

كلية الصيدلة

السنة الثالثة

د. تقطا اللعام

المحاضرة الخامسة

عدد الصفحات: 15

2012/5/15



الأدوية النلقائية Autacoids

هي عبارة عن عوامل حيوية مشابهة للهرمونات، تؤثر في منطقة قريبة من مكان إفرازها، كما أنها لا تنتقل عبر الدم، وتشمل كل من:

الإيكوزانوييدات eicosanoids والأنجيوتنسين angiotensin والـ NO والكينينات kinins والهيستامين histamine والبراديكنين ... إلخ.

الإيكوزانوييدات Eicosanoids

الإيكوزانوييدات هي عبارة عن هرمونات موضعية، تشمل كل من:

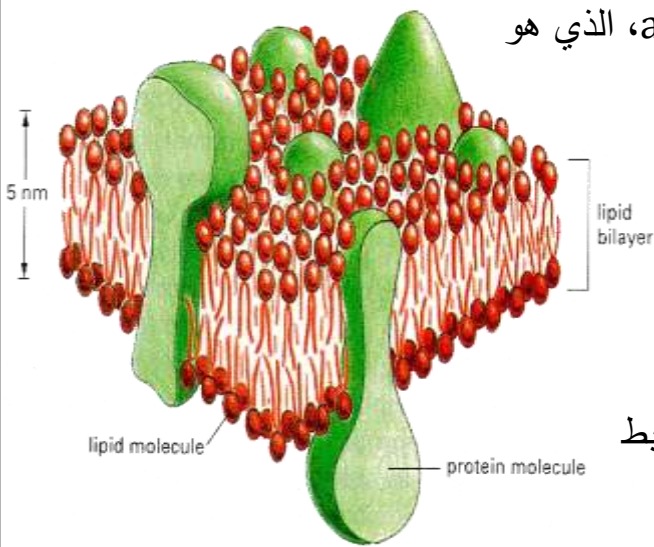
❖ البروستانوييدات Prostanoids: التي تشمل بدورها:

- البروستاغلاندينات Prostaglandins (PGs).

الاختصارات مهمة

- الترمبوكرانات (TXs) Thromboxanes.
- ❖ الليكوترينات (LTA4) Leukotriens.
- ❖ الليبوكسينات (LXs) Lipoxines.

I. اصطناع الإيكوزانويدات Eicosanoids :synthesis



✓ يعتبر حمض الأراشيدونيك arachidonic acid، الذي هو

أحد مكونات الفوسفوليبيدات في الأغشية الخلوية،
طليعة للبروستاغلاندينات Prostaglandins.

✓ وكيميائياً فإن حمض الأراشيدونيك هو عبارة عن

حمض دسم يحوي 20 ذرة كربون (لذلك سميت

Eicosa=20 باليوناني)، كما يحوي على 4 روابط
ثنائية.

✓ تمر عملية اصطناع الإيكوزانويدات بمرحلتين رئيسيتين، هما:

- أولاً: يتحرر حمض الأراشيدونيك من الفوسفوليبيدات الغشائية، بتأثير أنزيم الفوسفوليبياز A_2 ،
وذلك استجابة للعديد من المنبهات.

- ثم يتم استقلاب الأراشيدونيك بآليات متعددة:

A. مسار السيكلوأوكسيجيناز Cyclooxygenase (COX):

- يتشكل منه: الإندوبيروكسيداز (PGH₂، PGG₂) Endoperoxidas.
- التي تتحول بسرعة بواسطة أنزيمات خاصة موجودة في النسيج إلى:
 - بروستاغلاندينات PGs في جميع الأنسجة.
 - بروستاكيلينات PGI₂ في الخلايا البطانية للأوعية الدموية.
 - ترمبوكرانات TX₂ في الصفائح الدموية.

B. مسار الليوأكسجيناز (LOX) lipoxigenase:

• يتشكل من أكسدة حمض الأراشيدونيك مركب الـ HPETEs (Hydro peroxy eico) (stetraenoic acids).

• الذي يتحول اعتماداً على النسيج الذي تشكل فيه، وبواسطة أنزيم 5-LOX، إلى:

- الليبوكسينات Lipoxines (LXs).

