الأدوية الأفيونية

تؤثر الأفيونات بواسطة ارتباطها بمستقبلات أفيونية نوعية موجودة في الـ CNS ، محدثة تأثيرات مقلدة لتأثيرات النواقل العصبية الببتيدية داخلية المنشأ .

الأفيونات الدماغية :

هي ببتيدات أفيونية داخلية المنشأ ، موجودة بشكل طبيعي في الجسم تتألف من ثلاث عائلات هي :

* الانكفالينات Enkephalines .
* الاندروفينات Endrophins .
* الدينورفينات Dynorphins .

المستقبلات الأفيونية :

1. مستقبلات ميو µ :

وهي مسؤولة عن أغلب التأثيرات المسكنة للألم للأفيونات ، وعن بعض التأثيرات غير المرغوبة مثل : التثبيط النفسي ، النسيان ، التركين ، الاعتماد .

1. مستقبلات دلتا :

أكثر أهمية في المحيط وتساهم في تسكين الألم .

1. مستقبلات كابا k :

تساهم في تسكين الالم على مستوى الحبل الشوكي ، لا تساهم في الاعتماد .

أماكن تواجد المستقبلات الأفيونية :

* خلايا معينة في الـ CNS } جذع الدماغ ، الحبل الشوكي ، تحت المهاد ...{ .
* نهايات الأعصاب قي المحيط .
* خلايا في السبيل المعدي المعوي .

ألية عمل المستقبلات الأفيونية :

المستقبلات الأفيونية من نمط المستقبلات المقترنة مع البروتين G ، تقوم بتثبيط الأدينيل سكلاز ، مما يؤدي إلى فتح قنوات الـ K وخروجه محدثاَ فرط استقطاب .

تصنيف الأفيونات :

الأفيونات

Nalbuphine

Butorphanol

Pentazocine

Buprenophine

morphin

naltrexone

naloxone

Propoxyphen

Oxycodone

ضعيفة

Codeine

معتدلة

Sufentanil

Heroin

Alfentanil

Meperidine

Fentanyl

Methadone

Remifentanil

قوية

المقلدات Agonist

مقلدات ومضادات مختلطة

المضادات antagonist

المورفين :

* يؤثر على مستقبلات كابا k .
* ينقص إطلاق المادة p التي تعدل استقبال الألم في الحبل الشوكي .
* التأثير الدوائي ( التسكين ،تثبيط منعكس السعال ، انقاص تقلص العضلات الملساء ، تقبض الحدقة ، القيء ، الإمساك )
* التأثيرات الهرمونية : يزيد تحرر } البرولاكتين ، هرمون النمو GH { ، ينقص تحرر } الكورتيزول ، ACTH ، FSH ، LH {.
* التداخلات الدوائية :
* تعزز التاثيرات المثبطة للمورفين بواسطة الفينول + الباربيتوريات + مثبطات MAO + مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة .
* تقوي الجرعات الأمفيتامين من التأثير المسكن للمورفين
* تزال سمية الهيروئين والمورفين بإعطاء الميتادون أو الكلونيدين فموياَ .

الميبريدين :

* أفيون صنعي ذو بنية لا ترتبط بالمورفين .
* يرتبط مع مستقبلات µ و مستقبلات K .
* لا يسبب الحدقات الدبوسية بسبب فعاليته المشابهة للأتروبين يحدث توسع بالحدقة .
* التأثير الدوائي ( يستعمل لتسكين الألم الشديد ، غير فعال لعلاج الإسهال والسعال )
* له تأثيرات مضادة للمسكارين : جفاف الفم ، تشوش الرؤية
* التداخلات الدوائية :
* تتعزز التأثيرات المثبطة عند استخدامه مع المهدئات العصبية .
* مع مثبطات الـ MAO يسبب المبيريدين ارتكاسات شديدة مثل : اختلاجات + فرط ارتفاع الحرارة.
* يسبب الاعتماد .

الميتادون :

* دواء تركيبي تعادل فعاليته تقريبا فعالية المورفين .
* يملك فترة تأثير أطول ونشوة أقل .
* يؤثر على مستقبلات ميو µ .
* التأثيرات الدوائية ( السيطرة على أعراض الانقطاع عند المدمنين على الهيروئين والمورفين ) .

