مورفين، ان احداثه للنشوة وبالتالي الايمان عليه أكثر من المورفين لذا لا يستخدم طبيا .



الهيريويين

## فنتانيل fentanyl

ويستخدم هذا الدواء للتخدير وهو أكثر فعالية من المورفين وبداية فعله أسرع وفترة فعله أقل وقد تم التطرق اليه في المخدرات العامة .

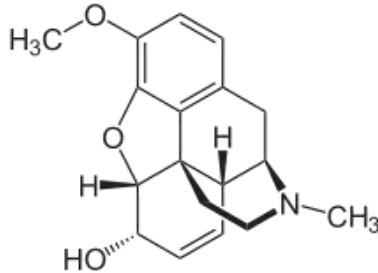
**سفتانيل sefentanil** وهو أكثر فعالية من فنتانيل وأسرع فعلا وأقصر فترة فعل منه ، اما **ألفنتانيل alfentanil** فهو أقل فعالية من الفنتانيل وأسرع منه فعلا واقصر فترة فعل لكنه أقل فعالية ، **ريميفنتانيل remifentanil** أيضا أقل فعلا من فنتانيل ويستخدمون كمساعدين adjunct للتخدير العام ( التراكيب الكيمياويه ذكرت في فصل المخدرات العامه ).

## الشادات متوسطة الفعل moderate agonists

### كودايين codeine

انه مسكن متوسط الفعل له (10/1) قوة المورفين التسكينية ، ويحدث اثباط تنفسي أقل كما انه يحصل الميل للايمان عليه أقل من المورفين ، ان 15% من الكودايين تتأيض في الجسم

الى مورفين ولكن فعالية الكودايين تعود الى الكودايين نفسه ، يستخدم الكودايين في العديد من المستحضرات كمسكن ممزوجا مع المسكنات الطرفية peripheral analgesics كما مع الاسيتامينوفين . غالبا ماتستخدم هذه المستحضرات لعلاج الالام التي لا تفيد فيها المسكنات الطرفية بمفردها غير انه غير كافي لازالة الألم بعد العمليات الجراحية بمفرده .

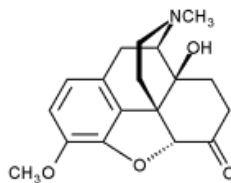


### كودايين

الكودايين يعطى عن طريق الفم بجرعة 10-15 ملغم كمنشط للسعال لاثباته مركز السعال في النخاع الشوكي . وللتسكين قد يعطى عن طريق الفم اوالحقن الوريدي بجرعة 5-64 ملغم معتمدا على حجم وعمر المريض وطبيعة الألم .

### أوكسي كودون oxycodone

انه مسكن تعادل 10-15 ملغم منه فعالية 10 ملغم من المورفين او 120 ملغم من الكودايين ، وبعد الأخطاء الفمي فان التأثير المسكن يبدأ خلال 10-15 دقيقة ويصل ذروة التأثير بعد 45 دقيقة ويستمر 3-6 ساعات . يستخدم في الآلام المتوسطة و الشديده مثل الآلام الناجمة عند الجروح وانزياح المفاصل وآلام الكسور والآلام العصبية وآلام مابعد الولادة وقد مزج بعدة مستحضرات مع المسكنات الطرفية كالاسبرين والفيناستيل والكافايين .

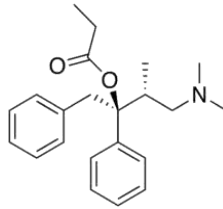


### اوكسي كودون

ميل المتعاطين له للادمان عليه اقل من المورفين ، أعراضه الجانبية تشمل الدوار والضعف والغثيان والقيء والامساك والشري urticaria والهرش الجلدي . اما اثباطه للجهاز القلبي الوعائي والتنفسي فهي مشابهة للكودايين .

### بروبوكسي فين propoxyphene

يستخدم كمسكن ويرتبط كيميائياً بالميثادون لكنه 12-15 مرة أقل منه فعالية كمسكن وفي الجرعة المتكافئة دوائياً فان له خصائصا واعراضا جانبية مشابهة لبقية المسكنات المركزية . يعطى بجرعة 60-120 ملغم عن طريق الفم وتكون فترة التسكين 4-5 ساعات .