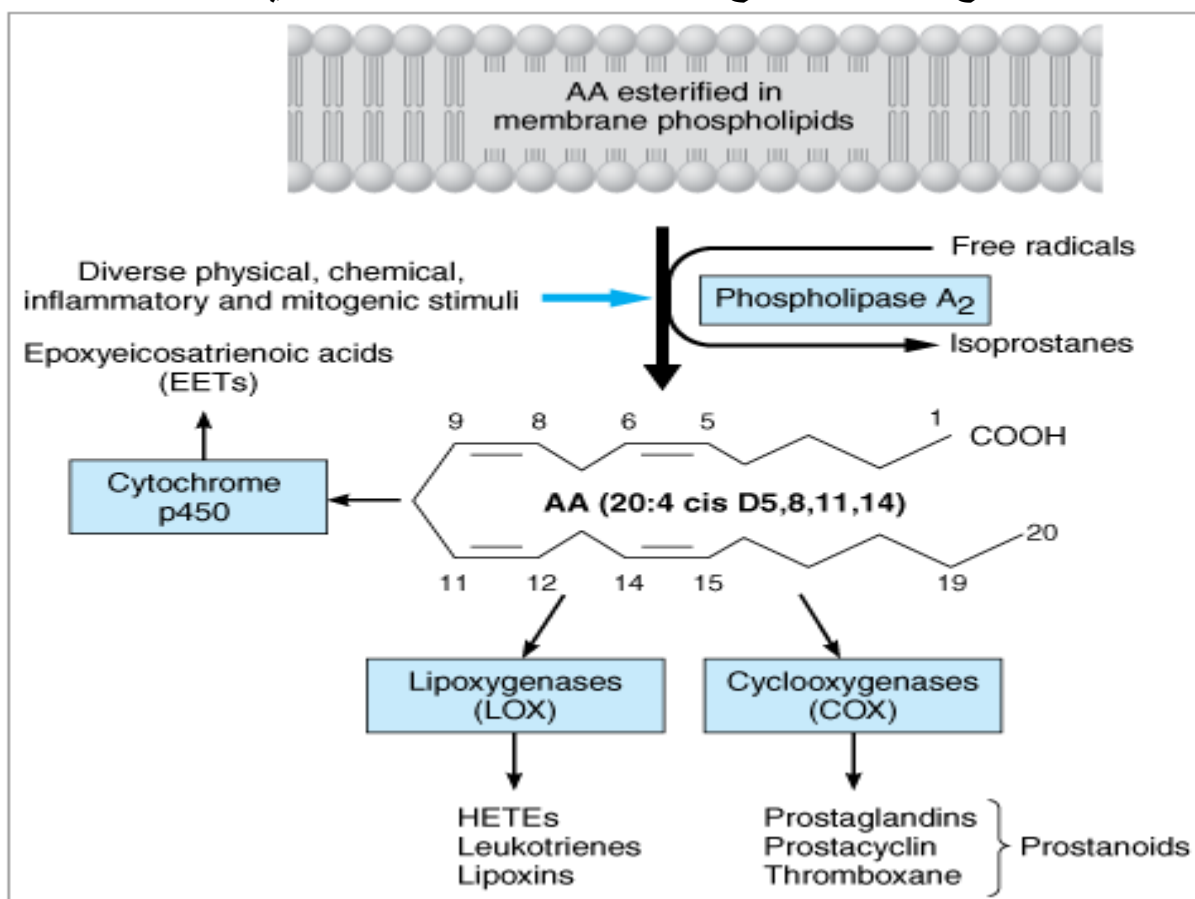
- الليكوترينات Leukotrienes (LT_A4)، الذي يتحول إلى:

★ LTB_4 الذي يتشكل بشكل رئيسي في العدلات.

★ Cysteinyl-leukotrienes التي تشمل:

LTC_4 و LTD_4 و LTE_4 و LT_F4 ، وتتشكل هذه في الحمضات والأسسات والبالعات والخلايا البدينة.

وهذا مخطط يوضح طرق الاصطناع السابقة، وطريقة الاستقلاب الكبدي:



والآن سنتحدث عن بعض الإيكوزانويدات وعن أهم تأثيراته العلاجية:

أولاً: البروستانويدات Prostanoids

تشمل كل من:

i. البروستاغلاندينات (PGs) Prostaglandins.

هي عائلة كبيرة من المركبات المتماثلة بنيوياً، كل منها يملك أفعالاً بيولوجية خاصة وقوية. وهي مشتقة من حمض دسم غير مشبع يحوي 20 ذرة كربون، لذلك تسمى ذوات العشرين Eicosanoids.

تنتج بكميات دقيقة في جميع الأنسجة وتؤثر موضعياً عليها، كما تستقلب بسرعة إلى منتجات غير فعالة في أماكن تأثيرها.

ii. الترمبو كزانات Thromboxanes.