ألفينتانيل + سوفينتانيل + ريميفينتانيل :

* يمتلك قدرة تسكينية أكبر من المورفين بـ 100 مرة ويستخدم في التخدير
* يعطى وريدياَ .
* يؤثر على مستقبلات µ .
* التأثيرات الدوائية ( يستخدم للتسكين بعد العمل الجراحي وأثناء المخاض ، يسبب تقبض الحدقة )

الهيروئين :

* لا يوجد بشكل طبيعي .
* تزيد قوته 3 أضعاف عن المورفين .
* ينقلب في الجسم إلى مورفين .
* يدوم تأثيره لمدة تساوي نصف مدة المورفين .

البروبوكسيفين :

* مشتق من الميتادون .
* يستخدم المماثل الأيمن كمسكن ألم الخفيف ، أما المماثل الأيسر كمضاد سعال فقط .
* إن أخذ مع الكحول أو المركنات الأخرى يحدث تثبيط شديد في الـ CNS + تثبيط نفسي + سمية قلبية تؤدي إلى الموت .

الكودئين :

* ذو قدرة تسكينية أقل بكثير من المورفين .
* التأثير الدوائي ( مضاد للسعال )

البنتازوسين :

* مقلد لمستقبلات K + مضاد ضعيف لمستقبلات µ ومستقبلات دلتا .
* يفعل المستقبلات في الحبل الشوكي وبالتالي يعزز الالم .

البيوبرينوفين :

* يؤثر على مستقبلات µ .
* يملك تأثير أطول بسبب ارتباطه القوي مع المستقبل
* يعطى تحت اللسان أو حقنا .
* استعماله الرئيسي لمعالجة سمية الأفيون .

الترامادول :

* هو مسكن ألم مركزي ، لا يصنف مع الافيونات .
* يرتبط مع المستقبل µ .

النالوكسون :

* مضاد تنافسي لمستقبلات µ و K و دلتا .
* يحل بسرعة محل جميع الجزيئات الأفيونية المرتبطة بالمستقبل .

النالتركسون :

* تأثيراته مشابهة للنالوكسون .
* ذو تأثير أطول .
* مشاركة النالتريكسون + الكونيدين يؤدي لإزالة الانسمام الأفيوني بسرعة .

مضادات الاكتئاب

ألية العمل :

* تثبيط عود التقاط الناقل العصبي النورادرينالين والسيروتونين .
* حجب المستقبلات قبل المشبكية ( مستقبلات α ومستقبلات 5-HT1 فيزيد من تحرر الناقل ) .
* تثبيط الأنزيمات التي تخرب الناقل العصبي ( مثبطات MAO ) .

التصنيف :

الأدوية المضادة للاكتئاب Antidepressants drug

SSUIs

مثبطات الـMAO

مثبطات عود التقاط السيروتونين والنورادرينالين

مضادات الاكتئاب اللانوذجية

ثلاثية الحلقة TACs

Venlafaxine

Duloxetine

tranylcypromide

\

Isocarboxazed

\

Phenelzine

Sertraline

Fluvoxamine \

Citalopram

\

Paroxetine 

Fluoxetine

Mirtazpine

Nefazodone

Bupropion

Trazodone\

Nortriptyline

Protiptyline

Amoxapine

Desipramine

trimipramine أولية

Imipramine

poxepin

Amitriptyline

Clomipramine

أمينات ثانوية

أمينات أولية

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة :

ألية التأثير :

* تثبيط قوي لعود التقاط النورادرينالين والسيروتونين .
* تحصر المستقبلات الأدرينالجية α المسكارينية الهيستامينية .

الاستعمال العلاجي :

* تستخدم لعلاج الاكتئاب الشديد .
* تستخدم الايمبيرامين للسيطرة على بوال الفراش عند الاطفال عن طريق تقليص المصرة الداخلية للمثانة .
* يستخدم الاميترامين لعلاج ألم الاعتلال العصبي المزمن مثل ألم الظهر والعضلات .
* فعال في الاضطرابات الهلعية .

مثبطات الـ MAO :

* تستخدم للمرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة .
* تستخدم لعلاج حالات الرهابية .
* تفيد في الاكتئاب اللانموذجي .

مثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية SSUIs :

* هي أدوية الخيار الأول لعلاج الاكتئاب ، وحلت محل TAC و مثبطات الـ MAO .
* تملك انتقائية تجاه السيروتونين أكثر بـ 3000 مرة منها تجاه النورادرينالين وتحتاج أسبوعين لتعطي أسبوعين لتعطي التحسن بالمزاج أما الفائدة العظمى فتتحقق بعد 12 أسبوع .
* تأثيراتها الجانبية قليلة وأمنة بالجرعات العالية .

مثبطات عود التقاط السيروتونين والادرينالين :

* لا تملك أي فعالية على المستقبلات الأدرينرجية أو المسكارينية أو الهيستامينية وبالتالي تأثيراتها الجانيبة أقل .

الأدوية المضادة للصرع Anti Epileptic drugs

ينتج الصرع عن اضطرابات فجائية ذات إفراغ شاذ وزائد في العصبونات الدماغية .

أسباب الصرع :

* أي أذية دماغية يمكن أن تعتبر عامل مؤهب لحدوث الصرع .
* متلازمات عصبية .
* تغير العوامل المحيطية ( انخفاض السكر ، تناذر السحب السريع للكحول ، تغير PH الدم ) .

أنواع الصرع :

1. الصرع الجزئي أو البؤري :

* الصرع الجزئي البسيط .
* الصرع الجزئي المعقد .

1. الصرع المعمم :

* الصرع المقوي الخلجاني ( الصرع الكبير ) .
* نوبات الغيبوبة ( الصرع الصغير )
* الحالة الصرعية .
* الصرع العضلي الخلجاني .
* النوبات الحرورية .
* متلازمة Lennex-Gastaut .

استراتجيات معالجة الصرع :

1. حصر القنوات الشاردية ذات البوابات المرتبطة بالفولتاج الكهربائي ، يتم ذلك بـ :

* حجب قنوات الصوديوم .
* حجب قنوات الكالسيوم .

1. تقوية التثبيط بتعزيز عمل الـ GABA ، ويتم ذلك بـ :

* تثبيط عود التقاط الـ GABA .
* تثبيط أنزيم الغابا ترانس أميناز .
* تعزيز تحرر الـ GABA .
* تفعيل مستقبلات GABAA بعد المشبك .

1. تثبيط تحرر الغلوتامات وحجب مستقبلاتها NMDA .

التصنيف :

Zonisamide

Topiramate

Tiagabine

Levetiracetam

Gabapentin

Felbamate

Lamotrigin

Vigabatrin

الأدوية الحديثة

Diazepam

Clonazepine

Benzodiazepine

Phenobarbital

Ethosuximide

Valoproate

Carbamazepine

Phenytoin

الأدوية الرئيسية

الأدوية الثانوية

الأدوية المضادة للصرع

الفينوتوئين :

ألية التأثير :

حصر قنوات الصوديوم ذات البوابة المرتبطة بالفولتاج .

الاستعمال العلاجي :

* النوبات الجزئية .
* النوبات المقوية الخلجانية ( الداء الكبير ) .
* الحالة الصرعية التالية لنوبات مقوية خلجانية متكررة .
* غير فعال في علاج نوبات الغيبوبة ( الداء الصغير ) .

أهم التأثيرات الجانبية : له تأثير ماسخة للجنين .

الكاربامازبين :

ألية التأثير :

حصر قنوات الصوديوم ذات البوابة المرتبطة بالفولتاج .

الاستعمال العلاجي :

* علاج جميع النوبات الجزئية وهو الدواء المختار لذلك .
* النوبات المقوية الخلجانية .
* علاج ألم عصب مثلث التوائم .
* الاكتئاب الهوسي .

أهم التأثيرات الجانبية : سمية كبدية + اعتلالات دموية .

الفينوباربيتال .

ألية التأثير :

تحسين التأثيرات المثبطة للغابا .

الاستعمال العلاجي :

* الاستعمال الرئيسي له في النوبات الصرعية الخلجانية المعاودة .
* الدواء الأول المختار لعلاج نوبات الاختلاج الحروري عند الأطفال ، ولكن لا يستعمل طويلاً لأنها قد تعطل الوظيفة المعرفية عند الأطفال .