### بروبوكسي فين

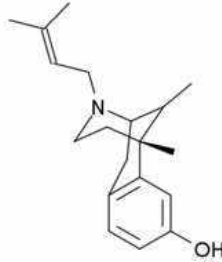
### الشادة – الضادة والشادة جزئياً

### بنزازوسين pentazocine

وهو من المسكنات التي لها فعل مختلط شاد-ضاد agonist- antagonist حيث ان لها فعلا مضاد للمورفين (تغلق مستقبلات ميو M ودلتا ) ، وهي مسكنات جيدة من خلال فعلها الشاد على مستقبلات (كَبَا) وانها لاتحدث اضطرابات ذهنية مثل النالورفين وأقل من المورفين في احداث النشوة (السرور) euphoria . يعطى بجرعة 30-50 ملغم (4 مرات أقل فعالية من المورفين ) وفترة فعله 3-4 ساعات . يستخدم لتسكين الالام المتوسطة ويستخدم بدل من المورفين لعلاج اعراض الحرمان المورفيني في علاج المدمنين على المورفين ، ربما يعطى عن طريق الفم او الحقن ، في الجرعة العالية يحدث الدواء اثباط تنفسي من الممكن عكسه



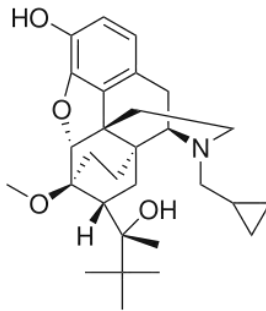
بالنالوكزون ، ويقلل حركة الجهاز الهضمي . الجرعة العالية تزيد ضغط الدم وتحدث القلق ، الهلوسة والكوابيس الليلية وتسارع القلب والدوار .  
لا يفضل استخدامه لدى مرضى الجلطة القلبية لأنه يزيد معدل الضغط الابهرى aortic pressure وضغط الشريان الرئوي ويزيد عمل القلب . كما ان الدواء يقلل الجريان الدموي الكلوي ، ويحصل التحمل والاعتیاد عليه مع الاستخدام المتكرر .



**بنزازوسين**

### **بيوبرينورفين Buprenorphine**

ايضا يعمل كضاد على مستقبلات (ميو) يتميز بانه لا يحدث الأدمان او التعود عليه بسبب خواصه المضادة للمورفين ، يستخدم بديلا عن المورفين في ازالة آلام احتشاء عضلة القلب وآلام مابعد الجراحة .



**بيوبرينورفين**

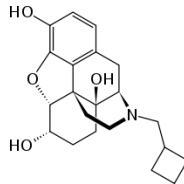
الجرعة 0.3 - 0.6 ملغم بالعضل يكرر عند الحاجة كل 6-8 ساعات كما بالامكان حقنه وريدياً ببطئ . يؤيض بالانزيمات الكبدية بازالة مجموعة الألكيل والاقتران بحامض

الكلوكورونك ويطرح عن طريق الصفراء والبول ، يحدث أعراضا جانبية منها النعاس والقيء والغثيان والدوار والاثباط التنفسي الذي لا يمكن عكسه بالنالوكزون nalaxone .

### نالبوفين nalbuphine

يشبه البنتنوزوسين حيث يستخدم لعلاج الآلام المزمنة غير انه لا يحدث تأثيرات على القلب كما ان احداثه للتأثيرات النفسية اقل من البنتنوزوسين ويحدث الدواء اثباطا تنفسيا . 10 ملغم من النالبوفين تعادل في فعاليتها المسكنة 10 ملغم من المورفين وان الاثباط التنفسي متساويا لكلا الجرعتين من الدوائين .

أعراضه الجانبية تتضمن النعاس والميل للنوم ، التعرق ، الصداع ، النشوة . نصف عمر الدواء 5 ساعات .



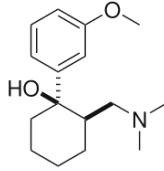
### نالبوفين

### المسكنات الاخرى

### ترامادول tramadol

وهو مسكن مركزي يرتبط بمستقبلات (ميو) كما انه يثبط قليلا إعادة التقاط النورابينفرين والسيروتونين ، فعاليته المثبطة للتنفس أقل من المورفين ، الدواء يتأيض في الكبد وأحد مؤيضاته فعالا . يستخدم للآلام المتوسطة والشديدة ، قد يحدث تفاعلات تأقية anaphylactic ، يجب تحاشي اعطائه في مرضى الصرع خصوصا الذين يتعاطون الكاربامازيبين لانه يزيد من أيضه بسبب الحث الانزيمي ، كما يتحاشى اعطائه في مرضى الكآبة الذين يتعاطون مثبطات الاوكسديز احادي الامين او مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة او مضادات الكآبة المثبطة لاعادة التقاط السيروتونين .

تأثيراته الجانبية : الغثيان والقيء وجفاف الفم واثباط مركز التنفس ، وتظهر أعراض متلازمة الانسحاب عند الانسحاب منه .