مستقبلات البروستانويدات:

- يوجد 5 أنماط رئيسية كلها من النمط المرتبط بالبروتين G، تقوم بتفعيل أو تثبيط الأدينيل سكلاز، أو تقوم بتحريض الفوسفوليبياز C، وهذه المستقبلات هي:

| المستقبل | البروستانويد |
|----------|------------------|
| EP | PGE ₂ |
| FP | PGF ₂ |
| IP | PGI ₂ |
| DP | PGD ₂ |
| TP | TXA ₂ |

تأثيرات البروستانويدات:

أولاً: تأثيرات الـ PGD_2 :

- توسع الأوعية.
- تثبيط تجمع الصفائح. (هذا يعني أنه مضاد تخثر)
- ارتخاء العضلات الملساء الرحمية والهضمية.
- تعديل هرمونات الوطاء/النخامى.
- تأثير مقبض للقصبات عبر تأثيرها على مستقبلات TP.

ثانياً: تأثيرات الـ PGI_2 :

- توسع الأوعية.
- تثبط تجمع الصفائح. (هذا يعني أنه مضاد تخثر)
- يؤمن الحماية للغشاء المخاطي المعدي.
- موسع وعائي مهم للكلية.

ثالثاً: تأثيرات الـ $PGF_2\alpha$:

- تقلص العضلات الملساء الرحمية.
- تقلص الأوعية.
- تأثير مقبض للقصبات.

رابعاً: تأثيرات الـ TXA_2 :

- حيث يسبب ارتباط الترمبوكسانات مع مستقبلاتها الـ TP:
- تقبض الأوعية الدموية.
 - تجمع الصفائح الدموية.
 - تقلص القصبات.

خامساً: تأثيرات الـ PGE_2 :

- على المستقبلات EP_1 يسبب: تقلص العضلات الملساء الهضمية والقصبية.

- على المستقبلات EP₂ يسبب:

- توسع الأوعية ← يحافظ على نفوذية القناة الشريانية خلال التطور الجنيني.
- (القناة الشريانية هي عبارة عن قناة توجد عند الأجنة، وتصل بين الشريان الرئوي والأبهر، وعند الولادة تتلاشى هذه القطعة).

- ينبه إفراز السائل المعدي
- ارتخاء العضلات الملساء الهضمية
- توسع قصبي.

- على المستقبلات EP₃ يسبب:

- تثبيط إفراز الحمض المعدي.
- تقلص العضلة الملساء الهضمية.
- تثبيط تحرر النواقل العصبية التلقائية (النورأدرينالين والأسيتيل كولين).
- يزيد إفراز المخاط المعدي.
- تبيه تقلص رحم المرأة الحامل عند المخاض.

الاستعمالات السريرية للبروستانويدات:

○ أولاً: الاستعمال النسائي:

- كأدوية مجهزة: حيث استعمل الـ PGE₂ والـ PGF₂α في الثلث الثاني من الحمل، ومن هذه الأدوية لدينا:

مشابهات الـ PGE₁ (Misoprostol) + معاكسات البروجسترون (Mifoprestone).

- لتحريض الولادة: ومن هذه الأدوية: Misoprostol + Dinoprostone.

○ ثانياً: للجهاز القلبي الوعائي:

حيث يعطى الـ PGE₁ تسريباً وريدياً للمحافظة على بقاء القناة الشريانية مفتوحة عند الرضع المصابين بتشوه خلقي، ريثما يتم

Misoprostol

Mifepristone, followed at least 24 hours later by misoprostol administered vaginally, is effective in terminating pregnancy in the first trimester.

Abortifacient

Gastric ulcer

Misoprostol

- Inhibits secretion of HCl and pepsin, and enhances mucosal resistance.
- Useful in patients with gastric ulcer who chronically take aspirin.

التصحيح الجراحي، مثل دواء الـ Alprostadil الذي هو مشابه لـ PGE_1 .

○ ثالثاً: لتنشيط تجمع الصفائح:

مثل دواء الـ Epoprostenol (مشابه لـ PGI_2) كما يفيد في ارتفاع الضغط الرئوي الشديد.

○ رابعاً: للجهاز الهضمي:

مثل دواء الـ Misoprostol الذي يمنع تشكل القرحة المترافقة مع الـ NSAIDs.

○ خامساً: استخدامات عينية:

حيث يستخدم لعلاج الجلوكوما، مثل دواء Latanoprost المشتق من الـ $PGF_{2\alpha}$.

II. الليكوترينات A_4 Leukotrines

كما ذكرنا سابقاً (ص3)، تشمل الليكوترينات عدة أنواع هي:

- LTB_4 : الذي يعمل على مستقبلات نوعية، وهو عامل جذب كيميائي قوي للعدلات والبالعات في حالة الالتهاب، فهو وسيط مهم في الالتهاب.
- الـ Cysteinyl-leukotrines لها دور رئيسي في الربو، كما أنها توسع معظم الأوعية ماعدا الأوعية التاجية.
- LTD_4 و LTC_4 : تسبب تقلص العضلات الملساء القصبية.