البنزوديازيبينات :

ألية التأثير :

تحسين التأثيرات المثبطة للغابا .

* ***البنزوديازيبينات هي الأدوية الأكثر أماناً وأكثرها خلواَ من الأثار الضارة .***

حمض الفالبروئيك :

هو الوحيد الذي يستخدم لجميع أنواع الصرع .

ألية التأثير :

* يحصر قنوات الصوديوم .
* يعزز تأثير غابا في المشبك المثبطة .

أهم التأثيرات الجانبية : التأثير المشوه للجنين .

الايثوسوكسيميد :

هو الدواء المختار الأول لعلاج نوبات الغيبوبة ( الصرع الصغير ) .

ألية التأثير :

تثبيط قنوات الكاسيوم من النمط T .

الغابابنتين :

ألية التأثير :

الالية غير واضحة ولكن تتداخل مع :

* حصر قنوات الكاسيوم من النمط T .
* يزيد من عمل الغابا .

الاستعمال العلاجي :

* نوبات الصرع الجزئي .
* النوبات المقوية الخلجانية المعممة .
* يخفف ألم الاعتلال العصبي السكري .

الغليبامات :

ألية التأثير :

* حصر قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج .
* حصر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج .
* حصر مستقبل الغلوتامات NMDA .

الاستعمال العلاجي :

يقتصر استعماله على نوبات الصرع المعندة ، وخصوصاَ Lennox-Gestaut .

اللاموتريجين :

ألية التأثير :

حصر قنوات الصوديوم والكالسيوم من النمط T .

الاستعمال العلاجي :

* الصرع الجزئي .
* الصرع المعمم .
* نوبات الغيبوبة النموذجية .
* متلازمة Lennox-Gastaut .

التوبيرامات :

ألية التأثير :

* حصر قنوات الصوديوم .
* يعزز تأثير الـ GABA بالارتباط مع مستقبلات غابا .

الاستعمال العلاجي :

* نوبات الصرع الجزئية المعندة
* نوبات الصرع المعممة .

التاياغابين :

ألية التأثير :

حصر عود التقاط الغابا في العصبون قبل المشبك .

الاستعمال العلاجي :

انقاص عدد نوبات الصرع المعند عند مرضى المصابين باضطرابات الصرع الجزئي .

الزونيساميد :

هو مشتق من السلفاميد .

ألية التأثير :

* يحصر قنوات الكالسيوم من النمط T.
* يعزز وظيفة غابا .

الاستعمال العلاجي :

في علاج نوبات الصرع الجزئية والمعممة .

فيجاباترين :

ألية التأثير :

مثبط نوعي خاص جداَ لأنزيم غابا ترانس أميناز .

ليفيتيراسيتام :

ألية التأثير غير معروفة .

الاستعمال العلاجي :

* نوبات الصرع المعند الجزئية .
* النوبات العضلية الخلجانية المعممة .

مضادات الذهان ( الشيزوفرينيا )

الفصام schizophrenia : هو اصطراب عقلي ناجم عن اضطراب وراثي في وظيفة الدماغ ، يتميز بتوهمات واضطرابات في الكلام أو التفكير .

التصنيف :

الجيل الأول : مضادات الذهان النموجية :

1. مشتقات الفينوتيازين : التيوريدازين + كلوبرومازين + فلوفيتازين .
2. مشتقات التيوكزانتين : التيوتوكسين .
3. مشتقات البيوتيروفينون : هالوبيريدول .

الجيل الثاني : مضادات الذهان اللانموذجية وتشمل :

* سيرتيندول
* كيوتيابين
* ريسبيريدون
* موليندول
* بيموزيد
* اولانزابين
* لوكسابين
* كلوزابين
* اريبيرازول
* زيبراسيدون

الفرق بين المجموعتين :

تتميز المجموعة اللانموذجية أنها :

* أقوى فعالية .
* المستقبل .
* الآثار الجانبية خارج الهرمية أقل .
* الفعالية ضد الأعراض السلبية أقوى .
* أقل سمية .

ألية التأثير :

* حصر فعالية الدوبامين في الدماغ .
* مضادات الذهان تحصر كل مستقبلات D في الدماغ بدرجات متفاوتة .
* بعض الادوية تحصر مستقبلات أخرى كولينرجية – أدرينرجية – هيستامينية تنجم عنها التأثير الجانبية غير المرغوب بها ، وبعضها يملك ألفة عالية لمستقبلات أخرى .