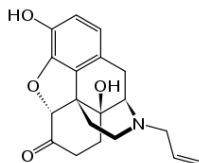


ترامادول

### مضادات المورفينات

### نالوكزون naloxone

وهو مشتق ن - أليل للأوكسي مورفون وهو ضاد للمورفينات يستخدم في علاج الاثباط التنفسي، والأغماء، والتأثيرات الوعائية للمورفينات وخلال 1-2 دقيقة من حقنه، ليس له فعالية شادة لذلك فانه لا يثبط التنفس، وهو ضاد بغض النظر عن طبيعة المستقبلات المشغولة بالدواء المورفيني غير ان جرعة أكبر ربما تكون مطلوبة كمضاد للمورفينات الشادة - الضادة مقارنة بالجرعه المطلوبه لمضادة المورفين، جرعة البالغين من النالوكزون هي 0.4 - 2 ملغم وريديا خلال فترات 2-3 دقائق حسب الحاجة، وتستطيع هذه الجرعة الوريدية معالجة الاثباط التنفسي خلال 30 ثانية، حيث ان فعله سريع ويستمر 45 دقيقة او اكثر ولان المورفينات غالبا ماتكون طويلة المفعول لذا يتطلب حقن النالوكزون عدة مرات وربما يتطلب التسريب الوريدي. غالبا يعطى حقنا، ويتأيض في الكبد وتفتن مؤيضاته بحامض الكلوكونك. في الولادة فان الام التي اخذت إحدى المورفينات ربما تحتاج اعطاء جرعة من النالوكزون قبل الولادة لعكس الاثباط التنفسي لدى الجنين ومن الممكن ان يحقن النالوكزون الى الجنين عبر الحبل السري.

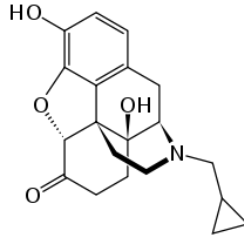


## نالوكزون

### نالترىزون naltrexone

وله فعل مشابه للنالوكزون وله فترة فعل أطول منه ثلاث مرات ، كما ان من الممكن اعطائه فميا . ان جرعة فموية مفردة منه تستطيع غلق تأثيرات الهيرويين لمدة 48 ساعة ويعطى مع الكلوندين clonidine وأحيانا مع بروبرينورفين buprenorphine للعلاج السريع للتسمم بالمورفينات . كما انه جيد لعلاج الكحولية بآلية غير معروفة ولكن تفضل عليه البنزوزبينات .

من اعراضه الجانبية الغثيان والقيء وآلام المفاصل وآلام وتشنجات بطنية وقد سجلت عليه سمية على الكبد ويحذر اعطائه لمرضى التهاب الكبد الحاد او مرضى الفشل الكبدي .



نالترىزون

## المصادر

- Aminoff , MJ (ed.) Neurology and general medicine :Neurological aspects of medical disorders.3<sup>rd</sup>ed .Churchill-Livingston,Newyork , 2001.
- Bone, I.; Fuller , F (ed.); Neurology in practice:Epilepsy , J.Neurol. Neurosurg . Psychiatry, 2001,70 (suppl I ).ii1-27
- Bone, I.; Fuller, F (ed.); Neurology in practice : Sleep and coma. J.Neurol. Neurosurgery. Psychiatry,2001,70(suppl II).i1-27.
- Clark ,WG.;Brater , DC.; and Johnson,AR.;Goth's medical pharmacology, 13<sup>th</sup> ed . Mosby year book , 1992 .
- Ebadi , M. Phrrmacology : An illustrated Review with questions and explanations. 3<sup>rd</sup> ed . Little , Brown and Company , Boston,1996.
- Foster , RW.; Basic pharmacology , 4<sup>th</sup> ed . Butter Worth- Heinemann ,2000.
- Gilman , AG.; Rall,TW.;Nies , AS.; and Taylor ,P. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics , 8<sup>th</sup> ed. Pergamon Press , New York , 1990.
- Grahame –Smith DG.; and Aronson , JK.; Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy . 3<sup>rd</sup> ed. Oxford University Press , 2002.
- Harvey , RA.; Champe , PC.; Howland , RD.; And Mycek ,MJ.; Lippincott's illustrated reviews , pharmacology ,3<sup>rd</sup> ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2006.