والآن جدول بأهم الأدوية المقلدة Agonist والمعاكسة Antagonist للإيكوزانويدات:

| المقدرات | | المعاكسات | |
|--------------|-----------------------|-------------|--------------|
| اسم الدواء | وظيفته | اسم الدواء | وظيفته |
| Misoprostol | مشابه PGE_1 | Montelukast | مثبط LTD_4 |
| Dinoprostone | مشابه PGE_2 | Zafirlukast | مثبط LTD_4 |
| Alprostadil | مشابه PGE_1 | Zileuton | مثبط LOX |
| Epoprostenol | مشابه PGI_2 | NSAIDs | مثبط COX |
| Latanoprost | مشابه $PGF_{2\alpha}$ | | |

البراديكينين Bradykinin

- ✓ هو أحد الـ Autacoids، وهو أيضاً أحد الكينينات الموسعة للأوعية الدموية.
- ✓ ينشأ من الكينينوجين Kininogen (داخلي)، تحت تأثير العديد من الأنظيمات مثل الكالكرين Kallikreins.



✓ يتعطل بواسطة أنزيمات نوعية : تدعى كينيناز Kininase.

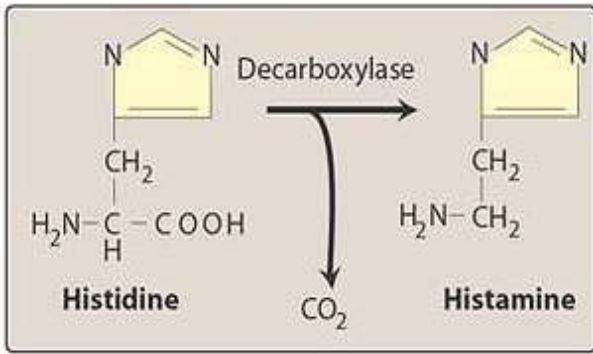
✓ له مستقبلاته الخاصة B₁-B₂.

تأثيراته على الجسم:

- i. موسع وعائي ((وهو التأثير الأهم)): يرجع تأثيره جزئياً لتوالد البروستاسيكلين PGI₂ وتحرر أوكسيد الآزوت NO .
- ii. زيادة نفوذية الأوعية الدموية، بسبب التوسع الوعائي الحاصل، والذي بدوره أدى لفتح المسامات في الوعاء، مؤدية في النهاية إلى حدوث تسريب للبروتينات والسوائل للخارج مسببة ما يدعى بالوذمة (Oedema).
- iii. عامل قوي محرض للألم، ويتأيد (يتأزر) هذا الفعل بواسطة البروستاغلاندينات PGs.
- iv. يقلص العضلات الملساء في الرحم، الأمعاء، القصبات.
- v. له دور في الالتهاب.

الهيسنامين Histamine

- ✓ هرمون موضعي (هو أيضاً من الـ Autacoids)، كما أنه أمين حيوي يتوسط العديد من الأفعال الخلوية.
- ✓ يتحرر نتيجة تخرب الخلايا الناجم عن البرد أو الالتهابات الجرثومية أو لسعة الحشرات أو الرضوض أو مضاد حيوي مثل البنسلين أو تناول أطعمة معينة أو تفاعلات التحسس.
- ✓ يصطنع في العديد من الأنسجة ويتركز بشكل رئيسي في الرئة - الجلد - المخاطية المعدية المعوية - الخلايا البدينة - الأسسات - عصبونات معينة في الجهاز العصبي المركزي (CNS) حيث يكون وجوده في الدماغ بكميات صغيرة مقارنة مع النسيج الأخرى.



- ✓ يتشكل من الحمض الأميني الهيستيدين
- Histidine بواسطة نزع الكربوكسيل بتأثير أنزيم هيستيدين دي كابوكسيلاز .
- ✓ يستقلب بواسطة أنزيمات الأمين أوكسيداز إلى المستقلب الرئيسي حمض الإيميدازول أستيك .
- ✓ يمكن كشف زيادة إنتاج الهيستامين في الجسم من قياس المستقلب في البول .

✂ السبل الهيستامينرجية Histaminergic Pathways:

تتوضع في منطقة صغيرة من تحت المهاد تعبر حزمة العصبونات وسط المخ الأمامي إلى مناطق أكبر من القشرة والمخ المتوسط.