تأثيرات مضادات الذهان على الجسم :

* تأثيرات مضادة للنفاس .
* تأثير مضاد للقئ .
* تأثيرات مضادة للمسكارين .
* زيادة إطلاق البرولاكتين نتيجة حصر D2 في النخامى .

الأدوية المؤثرة بالجملة العصبية المركزية

أنواع النواقل العصبية في الـ CNS :

الاسبارتات

غلوتامات

الغليسين

GABA

المثبطة

المنبهة

الأيزوبروتيرنول

السيروتونين

الدوبامين

النورادرينالين

الادرينالين

الكاتيكولامينات

الأندولاميات

الببتيدات العصبية

الحموض الأمينية

البورينات

الهيستامين

الأسيتل كولين

وحيدات الأمين

أنواع النواقل العصبية للـ CNS

الأستيل كولين :

سبل الأستيل كولين :

السبيل الأول :

يبدأ من النوى القاعدية حيث تتجمع أجسام الخلايا للعصبونات الكولينيرجية في منطقة صغيرة هي قاعدة المخ الأمامي مشكلة نواة ضخمة ثم ينتشر في المخ الأمامي كله .

السبيل الثاني :

يبدأ من الحاجز في مناطق الإسقاط إلى قرن أمون .

السبيل الثالث :

من الجسر إلى المهاد والقشرة .

السبيل الرابع :

يوجد العديد من العصبونات المتوسطة القصيرة في الجسم المخطط + النوى العصبية .

مستقبلات الأستيل كولين :

* المستقبلات النيكوتينية :

تنتشر في الدماغ ولكنها أقل انتشاراً من المستقبلات المسكارينية ، تتوضع غالباً قبل المشبك ، وهي من النمط المرتبط بالأقنية الشاردية ، تشارك في نقل المنبه السريع في المحيط .

* المستقبلات المسكارينية :

تتواجد قبل المشبك تحرر الأستيل كولين من العصبون ، وهي من النمط المرتبط بالبروتين G ، تقسم إلى M1 + M2 + M3 ، M1 هي المسيطرة في الدماغ .

دور الأستيل كولين :

* التعليم .
* التحكم الحركي .
* الذاكرة قصيرة الأمد .
* الإثارة السلوكية .

النورأدرينالين

سبل النورأدرينالين :

السبيل الأول :

تتجمع أجسام خلايا العصبونات النورأدرينارجية في ساق المخ مشكلة عناقيد صغيرة أهمها البقعة الزرقLocus Ceruleus (LC) .

مستقبلات النورأدرينالين

* غالباً ما يُحدث النورأدرينالين تثبيط ، وهذا ينتج عن مستقبلات α2 .
* في بعض الحالات يحدث النورأدرينالين تأثير منبه يتوسطه المستقبلات β1 + α1 .

دور النورأدرينالين في الدماغ

* الإثارة والمزاج : حيث أن زيادة نسبة النورأدرينالين يؤدي إلى تثبيط عقلي ونفسي ( بلادة وبطء ونسيان )، أما زيادة النورأدرينالين يؤدي إلى زيادة التنشيط العقلي والنفسي ( زيادة اليقظة والقلق )
* ضغط الدم : يحوي ساق الدماغ على أنزيم فينيل إيتانول أمين N ميتيل ترانسفيراز (PNMT) ، الذي يحول النورأدرينالين إلبى أدرينالين وهذا يسبب انخفاض ضغط الدم نتيجة التأثير المركزي .

الدوبامين

سبل الدوبامين :

السبيل الأسود المخطط :

مايقارب 75% من دوبامين الدماغ موجود في هذا السبيل ، يبدا من أجسام الخلايا في اللطخة السوداء وينتهي في الجسم المخطط .

السبيل اللمبي ( المتوسط ) :

يبدأ من تجمع أجسام الخلايا في الدماغ المتوسط ويسير للمخ الأمامي وقسم منها إلى الجهاز اللمبي وقرن آمون " الجهاز اللمبي هو المسؤول عن سلوكية الشخص العاطفية والنفسية فيساهم في بناء الشخصية والسلوك .