**-Haslett , C.;Chilvers , ER.; Boon , NA.; and Colledge , NR.; Davidson's principles and practice of medicine .19<sup>th</sup> ed .Churchill-Livingstone , 2002.**

**-Harvey , RA.;Champe , PC.;Finkel , R.;Cubeddu , L.; and Clarke , MA.; Lippincotts illustrated reviews pharmacology , 4<sup>th</sup> ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2008.**

**Hinter , N.; And Nagle , B.Pharmacology : An introduction . Boston 2005 .**

**-Kalant , H.; Roschlan , WHE.; and sellers , EM. Principles of medical pharmacology , 4<sup>th</sup> ed .University of Toronto , Canada ,1985.**

**-Katzung , BG.; Basic and clinical pharmacology .11<sup>th</sup> ed .Mac Graw – Hill ,2006 .**

**-Kruk , ZL.;and Pycock , CJ.; Neurotransmitters and drugs , 5<sup>th</sup> ed, Chapman and Hall ,London , 2001.**

**-Modell , W.; Drug of choice .C.V.Mosby company , 2004.**

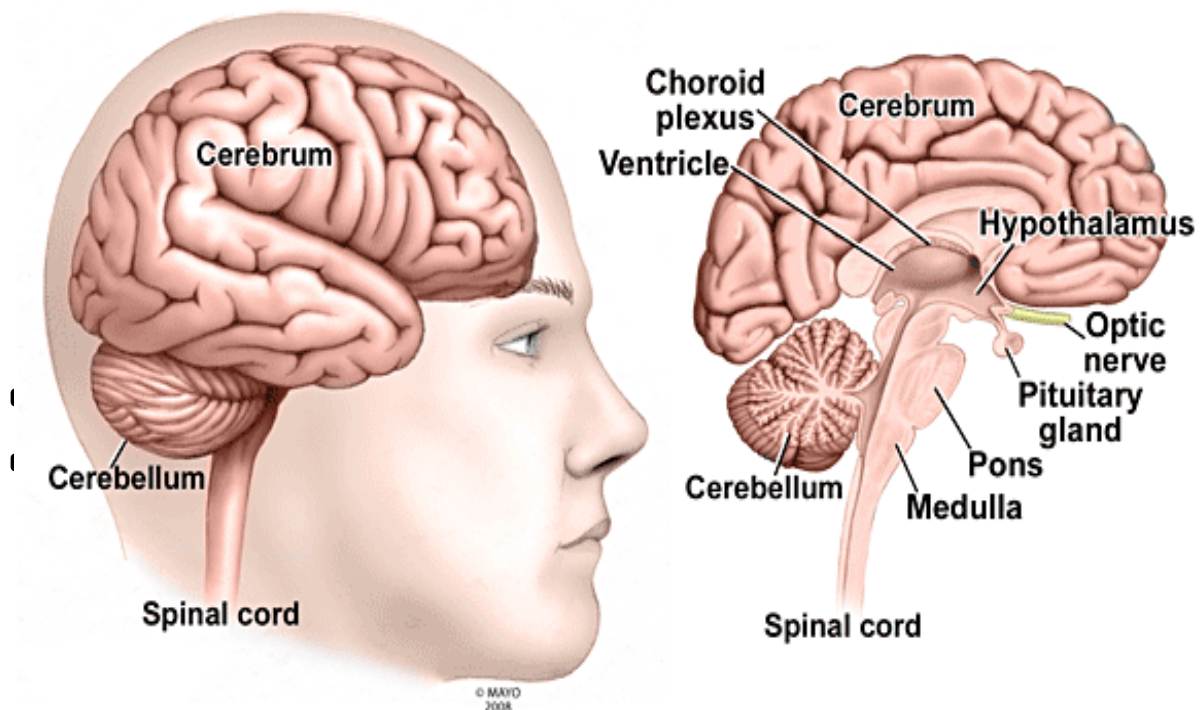
**-Rang , HP.; Dale , MM.; Ritter , JM.; and Flower , RJ. Pharmacology . Elsevier 2007.**

**-Rang , HP. The receptor concept : Pharmacology's big idea. Br. J. Pharmacol .2006 , 147 suppl : S 9-16.**

## الفهرست

الصفحة	الموضوع
9	الجهاز العصبي المستقل
25	الادويه الكولينية الفعل
37	الادويه المضاده للكولين
44	الادويه الادريناليه او المقلده للودي
64	الادويه المضاده او الغالقه للادرينالين
75	ادوية الجهاز العصبي المركزي
77	المقدمه
81	المخدرات العامه
99	غالقات الوصله العصبية العضليه والمرخيات العضليه
111	المخدرات الموضوعيه
119	مضادات القلق والمنومات
135	الكحول الايثيلي ( الايثانول )
149	محفزات الجهاز العصبي المركزي
158	مضادات الذهان ، المنعشات العصبية، مضادات الشيزوفرينيا
173	علاج الامراض الانحطاطيه او الانتكاسيه العصبية
185	مضادات الصرع ، مضادات الاختلاجات
204	مضادات الكآبه واملاح الليثيوم
218	المسكنات المركزيه المورفينيه
236	المصادر
238	الفهرست

# Pharmacology of Nervous System



**Prof. Dr. Ali Esmail Al-Snafi**  
**Presedent of Thi qar University**

**2009**