✂ المستقبلات الهيستامينية:

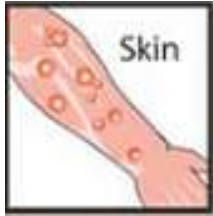
هذه المستقبلات هي H₁ - H₂ - H₃، وتم مؤخراً اكتشاف مستقبل جديد مازال قيد الدراسة هو H₄، وهي جميعها من نمط المستقبلات المرتبطة بالبروتين G ولها التأثيرات التالية:

1. تأثير منبه (H₁) وذلك بتحريض الفوسفوليپاز C الذي يؤدي لزيادة تشكل DAG (دي أسيل غليسيرول) و IP₃ (إينوزيتول ثلاثي الفوسفات) الذي بدوره يؤدي لزيادة تركيز الكالسيوم.
2. تأثير منبه (H₂) بآلية أخرى هي تشكيل cAMP.
3. تأثير مثبط (H₃) الذي يعمل كمستقبل ذاتي (أي يتواجد على العصبون ماقبل المشبك)، فتنبهه يؤدي إلى التقليل من تدفق الكالسيوم بالتالي تثبيط تحرر الناقل العصبي.

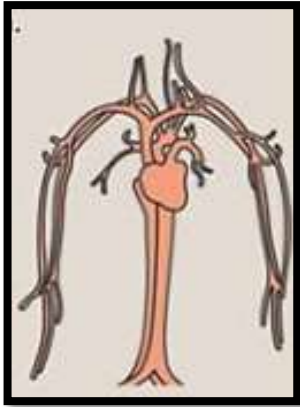
تواجد المستقبلات الهيستامينية H₁-H₂-H₃:

- ✗ H₁: العضلات الملساء ((قصية - وعائية..)) - الخلايا الظهارية لبطانة الأوعية - الدماغ.
- ✗ H₂: في الخلايا الجدارية للمعدة والتي لها دور بزيادة إفراز HCl - العضلة القلبية - الخلايا البدينة - الدماغ .
- ✗ H₃: الدماغ.

تأثيرات الهيستامين:

مستقبلات H_1 :

- مستقبلات تتوسط عملية الالتهاب والتحسس.
- يعزز التوسع الوعائي بإطلاق NO من البطانة الوعائية، الذي يحرض إنتاج الغوانوزين أحادي الفوسفات cGMP فيسبب احمرار الوجه وحرارة ووهج.
- زيادة النفوذية الشعرية للمنطقة المجاورة بالتالي وذمة موضعية .
- تقلص العضلات الملساء القصية والمعوية.
- تنبه النهايات العصبية الحسية وتسبب الشعور بالحكة والألم.

مستقبلات H_2 :

- ✓ منبه قلبي : يحسن تدفق الكالسيوم فيؤدي لزيادة القلوصية (التقلص).
- ✓ يتوسط الإفراز الحمضي من الخلايا الجدارية في المعدة.
- ✓ ينقص تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة بتأثير التلقيح الراجع السلبي.

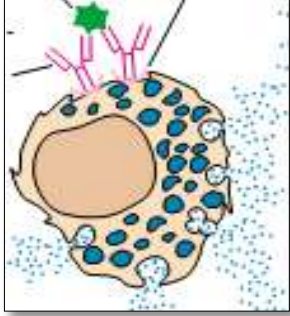
دور الهيستامين في حالات الإلتهاب التحسسي:

المستضد Antigen ((المادة المثيرة للحساسية)) تنبه خلايا ماست (Mast Cell) و الأسسات على إفراز الهيستامين، فيرتبط مع المستقبلات H_1 على خلايا العضلة الملساء الوعائية مما يؤدي إلى توسع الأوعية، وزيادة تدفق الدم الموضعي، وزيادة نفوذية الأوعية وتسرب البروتينات والسوائل للخارج مؤديا لحدوث:

- الإستجابة الثلاثية التي تشمل وذمة (انتباج) - وهج - احمرار الجلد.
- ويعتبر الوهج و الاحمرار علامة مميزة لحصول حساسية بالهيستامين عند إجراء اختبار التحسس للبسنلين.
- بالإضافة لما سبق تحدث الحكة.
- وفي حالات التهاب الأنف التحسسي: عطاس - سيلان أنف - دموع.

الصدمة التأقية (Anaphylactic Shock):

✓ وهي هبوط ضغط مفاجئ وشديد بسبب توسع الأوعية الدموية (نتيجة لتأثير الهيستامين).