السبيل النخامي المتعجر ( ذو حدبات ) :

تسير من النواة المقوسة إلى تحت السرير ومن ثم إلى الغدة النخامية .

مستقبلات الدوبامين :

توجد عائلتين من مستقبلات الدوبامين وهما :

* عائلة مستقبلات D1 : تشمل الـ D1 + D5 ، وتنبيهها ينشط الأدينيل سكلاز .
* عائلة مستقبلات D2 : تشمل D2 +D3 +D4 ، تنبيهها يثبط الأدينيل سكلاز .

دور الدوبامين في الدماغ :

* الدوبامين والنظام الحركي : للدوبامين دور في ضبط الحركات ، إذ يسمح بتنفيذ الحركات الارادية البادئة في قشرة الدماغ ، وهذا الفعل خاص بالسبيل الأول وعند حدوث خلل في هذا السبيل يؤدي ذلك لحدوث خلل في الحركة أو داء باركنسون .
* تأثيرات السلوك : زيادة الدوبامين في السبيل الثاني يؤدي إلى انفصام الشخصية ، يتحرر الدوبامين بتأثير الأمفيتامين – الكوكائين – أبومورفين .
* وظيفة الغدد الصم العصبية : السبيل الثالث هو المسؤول عن التحكم بتثبيط و إفراز البرولاكتين ، وبالتالي تنبيه إفراز هرمون النمو " البروموكريبتين هو دواء مشتق من الإرغوت يستعمل سريرياً لكبح إفراز البرولاكتين " .
* الدوبامين يُحدث القيء : يعتقد أن مستقبلات D2 المتوضعة في النخاع المستطيل " منطقة الزناد المستقبل الكيميائي " .

السيروتونين :

توزع السيروتونين :

يوجد بتراكيز عالية في مناطق معينة من الجسم :

* الجهاز الهضمي .
* الدم .
* الجهاز العصبي المركزي CNS .

مستقبلات السيروتونين :

هناك 7 أصناف لمستقبلات السيروتونين تمتد من 1 إلى 7 هي 5-HT1 ، 5-HT2 ،5-HT3 ، 5-HT4 ، 5-HT5 ، 5HT6 ، 5-HT6 ، 5-HT7 . كل هذه المستقبلات هي من النوع المرتبط بالبروتين G ماعدا 5-HT3 فهي من نوع المستقبل المرتبط بالاقنية الشاردية .

دور السيروتونين في الجسم :

* الجهاز الهضمي

يزيد من حركية الجهاز الهضمي وتقلصاته ، وله فعل مولد للقرحة .

* الأوعية الدوموية

تقلص الاوعية الكبيرة والأوردة بتاثير السيروتونين ، بالمقابل يسبب توسع الأوعية الدموية بسبب التأثير على مستقبلات 5-HT1 ، ( حقن السيروتونين وريدياً يؤدي إلى ارتفاع الضغط بسبب التأثير على الأوعية الكبيرة ثم يؤدي إلى انخفاض ) .

* الصفيحات

إن كانت البطانة سلمية ، يتحرر السيروتونين من الصفيحات المتلاصقة محدثة توسع وعائي ، مما يساعد على تدفق الدم .

أما إن كانت البطانة متخربة فيسبب السيروتونين تقلص الوعاء فيؤدي إلى ضعف التدفق الدموي .

* النهايات العصبية

ينبه مستقبلات الألم

يثبط السيروتونين تحرر الناقل من العصبونات الأدرينيرجية المحيطية .

يحدث القيء بتنبيه مستقبلات 5-HT4 .

* الـ CNS :

ينبه بعض العصبونات ويثبط بعضها الأخر .

الغابا GABA

مستقبلاته:

* مستقبلات الـ GABAA ، تتوضع بعد المشبك وتعمل بآلية المستقبل المرتبط بالقنوات الشاردية .
* مستقبلات الـ GABAB ، هي من نمط المستقبلات المرتبطة بالبروتين G تتوضع ماقبل وبعد المشبك وآلية عملها هي تثبيط الأدينيل سكلاز .

الغليسين

هو ناقل عصبي مثبط من الحموض الأمينية ، يتواجد بتراكيز عالية خصوصاً في المادة السنجابية للحبل الشوكي

مستقبل الغليسين يشبه مستقبل الـ GABAA يرتبط بقناة الكلور .