✓ الآلية: المستضد Antigen الذي يتوزع جهازياً عن طريق الحقن

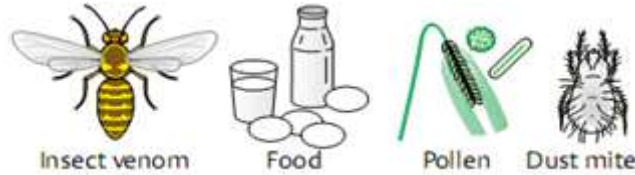
الوريدي أو الإمتصاص للدوران ينبه الخلايا البدينة Mast Cells والأسكات على إفراز الهيستامين في جميع أنحاء الجسم، مما يؤدي لتوسع الأوعية جهازياً بالتالي انخفاض هائل ومفاجئ في ضغط الدم وحدث الصدمة التأقية.

✓ العلاج الإسعافي: الإبينفرين أو الأدرينالين وريدياً IV لأن له تأثيرات معاكسة على

العضلة الملساء (يؤدي لتقلصها بالتالي زيادة ضغط الدم).

✓ الأعراض المترافقة مع التحسس والصدمة:

- تقلص القصبات .
- تحريض الإفرازات .
- توسع وزيادة نفوذية الأوعية الشعرية .
- تنبه النهايات العصبية الحسية (الألم والحكة).



I. مضادات الهيستامين 1 (Anti H₁):

✗ هي حاصرات تنافسية على المستقبل H₁ (تنافس الهيستامين على الـ H₁).

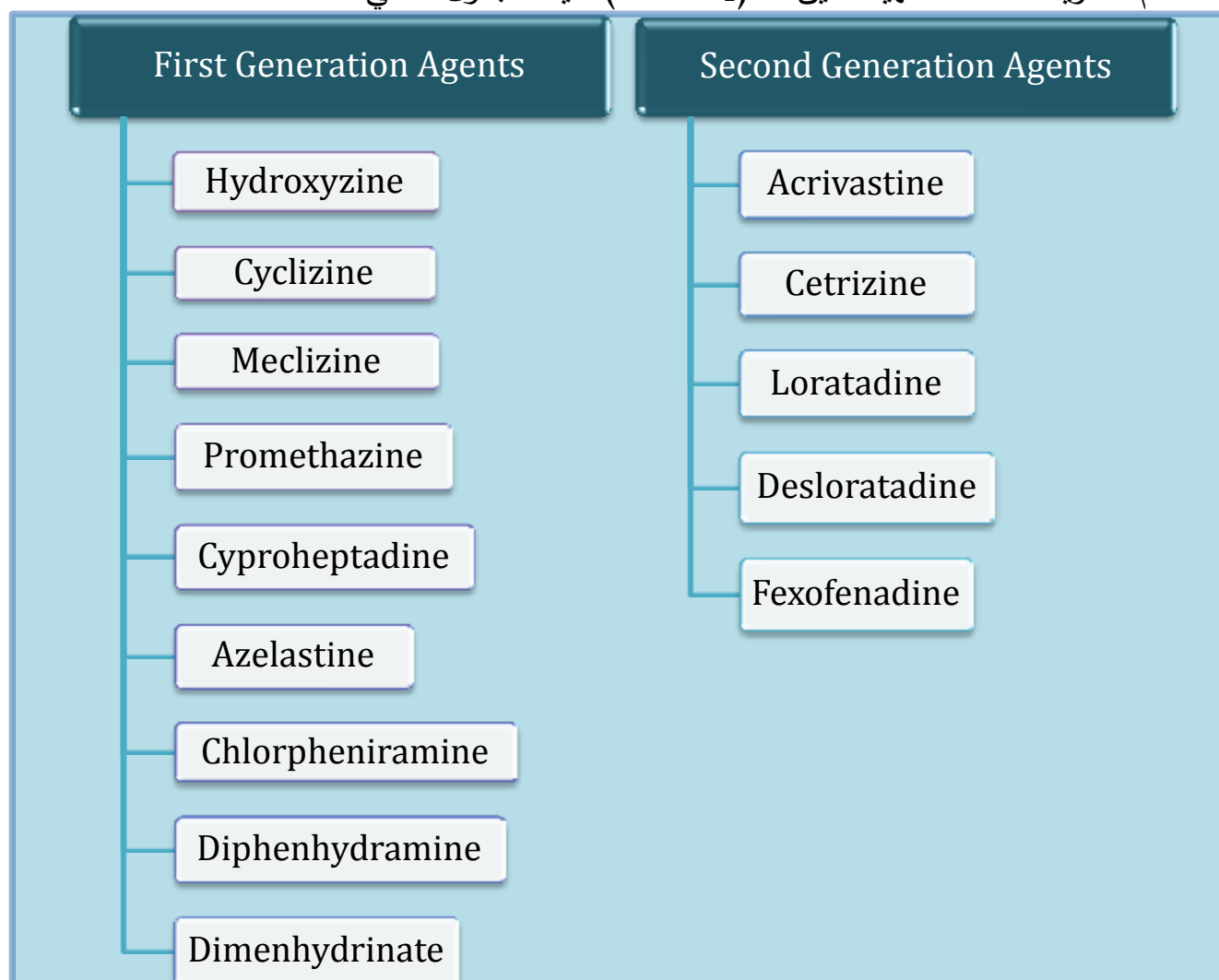
✗ الجيل الأول (First Generation): يعبر الجملة العصبية المركزية و يسبب التركين.

✗ الجيل الثاني (Second Generation) أقل انحلالاً في الدسم ولا يعبر الـ BBB فليس لها

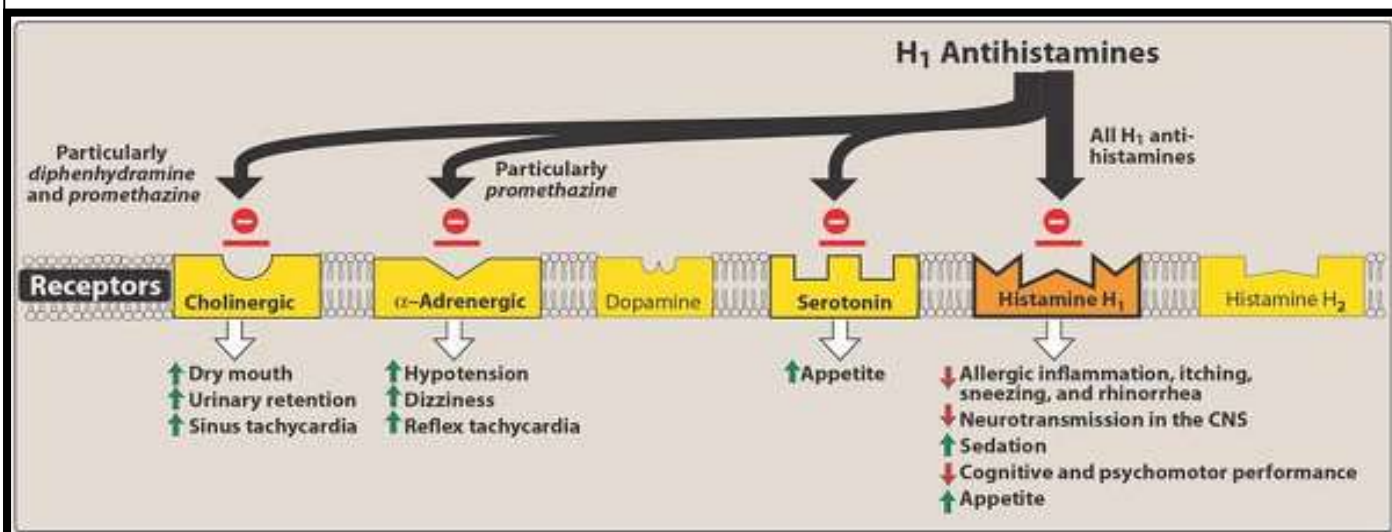
تأثير مركن.



☒ أهم الأدوية المضادة للهستامين 1 (Anti H₁) لدينا الجدول التالي:



☒ تتؤثر هذه الأدوية أيضاً على مستقبلات أخرى مثل (M, α) مؤدية إلى التأثيرات الجانبية (المخطط التالي للاطلاع)



✍ الاستخدامات العلاجية لمضادات H1 :

- i. علاج حالات الأرجية و الإلتهابية: التهاب الأنف التحسسي - التهاب الملتحمة - الشرى (Urticaria) - الحكة.
- ii. علاج الأرق : تستخدم أدوية الجيل الأول لأنها تملك تأثيرات مركنة قوية مثبطة لل CNS مثل ال Diphenhydramine - Doxylamine
- iii. مضادة للقيء.



مضادة لدوار وغثيان السفر Motion Sickness، عبر تثبيط الإشارات الهيستامينرجية من النواة الدهليزية إلى مركز الإقياء في النخاع المستطيل.

مضاد لحالات الغثيان المرتبطة بالمعالجة الكيميائية عبر المستقبل الكيميائي (CTZ) (Chemoreceptor Trigger Zone) في منطقة الزناد.

من الأمثلة على الأدوية المستعملة لهذا الغرض:

Promethazine و Cyclizine و Hydroxyzine و Meclizine و Diphenhydramine و Dimenhydrinate.

✍ الحركية الدوائية لمضادات الهستامين H1:

- امتصاصها الفموي جيد وتصل مستويات المصلية ذروتها بعد 1 إلى 2 ساعة من الإعطاء.
- متوسط عمرها النصفى 4 - 6 ساعات.
- تستقلب بواسطة السيتوكروم P450 الكبدية.
- يطرح دواء السيتريزين Cetrizine بكميات كبيرة وبدون تغير بالبول.
- يطرح الفيكسوفينادين Fexofenadine بكميات كبيرة وبدون تغير بالبراز. (الوحيدين اللذين يطرحان دون تغيير - استقلابهما قليل جداً -).