الغلوتومات والأسبارتات :

هي نواقل عصبية رئيسية منبهة في الـ CNS ، مستقبلاتها NMDA ، AMPA ، Kainitc(AP-4) .

***داء باكنسون***

هو اضطراب عصبي لحركة العضلات يستمر طول الحياة ، يصيب بشكل رئيسي كبار السن .

استراتيجية المعالجة :

تشمل استراتيجية المعالجة زيادة فعالية الدوبامين أو نقص فعالية الأستيل كولين .

العوامل التي تزيد وظائف الدوبامين :

* زيادة اصطناع الدوبامين L-Dopa .
* تثبيط تقويض الدوبامين Selegiline .
* تنبيه تحرر الدوبامين Amphitamine .
* تنبيه مباشر لمستقبلات الدوبامين Bromocriptine ، Paramipexole .
* حجب التقاط الدوبامين وتعزيز تحرره Amantadine .

الأدوية المستعملة لعلاج داء باركنسون :

الأدوية المستعملة لعلاج داء باركنسون

مثبطات MAO (أمانتدين)

مضادات الكولين

الليفودوبا

مثبطات COMT

مقلدات الدوبامين

Benzatropine

trihoxyphenidyl

EntaCapone

ToloCapone

bromocriptine

pramipexole

ropinirole

Pergolide

Selegiline

الليفودوبا

* طليعة الدوبامين يخترق الـ BBB ، يتحول في العصبونات إلى دوبامين بتأثير أنزيم دوبا كاربوكسيلاز .
* يستعمل بدلاً من الدوبا لان الدوبا لايستطيع أن يعبر الـ BBB .
* أكثر من 96% من الليفودوبا تتحول إلى دوبامين في المحيط مسببة تأثيرات جانبية محيطية ( غثيان ، إقياء ، هبوط الضغط ) .
* 1 – 3 % من الليفودوبا تستطع دخول الدماغ.
* لذلك يعطى الليفودوبا مع الـ Carbidopa وهو دواء لايستطيع عبور الـ BBB ، لكنه يثبط أنزيم دوباكربوكسيلاز في النسج المحيطية ، هذه المشاركة تخفض من جرعة الليفودوبا في النسج المحيطية وبالتالي تنقص التأثيرات الجانبية .

مقلدات الدوبامين

هذه الادوية فعالة عند المرضى المصابين بدرجة متفاوتة من داء باركنسون المختلط بتقلبات حركية وعسر الحركة .

يشمل دوائين من مشتقات الأرغوت (Pergolide ، bromocriptine ) ودوائين جديدين ليسا من مشتقات الأرغوت هما (ropinirole، pramipexole ) .

الأمانتدين

ألية تأثيره :

* زيادة إفراز الدوبامين .
* حصر مستقبلات الكولينيرجية .
* تثبيط مستقبلات الغلوتامات NMPA .

Selegiline

هو مثبط انتقائي للـ MAO-B فيزيد من مستويات الدوبامين الدماغي .

إعطاء الليفودوبا + Selegiline ينقص جرعة الليفودوبا .

مثبطات الـ COMT .

آلية تأثيرها

تثبيط اتقائي وعكوس للـ COMT المسؤول عن تحول الليفودوبا فيتشكل مركب 3-O-methyl dopa ، هذا المركب يتنافس مع الليفودوبا للدخول إلى الـ CNS .

الأدوية المضادة للمسكارين

تلعب دوراً مساعداً فقط في معالجة داء باركنسون

ألية التأثير :

حصر المستقبلات المسكارينية ، مما يبقص من التأثيرات المنبهة للأعصاب الكولينيرجية في الجسم المخطط .

الأدوية المركنة ( المزيلة للقلق )

1. الدواء المركن sedative : هو الذي ينقص النشاط ويعدل التهيج ويهدئ المريض .
2. الدواء المنوم hypnotic : يحدث النعاس ويسهل بداية التأثير ويحافظ على حالة النوم المشابهة للوضع الطبيعي .
3. الدواء المزيل للقلق anoxidytic : ينقص القلق الفيزيائي العاطفي والادراكي . ينشأ القلق من سوء وظيفة النواقل العصبية في المنطقة اللمبية من الدماغ .