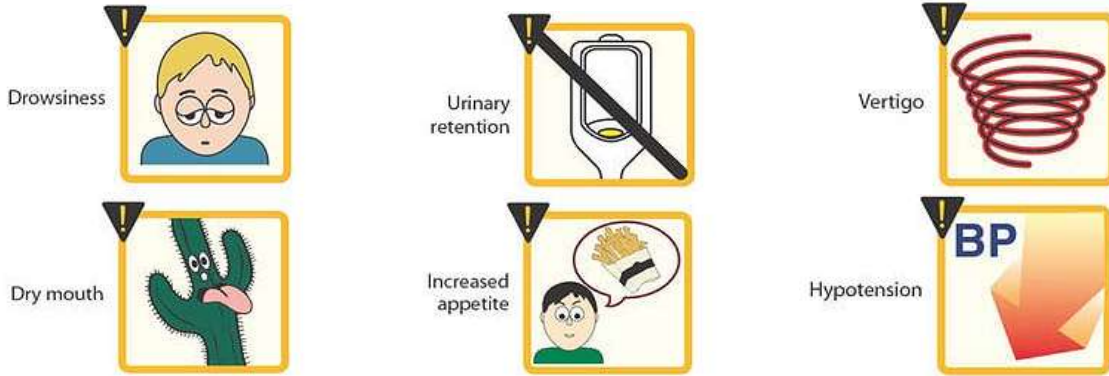
✍ الآثار الجانبية لمضادات الهستامين H1:

- يتفاعل مع المستقبلات المسكارينية M و α و السيروتونية:
- مما يؤدي إلى التركين - الطنين - التعب و الارتعاشات.

• تأثير مضادات كولين:

(توسع الحدقة - جفاف الفم والأنف - تشوش الرؤية - جفاف الفم والأنف - تشوش الرؤية).

• سمية قلبية وسمية هضمية.



✍ التداخلات الدوائية لمضادات الهستامين H1:

زيادة تأثير جميع المثبطات العصبية المركزية بما فيها الكحول .

لا تعطى مع مثبطات MAO بسبب تفاقم التأثيرات المضادة للكولين.

II. حاصرات مستقبلات الهستامين H₂ (Anti H₂):

✓ حاصرات تنافسية على المستقبلات الموجودة في الخلايا الجدارية المعدية بالتالي فهي تثبط إفراز HCl المعدي.

✓ تستخدم لمعالجة القرحة الهضمية.

✓ من الأمثلة عليها:

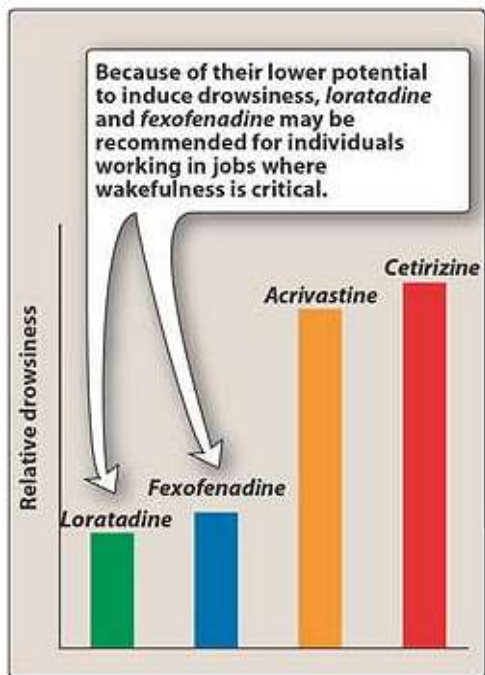
سيميتدين Cimetidine

رانتيدين Ranitidine

فاموتيدين Famotidine

وسنمر عليها بالتفصيل لاحقا.

يوضح الشكل المجاور الفرق بين مضادات هستامين الجيل الثاني من حيث القدرة على إحداث النعاس ونلاحظ أقلها للوراتادين (يعني للكلاريتين كاسم تجاري)



لمن لديه استفسار أو ملاحظة حول المحاضرة الرجاء إرسال رسالة إلى البريد الإلكتروني:
ToppHamra.team@gmail.com

ولمتابعة آخر أخبار الفريق والمحاضرات الرجاء زيارة صفحتنا على الفيسبوك:
facebook.com/TopPharmaTeam

Done by: Amira – Eyad