أهم المجموعات الدوائية المستخدمة كأدوية مركنة :

1. البنزوديازيبينات
2. الباربيتوريات
3. مضادات الهيستامين
4. زولبيدام
5. Buspirone

البنزوديازيبينات :

* هي الأدوية الأوسع استخداما ، حلت محل الباربيتوريات لأنها أكثر فعالية وآمان .
* تؤثر على الـ CNS ولا تؤثر على الجهاز العصبي التلقائي .

تقسم اعتماداً على نصف عمره إلى :

1. قصيرة التأثير جداً .
2. قصير التأثير : نصف عمرها 6 ساعات ، تضم Triazolam .
3. متوسطة فترة التأثير : نصف عمرها (6-24) ساعة ، تضم Temezapam ، Estazolam .
4. طويلة فترة التأثير : نصف عمرها أكثر من 24 ساعة ، تضم Flurazepam ، Diazepam ، Quazepam .

ألية تأثيرها :

* تشكل مستقبلات البنزوديازيبينات جزء من مستقبلات GABAA المرتبطة بقناة الكلور الشاردية .
* تدعى مواقع ارتباط لهذه المستقبلات بمستقبلات البنزوديازيبينات BZ1 – BA2 .
* ارتباط البنزوديازيبينات مع المستقبل يعزز ألفة المستقبل للناقل العصبي المثبط GABA .
* ارتباط الـ GABA مع مستقبله يسبب إطالة مدة فتح قنوات الكلور ، مما يزيد الشحنة السلبية داخل الخلية فيعزز فرط الاستقطاب أي تصبح الخلية أقل استثارة ، محدثاً تثبيطاً إضافياً للتنبيه العصبي .

تأثيرات البنزوديازيبينات :

* التأثيرات المخففة للقلق .
* التأثير المركن والمنوم .
* تأثير مضاد للاختلاج .
* النساوة ( فقدان الذاكرة المؤقت ) .
* تأثير مرخي عضلي .

التأثيرات الجانبية :

الوسن ، التخليط ، الرنح ، النساوة ، ضعف تناسق الحركات الدقيقة كقيادة السيارات ، احتمال حدوث الادمان .

فلومازينيل :

هو مضاد بنزوديازيبيني .

يعمل بالنتنافس الموضعي ، فيمنع البنزوديازيبين من الارتباط بموقعه مع المستقبل ، يستخدم في حالات التسمم .

الباربيتوريات :

ألية تأثيرها :

* تثبيط الفعالية العصبية للتشكل المشبكي .
* تسهل وتطيل التأثير المثبط للغابا والغليسين حيث تزيد مدة فتح قناة الكلور الشاردية بتوسط الغابا .
* تحصر مستقبلات الغلوتامات الاستثارية .

التصنيف :

1. قصيرة المفعول جداً : يؤثر خلال ثوان ومدة تأثيره 30 دقيقة مثل ( Thiopental )
2. قصيرة المفعول : فعالة كأدوية منومة وليست مضادة للقللق مثل ( Pentobarbital – Secobarbital – Amobarbital ) .
3. متوسطة المفعول .
4. طويلة المفعول : نصف عمرها أكبر من 24 ساعة ، فهي تضم الفينوباربيتال .

تأثيرات الباربيتوريات :

1. تثبيط الجملة العصبية المركزية .
2. تثبيط تنفسي .
3. التأثير الحال للقلق والمركن .
4. تأثيرات مضادة للاختلاج .
5. التخدير .

التأثيرات الجانبية :

1. الجملة العصبية المركزية : وسن ، ضعف ، بطء فيزيائي وعقلي ، شعور بالتعب بعد الاستيقاظ .
2. الإدمان .
3. التثبيط البصلي .

Buspirone :

* دواء حال للقلق مع تأثيرات قليلة مثبطة للـ CNS .
* ناهضة لمستقبلات السيروتونين الدفاعية 5-HT1A المثبطة مما ينقص تحرر السيروتونين ونواقل أخرى .

Zaleplon أو Zolpiem

ليست من البنزوديازيبينات ولكنها ثؤثر على المستقبلات البنزوديازيبينية النوعية التي صنفت على شكل مجموعات BZ1 .